

**Lélegeztetés és tüdővérülés.
Tüdővédelem az aneszteziológiai és intenzív terápiás gyakorlatban.**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Kecskés Gabriella



Témavezető: Prof. Dr. Molnár F. Tamás
Programvezető: Dr. Szántó Zalán
(2020-2023. Prof. Dr. Molnár F. Tamás)
Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Pécsi Tudományegyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Általános Orvostudományi Kar

2024

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	2
1. Bevezetés	3
2. Célkitűzések.....	4
3. Alapvetés: a lélegeztetés okozta tüdőszérülés	5
4. Történeti gyökerek: tüdőműtét intubáció nélkül.....	9
4.1 Sándor István	9
4.2 Áthatoló mellkasi sérülés műtéte thoracotomiából, 1908	9
4.3 Infúziós pumpa, negyven évvel a „feltalálás” előtt, 1934	9
4.4 1908-1934-2024.....	10
5. Klinikai tanulmányok: tüdő és pleuraúr.....	10
5.1. Video asszisztált mellkasi műtét dupla lumenű tubus intubációval (VATS-SVI).....	10
Betegek és módszer.....	11
Eredmények	12
Megbeszélés.....	13
5.2. Légmell és mediastinalis levegőgyülem a COVID-19 fertőzés miatt lélegeztetett betegeknél.....	14
Betegek és módszer.....	14
Eredmények	15
Megbeszélés.....	17
6. Az értekezésben tárgyalt kérdések összefüggései.....	19
7. Megállapítások.....	20
8. Tudományos közlemények jegyzéke	21
8.1. Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények	21
8.2. További tudományos közlemények.....	21
8.3. Előadások.....	21

Rövidítések jegyzéke

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectral Index
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computer Tomography
EC _{CO2} R	Extracorporeal carbon dioxide Removal
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EESZT	Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
EtCO ₂	End-tidal carbon-dioxide
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
FRC	Functional Residual Capacity
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
HPV	Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction
LMA	Laryngeal Mask Airway
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NITS	Non-intubated Thoracic Surgery
NIV	Non-invasive Ventilation
NIVATS	Non-intubated Video-assisted Thoracic Surgery
OLV	One Lung Ventilation
P-SILI	Patient Self-inflicted Lung Injury
PAEOK	Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház
PaO ₂	Partial Pressure of oxygen
pCO ₂	partial pressure of carbon dioxide
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
pH	potential of hydrogen
PM	Pneumomediastinum (mediastinal emphysema)
pO ₂	partial pressure of oxygen
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PPC	Postoperative Pulmonary Complication
PTE-ÁOK	Pécsi Tudományegyetem - Általános Orvostudományi Kar
PTX	Pneumothorax
RATS	Robotic-assisted Thoracic Surgery
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2
TCI	Target Controlled Infusion
TOF	Train-of-Four
V-V ECMO	Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation
V/Q	ventilation to perfusion
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
VATS-SVI	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery-Spontaneous Ventilation Combined with Double Lumen Tube Intubation
VILI	Ventilator Induced Lung Injury
V _t	tidal volume
χ^2	Chi-Square(test)

1. Bevezetés

Kutatási programomban a pozitív nyomású lélegeztetés okozta tüdőkárosodás problémájával foglalkoztam az aneszteziológia és az intenzív terápia egy-egy speciális területén. A jelen klinikai gyakorlat vizsgálata során a történeti gyökerek idevágó tanulságait is kerestem. Értekezésem célja, hogy megpróbálja feloldani a vizsgált konkrét kérdésekben a kanonizált tudás (received wisdom) és a megfigyelt és elemzett klinikai tapasztalat közti vélt vagy valós ellentmondásokat.

Az aneszteziológia és intenzív terápia központi törekvése a szöveti oxigenizáció biztosítása, minden kritikus állapot rendezhetőségének feltétele. Az első lépés az oxigénfelvétel, célszerve a tüdő. Elégtelen működésén oxigén terápiával, illetve mesterséges lélegeztetéssel próbálunk javítani. A pozitív nyomású lélegeztetés az élettanitól eltérő módon biztosítja a gázcserét. A tüdőkárosítás veszélyét alkalmazása kezdeteitől felismerték. A hirtelen fellépő és azonnali állapotromlást okozó, nyilvánvaló szövődmények mellett (pneumothorax, mediastinalis emphysema) egyre többet tudunk a sejtszintű ártalmakról. Az okokról, minimalizálásuk lehetőségeiről szóló kutatásoknak a COVID-19 pandémia (2019-23.) különös súlyt adott.

A mellkassebészeti anesztézia a légútbiztosítás és az egytüdős lélegeztetés (One Lung Ventilation, OLV) miatt különösen magas rizikót jelent az akut tüdőkárosodásra és a légúti szövődmények kialakulására. A maximálisan tüdőkímélő lélegeztetési mód és a megfelelő gázcsere biztosítása között kell egyensúlyt találni. Az eddig feltáratlan orvostörténeti és a jelenkori gyakorlatot például véve, saját betegeinknél vizsgáltuk, hogyan alakul a betegek gázcsereje, légzésmechanikája egy újonnan kidolgozott mellkassebészeti beavatkozás, a dupla lumenű tubussal, spontán légzésben végzett video asszisztált thoracotomia egyes fázisaiban (VATS-SVI).

A gépi lélegeztetés mellett bekövetkezett barotrauma a COVID-19 pandémiában szokatlanul nagyszámú és súlyosságú intrapleurális komplikációt okozott. Klinikai tapasztalataink és a barotraumáról alkotott eddigi elképzelések közötti ellentmondás indított a kérdés mélyebb kutatására.

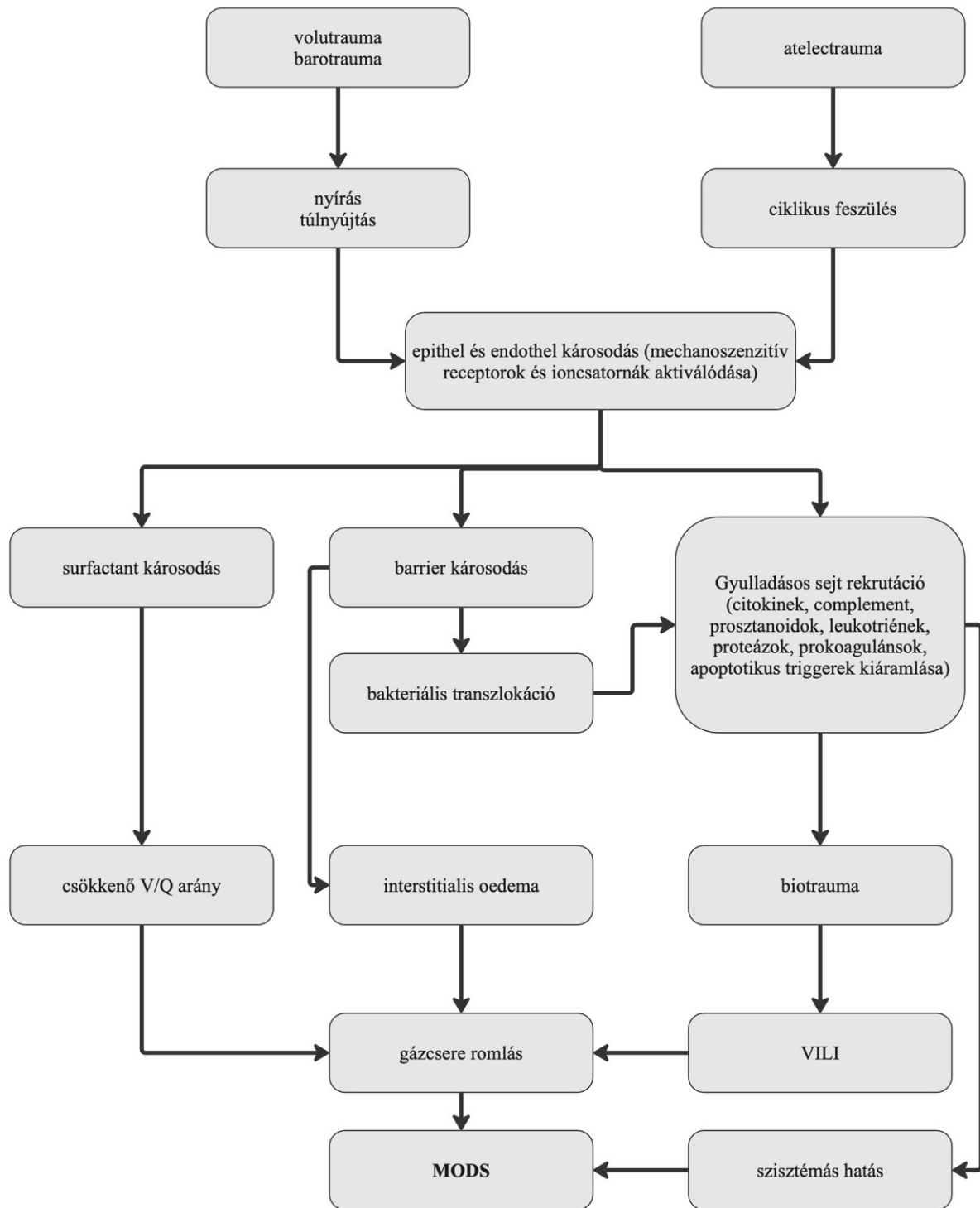
2. Célkitűzések

Az értekezés körében az alábbiakra kerestem választ:

1. A mellkassebészeti műtétek anesztéziája az intubáció és pozitív nyomású lélegeztetés érája előtt milyen módszerekkel és eredménnyel történt? A múlt gyakorlata milyen tanulságot kínál napjainkban?
2. Hogyan alakul a légzésmechanika és a gázcsere oldalfekvésben, nyitott mellkas és légköri nyomásviszonyok mellett, kontrollált lélegeztetésből asszisztált lélegeztetésen át a spontán légzésig? Milyen paraméterek alapján határozható meg a betegcsoport, amelynél biztonsággal alkalmazható a VATS-SVI technika?
3. Van-e különbség a pneumothorax (PTX) és a pneumomediastinum (PM) előfordulásában COVID-19 pneumoniában aszerint, hogy eredetileg ép, illetve károsodott tüdőjű-e a beteg? Kockázati elem a már eleve meglévő tüdőkárosodás?
4. A tüdőállomány megelőző kórformái miként befolyásolják a kimenetelt?
5. A barotraumához köthető PTX és PM milyen módon hat a kimenetelre?
6. A COVID-19 okozta légzési elégtelenségben a lélegeztetési taktika megválasztása milyen mértékben befolyásolta a kimenetelt?

3. Alapvetés: a lélegeztetés okozta tüdő sérülés

A művi lélegeztetés okozta tüdő sérülés a mechanikai károsodás által beindított gyulladásos válaszreakció, mely megnövekedett alveolaris permeabilitást, alveolaris és interstitialis oedemát, alveolaris bevérzést, hyalinmembrán kialakulást, surfactant károsodást és következményes alveolaris kollapszust okoz. Hajlamosító tényező a súlyos alapbetegség (szepszis, polytraumatisatio, időben, illetve szöveti volumenben kiterjesztett műtéti beavatkozás), mely az immunrendszert már eleve fokozott működésre készítette. A mechanikai károsodást okozó fő mechanizmusok a volutrauma, a barotrauma, az atelectrauma és a biotrauma. A lélegeztetés okozta tüdő károsodás (Ventilator Induced Lung Injury, VILI) a lélegeztetőgép okozta tüdőszöveti terhelésből és a tüdőszövet válaszreakciójából áll össze. A tüdőszövetet érő terhelést leírhatjuk, mint mechanikai energiát, melynek időegységre vetített értéke a mechanikai erő. A lélegeztetőgép felől a volumen, a nyomás, az áramlás és a légzési frekvencia, a tüdő felől a gázcsereben résztvevő tüdőszövet mennyisége, inhomogenitása, a légutakban ébredő feszülés, illetve feszültség és ezek rátája, azaz változásuk időegységre vetített aránya játszik szerepet. A tüdő károsodás a lélegeztetés előtt ép tüdőszövetet éppúgy érheti, mint a korábban károsodott, eleve beteg parenchymát. Utóbbi esetén, teoretikus megfontolás alapján súlyosabb károsodást várunk. A VILI nemcsak gázcsere zavart okoz, de többszervi elégtelenség (Multi Organ Dysfunction Syndrome, MODS) triggerként vagy részeseként emeli a lélegeztetett betegek morbiditását és mortalitását. A tüdőt is magába foglaló MODS-hoz vezető lehetséges okok és összefüggéseik szemléltetésére az alábbi ábrát szerkesztettem.



A VILI és a MODS kialakulásának patomechanizmusa

A lélegeztetéssel összefüggő tüdősrülés keletkezésének patomechanizmusai egyúttal kínálják a csökkentés lehetőségét is:

1. tüdőprotektív lélegeztetés

- légzési térfogat csökkentése
- munkanyomás csökkentése
- „nyitott tüdős lélegeztetés”: alveolus toborzás és PEEP
- légzésszám optimalizálása

Az egyes elemek magukban nem, csak együttes alkalmazásuk révén ígérenk kedvezőbb eredményt.

2. spontán légzés megtartása

2.1. A megtartott spontán légzés, azaz a rekeszizom működés megőrzésének előnyei:

- a dependens tüdőterületek jobb ventilációja
- az atelectasia hajlam megelőzése
- a mucociliaris funkció megtartása
- magasabb funkcionális reziduális kapacitás (FRC)
- megtartott hypoxiás pulmonalis vasoconstrictió (HPV) reflex
- hátrányos haemodinamikai következmények enyhítése

Ezek együttesen kedvezőbb ventiláció/perfúzió (V/Q) arányt, végsősoron jobb gázcserét eredményeznek és csökkentik a posztoperatív pulmonalis komplikációk (PPC) esélyét.

2.2. A spontán légzés megőrzésének lehetséges hátrányai:

2.2.1. Műtéti körülmények közt

- a helyileg megemelkedett transpleuralis nyomás a ventilációban heterogenitást okozhat, eltérő időállandójú alveolusokkal, következményes okkult pendellufttal
- a dorsalis tüdőterületeken a kis légutak ciklikus nyílása-záródása miatt bekövetkezhet atelectrauma
- a megnövekedett alveolo-capillaris gradiens interstitialis oedemára hajlamosít
- romló haemodinamika

- légzési paraméterek monitorozásának megbízhatósága csökken
- kritikus helyzetben a menekülési út (konverzió) nehézségei

Az anesztetikumok, különösen az opioidok, légzésdepressziót okozó hatását figyelembe kell venni. A neuromuscularis blokádnak hiányában, reziduális izomgyengeséggel nem kell számolni.

2.2.2. Intenzív osztályon

A súlyos ARDS kezdeti szakaszában a beteg nem-kontrollált belégzési erőfeszítése a megemelkedett transzpleuralis nyomások következtében akut tüdőkárosodáshoz vezethet (Patient Self-Inflicted Lung Injury P- SILI). A spontán légzés nem kívánatos ezért mély szedációra és izomrelaxációra is szükség lehet. Az izomrelaxáció következtében korán kialakul a légzési izomatrófia, nehezítve a lélegeztetőgépről történő leszoktatást. Mindenképp törekedni kell a spontán légzés megtartására.

3. Extrakorporális támogató kezelések

- Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO)
- Extracorporeal carbon-dioxide removal (ECCO₂R)

4. Történeti gyökerek: tudóműtét intubáció nélkül

4.1 Sándor István (Temesvár 1881-Budapest 1962)

Az anesztézia fejlődéstörténetéről szóló hazai irodalmat kutatva Sándor István két szempontból is úttörő jelentőségű szereplőnek bizonyult. Nem szerepel a Magyar Orvoséletrajzi Lexikonban, bár publikációi és az általa fejlesztett orvosi eszközök révén fontos szerepet játszott a magyar aneszteziológia és a sebészet fejlődésében egyaránt.

4.2 Áthatoló mellkasi sérülés műtéte thoracotomiából, 1908

Sándor István az Erdélyi Múzeum Egyesület Orvostudományi Szakosztályának ülésén ismertette a mellkasi lött seb, masszív tüdővérzés miatt végzett műtétsorozatot. Az anesztézia kloroform indukció után éter fenntartással, spontán légzésben történt. A szerző a világirodalom tizenharmadik esetleírását adta közre, melyben kitért a légköri viszonyok mellett nyitott mellkas kóréletteni problémájára: „A mellkas feltárása által létesített nyílt pneumothoraxtól nincs mit tartanunk, a mint azt König, Rehn és többen is hangsúlyozzák, még akkor sem, a mikor nem is áll valamely pneumaticus apparatus a rendelkezésünkre, mely a tüdő összeesését meggátolja.” A beteg meggyógyult, dacára a posztoperatív empyemának.

4.3 Infúziós pumpa, negyven évvel a „feltalálás” előtt, 1934

Európában az anesztézia és a sebészet fejlődése párhuzamos utakon járt, lévén, az úttörő aneszteziológusok a sebészek voltak. Martin Kirschner (1879-1942), számos műtéti eljárás kidolgozója, de egyben a sürgősségi és mentőellátás, az intenzív terápiás koncepció megteremtője és a modern anesztézia és fájdalomterápia alapelveinek lefektetője is volt. Javasolta az inhalatív anesztetikumoknak való hosszas kitettség elkerülését, melyet saját gyakorlatában a totál intravénás anesztézia és a regionális aneszteziológiai technikák kombinációjával valósított meg. Hosszabb műtétek anesztéziájához a narkózis fenntartására egy általa feltalált, óraműves infúziós pumpával adagolta a narkotikumot. Sándor István már a gróf Károlyi Sándor alapítványi kórház igazgatója és sebész főorvosaként Kirschner készülékét továbbfejlesztette. Az általa tervezett „automatikus fecskendő kinyomó” rugókkal és dugattyúkkal működött, mely egyszerűbb és olcsóbb volt az óraműnél. A pumpát egy mellékszárral egészítette ki, mely lehetővé tette infúzió vagy további gyógyszerek beadását is. Az altatószer és a morfium együttes alkalmazását nem tartotta szerencsésnek, mert „ezen szereknek hatása az életfontos központokra kellemetlenül összeadódhatik.” Ezért kombinálta

az általános anesztéziát és az érzéstelenítést. 1934-ben publikálta az Orvosi Hetilapban „Megjegyzések az evipan-natriumos altatásról és egy újmódszerű automatikus fecskendő kinyomó készülék leírása” című értekezését.

4.4 1908-1934-2024.

Ha a lőtt mellkasi sérülésről írt kazuisztikát és az intravénás anesztéziáról szóló beszámolót - benne a multimodális anesztézia gyakorlatát- együtt tekintjük, megláthatjuk az elmúlt 20 évben újra teret nyerő, nem intubált mellkasi műtétek (NITS) előképét.

5. Klinikai tanulmányok: tüdő és pleuraúr

5.1. Video asszisztált mellkasi műtét dupla lumenű tubus intubációval (VATS-SVI)

A minimális invazivitás és az ERAS elvek szellemében mára a mellkassebészetben is számos műtéti eljárás esetén gold sztenderddé vált a video asszisztált thoracoscopiás sebészet (VATS), mely mellé felsorakozik a robot asszisztált sebészet (RATS) is. Az 1980-as évek derekától a mellkassebészeti anesztéziában a dupla lumenű tubusokkal, vagy bronchus blokkerekkel kivitelezett egytűdős lélegeztetés (OLV), az izomrelaxáció és a kontrollált lélegeztetés a bevett gyakorlat. A tüdőprotektív lélegeztetés legfőbb nehézsége, hogy a teljes test gázcserejéhez szükséges légzési perctérfogatot egy tüdőnek kell biztosítania. Mindeközben a légzési térfogat és a FiO₂ nagysága egyenes arányban van a posztoperatív légúti komplikációk gyakoriságával. Az általános anesztézia egyéb szövődmény forrásait is megfontolva (légúti sérülés, a reziduális relaxáns hatás, a posztoperatív hányinger és hányás), felmerült az igény, hogy az anesztézia is legyen „minimálisan invazív”. Az egyik lehetséges megoldás az intubáció nélkül, megtartott spontán légzés mellett végzett műtét (Non-intubated Thoracic Surgery, NITS). Az anesztézia valamely regionális érzéstelenítési eljárás és intravénás szedáció kombinációja, oxigén szupplementációval. A NITS legfőbb kritikája a biztonságos légút hiánya. Ezt küszöbölte ki a Szegedi Tudományegyetem Mellkassebészeti Tanszékén Dr. Furák József és munkacsoportja. Új aneszteziológiai eljárásukban az uniportális VATS műtéthez a narkózis indukció és fenntartás TCI pumpával adagolt propofollal történik, rövid hatású nem depolarizáló relaxáns hatásban dupla lumenű tubussal intubálják a beteget, V. bordaközben intercostális blokádot, majd intrathoracalisán paravertebrális és n. vagus blokádot alkalmaznak. A műtét spontán légzés mellett zajlik. A VATS-SVI potenciális előnye, hogy a mellkasi műtétek mind

aneszteziológiai, mind sebészi szempontból minimálisan invazív módon történik. Sebészi oldalról, megtartott spontán légzés esetén, technikai nehézség lehet a mozgó rekesz. Aneszteziológiai oldalról veszély lehet a szedáció mértékével arányban álló légzésdepresszió és hipoventiláció, illetve a tubus ellenállása, mely megnövekedett légzési munkát, végsősoron szintén elégtelen légzési térfogatot eredményezhet.

Vizsgáltuk a VATS-SVI alkalmazhatóságát saját gyakorlatunkban (Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház) miszerint:

1. biztosítható-e elfogadható gázcsere körlevégőn, nyitott mellkas és spontán légzés mellett?
2. a légzésmechanikát jellemző és rutinszerűen monitorozható paraméterek alapján meghatározható-e, hogy a beteg alkalmas-e spontán légzés mellett végzett mellkasi műtétre?

Betegek és módszer

Az Egészségügyi Tudományos Tanács Regionális Kutatásetikai Bizottsága engedélye (Hivatkozási szám: 76-1-11/2022) után pilot vizsgálatot végeztünk. 2022. augusztus és október közt 13 beteget vontunk be.

Beválasztási kritériumok:

- elektív tüdőreszekció
- 18 év feletti betegek

Kizárási kritériumok:

- ASA IV stádium,
- az oldal szétválasztás után 90 %-nál alacsonyabb oxigén szaturáció
- a bármely okból bekövetkező haemodinamikai instabilitás

Aneszteziológiai kockázatbecslés: ASA I:1, ASA II:10, ASA III:2

Műtétek: szegment reszekció:1, lobectomia: 9, egyéb: 3.

Sztenderd eljárásként a műtét előtt 0,5 mg alprazolamot kapott a beteg. A narkózis indukciója és fenntartása 1 % propofollal történt, TCI üzemmódban, Marsh modell szerint, 2 perces indukciós idővel. Mivacurium 0,15 mg/tskg hatásban, dupla lumenű tubussal intubáltuk a beteget és a relaxánst nem ismételtük a műtét ideje alatt. A bemetszés előtt, ha nem volt kontraindikáció,

intravénásan 75 mg diclofenacot adtunk. Sebészi oldalon a mellkas megnyitásához intercostalis blokádnak, majd a bevezető szakban intrathoracalis paravertebralis és nervus vagus blokádnak történt, összesen 20 ml 0,5 % bupivacainnal. Ha narkózismélyítésre volt szükség, a propofol sebességét emeltük, illetve 50-100 µg fentanylt adtunk. Oldalszétválasztás után a dependens oldalon a lélegeztetés nyomás kontrollált, majd nyomás asszisztált módban történt, maximum 25 mbar csúcsnyomással, 5 mbar PEEP-pel, a FiO₂-t az artériás vérgáz alapján állítva be és normokapniára törekedve. A kielégítő spontán légzés visszatérése után 6 l/min O₂ szupplementációt alkalmaztunk.

Betegmonitorozás: EKG, pulzoximetria, kapnográf, invazív és noninvazív vérnyomás, izomrelaxáció monitorozás (TOF), alvás mélység mérés (BIS). A numerikusan megjeleníthető adatok 5 perces trendértékeit rögzítettük: tidal volumen, légzési frekvencia, perctérfogat, légúti középnyomás, légúti csúcsnyomás.

Prospektív adatgyűjtés: altatási jegyzőkönyv, artériás vérgáz

Gyűjtött adatok:

- első artériás vérgáz mellkas megnyitás után, oldalt fekvésben, kontrollált lélegeztetésben TOF 0 értéknél
- második artériás vérgáz TOF 0,8 értéknél
- harmadik vérgáz spontán légzésben, TOF 1 értéknél
- lélegeztetés paraméterei

Aneszteziológiai ellenőrzés: ébredés után és 16 órákor, külön tekintettel az éberségre és a fájdalomra VAS 1-10 pontrendszer alapján.

A három narkózis szakaszban nyert adatokat: légzési volumen, légzési frekvencia, légzési perctérfogat, légúti középnyomás, O₂ szaturáció, etCO₂, pCO₂, pH, páronként hasonlítottuk össze. Normalitás próba: Saphiro- Wilk teszt. Normális eloszlás esetén Student's t tesztet, nem normális eloszlás esetén Wilcoxon tesztet használtunk.

Eredmények

Az oxigenizáció tekintetében nincs statisztikailag különbség az anesztézia három fázisában. A perctérfogat, légzési térfogat, légzési frekvencia, ezzel összefüggésben az etCO₂, pCO₂, pH esetében szignifikáns az eltérés, azaz a perctérfogat csökkenése az etCO₂ és pCO₂ emelkedésével és pH csökkenéssel jár. Szintén szignifikánsan kisebb a légúti nyomás a spontán légzés irányába haladva.

A sebészi módszer minden esetben VATS-SVI volt, két esetben történt műtéttechnikai nehézség miatt konverzió nyitott thoracotomiába. Mind a 13 narkózis során eljutottunk az asszisztált/spontán ill. spontán légzésig. 5 alkalommal a spontán légzés nem volt kielégítő (alacsony tidal volumen, perctérfogat és szaturáció esés), ekkor a műtét végéig fenntartottuk az asszisztált lélegeztetést. A két műtéti konverzió során spontán légzés mellett is megfelelő volt a gázcsere. Haemodinamikai instabilitást nem tapasztaltunk, vasopressor igénye egy betegnek sem volt. Minden beteget a műtőben extubáltunk és a posztoperatív őrzőbe helyeztünk ki. A délutáni aneszteziológiai viziten VAS 3-nál nagyobb fájdalmat nem észleltünk, minden beteg éber volt, elkezdte az incentív spirometriás fizioterápiát. A műtét után 4-6 órával, majd az első posztoperatív napon mellkasröntgent végeztünk, mely minden esetben expandált tüdőt mutatott.

Megbeszélés

A minimálisan invazív VATS és RATS műtétek nem kivitelezhetők az operált tüdő összeajtése nélkül. Ez nem csak dupla lumenű tubussal vagy bronchus blokkerrel valósítható meg. Körülbelül negyed százada visszanyúltunk a történelmi gyökerekig, „újra felfedeztük” a nem intubált mellkasebészeti műtéteket. Túl a technikai aspektusokon, a pozitív nyomású lélegeztetés okozta potenciális tüdőkárosodás csökkenthetőnek tűnik.

A VATS- SVI egyszerre elégíti ki a biztonságos légút igényét és az operált tüdőfél összeesését. A sebész által végzett paravertebralis blokádnak a mellkasfal és a pleura érzéstelenítésével minimalizálja a műtét alatti intravénás major opiát igényt. A nervus vagus blokádnak kikapcsolja a köhögési reflexet, és blokkolja a mediastinalis szervek felől érkező mechanikai ingereket. Az intravénás szedációval kiegészítve együttesen alkalmasak arra, hogy a beteg mozdulatlan maradjon a műtét alatt. A dupla lumenű tubussal történő légútbiztosítás egyrészt biztonságot ad, miután szükség esetén a beteg légzését asszisztálni lehet, másrészt védi az ellenoldali légutakat az aspirációtól. A tüdőfelek egymástól elválaszthatók, ezáltal a légúti váladék vagy vér átcsorgása, de a paradox légzőmozgás kiváltotta pendelluft is megakadályozható. A dependens oldalon a megtartott rekeszizom kontrakció jobb ventilációt eredményez, tehát gázcsere szempontjából is optimálisabb megoldás a spontán légzés megtartása. Az anesztéziában minimum feltételként monitorozott beteg és lélegeztetési paraméterek, artériás vérgáz vizsgálattal kiegészítve, alkalmasak annak felismerésére, ha a beteg gázcsereje romlik és a spontán légzést asszisztálni kell.

A pilot tanulmány eredményei a módszer biztonságos alkalmazhatóságát az alacsony esetszám

mellett is támogatják és teoretikusan utat nyitnak az egyetemi centrumokon kívüli alkalmazás megfontolására is.

5.2. Légmell és mediastinalis levegőgyülem a COVID-19 fertőzés miatt lélegeztetett betegeknél

A SARS-CoV-2 okozta világitvárványban 2019 decemberétől az intenzív osztályokon szokatlanul nagy számban jelent meg- a légzési elégtelenség oka szempontjából homogén betegcsoportban- víruspneumonia okozta ARDS. A lélegeztetéssel összefüggésbe hozható szövödmények, mint a PTX, PM is gyakoribbá váltak. A necrotisalo vírusos tüdőgyulladás önmagában hajlamosít a pneumothoraxra és kézenfekvő lenne a feltételezés, hogy az eleve károsodott tüdővel élők esetében a kockázat még magasabb. Mind a másodlagos spontán bekövetkező, mind a gépi lélegeztetés szövödményének tartott légmell esetében a szakirodalom független rizikófaktornak tartja a krónikus obstruktív légúti betegséget (COPD) azzal együtt, hogy a légmell esélye arányosan nő az alapbetegség súlyosságával.

A SARS-CoV-2 pandémia második hullámában (2021) a Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház Központi Aneszteziológiai és Intenzív Osztályának betegeinél is tapasztaltuk az esetszám látványos növekedését. Köztük arányaiban többen voltak, akik eredetileg nem szenvedtek tüdőbetegségben. Megfigyelésünk és a szakirodalom között tapasztalható ellentmondás tisztázására összehasonlítottuk az eredetileg ép és a korábban már károsodott tüdőjű betegek kórlefolyását. Azt vizsgáltuk, hogy emelte-e a barotrauma kockázatát a már korábban is meglévő tüdőszövet károsodás.

Betegek és módszer

2020. március 1. és 2021. február1. között összesen 138 igazolt COVID-19 pneumoniás beteget kezeltünk osztályunkon. A Regionális Tudományos és Kutatás Etikai Bizottság engedélye alapján (No. 76-1-8/2021), a Helsink Deklaráció elveivel összhangban végeztük el a kezelésük során keletkezett adatok retrospektív analízisét. Az intenzív osztályos felvétel kritériumai: $PaO_2 < 65$ Hgmm vagy O_2 szaturáció $< 92\%$ reservoir-os O_2 maszk használata mellett, vagy hypotensio (artériás középnyomás < 70 Hgmm), vagy acidózis, vagy a rossz gázcsere következtében romló klinikai állapot. Ha a beteg tudata engedte és együttműködött, megkíséreltük a teljes arc (full face) maszkos gépi légzéstámogatást. 60/138 betegnek volt

korábban és/vagy a jelen felvételekor készült CT vizsgálata. A képeket három független vizsgáló elemezte. A vezető vizsgálati szempont a már meglévő tüdőszöveti károsodás, csúcsi bulla, bullosus emphysema, folyadékkal nem telt cysta, pneumatocele keresése volt. Súlyosság alapján három csoportba osztottuk az eleve parenchyma károsodásban szenvedőket az érintett tüdőfelület nagysága szerint. I. stádium:<10%, 10%<II. stádium<50%, III. stádium: > 50 %. A lélegeztetés közben kialakult PTX nagysága a parietális felszín viszonyában: 1. fokozat <20%, 3. fokozat totál vagy feszülő PTX, 2. fokozat a kettő közé kerülő esetek. Külön csoportot alkotott a pneumomediastinum. Kizártuk a centralis véna kanülálás közben kialakult iatrogén PTX-es eseteket. Az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térben (EESZT) és az intézmény által használt elektronikus adatbázisban áttekintettük a betegek kórtörténetét, különös figyelemmel a krónikus légúti betegségekre, pulmonológiai gondozásra.

Adatfeldolgozás: IBM SPSS 28 statisztikai software.

Kruskal-Wallis teszt: volt-e szignifikáns eltérés az eredetileg ép tüdőjű és az eleve károsodott tüdőjű betegek csoportjai közt a PTX/PM előfordulásában? Null hipotézis: az eleve károsodott tüdőjű betegek esendőbbek voltak a PTX/PM kialakulása szempontjából.

Spearman teszt: a meglévő tüdőkárosodás és a PTX/PM bekövetkezte közti kapcsolat.

Logisztikus regressziós analízis: kor, nem, meglévő tüdőpathologia, invazív és nem invazív lélegeztetés hatása a PTX/PM-re, mint kimenetelre.

Cox-regressziós analízis: hogyan befolyásolta a tüdőkárosodás a PTX/PM kialakulásáig eltelt napok számát?

Kruskall Wallis teszt: túlélés szempontjából volt-e különbség az eleve egészséges és a korábban már károsodott tüdőjű betegek közt?

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner páronkénti összehasonlítás: különböző súlyosságú krónikus tüdőbetegségben szenvedők túlélésének összevetése.

Mann-Whitney U teszt: barotrauma túlélésre gyakorolt hatása.

Log rank teszt: nem invazívan és invazívan lélegeztetettek medián túlélésének összehasonlítása.

Eredmények

A 60 betegből 44 intubálva és kontrolláltan, 16 full face maszkkal és asszisztáltan volt lélegeztetve. Összesen 13 beteg esetében alakult ki pneumothorax vagy pneumomediastinum. A nők és férfiak átlag életkora hasonló volt (66, illetve 65 év). Az eleve károsodott tüdő gyakoribb volt az idősebb betegek esetében (70 év). A korábbi negatív CT lelettel bírók

átlagéletkora 64 év volt. A kontrolláltan lélegeztetettek átlagéletkora 67 év volt, az asszisztáltan lélegeztetettek átlagban fiatalabbak voltak (61 év).

Ha a PTX/PM előfordulásának gyakoriságát vettük a kor függvényében, csökkent a különbség: 66 év volt az átlag életkor a PTX/PM csoportban, 65 év volt a barotraumat nem szenvedetteknél. A különbség nem szignifikáns. Összesen 17 beteg CT-jén találtunk tüdőkárosodást, 15 férfi és 2 nő volt közöttük. Ez a különbség azzal magyarázható, hogy a vizsgálatba több férfit tudtunk bevonni, mint nőt.

Az összes lélegeztetett COVID-19 betegnél a PTX/PM előfordulása 27,3 % volt. Az eleve károsodott tüdőjűek esetén 58,8 % szorult intubációra és kontrollált lélegeztetésre és csak 17,6 %-ban alakult ki PTX/PM. Ezzel szemben az eredetileg egészséges tüdőjűek közül 79,1 % volt invazívan lélegeztetve és 23,3 %-ban alakult ki barotrauma. A PTX és pneumomediastinum az eredetileg egészséges tüdőjű betegek esetén 23,25 %-ban, míg az eleve károsodott tüdőjűeknél 17,64 % -ban fordult elő.

A Kruskal-Wallis teszt szerint nem volt különbség abban, hogy az eleve károsodott tüdőjű betegekben milyen kiterjedésű PTX vagy pneumomediastinum alakult ki.

A Spearman korreláció szerint nem volt összefüggés az eleve meglévő tüdőkárosodás és a barotrauma különböző fokozatainak kialakulása közt.

A Cox regresszió nem mutatott statisztikai összefüggést az eleve meglévő tüdőkárosodás és a barotaruma kialakulása közt.

A logisztikus regressziós analízis nem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést külön-külön a változók (a kor, nem, lélegeztetés módja és az eleve meglévő tüdőkárosodás mértéke) és a PTX/PM, mint kimenetel között. A modell prediktív értéke 78,3 % volt ($p < 0,001$).

A túlélésben nem volt különbség az eleve egészséges tüdőjű és a korábban már károsodott tüdőjű betegek közt (37,20 % versus 35,29 %; Kruskal-Wallis teszt: $\chi^2 = 3,281$, $p = 0,350$). Ez akkor is igaz volt, ha a különböző mértékben károsodott tüdőjű betegek túlélését vetettük össze egymással.

A PTX vagy pneumomediastinum kialakulása nem rontotta a túlélést (Mann-Whitney U teszt: $U = 235,500$, $p = 0,127$).

Az invazívan lélegeztetett csoport medián túlélési ideje szignifikánsan hosszabb volt, mint a nem invazívan lélegeztetett csoporté, 22 nap vs. 12 nap. Nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport medián exit napjai között: 13 vs. 17 nap.

Megbeszélés

Nem igazolódott a szakirodalom alapján felállított nullhipotézisünk, mely szerint összefüggés lenne a lélegeztetésre szoruló COVID-19 pneumoniás betegeknél bekövetkezett barotraumák és a COVID-19 infectio előtt eleve meglévő tüdőkárosodás között. Más megfogalmazásban: a károsodott tüdőszövet, úgyis mint a bullosus emphysema, pneumatocele nem jelentett fokozott kockázatot COVID-19 pneumoniában a barotraumára.

A spontán keletkező PTX általában a tüdő csúcsi része felől indul és terjed a laterális felszín felé. A háttérben gyakran csúcsi bullosus elváltozás igazolható, ezért adódna a kettő közt az ok-okozati összefüggés. Virális pneumonia okozta PTX-ben egyéb keletkezési mechanizmus is lehetséges, a megemelkedett transpulmonalis nyomás mellett. Ezt támogatja az a klinikai megfigyelés is, mely szerint mellkasi drainage alkalmával csak minimális levegőkiáramlást tapasztalunk és a drainage-t követően a tüdő expanziója nehezen, vagy egyáltalán nem történik meg. A tüdőállomány konzolidációja következtében „zsugorodó” parenchyma nem tölti ki a mellüreget.

Két, egymást nem kizáró magyarázat adódik arra, miért nem hajlamosít az eleve károsodott tüdőparenchyma barotrauma kialakulására. A mechanikus megközelítés szerint a gyulladt szövetekben a fibroticus komponensek aránya megnő, ami „védelmet” jelenthet a megnövekedett transpulmonalis nyomással szemben. Hasonló jelenséget igazoltak kísérletes úton a májcirrhosisban szenvedők tompa hasi sérülése esetén.

A másik lehetséges magyarázat szerint a PTX keletkezésének eddig ismert mechanizmusából kell kiindulnunk. Hagyományosan a bullosus tüdőszövetet fedő visceralis pleurát tartjuk gyenge pontnak, nem véve tudomást arról, hogy kísérletes körülmények közt igazolható volt, hogy a bulla rupturájához legalább 1938 vízcmm-es nyomás szükséges. A COVID-19 pandémia második hullámában a sebészileg reszekált bullosus tüdőrészek, és a COVID-19 pneumoniában elhunyt betegek tüdőszövetének mikroszkópos képe ugyanúgy, mint más necrosist okozó gyulladás esetében, a capillarisok falában microthrombosist és érfalmegvastagodást mutat. Apró bullák keletkeznek, melyek necrotisált falán át a tüdő interstitiumába jutó levegő a Macklin effektus alapján a peribronchovasculáris térben terjed tovább, így okozva PTX- et vagy PM-et.

Bármilyen mechanizmussal is alakul ki levegőgyülem a pleuraürben, leszámítva a Grade 3 PTX-t, a pleuropneumonia kipányvázza a tüdő laterális felszínét. A mediastinum felé a szívben és a nagy erekben áramló vér mikrorezgések révén megakadályozza az addhéziók kialakulását,

lehetővé téve körülírt levegőgyülemek kialakulását. Asszisztált spontán légzés mellett magas a beteg által előidézett tüdőkárosodás esélye. A sejtközi mátrix, vagy a capillaris fal destrukciójához a transpulmonalis nyomás nagymértékű ingadozása is hozzájárul. Elvileg nem számít, hogy ezt az ingadozást a beteg fokozott légzőmunkája, vagy a lélegeztetőgép által generált külső erő okozza. Számtalan, spontán légzés mellett kialakult PTX-ről, pneumomediastinumról született beszámoló. A tüdőprotektív lélegeztetés kívánalmainak nem megfelelő gépi lélegeztetés tehát már ez alapján sem elégséges magyarázat a légmell kialakulására. Adódna a feltételezés, hogy az eleve károsodott tüdőszövet hajlamosító tényező lehet. Betegeinknél az ellenkezőjét figyeltük meg. Paradox módon az eredetileg egészséges tüdőjű betegek szerepeltek nagyobb gyakorisággal a barotraumát szenvedettek között. Igazolva látjuk, hogy a COVID-19 vírus pneumóniát kísérő pneumothorax és pneumomediastinum elsődlegesen az infectio és nem a gépi lélegeztetés következménye. Az invazívan és nem invazívan lélegeztetett betegcsoportok túlélését összehasonlítva az előbbieknél median túlélése szignifikánsabb volt. Ez utóbbi elméletben felveti a P-SILI szerepét. Az intenzív osztályon tartósan lélegeztetett beteg esetén azonban soktényezős a morbiditás és mortalitás. A társbetegségek, az intenzív terápia, benne a lélegeztetés, az infrastrukturális adottságok, mind szerepet játszanak.

6. Az értekezésben tárgyalt kérdések összefüggései

A két klinikai vizsgálat, különböző aspektusból, a légmell jelenségét járta körül.

A mellkassebészeti anesztézia negyedszázada indult és folyamatosan vizsgált irányvonala, a spontán légzés mellett végzett mellkasi műtét, a sebészi légmell keringésre és gázcsere gyakorolt hatásának újragondolására készlet. A magát sokáig tartó tanítást vitatva, miszerint a spontán légzés nyitott mellkas mellett nem megengedhető, megállapíthatjuk, hogy a ma rendelkezésre álló betegmegfigyelő monitorok használata mellett, kellő megfontolásokkal élve, a tiltás érvényét veszítette. A kontrollált légmelltől nem kell tartani. A műtét alatti betegmonitorozás megengedi, hogy eldöntsük, a beteg spontán légzése elegendő, illetve mekkora mértékű asszisztálás szükséges a megfelelő gázcsere biztosításához. Az asszisztált spontán légzés és a spontán légzés mellett a sebész számára megfelelő viszonyok biztosíthatók a műtét elvégzéséhez. A VATS-SVI technika egyesíti a paravertebrális blokádot, a nervus vagus blokádot és az intubációs narkózis előnyeit, megfelel a betegbiztonság szempontjainak, támogatja a műtétet, a megtartott spontán légzéssel pedig minimalizálja a pozitív nyomású lélegeztetés lehetséges ártalmait. A figyelem középpontjába került, lélegeztetéssel összefüggésbe hozható tüdőkárosodás jelensége túlmutat a mellkassebészeti anesztézia területén, felvetődik, hogy más műtétes területekre is terjesszük ki annak vizsgálatát, miként csökkenthetjük a pozitív nyomású lélegeztetés idejét a műtétek alatt.

A tüdőszövet necroticus folyamatai, mint a virális pneumoniák, okozhatnak air leak szindrómát. Leszámítva az azonnali beavatkozást igénylő feszülő légmellet, látjuk, hogy önmagában a PTX nem életet veszélyeztető állapot. Mielőtt szanálására invazív beavatkozás mellett döntünk, fontoljuk meg az akut vagy krónikus gyulladás következtében kialakult fibroticus átépülés következményeit. A merevvé vált tüdőszövet kevésbé hajlamos expanszióra, tehát korántsem biztos, hogy a mellkasi drainálás és szívás, szemben a konzervatív terápiával (wait and see), jobban szolgálja a beteg érdekét. A légmell megítélése és kezelése napi gyakorlatunkban revízióra szorul. Az 1950-es évekig a tuberkulózis kezelésének alapvető módszere volt és a betegek jól tolerálták. A gyógyítás eszközéből, mellőzve a korábbi tapasztalati tényeket, olyan megoldandó problémává vált, mely túl sokszor vezet szükségtelenül agresszív terápiához, sőt, iatrogéniához.

7. Megállapítások

1. A mellkassebészeti műtétek anesztéziájának az intubáció és pozitív nyomású lélegeztetés érája előtti módszereinek kutatásával feltártam az első hazai dokumentált esetet (1908). A magyarországi szakirodalomban elsőként világítottam meg Sándor István korát megelőző tevékenységét és azonosítottam a NITS hazai gyökereit. Ez megkérdőjelezi a pozitív nyomású lélegeztetéssel végzett mellkasi műtétek kizárólagosságát.
2. A légzésmechanikát és a gázcserét oldalfekvésben, nyitott mellkas és légköri nyomásviszonyok mellett, kontrollált lélegeztetésből asszisztált lélegeztetésen át a spontán légzésig vizsgálva a betegek légzési térfogata és perctérfogata csökken, a $p\text{CO}_2$ emelkedik, a pH acidotikus irányba változik, de az oxigenizáció nem romlik. A biztos légút és a betegmonitorozás sztenderd feltételei mellett a VATS-SVI technika biztonsággal alkalmazható mind betegparaméterek, mind műtét szempontjából heterogén betegcsoportokban. A tanulmány eredménye teoretikusan utat nyit az egyetemi centrumokon kívüli alkalmazás megfontolására is.
3. A szakirodalomban általános vélekedéssel szemben igazoltuk, hogy nincs szignifikáns különbség a pneumothorax és a pneumomediastinum előfordulásában COVID-19 pneumoniában aszerint, hogy eredetileg ép, illetve idülten károsodott tüdőjű-e a beteg. Ezeknél a betegeknél a lélegeztetésben nem kockázati elem a megelőző tüdőkárosodás.
4. Nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélés szempontjából az eredetileg egészséges tüdőjű betegek és a kóros tüdőelváltozásokkal élők között COVID-19 okozta légzési elégtelenségben. Mivel az idülten károsodott tüdőjű betegek csoportjai közt sincs a túlélésben különbség, a roncsütő a várakozással ellentétben nem prognosztikus tényező.
5. A COVID-19 fertőzésben kialakult, barotraumához köthető PTX és PM és a halálozás közt nincs kimutatható összefüggés.
6. A COVID-19 légzési elégtelenségben a lélegeztetési taktika érdemben nem befolyásolta a kimenetelt. Az intenzív osztályos túlélés ebben a csoportban is sok tényező együttes hatásának következménye, a lélegeztetési mód ezek közül csak egy és bizonyosan nem a legfontosabb.

8. Tudományos közlemények jegyzéke

8.1. Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

Molnár FT, Kecskés G. A magyar nem intubációs mellkassebészet kezdetei, Kolozsvár, 1908. Orvosi Hetilap. 2022. július 31.;163(31):1250–1. IF 0,6; SJR rank Q4

Kecskés G, Belágyi T, Molnár FT. Nihil novi sub sole: a Sándor István-féle automatikus fecskendő. Orvosi Hetilap. 2023. január 8.;164(1):38–40. IF 0,7; SJR rank Q4

Kecskés G, Szabo A, Sutori D, Maroti P, Marovics G, Molnár TF. Pneumothorax/pneumomediastinum and pre-existing lung pathology in ventilated COVID-19 patients: a cohort study. J Thorac Dis 2022;14(12):4733-4740. doi:10.21037/jtd-22-817 IF 2,5; SJR rank Q2

8.2. További tudományos közlemények

Wellner I, Banga P, Haulik L, Rác I, Kecskés G. Distalis duodenum tumorok rezekciójával szerzett tapasztalataink Magyar Sebészet. 2001 augusztus;54(4):215-8.

Kecskés G, Belágyi T, Oláh A. Korai jejunális táplálás pre- és probiotikummal történő kombinálása akut pancreatitisben – Prospektív, randomizált, kettős-vak vizsgálatosorozat. Magyar Sebészet 2003 február;56(1):3-8

Belágyi, T., Issekutz, A., Paukovics, A., Kecskés, G., Oláh, A. Successful treatment of mediastinal pancreatic pseudocyst by pancreatic head resection. Journal of the Pancreas 2008; 9(3), 346–349

Fodor, G., Gartner, B., Kecskés, G. Magas nyaki gerincvelősérült beteg komplex intenzív ellátása, rehabilitációja rekeszi pacemaker alkalmazásával. Ideggyógyászati Szemle 2020; 73(7–8) 269–273. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0269>

8.3. Díj

Kecskés G. Early Enteral Nutrition with Specific Lactobacillus and Fibre reduces Sepsis in Patients with Severe Acute Pancreatitis. Poster session presented at: Congress of the Hungarian Society of Gastroenterology, 2002, Budapest, Hungary.
First prize - "Ferenc Földes - prize"