

Dr. Bélteki Gusztáv „Analysis of neonatal ventilator performance and patient ventilator interactions – a big data approach” című MTA doktori értekezésének bírálata.

Bélteki doktor értekezése a jelölt PhD védését követően publikált, 16 tekintélyes nemzetközi folyóiratban megjelent közleményén alapul.

A téma, az újszülöttek-, koraszülöttek lélegeztetése nagyon fontos terület. Tudjuk, hogy az újszülött-, koraszülött intenzív terápiára szakmai jelentősége mellett rendkívüli ösztársadalmi érdeklődés is irányul. A fejlődés tempója gyors. Az egyre szofisztikáltabb eszközök megjelenése nem csak a legmagasabb ellátási szinteken, hanem az oda vezető szállítási utakon is megfigyelhető.

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.

A bevezető részben a jelölt bemutatja az újszülött lélegeztetés történetét. Jelenleg ez már egy önálló ágazatnak tekinthető a maga szerteágazó kihívásaival, melyeket nem könnyű egy szátra felfűzni. A jelölt bevezetőben kitér napjaink legfontosabb problémáira. Ezek közé sorolja az újszülött légzésével időben szinkronizált gépi légzés kérdését. Ugyancsak kiemeli azokat az új módszereket, melyek az újszülött légzési erőfeszítéséhez illeszkedő gépi belégzési erőfeszítést szabályozzák, - ezt az irányzatot a továbbiakban a volumen garantált lélegeztetéssel szemlélteti. A mandzsetta nélküli újszülött tubusok ismert módon a belégzendő, illetve kisebb mértékben a kilégzett volumenek egy részének szökésével, (szelelés, „leak”) járnak. A jelölt a szelelés kompenzáció kérdését is napjaink kihívásai közé sorolja. A jelölt szemléletesen bemutatja a szinkronizált üzemmódokat, illusztrálja az idő ciklusú– illetve áramlás vezérelt ciklusú módozatok különbségeit, és felvezeti a belégzési nyomásemelkedés tempójának (pressure rise time) kérdését.

A szerteágazó tanulmányok csoportosíthatóak a célkitűzések, illetve a megfelelő vizsgálati területek, terepek szerint is. A vizsgálatok egyik fő terepe az egyesült királyságbeli Rosie Hospital, Cambridge University Újszülött Intenzív Osztálya (NICU) volt. E nagy tercier NICU-n a közelmúltban folytatott tanulmányai képezik a jelölt számos közleményének alapját. A vizsgálatok egyik feltétele volt a legmodernebb lélegeztetési üzemmódokat, valamint a folyamatos, nagy mintavételezésű adatrögzítést is lehetővé tevő Dräger Babylog VN500 lélegeztetőgépek szisztematikus alkalmazása. A megfigyelések elsősorban a volumen garantált üzemmódokra, ezek légzési paraméterekre gyakorolt hatásaira irányultak, mind konvencionális, mind nagy frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés mellett. Egy további közlemény mely hazai együttműködésben készült; a Debreceni Tudományegyetem tercier NICU-ján, megegyező típusú géppel, a speciális SIMV-VG-PS, üzemmódban folytatott lélegeztetés eredményeiről szól.

A Vizsgálatok másik fő terepe az újszülöttek, illetve koraszülöttek kórházközi szállítása volt. Ezeket a vizsgálatokat Magyarországon, Budapesten, a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat tevékenysége során 2017 -és 2023 között végezték. A lélegeztetést az Acutronic Medical Systems Fabian + nCPAP evolution újszülött lélegeztetőgépével végezték. Ez az eszköz ugyancsak lehetőséget biztosít a folyamatos, nagy mintavételezéssel folytatott adatgyűjtésre. Az itt született tanulmányok ugyancsak vizsgálták a volumen garantált lélegeztetés szerepét újszülött szállításnál; a hipoxiás encefalopátiában szenvedő újszülöttek speciális igényű csoportját is figyelembe véve. Elsők közt figyelték meg transzport során a nagy frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés légzési paraméterekre gyakorolt hatását, s külön vizsgálatban analizálták a szállítás során fellépő gyorsulás, illetve vibráció esetleges zavaró szerepét.

A fentiekben leírt terepek meghatározták a vizsgálati idők terjedelmét. Míg a NICU-n az adatgyűjtés napokon keresztül, transzport során csak néhány óráig tarthatott. Mind a Dräger Babylog VN500-, mind a Fabian + nCPAP evolution újszülött lélegeztetőgépek olyan tömegű adatot biztosítottak, melyek feldolgozása csak utólag történhetett, ez magyarázza a legtöbb közlemény retrospektív jellegét. Az adattömegek már kimerítik a „big data”; - a „nagy adatok” fogalmát.

Volumen garantált üzemmódban az áramlásszenzor minden légzési ciklusnál meghatározza a tényleges kilégzési térfogatot, s szabályozott lépésekben meghatározza a következő ciklusok nyomástámogatását, mellyel a beállított „kívánatos” célérték elérhető. A konvencionális lélegeztetési módoknál a volumen garancia az idő- és áramlás-ciklusú beállításokhoz is kapcsolható, s a VG ciklusok tekintetében a kezelő orvos állítja be a maximálisan megengedett csúcsnyomást, illetve a VG lélegeztetés kezdetekor beállítja majd szükség esetén utóbb módosítja a cél belégzési volument. Tovább módosíthatja a helyzetet a szelelés-kompenzáció alkalmazása, illetve annak hiánya.

A jelölt és munkatársai a világon elsőként vizsgálták a Dräger Babylog VN500 SIPPV-VG üzemmódját NICU-n, különös tekintettel a szökés kompenzációra. Harminc, kissúlyú, többségében a 23-28- gestációs hét között világra jött koraszülöttet voltak be. Tizenegy esetben lélegeztettek szelelés kompenzáció nélkül, 19-ben kompenzációval. Megállapították, hogy a kilégzési térfogat VG üzemmódban még szökés kompenzáció nélkül is közel maradt a célértékhez, egész az 50%-os szelelésig. Szökés-kompenzációval még a nagy volumenű szelelés mellett is stabil maradt a kilégzett térfogat. Ez a megfigyelés a VG üzemmód biztonságosságát támasztja alá még a nagy szeleléssel járó helyzetekben is. Érdekes megfigyelés, hogy a nagyobb szelelés mellett kiszélesedik a maximális és az aktuális csúcsnyomások közti különbség. Logikusnak tűnik a jelölt magyarázata, miszerint ekkora szökés mellett a gép már képtelen volt megfelelő nyomást generálni. (Szakmár E 2018).

A jelölt és munkatársai 195 újszülött, illetve koraszülött, (medián gestációs idő 28 hét), Dräger Babylog géppel, NICU-n biztosított lélegeztetési adatait vizsgálták meg, különös tekintettel az alacsonynak tekinthető, (< 5 mbar) inflációs nyomások gyakoriságára, illetve ennek következményeire. (Az inflációs nyomás a csúcsnyomás és a PEEP különbségének felel meg.) A vizsgálatba vont normális tüdejű újszülötteket alapvetően SIMV-VG üzemmódban lélegeztették, az így kezelték közel fele HIE-ban szenvedett. Az RDS-ben szenvedő koraszülöttnél mind az 1 hétnél fiatalabb, mind az annál idősebb korcsoportban az SIPPV-VG módot preferálták. A vérgáz

vizsgálatokat megelőző 1 órás periódusokat figyelembe véve alacsony, (< 5 mbar) medián inflációs nyomás 30%-ban volt megfigyelhető. Az alacsony inflációs nyomás alcsoportba koraszülöttek is bekerültek, azonban „túlreprezentált” volt a HIE-ben szenvedő érett újszülöttek előfordulása. Az alacsony inflációs nyomású periódusokban mért légzési volumen és percventillációs értékek nem különböztek az egyéb szakaszokban mért értékektől. Azoknál a babáknál, akik sok légzést triggereltek, az alacsonyabb inflációs nyomás összefüggött az alacsonyabbra állított „elvárt” (set) VT értékekkel, s az, hogy a percventilláció ezáltal nem változott, a babák növekvő saját hozzájárulását jelezte. Míg a SIPPV-VG üzemmódnál a koraszülöttek a gyakoribb triggereléssel növelték a légzési perctérfogatot az SIMV-VG módban lélegeztetett babák, köztük a HIE-ban szenvedők feltehetőleg belégzéseik erejét is fokozták. A jelölt értelmezése szerint a szaporán légző koraszülötteknél a VG által behatárolt légzési volumen protektív funkciót tölthet be, véd a túlságosan nagy volumen – és nyomásingadozástól, a „self induced lung injury-től”. A spontán légzés arányának növekedése pedig a klinikai kép és vérgáz értékek folyamatos értékelése mentén tekinthető a leválasztás felé vezető útnak is. (Balog V 2023)

A hipoxiás-iszkémiás encefalopátia nagy kihívást jelent a kezelőorvos számára. Gyakori e babák körében az apnoe, a görcsroham, s az utóbbi kezelésére használt gyógyszereink mellékhatásaira is számíthatnak. Jellemző a csoportra a metabolikus acidózis, melyet hiperventilláció kompenzál. A kialakuló hipokapnia számos tényezőn keresztül a kedvezőtlen kimenetel irányába hat, ezért feltétlen kerülendő. A NICU-n folytatott kezelésükről már szó esett, azonban a HIE-s újszülöttek transzportja is problematikus. A transzport lélegeztetési kérdéseinek tisztázására a jelölt és munkatársai is folytattak vizsgálatot. A Fabian + nCPAP evolution újszülött lélegeztetőgépek segítségével létrehozott adatbázisból 36, a beválasztási kritériumoknak megfelelő újszülött adatait vonták be. Közülük 8-at SIMV, 28-at pedig SIMV-VG üzemmóddal lélegeztettek. Az elsődleges kérdés a volumen garancia szerepe volt. Az eredmények alapján a volumen garanciával kombinált lélegeztetés szignifikánsan alacsonyabb kilégzési volumenekkel és belégzési csúcsnyomásokkal járt, noha ez utóbbi variabilitása nőtt. A spontán légzés hozzájárulása a percventillációhoz a két csoportban hasonló volt. A transzport végén ellenőrzött kapilláris pCO_2 értékek a két csoportban hasonlóak voltak, és hasonló volt, (25-, illetve 18%) a 35 Hgmm alatti pCO_2 értékek előfordulása is. A vizsgálok egy második lépésben az SIMV-VG lélegeztetésű csoporton belül végeztek

elemzéseket. Minden egyes légzési ciklus tekintetében meghatározták az aktuális kilégzési volumen és a cél-volumen különbségét, a VTdiff-et. Megállapították, hogy a spontán légzés gyakorisága szignifikáns fordított összefüggést mutatott az alkalmazott belégzési csúcsnyomások átlagértékével. Ez úgy is megfogalmazható, hogy a VT figyelembevételével a VG üzemmód csökkentette a belégzési csúcsnyomásokat, de a spontán hiperventilláció ezt felülírta. Ez ugyan az újszülöttek légzési munkájának fokozódását jelentette, de ezt nem kísérte a metabolikus állapot romlása, az acidózis fokozódása. (Lantos L 2021)

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. Megkérdezem a jelöltet, hogy e betegek hosszabb távú lélegeztetésében hogyan látja a volumen garantált módozatok szerepét?

A VG módozatú lélegeztetés, mint a jelölt több vizsgálatából is kiderül, a belégzési csúcsnyomás fokozott variabilitásával jár. A túlságosan magas nyomások behatárolására szolgál egy felső limit, a Pmax. A Pmax beállítása két irányban hordozhat kockázatot. A túl alacsonyra állított Pmax gátolni fogja a megfelelő légzési térfogatok leadását, s ez gyakori „alacsony TV riasztáshoz” vezet. A túl magasra állított maximum mellett a barotrauma lehetőségével is számolni kell, továbbá késhet bizonyos kórállapotok felismerése, mint például a tüdő tágulékonyságának a romlása. A Pmax szerepének tisztázására végezték a jelölt és munkatársai 25 SIPPV-VG üzemmódban, leak kompenzáció alkalmazásával lélegeztetett koraszülött paramétereinek retrospektív vizsgálatát. Az intézeti protokoll olyan beállítást javasolt, miszerint a megfelelő légzési térfogatot biztosító belégzési csúcsnyomás, a „working PIP” és a megengedett maximum közti különbség (a Pdiff) lehetőleg 5 mbar körüli legyen, de a tényleges beállítást az aktuális kezelőorvos döntötte el. A vizsgálat megállapította, hogy a gyakorlatban a medián Pdiff 11 mbar volt, az érték 5 és 20 között változott. Öt mbar alatti Pdiff-et csak 16 %-ban találtak, és mindössze 5 %-ban fordult elő, hogy a PIP elérte a beállított maximumot. Az elvárt (VTset) és a tényleges, szökés-korrigált végkilégzési volumen (VTmand) közti különbség a mérések 80%-ban kevesebbnek bizonyult mint 1 ml/kg. A

vizsgálati adatok alapján a szerzők egy hipotetikus elemzést is elvégeztek. Megállapították, hogy az 5 mbar Pdiff-nek megfelelő Pmax konzekvens alkalmazásával a belégzések >10%-a szembesült volna limitációval, 10 mbar Pdiff mellett a limitáció aránya jelentősen lecsökkent volna. Mindez egy liberálisabb limit-beállítás lehetőségét veti fel, de amint a jelölt megállapítja a Pmax megválasztását számos további körülmény, helyi tényező befolyásolhatja. (Szakmár E 2019).

Az előző vizsgálat már felvezette a riasztási határok, riasztások kérdését. A jelölt külön vizsgálatban is ellenőrizte NICU-n használt lélegeztetőgépek riasztásait. Tudjuk, hogy az újszülött-, koraszülött lélegeztetés különös figyelmet kíván, hiszen a helytelen beállítás, az alul-, vagy túllélegeztetés már rövid távon is súlyos ártalmakat okoz. Bizonyos paraméterek riasztásának beépítése már a lélegeztetőgépek gyártói számára is kötelező. A beállításnál két szélsőség közt keressük a kompromisszumot; a túl magasra tett határértékek a beteg kockázatát növelik, a túl alacsonyra tett küszöb pedig olyan gyakori riasztáshoz vezet, melynek következménye a riasztások negligálása lehet. A jelölt és munkatársai 46 NICU-n lélegeztetett baba lélegeztetési és riasztási adatait töltötték le Babylog VN500 készülékekről. Az így nyert hatalmas adatmennyiség a kérdés tanulmányozására kétségkívül egyedülálló volt. A felvételek idején a lélegeztetési üzemmód 74%-ban SIPPV, 30%-ban SIMV, 30%-ban HFOV és 6%-ban PS volt. 45 esetben a lélegeztetést legalább időszakosan kiegészítette a volumen garancia mód. A vizsgálók azt találták, hogy a riasztások közel feléért az alacsony-, vagy magas percventilláció, illetve a magas légzésszám volt felelős. Mind a percventilláció, mind a légzésszám erős fluktuációt mutathat a vizsgált betegcsoportban, sok pillanatszerű, rövid riasztást eredményezve. A jelölt további munkáit is figyelembe véve feltételezhető, hogy a VG tovább növeli a „magas csúcsnyomás” okozta rövid idejű riasztásokat. Ezek a riasztások egyúttal interferálnak a volumen leadással is, így érthető az a megfigyelés, hogy volumen garantált módoknál az alacsony volumen riasztásokért részben az alacsony értékre állított Pmax lehetett felelős. Egyfajta „riasztás-késleltetés” a pillanatszerű riasztások jó részét kiküszöbölheti. (Bélteki 2019)

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?

A jelölt elsőként vizsgálta az Acutronic Medical Systems Fabian + nCPAP evolution újszülött lélegeztetőgép működését 77 újszülött sürgősségi kórházközi transzportja során. Az SIMV üzemmód mellett 45 újszülöttnél alkalmazták a volumen garantált támogatást 32-nél pedig nem, - ez képezte az összehasonlítás alapját. A jelölte megállapította, hogy mind a kilégzett térfogat (VT_{emand}), mind annak variabilitása kisebb volt a VG üzemmóddal. Ugyancsak alacsonyabb volt VG mellett a belégzési csúcsnyomás, azonban e paraméter variabilitása fokozódott. A két csoportban a percventilláció szignifikáns módon nem különbözött. Fontos megfigyelés volt, hogy a nagy volumenű, - 6 illetve 8 ml/kg-ot meghaladó belégzések SIMV-VG üzemmódban nagyon ritkán, az SIMV csoportnál szignifikánsan kisebb arányban fordultak elő. Ez megerősíti a feltételezést, hogy a VG véd a volumen-traumával szemben. Ugyancsak fontos megfigyelés, hogy a VG üzemmódban a percventilláció nagyobb hányadát biztosította a spontán légzés, mint SIMV módban. A magyarázat az lehet, hogy az erős spontán légzési erőfeszítések mellett a gép által beállított aktuális csúcsnyomás gyorsan lecsökken, s ezzel a gép részvétele is csökken a lélegeztetésben. (Bélteki G 2019).

A jelölt egy másik vizsgálatában ugyancsak az Acutronic Medical Systems Fabian + nCPAP evolution újszülött lélegeztetőgép adatait dolgozta fel, melyeket 83 újszülött sürgősségi kórházközi transzportja során rögzítettek, SIPP-VG, SIMV-vG és néhány esetben SIMV-VG-PS (szökés-kompenzáció nélküli) üzemmódokat alkalmazva. A bevonáshoz legkevesebb 15 percnyi adatot vártak el. Az elemzés elsősorban a légzési térfogatok biztosítására, a célként beállított, és a ténylegesen kilégzett aktuális volumenek viszonyára irányult, ciklusonként meghatározva a különbséget; (V_{diff}). Ugyancsak kiszámították az aktuális PIP és a P_{max} különbségeit. A jelölt megállapította, hogy a VG üzemmódokban a cél-, és a ténylegesen kilégzett volumenek különbsége az esetek 80%-ában kevesebb volt, mint 1 ml/kg, s 40 százalékban a 0.2 ml/kg határon belül maradt. Amikor a testsúly alapján csoportosították a betegeket, azt találták, hogy bár az V_{diff} medián értéke az 1 kg súlyú babáknál is a 0 körüli tartományban volt, de ez a különbség, - mint ahogy a 31. ábra is mutatja, - elsősorban az előforduló nagy szelelésnek köszönhetően gyakran kiszélesedett. A V_{diff} összefüggött a szelelés mértékével, azonban a VT_{emand} egészen az 50%-os leakig a cél közelében maradt. A leak mértéke befolyásolta a csúcsnyomás-P_{max} különbségek

alakulását is. A progresszíven növekvő szökés hatására a csúcsnyomás egyre inkább megközelítette a megadott felső határt. Ekkor már a cél légzési térfogat nem érhető el, s ez riasztáshoz vezet. A kilégzett térfogatok és a kapilláris CO₂ tenzió között gyenge fordított összefüggést találtak. A szerzők nem találtak különbségeket a 3 alkalmazott üzemmód között. (Bélteki G 2020)

Nagyon érdekes eredményeket mutatott a debreceni együttműködéssel született vizsgálat az SIMV-VG-PS „hibrid” üzemmódról. Ebben az üzemmódban a „volumen garanciát” idő ciklusú, az újszülött-vagy a gép által indított SIMV belélegzésekhez kapcsolják; - a csúcsnyomását a lélegeztetőgép határozza meg a célérték figyelembevételével. Az újszülött további spontán légzései nyomás-támogatást kapnak a géptől, a kezelőorvos által beállított fix határral. A helyi protokoll alapján a spontán légzést támogató nyomást a volumen garantált kötelező (mandatory) ciklusok nyomásának 66%-ára javasolt állítani.

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 volumennel 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?

Összességében számomra a megfigyelések azt jelzik, hogy a SIMV-VG-PS üzemmód használatával jelentős igény marad a folyamatos szupervizióra, korrekcióra, s talán a lélegeztetett újszülött pillanatszerűen változó igényeihez se teljesen alkalmazkodik. (Balajthy A 2022)

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

A NICU-kon gyakran használt lélegeztetési üzemmód az SIPPV, mely alapvetően idő vezérelt ciklusokkal működő módozat, a belégzési nyomás a beállított inspirációs idő végén a PEEP szintjére esik vissza. A belégzések zömét a lélegeztetett alany küszöbértéket meghaladó légzési kísérlete triggereli. Lassú légzésszám, illetve apnoe esetrén a gép a beállított légzésszámmal folytatja a lélegeztetést. (Az újszülöttek, koraszülöttek magas spontán légzésszáma jellemzően meghaladja ezt.) A PSV mód az előzővel szemben áramlás vezérelt, azaz a belégzés vége az áramlás csökkenéséhez igazodik, a belégzési idő nem fixált. A belégzési nyomás emelkedésének meredeksége, - a „pressure rise time” (PRT), befolyásolja a belégzési csúcs-, és átlagnyomást. Mivel mindkét lélegeztetési eljárásához kapcsolódhat a volumen garancia, tisztázatlan volt a PRT szerepe az SIPPV-VG és a PSV-VG üzemmódokban. A Dräger Babylog VN500 lélegeztetőgépek lehetővé teszik a PRT közvetlen szabályozását. A kérdés tisztázására a jelölt és munkatársai egy vizsgálatot végeztek, melybe 12 NICU-n ápolott, 24.-31 gestációs idejű, kis súlyú, RDS-ben szenvedő koraszülöttet vontak be. Minden bevont alany lélegeztetése magába foglalta, (random sorrendben) mindkét VG üzemmód egyenként 15 percig tartó változatait, melyekben a PRT idejét öt lépésben 0.08 s- ról 0.4 s-ig emelték. A vizsgálatokat leak kompenzáció mellett végezték.

Az SIPPV-VG módozatokban a belégzési idő fix volt, azonban a PSV-VG módozatoknál a PRT nyúlása a belégzési idő szignifikáns növekedéséhez vezetett. A beállított és a tényleges légzésszámok hasonlóak voltak az egyes szakaszokban, csakúgy mint a V_{mand} értékek. A PRT nyulásával mindkét alapüzemmód mellett szignifikáns módon csökkent a belégzési csúcsnyomás, az átlagnyomás csökkenése csak a PSV-VG módban érte el a szignifikanciát. Nagyon érdekesnek tartom, hogy SIPP-VG üzemmódban a PRT nyúlása befolyásolta a gázcserét. Bár az oxigén szaturáció emelkedése nem érte el a szignifikancia határt, klinikusként figyelemre méltónak tartom a 41. ábrán látható emelkedést. Feltételezem, hogy nagyobb esetszám mellett ez a tendencia még nyilvánvalóbb lenne. A vizsgálat egyértelműen megállapította, hogy a hagyományosan javasolt 0.1 s körüli PRT-nél a neonatológiai gyakorlatban jóval hosszabb idők is biztonsággal használhatók. (Chong D 2020).

A dolgozat magába foglalja a jelölt azon közleményét is, mely az újszülöttek, koraszülöttek transzportja során fellépő rázkódások, vibrációk és gyorsulások fabian+nCPAP evolution neonatal lélegeztetőre, illetve magára a lélegeztetett alanyra gyakorolt hatásait vizsgálja. A nagyon korszerű eszközökkel folytatott tanulmány részletesen dokumentálja a fenti zavaró tényezők előfordulását, azonban megállapítja, hogy ezek pillanatszerű változásoktól eltekintve számottevően nem befolyásolta a lélegeztetést. A vizsgálat eredményei természetesen az adott terepre, és lélegeztetőgépre érvényesek, érdemes lenne a vizsgálatokat kiterjeszteni városok közti transzportra is, - ami Magyarországon szintén gyakori feladat, és feltételezhető, hogy eltérő mechanikus perturbációk kísérik. (Lantos L 2019)

A disszertáció több közleményt is magába foglal a jelölt magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetéssel szerzett tapasztalatairól. A HFOV a felnőtt intenzisták számára kevésbé ismert terület, azonban a neonatológiai intenzív osztályokon már hosszabb ideje alkalmazzák. A jelölt a bevezető fejezetben ismerteti a HFOV mechanizmusait, az élettani hátteret, melyre itt részletesen nem térhetek ki. Röviden, HFOV során kontrollált átlagos légúti nyomás mellett 5-20 Hz frekvenciájú nyomáshullámokat generálnak, szabályzott amplitúdóval és I:E aránnyal. Az oszcillációk kis volumenű, - gyakran a holtter volumenénél is kisebb volumenleadást generálnak, ez a volumen a V_{Thf} . E kis volumenek hatékonyságának magyarázatára számos elmélet született. Számomra ésszerűnek tűnik Hurley és Keszler elképzelése, melyet a jelölt is idéz, s eszerint a leadott áramlás nem egyenletes, és friss levegő sugár-csúcsok törhetik át a holtteret.

A V_{Thf} és a CO_2 elimináció összefüggése nem lineáris, hanem exponenciális jellegű. A HFOV CO_2 eliminációra gyakorolt hatását a CO_2 diffúziós együtthatójával (DCO_2) értelmezzük, melynek képlete az oszcillációs frekvencia * V_{Thf}^2 . A DCO_2 alakulását ugyanazon újszülöttben HFOV alkalmazásakor már hosszabb ideje követték, azonban a különböző alanyok adatai nem bizonyultak összehasonlíthatónak. Ennek többek között egyik oka az alanyok igen különböző testsúlya. Megjegyzendő, hogy a testsúlyra történő korrigálást a neonatológiában konvencionális lélegeztetés mellett már ismert módon alkalmazzák. A jelölt 2016-os közleményében DCO_2 összefüggéseinek értelmezéséhez az újszülöttek négyzetre emelt testsúlyával végzett a korrekciót vezetett be.

A testsúly korrekció elemzéséhez a saját NICU-n, nagy mintavételezéssel gyűjtött adatbázisból, 14, Dräger VNN500 készüléssel, HFOV-VG módozatban lélegeztetett újszülött, (18 regisztrátum) adataiból mintegy 952 órányi felvételt vontak be az analízisbe. (A HFOV-VG módozatra a későbbiekben visszatérek.) A vizsgálat ideje alatt 254 vérgáz vizsgálatot végeztek, ezek 42%-a artériás mintából készült. Mikor az összes vérgáz adatból nyert pCO_2 értéket a hozzájuk rendelhető nem-korrigált DCO_2 értékekhez viszonyították nem találtak szignifikáns összefüggést. Ezzel szemben a négyzetre emelt testsúllyal korrigált DCO_2 és a pCO_2 gyenge, de szignifikáns inverz összefüggést mutatott. Tizennégy regisztrátumnál rendelkezésre állt legkevesebb 10 vérgázmérés eredménye is, s ezeknél individuálisan is elvégezték a korrigált $DCO_2 - PCO_2$ összefüggések analízisét. Két eset kivételével kimutatható volt az inverz összefüggés, s ez 6 esetben elérte a statisztikai szignifikanciát. Megvizsgálták a korrigált DCO_2 prediktív értékét a 60 Hgmm-t meghaladó pCO_2 jelzésére. A ROC analízis alapján az optimális cut-off érték az $50 \text{ ml}^2/\text{s}/\text{kg}^2$ volt.

A NICU-n Dräger Babylog VN500 készüléssel folytatott HFOV-VG módozatú lélegeztetésről gyűjtött adatbázisra az előzőekben már utaltam. A jelölt és munkacsoportja publikálta az első olyan közleményt mely a koraszülöttek számol be. A HFO-VG alkalmazása a vizsgálati időpontjában a jelölt intézetében „rescue” eljárásnak, utolsó lehetőségként bevetett módozatnak számított. Tizenhét koraszülöttet vontak be, akik medián 28 hét gesztációs idővel születtek, kis súlyúak, (medián 1100g) voltak, s az RDS mellett egyéb rendkívül súlyos neonatális társbetegségekben is szenvedtek. A kezelést 7-12 Hz közti oszcillációval folytatták, 1:1-es I:E aránnyal. Az átlagos légúti nyomást kezdetben a korábbi, konvencionális lélegeztetés során mért értékre állították be. A HFOV volumenleadását döntően meghatározó oszcillációs légúti nyomásamplitúdót eleinte a klinikailag megfigyelhető mellkasfal oszcillációk alapján választották, s utóbb a tCO_2 szint alapján módosították. A stabilizálódást követően állították be az amplitúdó maximumot, és folyamatosan monitorozták a volumenleadást. A korszerű lélegeztetőgép lehetővé tette a HFOV volumen garantált üzemmódú használatát, melynek sor V_{Thf} célérték vezérelte a nyomásamplitúdó megfelelő ingadozásait.

A jelölt megállapította, hogy összességében nagyon jól sikerült a cél V_{Thf} érték megközelítése, a mérések 83%-ában a cél és a ténylegesen leadott volumenek különbsége kisebb volt $0.2 \text{ ml}/\text{kg}$ -nál. A V_{Thf} stabilizálása az amplitúdó kifejezett rövid-távú ingadozásának növekedésével járt,

egyedekben, - mint azt a 43-as ábra mutatja, gyakran elérve a felső limit értékét. Érdekes megfigyelés volt, hogy a V_{Thf} esetenként elérte a 3 ml/kg-ot, ez összhangban áll Hurley és Keszler említett elméletével. A négyzetes testsúlyra korrigált DCO_2 és a pCO_2 között gyenge korreláció igazolódott. Ugyanakkor megállapították, hogy a 2.5 ml/kg, illetve ennél nagyobb V_{Thf} 60 Hgmm alatti pCO_2 szintet valószínűsít.

Itt ki kell térnem A HFOV egy speciális aspektusára. Az oszcillációs frekvencia csökkenése változatlan amplitúdóval a V_{Thf} növekedésével jár, s mivel a V_{Thf} a DCO_2 összefüggésben négyzetesen szerepel, változásai ennek megfelelő arányban befolyásolják a CO_2 eliminációt. A VG üzemmód kapcsolódása itt az oszcillációs amplitúdó igazításán keresztül a V_{Thf} stabilizálása irányába hat, amint ez jól érzékelhető a dolgozat 16. ábráján. A V_{Thf} stabilizálásának ára a megnövekedett amplitúdó-ingadozás, ezt a beállított „ampmax” határ korlátozza. Az előbb ismertetett tanulmány jól bizonyította a V_{Thf} célérték körüli stabilitását HFOV-VG üzemmódban, azonban nem szerepelt a vizsgálatban VG nélküli kontroll csoport.

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

Az újszülött-koraszülött transzport időközben egy új lehetőséggel gyarapodott, megjelent a Fabian™ HFOi neonatal ventilator, mely immár szállítás során is lehetővé teszi a HFOV-VG üzemmód alkalmazását. A jelölt és munkatársai frissen publikált közleménye a világon elsőként számol be a géppel szerzett tapasztalatokról, egyúttal lehetővé téve a VG-nélküli és VG-vel kiegészített HFOV összevetését is. Adabázisukból a felvételek tartamát és egyéb kizárási tényezőket figyelembe véve 51 újszülött adatait vonták be az elemzésbe. Az adatgyűjtés 2020 és 23 között zajlott. Az első tapasztalatok arra utaltak, hogy a protokollban előírt ampmax határértéket túlságosan alacsonyra helyezték, ezért megváltoztatták a protokollt, és az új határt a szokásos „working amplitúdó” felett 10 vízcmm-rel húzták meg. Az eredeti közlemény 1. ábrája jól illusztrálja a módosítás következményeit. Az ampmax- és az aktuális amplitúdó különbségének variabilitása jelentősen megnőtt, de ezzel párhuzamosan csökkent a cél- és tényleges V_{Thf}

különbsége is. Ez a kezdeti tapasztalatokról beszámoló közlemény a szállítás körülményei között is igazolta a HFOV-VH üzemmód biztonságát

Bíráltom végére hagytam a jelölt és munkatársainak az adatfeldolgozás terén elért eredményeit. Az úttörő jellegű megközelítés biztosította a korábbiakban ismertetett munkákhoz az egyedülálló adatmennyiséget. Várható, hogy a jövőben a hasonlóan nagy anyagokra támaszkodó kutatások megszokottá válnak, a jelölt munkái irányt mutatnak. Klinikusként egy aspektust szeretnék kiemelni, mely a jövőben a mindennapi gyakorlatban részt vevő kollégák munkáját is befolyásolhatja. A bemutatott Ventiliser program, képes utólag rekonstruálni a légzési ciklusokat, azok alfázisait, meghatározni az alkalmazott lélegeztetési módozatot, értelmezni a gép és a beteg együttműködését, részvételi arányukat a légzésben. A jövőben nem csak az alkalmoszerűen rögzített riasztási események alapján hanem a teljes kép figyelembevételével kell eldöntenünk, mi az ami kezelési stratégiánkban nem volt optimális, amit másképp is lehetett-, kellett volna csinálnunk. Ez egy új orvos-gép kapcsolat kezdete.

A bírálat 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.

Szeged, 2025 január 24

Dr. Rudas László

Az MTA doktora