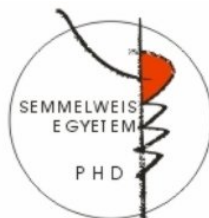


# Intenzív terápia optimalizálása asphyxiás újszülöttekben

Doktori tézisek

**Dr. Szakmár Enikő**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Jermendy Ágnes PhD, MPH, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Prof. Dr. Zima Endre PhD, egyetemi tanár

Dr. Marics Gábor PhD, szakorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Fekete György, MTA doktora, emeritus professzor

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Görbe Éva PhD, habilitált egyetemi docens

Dr. Csordás Katalin, PhD, szakorvos

Budapest  
2020

## Bevezetés

A születés kori oxigénhiányos állapot, latin nevén perinatális asphyxia és a következményeként kialakuló idegrendszeri károsodás, a hypoxiás ischaemiás encephalopathia (HIE) a fejlett országokban az újszülöttek 3 ezrelékét érinti, tranziens és permanens neurológiai deficithez vezetve. A magas mortalitási ráta és a szövődmények gyakori előfordulása alátámasztja a téma jelentőségét.

Napjainkban a HIE egyetlen hatékony terápiája az enyhe teljes test hypothermia (HT), amely bizonyítottan csökkenti a halál és a késői kedvezőtlen kimenetel rizikóját. A hypothermiás kezelés alkalmazása mellett is az érintett újszülöttek közel 40% -a meghal vagy különböző súlyosságú mentális és pszichomotoros fogyatékosságban szenved.

Az utóbbi évtizedekben számos farmakológiai ágenszt teszteltek a hypothermia biztosította neuroprotektív hatás fokozására. Ezidáig egyik adjuváns terápia sem hozott áttörő eredményt az asphyxiás újszülöttek ellátásában. Az utóbbi időben a hypothermiás kezelés mellett a szupportív terápiák optimalizálása került a kutatások előterébe. Állatkísérletes modellek és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a hűtés neuroprotektív hatásának növeléséhez a terápiát az inzultust követően minél hamarabb meg kell kezdeni. Emellett nagy esetszámú, multicentrikus vizsgálatok hívták fel a figyelmet hypocapnia, vagyis a vérben mért alacsony szén-dioxid tensio ( $p\text{CO}_2$ ) gyakori előfordulására az első életórákban, valamint a hypocapnia és a kedvezőtlen késői kimenetel összefüggésére. Ez felveti, hogy a lélegeztetés szoros kontrollja és a bizonyítottan káros hypocapnia elkerülése hozzájárulhat a másodlagos idegrendszeri károsodás elkerüléséhez, ezáltal a hosszútávú kimenetel javításához.

## Célkitűzés

Doktori munkám célkitűzése az intenzív terápia és a hypothermiás kezelés optimalizálásnak vizsgálata volt hypoxiás-ischemiás encelphalopathiában szenvedő újszülöttek körében.

Főbb célkitűzéseim az alábbiak voltak:

### **1. Az aktív hypothermiás kezelés kivitelezhetőségének és biztonságosságának vizsgálata a neonatális transzport során.**

A terápiás célhőmérséklet minél korábbi elérésének meghatározó szerepe van az idegrendszeri védelemben. Ezért a terápiás hypothermia neonatális transzport során, a szülészeti centrumból a neonatális intenzív centrumba történő alkalmazása fontos tényező az asphyxiás újszülöttek ellátásában. Hipotézisünk szerint a transzport alatti aktív hűtés biztonságos és kivitelezhető.

A biztonságosság igazolására egy aktívan hűtött csoport transzport előtti és utáni vérgázértékeit és élettani paramétereit hasonlítottuk össze egy történeti kontroll csoporttal, ahol a hűtés csak a hypothermia centrumba való átadás után kezdődött. Emellett a keringéstámogatás gyakoriságát, a túlhűtés arányát és a „nem-kívánt” klinikai események (súlyos hypotensio, perzisztáló hypoxia, arrhythmia) előfordulását vizsgáltuk a két csoportban.

A kivitelezhetőség bizonyítására a hypothermiás kezelés kezdetét, a célhőmérséklet elérésének idejét és a stabilizációs idő hosszát hasonlítottuk össze a két csoportban.

Utolsó lépésként az aktív hűtött újszülöttek között az átadási hőmérséklet alapján három csoportot hoztunk létre ( $< 33^{\circ}\text{C}$ ,  $\leq 34^{\circ}\text{C}$  and  $\geq 33^{\circ}\text{C}$ , and  $> 34^{\circ}\text{C}$ ) és a betegség súlyosságát jelző markereket és transzport karakterisztikáját hasonlítottuk össze.

## **2. A hypocapnia gyakoriságának vizsgálata, invazívan lélegeztetett, hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek körében; valamint a hypothermiás kezelés és a hypocapnia összefüggésének elemzése.**

A hypothermia ismert élettani hatása, hogy csökkenti a metabolikus rátát, ezzel párhuzamosan a  $\text{CO}_2$  produkciót és az oxigén ( $\text{O}_2$ ) felhasználást. Így feltételezésünk szerint, a hypocapnia gyakrabban fordul elő hypothermia ideje alatt. Továbbá a hypothermia növelheti a hypocapnia kialakulásának rizikóját. Hipotézisünk tesztelésére hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek adatait hasonlítottuk össze egy történelmi kontrollcsoporttal, akik szállítás alatt kizárólag intenzív terápiában részesültek és a hypothermiás kezelés csak a neonatális intenzív centrumban indult. A hypocapniát a következőképpen definiáltuk: a hőmérsékletre korigált  $\text{PCO}_2$  a transzport során 35 Hgmm alá csökken.

## **3. Alacsony koncentrációjú $\text{CO}_2$ (5% $\text{CO}_2$ + 95% levegő) belélegeztetés kivitelezhetőségének és biztonságosságának vizsgálata, hypothermiás kezelésben részesülő, mechanikusan lélegeztetett, asphyxiás újszülöttekben.**

Egyre nagyobb számú evidencia áll rendelkezésre a hypocapnia dózisfüggő hatásáról a kedvezőtlen kimenetelre. Ennek ellenére a klinikusoknak kevés eszköz áll rendelkezésére a hypocapnia korrekciójára ebben a betegpopulációban. Hipotézisünk szerint alacsony koncentrációjú (5%)  $\text{CO}_2$  belélegeztetése kézenfekvő és biztonságos intervenció lehet a hypocapnia elkerülésére.

**Elsődleges kimenetelnek** határoztuk meg, hogy a beteg a vizsgálati idő hány százalékát tölti a 40-60 Hgmm között meghatározott hőmérsékletre korigált  $\text{PCO}_2$  céltartományban.

**Másodlagos kimenetelt** a következő pontokban definiáltuk: **1)** az életóra, amikor a bázishiány 5 mmol/l alá csökken; **2)** az életóra, amikor a pH 7,25 fölé emelkedik; **3)** keringési elégtelenség (artériás középnyomás < 25 Hgmm) volumen és catecholamin terápia ellenére; **4)** klinikai vagy amplitúdó integrált elektroencephalogramon (aEEG) regisztrált elektrográfias görcsaktivitás; **5)** első héten végzett MR vizsgálattal azonosítható intracranialis vérzés.

## **Módszerek**

Vizsgálatainkba a TOBY (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy) vizsgálatban meghatározott kritériumok alapján, a középsúlyos-súlyos HIE feltételeit teljesítő, és hypothermiás kezelésben részesülő, érett újszülöttek kerültek bevonásra.

Az újszülötteket minden esetben a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat (PCAM) szállította a Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának neonatális intenzív centrumába (PIC osztály).

A PCAM 2009 szeptemberétől vezette be a helyszínen megkezdett aktív hypothermia alkalmazását a neonatális transzport során.

Általános kizárási kritériumként szerepelt a fejlődési rendellenesség, ha a hypothermia kritériumai nem teljesültek, valamint 12 életórán belüli halál.

Az etikai engedélyt a vizsgálatok kivitelezéséhez az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta (ügyiratszám: 11790–2/2016/EKU és 5705-1/2016/EKU).

## Betegpopulációk

### 1. Az aktív hypothermiás kezelés kivitelezhetőségének és biztonságosságának vizsgálata a neonatális transzport során

A 2005 és 2015 között született, hypothermiás kezelésben részesült 214 asphyxiás újszülött adatait elemeztük retrospektíven. Transzport alatt hypothermiás kezelésben részesülő 136 asphyxiás újszülött adatait (2009. október – 2015.) hasonlítottuk össze egy 78 fős történelmi kontrollcsoporttal, akik szállítás alatt kizárólag intenzív terápiában részesültek (2009. szeptember – 2005. január) és a hypothermiás kezelés a Klinikán indult.

### 2. A hypocapnia rizikója asphyxiás, hűtött újszülöttek körében

A 2007 és 2011 között született, hypothermiás kezelésben részesült 126 asphyxiás újszülött adatait elemeztük retrospektíven. Öt újszülöttet zártunk ki, akik a súlyos asphyxia következtében a 12. életórán belül meghaltak. További 2 újszülöttnél a középsúlyos-súlyos HIE kritériumai nem teljesültek, így a hypothermiás kezelés indikációja nem állt fenn. Két beteget pedig súlyos fejlődési rendellenesség miatt zártunk ki a vizsgálatból. Összesen 117 beteg került bevonásra. Az első retrospektív vizsgálat elrendezéséhez hasonlóan, egy 71 fős szállítás alatt aktívan hűtött csoportot hasonlítottunk össze egy 46 fős történelmi kontroll csoporttal.

### 3. Hypocapnia korrekció alacsony koncentrációjú (5%) CO<sub>2</sub> belélegeztetésével: HENRIC vizsgálat (Hypoxic Ischemic Encephalopathy Therapy Optimization in Neonates for Better Neuroprotection with Inhalative CO<sub>2</sub>)

2016. február és 2017. június között 62 középsúlyos - súlyos HIE-val kezelt újszülött volt alkalmas a vizsgálatban való részvételre. A 62 újszülöttből 10 beteget vontunk be a nyílt, egy centrumban zajló intervenció vizsgálatba.

**Beválasztási kritériumok:** **1)** a hypothermiás kezelés kritériuma teljesülnek a TOBY vizsgálat kritériumai alapján; **2)** a hőmérsékletre korigált artériás  $PCO_2 \leq 40$  Hgmm bármikor a 6. életórán belül; **3)** intubált, invazívan lélegeztetett újszülött a spontán légzés megtartottsága mellett; **4)** artériás kanül; **5)** aláírt szülői beleegyező nyilatkozat. **Kizárási kritériumok:** **1)** meconium aspirációs szindróma vagy a belélegzett levegő  $O_2$  koncentrációja ( $FiO_2$ )  $> 40\%$ ; **2)** súlyos metabolikus acidózis az osztályos felvételnél ( $pH < 6.8$  és/vagy laktát  $> 15$  mmol/l); **3)** keringési instabilitás, melynek kezelése egynél több keringéstámogató gyógyszert igényel; **4)** anaemia (hematokrit  $< 35\%$ ); és **5)**  $>1$  mmol/kg bikarbonát adása az elsődleges stabilizáció során; és **6)** súlyos fejlődési rendellenesség. Minden új eset bevonása előtt 4 neonatológusból álló független bizottság hagyta jóvá a vizsgálat folytatását az előző beteg eredményei alapján. A kutatási protokollt a ClinicalTrials.gov oldalon regisztráltuk (azonosító: NCT02700854).

### **Asphyxiás újszülöttek ellátása a transzport során**

A PCAM 2009. szeptemberétől vezette be a helyszínen megkezdett aktív hypothermia alkalmazását a neonatális transzport során. Az azt megelőző 2005-2009 közötti „történelmi” időszakban, az újszülöttek a szállítás során csak rutin intenzív terápiában részesültek. 2009. szeptemberétől szállítás alatt hűtőmatracral biztosítottuk a hypothermiát az újszülöttek részére. A centrális hőmérsékletet folyamatos rektális hőmérséklettel kontrolláltuk. A hypothermiás kezelés során a helyi protokollnak megfelelően invazív gépi légzéstámogatást és szedációt alkalmaztunk minden újszülöttnél. Az aktívan hűtött újszülötteknél transzport során legalább 2 vérgázmintavétel történt: egy a transzport előtt a hypothermia indikációjának felállítására, és egy az osztályos átadásnál. Szükség esetén további mintavételt végeztek, melyek eredményét jelen vizsgálatban nem elemeztük.

## **Klinikai ellátás és vizsgálati protokoll**

A 6. életórán belül elkezdett és 72 órán keresztül fenntartott aktív hűtéshez intézetünkben egy szervokontrollos hűtőberendezést használtunk. A hypothermiás kezelés során a helyi protokollnak megfelelően invazív gépi légzéstámogatást és ópiátanalgesiát alkalmaztunk, telítődózt (50 µg/kg) követően folyamatos morfin infúzióval (10 µg/kg/h). Az induló lélegeztetési beállítások minden esetben azonosak voltak.

Alacsony koncentrációjú CO<sub>2</sub> belélegeztetése (5% CO<sub>2</sub>+95% levegő) akkor indult, ha az első 6 életórán bármikor a hőmérsékletre korrigált PCO<sub>2</sub> 40 Hgmm alá esett. A gázkeveréket a légzőkör belégző szárához csatlakoztattuk.

Biztonsági okokból egy CO<sub>2</sub> mintavevőt helyeztünk a belégző szárba, a belélegzett CO<sub>2</sub> koncentráció folyamatos ellenőrzése céljából (5% CO<sub>2</sub>= 36 Hgmm normál légköri nyomáson).

Emellett a CO<sub>2</sub> szintek kontrolljára artériás vérgázmintavételeket alkalmaztunk az indulás után fél órával, majd 2 óránként a terápia ideje alatt. A vizsgálati protokoll szerint a belélegeztetés végpontja a következőképpen került meghatározásra: amikor a bázishiány 5 mmol/l alá csökkent és/vagy maximálisan 12 óra.

A cél PCO<sub>2</sub> tartományt 40 és 60 Hgmm között határoztuk meg. Az induló lélegeztetési beállításokon akkor változtattunk, ha a PaCO<sub>2</sub> 35 Hgmm alá csökkent vagy 65 Hgmm fölé emelkedett. A belélegeztetés azonnali leállítása 85 Hgmm feletti artériás PCO<sub>2</sub> fölött volt indokolt. Az élettani paraméterek 30 percenként kerültek regisztrálásra a belélegeztetés indulása előtt, a belélegeztetés alatt és az azt követő 6 órában.

## **Neurointenzív monitorizálás a HENRIC vizsgálat alatt**

A terápiás hypothermia ideje alatt folyamatos aEEG monitorizálás zajlott, így nyomon követhettük az agyi háttéraktivitás változását és az elektrográfias görcsök megjelenését. Az aEEG regisztrátumokat retrospektíven egy neonatológus szakorvos elemezte.



Koponya MR-vizsgálatokra az első élethéten került sor 3 Tesla Philips Achieva MR képalkotó berendezéssel. Az MR felvételeket egy gyermekradiológus szakorvos értékelte.

A neurológiai kimenetel megítélésére a 18-22 hónapos kor között felvett Bayley-II teszt szolgált. Középsúlyos kimenetelnek határoztuk meg, ha a mentális fejlettségi index (MDI) és/vagy a pszichomotoros fejlettségi index (PDI) 70 és 84 között volt. Súlyos kimenetelnek számított a cerebrális parézis, látás és halláskárosodás, valamint ha az MDI és/vagy PDI <70.

### **Statisztikai elemzés**

Folyamatos változók esetén a normáeloszlás függvényében átlag és szórás, vagy medián és interkvartilis értékeket adtunk meg. Parametrikus változók összehasonlítására t-próbát és egyszempontos varianciaanalízist, míg nem-parametrikus változók összehasonlítására Mann-Whitney U tesztet és Kruskal-Wallis tesztet használtunk. Összetartozó minták esetén párosított t-próbát és Wilcoxon-féle előjeles rangszámösszeg próbát alkalmaztunk.

Kategorikus változók esetén khi-négyzet próbával és Fischer-féle egzakt teszttel elemeztük az adatokat.

A hypocapnia és a hypothermia összefüggésének vizsgálatára egy logisztikus regressziós modellt építettünk.

A HENRIC vizsgálat során az élettani paraméterek és CBFV értékek átlagát számoltuk ki minden betegnél a belélegeztetés előtt, közben és után. A 3 időszak átlagát Friedman tesztel hasonlítottuk össze. Lineáris interpolációval határoztuk meg a cél PCO<sub>2</sub> tartományban töltött időt. Az intervenciós vizsgálatban a bázishiány, pH és laktát időbeni változásának leírására regressziós trendanalízist végeztünk ismételt mérésekre lineáris kevert modell segítségével.

Asphyxia regiszterünkéből retrospektíven párosított kontrollcsoportot választottunk a Thompson pontszám szerint meghatározott HIE súlyossága, a születési súly (<3000 g; ≥ 3000 g and <4000 g; ≥ 4000 g) és az első hat órában mért PCO<sub>2</sub> alapján (PCO<sub>2</sub> ≤ 40 Hgmm).

# Eredmények

## 1. Aktív hypothermia a neonatális transzport során

Tanulmányunkban 136 aktívan hűtött újszülöttet vetettünk össze 78 kontroll beteggel, akik csak intenzív terápiában részesültek a szállítás során. A két csoport demográfiai és perinatális adatai nem különböztek az 5 és 10 perces Apgar pontszám kivételével, melyek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll csoportban. Azonban az acidózis súlyosságában nem volt különbség a két csoport között a szállítás előtt és után, ami utalhat arra, hogy az acidózis korrekciót a transzport alatti hypothermia nem befolyásolja.

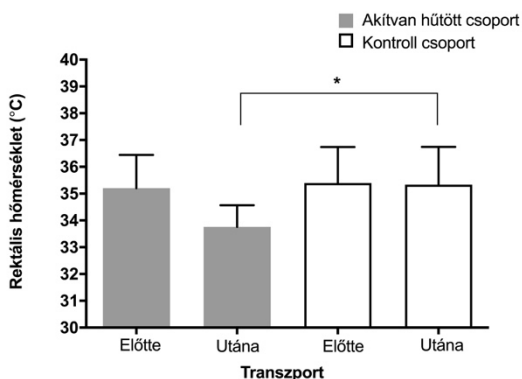
Az aktívan hűtött csoportban a neonatális intenzív centrumba érkezéskor detektált szívfrekvencia értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, utalva arra az ismert élettani jelenségre, hogy a hypothermia bradycardizáló hatású.

Az aktív hűtött csoportban szignifikánsan kevesebb keringéstámogató gyógyszert kaptak az újszülöttek összehasonlítva a kontroll csoporttal (23.5% vs 37.2%;  $p=0.033$ ). Azonban a dopamin, dobutamin, valamint a volumen terápia medián dózisa nem különbözött.

Az érvényes protokollal összhangban a hűtési terápiában részesülő újszülöttek körében az invazív légzéstartámogatás és a szedáció aránya magasabb volt. Kiemelendő, hogy nem észleltünk „nem-kívánt” klinikai eseményt egyik betegcsoportnál sem a neonatális transzport ideje alatt, amely pulmonalis vagy cardiovascularis elégtelenséghez vezetett volna. A kórházi halálozási arány (12 életórát követően) a kontroll csoportban magasabb volt.

Eredményeink szerint a hypothermiás kezelést 2.58 órával hamarabb sikerült elindítani az aktívan hűtött csoportban. A hűtési hőmérséklet céltartományának felső (34 °C) határát 1.83 órával hamarabb érték el ezen újszülöttek a kontrollokhoz képest, legtöbb esetben még a 3 óras életkor előtt ( $p < 0.0001$  mindkét összehasonlítás esetén).

Ezzel összhangban van, hogy a rektális hőmérséklet az átadásnál  $33.8^{\circ}\text{C} \pm 0.81^{\circ}\text{C}$  volt az aktív hűtött csoportban, míg  $35.3^{\circ}\text{C} \pm 1.4^{\circ}\text{C}$  a kontroll csoportban ( $p < 0.0001$ ) (1. ábra). Kiemelendő, hogy a szülészeti intézményben töltött „stabilizációs idő” mindössze 16 perccel volt hosszabb az aktívan hűtött csoportban, és a szállítási idő pedig 32 perccel nyúlt meg.



**1. ábra: Rektális hőmérséklet a transzport előtt és után az aktívan hűtött és kontroll csoportban.** A rektális hőmérséklet az átadásnál  $33.8^{\circ}\text{C} \pm 0.81^{\circ}\text{C}$  volt az aktív hűtött csoportban, míg  $35.3^{\circ}\text{C} \pm 1.4^{\circ}\text{C}$  a kontroll csoportban ( $p < 0.0001$ ).

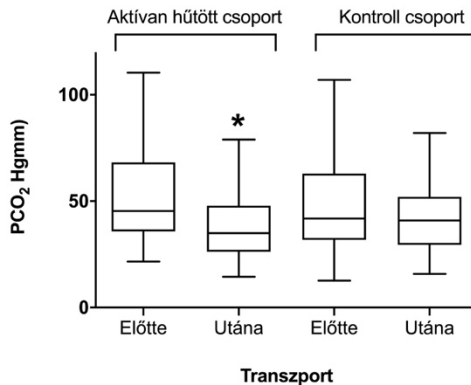
Az aktívan hűtött csoportban részletesen értékeltük az újszülöttek érkezési testhőmérsékletét. Az aktívan hűtöttek 58% volt a  $33\text{-}34^{\circ}\text{C}$ -os céltartományban, és 12%-uk volt túlhűtött ( $<33^{\circ}\text{C}$ ,  $n=16$ ). A túlhűtött ( $<33^{\circ}\text{C}$ ) csoportban látott alacsonyabb Apgar érték, a súlyosabb acidózis, magasabb mortalitási ráta a túlhűtött csoport súlyosabb klinikai állapotára utal. A túlhűlés hátterében a súlyos asphyxiát átélt újszülöttek rosszabb thermoregulációja állhat.

## 2. A hypocapnia gyakorisága és rizikófaktorai a neonatális transzport során

Az aktívan hűtött és kontroll csoport demográfiai adatai és kiindulási klinikai paraméterei nem különböztek. A vizsgálat elrendezéséből következik, hogy a hűtés a szállítás alatt aktívan hűtött csoportban korábban kezdődött.

A teljes kohorsz 54%-ának legalább egy alkalommal mértünk 35 Hgmm alatti PCO<sub>2</sub> értéket a vizsgálat ideje alatt. A hűtött csoportban a PCO<sub>2</sub> szint szignifikánsan gyakrabban esett 35 Hgmm alá a transzport alatt összehasonlítva a kontroll csoporttal (36.6% vs 17.4%, p=0.025).

Ezzel összhangban az aktív hűtött csoportban a PCO<sub>2</sub> a normál tartományból (medián 45 [IQR 36–68] Hgmm) szállítás alatt medián 35 Hgmm-re [IQR 26–48] csökkent, ezzel ellentétben a kontroll csoportban a PCO<sub>2</sub> szállítás alatt nem változott (2. ábra). A lélegeztetési paraméterekben nem volt különbség a 2 csoport között.



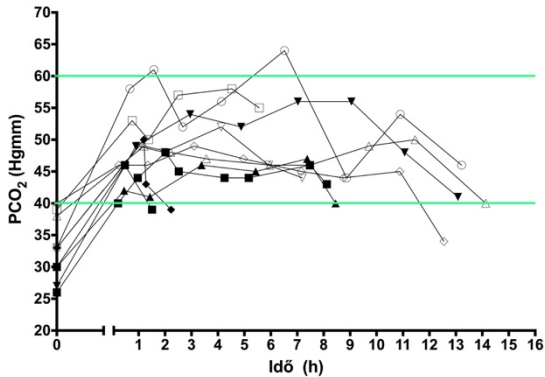
**2. ábra: Hőmérsékletre korrigált PCO<sub>2</sub> értékek a szállítás előtt és után az aktívan hűtött és kontroll csoportban.** Az aktív hűtött csoportban a PCO<sub>2</sub> a normál tartományból (medián 45 [IQR 36–68] Hgmm) szállítás alatt medián 35 Hgmm-re [IQR 26–48] csökkent, ezzel ellentétben a kontroll csoportban a PCO<sub>2</sub> szállítás alatt nem változott

Többváltozós logisztikus regressziós modellt építettünk a hypocapnia és a hypothermiás kezelés összefüggésének vizsgálatára. A modellt a hypocapnia előfordulását befolyásoló egyéb rizikófaktorokra korrigáltuk, mint a szedatívum alkalmazása, a beállított légzésszám, a bázishiány és a PIC osztályra való felvétel ideje életórában. Az osztályos felvétel ideje megegyezik a második vérgázvizsgálat idejével, így indirekt módon az acidózis korrekció idejét is figyelembe veszi a modell. A rizikófaktorokra történt korrekciót követően a hypothermia 4.23-szoros esélyt (95% CI 1.30–13.79) jelent a hypocapnia kialakulására. Ezzel szemben a szedáció védő hatású a hypocapnia kialakulásával szemben (Esélyhányados: 0.35 (95% CI 0.12–0.98)). Eredményeink alapján a hypothermiás kezelés a hypocapnia kialakulásának független rizikófaktora.

### **3. Hypocapnia korrekció alacsony koncentrációjú (5%) CO<sub>2</sub> belélegeztetésével**

A prospektív, intervenciós vizsgálatba összesen 10 közepsúlyos és súlyos HIE-ban szenvedő hypothermiás kezelésben részesülő újszülött került bevonásra. A belélegeztetés indulásakor a medián PCO<sub>2</sub> 33 Hgmm volt (min-max: 26–40 Hgmm). A belélegeztetés a medián 5.5 életórában indult (3.9– 6.6 h) és a medián 12.9 h életórában fejeződött be (5.4–18.6 h).

A belélegeztetés ideje alatt vett 50 artériás mintából 48 esetben (96%) a hőmérsékletre korrigált PaCO<sub>2</sub> a kívánt 40 és 60 Hgmm között volt. Kiemelendő, hogy minden PaCO<sub>2</sub> érték a 40 Hgmm feletti tartományba esett, a legmagasabb mért érték 64 Hgmm volt. A tíz beteg az idő 96%-át (44.6–98.5%) töltötte a céltartományban (3. ábra), míg a kontroll csoportban a céltartományban töltött idő szignifikánsan kevesebbnek bizonyult (medián 45.3% (0–91.7%), p =0.002).



**3. ábra: A hőmérsékletre korrigált PCO<sub>2</sub> szintek változása az idő függvényében az intervenciós csoportban.** A tíz beteg az idő 96%-át (44.6–98.5%) töltötte a céltartományban

Négy újszülött esetében a bázishiány a 23.0 és 59.8 életóra között normalizálódott, ezekben az esetekben a belélegeztetés a maximális 12 óráig tartott. Hat újszülöttben a bázishiány 13 életórán belül csökkent 5 mmol/l alá. Az acidózis korrekció (pH > 7.25) medián ideje 9.09 (1.50-59.80) életóra volt.

A regressziós egyenlet szerint a bázishiány 0.61 mmol/literrel, a laktát 0.55 mmol/literrel csökkent óránként, míg a pH az idő múlásával nem változott szignifikánsan. A párosított kontroll csoportban az acidózis rendeződése hasonló tendenciát mutatott.

A kardiovaszkuláris és lélegeztetési paramétereket 3 időszakban elemeztük: a belélegeztetés előtt, közben és után. A szívfrekvencia szignifikáns csökkenését az alacsonyabb testhőmérséklet következményének tartjuk. A vérnyomás és a perifériás oxigén szaturáció nem változott a vizsgálat ideje alatt. Súlyos hypotensio vagy kardiovaszkuláris megingás nem fordult elő.

A légzésszám szignifikáns csökkenését tapasztaltuk a belélegeztetés leállítását követően (p = 0.008, Friedman teszt). Továbbá a légzési térfogat az intervenció ideje alatt szignifikánsan emelkedett, melyet a CO<sub>2</sub> belélegeztetés egyértelmű élettani következményének tartunk.

A hőmérsékletre korigált artériás PO<sub>2</sub> 40%-ban (20/50 vérgáz) 100 Hgmm felett volt a CO<sub>2</sub> expozíció ideje alatt, légköri oxigén (FiO<sub>2</sub>=21%) adása mellett.

A belélegeztetés ideje alatt 3 esetben észleltünk aEEG-vel detektálható görcstevékenységet, ebből 2 esetben ez már a belélegeztetés megkezdése előtt is fennállt. A belélegeztetés befejezését követően mind a 3 újszülött tartósan antikonvulzív terápiában részesült klinikusi döntés alapján.

Koponya MRI vizsgálat a medián 3.5 (2- 8) életnapon történt. A diffúzió-súlyozott felvételeken 6 esetben igazolódott hypoxiás-ischemiás károsodás. Hat újszülöttnél detektáltunk intracranialis vérzést, subdurális, subarachnoideális és intraventriculáris (stádium I.) lokalizációban. Állományba törő vérzés nem fordult elő.

Az agyi vérátáramlás mérések az arteria cerebri anterior és media területén nem igazolták az agyi vérátáramlás számottevő változását az 5 %-os CO<sub>2</sub> expozíció ideje alatt.

Halál a perinatális időszakban nem fordult elő. Egy súlyos HIE-val kezelt újszülött később aspirációs pneumóniában halt meg egy másik intézményben.

Súlyos elmaradást (PDI és/vagy MDI <70 pont) 3 betegnél, mérsékelt károsodás (70-84 pont között) 2 betegnél állapítottunk meg a 18 és 22 hónapos kor között felvett Bayley II teszt alapján. Egy gyermeknél magatartászavar miatt a vizsgálat nem volt kivitelezhető, további 3 beteg esetén pedig normális fejlődésneurológiai státusz igazolódott. A súlyos és mérsékelt károsodás aránya az intervenció és a kontroll csoportban nem különbözött.

## Következtetések

Az intenzív terápia optimalizálása szerepet játszhat a további károsodások megelőzésében és az idegrendszeri kimenetel javításában a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiával kezelt újszülöttek körében. Első célkitűzésünk a transzport alatti hypothermia kivitelezhetőségének és biztonságosságának vizsgálata volt, hogy a terápiás célhőtartományt az inzultust követően minél hamarabb elérjük, ezzel maximalizálva a hypothermia kedvező hatásait. Ezt követően a bizonyítottan káros hypocapnia gyakoriságát vizsgáltuk hűtött újszülöttek körében, valamint a hypothermiás kezelés és a hypocapnia kialakulásának összefüggésére kerestünk választ. Jelenleg a klinikusoknak kevés eszköz áll rendelkezésükre a hypocapnia rizikójának csökkentésére, ezért egy intervenció vizsgálatban alacsony dózisú CO<sub>2</sub> belélegeztetését teszteltük hypocapnia korrekciójára.

Megállapítottuk, hogy az aktív hypothermiás kezelés transzport alatt kivitelezhető és biztonságos, lehetővé téve ezzel a hypothermiás kezelés szignifikánsan korábbi indítását és a célhőmérséklet korábbi elérését, valószínűleg növelve ezzel a hypothermia neuroprotektív hatását. Ebből következik, hogy a neonatális transzport alatti hypothermia széleskörű alkalmazása megfontolandó.

Második lépésként kimutattuk, hogy a hypocapnia gyakrabban fordul elő hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttekben. Ezenfelül a hypothermiás kezelés növeli az alacsony CO<sub>2</sub> szint kialakulásának rizikóját.

A hypothermia és a hypocapnia kialakulása között fennálló asszociáció szignifikánsnak mutatkozott egyéb befolyásoló tényezőkre történő korrekciót követően is, mint a szedáció alkalmazása, lélegeztetőgép beállításai vagy az acidózis súlyossága. Feltételezhető, hogy a hypocapnia elkerülésével a korai hypothermia neuroprotektív hatása tovább növelhető. Azonban randomizált vizsgálat hiányában nem megítélhető, hogy a hypocapnia biomarkere vagy módosítható rizikófaktora a késői kedvezőtlen kimenetelnek.



Intervenció vizsgálatunk eredményei szerint alacsony koncentrációjú, 5%-os CO<sub>2</sub> belélegeztetése kézenfekvő és biztonságosan kivitelezhető intervenció az alacsony CO<sub>2</sub> szintek korrigálására, megtartott spontán légzés mellett invazívan lélegeztetett asphyxiás újszülöttekben. Későbbiekben nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek az 5%-os CO<sub>2</sub> belélegeztetés neurológiai kimenetelre kifejtett hatásának tesztelésére. Eredményeink mindezek alapján kontrollált normocapnia hatását vizsgáló randomizált klinikai vizsgálatok alapjául szolgálhatnak.

## **Saját publikációk jegyzéke**

### **A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények:**

**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.

**IF 3.092**

**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.

**IF 2.265**

**Szakmar E**, Kovacs K, Meder U, Bokodi G, Andorka C, Lakatos A, Szabo AJ, Belteki G, Szabo M, Jermendy A. (2020) Neonatal encephalopathy therapy optimization for better neuroprotection with inhalation of CO<sub>2</sub>: the HENRIC feasibility and safety trial. *Pediatr Res*, 87: 1025-1032.

**IF 2.747**

### **A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények:**

Kovacs K, **Szakmar E**, Meder U, Kolossvary M, Bagyura Z, Lamboy L, Elo Z, Szabo A, Szabo M, Jermendy A. (2017) [Hypothermia treatment in asphyxiated neonates - a single center experience in Hungary]. *Orv Hetil*, 158: 331-339.

**IF 0.322**

Kovacs K, **Szakmar E**, Meder U, Cseko A, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2018) Serum cortisol levels in asphyxiated infants with hypotension. *Early Hum Dev*, 120: 40-45.

**IF 1.853**

**Szakmar E**, Morley CJ, Belteki G. (2018) Leak Compensation During Volume Guarantee With the Drager Babylog VN500 Neonatal Ventilator. *Pediatr Crit Care Med*, 19: 861-868.

**IF 2.798**

Kovacs K, **Szakmar E**, Meder U, Szakacs L, Cseko A, Vatai B, Szabo AJ, McNamara PJ, Szabo M, Jermendy A. (2019) A Randomized Controlled Study of Low-Dose Hydrocortisone Versus Placebo in Dopamine-Treated Hypotensive Neonates Undergoing Hypothermia Treatment for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*, 211: 13-19 e13.

**IF 3.700**

**Szakmar E**, Jermendy A, El-Dib M. (2019) Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*, 39: 763-773.

**IF: 1.967**

**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.

**IF 1.967**

Chong D, Kayser S, **Szakmar E**, Morley CJ, Belteki G. (2020) Effect of pressure rise time on ventilator parameters and gas exchange during neonatal ventilation. *Pediatr Pulmonol*, 55: 1131-1138.

**IF 2.534**

El-Dib M, Munster C, **Szakmar E**, Inder T, Gunn AJ. (2020) Late onset oxygen requirement following neonatal therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr* , 109: 11 pp. 2258-2265.

**IF 2.111**