

**Iszkémiás szívbetegek perioperatív időszakának monitorozása: kognitív
funkciók és vaszkuláris paraméterek vizsgálata**

PhD értekezés tézisei

Dr. Németh Ádám

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, DSc

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Róth Erzsébet, DSc

Témavezetők: Dr. habil. Cziráki Attila, PhD

Dr. habil. Szabados Sándor, PhD

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Szívgyógyászati Klinika

Pécs

2012

1. BEVEZETÉS

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.

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 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. A nyitott szívműtéti technika tette lehetővé műbillentyűk beültetését, kiterjedt koronáriabetegség sebészi gyógyítását és a szívtranszplantációt. A rohamosan fejlődő új szívgyógyászati és szívműtéttechnikai eljárások magukkal hozták az egyre sikeresebb beavatkozások egész sorát. A szívkatéterezés speciális továbbfejlesztése új diszciplínát hozott létre, az invazív kardiológiát. 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, koronáriatágítás utáni stentek behelyezése.

Napjainkban több mint egymillió koronária bypass műtétet végeznek a világon évente. Vizsgálataink során monitorozni kívántuk a szívműtéteken átesett betegek perioperatív időszakának neurokognitív, vaszkuláris és metabolikus paramétereinek változását.

2. CÉLKITŰZÉS

1. 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. A neurológiai károsodás azonban továbbra is a szívműtétek egyik fontos komplikációja maradt. Szívműtött betegek esetén 30-80%-ban lehet különböző fokú rövid vagy hosszú időtartamú agyi érintettséget kimutatni az alkalmazott módszer érzékenységtől függően. Célul tűztük ki, hogy a szívműtétek 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. Vizsgálataink során megmértük a betegek reakcióidejét és fiziológiás tremorát.

2. A kardiovaszkuláris betegségek jelentős részének hátterében (közel 90%) az ateroszklerózis (AS) folyamata áll. Az érlemezés 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 nyomkövetését, 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 gyulladási 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 műtégi 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. 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 szívműtét megelőző napon, ill. a szívműtét követő 3-5. nap egyikén végeztük el. Ezen belül a reakcióidő mérésénél összesen 50 beteget vizsgáltunk meg.

1. táblázat. A fiziológiás tremor vizsgálata

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

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. A kognitív folyamatok méréséhez auditoros ODD-BALL paradigmát alkalmazó ingeradó készüléket fejlesztettünk. Az ingeradó berendezés kétféle random hangingert 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 hangingert 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 hangingert 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-Withney-próbát alkalmaztuk.

A reakcióidőkkel párhuzamosan mértük meg a betegek fiziológiás tremorát is. A fiziológiás tremor az oszcillatorikus mozgásszabályozás egyik indikátora, mely a motoros szabályzókörikeren 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. A 8-12 Hz-es tremor oszcilláció nagy valószínűséggel a központi idegrendszer talamikus magjaiban keletkezik, melyek működése a cortex felügyelete alatt áll. 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 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 számítást végeztünk. Az 1-4 Hz, 4-8 Hz és 8-12 Hz frekvenciatartományokhoz tartozó teljesítmény integrálokat vizsgáltuk és hasonlítottuk össze szívűmútét 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 szívűmútét előtt

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

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

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

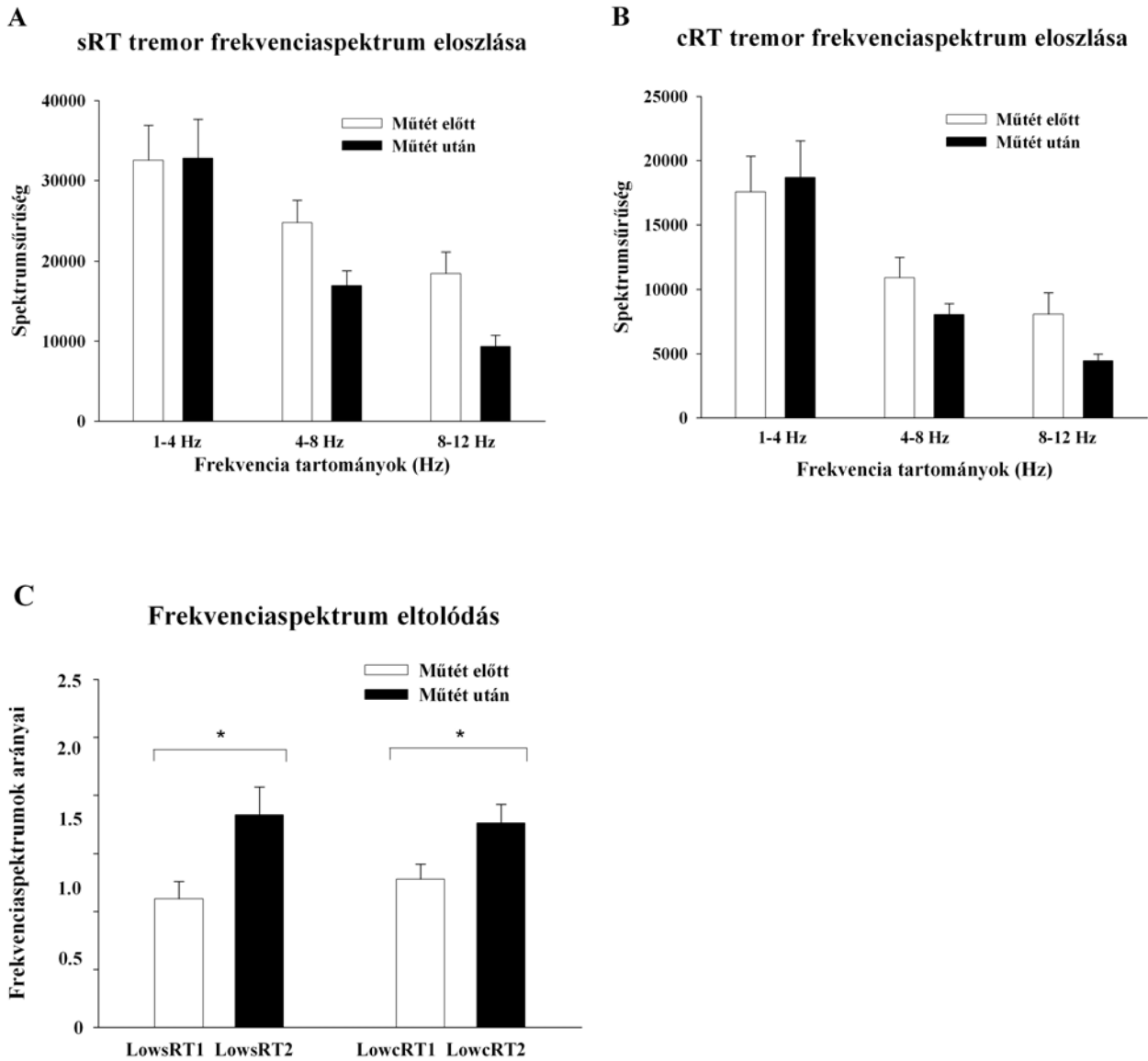
Az eredményeket a Wilcoxon-teszt segítségével értékeltük.

3.2 Eredmények

Vizsgálatainkban a reakcióidők között szívűmútét 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 fiziológiás tremor vizsgálata során a 8-12 Hz központi idegrendszeri oszcilláció szignifikánsan lecsökkent és a mélyebb frekvencia tartományok irányába tolódott el

1. 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 figyelhetők 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 toldott el (low sRT1: 1.11 ± 0.145 vs low sRT2: 1.74 ± 0.22 , $p < 0.008$; low cRT1: 1.28 ± 0.13 vs low cRT2: 1.76 ± 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: $r = 0.10$, $p < 0.31$).

3.3. Megbeszélés

A szív-műtéteket követő központi idegrendszeri károsodások jelensége az első szív-tüdő motorok kifejlesztése (1952) óta ismert, és mind a mai napig a műtétek fontos komplikációja maradt. A legfontosabb okok között megemlíthetjük a makro –és mikroembolizációt, hipoperfúziót és a szisztémás gyulladásos választ. 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 fizioiógias 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 szív-műtét után egy héttel 60-80%-ban fordulnak elő neurokognitív funkciózavarok, melyek a szív-műtét után egy évvel 25-30%-ra csökkennek. Céljaink között szerepel a betegek hosszú távú utánkötése, a reakcióidő és a fizioiógias tremor megváltozásának időbeli vizsgálata. Tervezzük a későbbiek során a méréseink neuropszichológiai tesztekkel történő kiegészítését, hogy ezáltal komplex képet kapjunk a szív-műtétet 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. Az artériás stiffness paraméterek (PWV_{ao}, AIX_{ao}) klinikai vizsgálata és jelentősége az iszkémiás szívbetegek prognózisának megítélésében

Az artériás stiffness, másképpen érfali merevség, "érfali rugalmasságvesztés" az érlelmeszesedést megelőzően jelentkezik, és megjelenése egyben az érlelmeszesedés rizikófaktorának tekinthető. Az artériás stiffness jellemző paramétereinek ismerete az ateroszklerózis legkorábbi stádiumának kimutatását, az endotél diszfunkció diagnosztizálását teszi lehetővé. Az artériás stiffness fokozódása, és ennek non-invazíve mérhető jellemzői, mint az augmentációs index (AIX_{ao}) 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.

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 halálzásnak.

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. Az augmentációs index a klasszikus rizikófaktoroktól függetlenül is rendelkezik prognosztikus erővel, tehát akár azok hiányában is a kardiovaszkuláris eseményeknek előjelzője. 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.

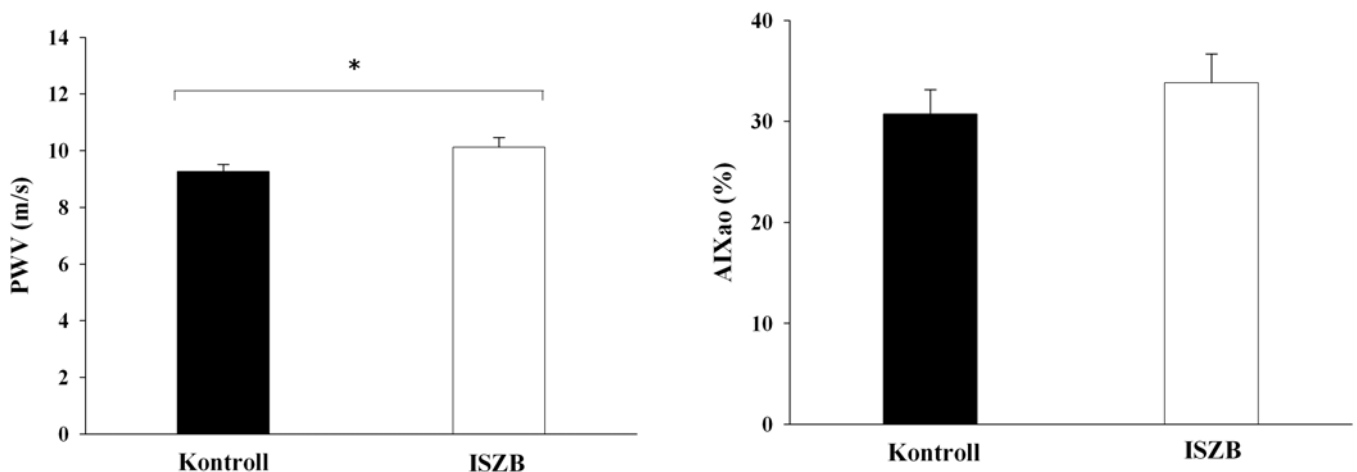
4.1.1. Beteganyag és módszerek

Méréseinket 40 koronarográfiával igazolt iszkémiás szívbetegen (életkor: $63,8 \pm 12,4$; 15 férfi), valamint kor és nem szerint illesztett 40 egészséges önkéntesen (életkor: $63,9 \pm 12,4$; 15 férfi) végeztük. A mérések oszcillometriás elven működő Arteriográfal történtek.

4.1.2. Eredmények

Az Arteriográfal 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, $p < 0,05$), míg az augmentációs index esetén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($33,80 \pm 2,87$ % vs $30,7 \pm 2,43$ %, $p = 0,424$).

2. ábra. Pulzushullám terjedési sebesség és augmentációs index kontroll és ISZB-s csoport között



4.2. Aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA)

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. A fokozott képződés, vagy csökkent lebomlás miatt felhalmozódó ADMA gátolja a nitrogén-monoxid termelést, károsítja az endotél funkciót, emeli a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát és gyorsítja a kardiovaszkuláris betegségek progresszióját.

Az utóbbi években nagy figyelmet kapott az ADMA koronária betegségek patogenezisében betöltött szerepe. 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. 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.

Ismert, hogy a koronária bypass (CABG) műtét során alkalmazott extrakorporális keringés szisztémás gyulladást generál, mely szerepet játszik a posztoperatív morbiditás és mortalitás kialakulásában. A gyulladás kialakulásában kulcsszerepet játszik a komplement aktiváció, vazokonstrikció, fokozott vaszkuláris permeabilitás, neutrofil leukocita aktiváció. 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 szerettük volna nyomon követni off pump és on pump CABG műtéten átesett betegeknél az ADMA plazma koncentráció változását.

4.2.1. 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. ADMA 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 posztoperatív 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 koncentrációját a műtétet követő 1. illetve 5. napon is.

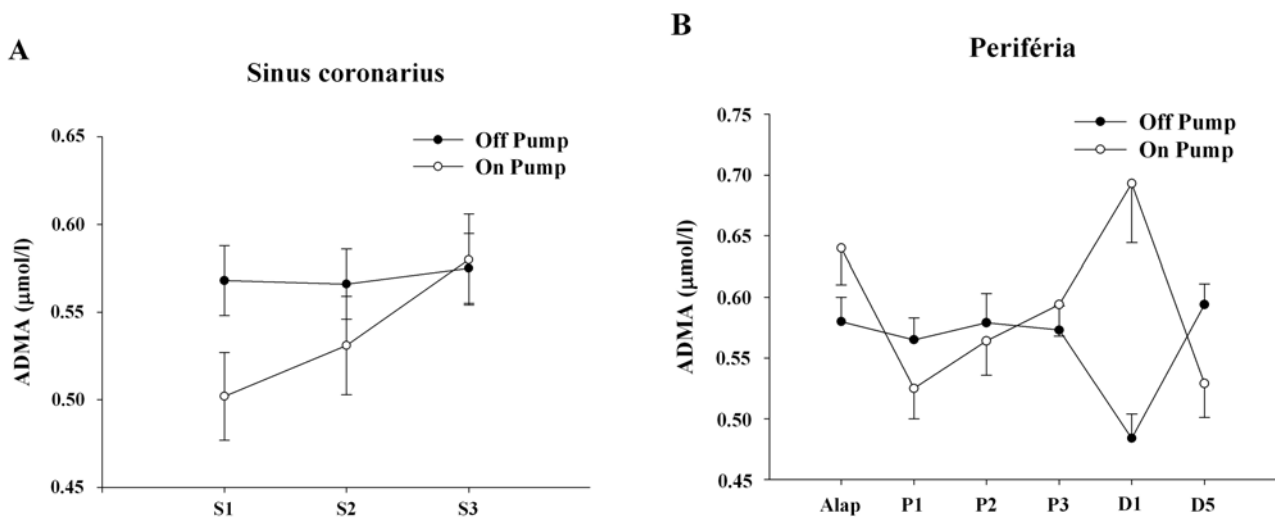
A levett mintákat EDTA-s kémcsőben fél órán belül lecentrifugáltuk (3 perc, 3000 fordulat), majd -70 °C-on tároltuk a vizsgálatokig. A plazma ADMA szintjének meghatározását folyadék kromatográfia tandem-mass spektrometriával (LC-MS-MS) végeztük. ANOVA statisztikai analízist alkalmaztunk a mérési eredmények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

4.2.2. 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 ($F=6,99$, $p < 0,002$).

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



4.3. 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. A kardiopulmonális bypass következtében aktiválódó polimorfonukleáris sejtek reaktív szabad gyökök képződését facilitálják, valamint fokozzák az adhézions molekulák expresszióját, megteremtve ezáltal a közvetlen kapcsolatot a gyulladásos sejtek és az endotél között, ily módon növelve a szövetkárosodás és ezáltal a vaszkuláris diszfunkció mértékét. 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. Matata és munkatársai on pump szívműtött betegeknél szignifikánsan magasabb lipid hidroxid és egyéb oxidatív stressz marker koncentrációt mértek az off pump betegekhez viszonyítva.

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 gyulladásoz 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 markernek tűnik 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 gyulladásoz 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 reperfúziós károsodások és az oxidatív stressz során.

5. METABOLIKUS HORMONOK VÁLTOZÁSA SZÍVMŰTÉTEK SORÁN

5.1. Metabolikus hormonok

A Framingham tanulmány volt az egyik első vizsgálat, mely demonstrálta, hogy az elhízás és a kardiovaszkuláris betegségek között szoros összefüggés mutatható ki. Az elhízás tovább növeli egyéb rizikófaktorok kialakulását is: endotél diszfunkció, ateroszklerózis, hipertónia, diabetes mellitus, dislipidémia. Irodalmi adatok igazolják, hogy az elhízás fontos rizikófaktora a kardiovaszkuláris betegségeknek.

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 gyulladásoz folyamatok, fibrinolízis, inzulin rezisztencia és az endotél diszfunkció kialakulásában. Újabb tanulmányok szerint az epikardiális zsírszövet által termelt mediátorok károsíthatják az endotél funkciót és koronária ateroszklerózist okozhatnak.

Off pump és on pump CABG műtéten átesett betegek metabolikus hormon (ghrelin, leptin, resistin, adiponectin) szintjének változását vizsgáltuk a szívűtét 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, 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 szerepe van a zsírraktárak szabályozásában. A resistinnek szerepe van az inzulin rezisztencia kialakulásában. Serkenti a simaizomsejt proliferációt, így irodalmi adatok szerint cukorbetegknél segíti a restenosis kialakulását. Az adiponectin fontos szerepet játszik az inzulin érzékenység szabályozásában. Obezitásban és koronária betegekknél alacsonyabb adiponectin koncentrációt mértek, ezért feltételezik, hogy az adiponectinnek – ellentétben a többi hormonnal – védő hatása van az ateroszklerózis folyamatában.

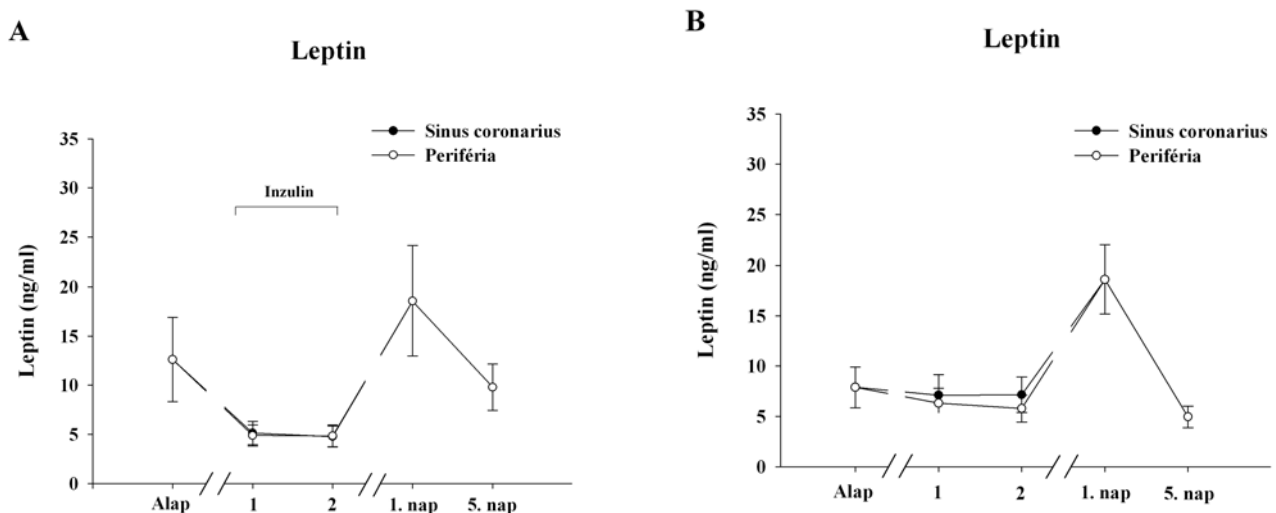
5.2. Beteganyag és módszerek

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. 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.

5.3. Eredmények

On pump betegeknél a leptin plazma koncentrációja a posztoperatív első napon szignifikánsan megemelkedett a műtétet viszonyítva mind a sinus coronariusból ($p < 0,023$), 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 coronariusból, mint a periférián ($p < 0,031$).

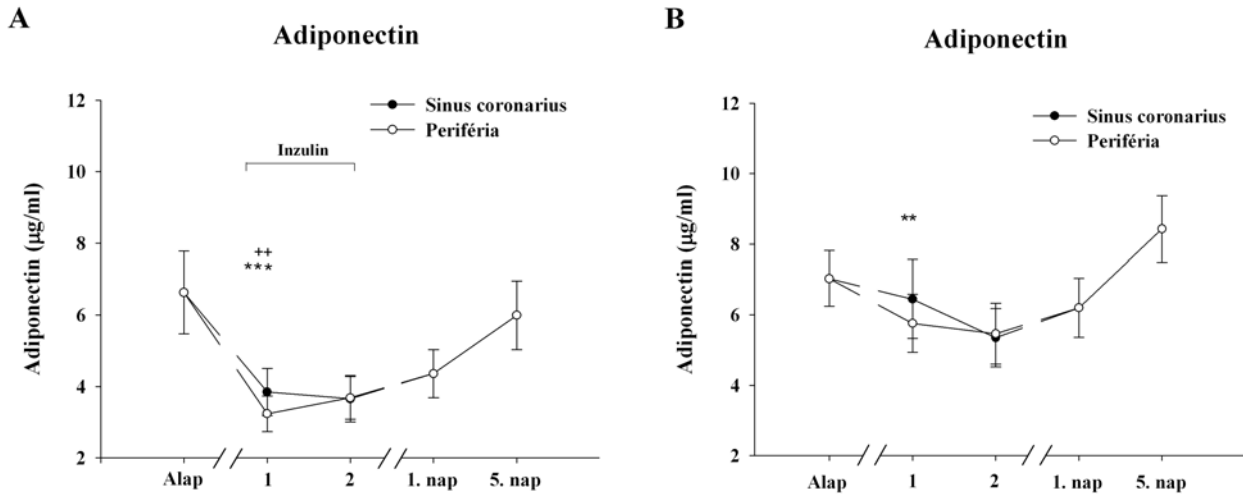
4. ábra. Leptin plazma koncentráció változása on pump (A) és off pump (B) CABG műtétek során



On pump betegeknél az adiponectin koncentráció szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest mind a sinus coronariusból ($p < 0,001$), mind a periférián egyaránt ($p < 0,001$). A CABG műtét során szintje változatlan maradt ($p < 0,602$), a periférián azonban

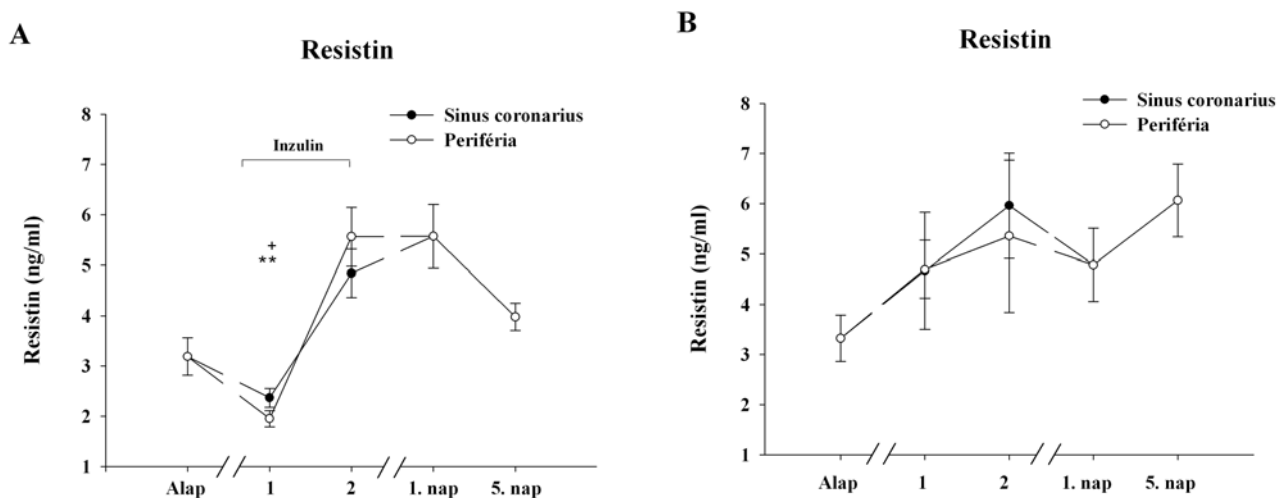
szignifikánsan emelkedett ($p < 0,01$). A postoperatív 5. napon pedig plazma szintje a kiindulási értékre emelkedett.

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



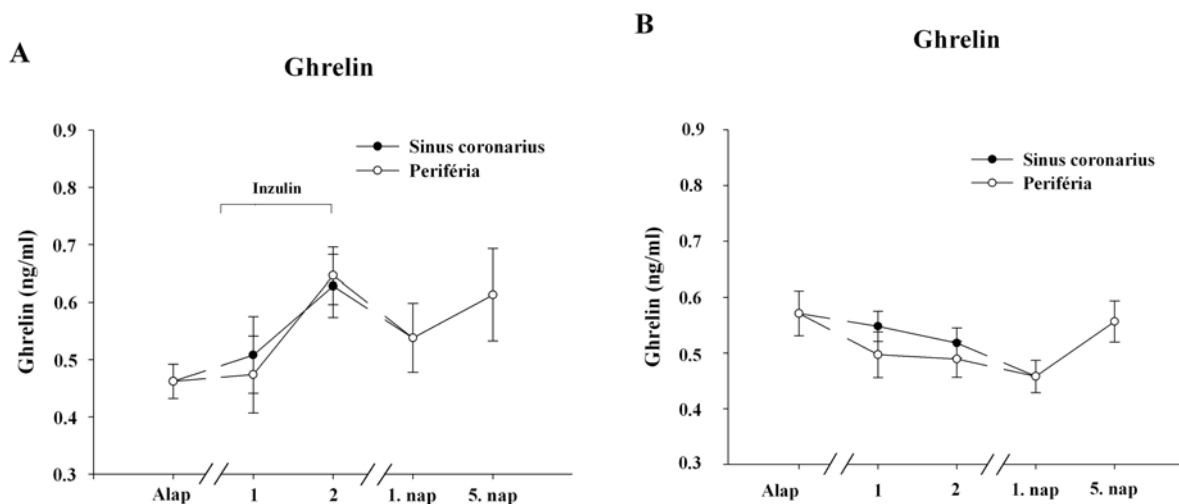
On pump szívűtött betegeknel a plazma resistin a műtét elején szignifikánsan csökkent mind a sinus coronariusban ($p < 0,02$), mind a periférián ($p < 0,002$). Majd a műtét során koncentrációja szignifikánsan megemelkedett a sinusban ($p < 0,001$) és a periférián ($p < 0,001$) és ezen az értéken maradt 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 betegeknel a resistin koncentráció nem változott érdemben.

6. 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.

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



5.4. Megbeszélés

Jelen vizsgálatunkkal szeretnénk nyomon követni a CABG műtétek alatt a metabolikus hormonok (ghrelin, leptin, resistin, adiponectin) változásait. Irodalmi adatok szerint a leptin növeli az oxidatív stresszt az endotél sejtekben és fokozza a simaizomsejtek proliferációját. Méréseink során CABG műtét alatt a leptin koncentráció nem változott jelentősen. A ghrelin a gyomor és a hasnyálmirigy által termelt peptid hormon, melynek antiinflammatorikus hatása van és az endotél sejtek védelmében is szerepet játszik. 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. Koszorúér betegeknél valamint károsodott endotél-dependens vazodilatáció során alacsony adiponectin szint mérhető. 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 coronariusához viszonyítva. Feltételezhetően a koronária endotél sejtek felvették a keringésből az inzulint, amely fontos szerepet játszik ezen endotél sejtek védelmében. Irodalmi adatok szerint a resistinnek fontos szerepe van az inzulin rezisztencia kialakulásában. 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 tudunk kimutatni.
4. Az artériás stiffness paramétereket 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. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

Az értekezés témájával összefüggő közlemények

1. **Á. Németh**, L. Hejmel, 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. Hejmel, 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**

Impakt Faktor: 11.306 (Kumulatív Impakt Faktor: 29.118)

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 fiziológiás tremor mérésével a szívműtétek 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.: Szívműtétek következtében megromlott kognitív agyi tevékenység latencia növekedésének tükröződése a fiziológiás 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 szívműtötteknél. 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. Szívműtétek során fellépő neurológiai károsodások vizsgálata fiziológiás 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 fiziológiás tremor megváltozása mint egyik lehetséges indikátora a szívműtétet gáikran 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. Szívűtétek 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 koszorűérbetegek 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 noninvasív 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 szívbetegben. 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 koszorűér-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. Tiringier I., Karádi K., Ajtay Z., **Németh Á.**, Tóth R., Nagy M., Kövér A., Gyóri 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.

8. 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. Hejjel Lászlónak, Dr. Lenkey Zsófinak, Dr. Solymos Andornak és a Szívgyógyászati Klinika dolgozóinak, különös tekintettel a Kardiológia Osztály munkatársaira.