

**ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGEK PERIOPERATÍV IDŐSZAKÁNAK  
MONITOROZÁSA: KOGNITÍV FUNKCIÓK ÉS VASZKULÁRIS  
PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA**

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

**Dr. Németh Ádám**

**PTE ÁOK Szívgyógyászati Klinika**

**Klinikai orvostudományok doktori iskola**

**Prof. Dr. Komoly Sámuel**

**Ph.D. program vezetője:**

**Prof. Dr. Róth Erzsébet**

**Témavezetők:**

**Dr. Cziráki Attila Ph.D. egyetemi docens**

**Dr. Szabados Sándor Ph.D. egyetemi docens**

**Pécs, 2012**

## TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	6
1.1. A szívsebészet története és jelene	6
1.2. Szívműtétek technikai kivitelezése	7
2. Célkitűzések	13
3. A neurokognitív változások vizsgálata szívműtétek során	15
3.1. Bevezetés	15
3.1.1. A neurológiai károsodások formái	15
3.1.2. A neurológiai károsodások lehetséges okai	16
3.1.3. A neurológiai károsodások diagnózisa	18
3.2. Szívműtéten átesett betegek kognitív funkcióinak vizsgálata	20
3.2.1. Beteganyag és módszerek	20
3.2.2. Módszerek, reakcióidő és fiziológiás tremor mérése	20
3.3. Eredmények	24
3.4. Megbeszélés	28
4. Az artériás stiffness paraméterek vizsgálata igazolt koszorúérbetegeken, valamint a vaszkuláris biomarker - aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) - változása szívműtétek során	
4.1. Bevezetés	29
4.1.1. Endotél diszfunkció	29
4.2. Az artériás stiffness paraméterek (PWVao, AIXao) klinikai vizsgálata és jelentősége az iszkémiás szívbetegségek prognózisának megítélésében	31
4.2.1. Beteganyag és módszerek	32
4.2.2. Eredmények	33
4.3. Aszimmetrikus dimetilarginin	34
4.3.1. Beteganyag és módszerek	36
4.3.2. Eredmények	37
4.4. Megbeszélés	39
5. Metabolikus hormonok szintjének változása szívműtétek során	41
5.1. Bevezetés	41

5.2. Célkitűzések	42
5.3. Beteganyag és módszerek	43
5.4. Eredmények	44
5.5. Megbeszélés	50
6. Új eredményeink	52
7. Irodalomjegyzék	54
8. A szerző publikációi	62
9. Köszönetnyilvánítás	69

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	angiotenzin convertáló enzim
ADMA	aszimmetrikus dimetilarginin
AIX	augmentációs index
AS	ateroszklerózis
ATII	angiotenzin II
BAEP	akusztikus kiváltott potenciál
CABG	coronary artery bypass grafting
CRP	C reaktív protein
cRT	choice reaction time
DBP	diasztolés vérnyomás
DDAH	dimetilarginin dimetilaminohidroláz
DSA	digitális szubtrakciós angiográfia
ED	endotél diszfunkció
ERP	event related potential
FFT	fast Fourier transform
GIK	glükóz-inzulin-kálium infúzió
ISZB	iszkémiás szívbetegség
MAP	artériás középnyomás
MEP	motoros kiváltott válasz
NO	nitrogén-monoxid
NOS	nitrogén-monoxid szintáz
NSE	neuron specifikus enoláz
PARP	poli ADP ribóz polimeráz

PRMT	protein arginin metiltranszferáz
PTCA	percutan transluminaris coronaria angioplastica
PWV	pulzushullám terjedési sebesség
RIND	reverzibilis iszkémiás neurológiai deficit
SBP	szisztolés vérnyomás
SDMA	szimmetrikus dimetilarginin
sRT	simple reaction time
SSEP	szomatoszenzoros kiváltott potenciál
TIA	transziens iszkémiás attack
TPR	teljes perifériás rezisztencia
VEP	vizuális kiváltott válasz

## I. BEVEZETÉS

### 1. A szívsebészet története és jelene

A szívsebészet története mindössze 100 éves múltra tekint vissza. Az első sikeres szívműtétet Rehn 1896-ban végezte: jobb kamrai szűrt sebet varrt el dobogó szíven. A XX. század elején néhány sikeres műtéttel kezdődött a szívsebészet. Tuffier ujjával invaginálva az aorta falát tágított ki valvuláris aortastenosiszt, majd Souttar 1925-ben bal fülcsén keresztül behatolva ujjával választotta szét a részben összetapadt kéthegyű billentyű vitorláit (zárt mitrális commisszuroolízis).

A szívsebészet kezdetétől majd fél évszázadnak kellett eltelnie ahhoz, hogy a technikai fejlődés és 20 éves kutató-fejlesztő munka után a nyitott szívműtét lehetővé váljon az **extrakorporális** műtéti technika alkalmazásával. Megvalósítása Kirklin és Gibbon nevéhez fűződik, melynek segítségével 1953-ban az első pitvari, 1955-ben az első kamrai septumdefektus zárása történt meg. A nyitott szívműtéti technika tette lehetővé műbillentyűk beültetését, kiterjedt koronáriabetegség sebészi gyógyítását és a szívtranszplantációt. A szívkatéterezés speciális továbbfejlesztése új diszciplínát hozott létre, az invazív kardiológiát. A perkután koronária angioplasztika (PTCA) a bypass műtétek egy részét halaszthatóvá, ill. elkerülhetővé teszi. A modern képalkotó eljárások (MRI, PET) már a szívizom anatómiai-funkcionális vizsgálatát is megvalósítják, így nemcsak a koronáriakeringésről kaphat információt a szívsebész, hanem a szívizom életképességéről is.

A XX. század végén az invazív kardiológia egyre nagyobb területeket hódított el a szívsebészettől, az előbb említett PTCA mellett számos új lehetőség kínálkozik a koronáriasebészet kiváltására: perkután transzluminális aterektómia, koronariatágítás utáni stentek behelyezése. Újabb minőségi lépést a szívsebészetben a műszív alkalmazása jelentheti, melynek kiterjedt alkalmazásához még sok évnek kell eltelnie [1].

## **2. Szívműtétek technikai kivitelezése**

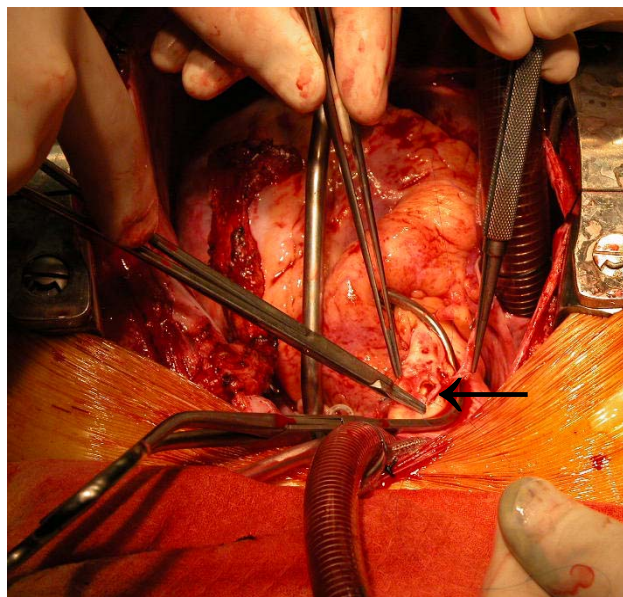
### **Zárt szívműtétek**

Az 50-es, 60-as évek szívműtéteinek döntő hányadát a zárt mitrális kommisszurotómia jelentette, amely hosszú panasz- és tünetmentes időszakot biztosított a betegeknek. Napjainkban a szerzett szívbetegségek zárt műtéti megoldásai jelentősen visszaszorultak. [1]

### **Nyitott szívműtétek**

#### **Az extrakorporális perfúzió**

A nyitott szívműtétek alatt a szívet ki kell rekeszteni a keringésből, hogy a vértől mentes, mozdulatlan területen megoperálhassuk a koronáriákat, a szív billentyűit, a szívizomzatot és a nagyereket. A művi keringés során a következő feladatokat kell ellátni: a vérkeringés fenntartását, a tüdő légcserefunkcióját, a műtéti vér összegyűjtését és szűrését, a szívizom védelmét, a testhőmérséklet szabályozását.



**1. ábra. Artéria koronária bypass graft**

A szív mechanikai munkájának átvételére görgős pumparendszer szolgál, rugalmas, biomer belvilágú, isosmolaris oldattal feltöltött csővezetékkel, amely az alvadásban gátolt vért (teljes heparin hatás) a szívből elvezeti, oxigenizálja és megfelelő nyomáson az artériás rendszerbe visszajuttatja. Ez a szív-tüdő motor, mely két alapvető egységből áll:

- állandó egység

- egyszer használatos egység

### **Állandó egység**

A folyamatos vagy pulzatórikus véráramlást, a műtési területről az alvadásgátolt vér elszívását rollerpumpák biztosítják. A pumpa fordulatszámával a behelyezett cső átmérőjétől függően tudjuk szabályozni a perctérfogatot. Részei:

- pumpafejek

- központi egység

- monitor

- hőcserélő egység: A benne tárolt és keringtetett vizet kívánalomtól függően melegíti illetve hűti, az oxigenátor-rezervoárhoz pumpálja, ott a víz nagy felszínen érintkezik (zárt rendszerben) egy hőátadó membránon keresztül a vérrel. Az egység egyben a műtőasztalra helyezett speciális vízágy hőmérsékletét is szabályozza, mely a testfelület hűtését illetve melegítését szolgálja.

- tartó egységek: A cserélhető műanyag részek stabil vagy változatlan rögzítését szolgálják.

### **Egyszer használatos egység**

Műanyag egység egyszeri használatra, gyárilag csomagolva és sterilizálva. Részei:

- rezervoár

- szűrők: A különböző pórusnagyságú szűrők egyrészt a gyártási folyamatban keletkező műanyag darabkák kiszűrését szolgálják (prebypass filter: pórusnagyság 4-5



mikrométer), másrészt a műtéti területről a szivadékba került szövettörmelékek és véralvadékok eltávolítását biztosítják (pórusnagyság: 20 mikrométer).



**2. ábra. Filter az artériás száron (20 mikrométer)**

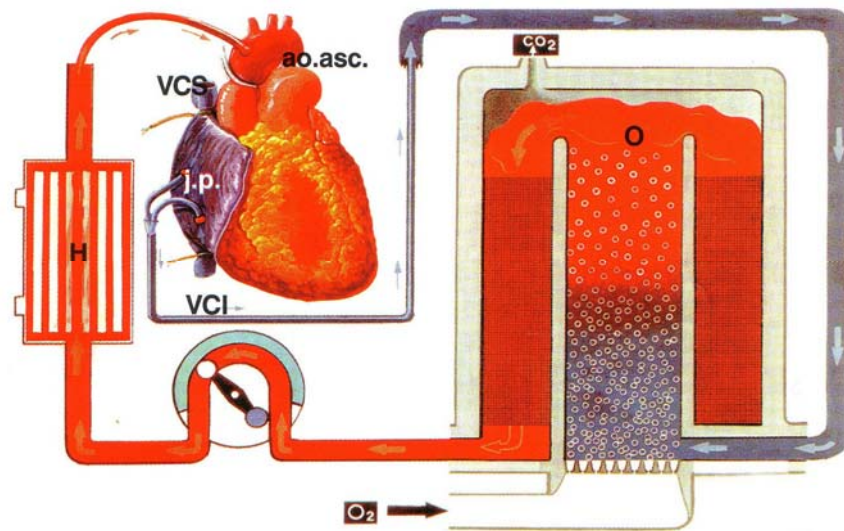
-oxigenátor: Napjainkban kizárólag az ún. membrán oxigenátort alkalmazzák, melyben az oxigén egy porózus hártván keresztül az  $O_2$  parciális nyomásától függően áramlik a vérbe. Az oxigenátor az oxigéncserén kívül biztosítja a vér szűrését, tárolását, hűtését és melegítését.

-műanyag csőrendszer: Átlátszó, nagy szakítószilárdságú műanyag csövek, melyek zárt keringési köre biztosítja a nagyvénákból a vér irányítását a rezervoárba, valamint az oxigenizált vér bejuttatását az artériás rendszerbe. [1]

## **A művi keringés**

A mellkas megnyitása után, teljes heparinizációt követően az aortakanülálás, majd a jobb pitvaron keresztül a vena cava(k) kanülálása következik. A szív-tüdő pumpa zárt körét megszakítjuk és az artériás szárat az aortakanülhöz, a vénás szárat a vénakanülhöz

csatlakoztatjuk. A művi perfúzió indításával átvesszük a szívtől a keringés munkáját, az aorta ascendens leszorításával pedig kiiktatjuk a szívet a keringésből. Részleges perfúzióról beszélünk, ha a perctérfogat egy részét még a szív biztosítja, teljes perfúzió során a szív pumpafunkcióját átveszi a szívmotor. A szívműtét végeztével, a szív üregeinek légtelenítése után a testet felmelegítve, a művi keringést fokozatosan csökkentve veszi vissza a keringés munkáját a szív. [1]



3. ábra. A szív-tüdő pumpa sémája (VCS: v. cava superior, VCI: v. cava inferior, H: hőcserélő egység)

### Az egésztest-hűtés

A homoioterm ember – éber állapotban - a testhőmérséklet csökkenésére borzongással, azaz erőteljes izommunkával hőt termel a normális testhőmérséklet (37 °C) helyreállítására. Ez a mechanizmus altatott betegen nem valósulhat meg – a hőközpont és a vázizomzat inaktiváltsága, a narkózis miatt -, így az ember poikilotermmé változtatható. Fiziológias hőmérsékleti tartományokban az összefüggést a van't Hoff törvény írja le: a hőmérséklet emelkedés gyorsult biokémiai reakciókat generál. Az extrakorporális keringés során

alkalmazott hipotermia során a leírt törvény fordítottja érvényesül. Vagyis a biokémiai folyamatok hipotermiában (32-22 °C között) a sejtorganellumok és membrán transzport mechanizmusok morfológiai elemei integritásának megőrzésével csökkent mértékben zajlanak. Ennek eredménye az egész szervezet oxigén igényének és fogyasztásának csökkenése. Ebből az is következik, hogy a perctérfogat is csökkenthető [2].

Az egész test hűtése a művi keringéssel és a beteg alá helyezett matrac segítségével felületi hűtéssel történik. Célunk, hogy csökkentjük a szövetek anyagcseréjét,  $O_2$  igényét. 28-30°C-ra lehűtve a testet az  $O_2$ -igény kb. 50%-a a 37 °C-os test  $O_2$  igényének. A szívműtétek típusától függően határozzuk meg a hűtés mértékét. Általában 25-28 °C egésztest-hűtést alkalmazunk [1].

### **A szívizomzat hűtése, a szív védelme**

A szívizomzat korszerű védelme azt jelenti, hogy a miokardiumot teljes elektromechanikus nyugalomba helyezzük mindaddig, amíg a koronária áramlást vissza nem állítjuk [2]. Hosszú szívműtétek során több órán keresztül szüneteltethetjük a koronáriakeringést. A szívizom szöveti integritását, életképességét csak úgy tudjuk megőrizni, ha a szívizom anyagcseréjét a minimálisra csökkentjük. A szívizomzat hűtését gyorsan és biztonságosan a koronáriákba adott hideg oldat és felületi hűtés együttes alkalmazásával biztosíthatjuk. A hűtőoldatot három módon juttathatjuk a koronáriákba:

1. aortagyökbe (lefogott aorta mellett)
2. direkt a koronáriaszájadékokba (speciális kanülökkel)
3. a sinus coronariusba.

A folyamatos felületi hűtést hideg fiziológiás konyhasóoldattal, vagy jégkásával biztosítjuk. A koronáriákba juttatott oldat lehet:

a. 4 °C-ra hűtött speciális ún. kardioplégiás oldat.

b. hipotermiás véres kardioplégiás oldat.

A depolarizáló kardioplégiás oldat kémiai összetételének legfontosabb komponense a kálium. Koncentrációja a használt oldatok döntő többségében jelentősen meghaladja a plasma  $K^+$ -koncentrációját. A hiperkalémiás oldat depolarizációs blokkot okoz, bénítja a szívizomzat legtöbb energiát igénylő elektromechanikus működését. A fizikai és kémiai módszer együttes alkalmazása nyújthatja a legbiztonságosabb védelmet a keringésből kirekesztett szívnek [1].

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A szív- és érrendszeri megbetegedések és következményeik évente több millió halálesetért tehetők felelőssé világszerte. Jól ismert, hogy a fejlett országokban a kardiovaszkuláris betegségek vezetnek a halálozási statisztikát. Az életminőség-koncepció előtérbe kerülésével a beteg szempontjából optimális és költséghatékony terápiás megközelítések kidolgozása vált lehetővé az elmúlt évtizedekben. A rohamosan fejlődő új szívgyógyászati és szív-műtéttechnikai eljárások magukkal hozták az egyre sikeresebb beavatkozások egész sorát. Napjainkban több mint egymillió koronária bypass műtétet végeznek a világon évente. Vizsgálataink során monitorozni kívántuk a szív-műtéten átesett betegek **perioperatív időszakának neurokognitív, vaszkuláris és metabolikus paramétereinek változását.**

1. **Célul tűztük ki, hogy a szív-műtétek utáni időszakban végzett betegkövető megfigyelések sorába a kognitív károsodások, mint a figyelemzavar, memória károsodása, depresszió, személyiség-változás egzakt mérése lehetővé váljon.** Ennek monitorozására egy olyan mérő rendszert alakítottunk ki, mely a betegágy mellett egyszerű elektrofiziológiai módszerrel, gyors adatfelvétellel elegendő információt ad a beavatkozásokat követő kognitív folyamatok megváltozásának mértékéről a beteg jelentősebb megterhelése nélkül.

2. A kardiovaszkuláris betegségek jelentős részének háttérében (közel 90%) az ateroszklerózis (AS) folyamata áll. Az érlelmeszesedés olyan szisztémás megbetegedés, mely a szervezet teljes artériás rendszerét érinti és a folyamat progressziójával jelentkeznek a célszervek károsodásai is – ide tartozik a szívinfarktus, a stroke, a végtagi erek betegsége. Irodalmi adatok igazolják, hogy koszorúér-betegségben szenvedőknél nő a nitrogén-monoxid szintáz inhibitor aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma koncentrációja. **Noninvazív módon, oscillometriás eszköz segítségével megvizsgáltuk az artériás stiffness paraméterek**

**változását igazolt koszorúér betegeken. Ugyancsak célul tűztük ki annak nyomonkövetését, hogy extrakorporális keringésben - on pump coronary artery bypass graft (CABG) - illetve dobogó szíven - off pump CABG - végzett műtéten átesett betegeinknél hogyan változik ezen biokémiai marker (ADMA) és metabolitjainak plazma koncentrációja.**

3. Újabb tanulmányok szerint az epicardialis zsírszövet által termelt hormonok, mediátorok fontos szerepet játszhatnak különböző gyulladásos folyamatok, az inzulin rezisztencia, az endotél diszfunkció és a koronária ateroszklerózis kialakításában. **Célul tűztük ki ezen metabolikus hormonok (ghrelin, leptin, resistin, adiponectin) plazma koncentrációjának vizsgálatát off pump és on pump CABG műtéten átesett betegek esetén.** Összehasonlítottuk ezen hormonok plazma szintjét a két műtéti csoport között ill. a sinus coronariusban és a periférián egyaránt, arra a kérdésre keresve a választ, hogy milyen szerepet játszik az epikardiális zsírszövet a koronária ateroszklerózis kialakulásában.

### **3. A NEUROKOGNITÍV VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA SZÍVMŰTÉTEK SORÁN**

#### **3.1. Bevezetés**

##### **3.1.1. A neurológiai károsodások formái**

A szívműtétek következtében kialakuló agykárosodás jelensége az első szív-tüdő motorok kifejlesztése (1950-es évek) óta ismert. A XX. század utolsó évtizedeiben a szívsebészet és aneszteziológia területén végbement óriási fejlődés következtében a szívsebészeti halálozás drámai módon csökkent. Napjainkban több mint egymillió koronária bypass műtétet végeznek a világon évente. A neurológiai károsodás azonban továbbra is a szívműtétek egyik fontos komplikációja maradt [3]. Szívműtött betegek esetén 30-80%-ban lehet különböző fokú rövid vagy hosszú időtartamú agyi érintettséget kimutatni az alkalmazott módszer érzékenységtől függően. Az agykárosodás formái jelen ismereteink szerint a következők:

- hipoxiás enkefalopátia [3]
- agyi infarktus (stroke) [3]
- tranziens iszkémiás attack (TIA) [4]
- kognitív funkciózavarok [5-7]
- hangulatzavarok [3]
- motoros funkciózavarok
- reverzibilis iszkémiás neurológiai deficit (RIND) [3].

### **3.1.2. A neurológiai károsodások lehetséges okai**

#### **3.1.2.1. Embolizáció**

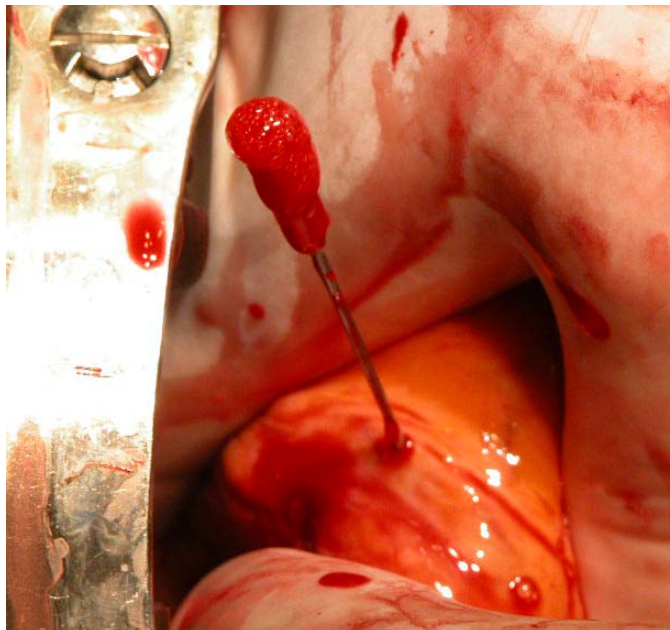
Az embóliák feloszthatók makro- és mikroembóliákra. Az embólus származhat plaque-ról, üregi trombusból, billentyűről, lehet légembólia (mely kiterjedt mikroembolizáció révén neurokognitív károsodást okozhat), zsírembólia, trombocita aggregátum. [3, 8]

- Makroembóliák

- 200 mikrométer vagy annál nagyobb artériákat zárják el.

- Mikroembóliák

- a 200 mikrométernél kisebb arteriolákat és kapillárisokat zárják el.



**4. ábra. Légtelenítés csúcsi punkcióval**





5. ábra. Bal pitvar képe légtelenítéskor Transesophageal Echo (TEE) során

### 3.1.2.2. Hipoperfúzió

A szívműtét során a keringő vér áramlási dinamikájának megváltozása az érrendszer egyes szakaszaiban az agyi vérellátás csökkenését okozza.

### 3.1.2.3. A vér reológiai paramétereinek megváltozása [1]

-hematokrit: A vér reológiai tulajdonságának legfőbb meghatározója. A vér oxigénszállító kapacitása 30% Ht-értékig alig változik, 30% alatt meredeken csökken, 20% alatt elégtelenné válik.

-a plazma viszkozitása: A plazma viszkozitása a vízben oldott nagy molekulájú anyagok minőségi és mennyiségi összetételétől függ. A fibrinogén molekula a plazma viszkozitás legfőbb meghatározója. Másodlagos faktorok a globulinok, lipidek (elsősorban a trigliceridek). Extrém magas plazmaviszkozitást okozó paraproteinémiák kardiovaszkuláris betegségekben kitüntetett figyelmet érdemelnek.

-vörösvértest-aggregáció: A vörösvértestek átmeneti, reverzibilis összetapadása. A mikrocirkulációt súlyosan károsíthatja művi keringés alatt az aggregációs készséget csökkentő albumin hiánya.

-a vörösvértestek nagysága és deformabilitása

#### **3.1.2.4. Szisztémás gyulladással kapcsolatos válasz**

A beteg keringő vére és a szívműtétnél alkalmazott „idegen” anyagok interakciója során fellépő humorális és celluláris válasz. Kialakulásában szerepet játszanak a neutrofil granulociták, a komplement rendszer, a koagulációs faktorok, a kallikrein-kininogén rendszer, vazóaktív anyagok, gyulladással kapcsolatos mediátorok. [3]

### **3.1.3. A neurológiai károsodások diagnózisa**

#### **3.1.3.1. Anamnézis, fizikális vizsgálat**

A beteg anamnézise és fizikális vizsgálata nagy jelentőséggel bír műtétet követően a neurológiai károsodások felismerésében, külön figyelmet szentelve a szívműtött beteg korábbi neurológiai kórtörténetére.

#### **3.1.3.2. Neuropszichiátriai tesztek [4]**

A tesztek során vizsgáljuk: a beteg figyelmét, térbeni és időbeni tájékozottságot, a memóriafunkciókat, az emlékezetet és a beszédértést együttesen. A neuropszichológiai tesztek hasznos segítséget nyújtanak a központi idegrendszeri változások felismerésében, hátrányuk, hogy időigényesek és megterhelhetik a szívműtött beteget.

#### **3.1.3.3. Biokémiai tesztek:**

- protein S100
- neuron specifikus enoláz (NSE) [3]

Központi idegrendszeri károsodások során gyakran vizsgált fehérjék a protein S100 és a neuron specifikus enoláz. Ezen biokémiai tesztek hátránya, hogy nem specifikusak a központi idegrendszeri változásokra és nem jelzik az agyi sérülés helyét.

#### **3.1.3.4. Képképző vizsgálatok:**

- CT, MRI
- Digitális szubtrakciós angiográfia (DSA)
- Transzkraniális Doppler-ultraszonográfia [4]

A képképző vizsgálatok fejlődésével (CT, MRI) a szívműtétet követően a kisebb kiterjedésű eltérések – infarktuszok – is nagy magabiztossággal detektálhatók. Ezen vizsgálatok hátránya az árban és az elérhetőségben rejlik.

#### **3.1.3.5. Elektrofiziológiai vizsgálatok**

- EEG spektrum analízis
- Kiváltott válasz vizsgálatok
  - Vizuális kiváltott válasz (VEP)
  - Akusztikus kiváltott potenciál (BAEP)
  - Szomatoszenzoros kiváltott potenciál (SSEP)
  - Motoros kiváltott válasz (MEP)

Az elektrofiziológiai vizsgálatok hasznosak lehetnek az agyi károsodások kimutatásában és kevésbé terhelik meg a szívműtött beteget. Mindazonáltal ezen vizsgálatok laboratóriumi háttérrel igényelnek és a beteg szállítása fárasztó lehet, különösen a korai posztoperatív időszakban [4].

**3.1.3.6. Fiziológiai tremor vizsgálata (3.2.2. Módszerek, reakcióidő és fiziológiai tremor mérése)**

### 3.2. Szívműtéten átesett betegek kognitív funkcióinak vizsgálata

Célul tűztük ki egy olyan non-invazív elektrofiziológiai módszer alkalmazását, amely a beteget nem terheli, a betegágy mellett elvégezhető és segítségével a neurokognitív funkciók megváltozása objektíven, reprodukálhatóan és összehasonlíthatóan mérhető, valamint a beteg, a szívműtétek paraméterei és az agyi érintettség közötti összefüggések vizsgálhatók.

#### 3.2.1. Beteganyag és módszerek

A fiziológiás tremor mérése során összesen 110 beteget vizsgáltunk meg (életkor: 30-74 év, nem: 76 férfi és 34 nő, 51 beteg on pump műtéten, 9 beteg off pump műtéten esett át, további 25 esetben billentyű műtétet ill. 25 esetben kombinált szívműtétet végeztünk). Az általunk vizsgált betegcsoportban a motoridő  $60,3 \pm 3,1$  perc, az aorta lefogási idő  $51,5 \pm 2,8$  perc volt. A vizsgálatokat a szívműtétet megelőző napon, ill. a szívműtétet követő 3-5. nap egyikén végeztük el. Ezen belül a reakcióidő mérésénél összesen 50 beteget vizsgáltunk meg.

I. Táblázat. A fiziológiás tremor vizsgálata

Nyitott szívműtét	Férfi	Nő	$\Sigma$
Off pump CABG	5 ( $60.2 \pm 3.6$ )	4 ( $58.7 \pm 2.1$ )	9 ( $59.6 \pm 2.2$ )
On pump CABG	39 ( $58.0 \pm 1.1$ )	12 ( $55.3 \pm 2.1$ )	51 ( $57.4 \pm 1.0$ )
Izolált billentyű műtét	11 ( $54.3 \pm 3.9$ )	14 ( $53.7 \pm 2.9$ )	25 ( $54.0 \pm 2.3$ )
Kombinált szívműtét	21 ( $59.9 \pm 1.9$ )	4 ( $53.8 \pm 5.7$ )	25 ( $58.8 \pm 1.9$ )
$\Sigma$	76 ( $58.2 \pm 1.0$ )	34 ( $54.7 \pm 1.6$ )	110 ( $57.1 \pm 0.8$ )

#### 3.2.2. Módszerek, reakcióidő és fiziológiás tremor mérése

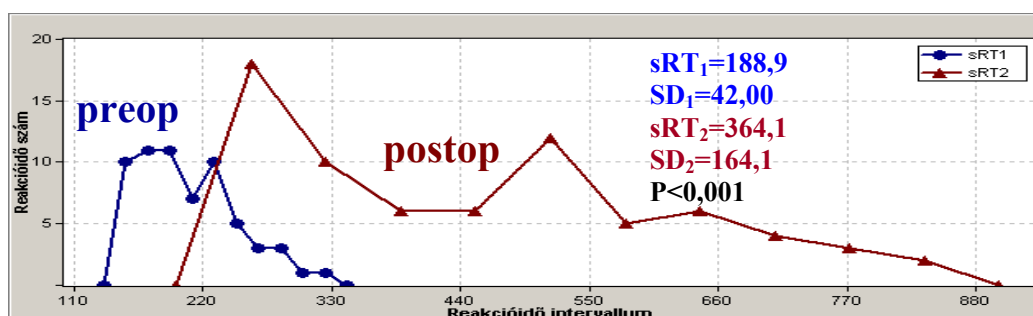
Nemzetközi irodalomban jól ismert a P200 és P300 kognitív kiváltott eseményfüggő válasz (ERP: event related potential) és az ezekkel egyidőben mérhető reakcióidők (sRT: simple Reaction Time, cRT: choice Reaction Time) szoros korrelációja [9-12]. A kognitív

folyamatok méréséhez auditoros ODD-BALL paradigmát alkalmazó ingeradó készüléket fejlesztettünk. Az ingeradó berendezés kétféle random hangingeret szolgáltat az ODD-BALL paradigmának megfelelő sRT (P200) és cRT (P300) méréséhez. A vizsgálat során a beteg a kórteremben vízszintesen fekszik, fülére fülhallgatót helyezünk, domináns kezében tartott készüléken nyomógomb helyezkedik el.

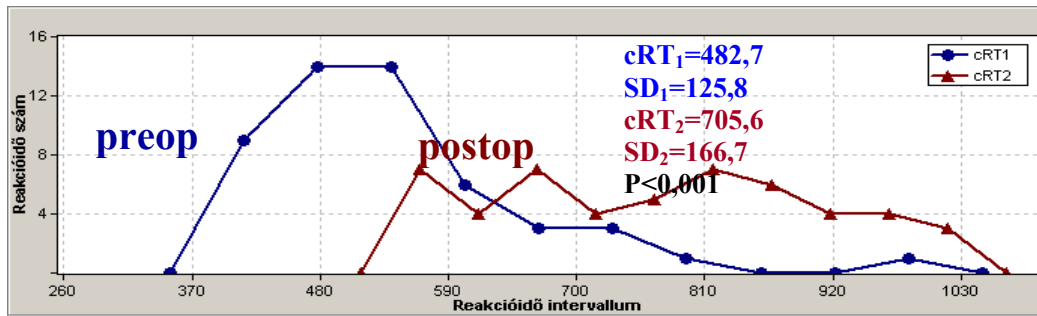
**sRT** (simple reaction time): Randomizált módon 1000 Hz-es, 1 s-os hangingeret jelenítünk meg műtét előtt (sRT1) és műtét után (sRT2). Felkérjük a vizsgált egyént, hogy a hallott hangot a kezében tartott jelzőgomb segítségével szakítsa meg. Az így mért idő az sRT reakcióidőnek felel meg.

**cRT** (choice reaction time): ODD-BALL paradigmával generált kétszeresen random 250 Hz-es hanginger sorozatban elrejtett random „kakukktójásként” megjelenő 1000 Hz-es 25 ms tartamú hangingeret kell felismerni műtét előtt (cRT1) és műtét után (cRT2), és azt jelzőgombbal visszajelezni. Az így statisztikailag értékelhető reakcióidők megjelenése jellemző a kognitív folyamatok megváltozására és segítségével a változások megítélhetők.

A statisztikai kiértékelésre az ún. Mann-Whitney-próbát alkalmaztuk.



6. ábra. 69 éves férfibeteg sRT reakcióidő értékei műtét előtt és műtét után (Mann-Whitney teszt)



7. ábra. 69 éves férfi beteg cRT reakcióidő értékei műtét előtt és műtét után (Mann-Whiney teszt)

A reakcióidőkkel párhuzamosan mértük meg a betegek fiziológiás tremorát is. A fiziológiás tremor az oszcillatórikus mozgásszabályozás egyik indikátora, mely a motoros szabályzókörokon keresztül az agykéreg nagy területét involválva szabályozza a mozgáskoordinációt. Megjelenésében két meghatározott oszcillációs hatás szerepel. Az első a 8-12 Hz-es központi idegrendszerből származó neuronális oszcilláció. Ez az oszcillációs jel keveredik (összegződik) egy szabálytalanul fluktuáló széles spektrumú frekvenciával a 0-15 Hz-es tartományban, mely a test statikus tartását szabályozza annak tömege függvényében a gravitációs térben. A fiziológiás tremor kialakulásának mechanizmusai [13-15]:

- Mechanikai-reflex oszcilláció

- az adott testrész tehetetlensége, merevsége, rugalmassága
- érző reflexek, spinalis reflexek

- Centrális oszcilláció

- a motoneuronok 8-12 Hz-en történő oszcillációja
- a motoneuronok oszcillációját befolyásoló legfontosabb központi idegrendszeri struktúrák: cortex, talamusz, oliva inferior, globus pallidus, gerincvelő

A 8-12 Hz-es tremor oszcilláció nagy valószínűséggel a központi idegrendszer talamikus magjaiban keletkezik, melyek működése a kortex felügyelete alatt áll. A pontos meghatározása ezen oszcillátoroknak ma még nem ismert. A fiziológiás tremort a

továbbfejlesztett Tremor Analyser (type: Kellényi T 994-3) műszerünk segítségével mértük. Szenzorként miniatűr (ADXL 320 JPC) jelű Analog Device gyártmányú kétdimenziós accelerometert használtunk. A digitalizált anyagot PC-n rögzítettük és fast Fourier transzformációval (FFT) frekvencia és spektrum teljesítmény számítását végeztünk. Az 1-4 Hz, 4-8 Hz és 8-12 Hz frekvenciatartományokhoz tartozó teljesítmény integrálokat vizsgáltuk és hasonlítottuk össze szívűmütét előtt és után. Ezt követően képeztük az alacsony és a magas frekvencia spektrumok arányait:

LowsRT1 =  $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$  frekvencia tartományok szívűmütét előtt

LowsRT2 =  $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$  frekvencia tartományok szívűmütét után

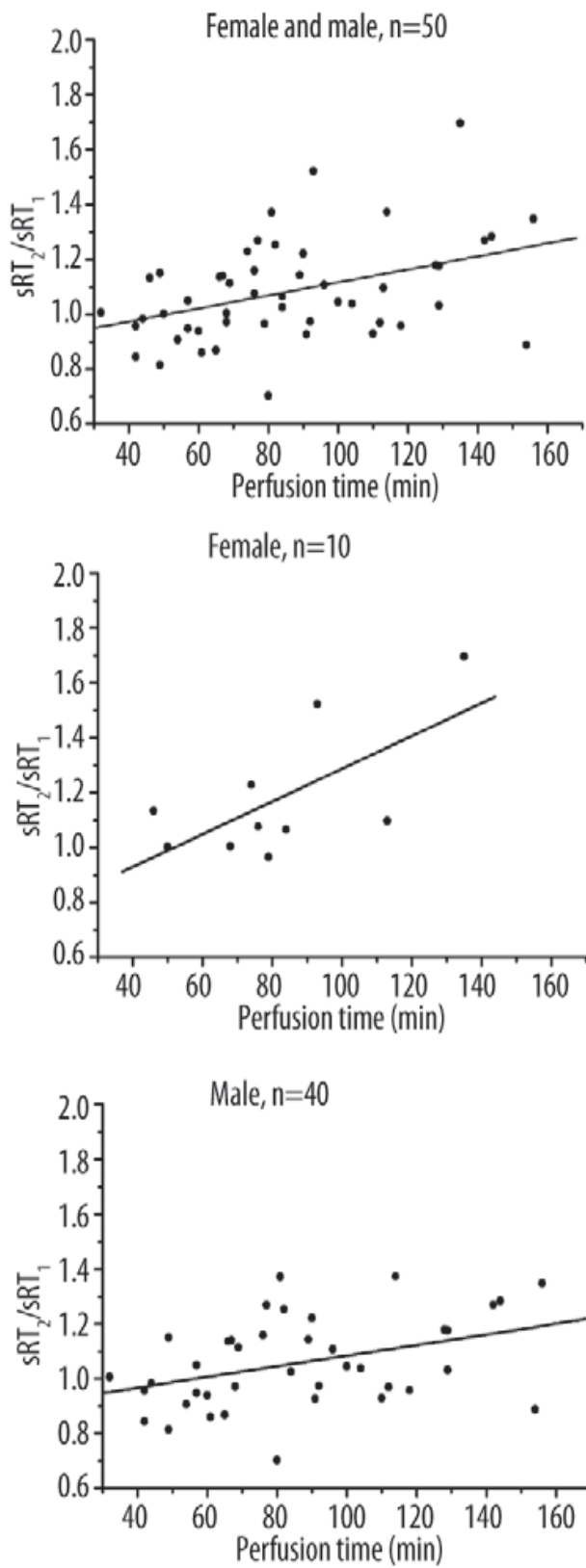
LowcRT1 =  $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$  frekvencia tartományok szívűmütét előtt

LowcRT2 =  $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$  frekvencia tartományok szívűmütét után

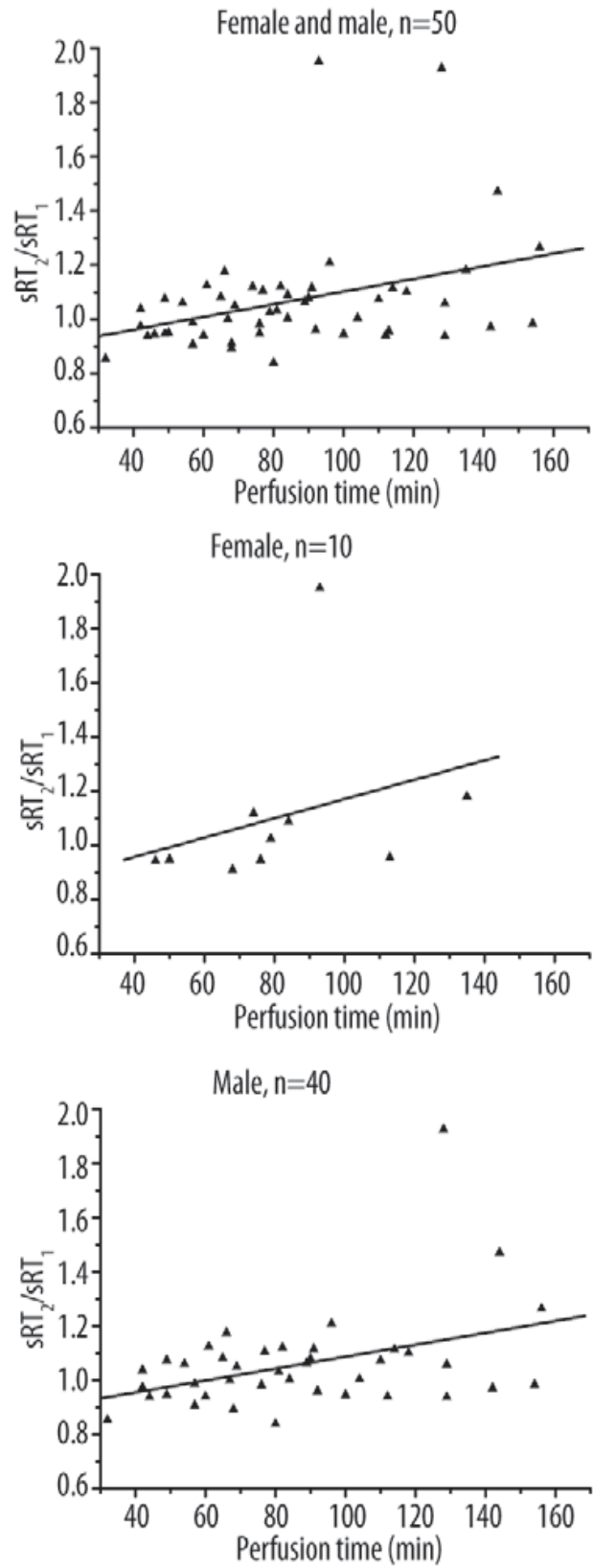
Az eredményeket a Wilcoxon-teszt segítségével értékeltük.

### 3.4. Eredmények

A



B

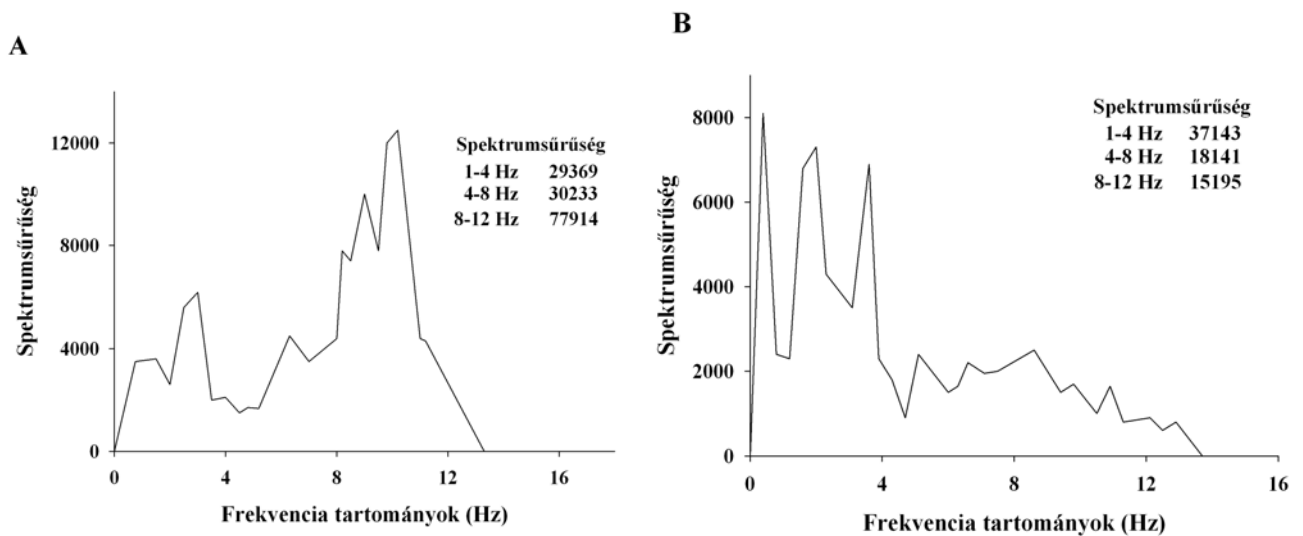


8. ábra. A:  $sRT_2/sRT_1$  arány a motoridő függvényében, B:  $cRT_2/cRT_1$  arány a motoridő függvényében



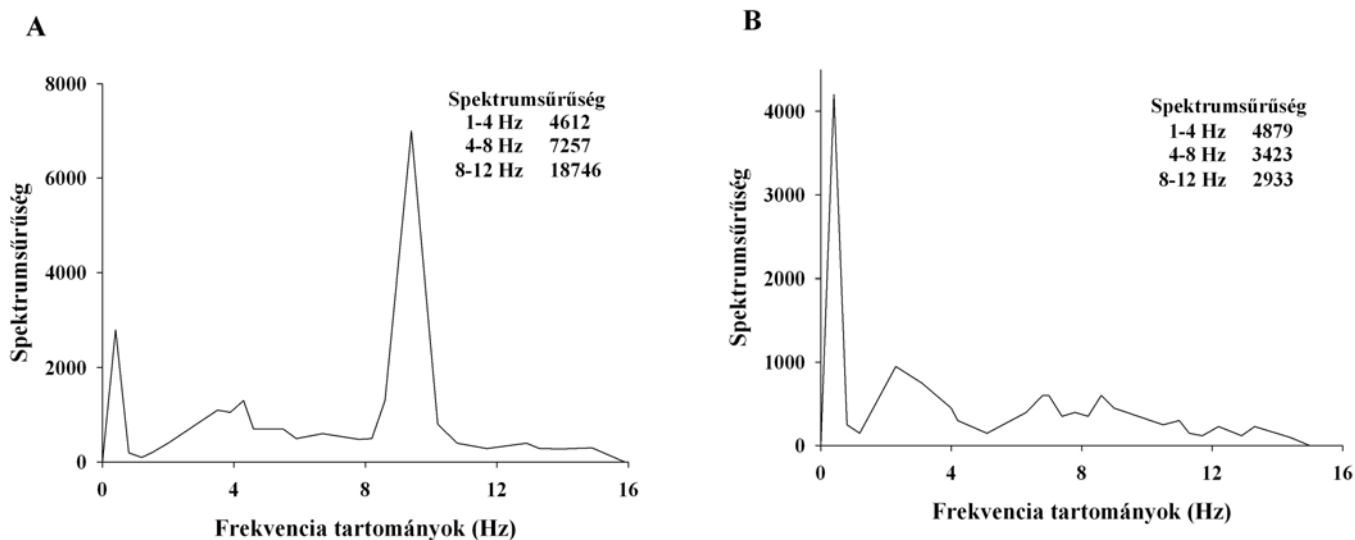
Vizsgálatainkban a reakcióidők között szívűtét előtt (sRT: 208±54 s, cRT: 369±59 s) és után (sRT: 229±67 s, cRT: 392±105 s) nem találtunk szignifikáns különbséget. Ezt magyarázhatja az inhomogén betegpopuláció és a központi idegrendszeri károsodások multifaktoriális eredete. Az sRT, cRT reakcióidők megnyúlása és a motoridő között pozitív korreláció igazolódott, a nők esetén ez a megnyúlás kifejezettebb volt.

A fiziologiás tremor vizsgálata során a 8-12 Hz központi idegrendszeri oszcilláció szignifikánsan lecsökkent és a mélyebb frekvencia tartományok irányába tolódott el



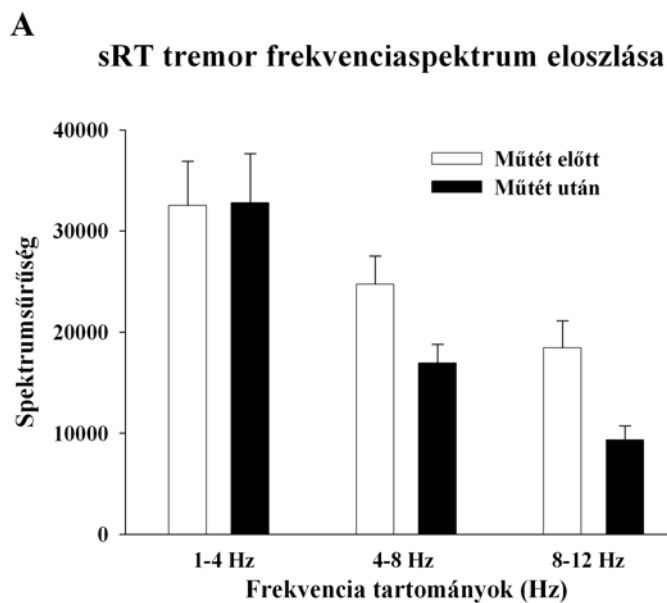
**9. ábra.** 65 éves AVR műtéten átesett beteg sRT tremora szívűtét előtt (A) és után (B)

Az ábrákon egy 65 éves aorta műbillentyű implantációon átesett beteg sRT tremor frekvencia spektrum eloszlása látható. A 8-12 Hz frekvencia tartományban levő csúcs (centrális oszcilláció) a műtétet követően eltűnt.

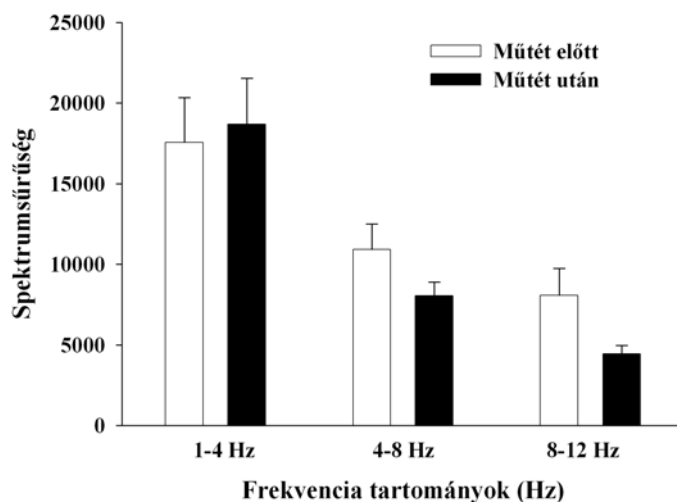


10. ábra. 47 éves kombinált szívűtéten átesett beteg cRT tremora szívűtét előtt (A) és után (B)

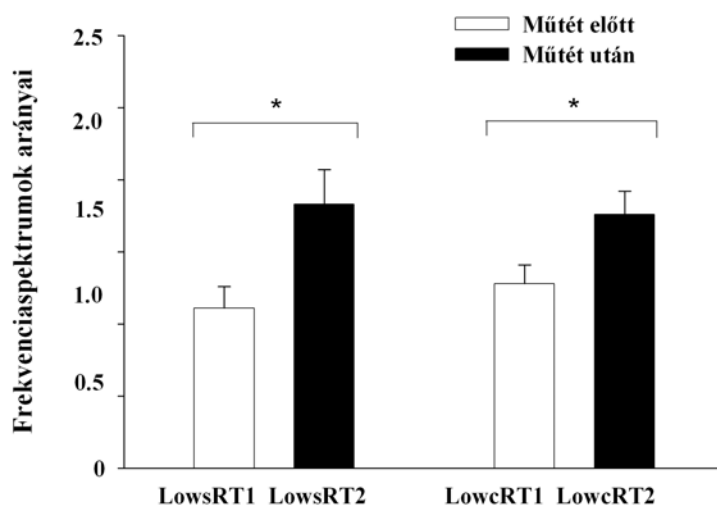
Az ábrákon egy 47 éves kombinált szívűtéten átesett beteg cRT tremor frekvencia spektrum eloszlása látható. A központi idegrendszeri oszcilláció az agyi károsodás következményeként a műtétet követően nem látható.



**B** cRT tremor frekvenciaspektrum eloszlása



**C** Frekvenciaspektrum eltolódás



11. ábra. Az A és B ábrán az sRT és cRT tremor frekvencia spektrum eloszlása látható műtét előtt és után.

A C ábrán pedig az alacsony és magas frekvencia spektrumok arányai figyelhetőek meg.

Mind az sRT és cRT tremor arányai esetén szignifikáns emelkedés figyelhető meg, melyet a 8-12 Hz centrális oszcilláció csökkenése magyaráz. A 8-12 Hz központi idegrendszeri oszcilláció lecsökkent és a mélyebb frekvencia tartományok irányába tolódott el (low sRT1:  $1.11 \pm 0.145$  vs low sRT2:  $1,74 \pm 0.22$ ,  $p < 0.008$ ; low cRT1:  $1.28 \pm 0.13$  vs low cRT2:  $1.76 \pm 0.16$ ,

$p < 0.006$ ). A fiziológiás tremor változása és az aorta lefogási idő között azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést (lowsRT:  $r = 0.06$ ,  $p < 0.53$ ; lowcRT:  $r = 0.10$ ,  $p < 0.31$ ).

### 3.5. Megbeszélés

A szívműtéteket követő központi idegrendszeri károsodások jelensége az első szív-tüdő motorok kifejlesztése (1952) óta ismert, és mind a mai napig a műtétek fontos komplikációja maradt [16]. A legfontosabb okok között megemlíthetjük a makro –és mikroembolizációt, hipoperfúziót és a szisztémás gyulladással választ [17-18]. **Vizsgálataink során kifejlesztettünk egy mérőműszert, amely a kórteremben betegágy mellett 15-20 percen belül elvégezhető mérést tesz lehetővé a beteg jelentősebb terhelése nélkül, és ehhez nincs szükség speciális EEG laboratóriumi háttérre.**

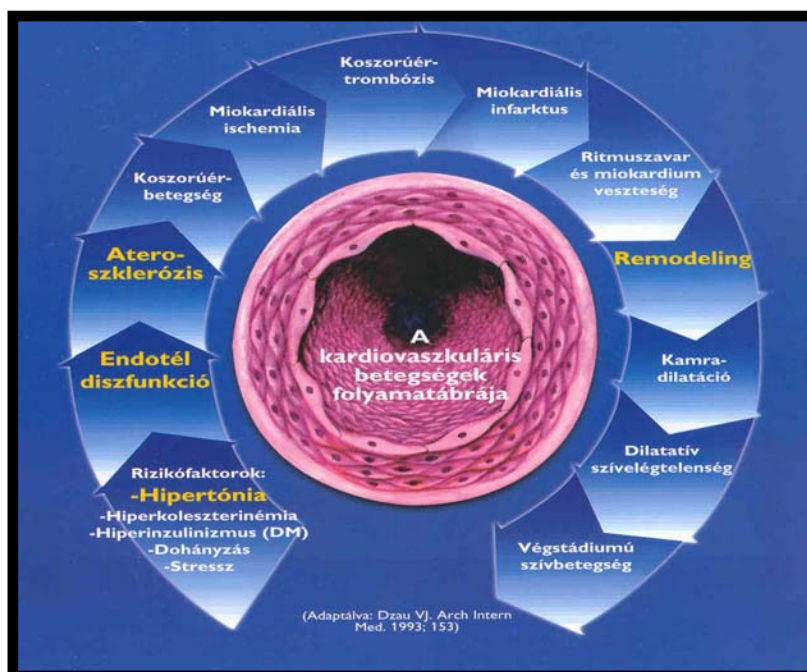
Vizsgálatainkban a reakcióidő (sRT, cRT) a műtétet követően nem növekedett szignifikánsan. Ennek magyarázatául szolgálhat az alacsony betegszám, az inhomogén betegpopuláció és az agyi károsodások multifaktoriális eredete. Az sRT, cRT reakcióidők megnyúlása és a motoridő között pozitív korreláció igazolódott, a nők esetén ez a megnyúlás kifejezettebb volt. A fiziológiás tremor frekvencia spektruma megváltozott, a 8-12 Hz-es központi idegrendszeri oszcilláció lecsökkent és a mélyebb frekvenciák irányába tolódott mind az sRT tremor, mind a cRT tremor esetében. Irodalmi adatok szerint a szívműtét után egy héttel 60-80%-ban fordulnak elő neurokognitív funkciózavarok, melyek a szívműtét után egy évvel 25-30%-ra csökkennek [19-21]. Céljaink között szerepel a betegek hosszú távú utánkötése, a reakcióidő és a fiziológiás tremor megváltozásának időbeli vizsgálata. Tervezzük a későbbiek során a méréseink neuropszichológiai tesztekkel történő kiegészítését, hogy ezáltal komplex képet kapjunk a szívműtétet követő neurokognitív funkciózavarokról és azok pontosabb lokalizációjáról, mindezzel segítve a neurológiai rehabilitációs szemlélet kiszélesítését az életminőség megtartása érdekében.

## **4. AZ ARTÉRIÁS STIFFNESS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA IGAZOLT KOSZORÚÉRBETEGEKEN, VALAMINT A VASZKULÁRIS BIOMARKER - ASZIMMETRIKUS DIMETILARGININ (ADMA) - VÁLTOZÁSA SZÍVMŰTÉTEK SORÁN**

### **4.1. Bevezetés**

#### **4.1.1. Endotél diszfunkció**

A szív- és érrendszeri megbetegedések és következményeik évente több millió halálesetért tehető felelőssé világszerte. A mai orvosi álláspont szerint a kardiovaszkuláris szövődmények – melyek hazánkban a vezető halálokat képezik – kialakulásának hátterében döntő többségében az ateroszklerózis (AS) folyamata húzódik. Az érlemezés olyan szisztémás megbetegedés, mely a szervezet teljes artériás rendszerét érinti, és a folyamat végeredményét tekintve súlyos következményekkel jár – ide tartozik a szívinfarktus, a stroke, a végtagi erek betegsége ill. elzáródása. Az atherosclerosis igen hosszú tünetmentes, „lappangási” időszak után manifesztálódik. A megbetegedések 30%-ában az első tünet sajnos egyben az utolsó is, és már a végzetes következménnyel szembesülünk. A nem fatális következményeket pedig megszüntetni, meggyógyítani nem lehet, legfeljebb a progressziót tudjuk lassítani, esetleg időlegesen megállítani az időben megkezdett komplex kezeléssel. A prevenció szempontjából tehát kulcsfontosságú az ateroszklerózis jelenlétének minél előbbi igazolása.



12. ábra. A kardiovaszkuláris betegségek folyamatábrája a végstádiumú szívelégtelenség kialakulásáig

Mai ismereteink szerint az érlemezés kialakulásának első fázisa az ér egyetlen sejtrétegét alkotó endotél kóros működése [22]. Az endotél döntő szerepet játszik az értónus és érstruktúra fenntartásában, ezáltal a vérnyomás szabályozásában. Az egyik legfontosabb endotélből származó vazoaktív mediátor a nitrogén-monoxid (NO). Ismert, hogy az endotél dependens vazodilatáció NO-függő folyamat. Az endotél diszfunkció (ED) leginkább az endotél dependens vazodilatáció zavaraként definiálható, amely a teljes perifériás rezisztencia (TPR) emelkedéséhez vezet [23, 24]. Kialakulásában fontos tényező lehet a csökkent NO-szintézis éppúgy, mint a pro-és antikoaguláns mediátorok egyensúlyának eltolódása, a proliferatív és antiproliferatív szubsztanciák egyensúlyzavara, valamint a sejt oxidoredukciós folyamatainak károsodása. Mindazonáltal az ED-ban feltehetően szerepet játszanak az endotél leukocitákkal, trombocitákkal és egyéb szabályozó anyagokkal kapcsolatos interakcióinak anomáliái. A gyulladás nagy jelentőséggel bír az endotél diszfunkció kialakulásában, de a pontos kapcsolat az inflammáció és az ED között ma még nem pontosan ismert [23].

#### **4.2. Az artériás stiffness paraméterek (PWVao, AIXao) klinikai vizsgálata és jelentősége az iszkémiás szívbetegségek prognózisának megítélésében**

Az artériás stiffness, másképpen érfali merevség, "érfali rugalmasságvesztés" az érlelmeszesedést megelőzően jelentkezik, és megjelenése egyben az érlelmeszesedés rizikófaktorának tekinthető [25]. Az artériás stiffness jellemző paramétereinek ismerete az ateroszklerózis legkorábbi stádiumának kimutatását, az endotél diszfunkció diagnosztizálását teszi lehetővé. Így az artériás érfali merevség megállapítása nem csak a klinikai esetekben, hanem a tünet- és panaszmentes betegeknél is hasznos és célszerű [26]. Az artériás stiffness fokozódása, és ennek non-invazíve mérhető jellemzői, mint az augmentációs index (AIX) növekedése és a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) emelkedése megelőzi az érlelmeszesedés megjelenését és ezek a paraméterek erős, önálló, a klasszikus rizikófaktoroktól független előrejelzői az ateroszklerózis okozta kardiovaszkuláris betegségeknek [27].

Az aorta pulzushullám-terjedési sebességét ( $v$ ) úgy kaphatjuk meg, hogy az aortába ejektált szisztolés volumen keltette pulzushullámnak két pont (legismertebb módon az artéria carotis és az artéria femoralis) közötti utazási idejét ( $t$ ) határozzuk meg, majd megmérjük a mérési pontok közötti távolságot ( $s$ ). A  $v=s/t$  képletbe behelyettesítve kiszámolhatjuk a PWV-t, m/sec értékben. A PWV a humán aortában az aortafal strukturális károsodásától függően 5-15 m/sec közötti értékű. Az aorta PWV bizonyítottan önálló, független előrejelzője a kardiovaszkuláris eredetű halálozásnak [28, 29].

Az augmentációs index (AIX) alatt az artériás pulzushullámon látható két szisztolés hullámcsúcs, azaz az ejekció okozta direkt (korai szisztolés) hullám (P1) és a második, a visszaverődött (késői szisztolés) hullám (P2) amplitúdója közötti különbségének a pulzusnyomás (PP) százalékában kifejezett arányát értjük, képletben kifejezve:  $AIX = (P2 - P1 / PP) \times 100$ .

Az AIX értékét az artériák rugalmassága mellett elsősorban a rezisztencia erek (kisartériák, arteriolák) aktuális perifériás vaszkuláris rezisztenciája (TPR) határozza meg. Minél alacsonyabb a TPR, annál alacsonyabb az AIX, és fordítva. Az augmentációs index a klasszikus rizikófaktoroktól függetlenül is rendelkezik prognosztikus erővel, tehát akár azok hiányában is a kardiovaszkuláris eseményeknek előjelzője [30, 31]. Klinikánkon az artériás stiffness paraméterek mérését egy oszcillometriás eszköz, az Arteriográf segítségével végeztük. **Vizsgálataink során összehasonlítottuk az artériás stiffness paramétereket igazolt koszorúérbetegeken egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva.**

#### 4.2.1. Beteganyag és módszerek

Méréseinket 40 koronarográfiával igazolt iszkémiás szívbetegeken, valamint kor és nem szerint illesztett 40 egészséges önkéntesen végeztük. A mérések oszcillometriás elven működő Arteriográfval történtek.

II. Táblázat: Kontroll és ISZB-s betegek klinikai jellemzői

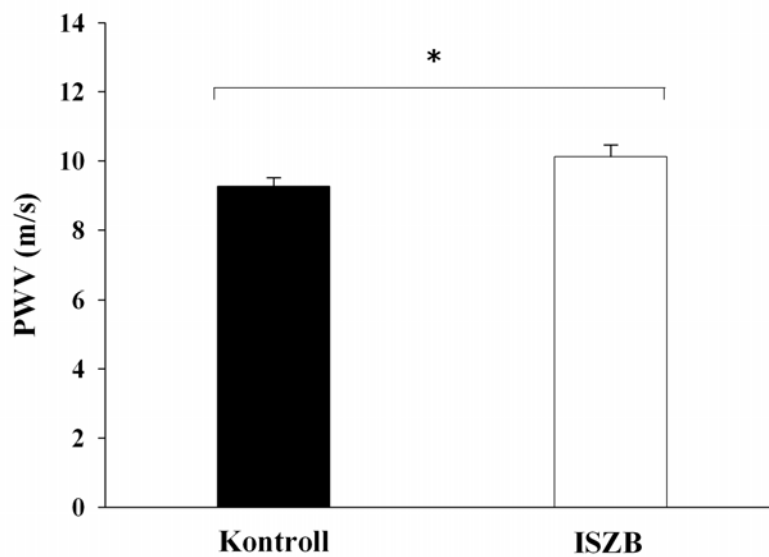
	Kontroll (40)	ISZB (40)	p
Életkor	63,8±12,4	63,9±12,4	0,970
Nem, n (%)	15 (38)	15 (38)	1,000
Testsúly (kg)	76,1±13,2	76,9±16,8	0,810
Testmagasság (cm)	165,8±10,4	166,3±9,8	0,830
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,6±3,4	27,7±4,9	0,911
Dohányzás, n (%)	4 (10)	9 (23)	0,130
SBP (Hgmm)	138±17	132±24	0,226
DBP (Hgmm)	80±10	77±13	0,292
MAP (Hgmm)	99±11	95±16	0,198
Szívfrekvencia (1/perc)	74±8	71±14	0,206

SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás, MAP: artériás középnyomás

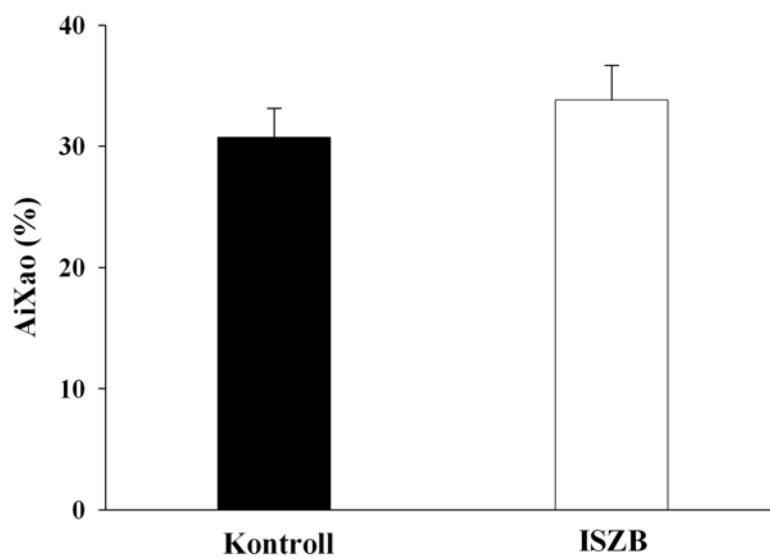


#### 4.2.2. Eredmények

Az Arteriográffal mért artériás stiffness paraméterek esetében az ISZB-s csoportban szignifikánsan magasabb PWV-t mértünk a kontroll csoporthoz viszonyítva ( $10,11 \pm 0,35$  m/s vs  $9,27 \pm 0,25$  m/s,  $p < 0,05$ ) (13. ábra), míg az augmentációs index esetén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ( $33,80 \pm 2,87$  % vs  $30,7 \pm 2,43$  %,  $p = 0,424$ ) (14. ábra).



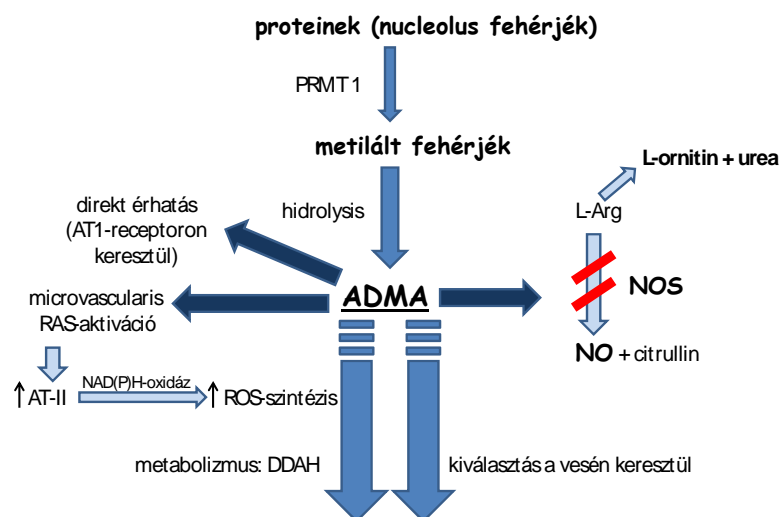
13. ábra. Pulzushullám terjedési sebesség a kontroll és ISZB-s csoport között



14. ábra. Augmentációs index a kontroll és ISZB-s csoport között

### 4.3. Aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA)

Az irodalmi adatok szerint a NO-szintáz (NOS) endogén kompetitív inhibitorai az ateroszklerózis során felelősek lehetnek a károsodott vazodilatáció kialakulásáért. A főleg metilált arginin-reziduumokat tartalmazó aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) a NO-szintáz enzim endogén kompetitív inhibitora, így koncentrációja közvetve a NO-szintézis mértékét jelzi. Az ADMA szintézisét a protein arginin metiltransferáz (PRMT-I) enzim végzi, lebontásában főleg a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (DDAH) játszik szerepet [32-34].



15. ábra. Az aszimmetrikus dimetilarginin szintézise és metabolizmusa (PRMT: protein arginin metiltransferáz, DDAH: dimetilarginin dimetilaminohidroláz, NOS: nitrogén-monoxid szintáz)

Az ADMA tehát a vaszkuláris diszfunkció markere és független rizikófaktora a major kardiovaszkuláris eseményeknek. Irodalmi adatok szerint az ADMA az ateroszklerózishoz és következményeihez vezető folyamatok kulcsszereplője, emelkedett szintje mind a klasszikus rizikófaktorok megléte esetén, mind a kardiovaszkuláris biomarkerek emelkedése esetén

kimutatható [23]. A fokozott képződés, vagy csökkent lebomlás miatt felhalmozódó ADMA gátolja a nitrogén-monoxid termelést, károsítja az endotél funkciót, emeli a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát [35] és gyorsítja a kardiovaszkuláris betegségek progresszióját. Mindezek mellett az ADMA fontos szerepet játszik az endoteliális sejtmozgás szabályozásában, így emelkedett koncentrációja károsíthatja az angiogenezist [36] és a vaszkuláris repair folyamatot [37]. Az utóbbi években nagy figyelmet kapott az ADMA koronária betegségek patogenezisében betöltött szerepe. Számos tanulmány igazolja, hogy az emelkedett ADMA plazma koncentráció összefüggésben van a krónikus szívelégtelenség kialakulásával. Stabil anginában, rekurrens vazospasztikus anginában szenvedő, valamint akut miokardiális infarktuson átesett betegek esetén a rizikófaktorok számának növekedésével párhuzamosan nő az ADMA plazma koncentrációja is. Irodalmi adatok szerint akut koronária szindrómában szenvedő betegeknél magasabb plazma ADMA koncentrációt mértek [38, 39]. Mindezekon túl irodalmi adatok szólnak amellett, hogy az emelkedett ADMA koncentráció független előrejelzője a kardiovaszkuláris eseményeknek perkután koronária intervención átesett betegekben [40]. Kutatásaink alapján igazolt koszorúér betegeknél stent implantációt követően már 1 órán belül szignifikánsan csökkent a plazma ADMA koncentrációja és a későbbiek során is ezen alacsony szinten maradt [41].

Ismert, hogy a koronária bypass (CABG) műtét során alkalmazott extrakorporális keringés szisztémás gyulladást generál, mely szerepet játszik a posztoperatív morbiditás és mortalitás kialakulásában [42]. A gyulladás kialakulásában kulcsszerepet játszik a komplement aktiváció, vazokonstrikció, fokozott vaszkuláris permeabilitás, neutrofil leukocita aktiváció [43, 44]. A kétféle műtéti technikában (off pump és on pump), valamint a szisztémás és lokális gyulladással válaszreakcióban rejlő esetleges különbségek az endotél diszfunkciós markerek tekintetében azonban még nem képezte tudományos vizsgálat tárgyát.

**Vizsgálatunk során szeretnénk volna nyomon követni off pump és on pump CABG műtéten átesett betegeknél az ADMA plazma koncentráció változását.**

#### **4.3.1. Beteganyag és módszerek**

41 CABG műtéten átesett beteget vontunk be a vizsgálatunkba. 20 beteg on pump műtéten esett át a PTE Szívgyógyászati Klinikán, 21 beteg esetén off pump műtét történt a Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztályán.

**III. Táblázat. Off pump és on pump műtéten átesett betegek klinikai jellemzői**

	<b>Off pump (n=21)</b>	<b>On pump (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Életkor</b>	<b>65±10</b>	<b>62±10</b>	<b>0,383</b>
<b>Nem, n (%)</b>	<b>16 (76)</b>	<b>13 (65)</b>	<b>0,431</b>
<b>LDL (mmol/l)</b>	<b>2,13±0,90</b>	<b>2,34±0,73</b>	<b>0,491</b>
<b>Fibrinogén (g/l)</b>	<b>4,19±1,42</b>	<b>4,11±1,08</b>	<b>0,859</b>
<b>hsCRP (mg/l)</b>	<b>13,70±15,35</b>	<b>4,79±5,91</b>	<b>0,025</b>
<b>Leukocita (G/l)</b>	<b>7,38±2,35</b>	<b>6,26±1,92</b>	<b>0,117</b>
<b>Neutrofil granulocita (%)</b>	<b>59,02±14,88</b>	<b>60,69±6,60</b>	<b>0,652</b>
<b>Homocisztein (µmol/l)</b>	<b>13,83±3,42</b>	<b>19,27±9,74</b>	<b>0,188</b>
<b>Kreatinin (µmol/l)</b>	<b>99±14,91</b>	<b>78,75±23,05</b>	<b>0,003</b>
<b>HgbA1c</b>	<b>6,78±1,40</b>	<b>6,55±1,83</b>	<b>0,693</b>

ADMA, l-arginin és szimmetrikus dimetilarginin (SDMA) koncentráció mérését végeztük el folyadék kromatográfia-tandem mass spektrometria segítségével a sinus coronariusból (S) és a perifériáról (P) vett vérmintákon. A méréseket a szívűtét előtti 24 órában, 3 alkalommal műtét alatt és a postoperatív 1. és 5. napon végeztük, minden alkalommal 7 ml vért vettünk feldolgozás céljából. Off pump CABG műtét esetén a szívűtét kezdetekor az anasztomózisok felvarrása előtt, az 1. vérvétel után 20-30 perccel, majd a műtét végén az anasztomózisok felvarrása után. On pump műtét esetén a mintákat a szívűtét kezdetén az

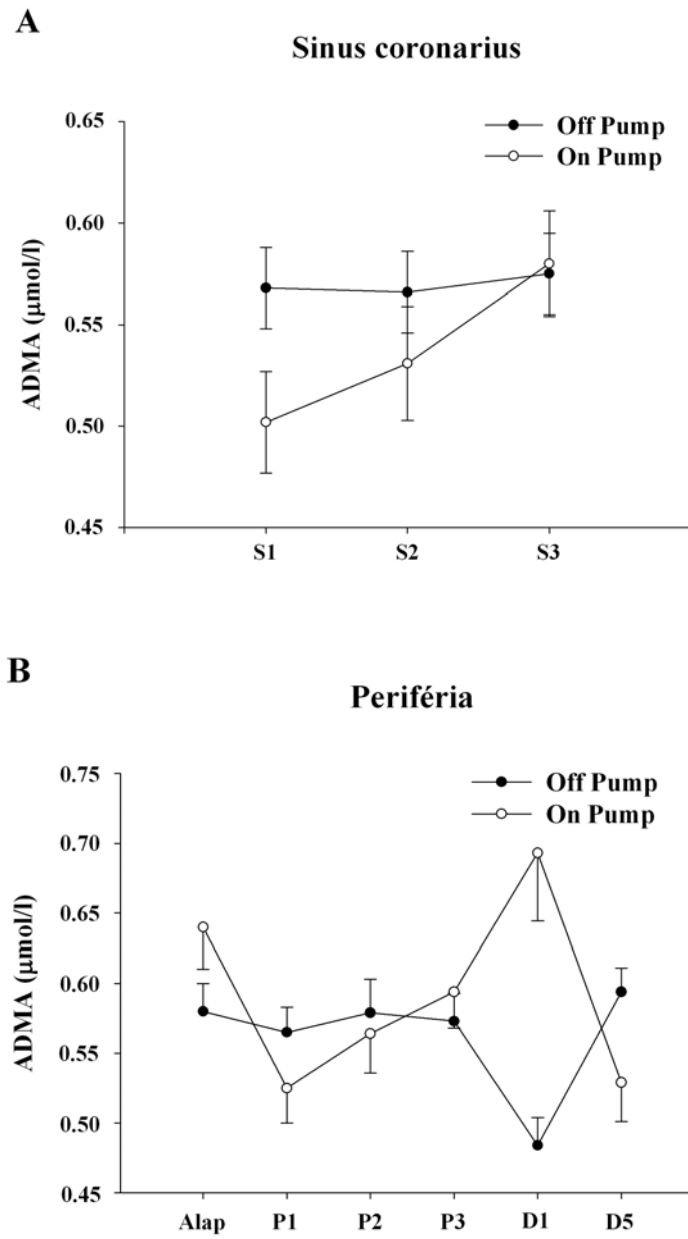
aortalefogás előtt, az aortalefogás alatt, majd az anasztomózisok felvarrása után nyertük a betegektől. Meghatároztuk a perifériás vér ADMA, l-arginin és SDMA koncentrációját a műtétet követő 1. illetve 5. napon is.

A levett mintákat EDTA-s kémcsőben fél órán belül lecentrifugáltuk (3 perc, 3000 fordulat), majd  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a vizsgálatokig. A plazma l-arginin, SDMA és ADMA szintjének meghatározását folyadék kromatográfia tandem-mass spektrometriával (LC-MS-MS) végeztük. ANOVA statisztikai analízist alkalmaztunk a mérési eredmények csoporton belüli és csoportok közötti összehasonlítására. Szükség esetén Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztunk.

#### **4.3.2. Eredmények**

Laboratóriumi paraméterek esetében az off pump műtéten átesett betegeinknél szignifikánsan magasabb hsCRP és kreatinin szintet mértünk az on pump betegekhez viszonyítva. Off pump CABG műtéten átesett betegek esetén a szignifikánsan hosszabb műtéti időt ( $140,3\pm 5,59$  perc vs  $225,95\pm 12,88$  perc,  $p<0,001$ ) és S1-S3 (szívműtét alatt első és utolsó mintavétel között) időt ( $63,7\pm 3,99$  perc vs  $148,57\pm 12,07$  perc,  $p<0,001$ ) találtunk.

Az off pump műtétek alatt az ADMA szint változatlan maradt a sinus coronariusban ( $F=0,416$ ,  $p<0,685$ ) és a periférián egyaránt ( $F=0,574$ ,  $p<0,562$ ). Az on pump műtéteknél az ADMA szignifikánsan megemelkedett mind a sinus coronariusban ( $F=14,751$ ,  $p<0,001$ ) és a periférián ( $F=30,738$ ,  $p<0,001$ ). Így a két csoportot összehasonlítva szignifikáns különbség volt a két görbe lefutása között ( $F=6,99$ ,  $p<0,002$ ) (16. ábra).



16. ábra. ADMA plazma koncentráció változása a sinus coronariusban (A) és a periférián (B)

#### 4.4. Megbeszélés

Irodalmi adatok arra utalnak, hogy a CABG műtét során használt szív-tüdő motor, az extrakorporális keringés nem fiziológiás volta hozzájárul a műtétet követő szövődmények kialakulásához, a posztoperatív morbiditás és mortalitás emelkedéséhez [45-47]. A kardiopulmonális bypass következtében aktiválódó polimorfonukleáris sejtek reaktív szabad gyökök képződését facilitálják, valamint fokozzák az adhézios molekulák expresszióját, megteremtve ezáltal a közvetlen kapcsolatot a gyulladós sejtek és az endotél között, így módon növelve a szövetkárosodás és ezáltal a vaszkuláris diszfunkció mértékét [48]. Wan és munkatársai 44 szívműtéten átesett beteget vizsgáltak és azt találták, hogy az off pump betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a komplement aktiváció, a fehérvérsejtek, az IL-8 és IL-10 koncentrációja [49]. Matata és munkatársai on pump szívműtött betegeknél szignifikánsan magasabb lipid hidroperoxid és egyéb oxidatív stressz marker koncentrációt mértek az off pump betegekhez viszonyítva [50].

CABG műtéten átesett betegeinknél vizsgálataink jelentős különbséget mutattak az on-pump illetve off-pump műtéten átesett betegcsoport között az új biokémiai marker, az ADMA plazma koncentrációja tekintetében. Az on pump csoportban az ADMA szívműtét során szignifikánsan megemelkedett a műtét folyamán mind a sinus coronariusban, mind a periférián egyaránt, amíg az off pump csoportban szintje változatlan maradt. Ebben fontos szerepet játszott az extrakorporális keringés által generált szisztémás gyulladós válasz, oxidatív stressz, mely aktiválja a PRMT-1 enzimet és gátolja a DDAH enzim működését fokozva ezáltal az ADMA koncentrációját.

Jelen vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy az ADMA, megbízható markereknek tűnnek a CABG műtét során kialakult ischaemia-reperfúziós károsodások kimutatásában. Az on pump csoportban az ADMA koncentráció szignifikánsan megemelkedett köszönhetően a kardiopulmonális bypass okozta fokozott ischaemia-reperfúziós károsodásnak, a szisztémás

gyulladásos válasz és az oxidatív stressz szerepének. Az off pump csoportban nem tapasztaltunk markáns ADMA változást. A későbbiek során vizsgálatainkat szeretnénk kibővíteni, ezáltal pontosabb képet kapni az ADMA, ACE, ATII és PARP enzimek endotél diszfunkcióban betöltött szerepéről a reperfüziós károsodások és az oxidatív stressz során.



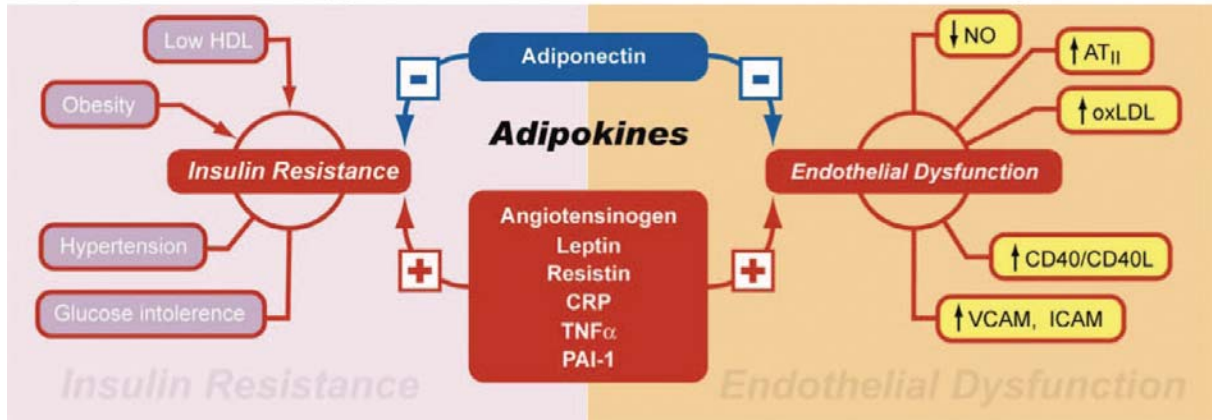
## 5. METABOLIKUS HORMONOK VÁLTOZÁSA SZÍVMŰTÉTEK SORÁN

### 5.1. Bevezetés

A Framingham tanulmány volt az egyik első vizsgálat, mely demonstrálta, hogy az elhízás és a kardiovaszkuláris betegségek között szoros összefüggés mutatható ki [51]. Az elhízás világszerte egyre növekvő mértékben előforduló metabolikus probléma, mely lassan kezdi átvenni a vezető helyét az alultápláltságnak, ill. a különböző fertőző betegségeknek [52]. Az elhízás kialakulásában szerepet játszanak genetikai tényezők, a nagy energiatartalmú ételek fogyasztása ill. a rendszeres fizikai aktivitás hiánya is [52]. Az elhízás emellett tovább növeli egyéb rizikófaktorok kialakulását is: endotél diszfunkció, ateroszklerózis, hipertónia, diabetes mellitus, dislipidémia [53]. Irodalmi adatok igazolják, hogy az elhízás fontos rizikófaktora a kardiovaszkuláris betegségeknek [54, 55].

Maga a zsírszövet egy aktív endokrin és parakrin funkciókkal ellátott szerv, mely nagy mennyiségben szintetizál és bocsát ki különböző hormonokat, enzimeket, citokineket, bioaktív mediátorokat, melyek nemcsak a testsúlyt és az energia háztartást befolyásolják, hanem szerepet játszanak különböző gyulladási folyamatok, fibrinolízis, inzulin rezisztencia és az endotél diszfunkció kialakulásában [52, 56-58]. Újabb tanulmányok szerint az epikardiális zsírszövet által termelt mediátorok károsíthatják az endotél funkciót és koronária ateroszklerózist okozhatnak [59-62]. Payne és munkatársai igazolták, hogy a zsírszöveti mediátorok károsítják a koronária endotél funkciót a NO-szintáz enzim gátlása útján [62].

## Adipokines linking Insulin Resistance to Endothelial Dysfunction



17. ábra. Zsírszöveti mediátorok szerepe az endotél diszfunkció és inzulin rezisztencia kialakulásában [53]

### 5.2. Célkitűzések

Off pump és on pump CABG műtéten átesett betegek metabolikus hormon (ghrelin, leptin, resistin, adiponectin) szintjének változását vizsgáltuk a szívműtét során ill. az azt követő napokban. Vizsgálatunk célja volt továbbá ezen hormonok plazma szintjének összehasonlítása a két műtéti csoport között ill. a sinus coronariusban és a periférián egyaránt. A ghrelin hormon a gyomor fundusában és a hasnyálmirigyben termelődik. Fontos szerepet játszik a gasztrointesztinális sejtproliferációban, az étvágy kialakulásában és a zsírszövet és energiaraktárak szabályozásában. A leptin hormon 90-es években történt felfedezése fokozott figyelmet irányított a zsírszöveti hormonok hatása felé. A leptin stimulálja az endotél sejtek és vázizom sejtek proliferációját, a periférián fokozza a szimpatikus tónust és fontos szerepet játszik az energia felhasználásban és a zsírraktárak szabályozásában [63-65]. A resistinnek - a zsírszövet által termelt hormon – szerepe van az inzulin rezisztencia kialakulásában. Serkenti a simaizomsejt proliferációt, így irodalmi adatok szerint cukorbetegéknél segíti a restenosis kialakulását [66]. Az adiponectin – szintén zsírszövet által termelt hormon – fontos szerepet játszik az inzulin érzékenység szabályozásában. Obezitásban és koronária betegekénél alacsonyabb adiponectin koncentrációt mértek [60], ezért feltételezik, hogy az adiponectinnek – ellentétben a többi hormonnal – védő hatása van az ateroszklerózis folyamatában [53].

### 5.3. Beteganyag és módszerek

35 CABG műtéten átesett beteget vontunk be a vizsgálatunkba. 16 beteg on pump műtéten esett át a PTE Szívgyógyászati Klinikán, 19 beteg esetén off pump műtét történt a Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztályán.

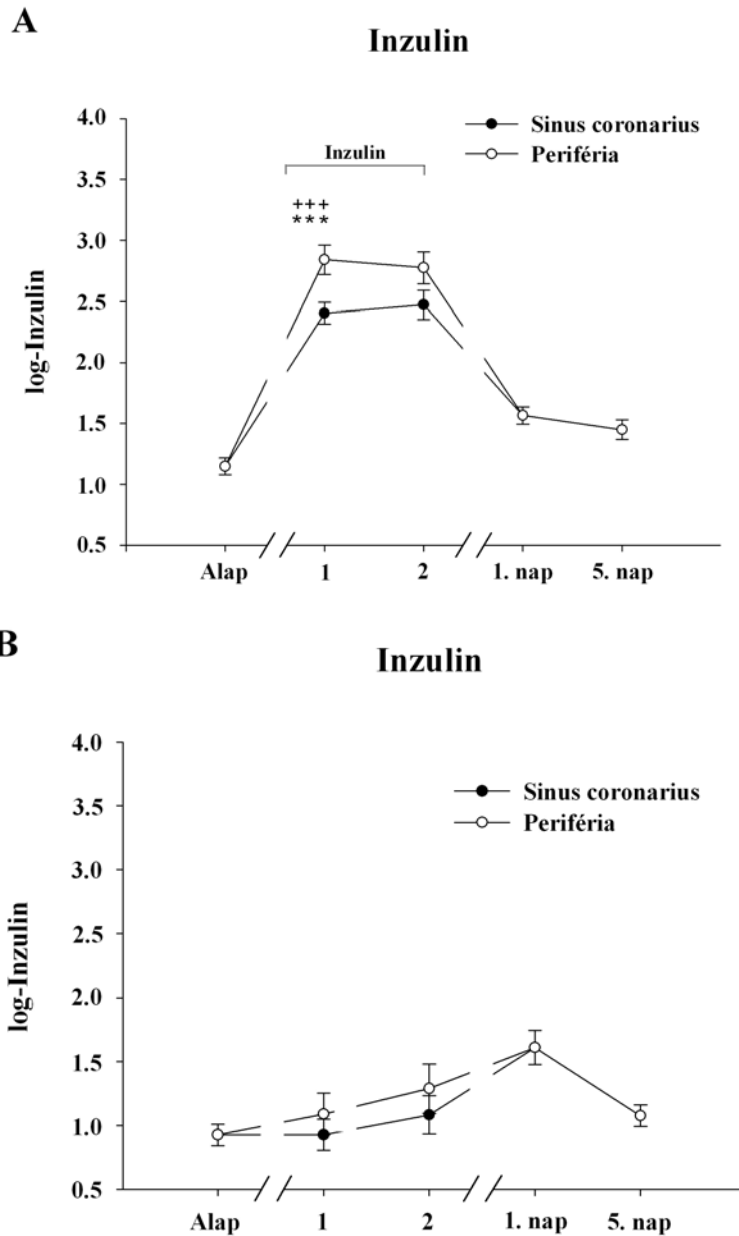
IV. Táblázat. Off pump és on pump CABG műtéten átesett betegek klinikai paramétere

	On pump (n=16)	Off pump (n=19)	p
Életkor	62±10	63±10	0.734
Férfi, n (%)	10 (63)	16 (84)	0.143
Diabetes mellitus, n (%)	6 (37)	4 (21)	0.283
Orális antidiabetikumok, n (%)	1 (6)	1 (5)	0.900
Inzulin, n (%)	5 (31)	3 (16)	0.278
Dohányzás, n (%)	3 (19)	4 (21)	0.865
Hipertónia, n (%)	16 (100)	17 (90)	0.181
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	30.50±4.58	28.15±4.18	0.123
LDL (mmol/l)	2.38±0.77	2.11±0.88	0.389
Fibrinogén (g/l)	4.34±0.98	4.33±1.36	0.984
hsCRP (mg/l)	5.06±6.38	14.40±15.58	0.034
Leukocita (G/l)	6.01±1.87	7.40±2.32	0.082
Neutrofil granulocita (%)	61.63±6.86	59.11±14.51	0.530
Homocisztein (µmol/l)	22.08±12.77	13.26±3.97	0.115
Kreatinin (µmol/l)	79.56±24.63	100.06±15.81	0.006
EF (%)	55.5±5.9	58.9±10.8	0.263
Hőmérséklet (°C)	35.4±0.4	35.2±1.0	0.382
Gyógyszeres kezelés			
Nitrát	5 (31%)	6 (32)	0.983
Statin	10 (63%)	18 (95)	0.212
ACE-gátló	10 (63%)	16 (84)	0.817
Béta-blockoló	13 (81%)	13 (68)	0.387
Aspirin	4 (25%)	13 (68)	0.067

Az ON pump CABG műtéten átesett betegek a műtét során glükóz-inzulin-kálium infúziót (GIK) kaptak. A plazma glükóz szintet óránként monitoroztuk (cél: 5-10 mmol/l). Ghrelin, leptin, resistin és adiponectin plazma koncentráció mérését végeztük el a sinus coronariusból és a perifériából vett mintákon (7 ml vér minden alkalommal). A méréseket a műtét előtti 24 órában, műtét alatt 2 alkalommal és a posztoperatív 1. és 5. napon végeztük el. Off pump műtétek során a mintavétel az anasztomózisok felvarrása előtt és után történt, on pump műtéteknél pedig az aortalefogás előtt és az anasztomózisok felvarrása után, de még a motoridő alatt történt. A levett mintákat EDTA-s kémcsőben fél órán belül lecentrifugáltuk (3 perc, 3000 fordulat), majd  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a vizsgálatokig. A plazma inzulin, leptin, resistin, adiponectin meghatározása ELISA segítségével, a ghrelin koncentráció meghatározása RIA módszerrel történt Németországban, Erlangenben. T-test és ANOVA statisztikai analízist alkalmaztunk a mérési eredmények csoporton belüli és csoportok közötti összehasonlítására.

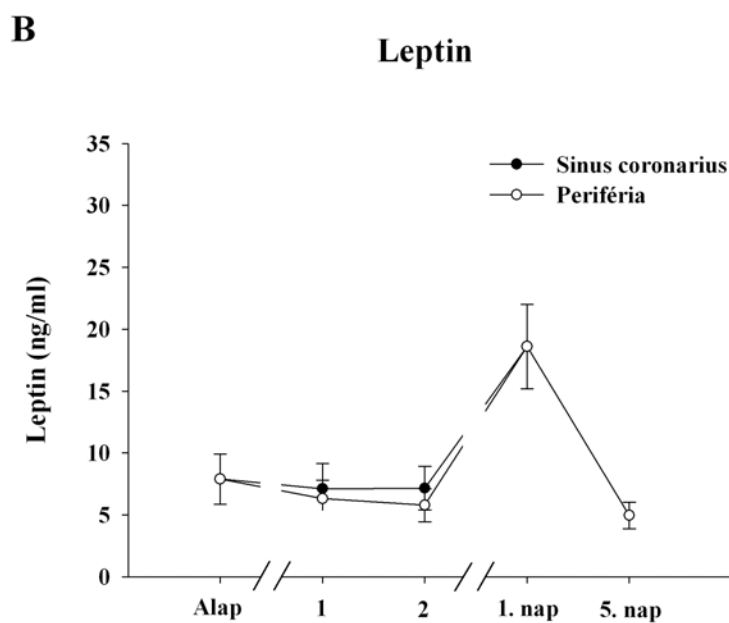
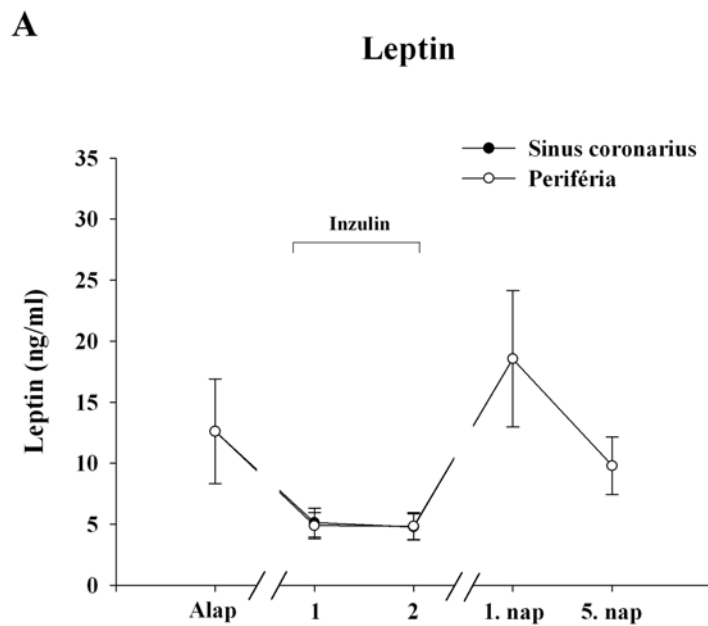
#### **5.4. Eredmények**

Méréseink során az off pump műtéten átesett betegeinknél szignifikánsan magasabb hsCRP és kreatinin szintet mértünk az on pump betegekhez viszonyítva. On pump betegeknél a plazma inzulin koncentráció a műtét alatti első mintavétel során szignifikánsan megemelkedett a GIK infúciónak köszönhetően mind a sinus coronariusban ( $p < 0,001$ ), mind a periférián ( $p < 0,001$ ) egyaránt. A perifériából vett minták esetében az inzulin szint szignifikánsan magasabb volt, mint a sinus coronariusból vett mintáknál ( $p < 0,003$ ). Off pump műtétek során a plazma inzulin koncentrációja nem változott szignifikánsan (18. ábra).



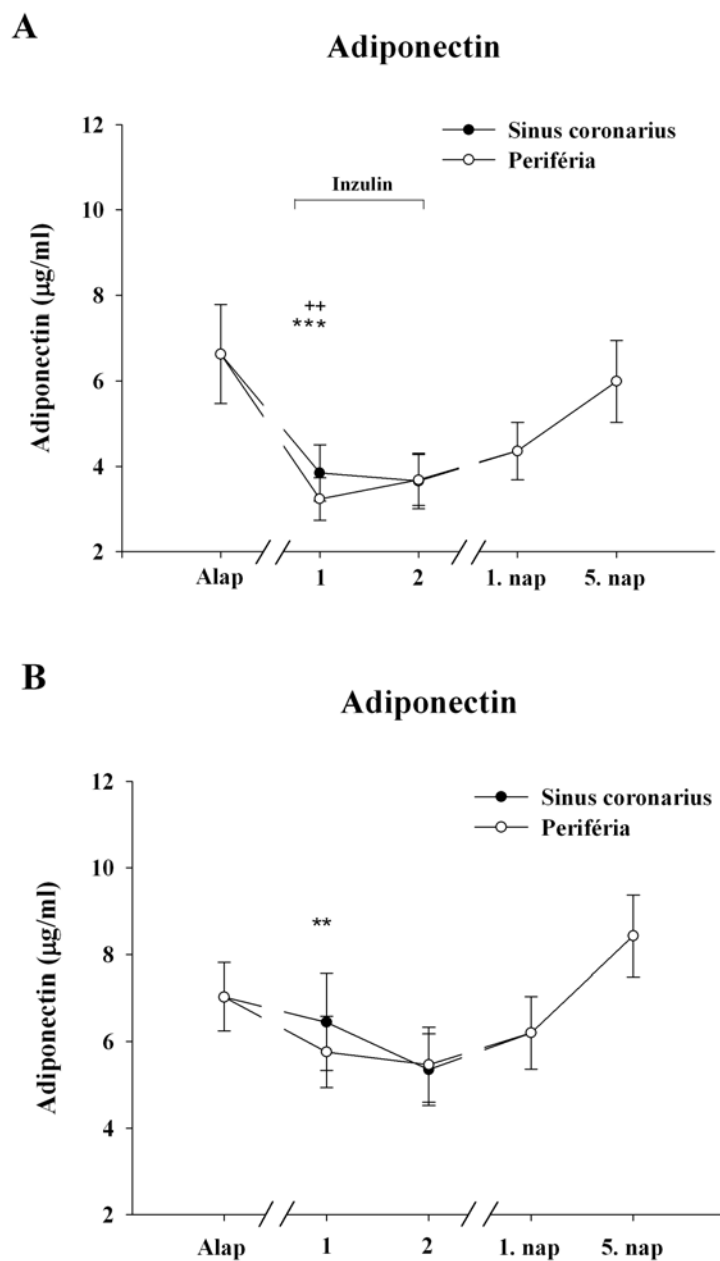
**18. ábra. Inzulin plazma koncentráció változása on pump (A) és off pump (B) CABG műtétek során**

On pump betegeknél a leptin plazma koncentrációja a posztoperatív első napon szignifikánsan megemelkedett a műtétet viszonyítva mind a sinus coronariusban ( $p < 0,023$ ), mind a periférián ( $p < 0,012$ ). Érdekes eredmény, hogy a leptin koncentrációban a műtét alatt nem volt markáns különbség a sinus coronariusból és a perifériáról vett minták között ( $p < 0,835$ ). Off pump betegeknél a CABG műtét végén a leptin szint szignifikánsan magasabb volt a sinus coronariusban, mint a periférián ( $p < 0,031$ ) (19. ábra).



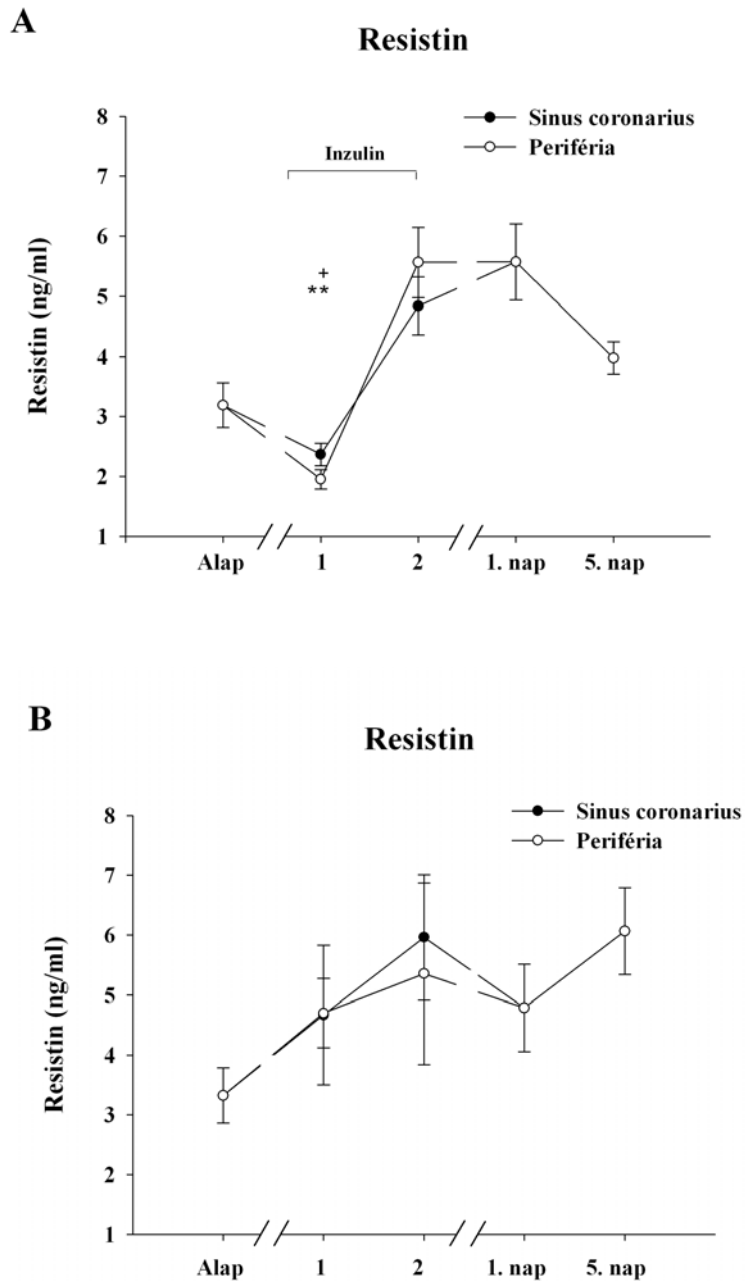
**19. ábra. Leptin plazma koncentráció változása on pump (A) és off pump (B) CABG műtétek során**

On pump betegeknél az adiponectin koncentráció szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest mind a sinus coronariusban ( $p < 0,001$ ), mind a periférián egyaránt ( $p < 0,001$ ). A CABG műtét során szintje változatlan maradt ( $p < 0,602$ ), a periférián azonban szignifikánsan emelkedett ( $p < 0,01$ ). A postoperatív 5. napon pedig plazma szintje a kiindulási értékre emelkedett (20. ábra).



**20. ábra. Adiponectin plazma koncentráció változása on pump (A) és off pump (B) CABG műtétek során**

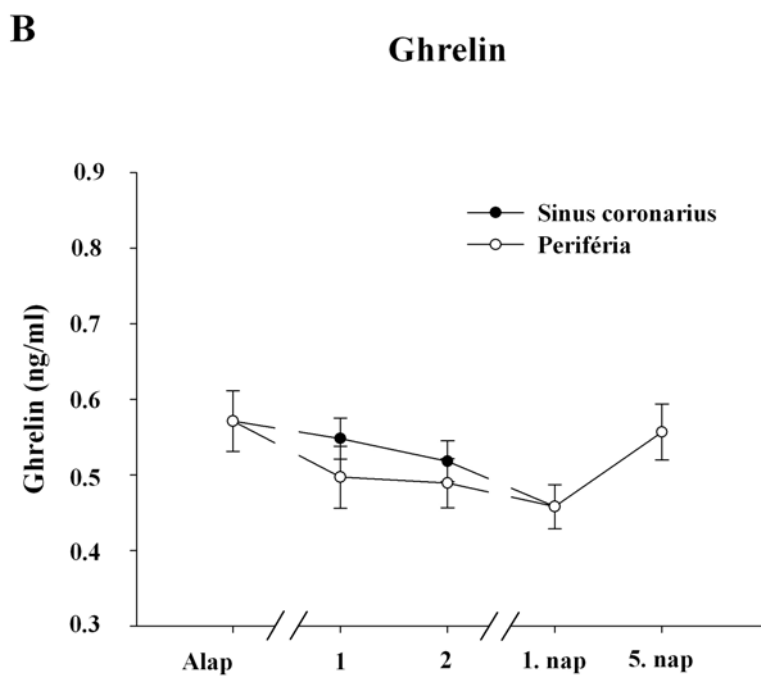
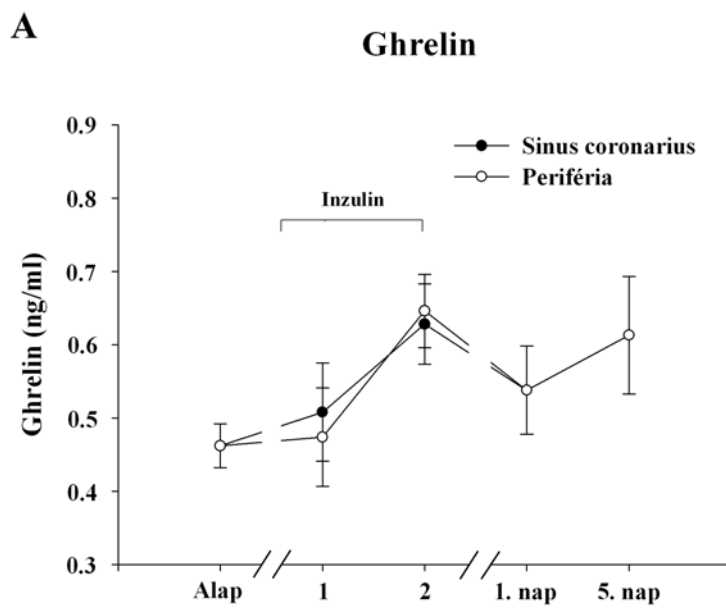
On pump szívműtött betegeknél a plazma resistin a műtét elején szignifikánsan csökkent mind a sinus coronariusban ( $p < 0,02$ ), mind a periférián ( $p < 0,002$ ). Majd a műtét során koncentrációja szignifikánsan megemelkedett a sinusban ( $p < 0,001$ ) és a periférián ( $p < 0,001$ ) és ezen az értéken maradt a posztoperatív napokban is. A CABG műtét végén a resistin szint a periférián szignifikánsan magasabb volt a sinus coronariusban mért értéknél ( $p < 0,009$ ). Off pump CABG műtött betegeknél a resistin koncentráció nem változott érdemben (21. ábra).



21. ábra. Resistin plazma koncentráció változása on pump (A) és off pump (B) CABG műtétek során

On pump betegeknél a ghrelin koncentráció a műtét során szignifikánsan megemelkedett a periférián ( $p < 0,034$ ), a sinus coronariusban nem változott szignifikánsan ( $p < 0,077$ ). Off pump CABG betegek esetén a ghrelin szint nem változott markánsan a műtét során (22. ábra).





22. ábra. Ghrelin plazma koncentráció változása on pump (A) és off pump (B) CABG műtétek során

## 5.5. Megbeszélés

Jelen vizsgálatunkkal szeretnénk volna nyomon követni a CABG műtétek alatt a metabolikus hormonok (ghrelin, leptin, resistin, adiponectin) változásait. Számos vizsgálatban összefüggést igazoltak a leptin és az endotél diszfunkció [68], különböző gyulladásos folyamatok [69] és a károsodott fibrinolízis között [70]. Irodalmi adatok szerint a leptin növeli az oxidatív stresszt az endotél sejtekben [63] és fokozza a simaizomsejtek proliferációját [71]. Méréseink során CABG műtét alatt a leptin koncentráció nem változott jelentősen, az off pump csoportban szívűtét végén a sinus coronariusban szignifikánsan magasabb volt a leptin koncentráció, mint a periférián. A ghrelin a gyomor és a hasnyálmirigy által termelt peptid hormon, melynek antiinflammatorikus hatása van és az endotél sejtek védelmében is szerepet játszik [72]. Vizsgálatunkban az on pump csoportban a ghrelin szignifikánsan megemelkedett a műtét során a periférián. Valószínűleg ez egy adaptációs mechanizmus az extrakorporális keringés által indukált szisztémás gyulladásos válaszra. Az adiponectin irodalmi adatok szerint fontos antiinflammatorikus és antioxidáns hatással bír [73]. Koszorúér betegeknél valamint károsodott endotél-dependens vazodilatáció során alacsony adiponectin szint mérhető [74, 75]. Méréseink során a szívűtét kezdetén a kiindulási értékhez viszonyítva szignifikánsan csökkent az adiponectin koncentráció az on pump és off pump csoportban egyaránt, majd a szintje a posztoperatív napokban a műtét előtti értékhez tért vissza. A szívűtéték során nem volt szignifikáns különbség az adiponectin koncentrációban a sinus coronarius és a periféria között. Világosan látható volt méréseink során, hogy az on pump csoportban – amely betegek GIK infúzióban részesültek – a műtét során a periférián szignifikánsan magasabb volt az inzulin koncentráció a sinus coronariushoz viszonyítva. Feltételezhetően a koronária endotél sejtek felvették a keringésből az inzulint, amely fontos szerepet játszik ezen endotél sejtek védelmében [76-78]. Irodalmi adatok szerint a resistinnek fontos szerepe van az inzulin rezisztencia kialakulásában [79]. Méréseink során a CABG

műtét elején a resistin markánsan csökkent a kiindulási értékhez viszonyítva, majd ezt követően a műtét végén szignifikánsan megemelkedett a resistin plazma koncentrációja mind a sinus coronariusban, mind a periférián egyaránt.

Vizsgálatunkkal bizonyítottuk, hogy a CABG műtétek elején nem volt szignifikáns különbség a periféria és a sinus coronariusban mért leptin, adiponectin, resistin és ghrelin koncentrációban, így feltehetően a pericardialis zsírszövet nem játszik lényeges szerepet a koronária ateroszklerózis kialakulásában.

## 6. ÚJ EREDMÉNYEINK

Méréseink során vizsgáltuk a szívműtéten átesett betegek neurokognitív, vaszkuláris és metabolikus paramétereinek változását a CABG műtét során és a korai posztoperatív időszakban. Új eredményeinket az alábbiakban foglaljuk össze:

1. **A központi idegrendszeri funkciók vizsgálatára egy új mérőműszert fejlesztettünk ki,** amely betegágy mellett viszonylag rövid idő alatt információt nyújt a szívműtét során kialakult agyi károsodások mértékéről.

2. **Szívműtéten átesett betegeinknél a reakcióidők posztoperatív megnyúlása és a motoridő között pozitív korreláció igazolódott.** Ez a megnyúlás a nők esetén kifejezettebb volt.

3. **A fizioiógias tremor vizsgálatánál a 8-12 Hz-es neuronális oszcilláció lecsökkent és a műtét után a mélyebb frekvenciák irányába tolódott el.** Ezen paraméter vonatkozásában nemek közötti eltérést nem tudtunk kimutatni.

4. Az artériás stiffness paramétereiket vizsgálva igazoltuk, hogy a **pulzushullám terjedési sebesség szignifikánsan magasabb, kóros értéket mutatott igazolt koszorúér betegeknél az egészséges kontroll csoporthoz képest, az augmentációs index mérésénél nem találtunk szignifikáns különbséget a két vizsgált csoport között.**

5. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma koncentrációjának meghatározásával a szívműtéten átesett betegek endotél funkciójának perioperatív változására tudunk következtetni. **Megerősítettük azt a megfigyelést, hogy az extrakorporális keringésben ill. a dobogó szíven végzett szívműtéteknél az ADMA eltérő változásokat mutat.** Ezáltal is igazoltuk, hogy a kardiopulmonális bypass szervezetre gyakorolt károsító hatásmechanizmusában a fokozott szisztémás gyulladás és az oxidatív stressz jelentős szerepet játszik.

**6. A metabolikus hormonokat vizsgálva kimutattuk, hogy a perikardiális zsírszövet valószínűleg nem játszik fontos szerepet a koronária ateroszklerózis kialakulásában, mivel a műtétek kiindulásánál nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az általunk mért ghrelin, leptin, resistin és adiponectin plazma koncentrációban a sinus coronarius és a periféria között.**

## 7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Tomcsányi János. Klinikai kardiológia. Medintel Könyvkiadó, 1999
2. Tarr Ferenc. Az ischaemiás szívbetegség sebészeti kezeléséről. BKT Center kiadó, nyomda és kereskedelmi Kft
3. Ahonen J, Salmenpera M. Brain injury after cardiac surgery. Acta Anaesth Scand. 2004; 48:4-19
4. Szirmai Imre. Neurológia. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2001
5. Daniel Z, Juliane K, Martin C, et al. Neurocognitive deficit following aortic valve replacement with biological/mechanical prosthesis. Eur J Cardio-thorac Surg 2003; 544-51
6. Daniel Z, Martin C, Ferdinand V, et al. Neurocognitive deficit following coronary artery bypass grafting: a prospective study of surgical patients and nonsurgical controls. Ann Thorac Surg 2004; 78:513-9
7. Daniel Z, Martin C, Juliane K, et al. Cognitive deficit after aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 2002; 74:407-12
8. Prasongsukarn K, Borger MA. Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 9(2):153-8. Review
9. Frodl T, Meisenzahl EM, Gallinat J, Hegerl U, Möller HJ. Markers from event-related potential subcomponents and reaction time for information processing dysfunction in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998; 248(6):307-13
10. Stefanics G, Kellényi L, Túróczi Gy, Jakab A, Kovács P. Investigations of human cognitive processes by analysis of event related potentials, reaction time and physiological tremor. Clin Neurosci 2003; 56(S2):82
11. Fowler B, Lindeis AE. The effects of hypoxia on auditory reaction time and P300 latency. Aviat Space Environ Med 1992; 63(11):976-81

12. Ladurner G, Schimke H, Wranek U, Klimesch W. The value of P300 in the diagnosis of cognitive impairment in stroke. *Arch Gerontol Geriatr* 1990; 10(1):1-8
13. Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiology* 1996; 13(2):110-21 Leslie J Findley. Classification of tremors. *J Clin Neurophysiology* 1996; 13(2):122-32
14. Rodger J Elble. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiology* 1996; 13(2):133-44
15. Smaga S. Tremor. *Am Fam Physician* 2003; 68(8):1545-52. Review
16. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171-85
17. Merkle F, Boettcher W, Schulz F, et al. Reduction of microemboli count in the priming fluid of cardio-pulmonary bypass circuits. *J Extra Corpor Technol* 2003; 35(2):133-8
18. Cook DJ, Huston J 3rd, Trenerry MR, Brown RD Jr, Zehr KJ, Sundt TM 3rd. Post-cardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4):1389-95
19. Taylor KM. Central nervous system effects of cardio-pulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:S20-4
20. Smith PL. The cerebral consequences of coronary artery bypass surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70:212-6
21. Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM. Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:105-12
22. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-54

23. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2032-37
24. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250:82-7
25. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003; 21:463-72. Review
26. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension* 2006; 48:392-6
27. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2004; 109:184-9
28. Callaghan FJ, Geddes LA, Babbs CF, Bourland JD. Relationship between pulse-wave velocity and arterial elasticity. *Med Biol Eng Comput* 1986; 24:248-54
29. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15:426-44
30. Nichols W, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:543-51
31. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2407-14
32. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl.* 2003; 4:33-40
33. Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in human and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1455-59



- 34.** Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, et al. Structural insights into the hidrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat Struct Biol.* 2001; 8:679-83
- 35.** Leiper J, Nandi M, Torondel B, et al. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. *Nat Med* 2007; 13:198-203
- 36.** Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1023-30
- 37.** Wojciak-Stothard B, Torondel B, Tsang LY, et al. The ADMA/DDAH pathway is a critical regulator of endothelial cell motility. *J Cell Sci* 2007; 120:929-42
- 38.** Hori T, Matsubara T, Ishibashi T, et al. Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2003; 67:305-11
- 39.** Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95:729-33
- 40.** Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24:1912-19
- 41.** Ajtay Z, Scalera F, Cziraki A, et al. Stent placement in patients with coronary heart disease decreases plasma levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Int J Mol Med* 2009; 23:651-7
- 42.** Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112:676-92

43. Wan S, Anthony PC. Cytokines in myocardial injury: Impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:107-11
44. Jerrold H, Kenichi A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 59:715-20
45. Mazzei V, Nasso G, Salamone G, Castorino F, Tommasini A, Anselmi A. Prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery. *Circulation* 2007; 116:1761-67
46. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18:425-38
47. Yasir AO, Taggart DP. The present status of off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-Thor Surg* 2009; 36:312-21
48. Gasz B, Benkő L, Jancsó G, et al. Comparison of inflammatory response following coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 2004; 9:26-30
49. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:52-6
50. Matata BM, Sosnowsky AW, Galinanaes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69:785-91
51. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-77

52. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404(6778):635-43. Review
53. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5):H2031-41. Review
54. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:3248-50
55. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1117-27
56. Ahima R, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-32
57. Lau DC, Schillabeer G, Li ZH, Wong KL, Varzaneh FE, Tough SC. Paracrine interactions in adipose tissue development and growth. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 3:S16-S25
58. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1145-58
59. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA: „Vasocrine” signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005; 365:1817-20
60. Djaberi R, Schujif JD, Van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2008; 102:1602-7
61. Takaoka M, Nagata D, Kihara S, et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ Res* 2009; 105:906-11
62. Payne GA, Bohlen HG, Dincer ÜD, Borbouse L, Tune JD. Periadventitial adipose tissue impairs coronary endothelial function via PKC- $\beta$ -dependent phosphorylation of nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297:460-5
63. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13:1231-8

- 64.** Park HY, Kwon HM, Lim HJ, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33:95–102
- 65.** Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002; 90:711–8
- 66.** Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 2004; 110:3335–40
- 67.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473–6
- 68.** Singhal A, Farooqui IS, Cole TJ, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106:1919-24
- 69.** Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003; 11:525-31
- 70.** Soderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahren B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245:533-43
- 71.** Oda A, Taniguchi T, Yokohama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001; 47:141-50
- 72.** Li WG, Gavrilu D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor –KB activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109:2221-6
- 73.** Giannessi D, Maltinti M, Del RYS. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56:459-67
- 74.** Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3236-40

75. Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 2005; 26:1640-6
76. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94:2511-5
77. Fath-Houbadi F, Beatt JK. Glucose- insulin- potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction, an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96:1152-6
78. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear factor KB and stimulates KB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3257-65
79. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-12

## 8. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

### Az értekezés témájával összefüggő közlemények

1. **Á. Németh**, L. Hejjel, Z. Ajtay, L. Kellényi, A. Solymos, I. Bártfai, N. Kovács, Z. Lenkey, A. Cziráki, S. Szabados. The assessment of neural injury following open heart surgery by physiological tremor analysis. **Archives of Medical Science** (Accepted) **IF: 1.199**

2. **Á. Németh**, A. Cziráki, E. Sulyok, IG Horváth, M. Rauh, W. Rascher, S. Szabados. Metabolic hormone levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Acta Physiologica Hungarica** (under revision)

3. Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, **Á. Németh**, I. Bártfai, N. Kovács, A. Cziráki, L. Papp. Simple and choice reaction times are prolonged following extracorporeal circulation. A potential method for the assessment of acute neurocognitive deficit. **Med Sci Monit.** 2009; 15(9):CR470-6. **IF: 1.607**

4. Z. Ajtay, **Á. Németh**, E. Sulyok, A. Cziráki, S. Szabados, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, C. Szabó, SM. Bode-Böger. Effects of stent implementation on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with or without ST-segment elevation acute myocardial infarction. **Int J Mol Med.** 2010; 25(4):617-24. **IF: 1.847**

5. A. Cziráki, Z. Ajtay, **Á. Németh**, Z. Lenkey, E. Sulyok, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, C. Szabó, SM. Bode-Böger. Effects of coronary revascularization with or

without cardiopulmonary bypass on plasma levels of asymmetric dimethylarginine. **Coron Artery Dis.** 2011; 22(4):245-52. **IF: 1.665**

6. IG Horváth, **Á. Németh**, Z. Lenkey, N. Alessandri, F. Tufano, P. Kis, B. Gaszner, A. Cziráki. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. **J Hypertens** 2010; 28(10):2068-75. **IF: 4.988**

### **Idézhető absztraktok**

1. Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Hejmel L., Kovács P., Bauer M., **Németh Á.**, Faludi B., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Nyitott szívműtétek során elszenvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa 2004. május 13-15. Balatonfüred *Cardiologia Hungarica* 34: C88; (2004)

2. Hejmel L., Kellényi L., Ajtay Z., Bártfai I., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Kovács P., Bauer M., **Németh Á.**, Faludi B., Thuróczy Gy., Papp L.: Nyitott szívműtétek során elszenvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XI. Kongresszusa 2004. november 4-6. Pécs. *Cardiologia Hungarica* 34: D6; (2004)

3. Solymos A., Kellényi L., Ajtay Z., Bártfai I., Hejmel L., Bauer M., **Németh Á.**, Kovács P., Jakab A., Thuróczy G., Papp L.: Új módszer a szívműtétek során megváltozott kognitív agyi tevékenység objektív megítélésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2005. évi

Tudományos Kongresszusa 2005. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 35: A44; (2005)

4. Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., **Németh Á.**, Hejmel L., Bártfai I., Kovács N., Nagy F., Papp L. Új vizsgáló eljárás a fiziológias tremor mérésével a szívűtűtek során fellépő neurokognitív deficit értékelésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2006. évi Tudományos Kongresszusa 2006. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 36: A59; (2006)

5. Kellényi L., Ajtay Z., **Németh Á.**, Bártfai I., Kovács N., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Szívűtűtek következtében megromlott kognitív agyi tevékenység latencia növekedésének tükröződése a fiziológias tremor frekvencia spektrumában. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája 2006. május 19-20. Budapest

6. **Németh Á.**, Ajtay Z., Atlasz T., Hejmel L., Hernádi I., Thuróczy Gy., Kellényi L.: Szívfrekvencia-variabilitás (HRV) elemzése GSM mobiltelefon rádiófrekvenciás (RF) sugárzásának hatására fiatal felnőttekben és idősebb szívűtűtteknél. MÉT 2007. *Acta Physiologica Hungarica*. 94:(4) pp. 379-380. (2007) **IF: 0.453**

7. **Németh Á.**, Hejmel L., Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Bártfai I., Papp Lajos. Szívűtűtek során fellépő neurológiai károsodások vizsgálata fiziológias tremor mérésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XIV. Kongresszusa 2007. november Eger. *Cardiologia Hungarica* 37: D11; (2007)

8. **Németh Á.**, Ajtay Z., Kellényi L., Hejmel L., Solymos A., Bártfai I., Cziráki A., Papp L.: Kognitív teljesítmény és fiziológias tremor megváltozása mint egyik lehetséges indikátora a



szívműtétet gíakran követő agyi érintettségnek. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 38: B67; (2008)

**9.** Ajtay Z., Scalera F., Cziráki A., Horváth I., **Németh Á.**, Papp L., Sulyok E., Bode-Böger S.M.: Szívbetegék aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintjének változása stent implantáció után. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica*. 38 : B33; (2008)

**10.** Lenkey Zs., **Németh Á.**, Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúérbetegeken. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A70; (2009)

**11.** Tóth R., Tiringer I., Karádi K., Ajtay Z., Nagy M., Kövér A., Győri N., Henter L., Somogyi L., **Németh Á.**: Szívműtétek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A29; (2009)

**12.** **Németh Á.**, Ajtay Z., Cziráki A., Horváth I., Papp L., Sulyok E., Scalera F., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger S.M.: Stent implantáció hatása a szívbetegék aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjére. MÉT 2009. *Acta Physiologica Hungarica*. 97:(1) pp. 126-127. (2010) **IF: 1.226**

**13. Németh Á.**, Ajtay Z., Sulyok E., Cziráki A., Szabados S., Nasri A., Lenkey Zs., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger SM. Szívműtétek hatása a betegek aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjére. *Cardiologia Hungarica* 39: H13; (2009)

**14. Németh Á.**, Lenkey Zs., Ajtay Z., Cziráki A., Sulyok E., Horváth I., Szabados S., Vigh É., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger S.M.: Stent implantáció hatása a koszorúérbetegek aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintjére akut miokardiális infarktus után. *Cardiologia Hungarica* 40: G65; (2010)

**15.** Lenkey Zs., Cziráki A., **Németh Á.**, Ajtay Z., Szabados S., Nasri A., Sulyok E., Horváth I., Lobenhoffer JM., Bode-Böger S.M.: Koronária bypass műtét hatása szívbeteg aszimmetrikus dimetilarginin plazma szintjére. *Cardiologia Hungarica* 40: G63; (2010)

**16.** Gaszner B., Priegl L., Horváth I., Illyés M., **Németh Á.**, Lenkey Zs., Cziráki A. Lokális, regionális és szisztémás artériás funkció noninvazív vizsgálata a kardiovaszkuláris kockázat megítélésében. *Cardiologia Hungarica* 40: G60; (2010)

**17. Á. Németh**, Z. Lenkey, Z. Ajtay, A. Cziráki, E. Sulyok, I. Horváth, JM. Lobenhoffer, S.M. Bode-Böger. Asymmetric dimethylarginine in patients with myocardial infarction after stenting. *Frontiers in Cardiovascular Biology Conference 2010 (Berlin). Cardiovascular Research* 87:(Suppl.1) pp. S111-S112. (2010) **IF: 6.051**

**18. Á. Németh**, A. Cziráki, Z. Ajtay, E. Sulyok, Z. Lenkey, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, S.M. Bode-Böger. The response of endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA to open heart surgery. European Society of Cardiology 2010 (Stockholm). European Heart Journal 31:(S1) p. 61. (2010) *IF: 10.082*

**19. Németh Á.**, Lenkey Zs., Ajtay Z., Cziráki A., Sulyok E., Horváth I., Szabados S., Nasri A., Lobenhoffer JM., Bode-Böger SM. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjének változása coronaria revascularisatio hatására. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F103; (2011)

**20.** Lenkey Zs., Husznai R., Ajtay Z., Sárszegi Zs., Gaszner B., **Németh Á.**, Illyés M., Cziráki A. Fizikai stressz-teszt hatása az artériás stiffness paraméterekre iszkémiás szívbetegekben. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F100; (2011)

**21.** Párniczky A., Solymár M., Vigh É., Miseta A., **Németh Á.**, Lenkey Zs., Szabados S., Cziráki A., Koller Á. A pericardiális folyadék összetétele koszorúér-revaszkularizációs műtéten (CABG) és műbillentyű-beültetésen átesett (VR) betegekben. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F39; (2011)

### **Előadások, poszterek**

**1.** R. Toth, A. Toth, M. Nagy, N. Gyori, L. Henter, L. Somogyi, A. Kover, **A. Németh**: The effects of cardiac operations on the cognitive function and quality of life. Young European Scientists Meeting 26-28 th September 2008. Porto, Portugália.

2. Tiringer I., Karádi K., Ajtay Z., **Németh Á.**, Tóth R., Nagy M., Kövér A., Győri N., Henter L., Somogyi L.: Különböző típusú szívműtétek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiovaszkuláris Rehabilitációs Társaság. 2008. október 17-18. Balatonfüred.

3. **A. Németh**, Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, I. Bartfai, R. Toth, A. Cziraki, L. Papp: Changes in cognitive function and physiological tremor as possible indicators of brain injury following open heart surgery. Leiden International Medical Student Conference. 13 and 14 March 2009., Leiden, Hollandia.

4. R. Toth, A. Toth, N. Gyori, A.L. Henter, A. Kover, M. Nagy, L. Somogyi, **A. Németh**: Influence of surgical procedures on the cognitive function and quality of life in patients undergoing open heart surgery. Leiden International Medical Student Conference. 13 and 14 March 2009., Leiden, Hollandia.

5. **Németh Á.**, Lenkey Zs., Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata két eltérő metodika – egy biokémiai marker (ADMA) és Arteriográf – segítségével.

7. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia Pécs. 2009. március 23-25.

6. **Németh Á.**, Lenkey Z., Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúér betegeken. PhD Tudományos Napok 2009. Budapest 2009. március 31.

## 9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Cziráki Attilának a lelkiismeretes témavezetésért és a mindenre kiterjedő szakmai támogatásért. Hálával tartozom Dr. Szabados Sándornak, aki lehetővé tette a Szívgyógyászati Klinikán folyó elméleti és gyakorlati kutatási témához való csatlakozásomat. Őszinte köszönetet mondok Prof. Dr. Sulyok Endrének ambícióim támogatásáért és az új tudományos irányokba való szakmai indíttatásért. Hálával tartozom Dr. Ajtay Zénónak a tudományos munkámban nyújtott önzetlen baráti segítségért. Köszönetemet fejezem ki Dr. Kellényi Lórándnak, aki hasznos tanácsokkal látott el a sokszori szakmai beszélgetések során. Szeretnék köszönetet mondani Prof. Dr. Róth Erzsébetnek a szakmai tanácsokért és a PhD dolgozat elkészítésében nyújtott segítségért. Baráti segítséget köszönöm Dr. Hejmel Lászlónak, Dr. Lenkey Zsófinak, Dr. Solymos Andornak és a Szívgyógyászati Klinika dolgozóinak, különös tekintettel a Kardiológia Osztály munkatársaira.