

## A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok<sup>1</sup> számára<sup>2</sup>

### A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.<sup>3</sup> Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

**A téma megnevezése** (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

Idő és térfogat kapnográfia klinikai értéke csecsemőkben és gyermekekben

A kérelem iktatási száma: 274/2018-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Prof. Babik Barna, aneszteziológus, egyetemi tanár, SZTE, AITI

### 1. A kutatás célja, indokltsága és várható eredményének összefoglalása

A kapnográfia a kilégzett CO<sub>2</sub> nem-invazív, folyamatos, on-line, dinamikus, gyors reakcióidejű, ágymelletti, effort- és kooperáció független, egyszerűen használható, viszonylag olcsó, numerikus és grafikus vizsgálata. A kapnometria a végkilégzési CO<sub>2</sub>-koncentráció (PETCO<sub>2</sub>) számszerű értékének követésére szorítkozik (1, 2).

A CO<sub>2</sub>-koncentráció ábrázolása alapján idő vagy térfogat kapnográfiaát különítünk el.

<sup>1</sup> A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

<sup>2</sup> Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

<sup>3</sup> A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

A klinikai gyakorlatban az egyszerűbben kivitelezhető idő-kapnográfia (tcap) az elterjedtebb (1-5). Nem intubált betegen is alkalmazható, különösen az oldaláramú formája, és képet ad a belégzés dinamikájáról, könnyen értelmezhető a hasonlóan idő függvényében ábrázolt nyomás, áramlás, térfogat, oxigén-koncentráció változásokkal az asszisztencia számára is. A tcap hátránya, hogy az artériás CO<sub>2</sub> parciális nyomás (PaCO<sub>2</sub>) és a PETCO<sub>2</sub> különbsége (Pa-PETCO<sub>2</sub>) csak hozzávetőleges becslésre, vagy markáns, gyors növekedés detektálására használható (pl. terhes asszony anesztéziája során, ha hirtelen nő, akkor tüdő-embolizációt valószínűsít), tcap használatával nem számolható a Bohr-, vagy Enghoff-holttér, és az egy perc alatt kilégtett CO<sub>2</sub> mennyisége (V'CO<sub>2</sub>) sem (6).

A modern lélegeztető-, illetve altató gépeken, vagy önálló lélegeztetési monitorokban főáramú formában, beteg-közeli áramlásméréshez kapcsolva egyre inkább elérhető a volumetrikus-kapnográfia (Vcap) (7-12). A Vcap segítségével a kilégtett CO<sub>2</sub>-koncentráció légvételenként külön-külön ábrázolódik, és mérhető a Pa-PETCO<sub>2</sub>, a holttér és a V'CO<sub>2</sub> is.

Holttérnek nevezzük a légzési térfogatnak azt a hányadát, mely nem vesz részt a gázcserében, mert a szellőző alveolusok nem kerülnek kapcsolatba a pulmonalis capillaris áramlással (13-15). A holtteret klinikailag kifejezhetjük, mint i) az egyszeri légvételi térfogattal adott aránya, (V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>), ii) a fiziológiás holttér frakció abszolút értékét (V<sub>Dphys</sub>) iii) a perctérfogat „elpazarolt légzés mennyiségeként” (V'<sub>D</sub>). A klinikai gyakorlatban az anatómiai-, (Fowler, V<sub>Daw</sub>), és az élettani holtteret használjuk (V<sub>Dphys</sub>) (16). Az élettani holttérnek kétféle interpretálása és számítása terjedt el, a Bohr (V<sub>DB</sub>) (13), és az Enghoff szerint (V<sub>DE</sub>) (17) kalkulált holttér.

Csecsemők és gyermekek lélegeztetése során alkalmazott kapnográfia esetén problémát jelenthet a mellékáramú kapnográf elszívása, mely a perctérfogat korrekcióját teszi szükségessé (18). A mellékáramú kapnográf dinamikus válaszreakcióját az elszívócsőben végbemenő axiális keveredés csökkenti, alakját torzítja, különösen nagy lélegeztetési frekvencia mellett (19, 20). Az időkapnogram alakja gyermekekben a kisebb holttér, kisebb compliance, rövidebb légzési ciklusidő, az összenyomható térfogat nagyobb hányada miatt főáramú kapnográfia során különbözik a felnőttekben nyert görbétől; a 0.-I. fázis, tehát az alapvonal rövidebb, a II. fázis meredekebb, a plató-fázis rövid. Térfogat alapú kapnográfia esetén ez a torzulás kisebb mértékű lehet, mivel az intrapulmonális gáz összenyomhatósága miatt a kilégzésben jelentkező visszarugózás (recoil) a mérést kevésbé befolyásolja. Feltételezésünk szerint a kis compliance-ből és kis lélegeztetési térfogattól adódó nagy összenyomható térfogatarány egyenletesen oszlik meg és egyenletesen tágul vissza, és ez a térfogat függvényében való ábrázolás során arányosan tükrözi a légvételi térfogat holttér frakcióit. Ez alapján feltételezhető, hogy csecsemők/gyermekek esetében a Vcap tűnik hasznosnak a ventilációs és ventilációs/perfúziós illeszkedés leképezésére alkalmas CO<sub>2</sub> dilúciós indikátor görbének. Ilyen jellegű összehasonlító adatok ugyanakkor a szakirodalomban nem állnak rendelkezésre.

Bal-jobb sönttel járó kongenitális vitiumok (Pl. pitvari és kamrai szeptum defektus, nyitott Botall vezeték, endokardiális párna defektus) esetén az intrapulmonális sönt megnövekszik, ami a légzési holtterekben is megnyilvánulhat. Centrális jobb-bal shunt-tel járó vitiumok (pl. Fallot-tetralógia) növelik az a-ETCO<sub>2</sub> gradienst, a nem-szekvenciális holtteret a tüdő alulperfundáltsága miatt (2). Bár ezen patológiás elváltozások tükröződhetnek az idő és térfogat kapnogramokban egyaránt, ilyen jellegű szisztematikus vizsgálatok eddig nem történtek.

Ezek alapján vizsgálataink célja, hogy elektív szívsebészeti beavatkozásra kerülő gyermekekben

- i) az idő és térfogat kapnogram alaktényezőinek összehasonlítása spontán légző csecsemőkben és gyermekekben a szívsebészeti beavatkozást megelőzően és azt követően;
- ii) az idő és térfogat kapnogram alaktényezőinek összehasonlítása a műtét során a veleszületett szívfejlődési rendellenesség sebészi korrekcióját követően;
- iii) a térfogat kapnogramból nyert holtter paraméterek meghatározása, és ezek összevetése bal-jobb és jobb-bal sönttel járó kongenitális vitiumok esetén;
- iv) az idő és térfogat kapnogram alaktényezőiben és holtter paramétereiben bekövetkező változások meghatározása a kongenitális vitiumok sebészi korrekcióját követő műtéti fázisban.

## **2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)**

1. Ortega R, Connor C, Kim S, Djang R, Patel K. Monitoring ventilation with capnography. *The New England journal of medicine* 2012;367:e27.
2. Thompson JE, Jaffe MB. Capnographic waveforms in the mechanically ventilated patient. *Respiratory care* 2005;50:100-108; discussion 108-109.
3. Bhavani-Shankar K, Philip JH. Defining segments and phases of a time capnogram. *Anesthesia and analgesia* 2000;91:973-977.
4. Anderson CT, Breen PH. Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Critical care* 2000;4:207-215.
5. Walsh BK, Crotwell DN, Restrepo RD. Capnography/capnometry during mechanical ventilation: 2011. *Respiratory care* 2011;56:503-509.
6. Bhavani-Shankar K.  
[Http://www.Capnography.Com/new/indexphp?Option=com\\_content&view=article&id=73&Itemid=96](http://www.Capnography.Com/new/indexphp?Option=com_content&view=article&id=73&Itemid=96).
7. Romero PV, Rodriguez B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2007;2:381-391.
8. Blanch L, Romero PV, Lucangelo U. Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva anesthesiologica* 2006;72:577-585.
9. Tusman G, Scandurra A, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Clara F. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase iii. *Journal of clinical monitoring and computing* 2009;23:197-206.
10. Romero PV, Lucangelo U, Lopez Aguilar J, Fernandez R, Blanch L. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *The European respiratory journal* 1997;10:1309-1315.
11. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Borges JB, Hedenstierna G. Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2011;55:597-606.
12. Merilainen P, Hanninen H, Tuomaala L. A novel sensor for routine continuous spirometry of intubated patients. *Journal of clinical monitoring* 1993;9:374-380.
13. Bohr C. Über die lungenatmung. *Skan Arch Physiol* 1891;53:236-238.
14. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *British journal of anaesthesia* 1981;53:77-88.
15. Fletcher R, Jonson B. Deadspace and the single breath test for carbon dioxide during

anaesthesia and artificial ventilation. Effects of tidal volume and frequency of respiration. *British journal of anaesthesia* 1984;56:109-119.

16. Fowler W. The respiratory dead space. *The American journal of physiology* 1948;54:405-416.
17. Enghoff H. Volumen inefficax. *Uppsala Laekareforen Forh* 1938;44:191-218.
18. Badgwell JM, Kleinman SE, Heavner JE. Respiratory frequency and artifact affect the capnographic baseline in infants. *Anesthesia and analgesia* 1993;77:708-712.
19. Breen PH, Mazumdar B, Skinner SC. Capnometer transport delay: Measurement and clinical implications. *Anesthesia and analgesia* 1994;78:584-586.
20. Pascucci RC, Schena JA, Thompson JE. Comparison of a sidestream and mainstream capnometer in infants. *Critical care medicine* 1989;17:560-562.
21. Petak F, Babik B, Asztalos T, Hall GL, Deak ZI, Sly PD, Hantos Z. Airway and tissue mechanics in anesthetized paralyzed children. *Pediatric pulmonology* 2003;35:169-176.

### **3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere**

Elektív szívsebészeti beavatkozásra kerülő csecsemők/gyermekek körében prospektív konzekutív vizsgálati elrendezésben kívánjuk bevonni a betegeket. A vizsgált kérdésekhez összesen 30 bal-jobb sönttel és 30 jobb-bal sönttel járó kongenitális vitiummal született gyermeket tervezünk bevonni.

### **4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora**

A vizsgálati protokollok végrehajtásához szükséges betegcsoportok osztályunkon várhatóan 2 év alatt eléri a kívánt számot:

60 elektív szívsebészeti beavatkozásra kerülő csecsemő és gyermek 2 hónap és 10 év közötti életkorban.

### **5. A kutatás módszerei**

A vizsgálatokhoz alapvetően nem-invazív diagnosztikus és monitorozási technikákat kívánunk alkalmazni.

#### ***Idő és volumetriás főáramú kapnográfia***

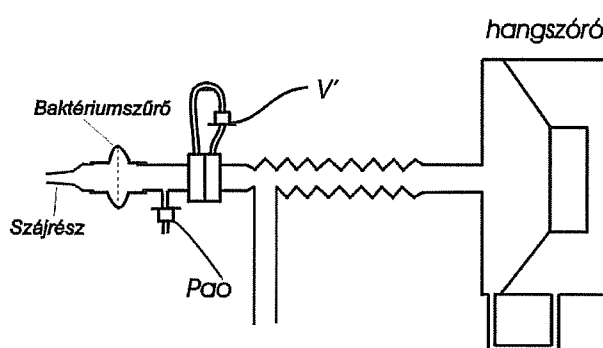
A kapnográfia általánosságban a kilégtett CO<sub>2</sub> koncentráció változását regisztrálja, és ezáltal sem a betegtől nem kíván kooperációt, sem a vizsgáló személytől nem kíván külön beavatkozást. Főáramú kapnográf (Novamatrix, Capnogard®, Andover, MA, USA) egy áramlásmérővel sorba kötve spontán vagy gépi lélegeztetés részeként betegközeli ponton (szájrész vagy Y-rész) kerül beillesztésre. A 15-30 másodperc hosszú volumetriás kapnogram 8-12 légzési ciklust foglal magában; ebből állapotonként 3-4 felvétel kerül számítógépes rögzítésre. A spontán légzés alatti kapnográfias mérést a műtétet megelőző napon és a hazabocsátást megelőző napra tervezzük. A kapnográfias mérés altatott, lélegeztetett gyermekekben közvetlenül megelőzi az oszcillációs méréseket. A regisztrátumokból kapnográfias alaktényezőket (2. és 3. fázis meredeksége), valamint légzési holttereket (Fowler, Bohr és Enghoff holtterek) számítógépes elemzéssel határozzuk meg.

### ***Idő és volumetriás mellékáramú kapnográfia***

A mellékáramú kapnográfia ugyancsak a kilélegzett CO<sub>2</sub> koncentráció változását rögzíti és a főáramú kapnográfiaéhoz hasonlóan kooperáció független vizsgálo módszer. Azonban a mellékáramú eszköz a gázmintát egy állandó hosszúságú csövön keresztül meghatározott elszívási sebességgel a készülékhez szállítja és a mintát a betegtől távol elemzi. A 15-30 másodperc hosszú volumetriás kapnogram 8-12 lélegzési ciklust foglal magában; ebből állapotonként 3-4 felvétel kerül számítógépes rögzítésre. A spontán lélegzés alatti kapnográfias mérést is a műtétet megelőző napon és a hazabocsátást megelőző napra tervezzük. A kapnográfias mérés altatott, lélegeztetett betegekben közvetlenül megelőzi az oszcillációs méréseket. A regisztrátumokból kapnográfias alaktényezőket (2. és 3. fázis meredeksége), valamint lélegzési holttereket (Fowler, Bohr és Enghoff holtterek) számítógépes elemzéssel határozzuk meg.

### ***Kényszerített oszcilláció spontán légző gyermekekben***

A légzőrendszer mechanikai tulajdonságainak jellemzésére a közepes frekvenciasávban (4-40 Hz) meghatározott légzőrendszeri impedancia spektrumot (Zrs), illetőleg annak egy ehhez illeszkedő modellel történő kiértékelését alkalmazzuk. A közepes frekvenciasávból (4-40 Hz) a légúti ellenállás, inertansz, valamint a szöveti rugalmasság tényezőit



modellillesztéssel határozzuk meg, amelyben a légúti és a szöveti kompartmenteket külön paraméterek képviselik. Méréseink során a kisamplitúdójú, kényszerrezgéseket számítógépvezérelt hangszórós nyomásgenerátorral hozzuk létre a szájrésztben. Zrs értékeit a spontán lélegzések alatt végzett kapnográfias mérésekkel egyidőben tervezzük, mivel mindkét mérés a beteg folyamatos spontán lélegzésébe beiktatható, semmilyen speciális lélegzési manővert nem igényel, így megterhelést nem jelent számára. Egy mérési periódus négyszer 20 másodpercet vesz igénybe.

### ***Kényszerített oszcilláció altatott, lélegeztetett gyermekekben***

A gyermekeket 7 ml/kg légvételi térfogattal normokapniát célzó frekvenciával és 4 vízcm kilélegzés végi nyomással, 1:2 ki-belélegzés aránnyal, FiO<sub>2</sub> 0,5 mellett lélegeztetjük. A beteg mérés időpontjáig nem kap olyan intravénás szert (atropin, morfin) vagy inhalációs anesztetikumot (isoflurane, sevoflurane), melyek a légúti tónusra hatnak.

A légzőrendszer mechanikai tulajdonságainak jellemzésére az alacsony frekvenciasávban (0,4-12 Hz) meghatározott mechanikai impedanciát (Zrs) mérjük 8 másodperces apnoés szakaszok alatt, a korábban intézetünkben csecsemőkben és gyermekekben alkalmazott eljárásnak megfelelően (21).

Az alacsony frekvenciasávból a légúti ellenállás, inertansz, valamint a szöveti csillapítás és rugalmasság tényezőit modellillesztéssel határozzuk meg, amelyben a légúti és a szöveti kompartmenteket külön paraméterek képviselik. Méréseink során a kisamplitúdójú, kényszerrezgéseket számítógép-vezérelt hangszórós nyomásgenerátorral hozzuk létre az endotracheális tubusban.

Eddigi gyakorlatunkban a mechanikai impedancia megbízható felvételéhez 3-4, a mesterséges lélegeztetésbe iktatott apnoés periódusban végzett 8 másodperces mérés szükséges. A mérést végző, munkacsoportunkba tartozó személy része az anesztéziát

nyújtó személyzetet, így a vizsgálat tapasztalataink szerint a műtéti folyamatba integrálva (le mosás, izolálás) a műtéti idő minimális hosszabbodásával (kb. 2-4 perc) elvégezhető.

### ***Regionális agyi-, és izomszöveti oxigén szaturáció mérése***

Folyamatos hullámú, térbeli feloldóképességgel rendelkező közeli infravörös spektroszkópiával az agykéreg és az izomszövet lokális oxigén kínálatának és szükségletének egyensúlya jól követhető (INVOS 3100, Somanetics, MI, USA). A perkután mérés sem terhet, nem kooperáció igényt nem jelent a beteg számára. Az adatrögzítés állapotonként 1 percet igénybe. A méréseket a perioperatív mérési pontokon a többi vizsgálattal párhuzamosan tervezzük végrehajtani.

### ***Vérgáz vizsgálatok***

Artériás és centrális vénás vérgáz elemzésével klinikai rutinban használt gázcseré paramétereket határozzuk meg ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH,  $\text{SvO}_2$ ). A meghatározások a klinikai ellátásba illesztett időpontokban történnek, nem jelentenek külön vérmintavételt a beteg számára.

## **6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások**

Szívsebészeti beavatkozásra kerülő csecsemőkben és gyermekekben hasonló vizsgálatot korábban már végeztünk (21); az eddigi tapasztalatok alapján a módszer nem invazív jellegéből adódóan, kedvezőtlen nemkívánatos esemény nem várható. Esetleges bekövetkezése esetén a rutin aneszteziológiai eljárások az irányadóak.

## **7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)**

A vonatkozó szabályokat maradéktalanul betartjuk.

## **8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere**

Az alkalmazott statisztikai módszerek minden esetben igazodnak a kiértékelés során felvetődő kérdésekhez. A betegségcsoportonkénti átlagok meghatározásán túl az egyes légzésfunkciós, kapnográfias és vérgáz paraméterek csoporton belüli, és csoportok közötti változásait kétszemponos ANOVA tesztekkel értékeljük

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2018. szeptember 26.

  
.....  
Prof. Dr. Babik barna  
egyetemi tanár



  
.....  
Prof. Dr. Molnár Zsolt  
intézetvezető egyetemi  
tanár

  
.....  
Prof. Dr. Bari Ferenc  
Intézetvezető egyetemi tanár



  
.....  
Prof. Dr. Forster Tamás  
Intézetvezető egyetemi tanár



  
.....  
Dr. Bognár Gábor  
Intézetvezető egyetemi  
docens



  
.....  
Dr. Bereczki Csaba  
Intézetvezető egyetemi docens

