

Válasz **Prof Dr Rudas László**, az MTA Doktora, disszertációm bírálata során feltett kérdéseire és megjegyzéseire

Tisztelt Professor Úr!

Először is szeretném megköszönni, hogy elvállalta a doktori értekezésem bírálatát és hogy azt alaposan elolvasta. Köszönöm kérdéseit és megjegyzéseit, valamint hogy az értekezés nyilvános vitára bocsájtását támogatta. Az alábbiakban szeretném pontról pontra megválaszolni az egyes kérdéseket és észrevételeket.

Béltaki doktor értekezése a jelölt PhD védését követően publikált, 16 tekintélyes nemzetközi folyóiratban megjelent közleményén alapul. A téma, az újszülöttek-, koraszülöttek lélegeztetése nagyon fontos terület. [...] A 152 oldalas értekezés arányos, jól áttekinthető. A tartalomjegyzék jól tagolt, a rövidítések listája teljes, a 33 táblázat, és az 58 jó minőségű ábra kellőképpen segíti a dolgozat értelmezését. A 234 idézetet magába foglaló irodalomjegyzék jelzi a jelölt széleskörű tájékozottságát. Az elenyésző számú apró formai hibára itt nem térek ki.

Köszönöm az elismerő szavakat.

A hipoxiás-iszkémiás encefalopátia, mint a jelölt vizsgálataiból is kiderül, nehezen kezelhető probléma. Sem a betegek erőltetett légzéséből fakadó hipokapnia, sem az esetleges elfáradásukból következő hipoventilláció-, hiperkapnia nem megengedhető. A jelölt bizonyította, hogy a transzport behatárolt ideje alatt a volumen garantált üzemmódok hozzájárulnak egy biztonságos kompromisszumhoz. Megkérdem a jelöltet, hogy e betegek hosszabb távú lélegeztetésében hogyan látja a volumen garantált módozatok szerepét?

Véleményem szerint a volumen-garantált lélegeztetés e betegeknél az intenzív osztályos ellátás során is folytatható illetve folytatandó. Metabolikus acidózisuk miatt e betegek általában hiperventillálnak, aminek következtében a belégzési csúcsnyomás esetükben sokszor nagyon alacsony volumen-garantált lélegeztetés esetén, bizonyos periódusokban alig haladja meg a PEEP értékét. Az alacsony belégzési csúcsnyomás azonban nem vezet a betegek kifáradásához illetve periodikus hiperkapniához, ahogy azt a dolgozatban 52. referenciaként megadott cikkben bemutattuk.

A hipokapnia megelőzésének illetve csökkentésének másik eszköze e betegeknél az SIMV-VG lélegeztetési mód alkalmazása, viszonylag alacsonyabb légzésszámmal (20-30/min) és nyomás-támogatás nélkül. Ezzel elkerülhető az, hogy a hiperventilláló újszülött nagyszámú gépi légzésciklust triggereljen (mint például SIPPV-VG módban), azzal potenciálisan tovább súlyosbítva hipokapniáját. Az alacsony légzésszámú SIMV-VG használatával megnőhet a betegre rótt légzési munka, ugyanakkor e betegek légzési munkája az acidózis által fenntartott hiperventilláció miatt mindenképpen magas, hacsak nem részesítjük őket mély szedálásban. Fontos megjegyezni, hogy az SIMV-VG használata e szituációban fiziológiai elveken alapul, nem pedig klinikai vizsgálatok eredményein, mivel ilyen vizsgálatok még nem történtek.

Végezetül, a jelölt véleménye szerint törekedni kell e betegeknél a mély szedálás illetve izom-relaxszálás elkerülésére is. A hipokapnia és a kóros idegrendszeri kimenetel közötti összefüggés aszfixiás újszülöttekben asszociáció, nem pedig bizonyított ok-okozati összefüggés. Elképzelhető, hogy a súlyosabb perinatális aszfixiát átélt újszülöttek súlyosabb metabolikus acidózisuk következtében erősebben hiperventillálnak, ami súlyosabb hipokapniához vezet, ugyanakkor a rosszabb idegrendszeri kimenetel a súlyosabb oxigénhiányos állapot közvetlen következménye, nem pedig a társuló hipokapnia okozza. A jelölt személyes tapasztalata az, hogy ezen újszülöttek egy része már a terápiás hipotermia időszaka alatt extubálható, alacsony dózisú szedálás illetve fájdalomcsillapítás folytatása mellett. Mivel a terápiás hipotermiát újabban sokszor enyhébb fokú perinatális hipoxia esetén is elkezdik, az ilyen betegek száma az elmúlt években emelkedett.

Az előző két vizsgálat kapcsán megkérdezem a jelöltet, hogy szerzett tapasztalatok alapján megváltoztatták-e a korábbi előírásokat, mi a jelenleg javasolt Pdiff határ a Rosie Hospital NICU-ján?

Köszönöm ezt a fontos kérdést. A bíráló által említett két vizsgálat eredményei alapján osztályunkon a jelenlegi ajánlás az, hogy a Pmax értékét a „tipikus”, vagyis leggyakrabban észlelt belégzési csúcsnyomás értékénél 10 mbar-ral (~10 Hgmm) magasabbra kell beállítani. Ugyanakkor továbbra is probléma, hogy a klinikusok nagyon ritkán változtatják meg a Pmax beállított értékét, különösen akkor, ha a beteg annál csak jelentősen alacsonyabb nyomásokat igényel. Ezért a Pmax alapértékét (ami a gép bekapcsolásánál volumen-garantált módban automatikusan beállítódik) 30 mbar-ra állítottuk, hogy az ne legyen nagyon sokkal a belégzési csúcsnyomások felett olyan újszülötteknél sem, akik nem igényelnek agresszív gépi lélegeztetést.

A másik megfontolás, hogy volumen-garantált lélegeztetés során a belégzési csúcsnyomás sokkal nagyobb változékonyságot mutat idősebb posztnatális és posztmenstrualis korú, hosszabb időn, heteken át lélegeztetett extrém koraszülöttek esetében, mint respirációs disztressz szindrómában szenvedő újszülötteknél az élet első napjaiban. Ennek okai az idősebb korról járó nagyobb fokú neuromuszkuláris érettség, a krónikus lélegeztetés mellett illetve következtében kialakult tüdő károsodás, bronchopulmonális diszplázia, és a szedatív gyógyszerekhez történő hozzászokás. Ezen újszülöttekben a belégzési csúcsnyomás időnként igen alacsony, éppen csak a pozitív kilégzés végi nyomás (PEEP) értéke felett van, erős légzési aktivitásuk miatt. Máskor ugyanezen betegek igen magas, sokszor 35-40 mbar feletti csúcsnyomásokat igényelnek, mivel ráhagyják magukat a lélegeztetőgépre, illetve adott esetben mellkasi izmaik megfeszítésével gátolják a mellkas felfúvódását. Ilyen csecsemőkben különösen nehéz a Pmax értékét megfelelően beállítani. A jelölt klinikai gyakorlata az, hogy ilyen esetekben a Pmax értékét magasabbra, sokszor 40 mbar-ra, ritkán annál magasabbra állítja be; e gyakorlat azonban feltételezi a megfelelő számú és tapasztalatú ápolói szakszemélyzet jelenlétét, mivel a gépi lélegeztetés bizonyos szövődményei (például az endotracheális tubus jobb főhörgőbe csúszása, elzáródása vagy a tenziós légmell) csak később fognak a lélegeztető gép riasztásához vezetni, mint alacsonyabbra állított Pmax értékek esetén.

A vizsgálat egyik tapasztalata az lett, hogy a PIPspontán/PIPmand arány nagy általánosságban meghaladta a meghaladta az elvárt 66%-ot. Ugyanakkor ez az összefüggés gyakran változott is, a

PIPmand nagy variabilitása révén. Sokat mond a 26. ábra. A több napon keresztül rögzített felvétel második szakaszán a garantált volumenek biztosításához a gép magasabb, és pillanatszerűen változó PIPmand-ot generált. A leadott volumenek a célérték körül helyezkedtek el, így a magasabb Pmand értékek háttérben feltételezem, hogy az újszülött tüdejének alacsony tágulékonyasága állt. A felvétel harmadik szakasza alacsonyabb „elvárt” légzési volumenekkel indul, s a Pmand gyakran alacsonyabb a Pspont-nál. Az elvárt, („set”) volumenérték fokozatos növelésével a PIPspont/PIPmand arány közelebb került az protokoll által megadott 66%-os értékhez.

A megfigyelés kapcsán megkérdezem a jelöltet, hogy alkalmaztak-e a mandatory csúcsnyomásokra felső határt, és ha igen, hogyan alakult a Pmax-PIP érték, illetve miként befolyásolta ez a lélegeztetést?

Ezt a kérdést a szóban forgó tanulmányban nem vizsgáltuk, de egy másik, a dolgozatban szintén szereplő tanulmányban igen (37. referencia), ahogy Professor Úr is említi bírálatában fentebb. Abban a vizsgálatban azt találtuk, hogy a volumen-garantált lélegeztetés során általános probléma, hogy nehéz a Pmax értékét úgy beállítani, hogy az ne akadályozza a beállított cél tidal volumen bevitelét a befúvások jelentős százalékában, ugyanakkor ne is legyen olyan magas, ami már a megbiztonságot veszélyezteti a lélegeztetés komplikációinak késleltetett felismerése révén (l. fentebb). Ennek oka belégzési csúcsnyomás (PIPmand) jelentős variabilitása volumen-garantált lélegeztetés esetén. Ezért a variabilitásért csak részben felelős a légzésmechanika változása. A PIPmand variabilitásához jelentősen hozzájárul az újszülött saját légzése erősségének változékonysága. A VG adaptív lélegeztetési mód, ahol a gép által használt PIP lecsökken (akár a PEEP szintjére is), amennyiben az újszülött erős sajátlégzésével jelentősen hozzájárul a cél tidal volumen beviteléhez szükséges légzési munkához. Az újszülöttek saját légzésének ereje jelentős variabilitást mutat, mind rövid (egy percen belül), mind középtávon (percek-órák viszonylatában), amihez ennek megfelelően a PIP variabilitása is társul. Hozzájárulnak a PIP variabilitásához a kedvezőtlen beteg-gép kölcsönhatások is: például, amikor egy gépi befúvás során az újszülött mellkasát megfeszíti vagy a gép ellenében kilélegez, megghiúsítva így a cél tidal volumen bevitelét, azt követő ciklusban a gép algoritmusa magasabb nyomást fog használni.

A belégzési csúcsnyomás és a tidal volumen variabilitása a volumen-garantált lélegeztetés kötelező velejárója, különösen olyan újszülöttekben, akik saját légzéssel rendelkeznek, ami a betegek többsége, hiszen a korszerű neonatológia ritkán használ mély szedációt vagy izom relaxációt. A jelölt tapasztalata az, hogy e variabilitás a használt lélegeztetőgép típusától és konkrét beállításaitól függetlenül szinte mindig előfordul. Nem jelenti azonban a gép vagy a beállítások hibáját, és nem érv a volumen garancia használata ellen, hiszen e lélegeztetési mód használata javítja a koraszülöttek hosszútávú kimeneti mutatóit.

Megkérdezem a jelöltet, hogyan látja az SIMV-VG-PS üzemmód helyét az újszülött lélegeztetésben, tervez-e ezzel a módozattal további vizsgálatokat?

Az SIMV-VG-PS mód implicit módon fejlődött ki az SIMV-PS módból, volumen garancia hozzáadásával a korábbiakban nyomáskontrollált „mandatory” légzésciklusokhoz. Klinikai használata viszonylag elterjedté vált annak ellenére, hogy nem történtek vele újszülöttekben klinikai vizsgálatok (a dolgozatban bemutatott és annak részét képező tanulmányt leszámítva).

Ahogy a kapcsolódó cikkben is kifejtettük, a volumen-garantált „mandatory” ciklusok és a nyomás-támogatott spontán légzések kombinációja ezt az üzemmódot igen összetetté teszi, és alkalmazásával kapcsolatban kérdések merülnek fel. A klinikai gyakorlatban célravezetőbbnek tűnik az SIPPV-VG vagy PSV-VG módok használata, amelyeknél (majdnem) minden légzésziklus esetében érvényesül a volumen garancia. E módok alkalmazása mellett szól az a közelmúltban publikált meta-analízis is (Batra D, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2023;0:F1–F8), amely azt mutatta, hogy SIMV illetve PSV esetén (volumen garanciával vagy anélkül) a gépi lélegeztetési idő hosszúsága körülbelül egy nappal rövidebb volt, mint SIMV esetén (más paraméterekben nem volt szignifikáns különbség).

Az SIMV-VG-PS továbbfejlesztése az MMV (mandatory minute ventilation) lélegeztetési mód lenne, ami szintén megtalálható a modern Dräger újszülött lélegeztetőgépeken, de használatáról gyakorlatilag semmi publikáció nincsen. Az MMV-vel újszülöttekben egy klinikai vizsgálat történt még két évtizeddel ezelőtt (Guthrie SO et al, J Perinatol. 2005:643-6), de az nem használt volumen garanciát. A mai gépeken elérhető MMV üzemmód viszont olyan SIMV-VG-PS, ahol a volumen-garantált légzésziklusok száma változik a beteg spontán légzésétől függően. A felhasználó beállítja a tidal volumen és a percventilláció célértékeit, és a gép úgy változtatja a belézési csúcsnyomást és a „mandatory” légzésszámot, hogy a tidal volumenek és a percventilláció a beállított értékek közelében maradjanak. MMV során azonban még nagyobb problémát jelent a cikkünkben leírt jelenség, vagyis amikor a nyomás-támogatott spontán légzések csúcsnyomása és tidal volumene meghaladja a volumen-garantált „mandatory” ciklusokét. MMV esetén, ha a percventilláció a beállított célérték felett van, a gép algoritmus automatikusan csökkenti a „mandatory” befúvások számát és így azok arányát is a nyomás-támogatott spontán légzésekhez képest, ami ilyenkor paradox módon a percventilláció további emelkedéséhez vezethet. Részleges megoldás lenne, ha az alkalmazott nyomás-támogatás mértékét a gép automatikusan a PIPmand átlagértékéhez kötné, és például percenként változtatná. Ugyanakkor ez még komplexebbé tenné egy amúgy is bonyolult lélegeztetési módot anélkül, hogy alkalmazásának klinikai előnyei be lennének bizonyítva.

A HFOV-VG üzemmódot a jelölt az ismertetett vizsgálatban rescue eljárásként alkalmazta. Megkérdezem, hogy a vizsgálat lezárása óta változott-e az intézeti protokoll, használják-e ezt a lélegeztetési módot első lépésben választható, rutin eljárásként?

A dolgozatban leírt vizsgálat eredményei és a HFOV-VG-vel gyűjtött klinikai gyakorlat és kedvező tapasztalatok miatt ma a jelölt osztályán rutinszerűen használják a volumen garanciát HFOV lélegeztetés során. Ugyanakkor a HFOV, mint lélegeztetési mód használata továbbra is „rescue” terápia maradt. Az utóbbi 10 évben ~2500 napnyi adatot gyűjtöttem lélegeztetőgépekről Cambridge-ben, ebből ~190 nap volt HFOV, a többi konvencionális lélegeztetés. Ugyanakkor a HFOV rögzítésekből 145 nap volt HFOV-VG, vagyis több mint 75%. A jelölt tapasztalata az, hogy a HFOV-VG-t más újszülöttintenzív osztályokon is egyre kiterjedtebben használják világszerte.

Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a HFOV-VG alkalmazása mögött egyelőre nem állnak erős klinikai bizonyítékok. Több tanulmány, így a jelölt által végzett és a dolgozatban 80. referenciaként megadott vizsgálat is bizonyította, hogy HFOV-VG alkalmazása csökkenti a oszcillációs térfogatok és a pCO₂ variabilitását, és segít megelőzni a túl nagy oszcillációs volumenek előfordulását, ami egyébként HFOV esetében a légzésmechanika gyors változása

következtében gyakran előfordul. Nem bizonyított, hogy a HFOV-VG használata javítaná a betegek hosszú vagy akár rövid távú klinikai kimenetelét. Egy vizsgálat (Solis-Garcia et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(26):10698-705.) leírta a bronchopulmonális diszplázia kockázatának csökkenését, amennyiben kezdettől fogva HFOV-VG-t használtak extrém koraszülöttekben, igen magas frekvenciákkal (>15 Hz) és alacsony oszcillációs volumenekkel (<1.5 mL/kg). Ugyanakkor e vizsgálat egyetlen centrumban készült, és a HFOV-VG egy komplex ellátási csomag részeként lett bevezetve, így nem lehet biztosan tudni, hogy a BPD csökkenéséért maga HFOV-VG, vagy esetleg egyéb intervenciók voltak a felelősek.

A HFOV-VG elterjedése azért tanulságos, mert jól szemlélteti azt, ahogy új lélegeztetési módokat elkezdnek használni anélkül illetve azelőtt, hogy azok hasznossága klinikai vizsgálatokban bizonyításra kerülne. Így történt ez a neonatológiában használt lélegeztetési módok többségével, és a különböző módok klinikai hasznosságáról egymással összehasonlításban kevés erős bizonyíték áll rendelkezésre, leszámítva a konvencionális lélegeztetés során használt volumen garanciát, amely javítja a lélegeztetett koraszülöttek hosszútávú pulmonológiai és idegrendszeri prognózisát.

A bírálóat összegzéseként megállapítható, hogy Dr. Bélteki Gusztáv koraszülöttek intenzív osztályos ellátása, valamint transzportja során folytatott gépi lélegeztetésre irányuló vizsgálatai egyértelműen bővítették ismereteinket, és a jelölt számos új megállapítást tett. Az adatfeldolgozásra irányuló újszerű kutatásai is hasonló jelentőséggel bírnak, s számos jövőbeli vizsgálat biztos alapjait képezik. Az értekezés vitára bocsátását és számára az MTA doktori fokozat megítélését javaslom.

Szeretném még egyszer megköszönni Professzor Úr elismerő szavait, az alapos bírálatot és a kedvező véleményt.

Cambridge, 2025. január 28.



Bélteki Gusztáv