

Volumen garantált lélegeztetés vizsgálata
a neonatális transzport során

Doktori értekezés

Dr. Lantos Lajos

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



- Konzulens: Dr. Jermendy Ágnes PhD, egyetemi adjunktus
- Hivatalos bírálók: Dr. Czövek Dorottya PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Tálosi Gyula PhD, habilitált egyetemi docens
- Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Machay Tamás DSc, professzor emeritus
- Komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Görbe Éva PhD, habilitált egyetemi docens
Dr. Prinzkel Erzsébet PhD, osztályvezető főorvos

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés.....	5
1.1	Volumen garantált lélegeztetés	6
1.2	Hypoxiás ischaemiás encephalopathia.....	9
1.3	Légzéstámogatás és a terápiás hypothermia	14
1.4	Hypocapnia és a hypoxiás ischaemiás encephalopathia	15
1.5	A neonatalis transzport sajátosságai	16
1.6	A kutatás intézményi háttere: a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat	17
2	Célkitűzések	21
3	Módszerek	22
3.1	A Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat eszközparkja	22
3.2	Betegek, alkalmazott lélegeztetési módok	22
3.3	Adatletöltés	24
3.4	Adatelemzés, statisztikai értékelés.....	25
3.5	Az esetmegbeszélések célzott és effektív lebonyolításának módszertana	26
4	Eredmények.....	27
4.1	A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép részletes vizsgálata	27
4.1.1	A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép vizsgálata volumen garantált módban	27
4.1.2	Volumen garantált és nyomás kontrollált lélegeztetési mód összehasonlítása	34
4.2	Volumen garantált lélegeztetés vizsgálata a terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél.....	40
4.3	Újszülöttek lélegeztetésével kapcsolatos betegbiztonsági és minőségfejlesztési program a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálatnál.....	51
5	Megbeszélés	65
5.1	A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgéppel szerzett tapasztalatok	65
5.2	Gépi lélegeztetés a hypothermiás kezelésben részesülő, hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél	69
5.3	Egységes lélegeztetési stratégia kialakítása a PCAM-nál.....	71
5.4	A vizsgálatok erőssége és korlátai	73
6	Következtetések	74
7	Összefoglalás.....	78
8	Summary	79
9	Irodalomjegyzék.....	80

10	Saját publikációk jegyzéke	88
11	Köszönetnyilvánítás	89

Rövidítések jegyzéke

ADP	Adenozin difoszfát
ATP	Adenozin trifoszfát
BPD	Bronchopulmonalis Dysplasia
ET tubus	Endotrachealis tubus
FiO₂	Belégzett oxigénkoncentráció (fraction of inspired oxygen)
HIE	Hypoxiás ischaemiás encephalopathia
IL	Interleukin
IQR	Interkvartilis tartomány
MAP	Légúti középnyomás (mean airway pressure)
MV	Percventiláció (minute ventilation)
NE	Neonatólis encephalopathia
NTP/EEP	trinukleotid foszfát / cserélhető foszfát tartalék (nucleotide triphosphate / exchangeable phosphate pool)
pCO₂	Szén-dioxid parciális nyomás
Pdiff	A beállított maximálisan engedélyezett belégzési csúcsnyomás és az aktuális csúcsnyomás közötti különbség (P _{max} -PIP).
PEEP	Pozitív kilégzésvégi nyomás (positive end expiratory pressure)
PIP	Belégzési csúcsnyomás (peak inflating pressure)
Pmax	Beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás
PPHN	Újszülöttkori Perzisztáló Pulmonalis Hypertonia (Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn)
RDS	Respirációs Disztressz Szindróma (Respiratory Distress Syndrome)
RR	Légzésszám (respiratory rate)

SD	Standard deviáció
SIMV	Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül (synchronized intermittent mandatory ventilation without volume guarantee)
SIMV-VG	Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával (synchronized intermittent mandatory ventilation with volume guarantee)
SIMV-VG + PSV	Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával + nyomás támogatással (synchronized intermittent mandatory ventilation with volume guarantee and pressure support)
SIPPV	Szinkronizált intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés (synchronised intermittent positive pressure ventilation)
SIPPV-VG	Szinkronizált intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés volumen garanciával (synchronised intermittent positive pressure ventilation with volume guarantee)
VT	Tidal volumen
Ti	Belégzési idő (inspiratory time)
TNF	Tumor nekrosis faktor
VG	Volumen garantált
VTdiff	A gépi légzesciklusok kilégzési tidal volumene és a beállított cél tidal volumen közötti különbség ($VT_{emand} - VT_{set}$).
VTemand	A gépi légzesciklusok kilégzési tidal volumene
VTespon	Spontán légzések kilégzési tidal volumene
VTset	Beállított cél tidal volumen
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

1 Bevezetés

A neonatológiai ellátás kialakulása és fejlődése a modern kor egyik nagy vívmánya, melynek köszönhetően ma már számos olyan kórkép és betegség gyógyítható szövődménymentesen, amely a korábbi években elképzelhetetlen lett volna. Mindezek háttérében egyrészt az orvostudomány nagyléptékű fejlődése, az újfajta terápiás eljárások és beavatkozások bevezetése, másrészt a technikai vívmányok és a számítástechnikában tapasztalt jelentős mértékű előrelépések állnak. Ezen modern eszközöknek köszönhetően mind a diagnosztikus, mind a terápiás repertoár széleskörűen áll az ellátó személyzet rendelkezésére, segítve ezzel az intenzív újszülött ellátást. Az ellátás egyik legfontosabb eszköze az újfajta neonatalis lélegeztetőgépek megjelenése volt, ugyanis mai napig az újszülöttkori morbiditási mutatók egyik legfőbb indikátora a koraszülöttség és a következményes respirációs distressz szindróma. (1, 2) A legmodernebb neonatológiai ellátás ellenére sok újszülött és koraszülött igényel gépi lélegeztetést a túlélés biztosítása és a szövődmények elkerülése érdekében, ugyanakkor a gépi lélegeztetésnek is ismertek a rövid és hosszútávú szövődményei. (3) A koraszülöttek respirációs disztressz szindrómájának (RDS) kezelésében komoly előrelépést jelentett az újfajta nem-invazív légzéstámogatási technikák elterjedése, az antenatalis kortikoszteroidok széleskörű használata, illetve a szelektív surfactans adás bevezetése, ugyanakkor a bronchopulmonalis dysplasia (BPD) incidenciája populáció szinten konstans értéket mutat - habár ebben jelentős eltérés mutatkozik a különböző neonatológiai centrumokban és eltérő földrajzi régiókban. (4, 5, 6) A non-invazív technikák alkalmazásának ugyanakkor vannak korlátai, ugyanis számos olyan kórkép ismert, amikor a gépi lélegeztetés továbbra is elkerülhetetlen. (7)

Napjainkban szerencsére számos modern lélegeztetőgép áll a rendelkezésünkre, ugyanakkor a műszerek különbözősége és összetett működésmódja a hibák előfordulásának fokozott kockázatát is magukban rejtik. Ennek háttérében az eltérő lélegeztetési módok, a különböző technikai megoldások, a változó nomenklatura áll. Ezért minden neonatológiai betegellátó egység feladata a lélegeztető eszközpark technikai, elméleti és gyakorlati ismerete, azok helyes használatának elsajátítása, és a problémák elhárítási lehetőségeinek pontos ismerete. Az elméleti felkészülésben számos publikáció, tankönyvi anyag áll a rendelkezésünkre, a technikai háttér megismerésében a

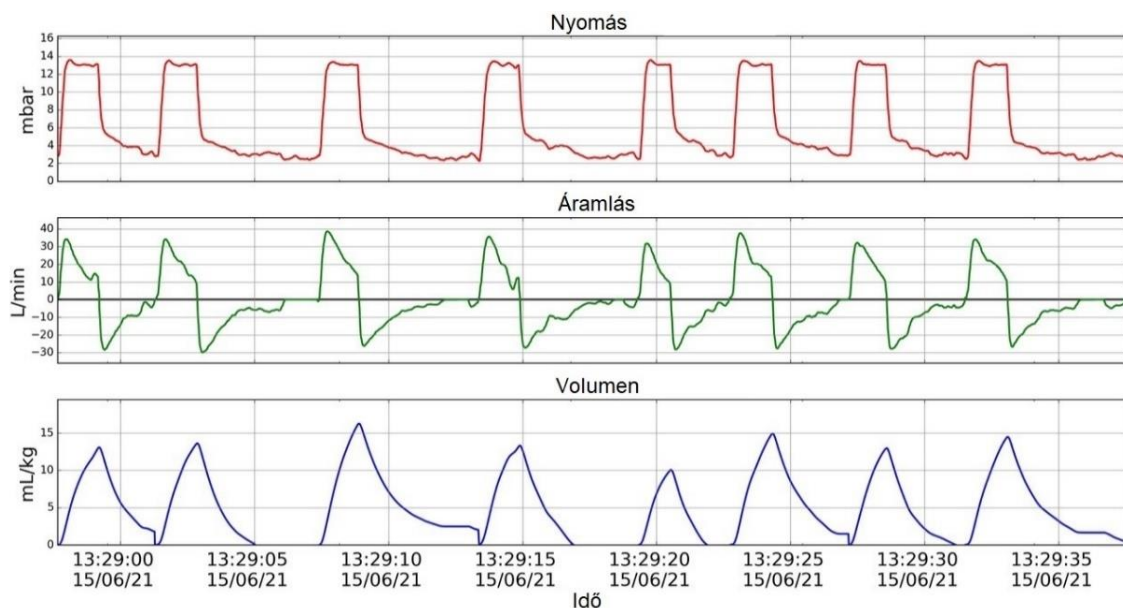
lélegeztetőgépek gyártóinak segítségére támaszkodhatunk, ugyanakkor a lélegeztetés számtalan olyan aspektusa ismert, amelyek a mai napig nem teljesen tisztázottak. Az egyik ilyen érdekes kérdés, amely majdnem minden neonatológiai sürgősségi transzport csapatot foglalkoztat világszerte, hogy ezek az újfajta, érzékeny áramlásszenzorral működő lélegeztetőgépek hogyan működnek transzport körülmények között. A másik kérdés, hogy volumen garantált módban mennyire tudunk megbízható ventilációt biztosítani a legsérülékenyebb betegeinknek. Továbbá ismeretes, hogy a volumen garantált lélegeztetés az egyik legátfogóbban vizsgált modalitás az újszülött betegpopulációban, azonban számos olyan kórkép van, amelyekben ennek a vizsgálata még nem történt meg, illetve nem állnak rendelkezésre megbízható klinikai vizsgálatokon alapuló eredmények. Számos publikáció igazolta a volumen garantált lélegeztetés kedvező hatásait koraszülött populációban, ugyanakkor ezek a vizsgálatok nem terjedtek ki érett újszülöttekre, illetve a hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülöttekben egyáltalán nem történtek még ilyen vizsgálatok.

1.1 Volumen garantált lélegeztetés

A volumen garantált (VG) lélegeztetési mód egyre szélesebb körben használt a neonatalis intenzív centrumokban. (8) A tradicionális nyomás kontrollált lélegeztetés a korai neonatológiai ellátásban hosszú időn keresztül „gold standardként” az első választandó lélegeztetési mód volt, míg a korai próbálkozások a volumen kontrollált lélegeztetéssel kapcsolatban a megfelelő technikai háttér hiányában komoly nehézségekbe ütköztek. Ennek oka egyrészt, hogy a korábbi lélegeztetőgépeknél - számítógépes vezérlés nélkül - a nyomás kontrollált funkcióval a nyomásokat, a különböző lélegeztetési paramétereket, a be- illetve kilégzési időket effektívebben lehetett kivitelezni, illetve a beállítás megbízhatóan működött jelentős endotrachealis tubus (ET tubus) szelelés mellett is. Ugyanakkor az egyik legfőbb érv a nyomás kontrollált mód használata mellett a barotrauma előfordulásának csökkentése, illetve az annak tulajdonított hosszú távú szövődmények kockázatától való félelem volt. Azóta azonban számos állatkísérlet és klinikai tanulmány igazolta, hogy inkább a magas tidal volumen, mintsem a magas nyomások játszanak döntő szerepet a kialakult tüdőkárosodásokban. (3, 9) A modern

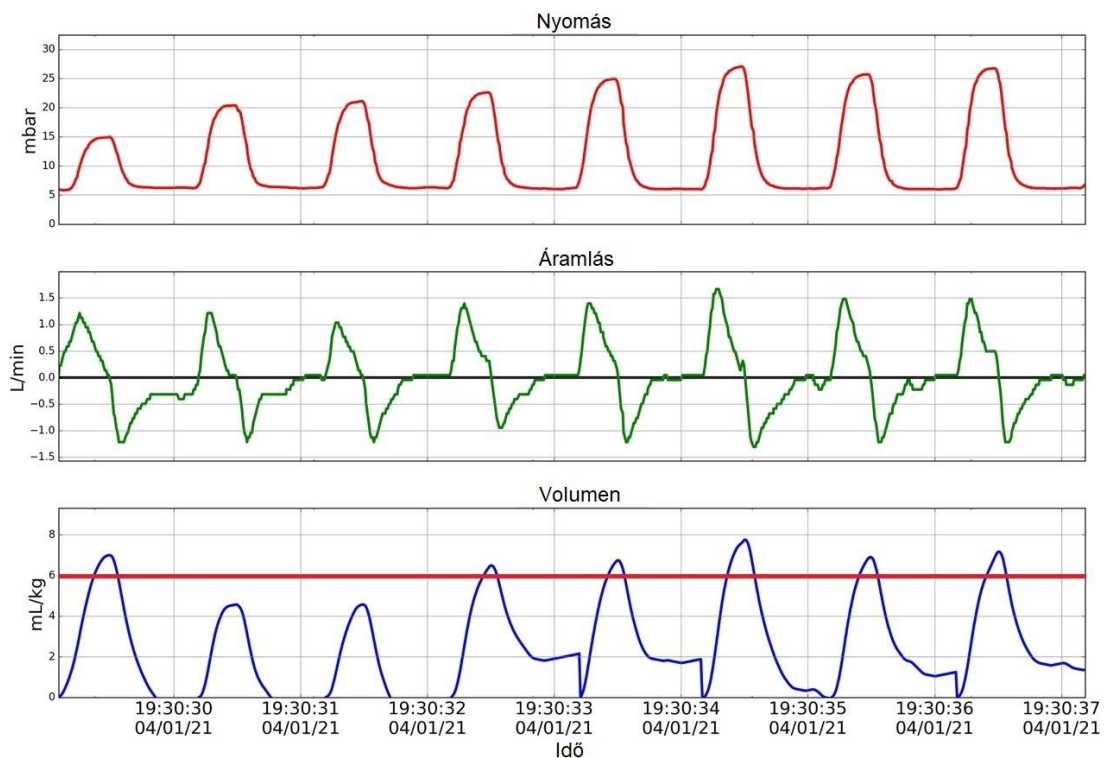
lélegeztetőgépek precíz mikroprocesszorainak és áramlás szenzorainak köszönhetően extrém kis súlyú koraszülöttekben is igen pontos lélegeztetési paraméterekkel történik a ventiláció, ugyanakkor a nyomás kontrollált mód során a túllélegeztetés kockázata továbbra is magas, különösen a szülést követő néhány órában, amikor is a tüdőcompliance gyorsan változik.

A nyomás kontrollált lélegeztetés során a klinikus egy meghatározott belégzési csúcs- és kilégzésvégi nyomást állít be, az egyes légzési ciklusok során létrejövő áramlásokat és tidal volumeneket a kettő különbsége, illetve az újszülött spontán légvételei - és azok szinkronitása a gépi légzésziklushoz - határozzák meg. Ugyanakkor ebben az esetben az alkalmazott tidal volumenek számos egyéb tényezőtől függenek. Ide sorolható, az aktuális tüdőcompliance, spontán légvételek mennyisége és mélysége, azok géppel való interakciói, jelentősége van annak, hogy ellenlégzik-e az újszülött, esetleg éppen ellenkezőleg, nem vesz levegőt, apnoezik. (1. ábra)



1. ábra. Nyomás kontrollált lélegeztetési mód jellegzetes nyomás, áramlás és térfogat görbéi. Állandó belégzési csúcsnyomás mellett változó tidal volumenek, melyeket az újszülött spontán légvételei illetve azok géppel való interakciói határoznak meg. Látható, hogy a lélegeztetés jelentős, gyakran 10 - 15 ml/kg-os tidal volumenekkel történik. Az ábrán a *Ventiliser* nevű nyitott forráskódú szoftver segítségével 100 Hz frekvenciával letöltött lélegeztetési adatokból létrehozott lélegeztetési görbék láthatók. (10)

A VG lélegeztetési mód alkalmazása során a klinikus egy meghatározott cél tidal volument állít be, amit aztán a gép minden egyes légzési ciklus során megkísérel fenntartani úgy, hogy algoritmustól függően változtatja a belégzési csúcsnyomásokat, a belégzési időt és/vagy a belégzési áramlást. A legtöbb lélegeztetőgép a kilégzési tidal volument méri, hogy a lehető legpontosabban szabályozza a térfogatokat. A lélegeztetőgép és annak mikroprocesszora az ET tubus szelelése esetén is pontos korrekciókat hajt végre a minél precízebb ventiláció érdekében, ez az úgynevezett „szelelés kompenzáció” („leak compensation”). A különböző lélegeztetőgépek az alkalmazott szoftvertől függően eltérő algoritmusokat használnak, ugyanakkor a cél mindegyiknél ugyanaz, a lehető legpontosabb és legstabilabb kilégzési tidal volumenek fenntartása a légzési ciklusok során. (2. ábra)



2. ábra. Volumen garantált lélegeztetési mód jellegzetes nyomás, áramlás és térfogat görbéi. Cél a beállított kilégzési tidal volumen legpontosabb fenntartása (VT_{set} 6 ml/kg). A lélegeztetőgép a belégzési csúcsnyomásokat változtatja ciklusról ciklusra, függően az újszülött spontán légvételeitől, azok géppel való interakcióitól, az aktuális tüdőcompliance-től, a tubus körüli szelelés mértékétől.

Számos tanulmány kimutatta, hogy a VG mód a hagyományos nyomás kontrollált lélegeztetéssel szemben szorosabb térfogat- és szén-dioxid kontrollt biztosít, javítja a túlélést, csökkenti a krónikus tüdőbetegség előfordulását, kevesebb kóros mellúri levegőgyülem kialakulásával jár, csökken a súlyos agykamrai vérzések előfordulása és csökkenti az invazív lélegeztetési napok számát. (11) A VG lélegeztetés alkalmazása neonatológiai centrumonként eltérő gyakorlatot mutat, azonban számos klinikus a VG lélegeztetést elsőként választandó módszerként használja a legtöbb neonatológiai kórképben.

A lélegeztetési módok megválasztása nagymértékben meghatározhatja az újszülött további sorsát, ugyanakkor a sikeres lélegeztetési stratégia kialakítása nem teljesen ezen múlik. Az üzemmódok mellett a klinikai kép, a vérgázértékek, illetve a transzktán monitorizálásokkal kapott értékek, valamint a korszerű respirátorok által visszajelzett légzésmechanikai értékek és görbék jelentenek segítséget a klinikus számára, sőt biztosítják a lélegeztetés során az azonnali korrekciók lehetőségét is.

1.2 Hypoxiás ischaemiás encephalopathia

A perinatális asphyxia és a következményesen kialakuló hypoxiás ischaemiás encephalopathia (HIE) a világon jelenleg is az egyik vezető halálok, évente közel 1 millió újszülött életét követeli. (12) Az American Academy of Pediatrics (AAP) és az American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) javaslata szerint a korábban használatos perinatalis asphyxia helyett a HIE megnevezés javasolt, ugyanis ez pontosabban írja le a patológiás folyamatok lényegét, anélkül, hogy behatárolná a hypoxiás esemény időintervallumát. Lényege az asphyxia talaján kialakult akut és/vagy szubakut agyi károsodás, illetve a kialakuló hypoxaemia, acidosis, továbbá az ezek által beinduló patológiás folyamatok és másodlagos károsodások. A HIE egy komplex diagnózis. Felállításában figyelembe kell venni az Apgar-értékeket, a köldökzsinórvérből és/vagy az első életórán levett (kapilláris / artériás / vénás) vérminta pH-ját és bázisdeficitjét, a klinikai tüneteket, azok progresszióját, továbbá az elvégzett agyi képalkotó- és EEG vizsgálatok eredményét, illetve további multidiszciplináris klinikai és egyéb diagnosztikus vizsgálatok eredményeit. (13, 14, 15) A klinikai tünetek középpontjában

tudatzavar, görcsök, csökkent izomtónus és reflexek, illetve a légzés központi idegrendszeri szabályozásának zavara áll. (16) A legfőbb differenciáldiagnosztikai kihívást a neonatalis encephalopathiákba tartozó egyéb kórképek jelentik, ugyanis számos olyan patológiás folyamatot ismerünk, amelyek központi idegrendszeri károsodáshoz vezetnek. Ilyenek például a veleszületett anyagcserezavarok talaján kialakult metabolicus encephalopathiák, az újszülöttkori stroke, és számos egyéb intrauterin placentaris eltérések (pl. chorioamnionitis, placentaris vascularis léziók), maternalis okok (pl. gyógyszerabúzus), ill. foetalis okok (pl. infekció). (17, 18, 19)

A HIE - a legmodernebb szülészeti és neonatológiai diagnosztikai háttér és terápiás ellátások ellenére - továbbra is viszonylag gyakori, súlyos újszülöttkori betegség, számos rövid és hosszú távú következménnyel. A hypoxiás ischaemiás encephalopathia gyakorisága a gazdaságilag fejlett országokban 1-2 / 1000 élve szülés. (20) A kórkép a WHO adatai alapján világviszonylatban az újszülöttkori halálozások közel egynegyedéért felelős (~23%), az 5 év alatti halálozások 5. leggyakoribb oka (~8%). (21) A betegek felében közepsúlyos-súlyos hypoxiás-ischaemiás encephalopathia alakul ki. Az érintett újszülöttek 10%-a meghal, a túlélők között 10%-ban cerebralis paresis tünetei mutatkoznak és a gyermekek további 40%-a különböző súlyosságú mentális és pszichomotoros fogyatékoságban szenved. Magyarországi adatok alapján ez évente átlagosan 150-200 újszülöttet érint. (22)

A HIE megelőzésében a legfőbb hangsúly a szoros magzati monitorizálásban, illetve a veszélyállapot korai felismerésében, és az azonnali szülészeti beavatkozásban van. Mindezek ellenére átfogó, teljeskörűen sikeres prevenciót ezidáig nem sikerült bevezetni. Ennek oka a hypoxiás inzultus kiszámíthatatlansága, aminek előrejelzése a jelenlegi monitorizálási algoritmusokkal és eszközökkel nehézségekbe ütközik. A kardiokardiográfia a magzati bradycardia jelzésére ugyan alkalmas, azonban alacsony specificitású, és pozitív prediktív értéke a hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) tekintetében csupán 2,6%. (22, 23)

A HIE komplex kezelése a szigorú újszülöttkori resuscitációs protokolloknak megfelelő szülőszobai ellátással és stabilizációval kezdődik. Különös figyelmet igényel a megfelelő oxigénkoncentráció alkalmazása az újraélesztés alatt. A hosszú távú kimenetel szempontjából fontos továbbá a szigorú vércukorkontroll, a megfelelő perfúzió

biztosítása, és az adekvát hőmérsékletkontroll is a postreszuszcitációs ellátás során. (24, 25) Mai napig a HIE egyetlen bizonyítottan hatásos kezelési módja az enyhe teljes test hypothermia. Ezt számos randomizált klinikai kutatás egyértelműen alátámasztotta, így a hypothermiás kezeléssel kapcsolatos ajánlások magas szintű evidenciákon alapulnak. (26 -28) A középsúlyos-súlyos HIE diagnosztikus kritériumainak fennállása esetén (1. táblázat) alkalmazva a módszert, az csökkenti a mortalitási rátát, és a késői neurológiai károsodásokat, valamint szignifikánsan növeli az egészségkárosodás nélkül túlélő gyerekek számát. (29) A fenti magas szintű ajánlások alapján az enyhe teljes test hypothermiás kezelést az első 6 életórán belül kell kezdeni minden olyan 36. gesztációs hétnél érettebb újszülöttnél, akinél a középsúlyos-súlyos HIE megállapítható. Fontos kiemelni azonban, hogy a hypothermiás kezelés hatékonyságát jelző szám, a „number needed to treat” értéke 7, vagyis 7 HIE-ban szenvedő, lehűtött újszülött közül 1 esetben mondható el, hogy a kimenetel javul. (30)

1. táblázat – A TOBY vizsgálat alapján meghatározott A, B és C kritériumok a középsúlyos és súlyos HIE diagnosztizálására és a terápiás hypothermiás kezelés indikációjának felállítására. (31)

„A” kritériumok:

-
- 10 perces életkorban Apgar érték ≤ 5 **vagy**
 - 10 perces korban még fennálló lélegeztetés igénye (Ambu/maszk vagy tubuson át) **vagy**
 - 1 életórán belüli acidózis (bármilyen vérmintában $\text{pH} < 7,0$), **vagy**
 - Bázis Deficit ≥ -16 (bármilyen vérmintában)
-

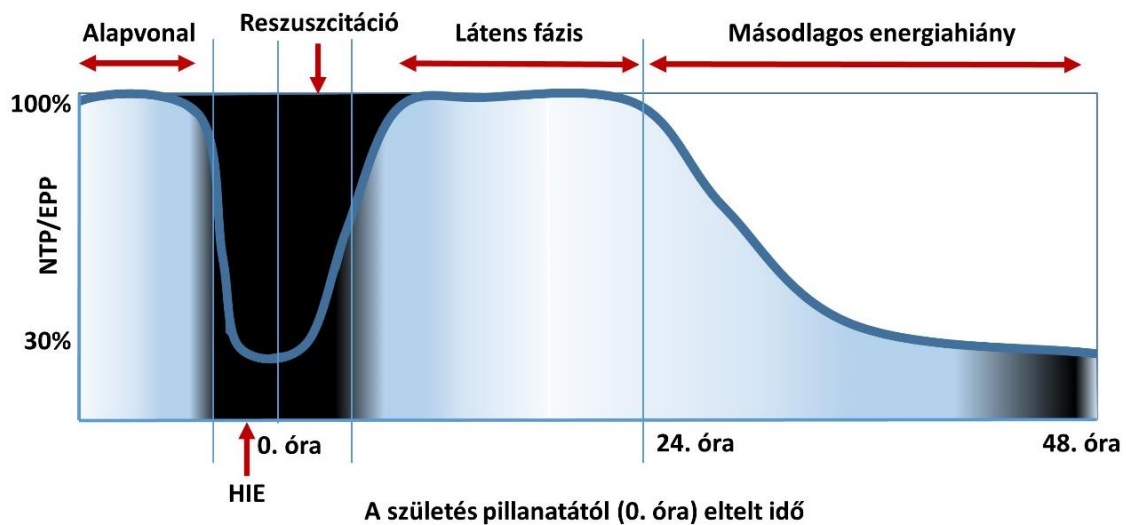
„B” kritériumok:

- Középsúlyos vagy súlyos encephalopathiás tünetek, vagyis alterált tudatállapot (letargia, stupor, vagy coma) **és** legalább egy az alábbiak közül:
 - Izomhypotonia
 - Kóros vagy hiányzó reflexek, beleértve a kóros szemmozgásokat, pupillaeltéréseket is
 - Hiányzó vagy gyenge szopóreflex
 - Görcsök
-

„C” kritériumok

- Legalább 30 perces aEEG vizsgálattal normális amplitúdójú háttéraktivitás hiánya vagy görcsök jelenléte

A kezelés kimenetelét alapjaiban meghatározó 6 órás terápiás ablak fogalmának megértéséhez a HIE patofiziológiájának részletesebb ismerete szükséges. (32 - 34) (3. ábra) A primer hypoxiás inzultus hatására fellépő elsődleges agyi energiaválság lényege a magas metabolikus aktivitású központi idegrendszer átmeneti szubsztráthiánya, és a következményes ATP-szint csökkenés, az ADP- és laktát felhalmozódás, valamint a mély intracelluláris acidózis. Az energiahiány a Na-K pumpa és Ca-csatornák károsodását okozza, ami túlzott mennyiségű intracelluláris nátrium és kalcium felhalmozódásával, cytotoxikus oedema kialakulásával jár. Tovább rontja a helyzetet, hogy az idegsejtekben excitátoros és toxikus aminosavak, különösképpen glutamát halmozódik fel, illetve szabad oxigénradikálok és nitrogén-monoxid akkumulálódik. Mindezek következményeként az első fázisban az azonnali nekrotikus sejtelhalás a jellemző. A hypoxiás inzultus után fellépő reperfüzió során az agyi keringés és oxigénellátás helyreáll, ezt követően egy 6-18 órás úgynevezett látens fázis következik, melynek során az ATP-szint normalizálódik, az ADP- és laktátszint csökken, a cerebrális pH emelkedik. A reperfüzió során fokozott szabadgyökképződés figyelhető meg, ami direkt DNS- és fehérjekárosító hatású, és apoptotikus sejtelhalást eredményez. A reperfüziós és látens fázist közepsúlyos-súlyos HIE eseteiben az úgynevezett másodlagos energiaválság követi, a primer inzultus után 6-24 órával. Erre a fázisra súlyos mitokondriális működészavar, és az apoptotikus kaszkád aktiválódása jellemző, csökkent ATP- és foszfo kreatin koncentrációval, emelkedett anorganikus foszfát és emelkedett laktátszinttel. Ez az úgynevezett elhúzódó idegsejt károsodás fázisa, mely nagymértékben fokozza a maradandó sérülések rizikóját. A HIE kialakulásában további fontos szerepet tulajdonítanak a károsodás során fellépő nem specifikus gyulladási folyamatoknak, mely során számos pro- és anti-inflammatorikus citokin termelődik, mint például TNF-alfa, IL-1 β , IL-6, IL-10, interferon gamma.



- 3. ábra.** Az oxigénhiányos károsodás következtében kialakuló elsődleges és másodlagos energiahiány. NTP/EEP hányados, az agyi energiaszintet jellemző paraméter. Rövidítések: NTP - trinukleotid foszfát, EEP - cserélhető foszfát tartalék (anorganikus foszfát + foszfokreatin) (35)

Habár a terápiás hypothermia neuroprotektív hatásmechanizmusának nem minden aspektusa tisztázott, az biztosan elmondható, hogy a látens fázis olyan terápiás időintervallumnak tekinthető, mely során az alkalmazott neuroprotektív kezelések eredményesek lehetnek, ugyanakkor az ezt követő beavatkozások már az irreverzibilis károsodás lezajlását követően kevésbé hatásosak. (36) Mindezek alapján a mielőbbi – de legkésőbb az megszületést követő 6 órán belüli – hypothermiás kezelés elkezdése javasolt. A cél maghőmérséklet a 33 - 34 °C között van, melyet maximálisan 72 órán keresztül kell fenntartani, mivel ennél hosszabb kezelés már nem bizonyult hatásosnak. Az időben elkezdett és optimálisan alkalmazott hypothermiás kezelés lényege az anyagcsere-folyamatok lassulása, melynek hatására olyan neuroprotektív mechanizmusok indulnak be, mint a késleltetett neurodepolarizáció, a glutamátszintek csökkenése, az intracelluláris nátrium- és kalciumfelhalmozódás mérséklődése, amelyek mind csökkentik a citotoxikus agyödéma kialakulását. A hypothermiás kezelés bizonyítottan csökkenti a reperfüzió során fokozott szabadgyökképződést, ezáltal csökkenti az apoptózis mértékét, és protektív a mitochondriális működészavarral szemben. Továbbá gyulladáscsökkentő hatása révén a károsodás során fellépő nem specifikus gyulladáscsökkentő folyamatokat is mérsékli.

1.3 Légzéstartámogatás és a terápiás hypothermia

A HIE kezelésében a terápiás hypothermia mellett a szupportív terápiának is kiemelt jelentősége van. Az optimális, betegre szabott intenzív terápiás ellátás biztosítása tovább segítheti az asphyxiát követő másodlagos károsodások megelőzését. A hypothermiát kiegészítő terápiás lehetőségek vizsgálata a kutatások előterében áll, ezek közül kiemelt jelentőséggel bír a megfelelő légzéstartámogatás megválasztása és alkalmazása. (37) A legtöbb asphyxiás újszülött invazív légzéstartámogatást igényel (38), a betegség kapcsán fellépő apnoe, görcsök, egyéb légzőszervi és keringési kórállapotok, illetve az alkalmazott antikonvulzív kezelés szedatív mellékhatása miatt. Mind az alapbetegségnek, mind a társuló szövödményeknek, illetve magának a terápiás hypothermiának is számos, a légzésmechanikát, a légzés központi idegrendszeri szabályozását, és a légzésfunkciót befolyásoló hatása ismert, melyek tovább komplikálhatják a lélegeztetést. (39) A terápiás hypothermia a tüdőcompliance-re gyakorolt kedvezőtlen hatása már régóta ismert (40), ugyanakkor egy nemrég megjelent tanulmány összességében javuló tüdőfunkciót írt le a hűtés folyamata alatt, emelkedett percventilációval és tidal volumenekkel, javuló oxigenizációval és javuló alveolo-arterialis oxigéngradienssel. (41) A hypothermia oxigenizációra gyakorolt kedvező hatása régóta ismert (42), ugyanakkor számos patológiás folyamat komplikálhatja a klinikai képet, ami kedvezőtlenül befolyásolja a lélegeztetést és oxigenizációt, mint például a meconium aspirációs szindróma és következményes pulmonalis hypertonia (PPHN). Ezen kórképek esetén mindenképpen számításba kell venni a hypothermia pulmonalis vascularis rezisztenciára gyakorolt kedvezőtlen hatását. (43, 44)

A VG lélegeztetés egyre szélesebb körben használt mód mind a koraszülött mind az érett újszülött populációban. A klinikai tanulmányok nagy része ugyanakkor koraszülötteket vizsgált, érett újszülöttek VG lélegeztetéséről kevesebb közlemény érhető el, asphyxiás újszülöttekről egyáltalán nem áll rendelkezésünkre publikált adat. (45) Gyakorlati tapasztalatból tudjuk, hogy az asphyxiás, hyperventiláló újszülöttek lélegeztetése során, a normális tidal volumen fenntartása sokszor nehézségekbe ütközik. Ha az újszülött mély lélegzetet vesz, a belégzés során a belégzési tidal volumen jelentősen meghaladja a cél térfogatot, és ilyenkor a legtöbb modern lélegeztetőgép azonnal lecsökkenti a légúti nyomást a pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) szintjére és befejezi

a belégzést. (46) Ugyanakkor az újszülött a légzőkör folyamatos gázáramlásából továbbra is tud belélegezni. Így azon betegek, akiknek tüdőkárosodása nincsen, szinte folyamatosan a beállított tidal volumen „fölött” lélegeznek, a belégzési csúcsnyomást (PIP) tartósan lecsökkentve nem sokkal a PEEP szintje fölé; ebben az esetben a lélegeztetőgép „hozzájárulása” a légzési ciklusokhoz és a légzési munkához minimális. Egyes vélemények szerint ez kifáradáshoz és romló acidosishoz vezethet, ugyanakkor ezt az elméletet publikációk nem támasztották alá. (47)

1.4 Hypocapnia és a hypoxiás ischaemiás encephalopathia

A lélegeztetés során kiemelt jelentőséggel bír a HIE és az alkalmazott terápiás hypothermia szén-dioxid anyagcserére való hatása, ugyanis ezen újszülötteknél a hypocapnia rizikója kiemelkedően magas, amely fokozhatja kedvezőtlen neurológiai kimenetel esélyét az asphyxiás inzultus követően. (48, 49) A HIE-s betegekben a hypocapnia kialakulásának hátterében számos kórfolyamat áll, egyrészt a károsodott központi idegrendszer csökkent energia metabolizmusa következtében fellépő csökkent szén-dioxid produkció, másrészt a terápiás hypothermia kiváltotta csökkent anyagcsere folyamatok, következményes csökkent oxigénfelhasználás és szén-dioxid termelés, valamint a metabolikus acidosis következtében fellépő hyperventiláció. (50) A hypocapnia és a kedvezőtlen neurológiai kimenetel közötti asszociációt számos tanulmány igazolta. (51-53) Ennek egyik fő feltételezett patomechanizmusa a szén-dioxid és agyi perfúzió szoros kapcsolata. Jól ismert tény, hogy a szén-dioxid parciális nyomásában történő 1 Hgmm-es változás 4%-os agyi perfúziós változást tud generálni egészséges újszülötteknél. Ugyanakkor ismert, hogy az asphyxiás károsodott érett újszülöttek és koraszülöttek agyi autoregulációja károsodott, amely tovább növeli a hypocapnia következtében fellépő károsodások rizikóját. (54) A hypocapnia miatt fokozódó neuronális excitabilitás és fokozott glükóz felhasználás, és következményesen fokozott sejtpusztulás szintén jelentős tényező a kedvezőtlen neurológiai kimenetel szempontjából. (55-57) A fentiek mellett a súlyos hypercapnia szintén káros hatású, ezért a terápiás hypothermia alatt az elsődleges cél a normocapnia elérése és fenntartása. (58)

1.5 A neonatalis transzport sajátosságai

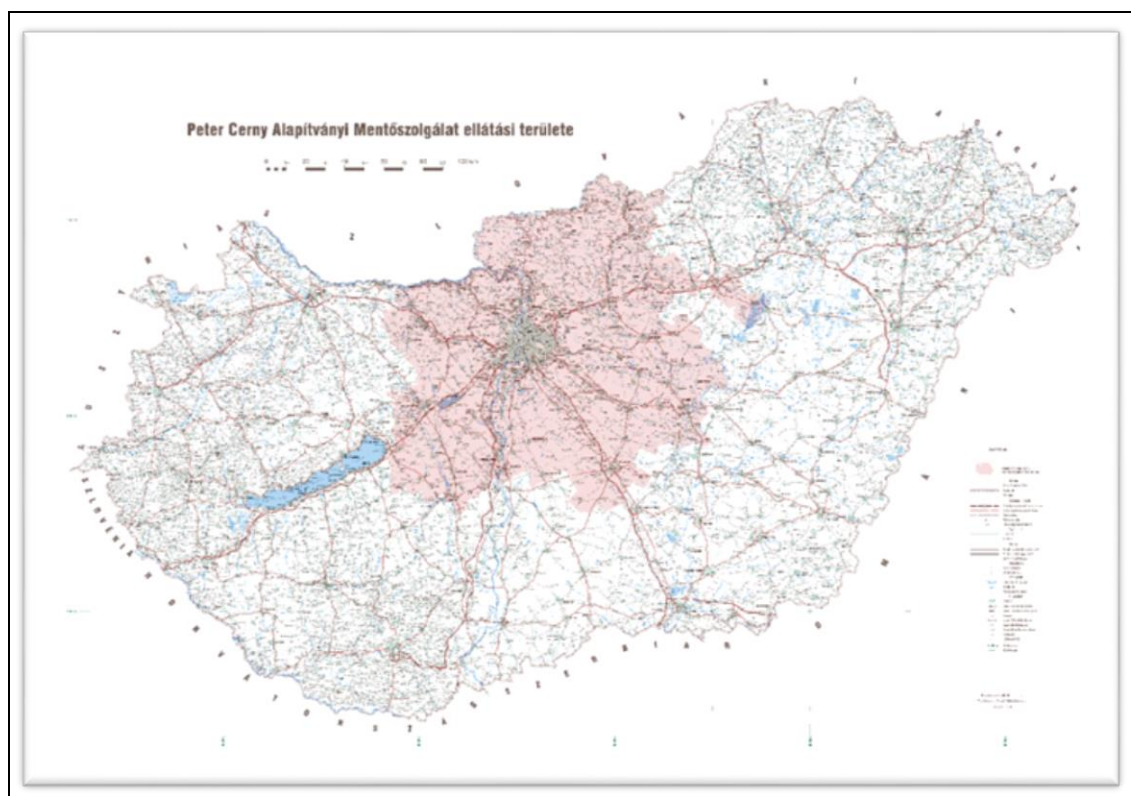
A perinatalis asphyxiára jellemző, hogy gyakran váratlanul, az újszülött megszületésének pillanatában kerül felismerésre. Azonnali beavatkozást, az esetek jelentős részében pozitív nyomású lélegeztetést, de sokszor komplex reszuscitációt igénylő állapot. Az asphyxiás újszülöttek legnagyobb része alacsonyabb progresszivitási szintű szülészeti intézményben születik, gyakran szülészeti előjelek hiányában – ahol nincs megfelelő neonatalis intenzív osztályos háttér. A neuroprotektív, aktív kontrollált hypothermiás kezelés olyan centralizációt igénylő speciális eljárás, ami miatt még a hármas progresszivitási szintű NICU-val rendelkező intézmények egy részéből is tovább kell helyezni az asphyxiás újszülötteket a regionális hypothermiás centrumba.

A perinatalis asphyxiában szenvedő újszülöttek prognózisát tehát nem csak a szülőszobai azonnali ellátás és a reszuscitáció minősége befolyásolja, hanem meghatározó az is, hogy a hűtési centrumba eljutás szállítási feltételei biztosítják-e a legmagasabb szintű intenzív ellátást és a transzport alatti aktív hűtést. A rövid- és hosszútávú szövődmények csökkentése érdekében döntő tényező az is, hogy a terápiás hypothermia megkezdése az első 6 életórán belül megtörténjen. Egy korábbi tanulmányban Szakmár E. és munkatársai azt találták, hogy a terápiás hypothermia alkalmazása neonatalis inter-hospitalis transzport során biztonsággal kivitelezhető, jelentősen csökkentve a hűtési procedúra megkezdésének idejét, illetve a terápiás hőmérséklet tartomány eléréséhez szükséges idő is szignifikánsan csökken. (59) Természetesen a sikeres stabilizáció és az inter-hospitalis transzport nélkülözhetetlen eleme a megfelelő tárgyi és személyi feltételek megléte, ugyanis a terápiás hűtés kivitelezése nagy szakmai tudást, technikai felkészültséget és tapasztalatot igényel. A készülék használatával szerzett gyakorlat megléte kulcsfontosságú az optimális hőmérséklet-kontroll megvalósításában, amely nagyban befolyásolja a transzport kimenetelét. (60) A hosszú távú prognózis szempontjából szintén kiemelkedő jelentőséggel bír a hűtés során a megfelelő légzéstámogatás megválasztása és alkalmazása, különös tekintettel arra, hogy az aktív hypothermiás kezelésben részesülő újszülötteknél nagyobb valószínűséggel alakul ki hypocapnia az interhospitalis transzport során. (48) Komoly kihívást jelent a megfelelő lélegeztetőgép kiválasztása, fontos szempont a megbízhatóság, a precizitás, hogy alkalmas legyen a legújabb lélegeztetési

módok kivitelezésére, ugyanakkor ellenálló eszköznek is kell lennie, ugyanis a transzport körülmények között adott esetben extrém fizikai behatásoknak van kitéve. Lényeges, hogy mindezek mellett a beállított paramétereket megbízhatóan tudja teljesíteni, még az extrém kis súlyú koraszülötteknél is, ahol a precíz volumenekkel történő lélegeztetés elengedhetetlen. Ugyanakkor az irodalomban kevés olyan publikáció ismert, ami a fenti kritériumokat vizsgálja, sőt a neonatalis transzport körülmények között alkalmazott volumen garantált lélegeztetésről ezidáig nincs publikált adat.

1.6 A kutatás intézményi háttere: a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat

Az 1988-ban alapított „Peter Cerny Alapítvány a Beteg Koraszülöttek Gyógyításáért” közhasznú szervezet által működtetett neonatológiai mentőszolgálat (PCAM) 1989 óta végzi a koraszülöttek és súlyos állapotú újszülöttek helyszíni neonatológiai sürgősségi ellátását és szállítását. A központi régió természetes betegútjainak megfelelően biztosítja Budapest és 100-140 km-es körzetében a progresszív, centralizált koraszülött- és újszülöttellátás transzport feladatait. (4. ábra) Az ellátási terület megközelítőleg 20 000 km², több mint 4 millió lakossal, évi közel 38 000 szülés számmal.



4. ábra. A Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat ellátási területe

Az ellátási centrumok kinyújtott karjaként működő mobil intenzív osztály (mNICU) – a hasonló nyugati dedikált neonatológiai transzportszolgálatától eltérően – egyaránt végez „mentés területről” és „mentés kórházból” típusú feladatokat. Munkájával 5 budapesti és 3 vidéki hármass progresszivitású neonatális intenzív centrumot (NICU III), és a Gottsgen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet Gyermekszív Központját, továbbá 7 NICU-II-t, valamint 21 szüléssel rendelkező kórházi egységet lát el. Emellett segíti a területi neonatológiai mentési feladatait, az Országos Mentőszolgálattal szoros együttműködésben. A legtöbbet foglalkoztatott neonatális transzport szolgálat az országban. Az országos éves neonatológiai transzportfeladatok 33-38%-át látja el. Megalakulása óta közel 88 ezer feladatot teljesített. Éves átlagban közel 3 000 transzportfeladatot lát el, amelyek közül 800-900 eset igényel légzéstámogatást a transzport alatt.

A PCAM, a magyar sajátosságokhoz való alkalmazkodás szükségessége mellett, koncepcióját, céljait, működését tekintve alapvonalaiban megegyezik a nyugati hasonló transzportszolgálatokkal. (61) A rohamkocsin dolgozó orvosok és szakasszisztensek 5-25 éves neonatológiai intenzív osztályos és transzport gyakorlattal rendelkeznek, a gépkocsivezetők speciális neonatológiai segédápolói szintű gyakorlattal is bírnak. Továbbképzésük éves terven alapul. Munkájukat jól megszerkesztett szakmai protokollok szerint végzik.

A PCAM rendszere akkreditált minőségirányítási rendszer keretei között működik (ISO 9001/2015). Dokumentált Információs rendszere a beszerzéseket, szervízkötelezettségeket, és a betegbiztonsági követelményeknek való megfelelést támogatja, és egyfajta garanciát ad a napi feladatok magas minőségű ellátásához. A mentési logisztikai feladatokat önálló diszpécserszolgálat biztosítja. A napi vezetési feladatokat, szolgálatvezetőként a neonatológiai rohamkocsi orvosa látja el. Munkáját – szükség esetén – egy konzultánsi támogató-rendszer segíti. Az adminisztráció jól szabályozott, részlegesen elektronikus adatkezelésen alapul. Az informatikai innovációk lehetővé teszik az esetekhez kötődő tudományos igényű adatgyűjtést, és -kezelést is.

Az intenzív ellátási és preventív innovációk meghonosítása, valamint önálló projektek megvalósítása mellett, a Cerny team tagjai aktívan vesznek részt tudományos kutatásokban, a kezdetektől bizonyítva, hogy egy neonatológiai transzportszervezet életébe is lehet szervesen integrálni a kutatásokat.

A dolgozat témájához kapcsolódva említést érdemel, hogy a PCAM kötelékébe tartozó főállású illetve részállású orvosokhoz köthető, a gépi lélegeztetett koraszülöttek légzésfunkciós értékeinek ágymelletti monitorizálása. Ez Magyarországon először 1987-től a Semmelweis Egyetem I.sz. Női Klinikán, majd folytatólagosan 1993-1998 között a II. sz. Gyermekklinikán vált lehetővé. A Pulmonary Evaluation and Diagnostic System (PEDS Unit / MAS Inc., USA) készülék ágymelletti használatával szerzett 7 éves tapasztalatok beépültek a kivonuló neonatológus kollégák gondolkodásába, amely ismeretek és ágymelletti tapasztalatok, a Fabian respirátorok beszerzését követően, a transzport alatti lélegeztetés tudatosabb vezetését támogatták. (62)

A dolgozat témájához köthetően, a Semmelweis Egyetemmel való szoros együttműködés másik példáját jelentette, hogy a PCAM 2006-tól segítette az I.sz. Gyermekklinikát azzal, hogy a nemzetközi multicentrikus „TOBY study” megvalósíthatóságához biztosította a projekt által megkívánt – az aktív kontrollált hűtés megkezdéséhez szükséges standard paraméterekkel – a 6 órás életkoron belül érkező, asphyxiás betegek szállítását a szülészeti osztályokról a neonatológiai centrumba.

Az egyetemi kooperáció folytatásaként, a PCAM a helyszínen megkezdett aktív, kontrollált hypothermia alkalmazását 2009. szeptemberében vezette be. A kezdeti kedvező eredményeket követően, a terápiás hűtés alkalmazása mára már a neonatológiai transzport mindennapi gyakorlatának részévé vált. A 2010-2020 közötti időszakban összesen 507 újszülött részesült aktív vagy passzív hypothermiás kezelésben, így elmondható, hogy a transzportot végző személyzet nagy gyakorlati tapasztalattal bír ennek kivitelezésében.

Ugyancsak a dolgozat témájához kapcsolható a PCAM eszközállományában történt változás. Ennek keretében a korábbi Dräger Babylog 2, és Babylog 2000 típusú transzport respirátorok helyett, 2015-től rendszerbe állt a Fabian +NCPAP evolution típusú neonatalis lélegeztetőgép, valamint 2019-től a magas frekvenciájú lélegeztetésre is képes Fabian –HFO lélegeztetőgép is. Ennek köszönhetően a volumen garantált mód rendszerszerű bevezetése már 2016-ban megvalósulhatott, egy többlépcsős szakmai képzést követően. Ez a modern neonatológiai lélegeztetőgép alkalmazás adta meg a lehetőséget egy új lendületű kutatási program bevezetéséhez, melynek alapját egy, a magas szintű számítógépes vezérlést és a folyamatos nagyfrekvenciás adatletöltést

kombináló innováció képezi. Ennek a neonatológiai rohamkocsiban működő adatgyűjtő perifériás résznek a kidolgozása, a mentési adatkezelési infrastruktúrára épített informatikai fejlesztés technikai oldalának megvalósítása, a PCAM szakembergárdájának segítségével valósulhatott meg.

2 Célkitűzések

2.1 A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép részletes vizsgálata volumen garantált módban

Vizsgálatunk első részében a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat által használt fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép teljesítményét vizsgáltuk volumen garantált módban, illetve azt, hogy a beállított tidal volumeneket a gép hogyan tartja fent a különböző beteg- és súlycsoportokban és lélegeztetési módokban, illetve a normocapnia eléréséhez milyen volumenekre és percventilációra van szükség. Továbbá arra voltunk kíváncsiak, hogy az SIMV lélegeztetés használatakor van-e különbség a volumen garantált és a nyomás kontrollált mód között a tidal volumenekben, nyomásokban és egyéb paraméterekben.

2.2 Volumen garantált lélegeztetés vizsgálata a terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülötteknél

Vizsgálatunk második részében a géppel lélegeztetett és terápiás hypothermiában részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülöttek lélegeztetési paramétereit elemeztük, ezen belül is a tidal volumenekre és a belégzési nyomásokra voltunk kíváncsiak, illetve arra, hogy ezen paraméterek hogyan függenek a spontán légzés meglététől és mértékétől.

2.3 Lélegeztetési megbiztonsági és minőségfejlesztési projekt a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálatnál

További célkitűzésünk volt, hogy a rendszerszintű és folyamatos adatletöltést, valamint adatelemzést egy komplex minőségfejlesztési audit keretein belül a mindennapi gyakorlati életben is hasznosítani tudjuk, melynek célja a lélegeztetési stratégiák monitorizálása, a túl- és alullélegeztetések számának csökkentése, egy megújított egységes lélegeztetési stratégia kialakítása a szakmai színvonal javításával, mindezáltal a minőségi betegellátás javítása a megbiztonság növelésével.

3 Módszerek

3.1 A Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat eszközparkja

A PCAM eszközparkjának bázisát az egyedileg kialakított 6 db-os neonatológiai rohamkocsiflottája alkotja, mely Mercedes Sprinter típusú gépkocsiból áll, amelyek a németországi Ambulanz Mobile GmbH & Co. KG „Delphis” rendszerű felépítményével készülnek, a PCAM gyakorlati ismeretein alapuló egyedi igények szerint. Minden autó hidraulikus rezgéscsillapítóval, a stresszmentes ellátást és a megfelelő hőmérsékletet lehetővé tevő kiegészítőkkel készül. Az autóban rendszerszerűleg két Dräger 5400 ITI (Dräger Medical, Lübeck, Germany) inkubátor található. A légzéstámogatást az autóba épített gyors-csatlakozós rendszerű kettős gázrendszer (sűrített levegő és oxigén) biztosítja a Fabian HFO ventilátor, illetve a Fabian +NCPAP evolution típusú neonatális lélegeztetőgépek számára. A rohamkocsi normál felszerelése közé tartoznak a vitális monitorok, infúziós pumpák mellett, a mobil sav-bázis és vérgáz analizátor (iSTAT / EPOC), továbbá az aktív kontrollált hűtéshez a Tecotherm TS MED 200 készülék (Inspiration Healthcare, Leicester, Egyesült Királyság; 2020. január óta Tecotherm-Neo típusú készülék), valamint a point of care rendeltetésű Siemens Acuson P500 típusú mobil ultrahang is.

3.2 Betegek, alkalmazott lélegeztetési módok

A dolgozat keretében vizsgált betegeink a PCAM által szállított újszülöttek és koraszülöttek, akik az ellátás során valamilyen invazív vagy noninvazív légzéstámogatásban részesültek. A légzéstámogatás módjának kiválasztása a transport során kizárólag a szolgálatvezető neonatológus szakorvos döntése alapján történt, a beteg aktuális állapotát értékelve. A lélegeztetés során a volumen garancia használata szintén a kivonuló orvos egyéni döntése volt, az induló beállított cél tidal volumen a nemzetközi ajánlások és a helyi érvényes protokoll alapján 4-6 ml/kg közötti érték. Ettől ugyanakkor el lehet térni, ha például a hypocapnia magas kockázata miatt ennél kisebb légzési térfogatra van szükség, vagy ha esetleg a beteg állapota az ennél nagyobb tidal volumenek használatát indokolja.

A PCAM 2017.03.20. és 2019.09.04 közötti időszakban összesen 9598 újszülött esetszerű szállítását végezte. Közülük 2265 újszülött részesült valamilyen légzéstámogatásban (IPPV, SIPPV, SIMV, SIMV-PSV, DuoPAP, nCPAP, HFNC). Az adatletöltés és az adatelemzés ezen újszülöttek lélegeztetési adataiból történt, a később részletezett beválasztási kritériumok alapján. A vizsgált időszakban az összes légzéstámogatás a fabian +NCPAP evolution típusú újszülött lélegeztetőgéppel történt (Acutronic Medical Instruments, Hirzel, Switzerland, szoftver verzió: 4.0.1).

A lélegeztetési paraméterek és adatok letöltése, a PCAM saját Minőségirányítási Rendszerének megfelelően (MIN-IR), 2017. március 20. óta zajlik, melynek minőségbiztosítási, illetve betegbiztonsági célja a választott lélegeztetési paraméterek alkalmasságának ellenőrzése, és a lélegeztetőgép vizsgálata. A folyamatos prospektív adatletöltés melletti retrospektív adatelemzésre – a kutatási és minőségfejlesztési program keretein belül – megfelelő etikai engedély birtokában került sor (Referencia szám: 40158/2018/EKU). A klinikai vizsgálatok során a Helsinki deklaráció elvét követtük. Az adatfeldolgozás során az adatvédelem előírásait betartottuk.

Vizsgálatunk első részében, a 2017.03.20. – 2018.08.20. közötti időszakban (17 hónap), a szállított újszülöttek közül azokat választottuk be, akik ET tubuson keresztüli invazív légzéstámogatásban részesültek. A kiválasztott betegcsoportnál, a volumen garantált mód részletes elemzését a következő lélegeztetési típusoknál vizsgáltuk: SIMV-VG, SIMV-VG-PSV, SIPPV-VG. A vizsgálatba azon újszülöttek kerültek be, akiknél a lélegeztetés hossza meghaladta a 15 percet. Összesen 83 újszülött lélegeztetési és klinikai adatait vizsgáltuk.

A volumen garantált és a nyomás kontrollált módot két homogén csoportban, SIMV lélegeztetés során hasonlítottuk össze, egyéb módokat kizártunk a vizsgálatból (IPPV, SIPPV, SIMV-PSV; n=49). Kizártuk azokat a betegeket is, akik a lélegeztetésük során mind VG, mind nyomás kontrollált móddal voltak lélegeztetve (n=6). Továbbá kizárásra kerültek a 46. postmenstruációs kornál idősebb betegek is (n=13). Összességében a vizsgálatunkba 77 újszülött került be, ezek közül 45 SIMV-VG légzéstámogatásban, 32 pedig SIMV nyomás kontrollált légzéstámogatásban részesült.

Vizsgálatunk második részébe azon 2017.03.20. – 2019.09.04. közötti időszakban szállított újszülöttek kerültek be, akik a születés időpontjában a 36. gesztációs hetet betöltötték és hypoxiás ischaemiás encephalopathia iránydiagnózis miatt teljes test hypothermiás kezelésben és valamilyen noninvazív, illetve invazív légzéstámogatásban részesültek. A kivonuló neonatológus, a terápiás hypothermia indikációját – a TOBY vizsgálat diagnosztikus kritériumainak megfelelően – (a) a részletes anamnézis és fizikális vizsgálat, (b) az aktuális klinikai állapot és neurológiai státusz, (c) az elvégzett vérgázeredmények alapján állította fel. (31) A hypothermiás kezeléseket tekintve néhány újszülött az inkubátor fűtést lekapcsolva passzív hűtésben részesült, míg az aktív hypothermiás kezelésben részesülő újszülötteket a Tecotherm TS MED 200 (Inspiration Healthcare, Leicester, Egyesült Királyság) típusú eszköz segítségével hűtöttük. A hűtési folyamat során minden esetben folyamatos rektális hőmérséklet mérés alapján manuálisan szabályoztuk az újszülöttek maghőmérsékletét.

A vizsgált időszakban 49 beteg felelt meg az alábbi beválasztási kritériumoknak: betöltött 36. gesztációs hét; HIE iránydiagnózis miatti teljes test hypothermiás kezelés; invazív légzéstámogatás a transzport alatt minimum 15 perc hosszan. Ezek közül 3 beteg került kizárásra: 2 beteg súlyos komplex fejlődési rendellenesség miatt; 1 újszülött pedig nem felelt meg a klasszikus perinatalis asphyxia kritériumainak, a terápiás hypothermia és a szállítás időpontjában. A fennmaradó 46 eset közül, azon betegek lélegeztetési paramétereit vizsgáltuk, akiknél SIMV módot alkalmaztunk (n=36), az ettől eltérő üzemmód miatt 10 beteg kizárásra került. A 36 újszülött közül 28 volt VG lélegeztetési móddal lélegeztetve, 8 pedig hagyományos nyomás kontrollált módon.

3.3 Adatletöltés

A nagyfrekvenciás adatok folyamatos letöltése a lélegeztetőgép gyártó cég által erre a célra speciálisan kifejlesztett szoftvere segítségével történik. A szoftver az összes beállított és mért lélegeztetési paraméter letöltését folyamatosan végzi 0,5 Hz mintavételi frekvenciával. Olyan paraméterek és beállítások kerülnek letöltésre, mint a belégzési csúcsnyomás (PIP), pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP), légúti középnyomás (MAP),

belégzési és kilégzési idő (T_i , T_e), légzésszám (RR), percventiláció (MV), beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás (P_{max}), beállított cél tidal volumen (V_{Tset}), a gépi légzesciklusok kilégzési tidal volumene (V_{Temand}), spontán légzések kilégzési tidal volumene (V_{Tespon}), belégett oxigénkoncentráció (FiO_2). A lélegeztetési adatok milliszekundumos időbélyegekkkel vannak ellátva. Mind a gép által leadott, mind a spontán légvételekből származó percventilációs adatok rögzítve vannak, amelyet a lélegeztetőgép saját szoftvere segítségével kalkulált az áramlásokból, 30 secundumos mozgóátlagként összesítve. Habár a szoftver a spontán légvételek számát külön nem rögzíti az SIMV lélegeztetés során, a százalékos arányuk a teljes percventilációhoz képest ismert. A releváns klinikai adatok az elektronikus betegdokumentációból kerültek utólagos feldolgozásra. Az ellátás során az összes vérgázvizsgálat kapilláris vérmintákból történt. Mindegyik eredmény hőmérséklet korrigált adatot takar. Hypocapniának a definíció szerinti 35 Hgmm alatti pCO_2 értéket tekintettünk.

3.4 Adatelemzés, statisztikai értékelés

Az adatok elemzése retrospektív módon a Python programozási nyelv (verzió 3.7.4, <https://www.python.org>) és annak adatelemző programcsomagjai (Anaconda, Continuum Analytics, <http://docs.continuum.io/anaconda/pkg-docs>) segítségével történt. A betegadatokat anonimizáltan kezeltük. További adatelemzésre és manipulációra a NumPy és Pandas szoftvereket használtuk (NumPy verzió 1.17.4, <http://www.numpy.org>; Pandas verzió 0.25.3, <http://pandas.pydata.org>). A statisztikai analízisekhez a SciPy szoftvert használtuk (verzió 1.3.1, www.scipy.org). A letöltött lélegeztetési paraméterek statisztikai elemzéséhez értéktől függően számtani középérték, standard deviáció (SD), illetve medián és interkvartilis tartomány (IQR) lett meghatározva minden egyes rögzített adathoz. Klinikai adatok összehasonlításához folytonos változók esetén, eloszlástól függően Student-féle t-próbát (normal eloszlás), Mann-Whitney-féle U-tesztet (nem normál eloszlás) alkalmaztunk. Diszkrét változók esetén Fisher-féle exact tesztet alkalmaztunk. Folyamatos változók összefüggését Pearson-féle korrelációval vizsgáltunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai elemzések vizualizálására a matplotlib szoftvert használtuk (verzió 3.1.1, <http://matplotlib.org>).

3.5 Az esetmegbeszélések célzott és effektív lebonyolításának módszertana

A betegbiztonsági és minőségfejlesztési audit megvalósítása továbbá a prospektív adatgyűjtés és adatelemzés, majd az esetmegbeszélések célzott és effektív lebonyolítása érdekében egy közösen meghatározott kritériumrendszer került bevezetésre.

A kritériumrendszer célja, hogy a nagy esetszámú betegellátás során kiszűrjük azokat az eseteket, amelyeket rendszeres esetmegbeszélések során feldolgozni szükséges minőségbiztosítási céllal, illetve a „jógyakorlat” (good clinical practice) keretein belül érdemes megbeszélni, mint minta ellátási eset. A kritériumrendszer az alábbi pontokból tevődik össze: (1) érkezési vérgázban $\text{pH} < 7,2$ és/vagy $\text{pCO}_2 > 60$ Hgmm, kivéve súlyos metabolikus acidózis (pl. asphyxia) normocapniával; (2) érkezési vérgázvizsgálatban $\text{pH} > 7,5$ és/vagy $\text{pCO}_2 < 35$ Hgmm; (3) $\text{VT}_{\text{set}} < 4$ ml/kg; (4) $\text{VT}_{\text{set}} > 6$ ml/kg; (5) $\text{FiO}_2 = 100\%$; (6) Egyéb, az ellátó orvos által „tanulságosnak” ítélt körülmény. Ide tartozik minden olyan ellátás, amely során a szakmai stáb, illetve az auditor úgy gondolja, hogy az adatok elemzése szükséges, illetve hasznos lehet. Ide tartozik az a „jógyakorlat” is, melynek során a „minőségi” lélegeztetések kerülnek összegyűjtésre, illetve elemzésre.

Az esetismertetések és megbeszélések során, első körben minden esetben tisztázásra kerülnek a demográfiai és a főbb klinikai adatok, az iránydiagnózisok, a lélegeztetés indikációja és a lélegeztetés hossza.

Ezután történik a lélegeztetési grafikonok prezentációja és részletes elemzése. A kiválasztott esetek megbeszélése során ugyanakkor a bemutatott „lélegeztetési görbék” eltérnek a hagyományos légzésfunkciós görbétől abban a tekintetben, hogy ezeken az adott lélegeztetési paraméterek időtengelyen való ábrázolása látható. Tekintettel, hogy az adatletöltés 0,5 Hz frekvenciával történik, az egy-egy esethez, és az egy-egy „lélegeztetési görbéhez” – a lélegeztetés hosszától függően – több száz, sőt adott esetben több ezer adatpont is tartozik. Ezáltal a grafikon egy jellegzetes „fűrészfog-szerű” képet ad, ami kellő gyakorlattal könnyen és jól értékelhető. Ezután kerülnek ismertetésre a főbb indulási és érkezési klinikai paraméterek beleértve a vérgáz és sav-bázisképet is. Végül a szakirodalmi és elméleti háttér kerül ismertetésre, a megfelelő konklúziók levonásával, biztosítva ezzel a folyamatos gyakorlati és szakmai továbbképzés lehetőségét minden kivonuló neonatológiai mentőorvos részére.

4 Eredmények

4.1 A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép részletes vizsgálata

Két vizsgálatot végeztünk: 1) adatokat gyűjtöttünk a fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép volumen garantált módban történő működéséről a napi klinikai gyakorlatban, 2) összehasonlítottuk a volumen garantált és nyomás kontrollált lélegeztetés jellemzőit.

4.1.1 A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép vizsgálata volumen garantált módban

A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép és a volumen garantált mód vizsgálatához beválasztott 83 újszülött lélegeztetése során rögzített adatokból – elemzés céljából – közel ~107 órányi került letöltésre. A fél Hertzes, nagyfrekvenciás adatletöltésnek köszönhetően, az elemzéshez több mint ~194 000 adatpont állt rendelkezésünkre. A demográfiai adatokat (gesztációs kor, posztnatalis kor, posztmenstruális kor, születési súly, aktuális súly), az összesített statisztikai adatokat, lélegeztetési beállítások, paraméterek és mérések összefoglaló adatait a 2. táblázat tünteti fel.

2. táblázat – A vizsgált újszülöttek (n=83) demográfiai és klinikai adatai, lélegeztetési beállítások és paraméterek

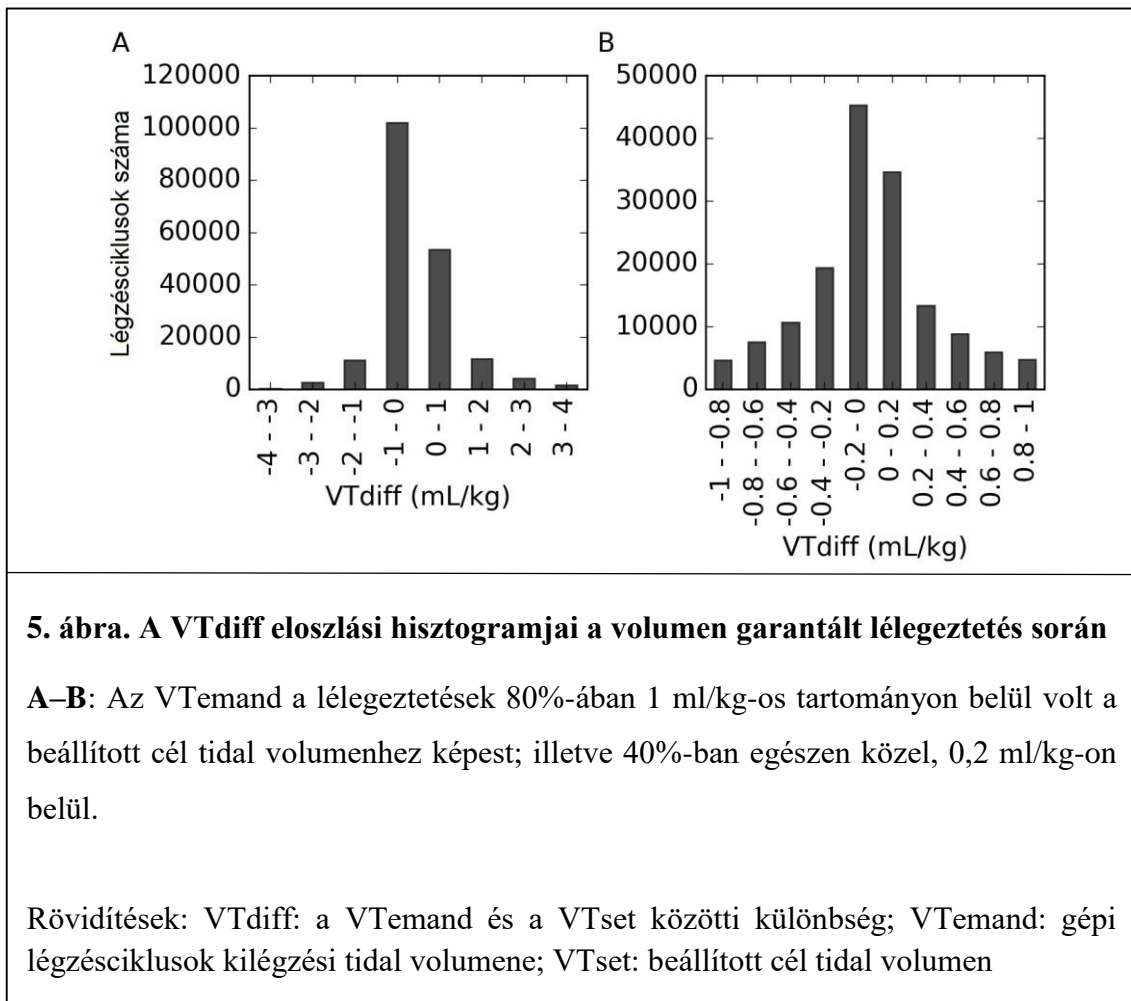
Esetszám	83	
	medián	teljes tartomány
Adatrögzítés hossza (perc)	74	20-237
Klinikai adatok	medián	teljes tartomány
Gesztációs kor (hét)	35	23-41
Posztnatális kor (óra)	5,22	1,32–3179
Posztmenstruális kor (hét)	36	23-48,9
Születési súly (gramm)	2400	450-4650
Aktuális súly (gramm)	2400	560-4700
Lélegeztetési mód	rögzítések	légzésciklusok száma
SIMV-VG	56	121 566
SIMV-VG + PSV	4	8 193
SIPPV-VG	32	64 268
Lélegeztetési paraméterek	medián	IQR
FiO ₂ (%)	30	21-40
PEEP (H ₂ Ocm)	6	5-6
Pmax (H ₂ Ocm)	22	20-25
RR (1/min)	38	30-43
Ti_set (sec)	0,36	0,35-0,38
VT_set (ml/kg)	4,8	4,3-5,4
VTdiff (ml/kg)	-0,06	-0,30 – 0,27
VTdiff abszolút értéke (ml/kg)*	0,29	0,11 – 0,79
Pdiff (H ₂ Ocm)	7,1	2,7 – 11,7

A táblázatban a klinikai adatokból, a lélegeztetési paraméterek összesített adataiból számolt csoport mediánja, teljes és interkvartilis (IQR) tartományai szerepelnek.

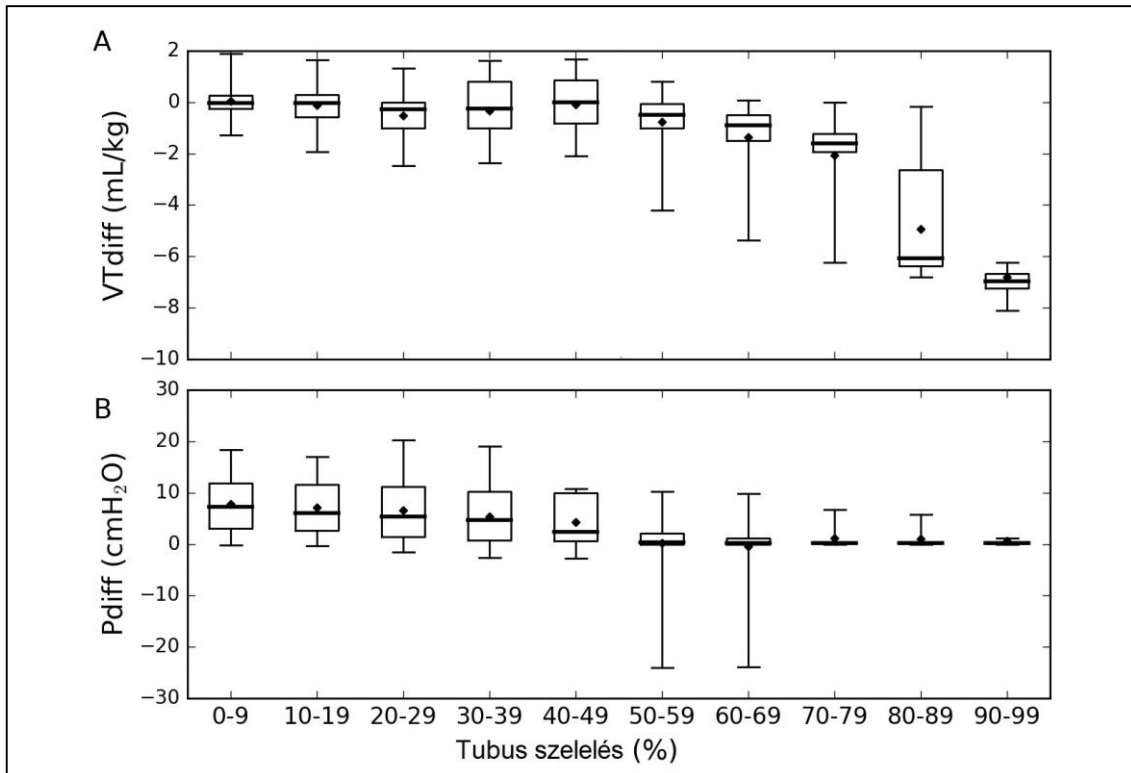
Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV-VG + PSV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával + nyomás támogatással, SIPPV-VG: Szinkronizált intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés volumen garanciával, FiO₂: belégzési oxigénkoncentráció, PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás, RR: légzésszám, Te_set: Beállított kilégzési idő, Ti_set: Beállított belégzési idő, VTset: Beállított cél tidal volume, VTdiff: A gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumene és a beállított cél tidal volumen közötti különbség (VTemand–VTset), Pdiff: A beállított maximálisan engedélyezett belégzési csúcsnyomás és az aktuális csúcsnyomás közötti különbség (Pmax–PIP), IQR: interkvartilis tartomány,

*VTdiff abszolút értéke: a nullától való eltérése mind pozitív, mind negatív irányban

A tidal volumenek részletes vizsgálatához minden egyes légvételhez meghatároztuk a gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene (VT_{emand}) és a beállított cél tidal volumen (VT_{set}) közötti különbséget ($VT_{\text{diff}} = VT_{\text{emand}} - VT_{\text{set}}$). illetve a beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás (P_{max}) és az aktuális belégzési csúcsnyomás (PIP) közötti különbségeket ($P_{\text{diff}} = P_{\text{max}} - \text{PIP}$). Azt találtuk, hogy a VT_{diff} az esetek döntő többségében közel zéró volt (medián: $-0,06$ ml/kg; IQR: $-0,30 - 0,27$ ml/kg). A VT_{diff} abszolút értéke (a nullától való eltérése mind pozitív, mind negatív irányban) minimális volt: $0,72$ ml/kg (medián: $0,29$ ml/kg, IQR: $0,11 - 0,79$ ml/kg). Részleteiben vizsgálva azt találtuk, hogy a VT_{diff} az összes légvétel 80%-ában 1 ml/kg-on belül, 40%-ban pedig $0,2$ ml/kg-on belül volt a beállított cél tidal volumenhez képest. (5. ábra A-B) Ugyanakkor nem volt különbség a VT_{diff} -ben a különböző lélegeztetési módok között (SIPPV-VG, SIMV-VG és SIMV-VG + PSV).



További vizsgálataink során azt találtuk, hogy az ET tubus szelelés jelentősen befolyásolta a kilégzési tidal volumeneket; ugyanis amikor a levegőszökés mértéke meghaladta az 50%-ot, a VTemand progresszív csökkenése volt észlelhető, párhuzamosan a PIP emelkedésével, adott esetben elérve a Pmax-ot (6. ábra).



6. ábra. A VTdiff és Pdiff eloszlásai különböző mértékű ET tubus szelelés mellett

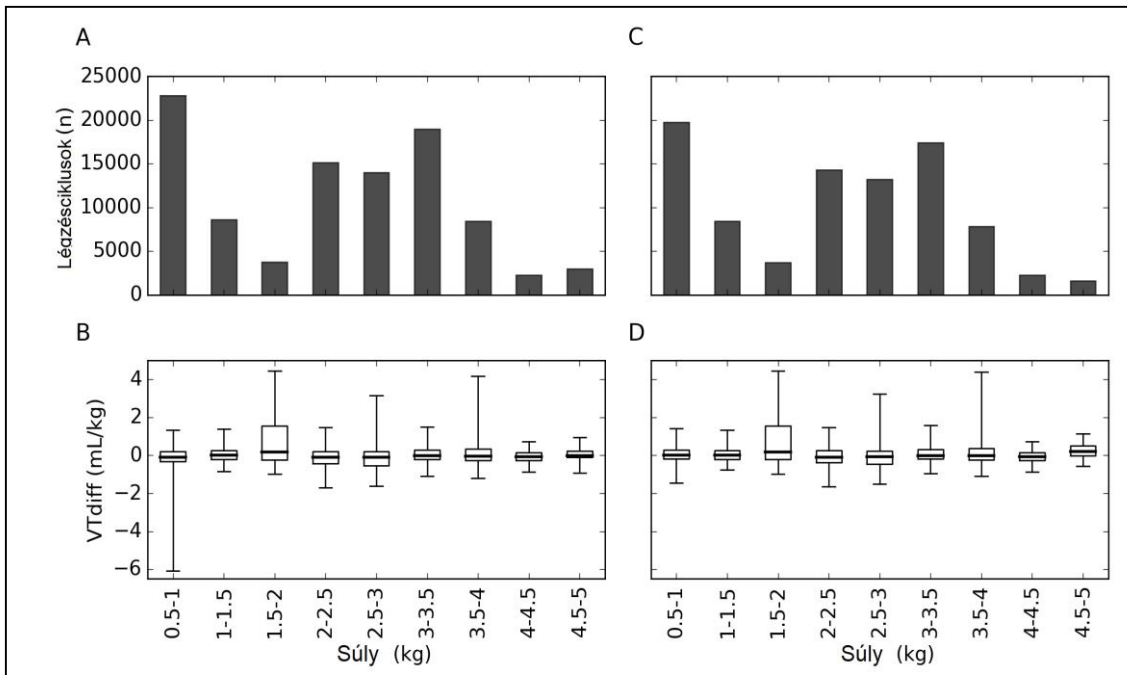
A: Az VTemand jelentős szórást mutat a különböző mértékű tubus szelelésnél, ugyanakkor 50% levegőszökés alatt átlagosan jól megközelíti a VTset-et. Azonban 50% szelelés fölött a VTemand progresszív csökkenése figyelhető meg (VTdiff negatív lesz)

B: Emelkedő ET tubus szelelés mellett a PIP progresszívan emelkedik, majd egyre gyakrabban eléri a Pmax-ot (Pdiff progresszívan csökken, majd Pdiff = 0).

Rövidítések: VTemand: gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene; VTset: beállított cél tidal volumen; PIP: belégzési csúcsnyomás, Pmax: beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás; VTdiff: a VTemand és a VTset közötti különbség; Pdiff: Pmax és PIP közötti különbség; ET tubus: endotrachealis tubus

* A vastag vízszintes vonal a medián értékeket; fekete rombuszok az átlag értékeket; a négyszög ábrák az interkvartilis tartományokat jelölik; 5% – 95% alsó és felső percentilis határ szintén jelölve van (error bar).

Extrém kis súlyú koraszülöttek (<1000 g alatti aktuális testtömeg) esetén a VT_{emand} az esetek jelentős részében a VT_{set} alatt volt. Ennek a háttérben is leggyakrabban az ET tubus melletti levegőszökés állt (7. ábra A-B). Ezeknél az újszülötteknél a legtöbb esetben a PIP is elérte a P_{max}-ot. Ugyanakkor, ha kizárjuk azokat az adatokat, amikor a szelelés mértéke elérte vagy meghaladta az 50%-ot, illetve a PIP elérte a P_{max}-ot, a VT_{diff} a légvételek kevesebb mint 12%-ban volt nagyobb mint 1 ml/kg, mindegyik súlycsoportban (7. ábra C-D).



7. ábra. A VT_{diff} eloszlásai a különböző súlycsoportokban

A–B: az összes lélegeztetés bevonva

A: a lélegeztetések eloszlása a különböző súlycsoportokban oszlopdiagrammal jelölve

B: A VT_{diff} eloszlásai a különböző súlycsoportokban; 1000 gramm alatti koraszülöttek esetén a VT_{emand} igen gyakran a VT_{set} alatt marad (VT_{diff} negatív)

C–D: csak azon lélegeztetések vizsgálva, amikor az ET tubus szelelés kisebb, mint 50% volt, illetve a PIP nem érte el a P_{max}-ot

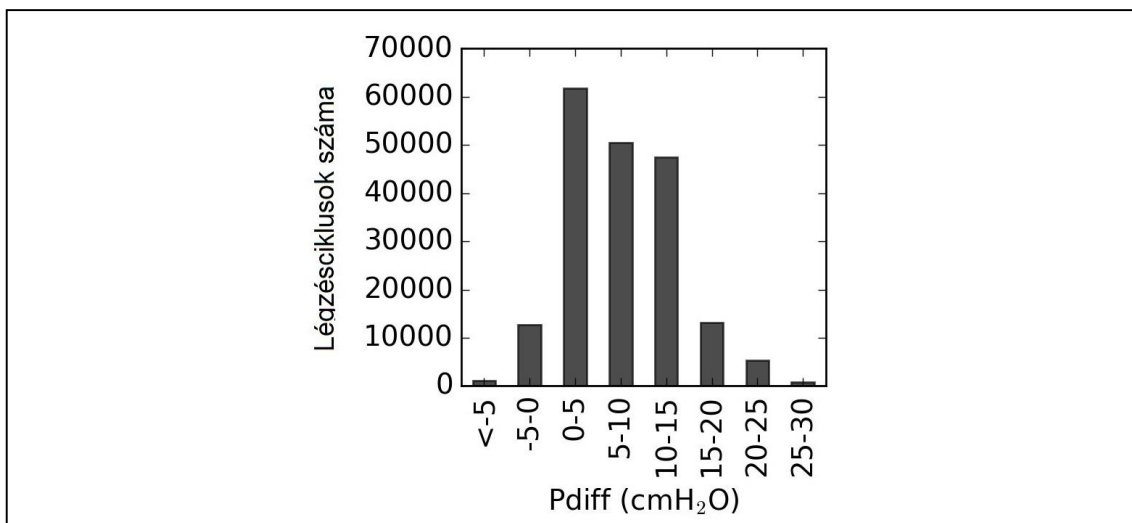
C: a lélegeztetések eloszlása a különbözős súlycsoportokban oszlopdiagrammal jelölve

D: a VT_{emand} minden súlykategóriában, a legkisebb koraszülötteket is beleértve, közel van a VT_{set}-hez (a VT_{diff} közel zéró)

Rövidítések: VT_{emand}: gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumene; VT_{set}: beállított cél tidal volumen; PIP: belégzési csúcsnyomás, P_{max}: beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás; VT_{diff}: a VT_{emand} és a VT_{set} közötti különbség; P_{diff}: P_{max} és PIP közötti különbség; ET tubus: endotrachealis tubus

Fontos megjegyezni, hogy a VTemand gyakran meghaladta a beállított cél tidal volument, különösen akkor, ha az újszülött aktív spontán légzőmunkát végzett, ugyanis ilyenkor a mért értékek gyakran folyamatosan a beállított paraméterek „fölött” voltak.

A Pdiff-et (Pmax és PIP közötti különbség) vizsgálva azt találtuk, hogy a medián Pdiff 7,1 H₂Ocm volt (IQR: 2,7–11,7 H₂Ocm) (8. ábra). A PIP a Pmax-ot csupán a lélegeztetések 7,2%-ban érte el, még úgy is, hogy a Pmax sok esetben relatíve alacsony értékre volt állítva (Pmax medián 22 H₂Ocm, IQR: 20-25 H₂Ocm).

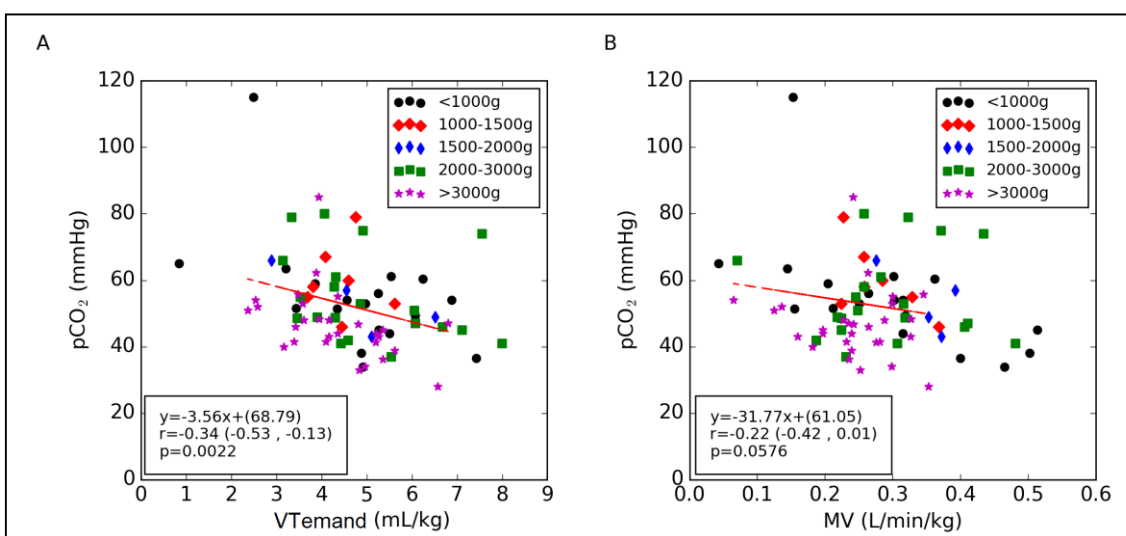


8. ábra. Pdiff eloszlási hisztogramjai a volumen garantált lélegeztetés során

Az PIP átlagosan 7 H₂Ocm-el a Pmax alatt volt, de jelentős variabilitást mutatott.

Rövidítések: PIP: belégzési csúcsnyomás; Pmax: maximálisan engedélyezett belégzési csúcsnyomás; Pdiff: Pmax és a PIP közötti különbség (Pmax–PIP).

A tidal volumen, a percventiláció és a CO₂ elimináció közötti összefüggések vizsgálatához a fogadó intézménybe való érkezéskor vett vérgázban látott kapilláris pCO₂ értékeket hasonlítottuk össze a vérvétel előtti 10 perces lélegeztetési adatokkal. Azt találtuk, hogy a VT_{emand} és a pCO₂ között statisztikailag szignifikáns, de gyenge inverz korreláció áll fenn ($r = -0,34$; $p = 0,0022$); hasonló eredményeket találtunk a MV és érkezési kapilláris pCO₂ összefüggésében is ($r = -0,22$; $p = 0,0567$) (9. ábra A-B). Érdekességként megemlítendő, hogy csupán a normocapniás ($pCO_2 = 37,5-60$ Hgmm) esetek 52%-ában (28/54) volt a VT_{emand} a 4-6 ml/kg-os tartományban; 31%-nál (17/54) a VT_{emand} <4 ml/kg; 17%-nál (9/54) a VT_{emand} >6 ml/kg volt.



9. ábra. A tidal volumen, a percventiláció és a szén-dioxid elimináció közötti összefüggések a különböző súlycsoportokban

A: a VT_{emand} és az érkezési pCO₂ közötti összefüggés a különböző súlycsoportokban

B: a MV és az érkezési pCO₂ közötti összefüggés a különböző súlycsoportokban

Gyenge inverz korreláció figyelhető meg mindkét esetben, a VT_{emand} esetén ez statisztikailag szignifikáns.

Rövidítések: VT_{emand}: gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumene; MV: percventiláció, pCO₂: Szén-dioxid parciális nyomás

*Regressziós vonal, Pearson-féle korrelációs együttható (r)

4.1.2 Volumen garantált és nyomás kontrollált lélegeztetési mód összehasonlítása

A volumen garantált és a nyomás kontrollált mód összehasonlításához két homogén betegcsoportban hasonlítottuk össze a lélegeztetési és klinikai adatokat. Ebben a tanulmányban kizárólag az SIMV lélegeztetést vizsgáltuk, az egyéb módokat (IPPV, SIPPV, SIMV-PSV) kizártuk az elemzésből. A vizsgált időszakban 45 újszülött SIMV-VG móddal, illetve 32 fő SIMV nyomás kontrollált móddal volt lélegeztetve az inter-hospitalis transzport során. A két csoport nem különbözött érdemben egymástól az alapvető klinikai adatokat tekintve, de megjegyzendő, hogy az SIMV-VG csoportban szignifikánsan hosszabb lélegeztetési adatok kerültek rögzítésre (3. táblázat). A vizsgált lélegeztetési paraméterek összefoglalója a 4. táblázatban tekinthető meg.

3. táblázat. Demográfiai és klinikai adatok, lélegeztetési beállítások és paraméterek összefoglaló táblázata SIMV - VG (n=45) és SIMV (n=32) betegcsoportban

Esetszám	SIMV-VG			SIMV			P érték ¹
	45			32			
Demográfiai adatok	átlag	SD		átlag	SD		
Gesztációs kor (hét)	34,3	5,4		34,5	5,6		0,88
Posztmenstruális kor (hét)	35,3	4,9		35,7	5,5		0,71
Születési súly (gramm)	2368	1053		2469	1210		0,70
Aktuális súly (gramm)	2467	1050		2558	1199		0,73
Vezető diagnózis	darab			darab			
Légzési	22			13			
Keringési	4			5			
Sebészi	5			4			
Neurológiai	14			10			
Légzési elégtelenség mértéke (RSS) ²	medián	IQR		medián	IQR		P érték ³
A szállítás megkezdésekor	2,3	1,4-3,2		2,7	1,7-3,9		0,06
A szállítás befejezésekor	2,0	1,4-2,5		2,6	1,6-4,5		0,07
Adatrögzítés hossza (perc)	medián	tartomány	teljes	medián	tartomány	teljes	P érték ³
	80	20 - 237	3559	47	15 - 136	1868	0,007
Lélegeztetési beállítások	medián	IQR		medián	IQR		P érték ³
Ti (sec)	0,36	0,35 – 0,38		0,35	0,34 – 0,38		0,19
RR_set (1/min)	35	27 - 40		34	28 - 41		0,32
PEEP_set (H ₂ Ocm)	6	5 - 6		5	5 - 6		0,05
PIP_set (H ₂ Ocm)	n/a	n/a		20	17 - 21		n/a
Pmax (H ₂ Ocm)	22	20 - 28		n/a	n/a		n/a
VT_set (ml/kg)	4,8	4,4 – 5,2		n/a	n/a		n/a

¹ Student-féle kétmintás t-próba

² Respiratory severity score (RSS) = Légzési elégtelenség pontszám kalkuláció: $FiO_2 \times MAP$ (63)

³ Mann-Whitney U-próba. p érték <0,05 alatt szignifikáns, az eredmények korrekciója többszöri hipotézis tesztelésre Benjamini-Hochberg teszttel történt

A parametrikus változókhoz számtani középérték és standard deviáció (SD); non-parametrikus változókhoz medián, interkvartilis tartomány (IQR) szerepel.

Rövidítések: SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, Ti: Belégzési idő, RRset: Beállított légzésszám, PEEPset: Beállított pozitív kilégzésvégi nyomás, PIPset: beállított belégzési csúcsnyomás, Pmax: Beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás, VTset: Beállított cél tidal volumen, RSS: Respiratory severity score - légzési elégtelenség pontszám kalkuláció, SD: Standard deviáció, IQR: interkvartilis tartomány.

4. táblázat: A lélegeztetési paraméterek összefoglaló táblázata az SIMV - VG (n=45) és SIMV (n=32) betegcsoportban.

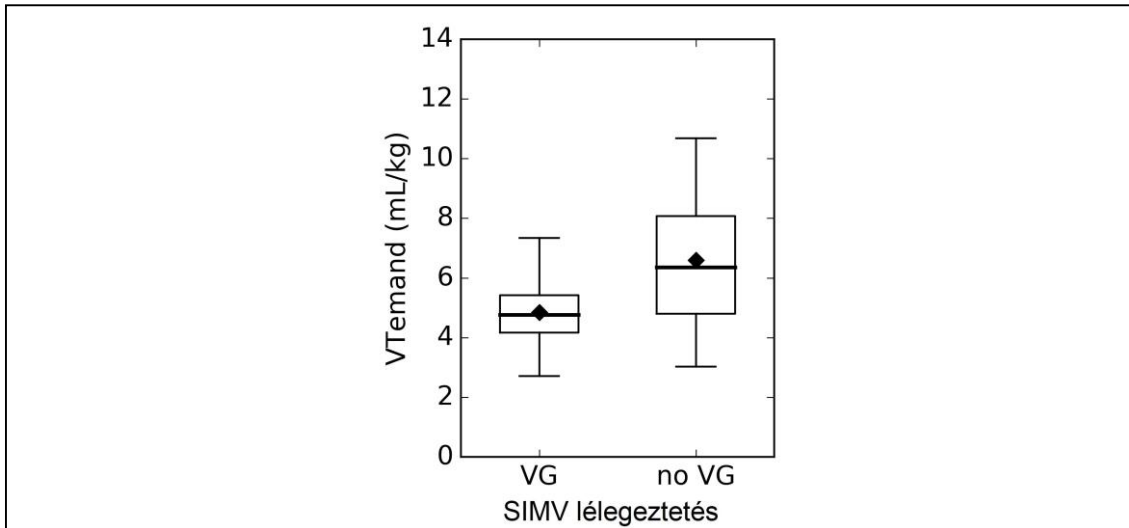
Lélegeztetési beállítás	SIMV-VG	SIMV	
	medián (IQR)	medián (IQR)	p érték ¹
PIP (H ₂ Ocm)	15,5 (10,3 – 18,4)	19,5 (16,7 – 21,2)	0,0004
VTimand (ml/kg)	5,1 (4,8 – 5,6)	6,5 (5,5 – 7,9)	0,0011
VTemand (ml/kg)	4,8 (4,5 – 5,3)	6,0 (4,9 -7,6)	0,0011
MVresp (%)	66,5 (53,5 – 83,6)	82,7 (69,3 – 96,8)	0,0215
PEEP (H ₂ Ocm)	5,9 (5,0 – 6,1)	5,1 (4,9 – 6,0)	0,0819
VTespon (ml/kg)	3,0 (1,7 – 4,0)	2,3 (0,5 – 3,4)	0,1091
Tubus szelelés (%)	0,3 (0,1 – 1,8)	0,7 (0,2 – 2,0)	0,1201
MAP (H ₂ Ocm)	7,2 (6,2 – 8,5)	7,8 (6,8 – 8,9)	0,1215
FiO ₂ (%)	29,3 (21,8 – 35,4)	34,3 (21,3 – 52,3)	0,1527
MV (L/min/kg)	0,25 (0,21- 0,31)	0,27 (0,23 – 0,35)	0,2060

Az első csoportban az SIMV VG móddal kombinálva; második csoportban SIMV nyomás kontrollált móddal kombinálva. A táblázatban a lélegeztetési paraméterek összesített adataiból számolt csoport mediánjai és interkvartilis (IQR) tartományai szerepelnek.

¹ Mann-Whitney U-próba. P érték <0,05 alatt szignifikáns, az eredmények korrekciója többszöri hipotézis tesztelésre Benjamini-Hochberg teszttel történt

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, PIP: beállított belégzési csúcsnyomás, VTimand: a gépi légzész ciklusok belégzési tidal volumene, VTemand: a gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene, MVresp: a gépi légzész ciklusokból származó percventiláció aránya a teljes percventilációhoz, PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás, VTspon: a spontán légvételek kilégzési tidal volumene, MAP: légúti középnyomás, FiO₂: belégzési oxigénkoncentráció, MV: percventiláció, IQR: interkvartilis tartomány.

A VTemand az SIMV-VG csoportban szignifikánsan ($p=0,001$) alacsonyabb volt (medián: 4,8 ml/kg; IQR: 4,5–5,3 ml/kg), mint a nyomás kontrollált (SIMV) csoportban (medián: 6,0 ml/kg; IQR: 4,9–7,6 ml/kg). A VTemand variabilitása a VG csoportban szintén szignifikánsan kisebb volt (10. ábra).



10. ábra. A gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumenének eloszlása az összes légvételt figyelembe véve az SIMV - VG (n=45) és SIMV (n=32) csoportokban

A VTemand szignifikánsan alacsonyabb (medián: 4,8 ml/kg, IQR: 4,5-5,3 ml/kg) az SIMV - VG csoportban, mint az SIMV csoportban (medián: 6,0 ml/kg, IQR: 4,9-7,6 ml/kg). ($p=0,001$)

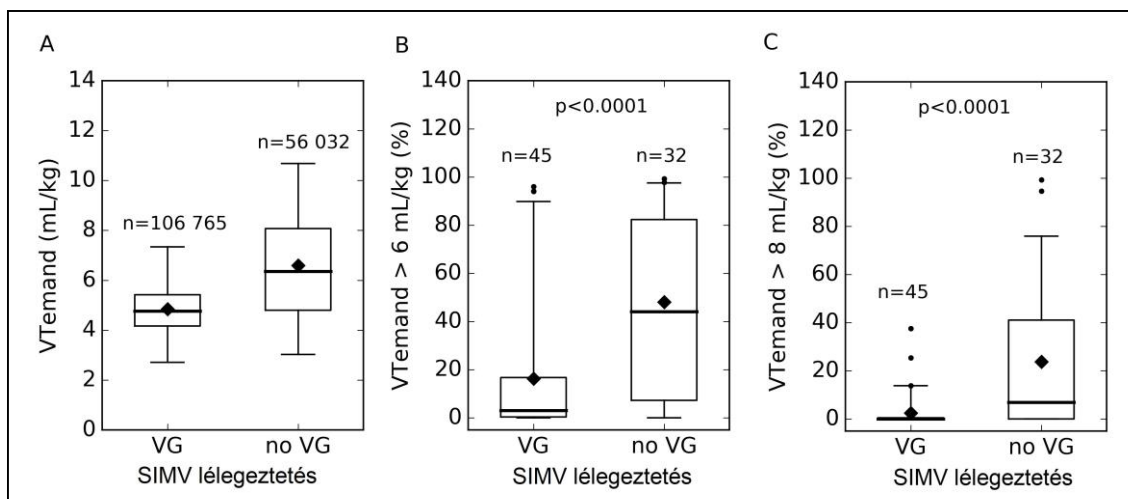
Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, VTemand: a gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumene,

*A vastag vízszintes vonal a medián értékeket; fekete rombuszok az átlag értékeket; a négyszög ábrák az interkvartilis tartományokat jelentik; 5% – 95% alsó és felső percentilis határ szintén jelölve van (error bar).

Azon újszülötteknél, akik VG lélegeztetésben részesültek alacsonyabb és változékonnyabb belégzési csúcsnyomással (PIP) voltak lélegeztetve (medián 15,5 vs 19,5 H₂Ocm; $p = 0,0004$). A beállított légzésszám, percventiláció, FiO₂ és az ET tubus szelelés mértékét illetően nem volt különbség a két csoportban. Felfigyeltünk arra, hogy az SIMV-VG csoportban a gépi légzésziklusok hozzájárulása a teljes percventilációhoz jelentősen alacsonyabb volt, mint SIMV nyomás kontrollált csoportban (csoport medián 66% vs 83%; $p = 0,02$), ami azt jelenti, hogy ezen újszülöttek nagyobb arányú aktív spontán légzéssel rendelkeztek. A spontán légvételek tidal volumenét külön vizsgálva (VT_{espon}) azt találtuk, hogy ez magasabb volt a VG csoportban, viszont ez nem volt szignifikáns különbség. Sajnálatos módon a letöltő szoftver a spontán légvételek számát nem rögzítette.

A továbbiakban meghatároztuk, hogy a VT_{emand} milyen arányban tért el a széles körben ajánlott 4-6 (illetve ritkábban ajánlott 6-8) ml/kg céltartománytól. Azt találtuk, hogy VG lélegeztetés során csupán 16,5%-ban (17 675 / 106 765 légzési ciklus) volt a VT_{emand} nagyobb, mint 6 ml/kg; míg SIMV során ez 55% (30 691 / 56 032 légzési ciklus) volt (11. ábra A). A 8 ml/kg értéket meghaladó VT_{emand} csupán a gépi légzésziklusok 2,4%-ban fordult elő a VG mód használatakor, míg nyomás kontrollált módban ez 25,8% volt. Az egyes esetekhez tartozó gépi légzésziklusokat külön-külön vizsgálva azt találtuk, hogy azon esetek aránya, amikor a VT_{emand} meghaladta a 6 illetve 8 ml/kg-ot, szignifikánsan alacsonyabb volt a VG csoportban (csoport mediánok 3% vs 44%; $p = 0,0001$ és 0% vs 7%; $p = 0,0001$) (11. ábra B - C). VG nélkül 32-ből 15 újszülött (47%) 6 ml/kg fölötti átlagos tidal volumenekkel volt lélegeztetve, míg ez csupán 5 esetben fordult elő a VG csoportban (11%). A VG módban egyszer sem fordult elő, hogy 8 ml/kg fölötti átlagos VT-ekkel lettek volna az újszülöttek lélegeztetve, míg a nyomás kontrollált csoportban ez 19%-ban fordult elő (6 / 32). Az átlag belégzési csúcsnyomás ezen újszülötteknél 17 és 24 H₂Ocm között volt. A VG csoportban csupán 4 újszülött lett lélegeztetve 4 ml/kg alatti átlagos tidal volumenekkel: 1 újszülöttnél a P_{max} lett túl alacsonyra állítva, 3 esetben az alacsony cél VT használata a neonatológus döntése volt. A nyomás kontrollált csoportban a PIP olyan alacsonyra lett állítva 4 esetben, hogy az átlagos VT nem érte el a 4 ml/kg-ot sem. Az érkezési kapilláris pCO₂-t tekintve, nem volt szignifikáns különbség a két csoportban (csoport átlag 52,4 Hgmm az SIMV-VG vs 56,5 Hgmm az SIMV csoportban; $p = 0,39$). Csupán 6 újszülöttnél találtunk 37,5 Hgmm alatti

érkezési pCO_2 -t: 2 az SIMV-VG, 4 az SIMV csoportban; és mindösszesen 1 újszülöttnél volt a pCO_2 kevesebb mint 30 Hgmm.



11. ábra. A gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumenének eloszlása az összes légvételt figyelembe véve és az egyes esetekben az SIMV – VG és SIMV csoportokban

A: VG lélegeztetés során 16,5%-ban (17 675 / 106 765 légzési ciklus) volt a VTemand nagyobb, mint 6 ml/kg; míg SIMV során ez 55% (30 691 / 56 032 légzési ciklus)

B: Az egyes esetekhez tartozó VTemand eloszlása 6 ml/kg fölötti tidal volumenek esetében SIMV – VG és SIMV csoportokban (csoport mediánok 3% vs 44%).

C: Az egyes esetekhez tartozó VTemand eloszlása 8 ml/kg fölötti tidal volumenek esetében SIMV – VG és SIMV csoportokban (csoport mediánok 0% vs 7%).

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, VTemand: a gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumene

*A vastag vízszintes vonal a medián értékeket; fekete rombuszok az átlag értékeket; a négyszög ábrák az interkvartilis tartományokat jelentik; 5% – 95% alsó és felső percentilis határ szintén jelölve van (error bar). Kiugró értékek karikával jelölve.

4.2 Volumen garantált lélegeztetés vizsgálata a terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél

Ebben a vizsgálatban két betegcsoportot hasonlítottunk össze, a betegcsoport képzése attól függött, hogy az SIMV légzéstámogatás volumen garantált móddal (SIMV-VG; n=28) vagy hagyományos nyomás kontrollált móddal (SIMV; n=8) történt. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a fontosabb klinikai adatok terén (5. táblázat). A lélegeztetés hosszának medián értéke 1 óra 21 perc (81 perc) volt az SIMV-VG csoportban, illetve 55 perc az SIMV csoportban. Az összesen elemzésre került lélegeztetés hossza 46 óra 48 perc (2808 perc) volt. Tekintettel, hogy az adatok letöltése 0,5 Hz frekvenciával történt, azaz minden 2. másodpercben történt 1 adatpont letöltése, így az analízisünk közel 84 000 adatpont figyelembevételén alapult. A két csoport lélegeztetési paramétereinek összehasonlítása a 6. táblázatban található meg.

5. táblázat. A vizsgálatban részt vevő terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek demográfiai és klinikai adatai

Lélegeztetési mód	SIMV-VG	SIMV	
Esetszám	esetszám	esetszám	
	28	8	
Adatrögzítés hossza (perc)	medián (IQR)	medián (IQR)	p érték¹
	81 (57-101)	55 (37-74)	0,12
Demográfiai adatok	átlag (SD)	átlag (SD)	p érték²
Gesztációs kor (hét)	38,9 (1,4)	38,9 (1,3)	0,92
Születési súly (gramm)	3463 (584)	3342 (474)	0,60
Postnatalis kor (óra)	2,8 (2,4)	2,2 (1,7)	0,53
Apgar érték	medián (IQR)	medián (IQR)	
5 perces korban	4 (3-4)	5 (3-5)	
10 perces korban	7 (4-7)	7 (6-8)	
Légzési elégtelenség	medián (IQR)	medián (IQR)	p érték¹
Légzési elégtelenség mértéke (RSS) ⁵	1,7 (1,1-2,1)	1,7 (1,5-3,3)	0,05
Vérgáz a transzfer kezdetekor	medián (IQR)	medián (IQR)	p érték¹
pH	7,08 (6,98-7,20)	7,07 (7,02-7,13)	0,37
pCO ₂ (Hgmm)	48,6 (39,6-61,2)	48,9 (36,2-59,5)	0,29
Bázis deficit (mmol/l)	-15,0 (-21,5 - -11,1)	-16,0 (-18,6 - -11,0)	0,46
Alkalmazott hypothermiás kezelés a szállítás alatt	esetszám	esetszám	p érték³
Aktív hűtés	22	6	0,99
Passzív hűtés ⁴	6	2	
Rectalis hőmérséklet	átlag (SD)	átlag (SD)	p érték²
A szállítás megkezdésekor	34,8 (1,6)	34,8 (1,6)	0,41
A szállítás végén	34,1 (0,7)	33,9 (0,9)	0,39
Alkalmazott szedáció⁶	esetszám (%)	esetszám (%)	p érték³
Nem kapott	8 (29%)	2 (25%)	0,99
Opioid (Fentanyl / Morfin)	20 (71%)	5 (63%)	
Benzodiazepine (Midazolam)	1 (4%)	2 (25%)	

Antikonvulzívum	esetszám (%)	esetszám (%)	p érték³
Nem kapott	19 (68%)	7 (88%)	0,4
Phenobarbital	9 (32%)	1 (13%)	
Izomrelaxáns	esetszám (%)	esetszám (%)	p érték³
Nem kapott	25 (89%)	5 (63%)	0,17
Atracurium / Rocuronium	3 (11%)	3 (38%)	

¹ Mann-Whitney U-próba. P érték <0,05 alatt szignifikáns, az eredmények korrekciója többszöri hipotézis tesztelésre Benjamini-Hochberg teszttel történt

² Student-féle kétmintás T-próba

³ Fisher-teszt

⁴ Passzív hűtés során cél a környezeti hő csökkentése az inkubátor fűtés vagy a sugárzó hőforrás lekapcsolásával történt, folyamatos rectalis hőmérséklet monitorizálás mellett

⁵ Respiratory severity score (RSS) = Légzési elégtelenség pontszám kalkuláció: $FiO_2 \times MAP$ (63)

⁶ Néhány újszülött egynél több szedatív gyógyszer adásában is részesült.

A parametrikus változók esetében számtani középérték és standard deviáció (SD), non-parametrikus változók esetében medián es interkvartilis tartomány (IQR) feltüntetve.

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, IQR: interkvartilis tartomány, SD: standard deviáció,

6. táblázat. A vizsgálatban részt vevő terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek lélegeztetési paramétereit

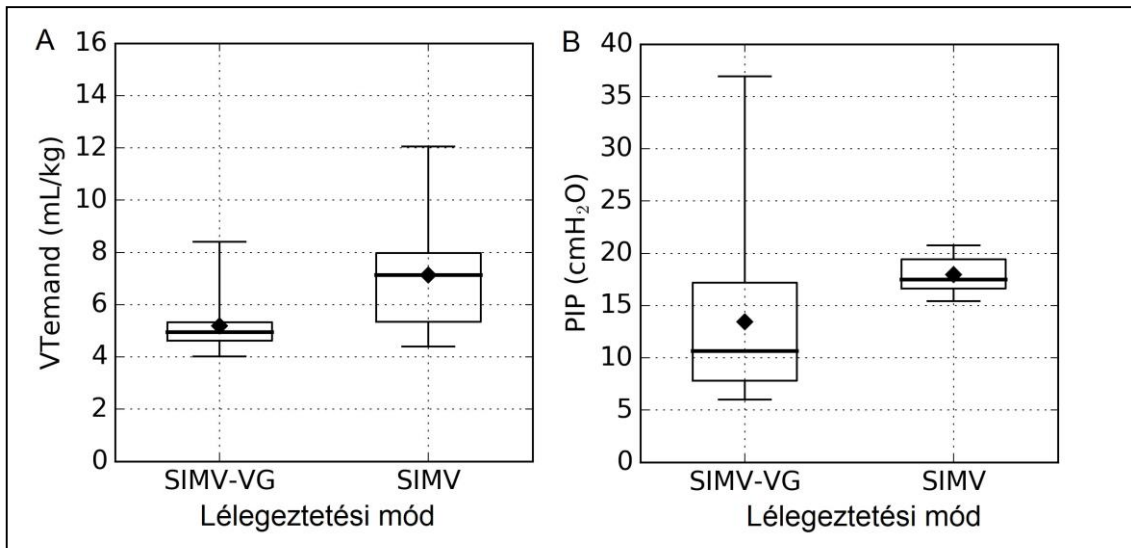
Paraméter	SIMV-VG (n=28)	SIMV (n=8)	
	Csoport medián (IQR)	Csoport medián (IQR)	p érték ¹
VT_{emand} (ml/kg)	4,9 (4,6-5,3)	7,1 (5,3-8,0)	0,01
PIP (H₂Ocm)	10,7 (7,8-17,2)	17,5 (16,6-19,4)	0,02
MV_{spon} (%)	42 (14-59)	32 (18-42)	0,29
FiO₂ (%)	21 (21-26)	21 (21-46)	0,29
MAP (H₂Ocm)	6,2 (5,1-7,7)	7,0 (6,7-8,1)	0,08
MV (L/min/kg)	0,25 (0,21-0,29)	0,23 (0,19-0,28)	0,38
PEEP (H₂Ocm)	5,1 (5,0-6,0)	5,8 (5,0-6,0)	0,20
RR (1/min)	25,3 (18,7-34,6)	23,2 (16,9-27,3)	0,25
VT_{set} (ml/kg)	4,4 (3,9-4,8)	n/a	

Az első csoportban az SIMV volumen garantált (VG) móddal kombinálva; második csoportban SIMV nyomás kontrollált móddal kombinálva. Minden egyes betegnél kiszámoltuk a lélegeztetési paraméterek átlag (VT_{emand}, VT_{set}, PIP, PEEP, MAP, RR, MV) illetve medián (FiO₂, MV_{spon}) értékeit. A táblázatban a fenti paraméterek összesített adataiból számolt csoport mediánja és interkvartilis (IQR) tartományai szerepelnek.

¹ Mann-Whitney U-próba. P érték <0,05 alatt szignifikáns, az eredmények korrekciója többszöri hipotézis tesztelésre Benjamini-Hochberg teszttel történt

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, VT_{emand}: a gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene, PIP: belégzési csúcnyomás, MV_{spon}: spontán légvételekből származó percventiláció, FiO₂: belégzési oxigénkoncentráció, MAP: légúti középnyomás, MV: percventiláció, PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás, RR: légzésszám, VT_{set}: beállított cél tidal volumen, IQR: interkvartilis tartomány, n/a: nincs adat

Az SIMV - VG csoportban a VTemand szignifikánsan ($p=0,01$) alacsonyabb volt (medián: 4,9 ml/kg, IQR: 4,6-5,3 ml/kg), mint a nyomás kontrollált (SIMV) csoportban (medián: 7,1 ml/kg, IQR: 5,3-8,0 ml/kg) (12. ábra A). Az SIMV - VG csoportban a belégzési csúcsnyomás (PIP) szignifikánsan ($p=0,02$) alacsonyabb volt (medián: 10,7 H₂Ocm, IQR: 7,8-17,2 H₂Ocm), ugyanakkor nagyobb szórást mutatott, mint az SIMV csoportban (medián: 17,5 H₂Ocm, IQR: 16,6-19,4 H₂Ocm) (12. ábra B).



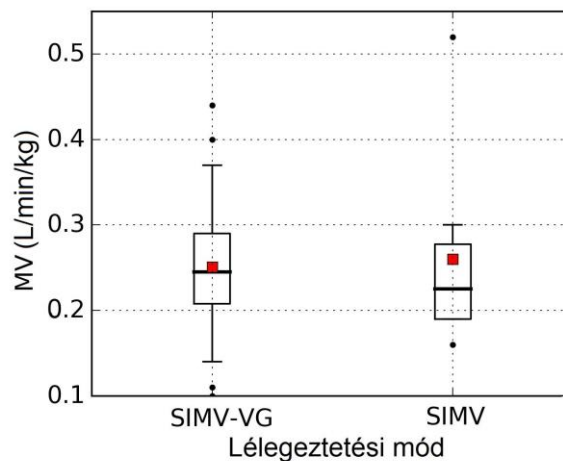
12. ábra. Lélegeztetési paraméterek összehasonlítása hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek lélegeztetése során (SIMV-VG: n=28, SIMV: n=8)

- A.** A VTemand szignifikánsan alacsonyabb (medián: 4,9 ml/kg, IQR: 4,6-5,3 ml/kg) az SIMV - VG csoportban, mint az SIMV csoportban (medián: 7,1 ml/kg, IQR: 5,3-8,0 ml/kg). ($p=0,01$)
- B.** A PIP szignifikánsan alacsonyabb (medián: 10,7 H₂Ocm, IQR: 7,8-17,2 H₂Ocm), ugyanakkor nagyobb variabilitást mutat az SIMV – VG csoportban, mint az SIMV csoportban (medián: 17,5 H₂Ocm, IQR: 16,6-19,4 H₂Ocm) ($p=0,02$)

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, VTemand: a gépi légzesciklusok kilégzési tidal volumene, PIP: belégzési csúcsnyomás, IQR: interkvartilis tartomány

*A vastag vízszintes vonal a medián értékeket; fekete rombuszok az átlag értékeket; a négyszög ábrák az interkvartilis tartományokat jelentik; 5% – 95% alsó és felső percentilis határ szintén jelölve van (error bar).

A spontán légvételek százalékos arányát vizsgálva azt találtuk, hogy azok mindkét csoportban jelentősen hozzájárultak a percventilációhoz. Az SIMV – VG csoportban a percventiláció 39%-a (IQR: 18-52%), míg a nyomás kontrollált csoportban (SIMV) 30%-a (IQR: 20-38%) volt spontán légvételekhez köthető ($p=0,29$). Ugyanakkor kiemelendő, hogy a percventilációban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (13. ábra). A további lélegeztetési paraméterekben sem volt szignifikáns különbség a két csoport között, úgymint a cél tidal volumenben, gép által garantált légzésszámban, belégzési oxigén koncentrációban (FiO_2), pozitív kilégzésvégi nyomásban (PEEP) és légúti középnyomásban (MAP) (6. táblázat). Az újszülöttek nagy része mindkét csoportban alacsony FiO_2 -vel (<40%) és alacsony belégzési középnyomásokkal ($MAP < 10 \text{ H}_2\text{Ocm}$) volt lélegeztetve.



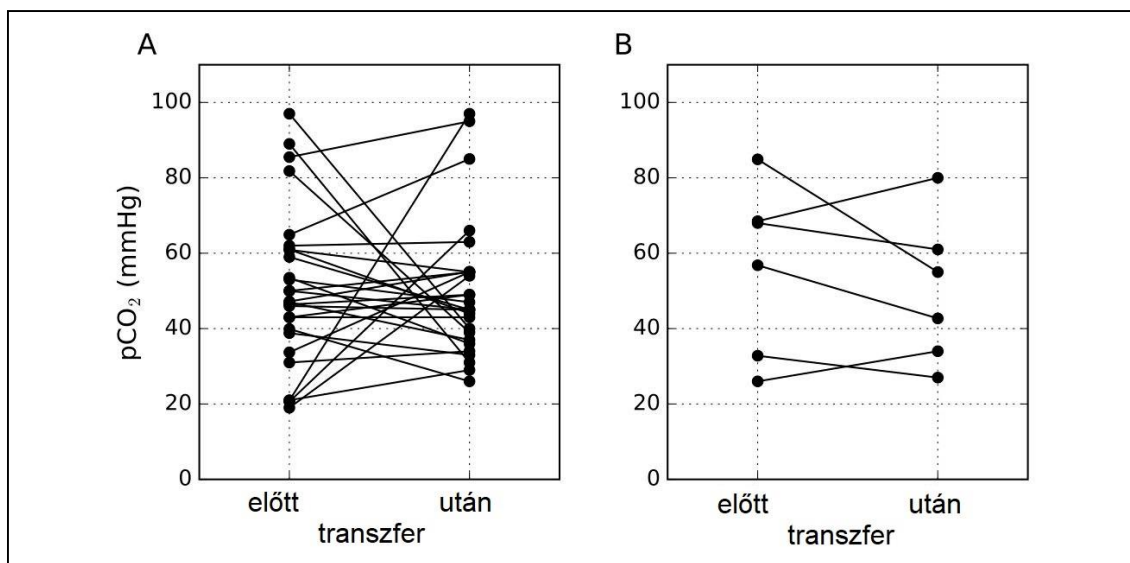
13. ábra. A percventiláció aránya az SIMV – VG (n=28) és SIMV (n=8) lélegeztetési módban hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülöttekben

A percventiláció aránya az SIMV lélegeztetés során VG módban és anélkül. SIMV-VG csoport medián 0,25 (IQR 0,21-0,29); SIMV csoport medián 0,23 (IQR 0,19-0,28); Nincs szignifikáns különbség a két csoport között. ($p=0,38$)

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül, MV: percventiláció IQR: interkvartilis tartomány

*A vastag vízszintes vonal a medián értékeket; piros négyzet az átlag értékeket; a négyszög ábrák az interkvartilis tartományokat; 5% – 95% alsó és felső percentilis határ szintén jelölve (error bar). Kiugró értékek karikával jelölve.

Az érkezési kapilláris pCO₂-t vizsgálva azt találtuk, hogy nem volt különbség (p=0,42) a két csoport között: a volumen garantált csoportban (SIMV-VG) a medián pCO₂ értéke 46 Hgmm volt (IQR: 26-55), a nyomás kontrollált csoportban (SIMV) pedig 49 Hgmm (IQR: 27-59). A hypocapnia gyakoriságát vizsgálva azt találtuk, hogy az SIMV-VG csoportban mindössze 5 (18%) újszülöttnél volt az érkezési pCO₂-je 35 Hgmm alatt, míg az SIMV csoportban kettőnek. Továbbá 30 Hgmm alatti érkezési pCO₂-t az SIMV-VG csoportban 3 esetben, az SIMV csoportban csupán 1 esetben mértünk. A transzport alatti pCO₂ változásokat tekintve azt találtuk, hogy szintén nem volt szignifikáns különbség (p=0,21) a két csoport között. Az SIMV-VG csoportban a medián különbség 0,5 Hgmm volt (IQR: -9,0 – 8,0), míg az SIMV csoportban -6,4 Hgmm (IQR: -12,3 – 4,6). Azon újszülötteknél, akiknél súlyos hypo- vagy hypercapnia volt észlelhető az indulás vérgázvizsgálat során, nagyobb változásokat észleltünk a transzport során az érkezési pCO₂-t tekintetében (14. ábra).



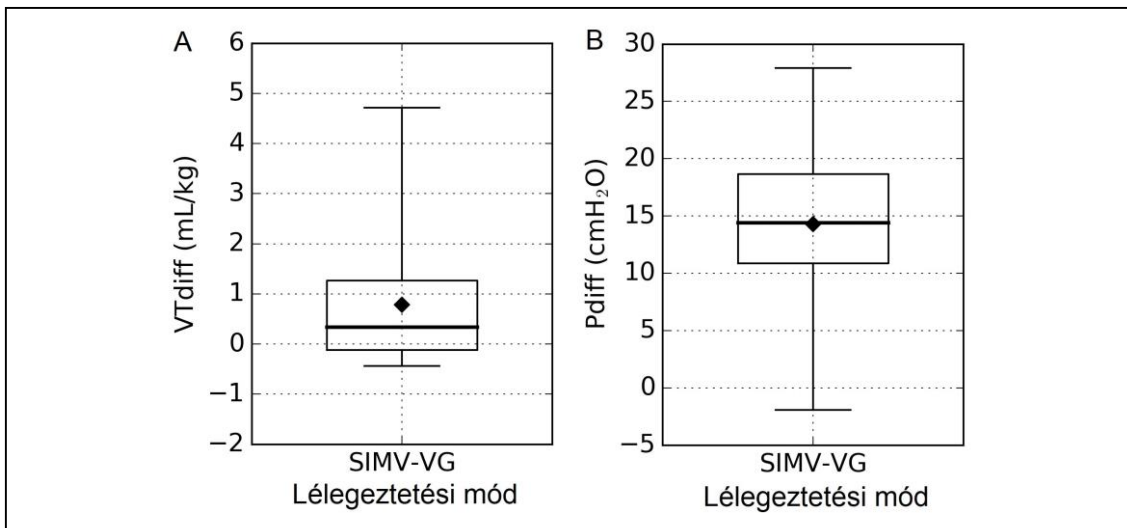
14. ábra. Kapilláris pCO₂ változásai a transzport előtt és után SIMV – VG (n=28) és SIMV (n=8) lélegeztetési módban hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél

A: SIMV-VG mód **B:** SIMV nyomás kontrollált mód.

SIMV-VG módhoz 26 vérgáz eredmény, SIMV módhoz 7 vérgáz eredmény tartozik, tekintve, hogy nem minden transzport során lett vérgáz vizsgálat elvégezve.

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, SIMV: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garancia nélkül

A volumen garantált csoportban (SIMV-VG) elemeztük azt is, hogy milyen közel állnak egymáshoz a gépi ciklusok során a kilégzési tidal volumenek (VT_{emand}) és a beállított cél tidal volumenek. Minden egyes légvétel során meghatároztuk a VT_{emand} és a VT_{set} közötti különbséget (VT_{diff}), illetve a belégzési csúcsnyomás (PIP) és a maximálisan engedélyezett belégzési csúcsnyomás közötti (P_{max}) különbséget (P_{diff}). Azt találtuk, hogy a VT_{diff} csoport medián 0,33 ml/kg volt (IQR -0,12 – 1,27). Az átlag VT_{diff} mindössze 9 (32%) esetben volt nagyobb, mint 1 ml/kg (15. ábra A). A medián P_{diff} -1,9 – 27,9 H₂Ocm között változott; mindössze 2 eset (7%) volt, amikor a PIP és P_{max} közötti különbség kisebb volt, mint 5 H₂Ocm (15. ábra B).



15. ábra. Lélegeztetési paraméterek vizsgálata (VT_{diff} és P_{diff}) az SIMV-VG módban (n=28) hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél

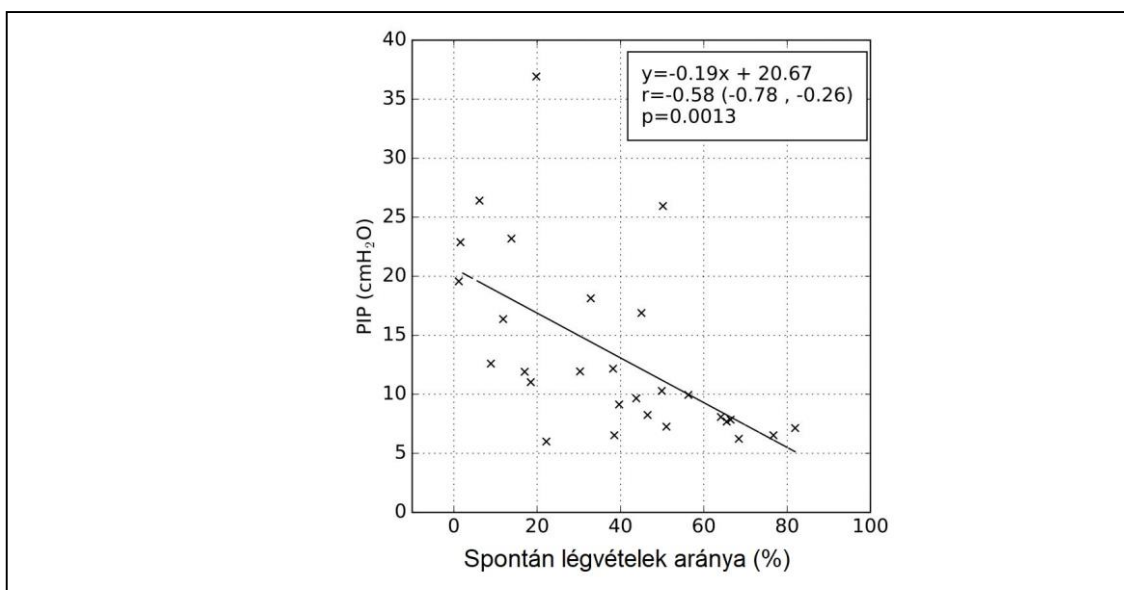
A. a VT_{diff} csoport medián 0,33 ml/kg (IQR -0,12 – 1,27).

B. a P_{diff} interkvartilis tartománya (IQR) -1,9 – 27,9; mindössze 2 eset (7%) volt, amikor a PIP és P_{max} közötti különbség kisebb, mint 5 H₂Ocm volt

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, VT_{emand}: a gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene, VT_{set}: beállított cél tidal volume, PIP: belégzési csúcsnyomás, P_{max}: beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás; VT_{diff}: a VT_{emand} és a VT_{set} közötti különbség; P_{diff}: P_{max} és PIP közötti különbség

*A vastag vízszintes vonal a medián értékeket; fekete rombuszok az átlag értékeket; a négyszög ábrák az interkvartilis tartományokat jelentik; 5% – 95% alsó és felső percentilis határ szintén jelölve van (error bar).

A volumen garantált csoportban (SIMV-VG) mérsékelt, de statisztikailag szignifikáns inverz lineáris korreláció állt fenn a spontán légvételek százalékos aránya és az átlag belégzési csúcsnyomás (PIP) között (16. ábra). Azon újszülötteknél, akiknél a percventiláció (MV) több mint 50%-a spontán légvételek volt (n=9), az átlag belégzési csúcsnyomás (PIP) alacsonyabb volt (medián: 7,7 H₂Ocm, IQR: 7,1-8,1 H₂Ocm), mint azoknál, akik a percventilációhoz kevésbé járultak hozzá (<50%) a spontán légvételeikkel (n=19; medián: 12,2 H₂Ocm, IQR: 10,0-18,9 H₂Ocm, p<0,01).



16. ábra. A spontán légvételek aránya és a belégzési csúcsnyomások összefüggésének vizsgálata SIMV-VG lélegeztetés során hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél (n=28)

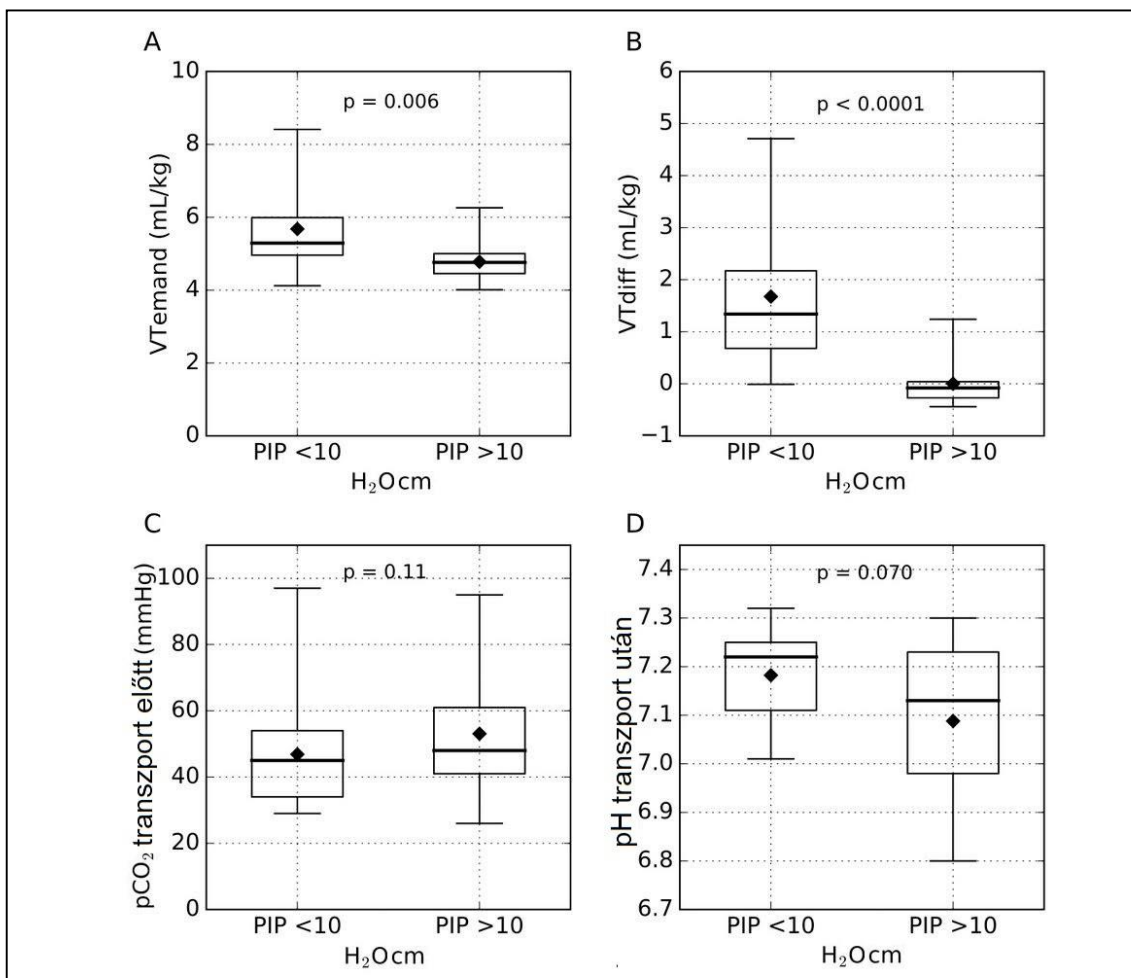
Szignifikáns inverz korreláció áll fenn a spontán légvételek százalékos aránya és az átlag belégzési csúcsnyomás (PIP) között.

Azon újszülötteknél, akinél a percventiláció (MV) több mint 50%-a spontán légvételekből származott, az átlag belégzési csúcsnyomása (PIP) kevesebb, mint <10 H₂Ocm volt.

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, MV: percventiláció, PIP: belégzési csúcsnyomás

*Regressziós vonal, Pearson-féle korrelációs együttható (r)

Azon újszülötteknél, akik alacsonyabb belégzési csúcsnyomást igényeltek ($PIP < 10$ H_2Ocm ; $n=13$) a V_{Temand} és a V_{Tdiff} szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb volt, mint azoknál, akik magasabb belégzési csúcsnyomást igényeltek ($PIP > 10$ H_2Ocm ; $n=15$) (17. ábra A-B). Érdekes megfigyelés, hogy ezek közül 11 újszülött (85%) részesült valamilyen szedációban röviddel a szállítás megkezdése előtt, vagy a szállítás alatt; illetve 2 beteg (15%) még izomrelaxánst is kapott a transzportot megelőzően. Ezen újszülöttek transzportja során semmilyen klinikai megingást nem tapasztaltunk és az érkezési pCO_2 -t és pH-t tekintve sem volt különbség, azokhoz az újszülöttekhez képest, akik magas belégzési átlag csúcsnyomással voltak lélegeztetve (>10 H_2Ocm) (17. ábra C-D).



17. ábra. Lélegeztetési paraméterek és vérgázok alakulása SIMV-VG lélegeztetés során a PIP-érték szerinti alcsoportokban (PIP >10 H_2Ocm [n=13] vs. <10 H_2Ocm [n=15]), hypoxiás ischamiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél

Külön vizsgálva az alacsony ($PIP < 10 \text{ H}_2\text{Ocm}$) és magas belégzési nyomásokat ($PIP > 10 \text{ H}_2\text{Ocm}$) igénylő újszülöttek adatait.

A – B: Azon újszülötteknél, akik alacsonyabb belégzési csúcshozamot igényeltek ($PIP < 10 \text{ H}_2\text{Ocm}$) a VT_{mand} és a VT_{diff} szignifikánsan magasabb volt. ($p < 0,01$)

C – D: Ezen újszülötteknél a transzport során mégsem alakult ki hypercapnia vagy romló acidosis.

Rövidítések: SIMV-VG: Szinkronizált intermittáló kötelező lélegeztetés volumen garanciával, PIP: belégzési csúcshozam, VT_{mand} : a gépi légzési ciklusok kilégzési tidal volumene, VT_{set} : beállított cél tidal volume, VT_{diff} : a VT_{mand} és a VT_{set} közötti különbség

*A vastag vízszintes vonal a medián értékeket; fekete rombuszok az átlag értékeket; a négyszög ábrák az interkvartilis tartományokat jelölik; 5% – 95% alsó és felső percentilis határ szintén jelölve van (error bar).

4.3 Újszülöttek lélegeztetésével kapcsolatos betegbiztonsági és minőségfejlesztési program a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálatnál

A betegbiztonsági és minőségfejlesztési audit részeként 2021.07.31–el bezárólag, 1449 db újszülött és koraszülött transzport alatti lélegeztetésének rögzítésére, letöltésére és elemzésére került sor. Ezen időintervallumban 9 alkalommal került sor esetmegbeszélésre, amelyek során a meghatározott kritérium rendszernek megfelelően beválogatott esetek történetét elemeztük elméleti és gyakorlati szempontok alapján, érintve a releváns szakirodalmi adatokat is. A megbeszélések során minden alkalommal részletes jegyzőkönyv készült.

Mindezek eredményeként az egységesebb és biztonságosabb lélegeztetési stratégia kialakításában jelentős javulást értünk el, a VG lélegeztetés optimális használata a legtöbb beteg- és súlycsoportban előtérbe került. Mára elmondható, hogy az érett pathológiás újszülöttek és koraszülöttek VG lélegeztetése a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálatnál egységes szemlélettel és evidenciákon alapuló szakmai ismerettel történik.

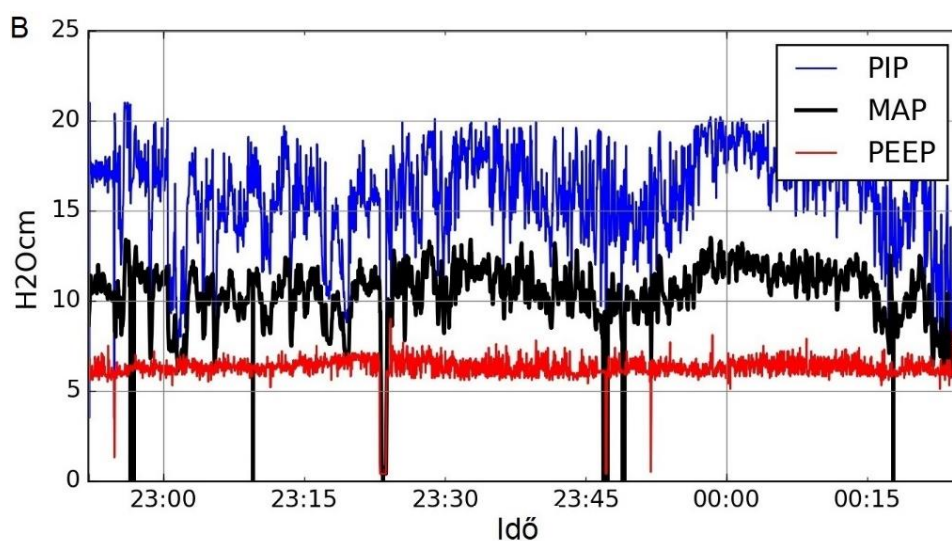
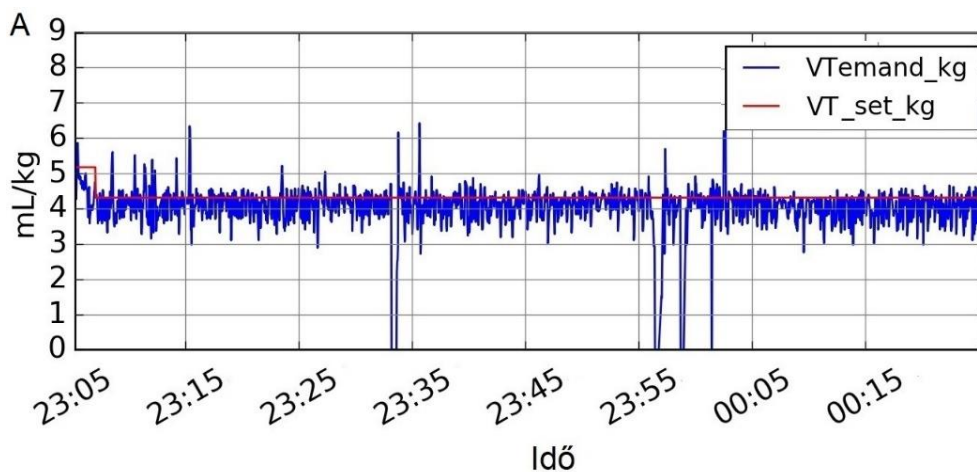
A jelenlegi fejezet a program fejlesztése során megbeszéltek néhány típuspéldáját tartalmazza, szemléltetve azt, hogy ez a módszer hogyan vezetett el a neonatológia ezen speciális területén az egységes betegellátáshoz.

A bemutatott „lélegeztetési görbék” eltérnek a hagyományostól, ugyanis ezeken az adott lélegeztetési paraméterek időtengelyen való ábrázolása látható. Tekintettel, hogy az adatletöltés 0,5 Hz frekvenciával történik, egy-egy esethez és egy-egy „lélegeztetési görbéhez” több száz, adott esetben több ezer adatpont tartozik – a lélegeztetés hosszától függően –, melyet az idő függvényében egy grafikonon belül ábrázolunk, ezzel megkapva a jellegzetes „fűrészfogszerű” ábrákat.

Eset 1.

Első esetünk egy 34 hetes, 2320 gramm születési súlyú koraszülött, aki lepényleválás miatt sürgős sectioval született egy területi újszülött osztályon. Progrediáló légzészavar miatt szállította állapotstabilizáció után a PCAM neonatológiai rohamkocsija (NRK) a területi hármás progresszivitási szintű koraszülött intenzív (PIC III) osztályra SIPPV + VG lélegeztámogatás mellett. A lélegeztetés előtti induló vérgáz és savbázis értékeiben pH: 7,16 és pCO₂: 59 Hgmm volt látható. Az invazív lélegeztetés hossza 1 óra 39 perc (99 perc) volt, az adatletöltési frekvencia 0,5 Hz, így a grafikonok közel ~2970 adatpont alapján készültek. A transzport-lélegeztetés végén az átadási vérgázvizsgálat során pH: 7,27 és pCO₂: 52 Hgmm volt látható, egyéb vérgáz értékei és vitalis paraméterei átadáskor stabilak voltak. A lélegeztetési görbék és klinikai adatok kiértékelése után az eset a “jógyakorlat” kategóriába esett, tekintettel, hogy mind az ellátás, mind a lélegeztetés minősége kifogástalan volt.

Konklúzió: a 18. ábra lélegeztetési görbéi jól példázzák a VG mód lényegét, miszerint a neonatológus egy meghatározott cél tidal volument állít be (VT_{set}), amit azután a gép minden egyes légzési ciklus során megkísérel fenntartani úgy, hogy a kilégzési tidal volument mérje (VT_{emand}) és ennek megfelelően változtatja a belégzési csúcsnyomásokat (PIP). Az első görbén (A) látható a beállított cél tidal volumen (VT_{set} 4,5 ml/kg) és kilégzési tidal volumen (VT_{emand}), ezzel párhuzamosan a belégzési csúcsnyomások változása látható (B), amely igen variábilis az aktuális tüdőcompliance, spontán légvételek mennyisége és mélysége és azok géppel való interakcióitól függően.



18. ábra. 34 hetes koraszülött VG lélegeztetése neonatalis transzport során

A. A gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumen (VTemand) változásai a lélegeztetés során. A beállított cél tidal volumen (VT_set) 4,5 ml/kg.

B. A belégzési csúcsnyomás (PIP), a középnyomás (MAP) és kilégzésvégi nyomás (PEEP) változása a lélegeztetés során.

Rövidítések: VTset: beállított cél tidal volumen; VTemand: a gépi légzésciklusok kilégzési tidal volumene; PIP: belégzési csúcsnyomás; MAP: légúti középnyomás; PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás

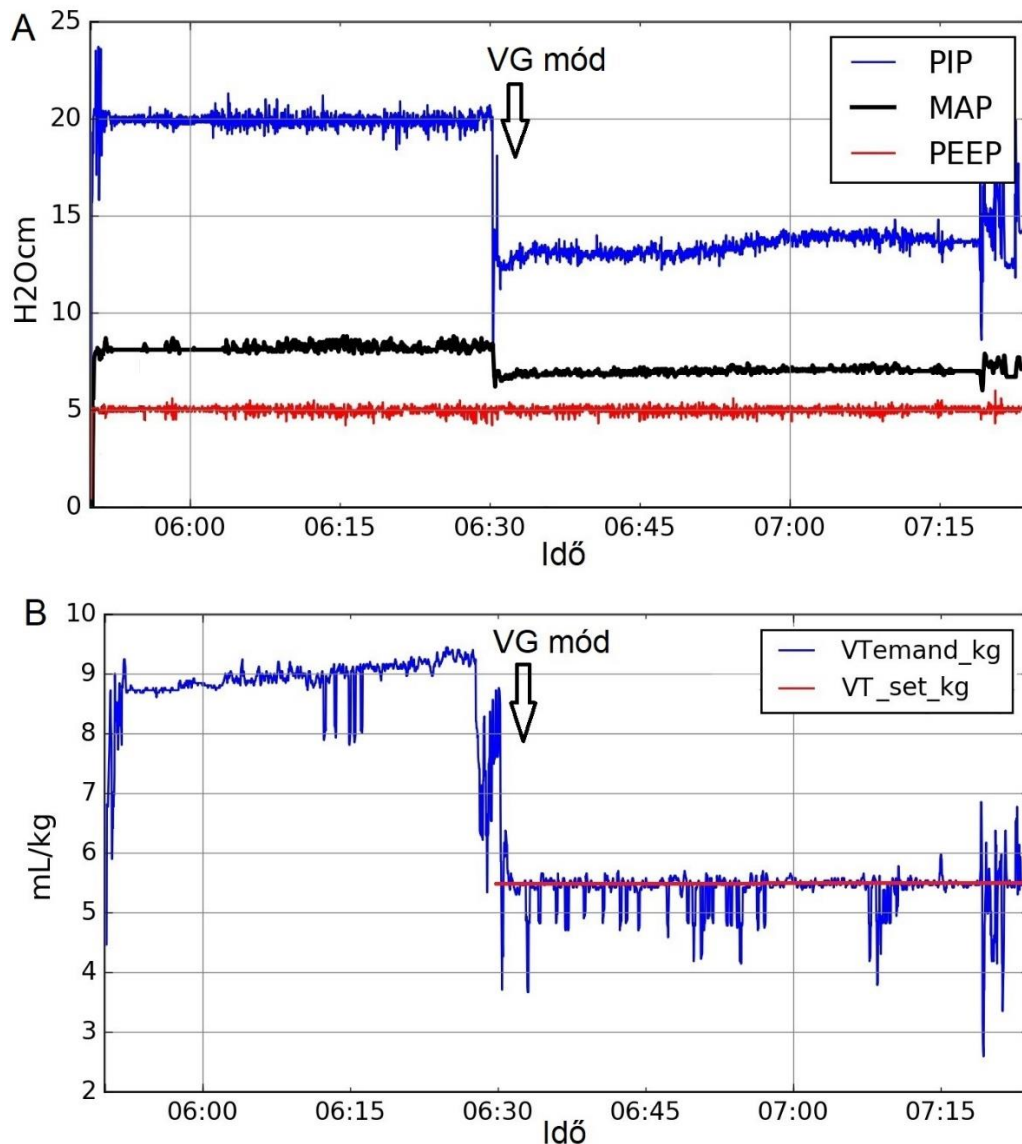
Eset 2.

Második esetünk szintén jól példázza a volumen garantált lélegeztetési mód lényegét, illetve azt, hogy milyen szignifikáns különbség lehet a tidal volumenekben és nyomásokban a nyomás kontrollált és VG mód között.

Ebben az esetben egy 35. hetes, korrigáltan 37. hetes, 2510 gramm súlyú koraszülött ellátásához kérték a PCAM segítségét, aki többszöri apnoe miatt non-invazív (BiPAP) légzéstámogatást igényelt, azonban a légzészavar progressziója, illetve további apnoek miatt intubálást, majd gépi lélegeztetést igényelt a neonatalis transzport alatt. A lélegeztetés előtt vett vérgázvizsgálat során pH: 7,38 és pCO₂: 50 Hgmm volt látható. Az összesen 1 óra 37 perc (97 perc) invazív lélegeztetésből 42 perc SIMV nyomás kontrollált módban, majd a klinikus döntése alapján a további 55 perc SIMV – VG módban történt. A grafikonok közel ~2910 adatpont alapján készültek.

A 19. ábra görbéin jól látszik, hogy az SIMV nyomás kontrollált módban közepes nyomások mellett (PIP/PEEP: 20/5 H₂Ocm) is jelentős tidal volumennel történik a lélegeztetés (VT_{emand} ~ 9 ml/kg), majd a VG mód bekapcsolását követően (SIMV – VG, VT_{set} 5,5 ml/kg) a kilégzési tidal volumen egyenletesen fenntartott, illetve a belégzési csúcsnyomás szignifikánsan lecsökken (PIP ~ 12-14 H₂Ocm). A lélegeztetés végén az átadáskor végzett vérgázvizsgálat során pH: 7,45 és pCO₂: 41 Hgmm volt látható, egyéb vérgáz értékei és vitalis paraméterei átadáskor stabilak voltak.

Konklúzió: esetünk egy kiváló gyakorlati példája annak, hogy milyen különbségek lehetnek a nyomás kontrollált és volumen garantált mód között a lélegeztetés során. Jól látszik, hogy a volumen garantált mód szorosabb térfogatkontrollt biztosít, a gépi légzesciklusok kilégzési tidal volumene (VT_{emand}) alacsonyabb és kevésbé variabilis, illetve alacsonyabb, és variabilisabb belégzési csúcsnyomások láthatók. Ugyanakkor az átadáskor végzett vérgázvizsgálatból jól látszik, hogy az alacsonyabb beállított tidal volumenekkel és nyomásokkal történő lélegeztetés mégsem vezet hypercapniához a transzport végén.



19. ábra. 35 hetes koraszülött SIMV majd SIMV-VG lélegeztetése neonatalis transzport során

A. A gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumen (VTemand) változásai az SIMV nyomás kontrollált, majd SIMV - VG lélegeztetés során.

B. A belégzési csúcsnyomás (PIP), a középnyomás (MAP) és kilégzésvégi nyomás (PEEP) változása az SIMV nyomás kontrollált, majd SIMV - VG lélegeztetés során

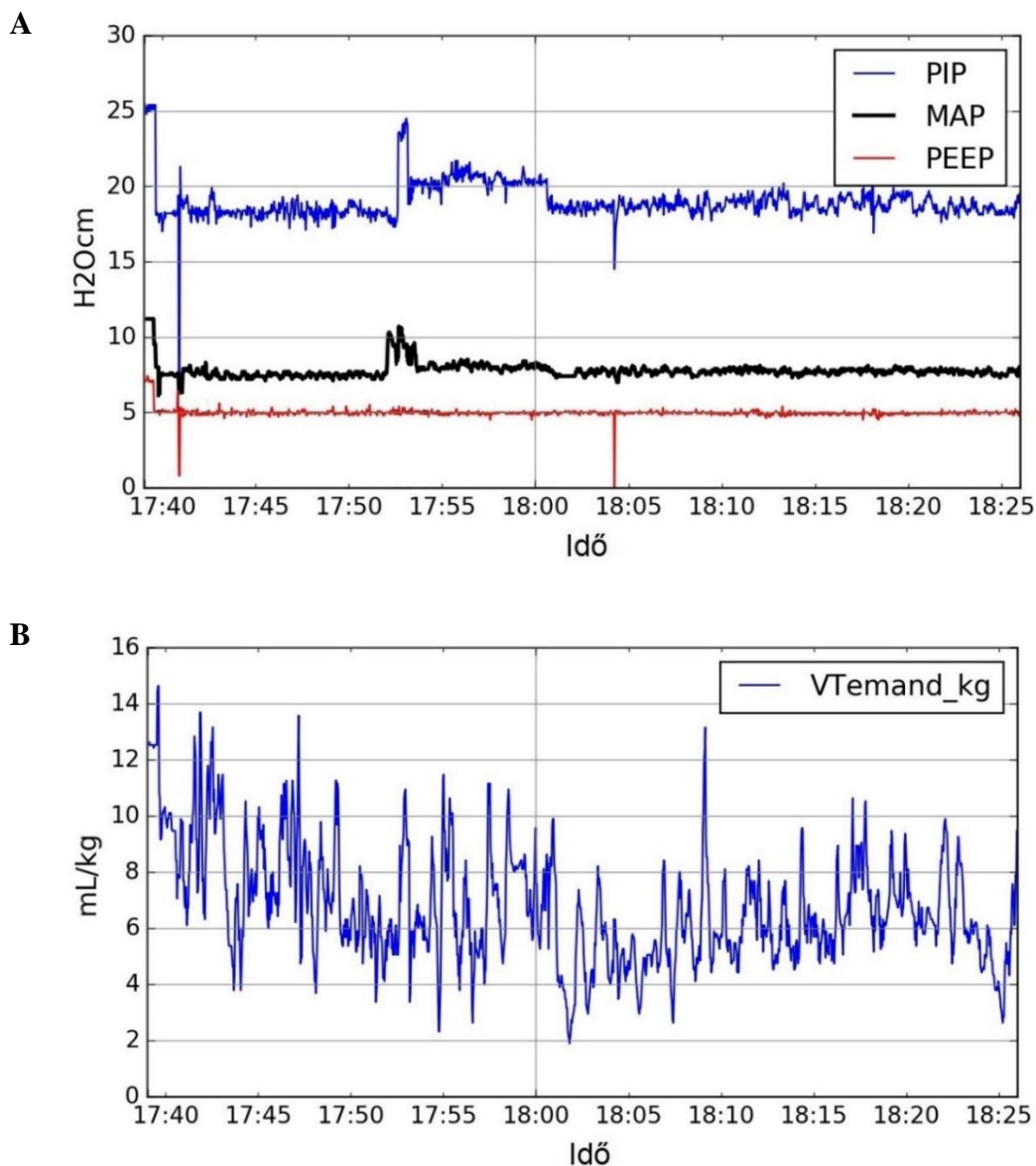
Rövidítések: VT_set: beállított cél tidal volumen; VTemand: a gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene; PIP: belégzési csúcsnyomás; MAP: légúti középnyomás; PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás

Eset 3.

Harmadik esetünk egy 24. hetes intézeten kívül született 960 gramm súlyú koraszülött, akit a PCAM NRK egysége 11. perces életkorától látott el. Intubálást, Curosurf adást követően a transzport gépi lélegeztetés mellett történt a területi PIC III-ba. A lélegeztetés SIMV nyomás kontrollált módban történt, az alkalmazott belégzési csúcsnyomások (PIP) 18 – 20 – 18 H₂Ocm voltak. A transzport-lélegeztetés időtartama 48 perc volt, így a lélegeztetési görbék közel ~1350 adatpont alapján készültek.

A 20. ábra görbéin nagyon jól látszik, hogy a relatív nem magas belégzési csúcsnyomás mellett a VTemand mennyire variabilis, sokszor meghaladva a 8 ml/kg-ot. A transzport végén az átadáskor végzett vérgázvizsgálat során pH: 7,436-t, pCO₂: 40,8 Hgmm-t mértünk, egyéb vérgázértékek és vitalis paraméterek stabilak voltak.

Konklúzió: az extrém kis súlyú koraszülöttek lélegeztetése komoly kihívást jelent, különösen akkor, ha az első ellátás és az állapotstabilizáció nem intézeti keretek között zajlik. A volumen garantált lélegeztetés előnyeit a bevezetőben már részletesen ismertettük. Ugyanakkor ez nem minden esetben kivitelezhető, és nem minden neonatológus alkalmazza rutinszerűen. Azt is tudni érdemes – és ezt az esetünk kiválóan példázza – hogy a nyomás kontrollált lélegeztetés során jelentős tidal volumenek alakulhatnak ki, amelyek komoly veszélyt hordoznak. A neonatológus ugyan úgy gondolja, hogy alacsony nyomásokkal lélegeztetve védi a tüdőt a barotraumától, ugyanakkor nem észleli a magas tidal volumeneket, amik volutraumaként a tüdőkárosodások patomechanizmusban jóval nagyobb jelentőséggel bírnak. Habár az érkezési kapilláris pCO₂ érték nem volt kifejezetten alacsony, tudjuk, hogy akár a rövid ideig tartó hypocapniás epizódok is okozhatnak központi idegrendszeri károsodásokat.



20. ábra. 24 hetes koraszülött SIMV nyomás kontrollált lélegeztetése neonatalis transzport során

A. A belégzési csúcsnyomás (PIP), a középnyomás (MAP) és kilégzésvégi nyomás (PEEP) változása az SIMV nyomás kontrollált lélegeztetés során (beállított PIP 18 – 20 - 18 H₂Ocm).

B. A gépi lélegzéciklusok kilégzési tidal volumen (VTemand) változása az SIMV lélegeztetés során

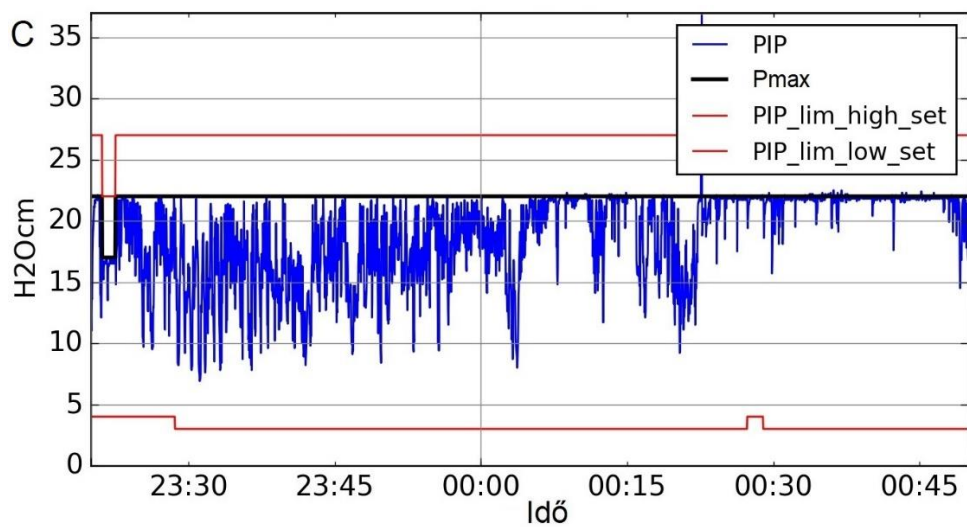
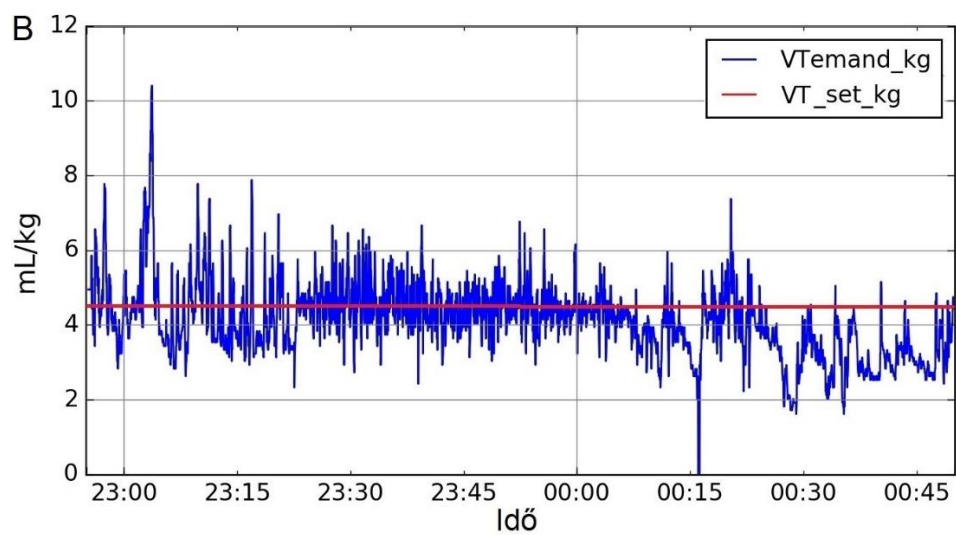
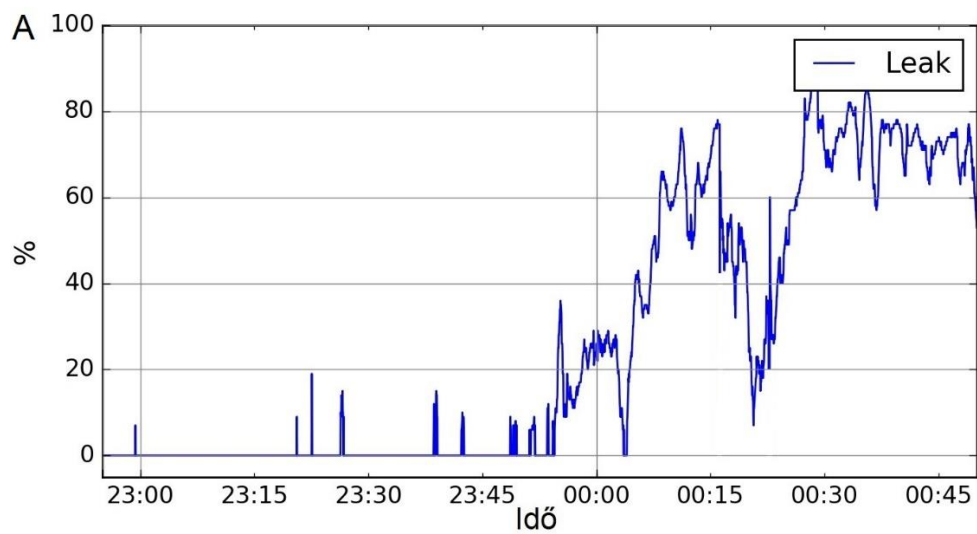
Rövidítések: VTemand: a gépi lélegzéciklusok kilégzési tidal volumene; PIP: belégzési csúcsnyomás; MAP: légúti középnyomás; PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás

Eset 4

Negyedik esetünk egy 25. gesztációs hétre, intézeten kívül született 990 grammos koraszülött SIPPV + VG lélegeztetési adatait mutatja be a neonatalis transzport alatt. A koraszülöttet a PCAM NRK egysége állapotstabilizálás, intubálás (2,5 mm tubus), majd Curosurf adását követően, gépi lélegeztetés mellett szállította a területi PIC III. osztályra stabil állapotban. A lélegeztetés előtti végzett vérgázvizsgálat értékeiben pH: 6,97 és pCO₂: 76.5 Hgmm volt látható. A respiráció SIPPV + VG módban történt (VT_set 4,5 ml/kg), a lélegeztetés hossza 2 óra 6 perc (126 perc) volt, így a lélegeztetési görbék közel ~3790 adatpont alapján készültek.

A 21. ábra görbéin nagyon jól látszik, a tubus melletti szelelés hatása a VG lélegeztetésre és nyomásokra. A lélegeztetés első felében a levegőszökés mértéke 0 % volt, így a VTset és a VTemand közel megegyező volt. A lélegeztetés második felében azonban a tubus melletti szelelés növekedése következtében (>50%) a VTemand progresszív csökkenése észlelhető, párhuzamosan a PIP emelkedésével, elérve a Pmax-ot. A transzport végén az átadáskor végzett vérgázvizsgálat során pH: 7,31 és pCO₂: 41,5 Hgmm volt látható, egyéb vérgázértékek és vitalis paraméterek stabilak voltak.

Konklúzió: esetünk jó példa a tubus melletti levegőszökés hatásaira a volumen garantált lélegeztetés során. Ideálisan megválasztott tubusméret esetén, a szelelés mértéke elenyésző, ebben az esetben stabil belégzési csúcsnyomások mellett valósul meg a volumen garantált lélegeztetés. Azonban, ha a tubus pozíciója megváltozik, és ezzel a szelelés mértéke megnő, akkor számolni kell a nyomások megváltozásával, és a lélegeztetés karakterének módosulásával. Habár a respirátor algoritmusai programozott kompenzáló mechanizmusok beindulnak, ezek csak egy bizonyos mértékű szelelést tudnak korrigálni. Amennyiben a nyomások és tidal volumenek megváltozása befolyásolja a klinikai státuszt, rontja az újszülött állapotát, úgy azonnali orvosi beavatkozásra van szükség. Ebben az esetben a neonatológus észlelte a levegőszökés mértékének növekedését, ugyanakkor az újszülött állapota nem indokolta az átintubálást, a tubus pozíció ellenőrzését és repozícióját követően stabil állapotban került átadásra.



21. ábra. 25 hetes koraszülött SIMV - VG lélegeztetése neonatalis transzport során

- A.** A levegőszökés százalékos aránya a lélegeztetés során.
- B.** A gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumen ($V_{T_{mand}}$) változásai a lélegeztetés során. A beállított cél tidal volumen ($V_{T_{set}}$) 4,5 ml/kg.
- C.** A belégzési csúcsnyomások (PIP) változása a lélegeztetés során. $P_{max} = 22$ H₂Ocm

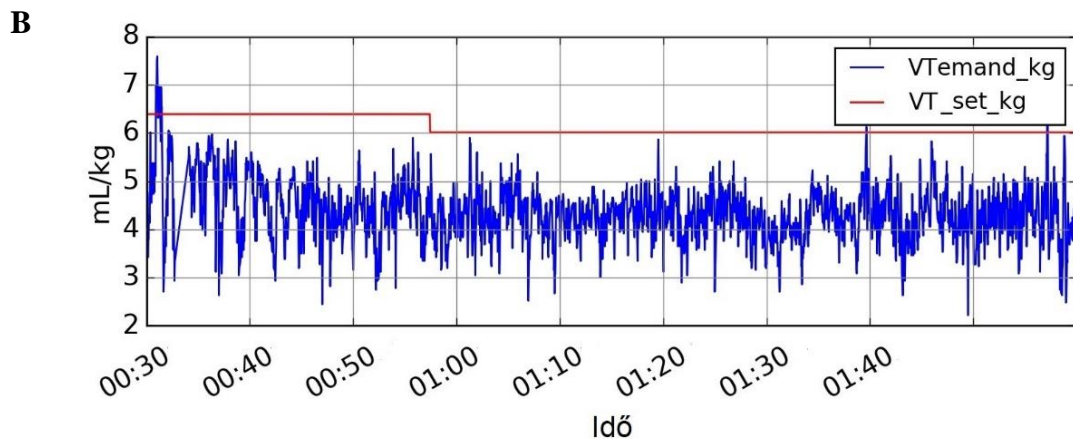
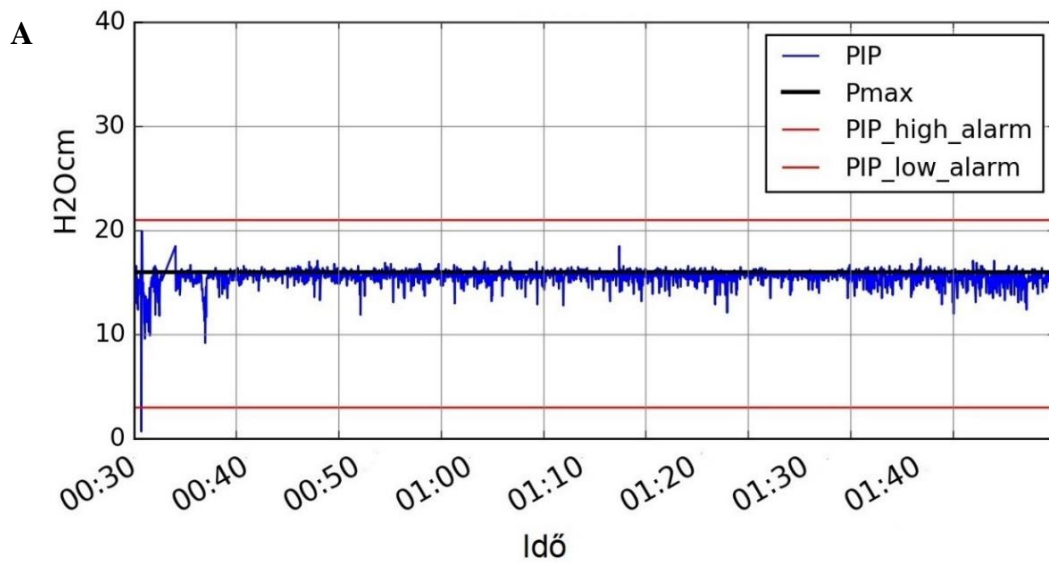
Rövidítések: $V_{T_{set}}$: beállított cél tidal volumen; $V_{T_{mand}}$: a gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene; PIP: belégzési csúcsnyomás; P_{max} : beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás

Eset 5.

Ötödik esetünk egy 38. gesztációs héten, területi újszülött osztályon született 2660 grammos újszülött SIMV - VG lélegeztetési adatait mutatja be a neonatalis transzport alatt. Az újszülöttet a PCAM NRK egysége állapotstabilizálás, intubálást (3,5 mm tubus) követően, gépi lélegeztetés mellett szállította a területi PIC III-ba stabil állapotban. A lélegeztetés SIMV - VG módban történt (VT_{set} 6,5 – 6,0 ml/kg), a lélegeztetés hossza 1 óra 36 perc (96 perc) volt, így a lélegeztetési görbék közel ~2890 adatpont alapján készültek.

A 22. ábra görbéin nagyon jól látszik, a P_{max} limitáló hatása a VG lélegeztetésre, amennyiben az nem megfelelően van beállítva. A P_{max} alacsonyra lett állítva, így a VT_{mand} nem éri el a VT_{set} -et, ezáltal a volumen garantált mód a P_{max} által limitálva van, gyakorlatilag ebben az esetben a lélegeztetés hagyományos nyomás kontrollált módon történik.

Konklúzió: az eset jó példája a volumen garantált lélegeztetés kihívásaira. Volumen garantált lélegeztetésnél fontos, hogy a P_{max} úgy legyen beállítva, hogy az ne limitálja a lélegeztetést. Gyakorlati tapasztalatból tudjuk, hogy a P_{max} értéket javasolt 5-10 H_2O_{cm} -el az átlag vagy tényleges belégzési csúcsnyomás fölé állítani. Amennyiben ennek ellenére a belégzési csúcsnyomás progresszív emelkedése figyelhető meg, az utalhat az újszülött klinikai állapotában történt változásra, a tüdőcompliance romlására. Esetleg olyan lélegeztetési sürgősségi helyzetre is felhívhatja a figyelmet, ami azonnali sürgősségi beavatkozást igényel, például a tubus pozíciójának változása (ki- vagy becsúszás), tenziós pneumothorax vagy tubusdugó kialakulása.



22. ábra. 38 hetes újszülött SIMV - VG lélegeztetése neonatalis transzport során

A. A belégzési csúcsnyomások (PIP) változása a lélegeztetés során. Pmax = 15 H₂Ocm

B. A gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumen (VTemand) változásai a lélegeztetés során. A beállított tidal volumen (VT_set) 6,5 – 6,0 ml/kg.

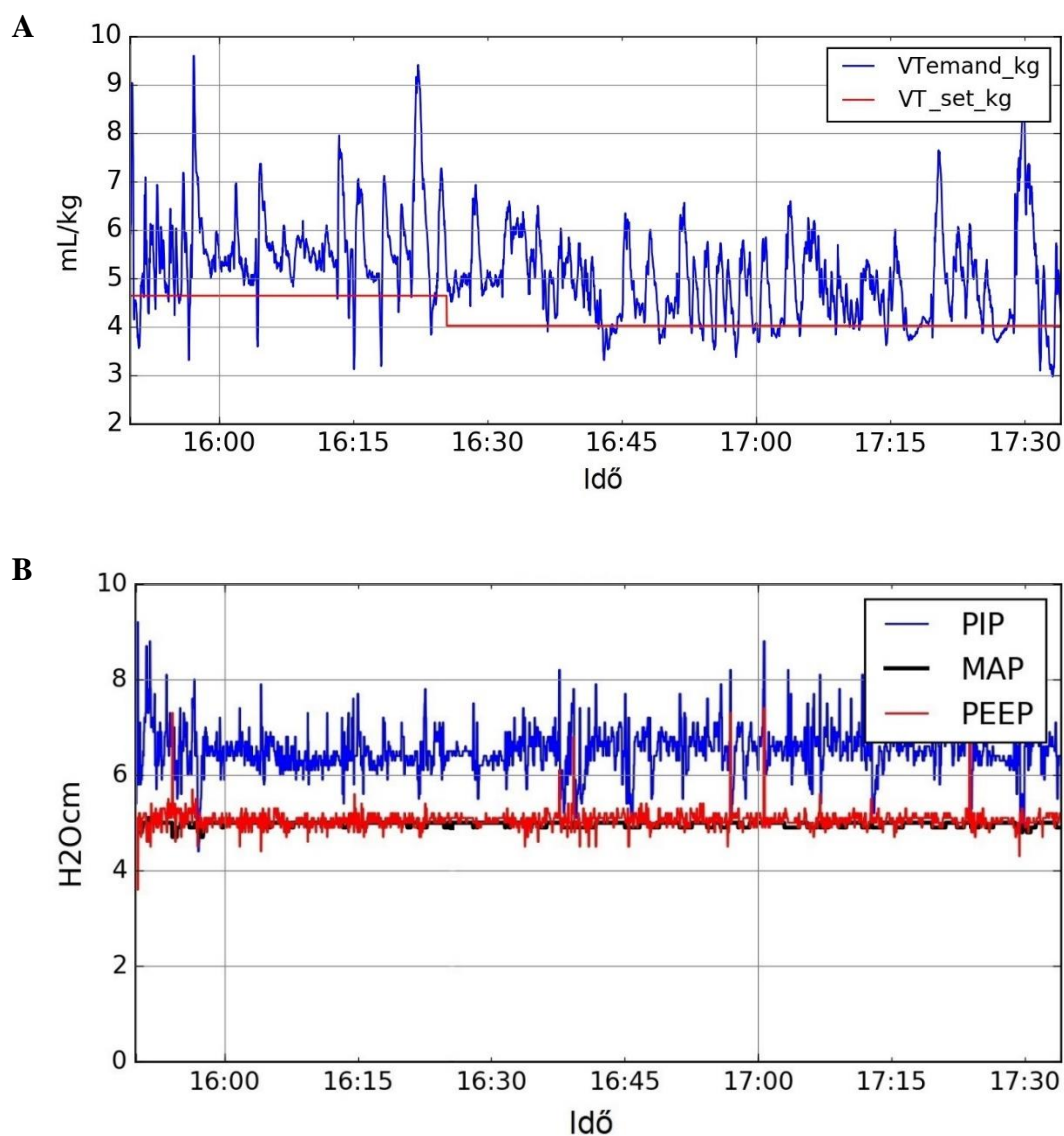
Rövidítések: VT_set: beállított cél tidal volumen; VTemand: a gépi légzész ciklusok kilégzési tidal volumene; PIP: belégzési csúcsnyomás; Pmax: beállított maximálisan engedélyezett csúcsnyomás

Eset 6.

Hatodik esetünkben egy 38. gesztációs héten, 3230 gramm súllyal született, hypoxiás ischaemiás encephalopathia miatt terápiás hypothermiás kezelésben és SIMV - VG lélegeztetésben részesült újszülött lélegeztetési adatait mutatjuk be, akit a területi PIC III. osztályára szállított a PCAM NRK egysége. A lélegeztetés előtt végzett vérgázvizsgálat értékeiben pH: 7,15 és pCO₂: 38.8 Hgmm volt látható. A lélegeztetés SIMV - VG módban történt (VT_set 4,5 – 4,0 ml/kg), a lélegeztetés hossza 1 óra 52 perc (112 perc) volt, így a lélegeztetési görbék közel ~3380 adatpont alapján készültek.

A 23. ábra görbéin jól látszik, hogy a spontán aktívan légző újszülött szinte folyamatosan a beállított cél tidal volumen fölött lélegzik, a VTemand jelentősen meghaladja a VTset-et, ezzel párhuzamosan a belégzési csúcsnyomás mindvégig 10 H₂Ocm alatt marad. A transzport végén az átadáskor végzett vérgázvizsgálat során pH: 7,26 és pCO₂: 33 Hgmm volt látható, a vitalis paraméterek stabilak voltak.

Konklúzió: esetünk jól példázza azt a kihívást, amivel a hypoxiás ischaemiás encephalopatiás újszülöttet lélegeztető neonatológusnak gyakran szembesülnie kell. Aktívan légző (hyperventiláló) újszülött volumen garantált lélegeztetése során a VTemand gyakran meghaladja a beállított cél tidal volument. Ebben az esetben a belégzési csúcsnyomást a gép lecsökkenti, gyakran szinte a PEEP szintjére. Ez tapasztalataink szerint mégsem jár kifáradással, vagy romló acidosisal a transzport végén.



23. ábra. 38 hetes hypoxiás ischamiás encephalopathiában szenvedő újszülött SIMV - VG lélegeztetése neonatalis transzport során

- A.** A gépi lélegzőciklusok kilégzési tidal volumen (VTemand) változásai az SIMV – VG lélegeztetés során. VT_set 4,5 ml/kg majd 4 ml/kg
- B.** A belégzési csúcsnyomás (PIP), a középnyomás (MAP) és kilégzészvégi nyomás (PEEP) változása.

Rövidítések: VTemand: a gépi lélegzőciklusok kilégzési tidal volumene; PIP: belégzési csúcsnyomás; MAP: légúti középnyomás; PEEP: pozitív kilégzészvégi nyomás

5 Megbeszélés

Vizsgálatunkban egy 29 hónapot felölelő, átfogó prospektív adatgyűjtésen alapuló, retrospektív analízist végeztünk, mely során lélegeztetési paramétereket, klinikai adatokat és vérgáz értékeket elemeztünk. A vizsgálat első részében a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat által használt fabian +NCPAP evolution típusú lélegeztetőgép teljesítményét vizsgáltuk volumen garantált mód alkalmazásakor, különböző beteg- és súlycsoportokban és lélegeztetési üzemmódokban. Vizsgáltuk továbbá azt, hogy az SIMV lélegeztetés használatakor van-e különbség a volumen garantált és a nyomás kontrollált mód között a tidal volumenekben, a nyomásokban és egyéb paraméterekben. A vizsgálat második részében pedig a volumen garantált mód alkalmazását elemeztük olyan újszülötteknél, akik terápiás hypothermiás kezelésben részesültek hypoxiás ischaemiás encephalopathia iránydiagnózis miatt. A vizsgálat harmadik részében pedig a rendelkezésünkre álló adatokat és eredményeket egy komplex minőségfejlesztési audit keretein belül prospektív módon dolgoztuk fel, célul tűzve ki, hogy az eredményeket a mindennapi gyakorlati életben is hasznosítani lehessen, ezáltal javítva a biztonságos betegellátást.

Vizsgálatunk jelentőségét mutatja, hogy ez az első olyan tanulmány, ahol a VG mód részletekbe menő, széleskörű és átfogó analízise történt, neonatalis populáció inter-hospitalis transzportja során. Az is kiemelendő, hogy a fabian lélegeztetőgép teljesítményét eddig csak egy összehasonlító tanulmányban vizsgálták, azt is csak aktív neonatalis tüdő modell alkalmazásával. (64) Vizsgálatunk erőssége, hogy automatikus, számítógépes, nagyfrekvenciás adatletöltést alkalmaztunk, prospektív adatelemzéssel. Tekintve, hogy minden második másodpercben történt egy adatpont rögzítése, így az analízisünk több százezer adatpont figyelembevételén alapul.

5.1 A fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgéppel szerzett tapasztalatok

Eredményeink azt igazolják, hogy a fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép volumen garantált módban megbízhatóan tartja fent a beállított tidal volumeneket, mivel a kilégzési tidal volumen (VT_{emand}) az esetek döntő többségében nagyon közel volt a beállított cél tidal volumenhez (VT_{set}), függetlenül a választott lélegeztetési módtól.

Annak, hogy a VTemand sok esetben nem érte el a VTset-et, általában két oka volt: vagy a nem megfelelően beállított lélegeztetési paraméterek, vagy a jelentős mértékű ET tubus szelelés. Ha a VG lélegeztetés során a Pmax alacsonyra van állítva, gyakran észleljük, hogy a PIP eléri a Pmax-ot, a gép azt nem tudja tovább emelni, így a beállított cél tidal volumen nem fog megvalósulni a belégzés során (*Eset 5*). Ez alkalmanként még akkor is előfordulhat, ha megfelelő Pmax-ot választunk – valahol 5-10 H₂Ocm-el az átlag, vagy tényleges belégzési csúcshozam fölött – ugyanis a VG lélegeztetés során megfigyelhető a PIP rövid-távú változékonysága, ami gyakran limitálja a megfelelő volumen leadását. (65) A másik leggyakoribb oka, hogy a VTemand a beállított cél volumen alatt marad, amikor jelentős mértékű tubus körüli levegőszökés észlelhető, vagy ha az újszülött klinikai állapotában valamilyen változás figyelhető meg. Ilyen például az az állapot, amikor az újszülött a gép ellen légzik, vagy megfeszül a belégzés során. Továbbá olyan lélegeztetési sürgősségi helyzetre hívhatja fel a figyelmet, mint például a tubus be- vagy kicsúszása, tenziós pneumothorax vagy tubusdugó kialakulása. Ezekben az esetekben a respirátor algoritmus folyamatosan emeli a PIP-et, egészen addig, amíg az el nem éri a Pmax-ot. Ilyenkor az alacsony tidal volumen-riasztó bekapcsol, ami jelzi a klinikusnak, hogy változás állt be a lélegeztetésben, ami miatt ellenőriznie kell a beállított paramétereket és/vagy a beteget.

A modern lélegeztetőgépek az érzékeny áramlás szenzorai és a mikroprocesszorai segítségével képesek a tubus körüli szelelést érzékelni, és annak megfelelően változtatni a lélegeztetési paramétereken. Ez az úgynevezett „levegőszökés (=leak) kompenzáció”, amely a különböző lélegeztetőgépeknél, különböző algoritmusok alapján működik. Ennek lényege, hogy a gép a légzőkör proximális szakaszához csatlakoztatott áramlás szenzor segítségével légzésről légzésre méri a belégzési tidal volument és a kilégzési tidal volument. A kettő különbsége adja a tubus körüli szelelés mértékét. (66) Az adatelemzésünk során azt találtuk, hogy a Fabian lélegeztetőgépnél az 50% fölötti levegőszökés esetében tapasztalható a VTemand progresszív mértékű csökkenése, párhuzamosan a PIP emelésével, amíg az el nem éri a Pmax-ot. (6. ábra, *Eset 4*). Ugyanezt megvizsgálva a különböző súlycsoportokban, azt találtuk, hogy az extrém kis súlyú koraszülöttek esetén (<1000 g alatt) a VTemand az esetek döntő többségében a VTset alatt maradt, melynek a hátterében legtöbbször a tubus melletti levegőszökés áll (7. ábra A-B). Amennyiben kizártuk azokat az adatokat, amikor a szelelés elérte vagy

meghaladta az 50%-ot, illetve a PIP elérte a Pmax-ot, egy sokkal pontosabb és megbízhatóbb képet kapunk arról, hogy mennyire megbízhatóan és pontosan tartja fent a lélegeztetőgép a tidal volumeneket a VG lélegeztetés során (7. ábra C-D).

Vizsgálatunk egyik érdekes és fontos észrevétele, hogy az akítvan légző újszülötteknél – a beállított paraméterektől függetlenül – a VT_{em} gyakran jelentősen meghaladja a beállított cél tidal volumet. Ilyenkor a lélegeztető algoritmus a PIP-et progresszíven lecsökkenti, gyakran a PEEP szintjére. Erről az összefüggésről már több tanulmány is beszámolt hasonló eredményekkel, ugyanakkor a spontán légvételekből származó magas tidal volumenek klinikai szignifikanciája továbbra is kérdéses. (47, 66) Eredményeink alapján a tidal volumenek, a percventiláció és a pCO₂ között gyenge inverz korreláció áll fenn, ugyanakkor meg kell jegyeznünk, hogy ennek háttérében részben az is állhat, hogy az adatelemzésünk kapilláris vérmintából származó pCO₂ vizsgálatából származik, ami nem minden esetben tükrözi megfelelő pontossággal az artériás szén-dioxid szintet. Ugyanakkor számos tanulmány foglalkozik a tidal volumenek, a percventiláció és az artériás pCO₂ közötti összefüggésekkel. Ezek is maximum gyenge korrelációt találtak, hasonlóan a mi eredményeinkhez. (67, 68, 69) Ennek háttérében esetleg az is állhat, hogy a gépi lélegeztetés során történő gázcsere mechanizmusa nem modellezhető a jelenleg ismert egyszerű fizikai magyarázatokkal, azaz a valódi fiziológias szén-dioxid elimináció pontos mechanizmusát nem minden részletében tükrözi. Számos esetben ugyanis – főleg az igen kis súlyú koraszülötteknél – a gázcsere és a pCO₂ értékek annak ellenére normálisak, hogy gyakran az anatómiai holttérről kisebb tidal volumenekkel lélegeztetünk. (70)

A hagyományos nyomás kontrollált lélegeztetést a volumen garantált móddal összehasonlító vizsgálatunk eredményei alapján elmondható, hogy a VG móddal lélegeztetett újszülötteket szignifikánsan alacsonyabb, és kevésbé variabilis tidal volumenekkel lehetett lélegeztetni (*Eset 2*). Továbbá a nyomás kontrollált lélegeztetés során, a kilégzési tidal volumenek gyakran meghaladták a 6 ml/kg-ot, sőt alkalmanként a 8 ml/kg-ot; ami viszont a VG csoportban sokkal ritkábban fordult elő. További fontos megfigyelés, hogy ezen újszülöttek nem voltak kifejezetten magas nyomással lélegeztetve.

Számos tanulmány leírja, hogy az újszülöttkori tüdőkárosodás patomechanizmusában inkább a magas tidal volumenek, mintsem a magas nyomások játszanak döntő szerepet. (9, 71) Ugyanakkor sok klinikus úgy gondolja, hogy ha alacsonyabb nyomásokkal lélegeztet (például <20 H₂Ocm), akkor a tüdőkárosodás rizikója is alacsony marad, feltételezve, hogy ezzel párhuzamosan a tidal volumen is alacsony. Anyagunkban azt találtuk, hogy a nyomás kontrollált csoportban, a medián PIP magasabb volt, mint a VG csoportban, ez még mindig csak 19,5 H₂Ocm volt. Anyagunk ugyancsak visszaigazolja azokat a feltevéseket, hogy gyakran a magas tidal volumenek alacsony belégzési csúcnyomások mellett is előfordulhatnak (*Eset 3*).

Ismert, hogy akár rövid ideig tartó hypocapniás epizódok is okozhatnak központi idegrendszeri károsodásokat, mind az érett mind a koraszülött populációban. (51, 72) Az érkezési kapilláris pCO₂ értékekből látszik, hogy nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, és súlyos hypocapnia is csupán egy alkalommal fordult elő. Ezen adatok tükrében azt mondhatjuk, hogy a neonatalis transzport során, a magas tidal volumenekkel történő lélegeztetés nem feltétlen jár hypocapniával a transzport végén. Ugyanakkor a vizsgálat során nem gyűjtöttünk adatokat a hosszú távú klinikai kimenetellel kapcsolatban, így a nyomás kontrollált lélegeztetés alatt előforduló magas tidal volumenek klinikai jelentőségét illetően nem tudunk állást foglalni. Habár a relatív rövid transzport és lélegeztetési idő a hosszú távú kimenetelre talán kevésbé van negatív hatással, ugyanakkor kísérletes állatmodellek alapján mégis elmondható, hogy akár 15 perces, emelt tidal volumenekkel (6-7 ml/kg) történő lélegeztetés is tüdőkárosodásra utaló inflammációs markerek felszaporodását okozhatja. (73) Egy nemrégiben megjelent koraszülötteket vizsgáló tanulmányban azt találták, hogy emelt tidal volumenű (>6 ml/kg) maszkos lélegeztetés során, a koponyaűri vérzések előfordulási aránya szignifikánsan emelkedik. (74) Mindezek tükrében kiemelten fontos hangsúlyozni, hogy nyomás kontrollált lélegeztetés relatíve alacsony nyomásai mellett is előfordulhatnak magas tidal volumenek, és ezek nem feltétlen mutatkoznak meg a transzport végén levett vérgázeredményekben.

További érdekes eredmény, hogy a volumen garantált csoportban a percventiláció nagyobb hányada származott a spontán légvételekből, mint az a nyomás kontrollált csoportban, ugyanakkor a beállított kötelező légzésszámban nem volt eltérés. Ez arra utal, hogy ezen újszülöttek a kötelező SIMV légvételek között spontán aktívan lélegeztek,

illetve a spontán légvételekből származó tidal volumenek magasabbak voltak a kötelező légvételek során. Eredményeinkben is látszik, hogy a VG csoportban a spontán légvételekhez tartozó tidal volumenek (VT_{spon}) 25%-kal voltak magasabbak, mint a nyomás kontrollált csoportban, ugyanakkor a különbség csak tendenciaszerűen volt megfigyelhető. Sajnálatos módon a letöltő szoftver nem rögzítette a spontán légvételek számát. Mindezek alapján azt feltételezzük, hogy a respirátor által leadott alacsonyabb tidal volumenek között az újszülöttek nagyobb volumenű spontán légvételekkel rendelkeznek, ugyanakkor ennek a klinikai jelentősége egyelőre kérdéses.

5.2 Gépi lélegeztetés a hypothermiás kezelésben részesülő, hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülötteknél

Vizsgálatunk második részében az adatelemzést a terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttekre terjesztettük ki. Ebben a betegcsoportban a gépi lélegeztetés önmagában is sokszor komoly kihívást jelent. A hosszú távú kimenetel szempontjából különösen fontos a szövődmények minimalizálása. Vizsgálatunk során két csoportban hasonlítottuk össze a paramétereiket és a vérgázokat. Az első csoportba azok az újszülöttek tartoztak, akiknél az SIMV légzéstámogatás során volumen garantált (VG) módot alkalmaztunk. A második csoportba a hagyományos nyomás kontrollált SIMV lélegeztetési móddal lélegeztetett újszülöttek tartoztak. Vizsgálatunk fontosságára utal, hogy a VG mód asphyxiás újszülött populációban történő alkalmazásáról elsőként számolhatunk be. Bár *Dassios és mtsai* 2014-ben szintén asphyxiás újszülöttek lélegeztetési paramétereiről tudósítottak, tanulmányukban a volumen garantált mód alkalmazása nincs külön kiemelve, továbbá az adatelemzésük manuális adatrögzítésen alapult, jóval kisebb betegszámot (n=8) bevonva. (41)

Asphyxiás újszülöttek volumen garantált lélegeztetése sokszor komoly kihívást jelenthet a gyakorlott neonatológus számára. Ennek több oka is lehet. Közismert, hogy ezen újszülötteknél nagyon gyakori a metabolikus acidosiszt kompenzáló hyperventiláció, és az ennek lehetséges következményeként kialakuló hypocapnia. Továbbá ismert az is, hogy VG mód esetén, amennyiben a belégzési tidal volumen meghaladja a beállított cél tidal volument, a lélegeztetőgép algoritmus megszünteti a további pozitív nyomású

befújást, ugyanakkor a légzőkörből és annak folyamatos gázáramlásából az újszülöttek továbbra is aktívan tudnak lélegezni. (47) Ennek ellenére mi azt találtuk, hogy a VG móddal lélegeztetett újszülötteknél alacsonyabbak a kilégzési tidal volumenek, illetve sokkal kisebb a különbség az átlagos kilégzési tidal volumen és a beállított cél tidal volumen között. Ugyanakkor az alacsonyabb tidal volumenek ellenére a vizsgált két csoportban nem volt különbség a percventilációban és az érkezési $p\text{CO}_2$ -ben (13. ábra). Ezen megfigyelések háttérében az alábbi okok állhatnak. Először is, az SIMV lélegeztetés során az újszülöttek a beállított szinkronizált légvételek között spontán tudnak lélegezni. Ez különösen akkor figyelhető meg, ha alacsony kötelező légzésszám lett megadva. Ezen spontán légvételek során a tidal volument kizárólag az újszülött kontrollálja, még akkor is, ha VG módot alkalmazunk. Az általunk vizsgált betegcsoportban az alkalmazott lélegeztetés során a kötelező SIMV légzésszám a legtöbb esetben kevesebb mint 30 / perc volt. Számos asphyxiás betegünkél a percventiláció több mint 50%-a spontán légvételekből származott, még akkor is, amikor valamilyen szedációban részesültek. Ebből adódóan, az SIMV-VG mód alkalmazása során az alacsonyabb tidal volumeneknek korlátozott hatása van a percventilációra. Ugyanakkor egy magasabbra állított légzésszám, vagy SIPPV mód használata esetén – amikor minden egyes spontán légvétel a gép által szinkronizáltan támogatva van – valószínűleg magasabb percventilációt és alacsonyabb $p\text{CO}_2$ értékeket eredményezett volna, függetlenül attól, hogy VG móddal vagy anélkül lélegeztettünk. Továbbá, ha összevetjük ezen eredményeinket a vizsgálatunk első felében kapott eredményekkel, azt találjuk, hogy függetlenül a gesztációs kortól, a születési súlytól és az alapbetegségtől, a spontán aktívan légző újszülötteknél, az SIMV-VG lélegeztetés során, a percventiláció nagyobb hányada származik a spontán légvételekből, sőt a kötelező légvételeken felül spontán légvételekből származó tidal volumenek is magasabbak. Hasonló eredményre jutottak *Herrera és mtsai* egy 2002-es publikációban, ahol azt találták, hogy azonos kötelező légzésszám mellett az újszülöttek többet lélegeznek a kötelező légvételek között SIMV-VG-ban, mint nyomás kontrollált módban. (75)

Végül lehetséges, hogy eredményeink értelmezését az alacsony esetszám is korlátozza. Egy korábbi tanulmányunk adatai szerint – amely szintén a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat által szállított betegpopulációt vizsgálta – a talált $p\text{CO}_2$ értékek variabilitása alapján, még ha a hypocapnia incidenciájának 50%-os csökkenését

is feltételeznék a transzport során, a megfelelő statisztikai erővel rendelkező vizsgálathoz egy minimum 120 beteget bevonó, kiegyensúlyozott csoportokat vizsgáló tanulmányra lenne szükség. (48)

A VG mód használata asphyxiás újszülöttekben – a fent elemzett hyperventiláció és következményes hypocapnia mellett – további nehézségekbe ütközhet. Erre a betegcsoportra jellemző, hogy általában kifejezett aktív spontán légvételeket produkálnak, mely során a lélegeztetőgép algoritmus a VG módban úgy változtatja a belégzési csúcsnyomást (PIP), hogy a kilégzési tidal volumet a lehető legközelebb tartsa a beállított értékhez, ezzel a gépi által leadott pozitív nyomás (PIP-PEEP) és a gépi lélegeztetés hatása a légzési munkára gyakran minimális. (46) Néhány tanulmány szerint ilyen esetben megnő a kifáradás, a hypercapnia és a romló acidosis kockázata, ugyanakkor ezt a hipotézist alátámasztandó adatot nem találtunk a szakirodalomban. (47) Fontos hangsúlyozni, hogy ezekben az esetekben a lélegeztetés – felszínes megközelítéssel – hasonlíthat az endotrachealis CPAP-ra (ET-CPAP), ugyanakkor VG üzemmódban a gép algoritmus, minden légvétel során folyamatosan és aktívan figyeli, mind a belégzési, mind a kilégzési paramétereket. Így bármilyen változás, szövődmény, apnoe esetén azonnal közbeavatkozik, és megemeli a nyomásokat. Saját adatainkban azt találtuk, hogy azon újszülötteknél, akiknél a percventiláció több mint 50%-a aktív spontán légvételtől eredt, ott a PIP kevesebb mint 10 H₂Ocm volt. (16. ábra) Ezen újszülötteknél a kilégzési tidal volumen gyakran meghaladta a beállított tidal volumet, ugyanakkor ez nem vezetett hypercapniához vagy romló acidosisához. (Eset 6.) Nem lehet azonban kizárni, hogy ugyanezen feltételek mellett a transzportnál sokkal hosszabb ideig tartó lélegeztetés során – osztályos körülmények között – ezen újszülöttek nem fáradnak ki, illetve azt sem, hogy eltérő betegcsoportnál (pl. koraszülöttek) ez a jelenség esetleg szintén megfigyelhető lenne.

5.3 Egységes lélegeztetési stratégia kialakítása a PCAM-nál

A fenti eredmények és az egyedülálló adathalmaz arra sarkallt minket, hogy egy lélegeztetési megbiztonsági és minőségfejlesztési audit keretein belül az eredményeket a mindennapi gyakorlati életben is hasznosítani tudjuk. Mint azt korábban részleteztük,

évente közel ezer légzéstámogatásban részesülő újszülött és koraszülött szállítását végzi a Peter Cerny Alapítvány. Így a folyamatos nagyfrekvenciás adatletöltésnek köszönhetően több százezer adat rögzítése történik folyamatosan.

A prospektív és strukturált megbeszélések lebonyolítása érdekében létrehozott kritériumrendszernek köszönhetően, ki tudjuk szűrni azokat az eseteket, amelyek betegbiztonsági és minőségfejlesztési szempontból kérdésesek lehetnek, illetve a jógyakorlat szempontjából tanulságosak. Mindennek köszönhetően a neonatológiai sürgősségi ellátásba szervesen beépültek a rendszeres revíziók és azok eredményei, illetve az esetmegbeszélések kapcsán felmerülő elméleti és szakirodalmi háttér rendszeres megbeszélése is pozitív eredménnyel jár. A számos elméleti és gyakorlati eredmény közül – amelyek ezeken a megbeszéléseken fogalmazódtak meg – kiemelendő a lélegeztetési paraméterek és üzemmódok egységesebb használata. Egyik ilyen fontos beállított paraméter a Pmax alkalmazása, melynek szuboptimális alkalmazása a mindennapi gyakorlatban nehezen szűrhető ki. Azonban a részletes adatelemzésnek köszönhetően olyan problémák kerültek tisztázásra, amelyek a volumen garantált lélegeztetés során komoly limitáló tényezők lehetnek. Mint azt fentebb említettük, ha a VG lélegeztetés során a Pmax alacsonyra van állítva, a beállított cél tidal volumen nem tud megvalósulni a belégzés során, emiatt javasolt a Pmax optimális használata (5-10 H₂Ocm-el az átlag vagy tényleges belégzési csúcsnyomás fölött). Az esetrevíziók kapcsán ezen lélegeztetést limitáló paraméterre sikerült rávilágítanunk, melyet a továbbiakban már egységesen tudtunk alkalmazni. A levegőszökés kompenzáció részletes vizsgálata és a fent részletezett eredmények implementálása a napi rutin-ellátásba, az esetmegbeszélések egyik fontos mérföldkövét jelentette. Hasonló eredmények eddig nem kerültek publikálásra és a gyakorlati életben ezeket az információkat a gyakorló neonatológus csak intuitív eszközökkel tudja monitorizálni. Az eredmények áttekintése után azonban a szelelés kompenzáció, mint objektív fogalom került be a gyakorlati életbe, mely szintén a biztonságos betegellátást segíti elő. A rendszeres esetmegbeszéléseknek köszönhető a különböző betegcsoportok és patológiás folyamatok gyakorlat-orientált elemzése, a rendszeres szakirodalmi háttér áttekintésével. Mindezek eredményeként a volumen garantált lélegeztetési mód számos kórfolyamat kapcsán sokkal tudatosabb és evidenciákon alapuló megközelítéssel kerülhet alkalmazásra.

Elmondható, hogy a rendszeres revízióknak és esetmegbeszéléseknek köszönhetően a kis súlyú koraszülöttek volumen garantált lélegeztetésének számos olyan aspektusát sikerült tisztázni, melyek eredményeként egy tudatosabb, egységesebb és biztonságosabb lélegeztetési attitűd alakult ki, sőt az asphyxiás újszülöttek lélegeztetési stratégiája is jelentősen javulhatott.

5.4 A vizsgálatok erőssége és korlátai

Vizsgálatunk egyik komoly előnye, hogy az adatok gyűjtése prospektív számítógépes módszerrel történt, illetve, hogy a nagyfrekvenciás adatletöltésnek köszönhetően, a több tíz órányi lélegeztetésből származó több százezer adatpontot tudtunk elemezni. Ennek köszönhetően olyan részletes adatelemzésre volt lehetőségünk, amellyel a volumen garantált lélegeztetést részleteiben tudtuk vizsgálni, feltérképezve az átlagos felhasználó számára „láthatatlan” variabilitásokat és paramétereket. További előnyként jegyezhető fel, hogy a vizsgálat során igen széles neonatológiai betegpopuláció lett bevonva, lefedve ezzel a leggyakoribb patológiás folyamatokat. Ezen belül az asphyxiás újszülöttek csoportja egyedinek minősíthető abból a szempontból, hogy mindegyikük az első életórát, illetve életnapját töltötte a szállítás ideje alatt, így az analízist egy homogén kohorszban tudtuk elvégezni.

Vizsgálatunk limitációját képezte, hogy az analízis retrospektív módon és nem randomizálva történt, és az adatletöltés csak az inter-hospitalis transzfer időtartamára szorítkozott (1-2 óra). További limitáló tényező volt, hogy a pCO₂ elemzés csupán két mintát hasonlított össze (indulási- és érkezési kapilláris vérminta), ahelyett, hogy sorozat artériás vérmintákat elemeztünk volna. Gyakran a hideg végtagból levett kapilláris vérminták hátránya – főleg hűtött asphyxiás újszülötteknél – hogy azokban szignifikánsan magasabb pCO₂ értékeket is mérhetünk a perifériás vasoconstrukciónak köszönhetően. Végezetül a hosszú távú kimenetelt és az egyéb klinikai adatokat nem vizsgáltuk, melyek további érdekes információval szolgálhattak volna. Ezért a jövőben tervezzük a neonatológiai betegpopulációban és az asphyxiás újszülöttekben a klinikai vizsgálat folytatását, a volumen garantált lélegeztetés hatásainak jobb megismerhetősége érdekében.

6 Következtetések

A neonatológiai intenzív terápia egyik legfontosabb kérdése a megfelelő légzéstámogatás kiválasztása, és alkalmazása, mivel a legmegfelelőbb lélegeztetési mód alkalmazása a rövid és hosszú távú kimenetel szempontjából is döntő fontosságú. A modern lélegeztetőgépeknek köszönhetően a volumen garantált üzemmód alkalmazása mára már világszerte elterjedt. Több tanulmány is alátámasztja, hogy a volumen garantált mód a hagyományos nyomás kontrollált lélegeztetéssel szemben számos előnnyel bír, így a legtöbb neonatológiai centrumban az elsőként választott modalitás. A neonatális transzportban ugyanakkor még ritkán alkalmazott lehetőség.

Vizsgálatunk alapvető célkitűzését képezte, hogy a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat által használt Fabian +NCPAP evolution típusú lélegeztetőgép teljesítményét részleteiben vizsgáljuk, megismerhessük a volumen garantált lélegeztetési mód számos új aspektusát különböző beteg és súlycsoportokban, illetve a vizsgálatot kiterjeszthessük arra a hypoxiás ischaemiás encephalopathiás betegcsoportra, ahol a kontrollált hűtés és az invazív légzéstámogatás mielőbbi és megfelelő alkalmazása a rövid és hosszú távú kimenetel szempontjából döntő fontosságú.

Vizsgálatunk jelentőségét hangsúlyozza, hogy ez az első olyan tanulmány, ahol inter-hospitalis transzport alatt vizsgálták a Fabian +NCPAP evolution típusú lélegeztetőgépet volumen garantált lélegeztetési üzemmódban, neonatális betegpopulációnál. Ugyancsak elmondható, hogy volumen garantált lélegeztetésről ezidáig nem történt hasonló vizsgálat, terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülött betegcsoportban. A témakörben fellelhető publikációk száma is jelenleg erősen limitált.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat által használt Fabian +NCPAP evolution típusú lélegeztetőgép megbízhatóan teljesíti a beállított lélegeztetési paramétereket volumen garantált módban. Azt találtuk, hogy a kilégzési tidal volumen az esetek döntő többségében igen közel volt a beállított cél tidal volumenhez, függetlenül a választott lélegeztetési módtól, illetve a beteg- és súlycsoporttól. A modern neonatológiai ellátásban mai napig az egyik legnagyobb kihívást az extrém kis súlyú koraszülöttek lélegeztetése jelenti. Az alig

kifejlett tüdőstruktúra és az extrém alacsony testsúly miatt, az igen alacsony tidal volumenek használata rendkívül precíz respirációt és kifejezetten érzékeny lélegeztetési algoritmusokat igényel. További kihívást jelent ebben a betegcsoportban a tubus körüli levegőszökés megléte, amely esetén a lélegeztetőgép egy bizonyos szint fölött nem tudja a beállított cél tidal volumeneket fenntartani, még úgy sem, hogy a kompenzáló algoritmusok megbízhatóan működnek. Különösen izgalmas kérdésnek bizonyult, hogy a volumen garantált üzemmód milyen módon, milyen akkurátusan és megbízhatóan teljesül a neonatológiai transzport körülmények között, illetve azoknak mik a korlátai, melyek azok a paraméterek és figyelemfelhívó jelek, amikor orvosi beavatkozásra van szükség. A volumen garantált mód egyik ilyen korlátozó tényezője a már említett tubus szelelés megléte, ami különös jelentőséggel bír extrém kis súlyú koraszülött populációban. Vizsgálatunk alapján elmondhatjuk, hogy a Fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép algoritmus a szelelés kompenzációját 50%-ig megbízhatóan kontrollálja, ugyanakkor lényeges információt hordoz az, hogy e fölött a nyomások progresszív emelkedésével kell számolnunk, mindaddig, amíg az el nem éri a Pmax-ot, ami onnantól a beállított paraméterek szerint limitálja a VG lélegeztetést. Ez gyakorlati szempontból azért fontos eredmény, mert ebben az esetben a kilégzési tidal volumen a beállított cél tidal volumen alatt marad, beindítva ezzel az alacsony volumen riasztást, figyelmeztetve ezzel a klinikust, hogy változás állt be a lélegeztetésben. Ilyen esetben a tubus melletti levegőszökés figyelemfelkeltő kell, hogy legyen és a tubus pozíciójának ellenőrzése elengedhetetlen. Adott esetben szükségessé válhat még egyéb orvosi beavatkozás is, esetleg a megbízható lélegeztetés érdekében a kis súlyú koraszülött átintubálására is sor kerülhet. Ugyanakkor ezek a riasztások bizonyos esetekben egyéb neonatológiai sürgősségi helyzetekre is felhívhatják a figyelmet, mint például a tubus be- vagy kicsúszás, a pneumothorax vagy a tubusdugó kialakulása, amelyek szintén azonnali orvosi beavatkozásokat tesznek szükségessé. Ezek mérlegelése a neonatalis transzport körülményei között különösen fontosak, hiszen ott még a transzport megkezdése előtt szükséges elvégezni ezeket a beavatkozásokat, a szövődménymentes szállítás és a maximális betegbiztonság érdekében.

A tidal volumen, percventiláció és a szén-dioxid elimináció közötti összefüggéseket vizsgálva azt találtuk, hogy szignifikáns gyenge inverz korreláció áll fenn közöttük. Ezen eredményünk fontos üzenete, hogy a gépi lélegeztetés során történő

gázcsere és szén-dioxid elimináció pontos mechanizmusa a jelenleg ismert egyszerű fizikai modellekkel nem minden esetben írhatók le pontosan, főleg az igen kis súlyú koraszülötteknél, ahol gyakran a holttér alatti tidal volumenekkel lélegeztetünk. Fontos azt is hangsúlyozni, hogy a transzport végén levett vérgáz nem feltétlenül reprezentálja az egész transzport alatti lélegeztetés minőségét, így mindenképpen mérlegelendő kiegészítő eszköz alkalmazása, úgymint a kilégzésvégi szén-dioxid folyamatos monitorizálása, esetleg transzkután eszköz használata.

Vizsgálatunk eredményei alapján továbbá elmondhatjuk, hogy a volumen garantált móddal lélegeztetett újszülöttek szignifikánsan alacsonyabb és kevésbé variabilis tidal volumenekkel voltak lélegeztetve. Továbbá azt találtuk, hogy a nyomás kontrollált lélegeztetés során gyakrabban lélegeztettünk magas kilégzési tidal volumenekkel, ez a volumen garantált csoportban jelentősen kevesebbszer fordult elő; ugyanakkor a nyomás kontrollált móddal lélegeztetett újszülöttek nem voltak kifejezetten magas nyomással lélegeztetve. Ezen eredményünk fontos gyakorlati üzenetet hordoz magában, ugyanis számos neonatológus úgy gondolja, hogy ha alacsonyabb nyomásokkal lélegeztet, akkor a tüdőkárosodás rizikója is alacsony marad, feltételezve, hogy ezzel párhuzamosan a tidal volumen is alacsony. Ugyanakkor a fenti eredményekből látszik, hogy gyakran a magas tidal volumenek alacsony belégzési csúcsnyomások mellett is előfordulhatnak, és ezek nem feltétlen mutatkoznak meg a transzport végén levett vérgázeredmények alapján. Neonatális transzport körülmények között azért is lényeges a volumen garantált mód használata, mert a szállítás gyakran a megszületést követően azonnal, vagy az első néhány életórán történik, amikor is a tüdőcompliance gyorsan változik. További érdekes eredmény, hogy a volumen garantált csoportban a percventiláció nagyobb hányada származik a spontán légvételekből. Ez arra utal, hogy ezen újszülöttek a kötelező légvételek között spontán aktívan lélegeznek, illetve a spontán légvételekből származó tidal volumenek magasabbak. Ugyanakkor ennek az eredménynek, illetve a spontán légvételből eredő magas tidal volumeneknek a klinikai szignifikanciája egyelőre kérdéses, azonban minden gyakorló orvosnak érdemes tisztában lenni azzal, hogy ezen újszülöttek a volumen garantált lélegeztetés során arányaiban több légzési munkát végeznek.

A hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek lélegeztetését vizsgálva azt találtuk, hogy a volumen garantált lélegeztetés alacsonyabb kilégzési tidal

volumeneket, illetve szorosabb térfogatkontrollt biztosít. Ennek ellenére a vizsgált két csoportban nem volt különbség a percventilációban és az érkező pCO₂-ben. Mindebből az következik, hogy ezen újszülöttek az SIMV lélegeztetés során a beállított szinkronizált kötelező légvételek között spontán és aktívan lélegeznek, ezáltal a gépi beállított paramétereknek a légzési munkára és a percventilációra limitált hatása van. Továbbá elmondhatjuk, hogy a volumen garantált mód használata jelentősen csökkenti a belégzési csúcshatásokat, aktívan lélegző újszülöttnél akár a kilégzésvégi nyomásokat megközelítő szintre is, azonban az alacsony nyomások ellenére nem tapasztaltunk a transzport végén kifáradásra, komplikációra utaló romló acidosist, ugyanakkor a hypocapnia incidenciája nem csökkent. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet arra is, hogy ha az újszülött az alacsony beállított paraméterek „fölött” aktívan lélegzik, és a kontroll vérgázban jelentős hypocapnia tendencia figyelhető meg, akkor szükség lehet egyéb orvosi beavatkozásokra is – pl. szedáció emelése, izomrelaxáns elindítása – annak érdekében, hogy az újszülöttet megkíméljük a hypocapnia káros hatásaitól és biztosítsuk számára az optimális légzéstámogatást a terápiás hypothermia és inter-hospitalis szállítás alatt is.

Végezetül elmondhatjuk, hogy a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat mindennapi gyakorlati életébe sikerült bevezetni egy olyan egyedülálló, prospektív adatgyűjtésen és retrospektív adatelemzéseken alapuló minőségfejlesztési rendszert, mely segítségével a lélegeztetés minősége egyértelműen javítható. A rendszeres esetmegbeszéléseknek köszönhetően egy olyan transzparens, mindenki számára nyitott minőségellenőrzési rendszer került kiépítésre, amely biztosítja mind az egységes lélegeztetési stratégia kialakításának és változtathatóságának a lehetőségét, végső soron javítva a megbízhatóságot és a minőségi betegellátást.

Összességében elmondható, hogy a volumen garantált lélegeztetési mód a neonatológiai populációban egy jól és széleskörűen alkalmazható terápiás lehetőség. A Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat által használt Fabian +NCPAP evolution a neonatális transzport körülményei között is egy optimális eszköz, mely a volumen garantált módban nagy pontossággal teljesíti a beállított lélegeztetési paramétereket, szorosabb térfogat kontrollt biztosít, és megbízhatóan alkalmazható a legtöbb neonatológiai betegcsoportban, beleértve az extrém kis súlyú koraszülötteket és a terápiás hypothermiás kezelésben részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülötteket.

7 Összefoglalás

Vizsgálataink célkitűzése a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat (PCAM) által használt Fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép vizsgálata a szállított és lélegeztetett újszülöttek körében. Analízisünk középpontjában a volumen garantált mód állt, elemeztük a lélegeztetőgép teljesítményét, illetve összehasonlítottuk a volumen garantált és nyomás kontrollált üzemmódot is. Vizsgálatunkat kiterjesztettük a terápiás hypothermiában részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülöttekre is. További célul tűztük ki egy egységes lélegeztetési stratégia kialakítását is.

Betegeink a PCAM által szállított újszülöttek és koraszülöttek voltak, akik légzéstámogatásban részesültek az ellátás során. Vizsgálatainkat három betegcsoportban végeztük, összesen 83, 77 illetve 36 újszülöttet bevonva. A 29 hónapot átölelő prospektív nagyfrekvenciás adatletöltésnek köszönhetően analízisünk több tízórányi lélegeztetésből származó több százezer adatpont feldolgozásával történt.

Eredményeink szerint a Fabian +NCPAP lélegeztetőgép megbízhatóan teljesíti a beállított lélegeztetési paramétereket volumen garantált módban, az újszülöttek szignifikánsan alacsonyabb és kevésbé variabilis tidal volumenekkel lélegeztethetők. A terápiás hypothermiában részesülő hypoxiás ischaemiás encephalopathiás újszülöttek invazív lélegeztetése során a volumen garantált mód szorosabb térfogatkontrollt biztosít, ugyanakkor ez nem befolyásolja a percventilációt és a CO₂-eliminációt, nem csökkenti a hypocapnia incidenciáját. Ebben a betegcsoportban a volumen garantált mód használata jelentősen csökkenti a belégzési csúcsnyomásokat is, ami főleg az aktívan légző újszülötteknél figyelhető meg. Az alacsony paraméterek ugyanakkor nem járnak kifáradással vagy romló acidosisal a transzport végén.

Összességében véve elmondható, hogy a Fabian +NCPAP evolution lélegeztetőgép volumen garantált módban jól használható a legtöbb neonatológiai betegcsoportban, beleértve az extrém kis súlyú koraszülötteket és terápiás hypothermiás kezelésben részesülő, hypoxiás ischaemiás encephalopathiában szenvedő érett újszülötteket is. A nagyfrekvenciás adatletöltésnek, adatelemzésnek és a rendszeres esetmegbeszéléseknek köszönhetően a PCAM mindennapi életében a folyamatos elméleti és gyakorlati képzések biztosítottak, melynek eredményeként egy egységes szemléletű lélegeztetési stratégia került bevezetésre, elősegítve ezzel a biztonságos betegellátást.

8 Summary

In this study we collected and analysed data from ventilator parameters of patients transferred by the Neonatal Emergency and Transport Service of the Peter Cerny Foundation (NETS-PCA). Our objective was to analyse the performance of the Fabian +NCPAP evolution ventilator during neonatal transport. Our focus of interest was the volume guarantee mode, our aim was to study and compare different ventilation modes. We also investigated volume guarantee mode in babies with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) during therapeutic hypothermia. Our aim was to establish a standardized ventilator strategy within the NETS-PCA.

In this study we included patients transferred by the NETS-PCA team who received mechanical ventilation during inter-hospital transfer. The analysis was performed in three subgroups, included 83, 77 and 36 patients. During the 29-month period ventilator parameters were downloaded prospectively with high sampling rate, therefore, our analysis is based on a dataset with thousands of data points.

According to our results the Fabian +NCPAP evolution ventilator delivers reasonably accurate and reliable tidal volumes in volume guarantee mode during neonatal transport. We found that babies ventilated with volume guarantee had lower and less variable tidal volumes than babies ventilated without volume guarantee. We also found that volume guarantee mode in babies with HIE during therapeutic hypothermia reduces the tidal volumes but does not influence minute ventilation or CO₂ elimination. Volume guarantee mode in these babies leads to low inflating pressures, particularly in babies with strong breathing effort; however, the low pressures did not result in worsening of the acidosis during neonatal transfer.

In summary, Fabian +NCPAP evolution ventilator is a reliable neonatal equipment that can be used in most of the neonatal population, including extremely low birth weight premature babies and infants with HIE during therapeutic hypothermia during inter-hospital transport. High-frequency computational data collection and data analysis and regular case reviews provide clinicians continuous professional development and education, resulting standardized ventilation strategy for the purpose of quality service and patient safety.

9 Irodalomjegyzék

1. Richardson DK, Gray JE, Gortmaker SL, Goldmann DA, Pursley DM, McCormick MC. (1998) Declining severity adjusted mortality: evidence of improving neonatal intensive care. *Pediatrics*. 102: 893-899
2. Walsh MC, Bell EF, Kandeler S, Saha S, Carlo WA, D'Angio CT, Laptook AR, Sanchez PJ, Stoll BJ, Shankaran S, Van Meurs KP, Cook N, Higgins RD, Das A, Newman NS, Schibler K, Schmidt B, Cotten CM, Poindexter BB, Watterberg KL, Truog WE. (2017) Neonatal outcomes of moderately preterm infants compared to extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 82: 297-304
3. Dreyfuss D, Saumon G. (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 157: 294-323
4. Fischer HS, Bühler C. (2013) Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 132: 1351-1360
5. Dumpa V, Bhandari V. (2021) Non-Invasive Ventilatory Strategies to Decrease Bronchopulmonary Dysplasia-Where Are We in 2021? *Children (Basel)*. 8: 132
6. Donda K, Vijayakanthi N, Dapaah-Siakwan F, Bhatt P, Rastogi D, Rastogi S. (2019) Trends in epidemiology and outcomes of respiratory distress syndrome in the United States. 54: 405-414
7. Iqbal Q, Younus MM, Ahmed A, Ahmad I, Iqbal J, Charoo BA, Ali SW. (2015) Neonatal mechanical ventilation: Indications and outcome. *Indian J Crit Care Med*. 19: 523-527
8. Gupta A, Keszler M, (2019) Survey of ventilation practices in the neonatal intensive care units of the United States and Canada: Use of volume targeted ventilation and barriers to its use. *Am J Perinatol* 36: 484–489
9. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. (1989) Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol*. 66: 2364-2368
10. Chong D, Morley CJ, Belteki G. (2021) Computational analysis of neonatal ventilator waveforms and loops. *Pediatr Res*. 89: 1432-1441

11. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. (2017) Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* CD003666.
12. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. (2016) Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 388: 3027–3035
13. Kevin C. Dysart. (2017) Diagnosing Neonatal Encephalopathy as Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Interpreting Test Results in Real Time. *NeoReviews* 18: 703-711
14. Chau V, Poskitt KJ, Miller SP. (2009) Advanced neuroimaging techniques for the term newborn with encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 40: 181-188
15. de Vries LS, Toet MC. (2006) Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin Perinatol.* 33: 619-632
16. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* (2014) 123: 896-901
17. Redline RW, O'Riordan MA. (2000) Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med.* 124: 1785-1791
18. Redline RW. (2005) Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment. *Am J Obstet Gynecol.* 192: 452-457
19. Rutherford MA, Ramenghi LA, Cowan FM. (2012) Neonatal stroke. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 97: 377-384
20. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. (2010) Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 86: 329–338
21. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. (2005) WHO estimates of the causes of death in children, *Lancet.* 365: 1147-1152
22. Kovács K, Szakmar E, Méder Ü, Kolossváry MJ, Bagyura Zs, Szabó A, Szabó M, Jermendy Á. (2017) Terápiás hypothermia alkalmazása az asphyxiás újszülöttek kezelésében – egy hazai neonatológiai centrum eredményei. *Orvosi hetilap.* 158. évfolyam, 9. szám. 330 – 338

23. Low JA, Victory R, Derrick EJ. (1999) Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. *Obstet. Gynecol.* 93: 285–291
24. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. (2012) Increased inspired oxygen in the first hours of life is associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 161: 409-416
25. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin, JG. (2015) American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 13: Neonatal Resuscitation. *Circulation.* 132: 543–560
26. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, Polin RA, Robertson CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. (2005) Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 365: 663-670
27. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotten CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH. (2005) National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 353: 1574-1584
28. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, Wright IM, Kirpalani HM, Darlow BA, Doyle LW. (2011) Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 165: 692-700
29. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. (2013) Cooling for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* CD003311
30. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S. (2016) Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin Perinatol.* 40: 549–555

31. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, Halliday H, Levene M, Thoresen M, Whitelaw A. (2008) The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 8:17
32. McLean C, Ferriero D. (2004) Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol.* 28: 425-432
33. Allen KA, Brandon DH. (2011) Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. *Newborn Infant Nurs Rev.* 11: 125-133
34. Berger R, Garnier Y. (1999) Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Rev.* 30: 107-134
35. O'Brien FE, Iwata O, Thornton JS, De Vita E, Sellwood MW, Iwata S, Sakata YS, Charman S, Ordidge R, Cady EB, Wyatt JS, Robertson NJ. (2006) Delayed whole-body cooling to 33 or 35 degrees C and the development of impaired energy generation consequential to transient cerebral hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Pediatrics.* 117: 1549-1559
36. Yenari MA, Han HS. (2012) Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 13: 267-278
37. Szakmar E, Jermendy A, El-Dib M. (2019) Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol.* 39: 763-773
38. Pfister RH, Bingham P, Edwards EM, Horbar JD, Kenny MJ, Inder T, Nelson KB, Raju T, Soll RF. (2012) The Vermont Oxford Neonatal Encephalopathy Registry: rationale, methods, and initial results. *BMC Pediatr.* 12: 84
39. Lista G, Castoldi F, Cavigioli F, Bianchi S, Fontana P, La Verde A. (2011) Ventilatory management of asphyxiated infant during hypothermia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 1: 67-68
40. Deal CW, Warden JC, Monk I. (1970) Effect of hypothermia on lung compliance. *Thorax.* 25: 105-109
41. Dassios T, Austin T. (2014) Respiratory function parameters in ventilated newborn infants undergoing whole body hypothermia. *Acta Paediatr* 103: 157-161
42. Bacher A, Illievich UM, Fitzgerald R, Ihra G, Spiss CK. (1997) Changes in oxygenation variables during progressive hypothermia in anesthetized patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 9: 205-210

43. Dakshinamurti S. (2005) Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol.* 39: 492-503
44. Benumof JL, Wahrenbrock EA. (1977) Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 42: 56-58
45. Bhat P, Chowdhury O, Shetty S, Hannam S, Rafferty GF, Peacock J, Greenough A. (2016) Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in infants born at or near term. *Eur J Pediatr.* 175: 89-95
46. Keszler M, Abubakar K. (2004) Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol.* 38: 240-245
47. Keszler M. (2019) Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 104: 108-112
48. Szakmar E, Kovacs K, Meder U, Bokodi G, Szell A, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2018) Asphyxiated neonates who received active therapeutic hypothermia during transport had higher rates of hypocapnia than controls. *Acta Paediatr.* 107: 1902-1908
49. Lopez Laporte MA, Wang H, Sanon PN, Barbosa Vargas S, Maluorni J, Rampakakis E, Wintermark P. (2019) Association between hypocapnia and ventilation during the first days of life and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 32: 1312-1320
50. Polderman KH. (2009) Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 37: 186-202
51. Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, Goldberg RN, Das A, Higgins RD, Tyson JE, Walsh MC. (2011) Hypocarbia and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 158: 752-758
52. Lingappan K, Kaiser JR, Srinivasan C, Gunn AJ. (2016) Relationship between PCO₂ and unfavorable outcome in infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 80: 204-208
53. Nadeem M, Murray D, Boylan G, Dempsey EM, Ryan CA. (2010) Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Amer J Perinatology.* 27: 361-365

54. Greisen G. (2005) Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev.* 81: 423-428
55. Marhong J, Fan E. (2014) Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir Care.* 59: 1597-1605
56. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, Aigbirhio F, Chatfield DA, Williams GB, Boniface S, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK. (2007) Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med.* 35: 568-578
57. Samra SK, Turk P, Arens JF. (1989) Effect of hypocapnia on local cerebral glucose utilization in rats. *Anesthesiology.* 70: 523-526
58. Fritz KI, Zubrow A, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. (2005) Hypercapnia-induced modifications of neuronal function in the cerebral cortex of newborn piglets. *Pediatr Res.* 57: 299–304
59. Szakmar E, Kovacs K, Meder U, Nagy A, Szell A, Bundzsity B, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2017) Feasibility and Safety of Controlled Active Hypothermia Treatment During Transport in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med.* 18: 1159-1165
60. Akula VP, Joe P, Thusu K, Davis AS, Tamaresis JS, Kim S, Shimotake TK, Butler S, Honold J, Kuzniewicz M, DeSandre G, Bennett M, Gould J, Wallenstein MB, Van Meurs K. (2015) A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 166: 856-861
61. Woodward GA, Somogyvari Zs. (1997) The Hungarian (Budapest) neonatal interfacility transport system: Insight into program development and results. *Pediatric Emergency Care* 13: 290-294
62. Somogyvári Zs. (1995) Újszülöttek ágy mellett légzésfunkciós vizsgálataival szerzett 7 éves tapasztalatokról. *Gyermekgyógyászat* 46: 544-552
63. Iyer NP, Mhanna MJ. (2013) Non-invasively derived respiratory severity score and oxygenation index in ventilated newborn infants. *Pediatr Pulmonol.* 48: 364-369
64. Krieger TJ, Wald M. (2017) Volume-Targeted Ventilation in the Neonate: Benchmarking Ventilators on an Active Lung Model. *Pediatr Crit Care Med.* 18: 241-248

65. Szakmar E, Morley CJ, Belteki G. (2019) Analysis of peak inflating pressure and inflating pressure limit during neonatal volume guaranteed ventilation. *J Perinatol.* 39: 72-79
66. Szakmar E, Morley CJ, Belteki G. (2018) Leak Compensation During Volume Guarantee With the Dräger Babylog VN500 Neonatal Ventilator. *Pediatr Crit Care Med.* 19: 861-868
67. Dawson C, Davies MW. (2005) Volume-targeted ventilation and arterial carbon dioxide in neonates. *J Paediatr Child Health* 41: 518–521
68. Nassabeh-Montazami S, Abubakar KM, Keszler M. (2009) The impact of instrumental deadspace in volume-targeted ventilation of the extremely low birth weight (ELBW) infant. *Pediatr Pulmonol.* 44: 128–133
69. Shah S, Kaul A. (2013) Volume targeted ventilation and arterial carbon dioxide in extremely preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 6: 339–344
70. Keszler M, Montaner MB, Abubakar K. (2012) Effective ventilation at conventional rates with tidal volume below instrumental dead space: a bench study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 97: 188-192
71. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. (2001) Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr.* 139: 478-486
72. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. (2005) Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 90: 49-52
73. Hillman NH, Moss TJ, Nitsos I, Jobe AH. (2012) Moderate tidal volumes and oxygen exposure during initiation of ventilation in preterm fetal sheep. *Pediatr Res.* 72: 593-599
74. Mian Q, Cheung PY, O'Reilly M, Barton SK, Polglase GR, Schmölzer GM. (2019) Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 104: 57-62
75. Herrera CM, Gerhardt T, Claire N, Everett R, Musante G, Thomas C, Bancalari E. (2002) Effects of volume-guaranteed synchronized intermittent mandatory

ventilation in preterm infants recovering from respiratory failure. *Pediatrics*. 110:
529-533

10 Saját publikációk jegyzéke

10.1 A dolgozat témájához köthető publikációk

1. **Lantos L**, Berényi A, Morley C, Somogyvári Z, Bélteki G. (2020) Volume guarantee ventilation in neonates treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy during interhospital transport. *J Perinatol.* 25: 1–7
IF 2,521
2. Bélteki G, Széll A, **Lantos L**, Kovács G, Szántó G, Berényi A, Szilágyi M, Liskay G, Kőhalmi F, Morley C, Somogyvári Z. (2019) Volume Guaranteed Ventilation During Neonatal Transport. *Pediatr Crit Care Med.* 20: 1170-1176
IF 2,854
3. Bélteki G, Széll A, **Lantos L**, Kovács G, Szántó G, Berényi A, Szilágyi M, Liskay G, Kőhalmi F, Morley CJ, Somogyvári Z. (2020) Volume-targeted ventilation with a Fabian ventilator: maintenance of tidal volumes and blood CO₂. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 105: 253-258
IF 5,747

10.2 A dolgozathoz nem köthető publikációk

4. Amie W., **Lantos L.**, Belteki G., Ghevaert C. (2019) Flow cytometry for near-patient testing in premature neonates reveals variation in platelet function; a novel approach to guide platelet transfusion. *Pediatric Research.* 85: 874-884
IF 2,747

11 Köszönetnyilvánítás

Nagy tisztelettel és köszönettel tartozom Dr. Somogyvári Zsolt Tanár Úrnak, a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat szakmai vezetőjének, aki folyamatos szakmai és személyes támogatásáról biztosított a tudományos terveim megvalósításában.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Bélteki Gusztávnak, a Cambridge University Hospitals Konzultáns Neonatológusának, a folyamatos szakmai vezetésért, kitüntető bizalmáért, akinek a segítsége és a kutatásban alkalmazott úttörő gondolatai és megoldásai mind hozzájárultak ennek a disszertációnak a létrejöttéhez.

Köszönet illeti Dr. Jermendy Ágneszt, a Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekklinika Egyetemi Adjunktusát, aki konzulensként mindvégig a segítségemre volt és hozzájárult a dolgozat magas színvonalú elkészítéséhez.

Továbbá köszönet illeti a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat Neonatológus Szakorvosait, kedves Kollégáimat, illetve Neonatológiai Szakasszisztenseit, Gépkocsivezetőit és valamennyi dolgozóját, akik a betegellátásban naponta helyt állnak és bizonyítják, hogy miért is érdemes a Neonatológiával foglalkozni.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani a családomnak, akik mindenben a segítségemre vannak és biztosítják számomra a szeretetteljes környezetet.