

Válasz **Prof Dr Ertl Tibor**, az MTA Doktora, disszertációm bírálata során feltett kérdéseire és megjegyzéseire

Tisztelt Professzor Úr!

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

1. A bevezetőből hiányolom a liquid ventilláció említését.

Egyetértek Professzor Úrral, a bevezető rész nem tartalmazza a liquid ventilláció és több más fontos és a neonatológiában használt lélegeztetési mód leírását. Ennek két oka van. Az egyik, hogy a liquid ventilláció területén nem rendelkezem gyakorlati tapasztalattal, és azt tudomásom szerint sem Magyarországon sem Nagy-Britanniában nem használják neonatológusok rutinszerűen klinikai munkájuk során. A másik ok, hogy a dolgozat bevezetőjének célja elsősorban az abban bemutatott vizsgálatok megértéséhez szükséges alapok leírása volt, és nem törekedett az újszülöttkori invazív légzéstámogatás átfogó leírására.

2. Az értekezésben többször utal arra, hogy a 26. gesztációs hét előtt születettek (úgynevezett „periviability” kategóriába tartozó koraszülöttek) anatómiai és élettani sajátosságai miatt külön entitásként kezelendők. Ebben a törékeny populációban a CPAP failure a 60%-ot is eléri, előfordulhat, hogy későn alkalmaznak gépi lélegeztetést. Ugyanakkor elkerülendő a korai extubáció, egy sikertelen kísérlet növeli a mortalitást. Mi erről a szerző véleménye?

A noninvazív légzéstámogatási és szurfaktáns adási technikák fejlődésével alacsonyabb gesztációs korú babákban kerülhető el a gépi lélegeztetés, mint akár egy évtizeddel ezelőtt. Ugyanakkor a legéretlenebb, tipikusan 22-24 hetes babák jelentős része továbbra is hosszú gépi lélegeztetést igényel, vagy születésétől kezdve, vagy a noninvazív légzéstámogatás sikertelensége miatt. Svédországi adatok szerint (Neonatology, 2023;120:142-152), 2022-ben a 24. hétre született babák fele lélegeztetőgépen volt 21 napos életkorban, a 23. hétre születettek fele gépen volt ~30 napos életkorban, a 22. hétre születettek fele pedig ~55 napos életkorban. Azon az osztályon, ahol a jelölt dolgozik, hasonló ehhez a klinikai gyakorlat. Valószínű, hogy részben éppen az definiálja az életképesség jelenlegi legalsó határát (22. hét), hogy mely babáknak tudunk a jelenlegi technológiákkal lélegeztetést illetve gázcserét biztosítani.

A sikertelen extubáció és a mortalitás illetve egyéb komplikációk közötti kapcsolat tisztázása véleményem szerint több dolog miatt is nehéz. Egyrészt a sikertelen extubáció és a rossz klinikai kimenetel közötti asszociáció nem feltétlenül jelent ok-okozati összefüggést, hiszen súlyosabban beteg újszülöttek esetében nagyobb valószínűséggel lesz az extubáció sikertelen, és esetükben a túlélési esélye illetve a bronchopulmonális diszplázia kockázata a sikertelen extubációtól függetlenül is rosszabb. Ehhez kapcsolódik, hogy a gépi lélegeztetés hosszúsága is asszociációt mutat a mortalitással és a BPD kockázatával, de az szintén csak egy asszociáció és nem feltétlenül ok-okozati összefüggés, hiszen a súlyosabb állapotú babákat általában hosszabban kell lélegeztetni, és a mortalitásuk is magasabb. Azt is fontos kiemelni, hogy az, hogy mekkora kockázatot jelent egy baba számára az extubáció vagy annak elmaradása,

nemcsak a baba klinikai állapotától függ, hanem az osztály gyakorlatától és emberi tényezőitől is, mint például a nővérek száma és az orvosok intubációs gyakorlata.

A másik probléma, hogy nehéz pontosan megjósolni, melyik újszülött lesz sikeresen extubálható az azt megelőzően rendelkezésre álló klinikai paraméterekből. A felnőtt és gyermek intenzív ellátásban rutinszerűen alkalmazott spontán légzési tesztek (lényegében endotracheális CPAP alkalmazása, nyomástámogatással vagy anélkül) a neonatológiában nem terjedtek el, az endotracheális tubus szűk átmérője és nagy ellenállása miatt. Ennek megfelelően a spontán légzési tesztet vizsgáló neonatológiai vizsgálatok magas szenzitivitást de alacsonyabb specificitást mutattak, vagyis ha a baba „átmegy” a teszten, akkor nagy valószínűséggel extubálható, de ha nem megy a teszten, az nem zárja ki a sikeres extubáció lehetőségét.

Az elmúlt években kísérlet történt arra (APEX vizsgálat, Pediatric Research, 2023;93:1041-1049), hogy nagy betegszám és sok klinikai paraméter felhasználásával, gépi tanulás segítségével komplex modelleket építsenek annak megjósolására, hogy az újszülött sikeresen extubálható lesz-e. A számos klinikai és kardio-respiratórikus paramétert magában foglaló „random forest” modell szenzitivitása és specificitása azonban a legjobb modell esetén is egyaránt <80% volt.

3. A 22-26 hetes koraszülöttek lélegeztetési gyakorlata nem egységes. Az iowai munkacsoport a High Frequency Jet Ventilation (HFJV) stratégiát alkalmazza, kiemelkedő eredményeket érnek el. A levegő beáramlásból és a levegő szivárgásból eredő mechanikai sérülések elkerülésére összpontosítanak. A kezdeti sugársebesség 300 légzés/perc, az I-idő beállítása 20 ezredmásodpercnél történik, ami 1:9-es belégzés: kilégzés (I:E) arányt biztosít. A kezdeti pozitív végkilégzési nyomást 5 cm-re állítják, hogy elkerüljék a hiperinflációt, amely károsodott vénás visszaáramláshoz vezethet (potenciálisan befolyásolja az agyi véráramlást). A kezdeti belégzési csúcsnyomást (PIP) általában 22-24 cm-ről kezdik, és szükség szerint állítják be, amíg a mellkasfalán látható, de nem túlzott rezgéseket nem érnek el. Amikor a koraszülötteket extubálják, nem invazív lélegeztetésre térnek át NAVA-val, amely a rekeszizom által generált elektromos aktivitást használja fel az aktiválás során, szinkronizálja és arányosan segíti a páciens minden egyes spontán lélegzetét. Tény, hogy az átlagos lélegeztetési idő hosszú, de az eredmények meggyőzőek. Szívesen olvastam volna erről a lélegeztetési módról a diszkusszióban, mi erről a szerző véleménye? <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893337/> Nem elegáns egy olyan publikációt idézni, ami az értekezés beadása után jelent meg, de azt gondolom, hogy ezekre az ápolási elvekre fel kell hívni a figyelmet. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38296373/>

A magas frekvenciájú jet ventilációval sajnos nincsen gyakorlati tapasztalatom, csak a szakirodalomból tudom, hogy főleg az Egyesült Államokban sikerrel használják az életképesség határán született koraszülöttek lélegeztetésére. A dolgozatban emiatt illetve a liquid ventilációnál leírt szempontok miatt nem vállalkoztam diszkussziójára.

Nehéz kérdés annak megválaszolása, mi lenne az életképesség határán levő, azon belül is különösen a 22-23. hétre született újszülöttek számára az optimális légzéstámogatási stratégia. Az egyik probléma, hogy ezen újszülöttek alacsony száma miatt még a nagy centrumok között is nehéz statisztikailag robosztus összehasonlítást végezni. Az egyes centrumok eredményei közötti különbségek oka lehet csupán statisztikai zaj, vagy az adott régió genetikai vagy szociális jellemzőinek következménye. Az e populációt jellemző speciális patofiziológia

mellett a kimeneti eredmények hitelt érdemlő összehasonlításához is fontos volna, hogy e babákat speciális centrumokban lássák el. Ugyanakkor az extrém koraszülés kiszámíthatatlan jellege miatt sokszor nincs lehetőség megfelelő in utero transzportra, a hosszú posztnatális transzport pedig éppen e babák számára a legtraumatikusabb és a legkockázatosabb.

A másik probléma hogy a légzéstámogatás módja csak egy eleme annak az “ellátási csomagnak”, amit ezen újszülöttek egy centrumban kapnak, és ami miatt adott esetben kedvezőbbek egy centrum eredményei mint egy másiké. Iowaban például a jet lélegeztetés mellett e babák speciális hemodinamikai monitorozásban és ellátásban is részesülnek, gyakori funkcionális echokardiográfiával, a hemodinamikai eltérések proaktív kezelésével. Egy másik példa, hogy Madridban az extrém kis súlyú babákat volumen-garantált HFOV-val lélegeztetik, de a szokásosnál magasabb frekvenciával (15-20 Hz) és alacsonyabb oszcillációs volumenekkel (<1.5 mL/kg). Ők is beszámoltak a BPD előfordulásának csökkenéséről, de az eljárást ott is egy komplex ellátási csomag részeként vezették be, ami a légzéstámogatás mellett hemodinamikai és táplálási protokollokat is tartalmaz. Nehéz meghatározni, hogy a jobb eredményekben mennyi szerepet játszik maga a lélegeztetési protokoll.

4. A szerző azt írja, hogy „A modern neonatológiában csak ritka esetben használunk mély szedációt és izomrelaxációt. A spontán légzéssel rendelkező újszülöttek komplex módon léphetnek kölcsönhatásba a lélegeztetőgéppel: köhögnek, megfeszítik mellkasukat, a respirátorral szembe lélegeznek, azaz kilélegeznek a lélegeztetőgép befúvási ciklusa alatt, vagy éppen akkor lélegeznek be, amikor a gép már éppen befejezte a befúvást.” Ezeknek a nem kívánatos hatásoknak az elkerülésére milyen szedációt tart elfogadhatónak?

Bar a legtöbb NICU ellátási protokolljában szerepel, hogy nem kell feltétlenül és rutinszerűen gyógyszeresen szedálni a lélegeztetett újszülötteket, az én tapasztalatom az, hogy a lélegeztetett érett újszülöttek és a hosszabban lélegeztetett koraszülöttek szinte mindig kapnak valamilyen fokú, tipikusan opioid szedációt, egyrészt az ön-extubáció elkerülésére, másrészt abból a célból, hogy az újszülött diszkomfortját csökkentsék.

A felnőtt intenzív ellátásban erős adatok vannak arra, hogy a kóros beteg-gép kölcsönhatások (például amikor a beteg a gép ellen lélegzik be vagy ki) magasabb mortalitással társulnak, újszülöttekben azonban alig van erről adat. Ennek fő oka, hogy nincsenek módszerek annak kvantitatív meghatározására, hogy e káros beteg-gép interakciók milyen gyakran fordulnak elő különböző újszülöttekben. A modern lélegeztetőgépek képernyőin megjelenített valós idejű nyomás, áramlás és térfogat hullámokból e a kölcsönhatások észlelhetőek; az újszülöttintenzív osztályokon dolgozó orvosoknak és nővéreknek azonban ritkán van ideje arra, hogy hosszabb ideig figyelje a lélegeztetőgépek képernyőjét. Ellentétben a lélegeztetési paraméterek trendjével, ezen események gyakoriságát nem lehet utólag a jelenlegi gépek memóriájából kinyerni.

E megfontolások ösztönöztek arra, hogy mesterséges intelligencia felhasználásával olyan módszereket próbáljunk kifejleszteni, amelyek automatikusan felismerik a lélegeztetőgép nyomás és áramlás adataiból ezeket a káros interakciókat. Mélytanulás, konvolúciós neuronhálózatok segítségével olyan klasszifikációs algoritmusokat sikerült építenünk, amik e kölcsönhatásokat ~90%-os pontossággal felismerik. Ez a munka nem szerepel a dolgozatban, mivel annak leadását követően lett publikálva (Pediatr Res. 2024 Jul;96(2):418-426). Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy e kölcsönhatások gyakrabban fordulnak elő, mint azt a klinikusok általában gondolják. Például SIPPV mód során korai ciklusolás (amikor a

lélegeztetőgép már kilégzési fázisban van, de a baba még a belégzés stádiumában van) átlagosan a befúvások ~3%-ában fordult elő, ami óránként >100 ilyen eseményt jelent. Remélhetőleg ehhez hasonló eszközök elérhetővé válása a jövő lélegeztetőgépein lehetővé teszi majd, hogy ezen interakciókat kvantitatívan tanulmányozzuk, és klinikai jelentőségüket meghatározzuk.

5. *A hipokapnia veszélyére felhívja a figyelmet. A hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában szenvedő újszülöttek szállítása során végzett vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a kapilláris pCO₂-ben a szállítás végén: a medián (IQR) pCO₂ 46 (26-55) Hgmm volt az SIMV-VG csoportban és 49 (27-59) Hgmm az SIMV csoportban T(p=0,42). Csak 5 (18%) SIMV-VG-vel lélegeztetett újszülöttnél és 2 (25%) SIMV-vel lélegeztetett újszülöttnél volt az érkezési pCO₂ <35 Hgmm. Tézisei között nem szerepel, azonban egy korábbi közlemény társszerzőjeként szerzett tapasztalatot a széndioxid belélegeztetésével kapcsolatban. Hogyan alkalmazható ez a gyakorlatban?*

*Szakmar E, Kovacs K, Meder U, Bokodi G, Andorka C, Lakatos A, Szabo AJ, Belteki G, Szabo M, Jermendy A. Neonatal encephalopathy therapy optimization for better neuroprotection with inhalation of CO₂: the HENRIC feasibility and safety trial. *Pediatr Res.* 2020 May;87(6):1025-1032.*

A hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában szenvedő újszülöttek hiperventillációjuk miatt gyakran hipokapniásak, és ismert a súlyos hipokapnia és a rossz idegrendszeri kimenetel közötti korreláció is ezeknél a betegeknél. Emiatt a hipokapnia korrekciójára több módszerrel történt kísérlet: mély szedálással illetve izom relaxszálással, a kilégzett szén-dioxid visszalélegeztetésével a holtter megnövelése révén, illetve, ahogy ebben a vizsgálatban, CO₂ gáz belélegeztetésével. A CO₂ belélegeztetésével az a potenciális probléma, hogy ezekben a betegekben a hiperventillációt és a következményes hipokapniát a metabolikus (tejsavas) acidózis okozza. A belélegzett CO₂ a vérben szénsavvá alakul, ami súlyosbítja a metabolikus acidózist, ami fokozott hiperventillációhoz vezet, ami viszont csökkenti a vér szén-dioxid szintjét, ily módon eliminálva azt a hatást, amit éppen el akartunk érni. Ezzel magyarázható az, hogy a HENRIC vizsgálatban a CO₂ belélegzése alatt a tidal volumen és a percventilláció emelkedése volt észlelhető. Emiatt a fiziológiás válasz miatt a CO₂ terápiás adása a hiperkapnia korrekciója céljából ellentmondásos.

A másik jelentős szempont, hogy 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. Az is lehetséges, hogy az abnormális légzésminta, vagyis súlyosabb hiperventilláció az abnormális idegrendszeri funkció közvetlen következménye, nem pedig a metabolikus acidózisra adott fiziológiai válasz.

Ezen megfontolások miatt a neonatológusok jelentős része vonakodik attól, hogy a hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiában szenvedő betegeknél a vér CO₂ szintjét aktív beavatkozásokkal, például CO₂ be- vagy vissza lélegeztetésével illetve mély szedálással vagy izom relaxszálással növelje. Ez az általános klinikai gyakorlat azon az osztályon is, ahol a jelölt dolgozik. Ugyanakkor fontosnak tartjuk, hogy a hipokapniát túllélegeztetéssel iatrogen módon ne súlyosbítsuk. Emiatt e babákat SIMV-VG lélegeztetési módban lélegeztetjük alacsony

légzésszámmal, nem pedig SIPPV módban, ahol hiperventillációjuk a beállítottnál magasabb gépi légzésszámot triggerelhetne.

6. *Anaerob környezetben lezárt vér hőmérsékletének 1°C-os csökkenése a CO₂ tenziót 4,4%-kal, az O₂ tenziót pedig 6%-kal csökkenti. Ez a változás megközelítőleg exponenciális és a $P_b/P_m = 10f(b-m)$ képletből számítható ki, hogy miként kell korrigálni az értékeket a mérési hőmérséklettől (m) a test hőmérsékletére (b). A normál tartományban az 'f' oxigénre 0,0247, szén-dioxidra pedig 0,0185. A vonaldiagramok $P(\text{hideg})/P(\text{meleg})$ értékeket adnak meg 12°C-ig terjedő hőmérséklet-különbségek esetén. A Riley direkt feszültség módszerrel végzett kísérleti meghatározások CO₂ esetében 0,013 \$,007, O₂ esetén 0,024 \$ 0,006 értékeket adtak. Figyelme kell-e venni ezeket a korrekciókat hipotermiás kezelés alatt, illetve a felmelegítés során?* <https://doi.org/10.1152/jappl.1956.9.2.201>

Köszönöm ezt a fontos kérdést. Terápiás hipotermia során a 33.5 Celsius fokos hőmérsékletre korrigált vérgázokat kell használni az opponens által leírt megfontolások miatt. A modern vérgázelemző gépek erre lehetőséget nyújtanak. A terápiás hipotermia során vizsgált újszülöttek esetében mi is hőmérséklet-korrigált vérgázokat használtunk. A dolgozatban és a publikációban ilyen értékek szerepelnek.

7. *A tudatlanok bátorságával kérdezem, miként lehet garantálni, hogy a betegadatok ne kerüljenek illetéktelen kezekbe?*

Ez ugyancsak fontos kérdés, különösen mivel a publikációhoz az újságok egyre inkább elvárják a szerzőktől a kutatáshoz felhasznált adatok általánosan elérhetővé tételét. A lélegeztető gépekről letöltött adatokból a betegeket nem lehet azonosítani, mivel abban csak fizikai paraméterek (nyomások, térfogatok, oxigén koncentráció stb.) szerepelnek. Azonban ezen adatok esetén is fontos, hogy azok ne kerüljenek idegen személyek kezébe, hiszen arra a betegek illetve az etikai bizottságok nem adtak engedélyt. Ezért magukat a gépekről letöltött lélegeztetési adatokat egy esetben sem tettük nyilvánosan elérhetővé. Az összes esetben elérhetővé tettük azonban az adatok feldolgozásához és elemzéséhez írt számítógépes kódot. Ezen adatok felhasználásával mások reprodukálhatják kutatási eredményeinket, amennyiben maguk is rendelkeznek hasonló lélegeztetési adatokkal.

Nehezebb problémát képeznek a klinikai adatok, amikből a beteg potenciálisan azonosítható. Az Egyesült Királyságban a gesztációs hét és a testsúly kombinációját az etikai bizottságok beteg azonosítására alkalmas adatnak tekintik, mivel azok számára, aki az adott beteget ismerik vagy annak kórházi kezelésénél jelen voltak, ezek együttesen azonosíthatják a beteget. Másfelől e klinikai adatok mindenképpen szükségesek ahhoz, hogy a lélegeztetési adatokat megfelelően elemezzük illetve értelmezzük. Mi ezzel kapcsolatban úgy próbáltunk eleget tenni titoktartási kötelezettségünknek, hogy a cikkekben klinikai adatokat csak aggregált formában (átlag, medián stb.) publikáltunk, egyes betegeként nem, hacsak az nem volt mindenképpen szükséges a közölt információ megértéséhez. Születési időt, helyet vagy más szenzitív adatot pedig sohasem publikáltunk cikkekben.

Összefoglalásként ismételtelen kiemelem, hogy dr. Béltéki Gusztáv nemzetközi kooperációban végezte úttörő munkásságát, számítógépes adatfeldolgozást és új szoftvert fejlesztett ki, ezek bárki által elérhetőek az interneten. Az elmúlt évtizedekben rendszeresen előadóként vett részt

hazai rendezvényeken, beszámolt vizsgálatairól. A közölt eredmények a gyakorló orvos munkáját könnyítik, a megbiztonságot fokozzák. Értekezése és életműve az MTA szempontrendszerre alapján is nyilvános vitára alkalmas, az eljárás lefolytatását javaslom, az MTA Doktora cím odaítélését támogatom.

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

Cambridge, 2025. január 15.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Béltéki Gusztáv'. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Béltéki Gusztáv