

**A műtéti megterhelés vizsgálata regionális
anestéziában végzett carotis endarterectomia során**

Dr. Szabó Péter

Doktori (Ph.D) értekezés tézisei

Témavezetők: Dr. Molnár Tihamér

Dr. Márton Sándor

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Pécs, 2019

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK	3
I. BEVEZETÉS	7
I.1. Vaszkuláris betegségekről általában (atherosclerosis, endothel diszfunkció).....	7
I.2. Az a. carotis interna (ACI) szűkülete és kezelése	8
I.3. Carotis endarterectomia anesztéziája	12
I.4. Az általános érzéstelenítés és a regionális érzéstelenítés összehasonlítása	13
I.5. Hemodinamikai stabilitás az anesztézia módjának függvényében	16
I.6. Shunt behelyezés	16
I.7. Műtéti stressz.....	17
I.8. Regionális érzéstelenítés és stressz	19
I.9. Cerebrális ischaemia és biomarkerek	20
I.10. L-arginin – nitrogén-monoxid (NO) útvonal.....	22
II. CÉLKITŰZÉSEK.....	23
III. MÓDSZEREK	24
III.1. Betegek.....	24
III.2. Vérmintavétel és laboratóriumi mérések	25
III.3. 5 éves utánkövetés	27
III.4. Statisztikai analízis.....	27
IV. EREDMÉNYEK	29
IV.1. Demográfiai, klinikai adatok, csoportok	29

IV.2. A plazma kortizol dinamikája a szedáció szerinti két csoportban	29
IV.3. Az alprazolam és a kortizol szintjének összefüggése.....	30
IV.4. Preoperatív összefüggések.....	30
IV.5. A vizsgált markerek szintjének időbeli változása	31
IV.6. A preoperatív L-arginin prediktív szerepe	32
IV.7. A magas és alacsony kockázatú alcsoportok összehasonlítása ..	33
IV.8. Az anaerob metabolizmus indikátorai	33
IV.9. 5-éves utánkövetés.....	34
V. MEGBESZÉLÉS.....	36
V.1. A propofol szedáció és a premedikáció műtéti megterhelést csökkentő hatása	36
V.2. Az L-arginin út és az agyi ischaemia kapcsolata CEA során	37
V.3. Jövőbeli kilátások.....	41
V.4 Az 5 éves utánkövetésből levont következtetések.....	42
VI. Saját megállapítások	43
VII. Vizsgálatunk korlátai.....	44
VIII. Irodalom	45
IX. Táblázatok, ábrák.....	55
X. Előadások, közlemények.....	60
X.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	60
X.2. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások	61
X.3. Egyéb közlemények	62
X.4. Egyéb tudományos előadások.....	63
KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	66

RÖVIDÍTÉSEK

ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

ACC: a. carotis communis

ACI: arteria carotis interna

ACS: acute coronary syndromes

ACST: Asymptomatic Carotid Surgery Trial

ACTH: adreno-corticotrop hormon

ADMA: asymmetric dimethylarginine

AF: atrial fibrillation

AICS: acute ischemic coronary syndromes

AMI: akut myokardiális infarktus

BDZ: benzodiazepin (csoport)

BMI: body mass index

CABG: Coronary artery bypass

CAS: carotid artery stenting

CHS: cerebrális hiperperfúziós szindróma

CI: konfidencia intervallum

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

CRP: C-reactive protein

CREST: Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial

CT: computer tomography

CTA: CT-angiográfia

DSA: digital subtraction angiography

DWI: diffúzió-súlyozott képalkotás

ECST: European Carotid Surgery Trial

EEG: electroencephalogram

EKG: elektrokardiogram

GA: általános érzéstelenítés (general anaesthesia)

GALA: General anaesthesia versus local anaesthesia (for carotid surgery)

IBM: International Business Machines

ICSS: International Carotid Stenting Study

IL-1: interleukin-1

IL-6: interleukin-6

iNOS: inducible NOS

IQR: interquartile range

IV: intravenous

LDL: low density lipoprotein

LPM: L-arginien pathway metabolites

MRI: magnetic resonance imaging

MRA: MR-angiográfia

n: esetszám

NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NK-sejtek: natural killer sejtek

nm: nanométer

nNOS: neuronal NOS

NO: nitrogén-monoxid

NOS: NO szintáz

NY: New York

OR: odds ratio

$P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$: juguloarteriális vér parciális szén-dioxid nyomás
különbség / arteriojuguláris vér oxigéntartalom különbség

PCI: perkután coronaria intervenció

PESA: Progression of Early Subclinical Atherosclerosis Study

POCD: posztoperatív kognitív diszfunkció

PSV: csúcs systoles sebesség

PTE: Pécsi Tudományegyetem

r: korrelációs koefficiens

RA: regionális érzéstelenítés (regional anaesthesia)

ROC: receiver operating characteristic

SAPPHIRE: Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High
Risk for Endarterectomy

SD: standard deviáció

SDMA: symmetric dimethylarginine

SPE: szilárd fázis extrakció módszer

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TCD: transcraniális Doppler

TCI: target controlled infusion

TIA: transient ischemic attack

USA: United States of America

I. BEVEZETÉS

I.1. Vaszkuláris betegségekről általában (atherosclerosis, endothel diszfunkció)

Az atherosclerosis nem tisztán a modern korok életmódjának és táplálkozásának következménye, hanem évezredek óta az emberiséggel együtt létező betegség^{1,2}. Előfordulása igen gyakori a tünetmentes, középkorú populációban is².

Az atherosclerotikus plakk képződésében fontos szerepet játszik az endothel sérülése és az atherogen lipoproteinek érfali koncentrációjának növekedése. Az endotheldysfunctio egyik kiváltó oka a véráram nyíró ereje, mely bizonyos predilekciós helyeken (pl. bifurkációk területe) fokozott lehet. Patológiai szempontból megkülönböztetünk korai és késői plakkformációkat. A korai elváltozások sima felszínű fibrotikus sapka képében jelentkeznek, klinikai jelentőségük csekély. A szűkületet vagy elzáródást okozó plakkok felépítésüket tekintve összetettebb késői plakkformációk. A léziókban az érfal intima rétegének sejtes proliferációja történik, lipid akkumuláció, kalcifikáció és nekrozis mellett. Leukocyták áramlanak be, habos sejtekké alakulnak, cytokinek termelődnek, melyek krónikus gyulladást tartanak fenn a plakkban. A nekrotikus magot fibrotikus sapka választja el az ér lumenétől. A fibrotikus sapka sérülésekor az intima sejtjei és a nekrotikus mag szabaddá válik, ami a vérlemezkék kitapadását, thrombus képződést és embolizációt okozhat^{3,4}.

I.2. Az a. carotis interna (ACI) szűkülete és kezelése

Az összes ischaemiás stroke 8-15%-át okozza az ACI stenosisa. A PESA-vizsgálat 40 és 54 év közötti tünetmentes egyének harmadában mutatta ki az atherosclerosis nyomait az ACI-n⁵. A kór előrehaladtával stenosis alakul ki. Amíg a szűkület mellett nem észlelhetők neurológiai tünetek, azt aszimptomatikusnak nevezzük, később, mikor cerebrális embolizáció és stroke forrása lesz, tünetes szűkületről beszélünk. A későbbi stroke kockázata megemelkedik, ha a szűkület mértéke fokozódik.^{2,6}

A társadalom elöregedése, valamint a hypertonia, a diabetes és a dohányzás emelkedő gyakorisága jól magyarázza az ACI szűkülettel élők növekvő számát. A jelenség gyakoribb azoknál, akik generalizált érbetegségben vagy ischaemiás szívbetegségben szenvednek.^{6,7}

A diagnózis valamilyen képalkotó vizsgálaton alapul. A duplex ultrahang nem invazív, nem jár ionizáló sugárzással, széleskörűen hozzáférhető. Szenzitivitása és specificitása azonban csak közepes, ezért eredményét más diagnosztikus módszerrel is meg kell erősíteni. A CT angiográfia (CTA) kiváló a carotis szűkület diagnózisában, de sugárterheléssel és jódozott kontrasztanyag használatával jár. Az MRA a duplex ultrahangnál pontosabb, de hajlamos a szűkület fokát túlbecsülni. A digitális szubtrakciós angiográfia (DSA) az ACI stenosis diagnózisának gold standardja, de invazív beavatkozás és kb.0,1-0,5% stroke-kockázattal jár.⁷

Az elmúlt évtizedekben a terápia fejlődésével az ACI-szűkülettel összefüggő stroke kockázata csökkent. A gyógyszeres kezelést a trombocita aggregáció gátlók és a statinok jelentik. Több tanulmány hangsúlyozza az LDL-szint csökkentésének drámai hatását a különböző kardiovaszkuláris szövődmények számának mérséklésében. A stroke rizikójának csökkentéséhez tartozik az egyéb, kockázati tényezőt jelentő betegségek és állapotok egyensúlyban tartása. Fontos a hypertonia, a

diabetes agresszív kezelése és a dohányzás elhagyása is. Mindezek a konzervatív eszközök oly mértékben csökkentették az agyi történések előfordulását, hogy az szinte már megkérdőjelezte a revaszkularizációs eljárások hasznosságát aszimptomatikus ACI stenosis esetén.^{6,7,8}

Az USA-ban a legtöbb carotis endarterectomiát (CEA) és ACI stent beültetést aszimptomatikus szűkületeken végzik el. A korábbi tanulmányok a CEA fölényét mutatták ki a konzervatív kezeléssel szemben. Az ACAS és az ACST tanulmányok is a stroke kockázatának csökkenését mutatták.^{9,10} A perioperatív stroke rizikója magasabb 75 évnél idősebb életkorban, nőknél, pangásos szívelégtelenség esetén és ha a beavatkozás CABG műtéttel együtt történik. Ilyenkor a megemelkedett általános kockázat felülírhatja a CEA potenciális előnyét. Aszimptomatikus szűkület esetén az irányelvek csak válogatott esetekben javasoltak műtétet. Nagyfokú szűkület esetén csak olyan centrumban vállalható, ahol az operáló sebésznek 3%-nál alacsonyabb a perioperatív stroke, illetve halálozási statisztikája.^{9,10,11}

A statinok használata előtti időszakban végzett vizsgálatok szimptomatikus stenosis esetén 10-15%-os éves stroke-rizikót írtak le, melyet a revaszkularizáció és a gyógyszeres terápia képes volt csökkenteni.^{7,12}

A NASCET-tanulmány a CEA előnyét mutatta szimptomatikus pácienseknél közepes és nagyfokú szűkület esetén.¹² A vizsgálat megjelenése óta közel 30 év telt el, ezért szükség lenne az operatív és a konzervatív kezelés ismételt összehasonlítására.

Az ACI stentelését (CAS) szimptomatikus esetekben rutinszerűen végzik a SAPHIRE-tanulmány óta.⁷ Más vizsgálatok mellett, a CREST-tanulmány a CEA-t és a CAS-t hasonlította össze aszimptomatikus és szimptomatikus betegek bevonásával. Nem találtak szignifikáns

különbséget az akut koronária események és a halálozás tekintetében, a beavatkozás alatti agyi történések viszont CAS esetén gyakoribbak voltak. A beavatkozások után, 10 éven belül elszenvedett stroke gyakorisága hasonló volt a két csoportban. CAS esetén a periprocedurális stroke, míg CEA során a miokardiális ischaemia volt gyakoribb. Összességében mindkét fajta revaszkularizációs eljárásnál alacsony a beavatkozás alatti agyi történések száma (2,3% vs. 4,4%). A CREST-vizsgálat során érdekes kapcsolatot találtak az életkor, a revaszkularizáció típusa és a szövődmények között. 70 év alatti pácienseknél a CAS, 70 év felettiéknél a CEA járt kevesebb szövődménnyel. A kimenetelt a nem is befolyásolta. Tünetes nőknél a CAS magasabb 30 napon belüli halálozással és stroke-gyakorisággal járt. Bizonyos anatómiai variációknál és sebészi rizikók fennálltánál a CAS előnyösebb alternatíva lehet a CEA-nál.^{12,13,14}

A legújabb konzervatív kezeléseket a CREST-2 és az ECST-2 tanulmányok hasonlítják össze a sebészi terápiával. Választ keresnek arra a kérdésre, hogy aszimptomatikus szűkület esetén a műtéti megoldás még mindig előnyösebb-e, mint az ajánlott gyógyszeres kezelés.^{15,16}

Az ICSS-tanulmányba tünetes szűkület miatt, randomizációt követően valamelyik revaszkularizációs módszerrel kezelt betegeket vontak be, és a hosszú távú kimenetelt vizsgálták. A CEA-n és CAS-on átesett betegek hasonló gyakorisággal szenvedtek el végzetes vagy maradandó károsodást okozó agyi történést (6,4% vs. 6.5%). Az 5 éven belül történt összes stroke száma szignifikánsan nagyobb volt a CAS-csoportban. Ez a különbség legnagyobb részben a stent beültetés alatt vagy közvetlenül utána történt eseményeknek köszönhető. Az 5 éven belül kialakult súlyos restenosisok vagy elzáródások gyakorisága nem különbözött lényegesen a két csoportban. Összességében úgy találták, hogy a CEA és a CAS ugyanolyan hatékony szimptomatikus szűkület esetén a súlyos következményekkel járó stroke megelőzésében, de a CEA kismértékben

kedvezőbb, ha a beavatkozáshoz kötődő agyi történéseket is figyelembe vesszük.¹⁷

A NASCET és az ECST tanulmányokból levont következtetések szerint a legkedvezőbb időpont a revaszkularizációra a bekövetkezett stroke-hoz vagy TIA-hoz képest 2 héten belül van. Ezt követően a CEA vagy CAS jótékony hatása egyre csökken. A korai időszakban a CEA alacsonyabb szövődményrátaival jár, mint a CAS.^{18,19,20}

A revaszkularizáció előtt a megfelelő konzervatív kezelés nagymértékben képes csökkenteni az esemény ismétlődésének veszélyét. A gyógyszeres terápia magában foglalja a trombocita-aggregáció gátlókat, az LDL-koncentráció csökkentését statinokkal, a hipertónia és a diabetes kontrollját is. Fontos a dohányzás tilalma, a mérsékelt intenzitású testmozgás és az ideális testtömeg megközelítése.

Megvizsgálták a kettős trombocita-aggregáció gátló kezelés hatását TIA után az egyedül adott aspirinhez képest. Úgy találták, hogy a revaszkularizációig eltelt időben az ismételt stroke rizikója ötödére csökkent úgy, hogy a beavatkozás alatti jelentős vérzések kockázata nem emelkedett szignifikánsan.

Clopidogrel, aspirin és statin gyógyszerelés mellett a műtétre való várakozás közben a stroke ismétlődésének veszélye igen alacsony. Úgy találták, hogy a rizikó akkor sem emelkedik jelentősen, ha a várakozási idő megnyúlik, akár 30 napnál tovább is.²¹

A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok a közeljövőben megváltoztathatják a szimptomatikus szűkület kezelésének stratégiáját. A rendelkezésre álló adatok már most is a megfelelő gyógyszeres kezelés fontosságát hangsúlyozzák.

I.3. Carotis endarterectomia anesztéziája

A CEA elvégezhető általános és regionális érzéstelenítésben is (GA vs. RA). Inhalációs és teljes intravénás anesztézia is alkalmazható. Regionális érzéstelenítés során felületes és/vagy mély cervikális blokkot, esetleg cervikális epidurális érzéstelenítést végzünk.^{22,23,24}

Az általános anesztézia során stabil körülmények biztosíthatók a műtéthez. Előnye a biztos légút, a kontrollált lélegeztetés, a megfelelő oxigenizáció és artériás szén-dioxid szint. Elméletileg mind az inhalációs, mind az intravénás anesztetikumoknak jó neuroprotektív hatása van. A propofol és a sevofluran is hatékonyan csökkenti a cerebrális metabolizmust, de a propofol jobban csökkenti az agyi vérátáramlást. Egyes tanulmányok szerint propofol anesztézia során jobb hemodinamikai stabilitás érhető el az ACI kirekesztése során. Mindazonáltal egyik ágens fölényét sem támasztja alá egyértelmű bizonyíték.^{22,25}

Az általános érzéstelenítés legnagyobb hátránya a perioperatív időszakban esetleg elszenvedett agyi történések felismerésének késedelmé. Az újonnan fellépő neurológiai tünetek rejtve maradhatnak egészen a teljes ébredésig. Agyi ischaemiát okozhat az ACI kirekesztése által okozott csökkent cerebrális vérátáramlás is, ennek felismerése altatott betegeknél különösen nehéz. A rendelkezésre álló diagnosztikus módszerek (carotid back pressure mérése, transcranialis Doppler, EEG, cerebrális oxymetria, szomatoszenzoros kiváltott válasz vizsgálatok, stb.) szenzitivitása és specificitása alacsony, meg sem közelíti az éberen végzett műtét neuromonitorozásának hatékonyságát.^{24,26,27}

A regionális érzéstelenítésben végzett CEA legnagyobb előnye az, hogy a beteg neurológiai státusza a beavatkozás teljes időtartama alatt vizsgálható. Bármilyen negatív változás a beteg éberségében, beszédében

vagy motorikus képességeiben az ACI kirekesztése után jelzi az agyi vérátáramlás elégtelenségét és a shunt behelyezés szükségességét. A módszer előnyei között említik még a hemodinamikai stabilitást, a kisebb vazopresszor-igényt és a megtartott agyi autoregulációt is.^{27,28}

A regionális anesztéziai eljárások közül a cervikális plexus blokk kevesebb szövődménnyel jár, mint a cervikális epidurális anesztézia. A felületes cervikális blokk könnyebben kivitelezhető és a mély cervikális blokkhoz hasonló hatékonyságú. A mély blokk optimális körülményeket teremt a műtéthez, kisebb a posztoperatív fájdalom, de gyakorlatlan kezekben gyakrabban látunk súlyos szövődményeket. A véletlen subarachnoideális, epidurális vagy intraarteriális injekció azonnali, életet veszélyeztető tünetekkel jár.²⁹

A regionális érzéstelenítésben végzett CEA a legtöbb beteg számára psychés megterhelést jelent. A módszer igényli a páciens együttműködését, kérdésekre kell válaszolnia, utasításokat kell végrehajtania. A betegnek tudnia kell kezelni a műtéti stresszt is.^{30,32}

A betegek egy része nem egyezik bele a CEA regionális érzéstelenítésben való elvégzésébe. Mások társbetegségeik, neurológiai vagy pszichés problémáik miatt nem alkalmasak az éber műtétre. Minden éber betegen végzett beavatkozás intenzív együttműködést igényel az aneszteziológus, a beteg és a sebész részéről is.

I.4. Az általános érzéstelenítés és a regionális érzéstelenítés összehasonlítása

A GA és RA közötti választás legtöbbször ma is helyi szokásokon, egyéni preferenciákon alapul. A két módszer objektív, evidenciákon alapuló

összehasonlítására számos kísérlet történt. Több hasonló tárgyú elemzés után 2008-ban jelent meg a General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for carotid surgery (GALA) tanulmány, egy multicentrikus, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, amibe 24 ország 95 centrumából 3526 beteget sikerült bevonni. A tanulmány nem talált érdemi különbséget az életminőségben, kórházi tartózkodás hosszában, kimenetelben (úgy, mint 30 napon belüli stroke, AMI, halálozás) az életkor és műtéti kockázat szerint meghatározott alcsoportokban. Az RA csoportban kicsivel több koronária esemény történt. Az operált oldalhoz képest ellenoldali ACI elzáródással élő páciensek közül több szenvedett el szívinfarktust, stroke-ot vagy halt meg 30 napon belül a GA-csoportban, mint az RA-csoportban. Ezekben a betegekben neurológiai történéseket is gyakrabban figyeltek meg az elzáródott ACI-nak megfelelő oldalon. Ezekből az adatokból a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a RA előnyös lehet azokban a betegeknek, akinek az ellenoldali ACI-ja el van záródva. Az 1 éves után követési adatok is kevesebb jelentős történést mutattak a regionális érzéstelenítést kapott páciensek között.³¹

A fenti eredmények ellenére a GALA-tanulmány nem adott választ arra, hogy a regionális érzéstelenítésben végzett CEA biztonságos-e a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek számára. A vizsgálatba bevont betegek csak kis részének volt magas sebészi kockázata. Továbbra sem egyértelmű, hogy a GA vagy az RA előnyösebb a páciensek különböző kockázatú csoportjai számára.

Habár a GALA-tanulmány egy nagy esetszámú, randomizált, kontrollált tanulmány, számos kritika merült fel vele kapcsolatban. A vizsgálat során az alkalmazott sebészi és aneszteziológiai módszerek közül gyakran egyéni szokások alapján választották. Az általános és regionális érzéstelenítés technikáit nem standardizálták, illetve rögzítették. Többféle sebészi eljárást végeztek (konvencionális CEA, folt-plasztika, everziós

endarterectomia), annak alkalmazását nem határozták meg előre, a választás az operáló orvoson múlt. A shunt típusát szintén nem rögzítették, ahogy az esetlegesen preoperatív alkalmazott statin-kezelés tényét sem. A tanulmány sem sebész, sem aneszteziológus szempontból nem volt vak. Egyes csoportok, alcsoportok között lehetett átfedés is. Felmerült, hogy a vizsgálat lefolytatása során változtathattak egyes aneszteziológiai gyakorlatokon, például az artériás vérnyomás menedzsmentjén (pl. cél-vérnyomásérték). Utólag lehetségesnek tartják, hogy a legmagasabb kockázatú betegek egy részét nem randomizálták, mert akár a sebész, akár az aneszteziológus önkényes döntése alapján alkalmatlannak ítélték őket vagy általános, vagy regionális érzéstelenítéssel végzett műtétre.^{22,32}

A randomizált tanulmányok eredményeit egybevetve úgy tűnik, nincs különbség a két féle aneszteziológiai modalitás alkalmazásakor a halálozás, az akut miokardiális infarktus és a műtét alatt elszenvedett agyi történések kockázatában. RA során alacsonyabb volt a shunt behelyezések száma. A jövőben további nagy esetszámú, randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek a fenti kérdések tisztázására.^{22,26,32}

Az általános érzéstelenítésben végzett CEA-t gyakrabban kíséri posztoperatív kognitív diszfunkció (POCD). A GALA-tanulmány egy alcsoport-analízise jobb neurokognitív teljesítményt mutatott az RA-csoportban, mint GA esetén. Az éberén végzett CEA protektív hatású lehet a korai POCD szempontjából.^{22,27,28,31,32}

A legtöbb klinikai tanulmány szerint a RA költséghatékonyabb, mint a GA. RA alkalmazásakor ritkábban van szükség intenzív osztályos felvételre, rövidebb a műtét ideje, csökken a kórházi ellátás hossza. Ezek a tényezők mind a költségek csökkentésének irányába hatnak.^{28,31}

I.5. Hemodinamikai stabilitás az anesztézia módjának függvényében

CEA során gyakori probléma a hemodinamikai instabilitás, aminek háttérében több, az ACI meszesedésével összefüggő tényező állhat. Stroke után sérülhet az artériás vérnyomás szabályozása. A baroreceptorok érzékenysége csökken az ACI atherosclerosis miatt, amihez hozzájárul a műtét és az anesztézia, az idős életkor, esetleg a diabetes és a hypertonia. A vérnyomás válasz jelentően különbözik GA és RA során. Altatásnál inkább a hypotensio jelent kihívást, míg az érzéstelenítésre, az ACI kirekesztése alatt jelentkező hypertensio jellemző. A posztoperatív időszakban, általában az első 48 órában a tendencia sokszor megfordul, ami szükségessé teszi vazóaktív gyógyszerek alkalmazását. Összefoglalva, RA esetén stabilabb az artériás vérnyomás és kevesebb vazopresszor szer adására van szükség, ezzel szemben több alkalommal észlelhető tachycardia és a catecholaminok koncentrációja is magasabb a vérben.^{33,34}

I.6. Shunt behelyezés

Az ACI kirekesztése után hirtelen fellépő neurológiai történések az agy ischaemiás állapotát jelzik, amit shunt behelyezésével lehet hatékonyan megszüntetni. Ezt a magától értetődőnek tűnő megállapítást sajnos semmilyen kísérleti vagy klinikai bizonyíték nem erősíti meg egyértelműen. Nincs adat, ami leírná, hogy a különböző mértékű cerebrális ischaemia milyen agyi károsodásokat okoz. A kérdés az, hogy az altatásban, shunt behelyezése nélkül operált betegeknél kialakult neurológiai deficit vajon megelőzhető lett volna érzéstelenítésben, éberben operálva. A rossz kollaterális keringéssel, inkomplett Willis-körrel élő

páciensek azok, akiknél vitathatatlanul jótékony hatású a shunt alkalmazása.

A shunt behelyezés szövődeményekkel járhat. A beavatkozás intima sérülést okozhat, ami később trombózis vagy restenosis forrása lehet, végeredményben pedig a későbbi stroke kockázatát emeli. A cél az, hogy csak azoknál a betegeknél helyezzenek be shunt-öt, akiknél az ACI kirekesztése alatt nagy az ischaemiás károsodás veszélye. Jelenleg nincs egyetértés arról, hogy melyik a legalkalmasabb módszer a magas kockázatú betegek és a shunt szükségességének előrejelzésére. Ellenoldali teljes ACI elzáródás esetén legtöbben fontosnak tartják az agy védelmét, ennek módjáról azonban nincs konszenzus. Általánosságban elmondható, hogy a klinikai vizsgálatok többségében a GA magasabb shunt használati aránnyal járt az RA-hoz képest.^{25,35,36}

I.7. Műtéti stressz

A műtéti stressz számos élettani változás elindítója a szervezetben. Megemelkedik az ACTH szintje, ami kortizol felszabadulást vált ki, megemeli a vércukor-szintet, fokozza az inzulin rezisztenciát. Ezek a folyamatok számos negatív következménnyel járnak, a hyperglycaemia növeli a fertőzőes szövődemények gyakoriságát is. A műtéti stressznek immunológiai hatásai is vannak, a szöveti sérülés helyén fokozódik a leukocyták beáramlása, a keringésben megemelkedik a dendritikus sejtek szintje. Ugyan akkor immunszuppresszív hatás is megfigyelhető, csökken az NK-sejtek aktivitása és a T-sejtes immunválasz.³⁷

A stressz által kiváltott endokrin választ befolyásolja az alkalmazott anesztéziai technika. Több adat bizonyítja, hogy az általános anesztézia

mellett vagy helyett használt regionális technikák csökkentik a következményes kortizol kiáramlást. Az egyes anesztetikumok használata is különböző endokrin-, metabolikus- és immunválasszal jár.³⁷

A stressz által okozott folyamatok az központi idegrendszert is érintik. Ennek jellegzetes következménye a POCD, ami magasabb 3 hónapon belüli mortalitással jár. A neuroendokrin válasz változásai befolyásolják a POCD kockázatát. Egyes vizsgálatok szerint regionális anesztézia mellett kisebb gyakorisággal fordul elő POCD, amit az alacsonyabb stressz válasszal próbálnak magyarázni. Magasabb kortizol koncentráció nagyobb eséllyel társul POCD felléptével, azonban az ok-okozati kapcsolat a két tényező között továbbra sem bizonyított.³⁷

A műtéti megterhelésnek további kedvezőtlen hatásai vannak, különösen általános anesztézia alkalmazása esetén. Idős korban gyakrabban alakul ki demencia narkózist követően, ahogy műtéten átesett betegek között gyakoribb az agyi atrophia is.³⁷ A sebészi beavatkozások, függetlenül az anesztézia típusától, elősegítik néhány, az Alzheimer-kór hátterében álló patológiás folyamat előrehaladását. Kimutatták az amyloid-b plakkok sűrűségének és a t-foszforilációnak a növekedését. Emellett fokozódik a microglia aktivitás. Az amyloid-plakkok lerakódása függ a szisztémás gyulladás mértékétől és összefügg a gyulladásos citokinek magasabb agyi koncentrációjával.³⁷ A sebészi stressz-válasz gyulladásos természete hozzájárul a fentiekhez. Az IL-1 és IL-6 szintje a hippocampusban emelkedik műtéti beavatkozások után. A szisztémás gyulladásos válasz és a műtéti stressz kapcsolatának felismerése, lehetővé teszi, hogy az utóbbi csökkentése kedvezően befolyásolhatja az Alzheimer-kór progresszióját idős betegekben, sebészeti beavatkozások után.³⁷

I.8. Regionális érzéstelenítés és stressz

A regionális érzéstelenítés számos előnye ellenére, az éber állapotban átélt carotis műtét psychésen megterhelőbb lehet a beteg számára, mint az általános érzéstelenítés.^{30,38} Mindez növelheti a cardiovascularis és neurológiai szövődmények számát és ronthatja a beteg műtét alatti együttműködését és elégedettségét. Emiatt az aneszteziológusra komoly feladat hárul a megfelelő szedáció és a szorongás-oldás kivitelezésében. A szedáció azonban könnyen megszüntetheti a regionális érzéstelenítés előnyeit, ha a beteg elveszíti kontaktus képességét. Ezért nagyon fontos a megfelelő hatóanyag, alkalmazási mód és gyógyszerdózis kiválasztása. A rövid hatású, folyamatos infúzióban adagolható és hatás alapján titrálható gyógyszerek tűnnek előnyösebbnek.³⁹ Számos hatóanyag alkalmasságát vizsgálták mostanáig, de kevés adat található a premedikáció kérdéséről e tekintetben.

Kívánatos lenne, hogy az éber műtétek előnyeinek megtartásával csökkentsük a beteget érő megterhelést. Ideális lenne, ha megfelelő mélységű szedáció mellett a beteggel való kontaktus megmaradna, miközben szorongása, félelmei hatékonyan csökkenthetők lennének. Az alfa-2 receptor agonisták (dexmedetomidine, clonidine) erős vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt a carotis műtéteknél hátrányosak lehetnek.^{40,41,42,43,44} Jól alkalmazható a propofol és a Magyarországon korlátozottan hozzáférhető remifentanyl is.^{39,45,46,47} Gyakori még a konvencionális midazolam-fentanyl kombináció használata, ami jó szedációt és erős fájdalomcsillapító hatást biztosít, de a szedáció mértéke kevésbé kormányozható. Amennyiben a beteg együttműködése lehetővé teszi, sok esetben ma is éberem, szedáció nélkül történik a műtét.

Prospektív, kontroll csoportos klinikai tanulmányt terveztünk, ahol előre meghatározott időpontokban, a műtéti stressz becslésére alkalmas szérum

kortizol mérését végeztük el, az éber szedáció segítségével végzett, CEA műtéten átesett betegekben. Célunk a műtét alatti stressz válasz összehasonlítása volt a csak premedikációban (kontroll csoport) és a premedikáció + intraoperatív szedációban (aktív kezelt csoport) is részesülő betegekben. Ez utóbbi csoportban a szedációra target controlled infusion (TCI) technika segítségével propofolt alkalmaztunk. Feltételeztük, hogy a kisebb stressz válasz kevesebb neurológiai és cardiovascularis szövődémmel jár.

A carotis endarterectomia hatékony eszköze a stroke megelőzésének. Az irodalomban egyre kedvezőbb eredményekről számolnak be a szövődmények gyakoriságának csökkenésével együtt.⁴⁸ Nem találtunk egyértelmű adatot arról, hogy befolyásolja-e az anesztéziái modalitás és a perioperatív stressz a hosszú távú kimenetelt, ezért tervbe vettük ennek vizsgálatát is.

I.9. Cerebrális ischaemia és biomarkerek

A központi idegrendszeri ischaemia detektálására számos, a szisztémás keringésben mérhető biomarker ismeretes. Az S100 β fehérjét az astrocyták termelik, és az agyszövet sérülés, valamint a vér-agy gát károsodás markerének tartják.^{49,50} Di Legge és munkatársai betegenként 7 alkalommal mérték S100 β szintet CEA előtt, alatt és után. Összesen 28 beteget vizsgáltak, 11 esetben detektáltak emelkedett intraoperatív S100 β értékeket. Tapasztalatuk szerint a carotis interna kirekesztése után mérhető először magasabb S100 β -szint, de a legmagasabb értékeket a kirekesztés felengedése után lehet mérni. Azonban a marker szintjének emelkedése nem járt együtt új neurológiai tünetek megjelenésével (silent ischaemia, tranziens vér-agy gát diszfunkció?), ellenben gyakoribb volt a korábban agyi ischaemiás történést elszenvedett betegek között.

Véleményük szerint a magasabb S100 β -szint a *penumbra* terület sérülékenységét jelzi.⁵¹ Más adatok szerint az eddig vizsgált markerek haszna a cerebrális hypoperfusio kimutatásában kérdéses.⁵² Moritz és munkatársai a v. jugularis internából és egyidejűleg artériás vérből vett vérmintákban néztek vérgáz értékeket és laktát szintet. Megfigyelésük szerint ezek különbsége (különösen az arterio-jugularis laktát differencia), illetve változása megfelelő indikátora lehet az agy vérellátási zavarának.⁵³ Pugliesea és munkatársai a regionális oxigén szaturáció változását a transcraniális Doppler (TCD) vizsgálatnál is specifikusabbnak és szenzitívebbnek találták az ischaemia kimutatásában.⁵⁴ Összességében, a perifériás vérben mért S100 β szintet a vér-agy gát diszfunkciójának és az ischaemiás károsodás érzékeny markerének tartják klinikailag tünetmentes CEA során is.^{55,56}

Feltételeztük, hogy az ACI kirekesztése alatt a v. jugularis internából és az artériás oldalról vett sorozatos vérminták sav-bázis paraméterei tükrözhetik a cerebrális hypoperfusio mértékét. Különösen a $P_{(j-a)}CO_2$ különbség (CO_2 -gap) és a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ arány lehetnek hasznos mutatói a kritikus agyi hypoperfúciónak.⁵⁷ Mekontso-Dessap és munkatársai leírják, hogy anaerob körülmények között mind a jugulo-arteriális szén-dioxid különbség (CO_2 gap), mind az arterio-venosus vér-oxigéntartalom különbség (oxigénextrakció) csökken. Mivel kisebb az oxigénkínálat, aerob úton kevesebb szén-dioxid termelődik. Azonban anaerob módon, a hidrogén-ionok bikarbonát-ionok általi közömbösítése során szén-dioxid és víz keletkezik. Összességében a szén-dioxid gap kevésbé csökken, mint az oxigénextrakció. Javasolták ezért a kettő hányadosának, mint az anaerob metabolizmus mutatójának használatát, mivel anaerob körülmények között ez a hányados nő.⁵⁸

I.10. L-arginin – nitrogén-monoxid (NO) útvonal

A vascularis tónus szabályozásában a nitrogén-monoxid (NO) az egyik kulcs molekula. Az NO, az L-arginin L-citrullinná történő átalakulása során szabadul fel a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) enzim segítségével.⁵⁹ Az NO szintézisét gátolni lehet az L-arginin guanin-szubsztituált analógjaival, mint az aszimmetrikus dimetil-argininnal (ADMA), ami a NOS aktív helyét gátolja. Az ADMA és a szimmetrikus dimetil-arginin (SDMA) az L-arginin csoportokat tartalmazó fehérjék lebontási termékei.⁶⁰ Az SDMA az arginin felvételével vetélkedik és antagonizálja az L-arginin hatását.^{60,61} Nemrégiben L-argininben gazdag fehérjéket neuroprotektív hatásúnak találtak állatkísérletes modellekben.⁶² Ezzel szemben a keringésben lévő ADMA-szintet vizsgálták többféle kardiovaszkuláris betegségben, és magasnak találták hypoxiával járó kórképekben, ischaemiás stroke-ban, valamint carotis szűkülettel összefüggő állapotokban.^{63,64,65,66} Az emelkedett ADMA szintet kapcsolatba hozták az endothel diszfunkcióval és atherosclerosis progressziójával.^{59,63,66} Emellett az ADMA valószínűleg elősegíti a szubklinikus érlemezés kialakulását, az artériás rendszer vulnerábilis pontjain (hely-specifikus módon) erősebb pro-atherogen hatással.^{63,66} A carotis endarterectomia utáni reocclusióban szenvedő betegekben szintén magasabb szérum ADMA szintet találtak.⁶⁷

II. CÉLKITŰZÉSEK

Kérdéseink megválaszolásához három vizsgálatot végeztünk.

II.1.

Megnéztük, hogy az általunk alkalmazott premedikáció és a propofollal végzett éber szedáció képes-e klinikailag releváns módon csökkenteni a perioperatív stresszt, ezáltal a műtéti megterhelést.

II.2.

A. Vizsgálni kívántuk az L-arginin útvonal szisztémás metabolitjainak koncentrációját éberen végzett CEA során, melynek során az agyi metabolikus válasz mutatóival ($P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$, laktát), a vér-agy gát integritásával ($S100\beta$), illetve az agyi ischaemiás károsodással ($S100\beta$) való összefüggést is elemeztük.

B. Emellett az általunk vizsgált markerek shunt igényre vonatkozó prediktív erejét is analizálni terveztük.

II.3. Végezetül kutatásunk tárgya volt, hogy a perioperatív időszakban észlelt, illetve mért demográfiai, klinikai és laboratóriumi paraméterek hatással vannak-e a hosszú távú kimenetelre, különös tekintettel az operált ér újbóli elzáródására, az ellenoldali szűkület progressziójára és a mortalitásra.

III. MÓDSZEREK

Klinikai vizsgálatainkat az érvényben lévő nemzetközi standardok szerint, érvényes etikai bizottsági engedély birtokában végeztük. A betegeket tájékoztatáson alapuló írásos beleegyezést követően vontuk be a vizsgálatokba.

III.1. Betegek

Összesen 55 szignifikáns carotis szűkületben szenvedő beteget vontunk be prospektív vizsgálatunkba a PTE Érsebészeti Klinikáján. Kizárási kritériumok voltak a végállapotú vesebetegség, illetve a vizsgálatban való részvétel visszautasítása. A szignifikáns carotis-szűkület diagnózisát carotis duplex ultrahanggal és CT-angiográfiával állították fel. A betegeket neurológiai vizsgálat után jegyezték elő carotis endarterectomiára. A carotis szűkület oldaliságának megfelelő neurológiai deficittel rendelkező, illetve tranziens ischaemiás attack (TIA) vagy minor stroke után lévő betegeket tekintettük szimptomatikusnak. Összesen 32 beteg volt tünetes, 23 pedig tünetmentes. A kétoldali duplex ultrahang vizsgálatot Philips HD7XE készülékkel és 5-10-MHz-es lineáris fejjel végezték, szürke és színes skálán a haránt és sagittális síkokban. A vizsgálat során az a. carotis interna (ACI) csúcs systoles sebességét (PSV), vég diastoles sebességét és az ACI PSV / a. carotis communis (ACC) PSV arányát határozták meg a 70-99%-os ACI szűkület azonosítására. A Carotis Consensus Panel kritériumai alapján diagnosztizálták a szignifikáns carotis stenosiszt (PSV > 230 cm/s, end-diastolic velocity > 100 cm/s, ACI/ACC ratio > 4).⁶⁸ A nemzetközi

ajánlásokkal összhangban, a 70-99%-os szűkületeket tekintettük szignifikánsnak.⁶⁹

A betegek hypertóniával, dyslipidaemiával, diabetes mellitussal, stroke-kal vagy TIA-val, dohányzással, rendszeres gyógyszereszedéssel kapcsolatos adatait rögzítettük.

Az összes beteg 0,5 mg alprazolam premedikációt kapott 30 perccel a műtét előtt. Borítékos randomizációt követően a szedációs csoportban az érzéstelenítés elkezdése előtt, TCI pumpa segítségével propofol szedációt kezdtünk. A kezdeti effect site koncentrációt (0,5 ng/ml) a hatás alapján módosítottuk a kívánt Ramsay szerinti 2-3-as szedációs szint eléréséig úgy, hogy a beteggel a verbális kontaktus megmaradt. A kontroll csoport a premedikáción kívül nem kapott más anxiolyticumot.

Minden beteg regionális anesztéziában, éberén végzett carotis endarterectomián esett át.⁷⁰ Mély és felületes cervikális blokádot végeztünk, amit szükség esetén további helyi érzéstelenítő adásával egészített ki az érsebész a műtét alatt. A betegekkel verbális kontaktust tartottunk és az operált oldallal ellentétes kéz motoros működését is ellenőriztük. Shunt behelyezés mellett akkor döntöttünk, ha az ACI kirekesztése után a beteg tudat állapotában, illetve a motoros vagy verbális funkciókban hirtelen romlást tapasztaltunk.

III.2. Vérmintavétel és laboratóriumi mérések

A műtéti előkészítés részeként artériás kanült helyeztünk be. A v. jugularis internát az operáló érsebész kanülálta a műtét során, a kanül vége a véna koponyaalapi kilépésénél volt. Artériás és juguláris vénás vérmintákat vettünk vérgáz- (Radiometer Abl 800 flex) és laktát vizsgálatra, a műtét

során összesen 4 alkalommal: az a. carotis kirekesztése előtt, a kirekesztés után 3 perccel, a kirekesztés felengedése előtt és után 1-1 perccel.

Artériás vért vettünk a műtét kezdetén (T_1), majd a v.jugularis internából az a. carotis kirekesztésének felengedése előtt (T_2), a kirekesztés felengedése után (T_3), ezt követően ismét artériásat két órával a műtétet követően (T_4) és a műtét után 24 órával (T_5).

A plazma-mintákat 60 percen belül -80°C -ra hűtöttük a vizsgálatig. A levett mintákból meghatároztuk az összes vizsgált marker értékeit.

Az S100 β plazma koncentrációjának meghatározása automatizált elektrokemiluminescens immunoassay módszerrel történt (Liaison Sangtec 100 system; DiaSorin, Bromma, Sweden).

A vérminták L-arginin, ADMA és SDMA tartalmát a Debreceni Tudományegyetem Alkalmazott Kémia Intézete végezte. *Szilárd fázis extrakció módszerrel* (SPE) határozták meg és *derivatizálás* után *magas teljesítményű folyadék kromatográfiával* számszerűsítették.^{71,72} Az arginint és homoarginint $\lambda = 337$ nm-en határozták meg, az ADMA-t és SDMA-t $\lambda = 520$ nm és $\lambda = 454$ nm-en.

A kortizol, mint stresszhormon plazma koncentrációjának mérése a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében szilárd fázisú, kompetitív chemiluminescens immunoassay módszerrel (Immulite 2000 Siemens, Healthcare Diagnostics, Germany) történt. Minden mérést duplán végeztek el.

Megmérték az alprazolam szintjét a T_1 és T_3 mintákban, melyek a beavatkozás kezdetét és végét reprezentálták. A Pécsi Tudományegyetem Igazságügyi Orvostani Intézetében validált módszert fejlesztettek az alprazolam, a clonazepam, a lidocain, a bupivacain és a diclofenac humán plazmából történő meghatározására. A mérést szuperkritikus fluid kromatográfiával (Waters Acquity UPC²) kapcsolt tandem

tömegspektrométerrel (Waters Xevo TQ-S triple quadrupole MS, ESI ionizációval) végezték. Az alprazolam azonosításához öt MRM átmenetet vizsgáltak.

Habár 55 beteget vontunk be vizsgálatunkba, az L-arginin útvonal metabolitjait csak 49-nél határoztuk meg, az alprazolam és a kortizol koncentrációjának mérése 47 betegnél sikerült. A többi beteg adatai elvesztek a rontott mintavétel miatt.

III.3. 5 éves utánkövetés

A vizsgálatba bevont betegeket 5 évvel később retrospektív analízisnek vetettük alá az egyetemünkön használt eMedSolution Kórházi Információs Rendszer segítségével. Amelyik betegről nem találtunk érdemi információt, annak hozzátartozóit telefonon kerestük meg. Regisztráltuk az 5 éven belüli érsebészeti eseményeket, esetleges amputációt, az operált ACI későbbi restenosisát, az ellenoldali ACI-n kialakult szignifikáns szűkület kialakulását és a mortalitást.

III.4. Statisztikai analízis

Az adatokat SPSS 20.0 segítségével dolgoztuk fel (IBM, Armonk, NY, USA). A kategorikus változókat abszolút és relatív gyakoriságuk átlaga alapján összegeztük (szám és százalékos arány). A mennyiségi változókat átlag és 95%-os konfidencia intervallum (CI), illetve átlag \pm standard

deviáció (SD) segítségével írtuk le. A normalitás vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov tesztet használtuk. Demográfiai és klinikai tényezők analízisére kategorikus adatok esetén a chi-négyzet próbát, folyamatos adatok esetén a Student-féle t-tesztet alkalmaztuk. A non-parametrikus Mann-Whitney tesztet használtuk az S100 β , laktát, L-arginin, ADMA, SDMA, kortizol analízisére. A nem-normál eloszlást mutató adatokat medián + interkvartilis tartomány formában írtuk le. *Bináris logisztikus regressziós analízis* segítségével azonosítottuk a független *prediktorokat*. Az L-arginin cut-off értékét a shunt behelyezés előrejelzésére receiver operating curve (ROC) analízissel határoztuk meg. Korreláció analízis a Spearman-féle korrelációs koefficiens (r) kiszámolásával történt. A $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. Demográfiai, klinikai adatok, csoportok

A demográfiai és klinikai adatokat az 1. Táblázat mutatja.

Friss neurológiai kórjel jelentkezett 6 betegnél, melyek a shunt behelyezése után megszűntek.

A shunt-idő 20 ± 8 perc volt a shuntölt csoportban. A kirekesztési idő nem különbözött szignifikánsan a szimptomatikus és aszimptomatikus csoport között (23 ± 6 perc vs. 22 ± 6 perc). A 6 beteg közül, akiknél shunt behelyezésre volt szükség, 2 a TCI csoportban, 4 a BDZ csoportban volt.

IV.2. A plazma kortizol dinamikája a szedáció szerinti két csoportban

Jellegzetes mintát mutatott a plazma kortizol szint változása. Legmagasabb értékét a műtét végén vett mintákban (T_3) érte el, és a műtét után 2 órával (T_4) kezdett csökkenni. A TCI és kontroll csoportok között nem volt jelentős különbség a műtét előtti (T_1) kortizol értékekben. Ezzel szemben a műtét végén (T_2 , T_3) és a műtét után (T_4) szignifikánsan magasabb stresszhormon szinteket mértünk a műtét alatt szedációt nem kapott csoportban (T_2 medián: 24,5, IQR: 23,0 – 28,05 vs. medián: 14,2, IQR: 8,64 – 17,7 $p < 0,001$; T_3 medián: 26,0, IQR: 24,3 – 31,85 vs. medián: 15,1, IQR: 8,29 – 18,1 $p = 0,03$; T_4 medián: 22,7, IQR: 15,6 – 27,7 vs. medián: 8,88, IQR: 5,81 – 14,7 $p < 0,001$). A T_4 időpontban a TCI

csoporthoz a kortizol szintje a kiinduló érték alá csökkent, míg a kontroll csoportban a kezdeti értékeknél még mindig magasabb volt. A beavatkozást követő napra egyenlítődt ki a csoportok közötti különbség (1. ábra).

IV.3. Az alprazolam és a kortizol szintjének összefüggése

Minden betegnél meghatároztuk az alprazolam plazmaszintjét a műtét előtt (T₁) és a műtét végén (T₃). Elmondható, hogy a gyógyszerszintek betegenként igen nagy szórást mutattak. Az ezt befolyásoló demográfiai vagy klinikai paramétereket nem sikerült azonosítani.

Megvizsgáltuk az alprazolam- és kortizol közötti összefüggést is. Az összes beteget és az egyes csoportokat külön-külön tekintve sem találtunk statisztikai kapcsolatot az alprazolam és a stresszhormon plazmaszintje között, egyik időpontban nézve sem.

IV.4. Preoperatív összefüggések

A preoperatív artériás L-arginin plazma koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt azokban a betegekben, akiknél később shuntöt kellett behelyezni (median 30.3 mmol/L, interkvartilis tartomány [IQR] 24.4-34.4 mmol/L vs. median 57.6 mmol/L [IQR 42.3-74.5 mmol/L]; p=0,002 - 2. ábra).

A többi paraméterek tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A preoperatív L-arginin koncentráció fordított korrelációt mutatott az

artériás preoperatív laktát szinttel ($r = -0,447$, $p = 0,002$). Nem volt korreláció az artériás laktát koncentráció és az ADMA, SDMA szintek között.

IV.5. A vizsgált markerek szintjének időbeli változása

Megvizsgáltuk a preoperatív artériás L-arginin út metabolitjainak korrelációját az agyi anaerob metabolizmus mutatójával, a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ aránnyal és a jugularis laktát koncentrációval, amiket a műtét kritikus időpontjaiban (kirekesztés előtt és után, kirekesztés felengedése előtt és után) mértünk. Fordított korrelációt találtunk a preoperatív L-arginin és a juguláris laktát szintek között, ami megmaradt a kirekesztés és a reperfúzió alatt is ($r = -0,757$ [$p = 0,002$] és $r = -0,678$ [$p = 0,008$]). Ezzel szemben a preoperatív artériás ADMA koncentráció pozitív korrelációt mutatott az agyi anaerob metabolizmus mutatójával, a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ aránnyal a kirekesztés és a reperfúzió alatt is ($r = 0,701$ [$p = 0,005$] és $r = 0,644$ [$p = 0,01$]). A műtét előtt mért SDMA szint nem korrelált a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ aránnyal.

Az ADMA és SDMA szintek egyik időpontban sem korreláltak a jugularis laktát koncentrációkkal. A juguláris S100 β -t, a vér-agy gát sérülésének és az agy ischaemiás károsodásának markerét is vizsgáltuk. A preoperatív artériás L-arginin koncentráció az ADMA-val és SDMA-val ellentétben fordított korrelációt mutatott a reperfúzió után mért juguláris S100 β -val ($r = -0,702$, $p = 0,005$).

Végezetül a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ és az intraoperatív, illetve pre- és posztoperatív S100 β koncentrációk közötti korrelációt vizsgáltuk. A $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ arány a reperfúziót követően szignifikáns pozitív korrelációt

mutatott a műtét után 2 órával mért S100 β koncentrációval. A műtét után 24 órával az összefüggés nem volt megfigyelhető.

IV.6. A preoperatív L-arginin prediktív szerepe

A preoperatív L-arginin és a juguláris laktát közötti fordított korreláció megfigyelése után feltételeztük, hogy a nitrogén-monoxid donor L-argininnak protektív szerepe lehet a cerebrális perfúziós zavar kompenzálásában az a. carotis kirekesztése alatt, ezért ROC analízist végeztünk, hogy meghatározzuk az L-arginin cut off értékét. Úgy találtuk, hogy a 35 mmol/L-nél kisebb preoperatív L-arginin érték (area: 0,904; szenzitivitás: 95,0%; specificitás: 83,3% [p = 0,002]) előre jelezte a shunt behelyezés szükségességét (pozitív prediktív érték: 83%, negatív prediktív érték: 95%). A cut off értéket használva a betegeket két alcsoportra osztottuk: magas rizikójú (preoperatív L-arginine < 35 mmol/L – n=7) és alacsony rizikójú (preoperatív L-arginine > 35 mmol/L – n=42) csoportra. *Bináris logisztikus regressziós analízis* alapján, az életkor, társbetegségek, az ellenoldali carotis szűkület súlyossága, a biomarkerek kiindulási értékei közül egyedül a preoperatív L-arginine < 35 mmol/L jelezte előre a shunt behelyezés szükségességét (OR: 0,061, 95% CI 0,004 – 0,866; p = 0,039). Az esély hányados azt mutatja, hogy a cut off értéknél magasabb műtét előtti L-arginin szint kisebb kockázatot jelent a későbbi shunt behelyezés szempontjából.

IV.7. A magas és alacsony kockázatú alcsoportok összehasonlítása

A preoperatív L-arginin szint szerinti alcsoportok összehasonlításakor a juguláris laktát koncentráció szignifikánsan magasabb volt a magas kockázatú alcsoportban a kirekesztés felengedése után (median 1.8 mmol/L [IQR 1,5-2,2 mmol/L] vs. 1,3 mmol/L [IQR 1,0-1,6 mmol/L]; $p = 0,03$ - **3. ábra**). Hasonlóképpen, az S100 β koncentráció szignifikánsan magasabb volt a magas rizikójú csoportban 24 órával a műtét után. (median 53,9 nmol/L [IQR 43,9-57,0 nmol/L] vs. 12,4 nmol/L [IQR 1,7-34,0 nmol/L]; $p = 0,02$ - **4. ábra**).

A fentiek ellenére nem találtunk statisztikai különbséget sem az S100 β , sem a juguláris laktát szint, sem a vérgázértékekből származtatott paraméterek tekintetében a shuntölt és nem shuntölt csoportok között. Ennek oka részben az alacsony alcsoport esetszám lehet.

IV.8. Az anaerob metabolizmus indikátorai

Megvizsgáltuk a nem shuntölt betegekben az a. carotis interna kirekesztései ideje és az anaerob metabolizmus mutatói, mint az artériás és juguláris laktát és a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ hányados közötti kapcsolatot. A kirekesztési idő fordított korrelációt (0,296; $p = 0,035$) mutatott a kirekesztés felengedése előtt mért $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ értékkel. A juguláris laktát koncentráció fordítottan korrelált a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ -vel a kirekesztés előtt (0,345; $p = 0,013$). Hasonlóképpen a műtét előtti artériás laktát fordított korrelációt (0,332; $p = 0,017$) mutat a kirekesztés vége előtt mért $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ hányadossal, ami a reperfüzió alatt is megmaradt (0,442; $p = 0,002$).

IV.9. 5-éves utánkövetés

Retrospektív analízisünk során 54 betegről találtunk érdemi információt. Közülük összesen 7 páciensnek (13%) lett 5 éven belül restenosisa az operált a. carotis internán (átlagéletkor: 61 ± 11.33 év, 6 férfi, 1 nő). Az ellenoldali a. carotis internán 13 (24%) betegben alakult ki szignifikáns stenosis. Ezen kívül 14 (25,9%) betegnél jelentkeztek az alsó végtagi artériás betegség tünetei, közülük 5 (9,3%) betegnél történt femorális vagy cruralis amputáció. Klinikailag jelentős coronaria esemény (akut coronaria szindróma, ACS) 18 (33,3%) betegnél lépett fel (anginás panaszok, PCI, CABG, AMI). Végül 13 (24%) beteg halt meg 5 éven belül.

Retrospektíven vizsgálva, szignifikáns különbség volt a műtét után 2 órával mért kortizol koncentráció tekintetében az 5 éven belül akut coronaria szindróma tüneteit mutató és a tünetmentes betegek között.

Demográfiai, klinikai és laboratóriumi változókat, (mint életkor, nem, BMI, azonos- és ellenoldali carotis szűkület mértéke, társbetegségek, perioperatív glükóz- és kortizol szintek) vontunk be bináris logisztikus regressziós analízisbe, hogy a követéses végpontok tekintetében független prediktorokat keressünk. Ez alapján egyedül a posztoperatív plazma kortizol koncentráció (T_4) volt az 5 éven belüli carotis restenosis független prediktora (OR: 1,67, 95% CI: 1,02-2,73, $p=0,04$). Hasonlóképp, a T_4 időpontban mért kortizol koncentráció az 5 éven belül panaszokat okozó akut coronaria szindróma független prediktorának is bizonyult (OR: 1,11, 95% CI: 1,02-1,21, $p=0,01$).

ROC analízis alapján a műtét után 2 órával mért plazma kortizol koncentráció specifikus és szenzitív mutatója a későbbi restenosisnak (cut-off érték: kortizol \geq 19,45 μ g/ml, szenzitivitás: 67%, specificitás: 76%, area: 0,708, 95% CI: 0,651-0,958, p=0,01).

A 13 elhunyt beteg (24%) közül 8 szenvedett alsó végtagi artériás betegségben. Erős szignifikáns összefüggést találtunk az alsó végtagi artériás betegség és az 5 éven belüli mortalitás között (p=0,01). Az 5 éven belül meghalt betegek (n=13, 9 férfi, 4 nő) tendencia jelleggel idősebbek voltak a műtét idején (életkor: $70 \pm 8,7$ vs $64 \pm 7,4$ év, p=0,05). A műtét idején magasabb életkor előre jelezte az 5 éven belüli mortalitást (OR: 1,25, 95% CI: 1,01-1,54, p=0,041).

V. MEGBESZÉLÉS

V.1. A propofol szedáció és a premedikáció műtéti megterhelést csökkentő hatása

Vizsgálatunkban két anesztéziai módszer stressz csökkentő hatását hasonlítottuk össze regionális anesztéziában végzett CEA során. Az első csoport kizárólag alprazolam premedikációt kapott szájon át még a műtőbe érkezés előtt, míg a másodikban ezt intraoperatív propofol szedációval egészítettük ki. Megfigyeltük a plazma kortizol koncentrációjának időbeli változását a két csoportban. Biomarker eredményeink a pemedikáció + szedáció kombináció jobb stressz csökkentő hatékonyságát sugallják. A két csoport között a műtét előtt nem volt szignifikáns különbség a fontosabb klinikai paraméterek (pl. vérnyomás, vércukor, ellenoldali carotis interna szűkület), illetve a kiinduló kortizol értékek tekintetében, ezért a műtét végén és a műtét után a szedációban nem részesült csoportban mért magasabb kortizol-szinteket a nagyobb intraoperatív stressz következményének tarthatjuk. Figyelemre méltó, hogy a propofol szedáció nemcsak az intraoperatív stressz választ csökkentette, hiszen a plazma kortizol koncentráció a poszt-operatív szakban sem emelkedett meg. Az irodalom szerint ilyen kis propofol dózisnak nincs a mellékvese kortizol szekréciójára direkt szupresszív hatása.⁷³

Ez alapján, inkább a propofol kedvező pleiotrop hatása feltételezhető. Ez utóbbi miatt meg kell említeni, hogy propofol anesztézia mellett kevesebb esetben történik agyi ischaemiás károsodás és javul a CEA utáni kognitív teljesítmény, bár ezeket saját beteganyagunkon nem vizsgáltuk.

Megmértük a plazma alprazolam koncentrációját a műtét kezdetekor és a végén. Meglepetésünkre az egységesen alkalmazott 0,5 mg dózis nagyon változatos vérszinteket eredményezett. Az ezt befolyásoló klinikai vagy demográfiai paramétereket nem sikerült azonosítanunk. Nem találtunk statisztikai összefüggést a plazma kortizol és alprazolam koncentrációk között egyik időpontban sem, sem az egyes csoportokban külön-külön, sem az összes beteget együtt vizsgálva. Az alprazolam premedikáció a rutin műtéti előkészítés része intézetünkben. Ennek minőségi vizsgálata nem képezte kutatásunk tárgyát. Az ideális premedikáció hatóanyaga és dózisa további vizsgálatokat igényelne.

Végezetül a propofollal szedált betegek között kevesebb alkalommal volt szükség shunt behelyezésére, de ebben az esetben az alacsony esetszám akadályozza a megalapozott következtetés levonását. ROC analízis alapján a műtét előtti kortizol szint nem jelzi előre a shunt behelyezés szükségességét.

Kimondhatjuk, hogy az intraoperatív propofol szedációval kombinált regionális anesztézia biztonságos módszer a CEA érzéstelenítéséhez. Egyetlen esetben sem veszett el a beteggel való kommunikáció a propofol adagolása miatt. Az alkalmazott technika nem rontotta a neuromonitorozás hatékonyságát, miközben az egyszerű premedikációnál jobban csökkentette a műtéti stresszt.

V.2. Az L-arginin út és az agyi ischaemia kapcsolata CEA során

Legfontosabb megállapításunk, hogy a műtét előtti plazma L-arginin koncentráció képes előre jelezni a későbbi shunt behelyezés szükségességét carotis endarterectomia során. Ez a megfigyelés nem

szükségszerűen ok-okozati összefüggést jelent, inkább további kérdéseket vet fel és tisztázó vizsgálatokat, más noninvazív vizsgálatokkal való összevetéseket igényel. Történtek már korábban is próbálkozások a carotis kirekesztéssel szembeni intolerancia prediktorainak feltárására. Az a cerebri media transcraniális Dopplerrel (TCD) mért átlagos áramlási sebességének carotis kompresszió hatására történő maximális csökkenése jó előrejelzője a kirekesztéssel szembeni intoleranciának.⁷⁴ Egy másik tanulmányban TCD-vel monitorizálták a vér áramlási sebességet CO₂-vel és L-argininnel történő stimulálás mellett carotis műtét előtt és utána 3 hónappal.⁷⁵ A szűkület oldalán műtét előtt szignifikánsan alacsonyabb reaktivitást találtak L-argininnel történő stimulálás hatására. Ez az aszimmetrikus válasz nem volt látható CEA után.⁷⁵ A csökkent reaktivitás valószínűleg endothel diszfunkcióra vezethető vissza, ami 3 hónappal a műtét után nem volt észlelhető.⁷⁵

Ez a jelenség az L-arginin fiziológiai szerepét sejteti a hemodinamikai kompenzáló mechanizmusokban nyaki verőér betegségben.⁷⁵ A *diffúziósúlyozott képalkotással* (DWI) kimutatott léziók száma és kiterjedése CEA után érzékeny prediktora az agyinfarktusnak.^{76,77} Mivel az éberen végzett CEA során észlelt carotis kirekesztési intolerancia gyakran társult DWI agyi léziók jelenlétével,⁷⁷ az agyi ischamiát jelző S100 β fehérje szintjének szignifikáns emelkedését vártuk, a juguláris és artériás mintákban is. Ennek ellenére vizsgálatunkban a juguláris S100 β nem tudta előre jelezni a shunt behelyezés igényét, sem a szimptomás (akár korábbi stroke-on átesett), sem az aszimptomás betegeknél. A műtét előtti L-arginin koncentráció volt az egyetlen marker, mely képes volt erre. Feltételeztük, hogy az L-arginin út befolyásolhatja az agyi vérátáramlást az erek tónusának szabályozása által.^{60,62,78,79} Ezzel összhangban a beavatkozás előtti L-arginin koncentráció fordított korrelációt mutatott a kirekesztés előtti és a reperfüzió utáni juguláris laktát szinttel. Ezek az

NO-donor L-arginin protektív metabolikus hatását sejtetik.⁸⁰ Emellett a posztoperatív 24. órában mért S100 β koncentráció alacsonyabb volt azokban, akiknél a preoperatív L-arginin szint magasabb volt, ami szintén az L-arginin neuroprotektív hatására utalhat.^{62,78,79}

Az L-arginin út ilyen aktivációja az ischaemiás prekondicionálás része lehet atherosclerotikus betegekben. Ezt alátámasztja, hogy kísérletes körülmények között előidézett stroke-ban az L-argininnel történt előkezelés meg tudta előzni a hipoxiás agykárosodást.⁸⁰ Továbbá a L-arginin csökkentette az ischaemiás/reperfúziós károsodást és a posztkondicionálás neuroprotektív hatását mutatta.⁸¹ Felmerül, hogy az L-arginin emelkedett biológiai hozzáférhetősége a krónikus ischaemiás állapotra adott adaptív válasz lehet, ahogy azt krónikus hipoxiában leírták.⁶⁴

Az L-argininnel szemben az ADMA preoperatív koncentrációja pozitívan korrelál az anaerob agyi metabolizmus mutatójával, a $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ hányadossal, de a kirekesztés alatt és a reperfúziókor mért juguláris laktáttal nem. E szerint a magas ADMA szint rossz cerebrális perfúzióval jár együtt, feltehetően vazokonstriktor hatásának megfelelően.⁸² ADMA infúzió növelte az erek merevségét és csökkentette az agyi vérátáramlást egészséges önkéntesekben.⁸² A $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$ arány a reperfúzió után pozitívan korrelált az S100 β 2 órával a műtét után mért koncentrációjával. Ez arra utalhat, hogy a reperfúzió utáni magasabb jugulo-arteriális CO₂ különbség vagy az alacsonyabb arterio-jugularis vér oxigén tartalom különbség és a vér-agy gát sérülése között összefüggés lehet.⁵⁷ A műtéttel összefüggésbe hozható definitív ischaemiás károsodás kizárható volt, hiszen az alacsony rizikójú csoportban az S100 β kivétel nélkül normalizálódott a műtét után 24 órával. Ezt támogatja az is, hogy az összes beavatkozás klinikailag eseménytelen volt. Tanulmányunk hiányossága, hogy nem történt képalkotó vizsgálat a „silent” ischaemiás léziók

kimutatására a látszólag tünetmentes betegeknél CEA után. Meghatároztuk a preoperatív szakban mért plazma L-arginin cut-off értékét, ami előre jelzi a shunt behelyezés szükségességét. Ezt az értéket használva a betegeket dichotomizáltuk. Magas rizikójúnak tartottuk a carotis kirekesztése utáni kompenzálatlan agyi keringés szempontjából azokat, akik kezdeti L-arginin szintje 35 mmol/L-nél kisebb volt. Lényeges megjegyezni, hogy ez a határérték kifejezetten alacsony az egészséges alanyokéval összehasonlítva.⁷⁹ Mások is azt találták, hogy a 10-től 60 mmol/L-ig terjedő L-arginin értékek az ADMA 0,1 mmol/L-es emelkedésével időskorban kiemelt halálozási kockázatot jelentenek. Fontos lehet a prevenció szempontjából, hogy a magasabb rizikó 60 mmol/L-es L-arginin érték felett eltűnik.⁸³ Érdekes módon az ellenoldali carotis szűkület nem jelzi előre a shunt behelyezés szükségességét. Az L-arginin alapú alcsoport analízisből nyert adatok megmutatták, hogy a küszöbérték alatti L-arginin szinttel élő betegek az anaerob metabolizmusnak jobban ki vannak téve, amire a juguláris laktát emelkedése és az (eseménytelen endarterectomiák ellenére észlelt) magasabb S100 β szint is utal. Mindaddig a következő tényezőket hozták összefüggésbe a shunt behelyezés nagyobb gyakoriságával: idősebb életkor, női nem, az ellenoldali a. carotis interna elzáródása, illetve az ellenkező oldali a. carotis communisban Doppler-vizsgálattal mérhető kisebb átlagos áramlás.⁸⁴ Ezzel szemben a korábban elvégzett ellenoldali CEA csökkentette a shunt szükségességének valószínűségét.⁸⁴ Az általunk vizsgált populáció azonban nem hasonlítható össze ezzel a prospektív adatbázissal, mert az esetszámunk kisebb és az átlagos életkor alacsonyabb volt; továbbá több férfit vontunk be a vizsgálatba ellenoldali carotis elzáródás nélkül. Továbbá, saját vizsgálatunkban a preoperatív endotel diszfunkció mutatóira, az L-arginin út markereire fókuszáltunk duplex scan paraméterek helyett.

Eredményeink azt mutatják, hogy a pre- és intraoperatív L-arginin és ADMA szintek mérése és értékelése klinikailag hasznos lehet az ischaemiás események megelőzésében.

Vizsgálatunk azt sejteti, hogy 35 mmol/L-nél magasabb preoperatív L-arginin szint esetén alacsony a shunt behelyezés szükségességének valószínűsége CEA során. Ugyanakkor a shuntölt betegek alacsony száma megnehezíti a pontos prediktív értékek kiszámítását. Más szerzők is hangsúlyozzák a shunt behelyezés szükségességét vizsgáló tanulmányok nehézségeit. A shunt-igény magasabb rizikóját előre lehet jelezni, de nem lehet előre megmondani, hogy melyik betegnek lesz ténylegesen szüksége shunt használatára, illetve kit lehet biztonságosan shunt nélkül operálni.⁸⁵ Újabb prospektív tanulmány szükséges nagyobb esetszámmal, hogy meghatározzuk az L-arginin szerepét a shunt igény előrejelzésében és a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. Emellett érdemes lenne vizsgálni az L-arginin szinteket az általános anesztéziában végzett CEA során is.

V.3. Jövőbeli kilátások

Azoknál a betegeknél, akiknél ép a Willis-kör és ennek megfelelően az azonos oldali agyi vérellátás biztosított a carotis kirekesztése alatt, a sérült cerebrális autoreguláció feltehetően kisebb jelentőségű. Az L-arginin-szintről és az a. cerebri media vizsgálatával a Willis-kör állapotáról nyert információk segíthetnek a carotis kirekesztése alatt agyi ischaemia szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegek pontosabb azonosításában. További vizsgálatok tisztázhatják, hogy a küszöbértéknél alacsonyabb L-arginin szintű betegeknél előnyös lehet-e az L-arginin pótlása a műtét előtt.

V.4 Az 5 éves utánkövetésből levont következtetések

Az 5 éven belüli mortalitás legerősebben a szimptomatikus perifériás artériás betegséggel függ össze. A perioperatív időszakban rögzített paraméterek közül, a műtét után 2 órával mért magasabb kortizol szint összefüggést mutatott a carotis restenosis későbbi kialakulásával és a panaszokat okozó ischaemiás szívbetegség megjelenésével. Eredményeink alapján felmerül, hogy a műtéti stressz nagysága, valószínűleg a szimpatiko-adrenális és egyéb, az atherogenesis súlyosbodásához vezető rendszereken keresztül a rosszabb klinikai kimenetelhez is hozzájárulhat. Annak eldöntése, hogy a nagyobb műtét alatti megterhelés okoz rosszabb késői kimenetelt, vagy a rosszabb állapotú betegek *per se* érzékenyebbek a stresszre, további kutatások tárgya lehet. Minden esetre a retrospektív analízis eredményei azt sugallják, hogy minden tevékenység, ami segít megelőzni az emelkedett kortizol választ, jótékony hatású lehet hosszú távon is a magas kockázatú érbetegek számára. További kutatást érdemelne, hogy vajon az éberon végzett carotis endarterectomia alatt a propofollal végzett szedáció nem kizárólag a plazma kortizol szintet, ezáltal az azonnali stressz választ csökkenti-e, hanem pleiotrop módon védhet-e a stressz okozta érfa elváltozásoktól is.

VI. SAJÁT MEGÁLLAPÍTÁSOK

- A propofollal végzett betegre szabott éber szedáció csökkenti a perioperatív időszakban kiváltott stressz-választ, ugyanakkor nem rontotta a neuromonitorozás minőségét.
- Önmagában az alprazolam premedikációnak nem lehetett bizonyítani klinikailag releváns stressz-csökkentő hatását a kortizol kinetika alapján.
- A magas preoperatív ADMA-koncentráció és a kirekesztés, valamint a reperfúzió alatti anaerob agyi metabolizmusra utaló ($P_{j-a}CO_2/C_{a-j}O_2$) hányados között pozitív korreláció, az ADMA és a csökkent cerebrális perfúziós rezerv kapcsolatra utal.
- Az alacsony preoperatív L-arginin szint képes előre jelezni az ACI kirekesztésekor jelentkező shunt igényt, mely az NO-donor L-arginin protektív szerepét sugallja.
- Összefüggést találtunk a műtéti stresszválasz nagysága és az 5 éven belüli restenosis kialakulása között az operált oldalon.
- Nagyobb műtéti stressz mellett az 5 éven belül fellépő coronaria események (AICS) rizikója is nagyobb a vizsgált betegcsoportban.
- Fentiek alapján, a carotis műtéttel járó megterhelés csökkentése a vaszkuláris betegségben szenvedők hosszú távú kimenetelét is kedvezően befolyásolhatja.

VII. VIZSGÁLATUNK KORLÁTAI

Tanulmányunk legfontosabb korlátja az általános érzéstelenítésben végzett műtétek hiánya, ami miatt nem tudtuk a narkózis és a regionális érzéstelenítés hatásait összehasonlítani. Ennek oka, hogy intézetünkben a cervikális blokkban végzett CEA gyakorlatát preferáljuk.

Próbálkoztunk a műtét alatt érzett fájdalom nagyságának és a betegek elégedettségének vizsgálatával is. Azonban a betegek tapasztalatainak számszerűsítése rendkívül szubjektív, a kapott adatok statisztikai analízise időnként zavaros eredményeket hozott, ezért jobbnak láttuk azokat nem felhasználni. Szintén terveztük, más vizsgálatokhoz hasonlóan, a POCD felmérését is, ami tovább árnyalhatta volna a műtéti megterhelés mértékéről alkotott képet. Az ehhez szükséges neuro-kognitív tesztek elvégzését azonban nem tudtuk megszervezni, ezért ez a törekvés is csak terv maradt.

A $P_{v-a}CO_2/C_{a-v}O_2$ hányados, mint anaerob metabolizmus marker koncepcióját eredetileg intenzív osztályon kezelt betegek vizsgálatánál állították fel. Ennek az agyi anaerob metabolizmus vizsgálatára történő adaptációja még későbbi tanulmányok tárgya lehet.

VIII. IRODALOM

1. Meschia JF, Klaas JP, Brown RD Jr et al. Evaluation and Management of Atherosclerotic Carotid Stenosis. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(7):1144–1157.
2. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet.* 2013; 381(9873):1211–1222.
3. Raggi P, Genest J, Giles JT et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis* 2018; 276:98-108.
4. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118(4): 620–636.
5. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation.* 2015; 131(24):2104–2113.
6. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology.* 2013; 40(1):36–41.
7. Dharmakidari S, Bhattacharya P, Chaturvedi S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17:77.
8. Spence JD, Coates V, Li H et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2010; 67:180–6.

9. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995; 273:1421–8.
10. Halliday A, Harrison M, Hayter E et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010; 376:1074–84.
11. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42:517–84.
12. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004; 351:1493–501.
13. Brott TG, Hobson RW, Howard G et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010; 363:11–23.
14. Brott TG, Howard G, Roubin GS et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374:1021–31.
15. Howard VJ, Meschia JF, Lal BK et al. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis: protocol of the CREST-2 clinical trials. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2017: 1747493017706238. doi:10.1177/1747493017706238.
16. Chaturvedi S, Sacco RL. How recent data have impacted the treatment of internal carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1134–43.
17. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic

- carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015; 385:529–38.
18. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high - grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325-445.
 19. Warlow CP. Symptomatic patients: the European Carotid Surgery Trial (ECST). *J Mal Vasc*. 1993; 18(3):198-201.
 20. Lokuge K, de Waard DD, Halliday A et al. Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. *BJS* 2018; 105:26–30.
 21. Batchelder A, Hunter J, Cairns V et al. Dual antiplatelet therapy prior to expedited carotid surgery reduces recurrent events prior to surgery without significantly increasing peri-operative bleeding complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50:412–9.
 22. Unic-Stojanovic D, Babic S, Neskovic V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27:1379-1383.
 23. Sideso E, Walton J, Handa A. General or local anesthesia for carotid endarterectomy - The “Real-World” Experience. *Angiology* 2011; 62(8):609-613.
 24. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD000190. DOI: 10.1002/14651858.CD000190.pub3.
 25. McCulloch TJ, Christopher L, Thompson CL: A randomized crossover comparison of the effects of propofol and sevoflurane on cerebral hemodynamics during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2007; 106:56-64.

26. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Oikonomou K, et al: Local versus General Anesthesia for carotid endarterectomy: Issues beyond stroke, myocardial infarction, and death rates. *Angiology* 2012; 63:405-408.
27. Gabriel RA, Lemay A, Beutler SS et al. Practice variations in anesthesia for carotid endarterectomies and associated outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2016; 30(1):23-29.
28. McCarthy RJ, Walker R, McAteer P et al. Patient and hospital benefits of local anaesthesia for carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:13-18.
29. Pandit JJ, Satya-Krishna R, Gration P: Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: A systematic review of complications. *Br J Anaesth* 2007; 99:159-169.
30. Marrocco-Trischitta MM, Tiezzi A, Svampa MG et al: Perioperative stress response to carotid endarterectomy: The impact of anesthetic modality. *J Vasc Surg* 2004; 39:1295-1304.
31. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR et al. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): A multicenter, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:2132-2142.
32. Bodenham AR, Howell SJ: General anaesthesia vs local anaesthesia: An ongoing story. *Br J Anaesth* 2009; 103:785-789.
33. Stoneham MD, Thompson JP: Arterial pressure management and carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 2009; 102:442-452.
34. Sternbach Y, Illig KA, Zhang R, et al: Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2002; 35:333-339.
35. Locati P, Socrate AM, Lanza G, et al: Carotid endarterectomy in an awake patient with contralateral carotid occlusion: Influence of selective shunting. *Ann Vasc Surg* 2000; 14:457-462.

36. Dalainas I, Nano G, Bianchi P et al: Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid artery occlusion. *Ann Vasc Surg* 2007; 21:16-22.
37. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A et al. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2015; 53:99-104.
38. Hoefler J, Pierer E, Rantner B et al. Ultrasound-guided regional anesthesia for carotid endarterectomy induces early hemodynamic and stress hormone changes. *J Vasc Surg* 2015; 62:57-67.
39. Marrocco-Triskhitta MM, Bandiera G, Camilli S et al. Remifentanyl conscious sedation during regional anaesthesia for carotid endarterectomy: rationale and safety. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:405–409.
40. Bekker AY, Basile J, Gold M et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:126–135.
41. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A et al. Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2006; 103:297–302.
42. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA et al. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102:668 –75.
43. Carter R, Richardson A, Santoro J et al. Is dexmedetomidine more effective than remifentanyl for neurologic outcomes in patients undergoing CEA surgery using regional anesthesia? *Journal of Perianesthesia Nursing*, 2014; 29(6):466-474.
44. Lee J, Huh U, Song S et al. Regional anesthesia with dexmedetomidine infusion: a feasible method for the awake test during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Dis* 2016; 9(4):295–299.

45. Krenn H, Deusch E, Jellinek H et al. Remifentanil or propofol for sedation during carotid endarterectomy under cervical plexus block. *Br J Anaesth* 2002; 89:637-40.
46. Barringer C, Williams JM, McCrirrick A et al. Regional anaesthesia and propofol sedation for carotid endarterectomy. *ANZ J Surg.* 2005; 75(7):546-9.
47. Coppi G, Moratto R, Ragazzi G et al. Effectiveness and safety of carotid endarterectomy under remifentanil. *J Cardiovasc Surg.* 2005; 46(4):431-6.
48. Ishiguro T, Yoneyama T, Ishikawa T et al. Perioperative and long-term outcomes of carotid endarterectomy for japanese asymptomatic cervical carotid artery stenosis: a single institution study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55:830–837.
49. Chong ZZ, Changyaleket B, Xu H et al. Identifying S100B as a Biomarker and a Therapeutic Target For Brain Injury and Multiple Diseases. *Curr Med Chem.* 2016; 23(15):1571-96.
50. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem.* 2019; 148(2):168-187.
51. Di Legge S, Di Piero V, Di Stani F et al. Carotid endarterectomy and gliofibrillar S100 β protein release. *Neurol Sci* 2003; 24:351–356.
52. Sahlein DH, Heyer EJ, Rampersad A et al. Failure of intraoperative jugular bulb S-100B and neuron-specific enolase sampling to predict cognitive injury after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2003; 53(6): 1243–1250.
53. Moritz S, Kasprzak P, Woertgen C et al. The accuracy of jugular bulb venous monitoring in detecting cerebral ischemia in awake patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20:8–14.

54. Pugliese F, Ruberto F, Tosi A et al. Regional cerebral saturation versus transcranial Doppler during carotid endarterectomy under regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26(8):643-647.
55. Arfvidsson B, Nilsson TK, Norgren L. S100B concentrations increase perioperatively in jugular vein blood despite limited metabolic and inflammatory response to clinically uneventful carotid endarterectomy. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:111-117.
56. Capoccia L, Sbarigia E, Rizzo A et al. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization. *Vascular* 2012; 20:181-187.
57. Zanier ER, Rossi S, Conte V et al. The ratio between arterio-venous PCO₂ difference and arterio-jugular oxygen difference as estimator of critical cerebral hypoperfusion. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:543-549.
58. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:272–277.
59. Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:97-104.
60. Surdacki A. L-arginine analogs - inactive markers or active agents in atherogenesis? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6:302-311.
61. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1023-1030.
62. Meloni BP, Brookes LM, Clark VW et al. Poly-arginine and arginine-rich peptides are neuroprotective in stroke models. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35:993-1004.

63. Stühlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab* 2005; 6:3-14.
64. Pekarova M, Koudelka A, Kolarova H, et al. Asymmetric dimethyl arginine induces pulmonary vascular dysfunction via activation of signal transducer and activator of transcription 3 and stabilization of hypoxia-inducible factor 1-alpha. *Vasc Pharmacol* 2015; 73:138-148.
65. Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a possible risk marker for ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2010; 290:12-15.
66. Maas R, Xanthakis V, Polak JF et al. Association of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA with carotid artery intimal media thickness in the Framingham Heart Study offspring cohort. *Stroke* 2009; 40:2715-2719.
67. Zinellu A, Sotgia S, Porcu P et al. Carotid restenosis is associated with plasma ADMA concentrations in carotid endarterectomy patients. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:897-901.
68. Grant EG, Benson CB, Moneta GL et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003; 229:340-346.
69. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA et al. Critical appraisal of the carotid duplex consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2011; 53:53-59.
70. Dellaretti M, de Vasconcelos LT, Dourado J et al. Locoregional anesthesia for carotid endarterectomy: identification of patients with intolerance to cross-clamping. *World Neurosurg* 2016; 87:61-64.
71. Nonaka S, Tsunoda M, Imai K et al. High-performance liquid chromatographic assay of NG-monomethyl-L-arginine, NG,NG-dimethyl-L-arginine, NG,NG'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-

- nitro-2,1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *J Chromatogr A* 2005; 1066:41-45.
72. Zsuga J, Torok J, Magyar MT et al. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism* 2007; 56:394-399.
73. Tsui BC, Wagner A, Finucane B. Regional anaesthesia in the elderly: a clinical guide. *Drugs Aging*. 2004; 21(14):895-910.
74. Anzola GP, Limoni P, Cavrini G. Predictors of carotid clamping intolerance during endarterectomy that would be wise to apply to stenting procedures. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26:494-501.
75. Micieli G, Bosone D, Zappoli F et al. Vasomotor response to CO₂ and L-Arginine in patients with severe internal carotid artery stenosis; pre- and post-surgical evaluation with transcranial Doppler. *J Neurol Sci* 1999; 163:153-158.
76. Wolf O, Heider P, Heinz M et al. Frequency, clinical significance and course of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy evaluated by serial diffusion weighted imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27:167-171.
77. Bourke VC, Bourke BM, Beiles CB. Operative factors associated with the development of new brain lesions during awake carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51:167-73.
78. Meloni BP, Milani D, Edwards AB et al. Neuroprotective peptides fused to argininerich cell penetrating peptides: neuroprotective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties. *Pharmacol Ther* 2015; 153:36-54.
79. Molnar T, Pusch G, Papp V et al. The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23:2206-2214.

80. Abdel Baky NA, Zaidi ZF, Fatani AJ et al. Nitric oxide pros and cons: the role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat. *Brain Res Bull* 2010; 83:49-56.
81. Gulati P, Singh N. Neuroprotective mechanism of ischemic postconditioning in mice: a possible relationship between protein kinase C and nitric oxide pathways. *J Surg Res* 2014; 189:174-183.
82. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke* 2006; 37:2024-2029.
83. Pizzarelli F, Maas R, Dattolo P et al. Asymmetric dimethylarginine predicts survival in the elderly. *Age (Dordr)* 2013; 35:2465-2475.
84. Kretz B, Abello N, Bouchot O et al. Risk index for predicting shunt in carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2014; 28:1204-1212.
85. Pennekamp CW, van Laar PJ, Hendrikse J et al. Incompleteness of the circle of Willis is related to EEG-based shunting during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46:631-637.

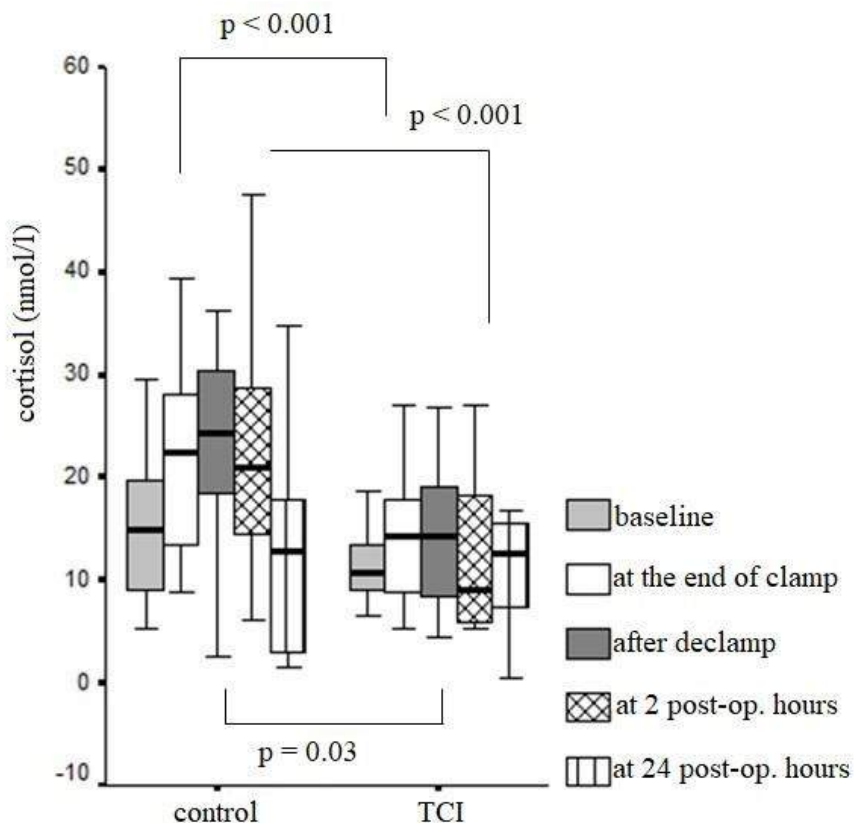
IX. TÁBLÁZATOK, ÁBRÁK

1. Táblázat

Demográfiai és klinikai jellemzők

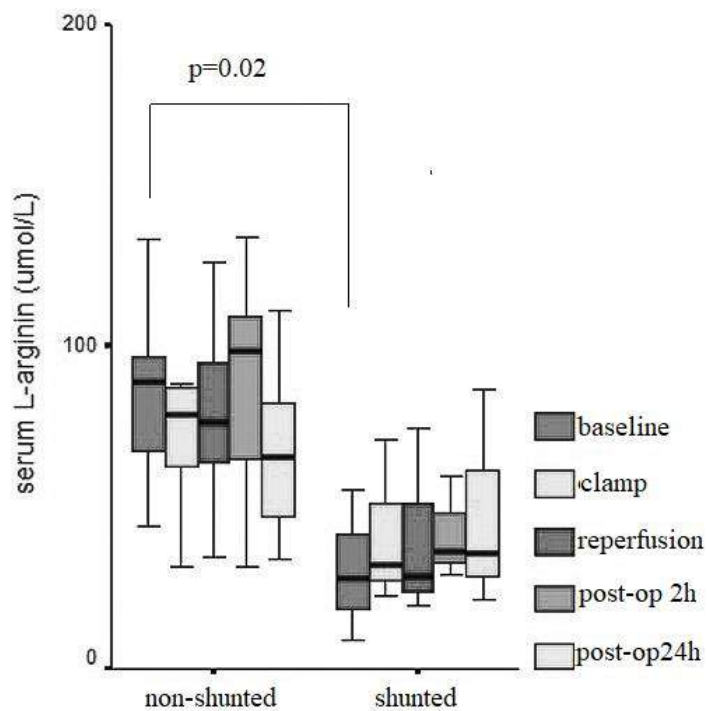
	TCI n=24	kontroll n=31	összes beteg n=55
shunt	2	4	6
életkor	63,29±8,26	67,74±7,5	65,80±8,08
férfi	17	27	44
nő	7	4	11
BMI	27,47±5,72	27,23±3,46	27,33±4,53
jobb oldali műtét	11	15	26
bal oldali műtét	13	16	29
operált szűkület (%)	85,42±5,88	84,03±6,64	84,64±6,22
ellenoldali szűkület (%)	44,09±21,64	45,96±28,78	45,1±25,51
kirekesztési idő	22,13±6,76	22,58±6,61	22,38±6,61

1. ábra A kortizol dinamikája a perioperatív időszakban az egyes szedáció szerinti csoportokban



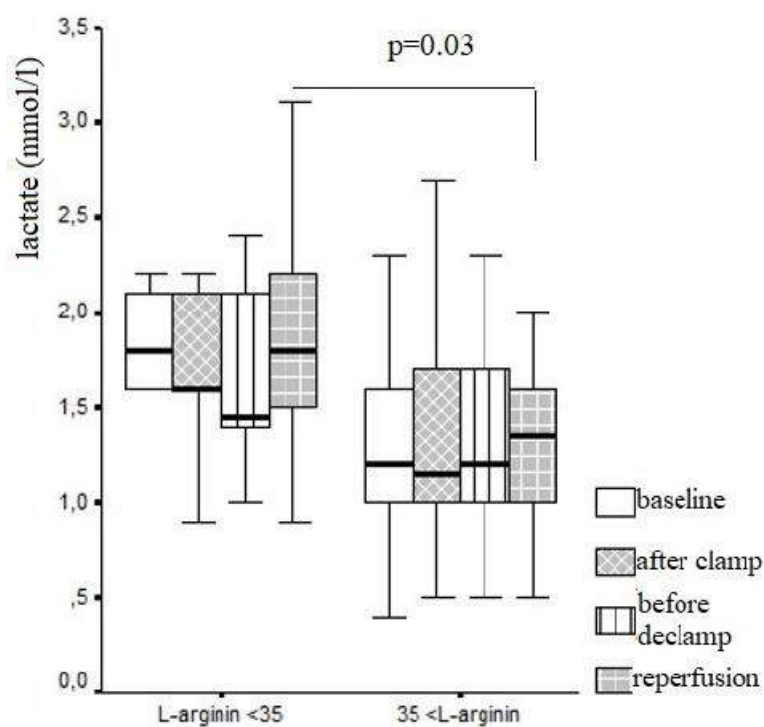
A kortizol koncentrációja a műtét végén éri el legmagasabb értékét (T_3), és a műtét után 2 órával (T_4) kezdett csökkenni. A TCI és kontroll csoportok között nem volt jelentős különbség a műtét előtti (T_1) kortizol értékekben. Ezzel szemben a műtét végén (T_2 , T_3) és a műtét után (T_4) szignifikánsan magasabb stresszhormon szinteket mértünk a műtét alatt szedációt nem kapott csoportban. A T_4 időpontban a TCI csoportban a kortizol szintje a kiinduló érték alá csökkent, míg a kontroll csoportban a kezdeti értékeknél még mindig magasabb volt. A beavatkozást követő napra egyenlítődt ki a csoportok közötti különbség.

2. ábra Az L-arginin koncentrációja a shuntolt és nem shuntolt betegekben



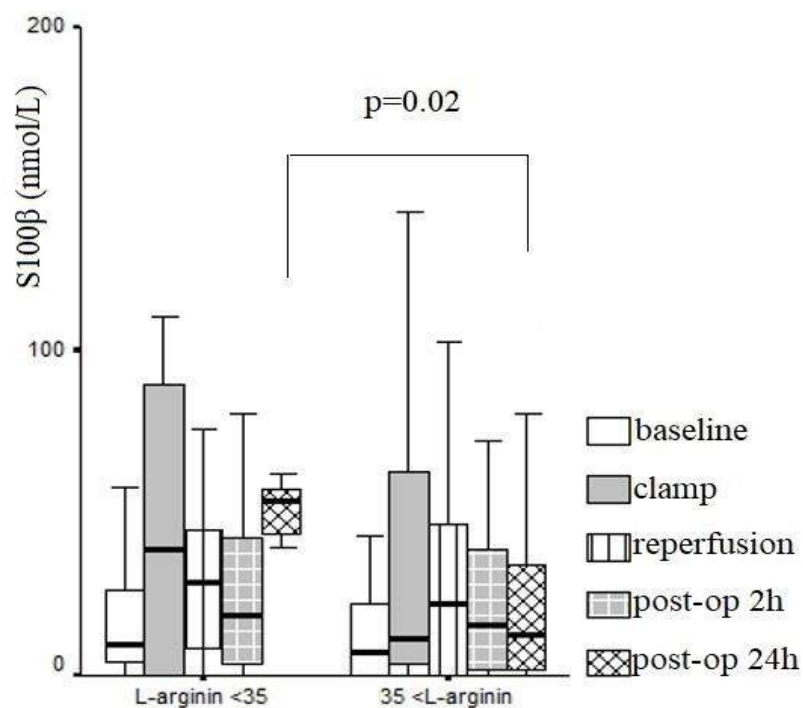
Az L-arginin műtét előtt mért plazma koncentrációja szignifikánsabban alacsonyabb volt azokban a betegekben, akiknél később shunt behelyezésre volt szükség.

3. ábra Laktát koncentráció a magas és alacsony kockázatú csoportokban



A preoperatív L-arginin szint szerinti csoportok (alacsony és magas kockázatú csoportok) összehasonlításakor a juguláris laktát koncentráció szignifikánsan magasabb volt a magas kockázatú alcsoportban a kirekesztés felengedése után.

4. ábra S100 β koncentráció a magas és alacsony koncentrációjú csoportokban



Az S100 β koncentráció szignifikánsan magasabb volt a preoperatív L-arginin koncentráció szerint magas rizikójú csoportban 24 órával a műtét után.

X. ELŐADÁSOK, KÖZLEMÉNYEK

X.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Peter Szabo, Janos Lantos, Lajos Nagy, Sandor Keki, Eva Volgyi, Gabor Menyhei, Zsolt Illes, Tihamer Molnar. L-arginine pathway metabolites predict need for intraoperative shunt during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52(6):721-728.

IF: 4,016 (2016)

Peter Szabó, Mátyás Mayer; Zoltán Horváth-Szalai, Krisztina Tóth, Sándor Márton, Gábor Menyhei, László Sínay, Tihamér Molnár. Awake sedation with propofol attenuates intraoperative stress of carotid endarterectomy in regional anesthesia. *Ann Vasc Surg* 2019 Sep 26 pii: S0890-5096(19)30733-2. doi: 10.1016/j.avsg.2019.06.047

IF: 1,363 (2017)

Szabó Péter, Menyhei Gábor, Horváth-Szalai Zoltán, Molnár Tihamér. A műtét alatti szedáció hatása a perioperatív stresszre és a hosszú távú kimenetelre, regionális anesztéziában végzett carotis endarterectomia során. *Érbetegségek* 2019;26(1):5-9.

Szabó Péter, Menyhei Gábor, Lantos János, Nagy Lajos, Völgyi Éva, Márton Sándor, Molnár Tihamér. Az L-arginin-út metabolitjai előre jelzik a shunt-behelyezés szükségességét carotis endarterectomia során. *Érbetegségek* 2019 – megjelenés alatt

X.2. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

Szabó Péter, Völgyi Éva, Szabó Zoltán, Tóth Krisztina, Molnár Tihamér, Márton Sándor. Agyi oxigénfelhasználás és anaerob metabolizmus vizsgálata regionális érzéstelenítésben végzett carotis endarterectomia során, változásuk a szedáció függvényében. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XLII. Kongresszusa, Siófok, 2014 május 22-24.

Molnár Tihamér, Völgyi Éva, Szabó Zoltán, Márton Sándor, **Szabó Péter**. Jugularis S100B és laktát vizsgálata regionális érzéstelenítésben végzett carotis endarterectomia során. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XLII. Kongresszusa, Siófok, 2014 május 22-24.

Völgyi Éva, Varga Patrícia, Szabó Zoltán, Molnár Tihamér, Márton Sándor, **Szabó Péter**. Propofol szedáció regionális érzéstelenítésben végzett carotis endarterectomia során. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XLII. Kongresszusa, Siófok, 2014 május 22-24.

Molnár T, Márton S, Völgyi É, Lantos J, Vámos Z, **Szabó P**. Temporal profile of jugular and systemic S100B, and lactate in patients under cervical regional anesthesia for carotid endarterectomy (2014). 27th Annual Congress of ESICM, September 27-October 1, 2014, Barcelona, Spain

Molnár Tihamér, Menyhei Gábor, Völgyi Éva, Lantos János, Kéki Sándor, Márton Sándor, **Szabó Péter**. Az alacsony szérumban lévő L-arginin előre jelzi a shunt igényt regionális érzéstelenítésben végzett carotis

endarterectomia során. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XLIII. Kongresszusa, Siófok, 2015 május.

Szabó Péter, Mayer Mátyás, Horváth-Szalai Zoltán, Fazekas Gábor, Márton Sándor, Molnár Tihamér. A műtét alatti propofol szedáció az alprazolam premedikációnál hatékonyabban csökkenti a perioperatív stressz választ regionális anesztéziában végzett carotis endarterectomia során. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XLV. Kongresszusa, Siófok, 2017 május 18-20.

Szabó Péter, Menyhei Gábor, Horváth-Szalai Zoltán, Kőszegi Tamás, Fazekas Gábor, Molnár Tihamér. Awake sedation with propofol during carotid endarterectomy provides better stress relief compared to alprazolam premedication alone (2018). Euroanaesthesia 2018, The European Anaesthesiology Congress, 02 - 04 June 2018, Copenhagen, Denmark,

X.3. Egyéb közlemények

Mühl D, Füredi R, **Szabó P**: Thrombocyt (TCT) funkciók és hemostaseológiai paraméterek változása ultra-high dózisú streptokinase (UH-SK) kezelésben. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2003; 33(1): 27.

Füredi R, Mühl D, **Szabó P**, Bogár L: Rögoldó kezelés hatása a thrombocyt (TCT) funkciókra masszív tüdőembóliában. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2004; 34(2): 43.

Füredi R, Mühl D, **Szabó P**, Bogár L: Thrombocyt (TCT) funkciók változása subtotalis pulmonalis embolia thrombolyticus kezelésekor. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34:C67.

Mühl D, Lantos J, Füredi R, **Szabó P**, Gasz B: A subtotalis pulmonalis embólia (PE) thrombolyticus kezelése és az oxidatív stressz. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2004; 34(2):32.

Szabó P, Fehér Zs, Toldi J. A kemo-radioterápia hatása nyelőcső rezekciót követően. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2011; 41(4): 160-165.

Szabó Péter. Életveszélyes vérzést okozó májruptúra HELLP-szindrómában. In: Bogár Lajos (szerk.) Anesztéziai szövődmények megelőzése és kezelése. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt., (2016).

X.4. Egyéb tudományos előadások

Mühl D, Füredi R, **Szabó P**. Thrombocyt funkciók és haemostaseológiai paraméterek változása ultra-high dózisú streptokinase kezelésben. Fiatal Magyar Aneszteziológusok VI. kongresszusa, Pécs, 2003 június 19-21.

Mühl D, Nagy K, Füredi R, **Szabó P**. Összefügg-e a thrombocyt funkciók és a haemostaseológiai paraméterek változása a vérzéses szövődmények gyakoriságával tüdőembólia vérrögoldó kezelésében. A Magyar Kardiológusok Társasága és a MagyarTüdőgyógyász Társaság Kardiopulmonális Tudományos Ülése, Kiskunhalas, 2003 október 17-18.

Füredi R, Mühl D, **Szabó P**, Bogár L. Thrombocyt funkciók változása subtotalis pulmonalis embólia thrombolyticus kezelésekor. Kardiológiai Kongresszus, Ifjúsági szekció II., Balatonfüred, 2004 május 12-15.

Füredi R, Mühl D, **Szabó P**, Bogár L. Rögoldó kezelés hatása a thrombocyt funkciókra masszív tüdőembóliában. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXII. Kongresszusa, Eger, 2004 május 26-29.

Mühl D, Lantos J, Füredi R, **Szabó P**, Gasz B. A subtotalis pulmonalis embólia thrombolyticus kezelése és az oxidatív stressz. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXII. Kongresszusa, Eger, 2004 május 26-29.

Ghosh S, **Szabó P**, Márton S, Jónás A, Ittész B, Bender Zs, Németh Zs, Bogár L.

Postoperative cognitive dysfunction following anaesthesia for Caesarean section. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXVIII. Kongresszusa, Eger, 2010 május 13-15.

Toldi J, Écsi L, **Szabó P**, Szabó Z, Fehér Zs, Tóth K, Márton S, Narkolepszia vagy színjáték? 2012. Siófok.

Tóth K, Toldi J, **Szabó P**, Márton S, Halvax L, Csermely T, Varga T. Diagnosztikus dilemma: HELLP vagy sepsis? 2012. Siófok.

Vargán V, Leiner T, Nagy J, Vereckei A, Járαι Á, **Szabó P**, Jáksó K, Bártai I. Phlegmonosus gastritis 2012, Siófok

Szabó P. Sürgős császármetszések anesztéziája – A szülészeti anesztézia aktuális kérdései kreditpontos kurzus, Pécs 2012.11.09.

Szabó Z, **Szabó P.** Toldi J, Sárosi V, Grmela G, Bogár L. A tubus utáni élet. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XLI. Kongresszusa, Siófok, 2013 május

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a munkában nyújtott fáradhatatlan segítséget Dr. Molnár Tihamérnak, aki megtanított a tudományos gondolkodás és írás elsajátítására. Nélküle ez a dolgozat nem készült volna el.

Köszönöm Dr. Márton Sándornak, hogy biztatott a tudományos tevékenység elkezdésére, és bátorított az első lépések megtételénél.

Hálával tartozom munkahelyi vezetőm, Bogár Lajos professzor Úr támogatásáért, aki biztosította a tudományos munkám elvégzéséhez szükséges feltételeket.

Köszönöm Prof. Dr. Menyhei Gábornak és az Érsebészeti Klinika munkatársainak a támogatást, illetve a vizsgálataink elvégzésében nyújtott segítséget.

Köszönöm Dr. Völgyi Évának és az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet dolgozóinak a betegek bevonásában, az adatok összegyűjtésében végzett munkájukat.

Hálával tartozom a kollaboráló intézeteknek és klinikáknak: PTE ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézetének, a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Intézetének, a Laboratóriumi Medicina Intézetnek és a PTE ÁOK Igazságügyi Orvostani Intézetének. A teljesség igénye nélkül név szerint is említve: Dr. Lantos Jánosnak, Prof. Dr. Kéki Sándornak, Dr. Nagy Lajosnak, Dr. Horváth-Szalai Zoltánnak, Prof. Dr. Kőszegi Tamásnak és Dr. Mayer Mátyásnak.

Köszönöm Tóthné Fajtik Csillának és Döme Tibornénak, hogy segítettek a vizsgálati minták levételében és feldolgozásában.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom feleségemnek és családomnak végtelen türelmükért és támogatásukért, ami munkámat lehetővé tette.

L-Arginine Pathway Metabolites Predict Need for Intra-operative Shunt During Carotid Endarterectomy

P. Szabo ^a, J. Lantos ^b, L. Nagy ^c, S. Keki ^c, E. Volgyi ^a, G. Menyhei ^d, Z. Illes ^{e,f,g}, T. Molnar ^{a,*}

^a Department of Anesthesiology and Intensive Care, University of Pecs, 7624 Ifjusag u 13, Pecs, Hungary

^b Department of Surgical Research and Techniques, University of Pecs, 7624 Szigeti u 12, Pecs, Hungary

^c Department of Applied Chemistry, University of Debrecen, 4032 Egyetem tér 1, Debrecen, Hungary

^d Department of Vascular Surgery, University of Pecs, 7635 Ifjusag 13, Pecs, Hungary

^e Department of Neurology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

^f Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

^g SDR, Boulevard 29, Odense 5000, Denmark

WHAT THIS PAPER ADDS

This study examined pre-operative levels of L-arginine pathway metabolites that influenced clamp intolerance during carotid endarterectomy (CEA). A high pre-operative asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration predicted poor cerebral perfusion, and a low concentration of pre-operative L-arginine predicted the need for an intra-operative shunt. The study suggests the measurement of L-arginine and ADMA concentration as part of pre-operative assessment to prevent ischaemic incidents during CEA.

Objective/Background: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) inhibits nitric oxide (NO) synthesis and is a marker of atherosclerosis. This study examined the correlation between pre-operative L-arginine and ADMA concentration during carotid endarterectomy (CEA), and jugular lactate indicating anaerobic cerebral metabolism, jugular S100B reflecting blood–brain barrier integrity, and with factors of surgical intervention.

Methods: The concentration of L-arginine, ADMA, and symmetric dimethylarginine was measured in blood taken under regional anaesthesia from the radial artery of 55 patients prior to CEA. Blood gas parameters, concentration of lactate, and S100B were also serially measured in blood taken from both the radial artery and the jugular bulb before and after carotid clamping, and after release of the clamp. To estimate anaerobic metabolism, the jugulo-arterial ratio of CO₂ gap/oxygen extraction was calculated.

Results: Positive correlation was found between pre-operative ADMA levels and the ratio of jugulo-arterial CO₂ gap/oxygen extraction during clamp and reperfusion ($p = .005$ and $p = .01$, respectively). An inverse correlation was found between the pre-operative L-arginine concentration and jugular lactate at each time point (both $p = .002$). The critical pre-operative level of L-arginine was determined by receiver operator curve analysis. If L-arginine was below the cutoff value of 35 $\mu\text{mol/L}$, jugular S100B concentration was higher 24 h post-operatively ($p = .03$), and jugular lactate levels were increased during reperfusion ($p = .02$). The median pre-operative concentration of L-arginine was lower in patients requiring an intra-operative shunt than in patients without need of shunt (median: 30.3 $\mu\text{mol/L}$ [interquartile range 24.4–34.4 $\mu\text{mol/L}$] vs. 57.6 $\mu\text{mol/L}$ [interquartile range 42.3–74.5 $\mu\text{mol/L}$]; $p = .002$).

Conclusion: High pre-operative ADMA concentration predicts poor cerebral perfusion indicated by elevated jugulo-arterial CO₂ gap/oxygen extraction. Low pre-operative L-arginine concentration predicts the need for a shunt. The inverse correlation between pre-operative L-arginine concentration and both jugular lactate and S100B during carotid clamping suggests a protective role of the NO donor L-arginine.

© 2016 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Article history: Received 24 March 2016, Accepted 11 October 2016, Available online 10 November 2016

Keywords: Asymmetric and symmetric dimethylarginine, Carotid stenosis, Endarterectomy, Lactate, L-arginine, S100B

* Corresponding author. Department of Anesthesiology and Intensive Care, University of Pecs, Faculty of Medicine, 7624 Ifjusag u 13, Pecs, Hungary.

E-mail address: tiharmorolnar@yahoo.com (T. Molnar).

1078-5884/© 2016 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.10.008>

INTRODUCTION

The diameter of vessels is regulated by the L-arginine nitric oxide (NO) pathway. NO is produced by the conversion of L-arginine into L-citrulline by nitric oxide synthase (NOS).¹ The synthesis of NO can be blocked with guanidino-substituted analogs of L-arginine, such as asymmetric dimethylarginine

(ADMA), by inhibition of the NOS active site. ADMA and symmetric dimethylarginine (SDMA) are protein breakdown products of L-arginine.² SDMA competes with arginine uptake and antagonizes the effects of L-arginine.^{2,3}

Recently, arginine-rich peptides were found to be neuroprotective in animal models.⁴ In contrast, circulating ADMA levels have been assessed in a variety of systemic cardiovascular diseases, and are increased in conditions associated with hypoxia, ischaemic stroke, and carotid stenosis.^{5–8} An increased serum level of ADMA is associated with endothelial dysfunction and more pronounced atherosclerosis.^{1,5,8} In addition, ADMA promotes subclinical atherosclerosis in a site-specific manner, with a greater pro-atherogenic influence at known vulnerable sites in the arterial tree.^{5,8} Carotid restenosis after endarterectomy is also associated with elevated concentrations of ADMA in serum.⁹

S100B in the peripheral blood is a sensitive marker of both blood–brain barrier (BBB) dysfunction and ischaemic brain damage, even during clinically uneventful carotid endarterectomy (CEA).^{10,11}

During carotid cross-clamp, the jugulo-arterial (j-a) blood gases and acid base variables mirror the degree of cerebral hypoperfusion. In particular, the P(j-a)CO₂ difference (CO₂ gap), and the ratio of P(j-a)CO₂/C(a-j)O₂ may be useful markers of critical brain hypoperfusion.¹²

The aim was to test the hypothesis that L-arginine pathway metabolites correlate with cerebral metabolic responses and BBB integrity/ischaemic brain damage during awake CEA. A second aim was to explore markers predicting the need for an intra-operative shunt.

MATERIAL AND METHODS

The study protocol was approved by the local ethics committee of the University of Pecs, Faculty of Medicine, and informed consent was obtained from each patient.

Patients

Fifty-five consecutive patients with significant carotid stenosis (symptomatic, $n = 32$) were recruited into this prospective study at the Department of Vascular Surgery, University of Pecs, Hungary. Exclusion criteria were end stage renal disease and refusing to participate in the study. The diagnosis of significant carotid stenosis was based on both carotid duplex ultrasound and computed tomography angiography. Patients scheduled for CEA were enrolled following carotid duplex scan and neurological examination at the outpatient clinic of the Department of Neurology, University of Pecs. Patients with a focal deficit such as transient ischaemic attack or minor stroke pertaining to the index carotid stenosis were defined as symptomatic. Duplex scanning was performed bilaterally with a Philips HD7XE with a 5–10-MHz linear probe. Duplex ultrasound examination included gray scale and color and was performed in the transverse and sagittal planes. Duplex scan measurements of internal carotid artery (ICA) peak systolic velocity (PSV), ICA end-diastolic velocity, and the ratio of ICA PSV to

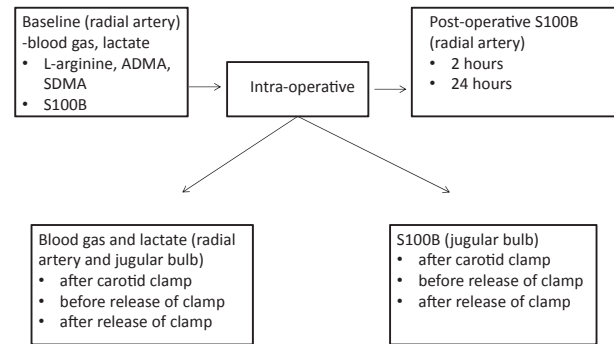


Figure 1. Outline of the study. Baseline, intra-operative, and post-operative blood sampling was done according to the chart. *Note.* ADMA = asymmetric dimethylarginine; SMDA = symmetric dimethylarginine.

common carotid artery (CCA) PSV were analyzed to identify a 70–99% ICA stenosis. The Carotid Consensus Panel criteria were used to diagnose significant carotid artery stenosis (PSV > 230 cm/second, end-diastolic velocity > 100 cm/second, ICA/CCA ratio > 4).¹³ In agreement with international guidelines, significant carotid atherosclerosis was defined by 70–99% stenosis of the ICA determined by duplex scan.¹⁴

All patients underwent an awake CEA under regional anaesthesia.¹⁵ Deep and superficial cervical plexus blocks were performed in each patient. Additional local anesthetic was given by the vascular surgeon if it was necessary. Verbal contact was maintained and contralateral hand motor function was observed as neuro monitoring. A decision about shunt insertion was made if verbal or motor functions declined after carotid clamping.

Acute neurological signs occurred in six patients just after carotid cross-clamp, which disappeared after successful shunting. A 61 year old man with previous stroke was excluded from the study because of a fatal intra-operative ischaemic stroke related to cross-clamping induced “vessel-to-vessel” embolism. As the aim of this study was to examine ischaemic tolerance during cross-clamping, this case of direct embolic etiology was excluded. Only clinically uneventful patients were included in the statistical analysis. Medical history, including hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, stroke or transient ischaemic attack, current cigarette smoking, and oral medication, was obtained from all patients.

Blood sampling and measuring concentration of arginine derivatives, lactate, and S100B

An arterial line was inserted by the anaesthetist in the operating theatre. All baseline markers were determined from the radial artery prior to surgery (Fig. 1). The internal jugular vein was cannulated by the vascular surgeon, and the tip of the catheter was positioned in the jugular bulb. Jugular and arterial blood samples, for blood gas analysis and lactate measurement by Radiometer ABL 800 flex, were taken in parallel three times intra-operatively, after carotid clamp, and before and after release of clamp (Fig. 1). The

Table 1. Patient demographics and clinical characteristics.

	All patients (n = 55)	Non-shunted group (n = 49)	Shunted group (n = 6)	p
Age (years)	65.1 ± 8.0	64.9 ± 8.3	67.0 ± 4.18	NS
Male (n)	44	38	6	NS
BMI	27.3 ± 4.4	26.8 ± 4.6	27.7 ± 3.0	NS
CAD (n)	22	19	3	NS
Hypertension (n)	44	38	6	NS
Diabetes mellitus (n)	16	14	2	NS
Dyslipidemia (n)	35	31	4	NS
COPD (n)	0	0	0	NA
Previous TIA (n)	10	9	1	NS
Previous stroke (n)	18	16	2	NS
Operated stenosis (%)	84 ± 6	84 ± 6	81 ± 7	NS
Contralateral stenosis (%)	45 ± 25	45 ± 25	40 ± 29	NS
Pre-operative hemoglobin (g/L)	143 ± 10	141 ± 10	148 ± 6	NS
Post-operative hemoglobin (g/L)	128 ± 10	129 ± 9	133 ± 12	NS
SBP _{max} (mmHg)	191 ± 26	196 ± 26	187 ± 27	NS
Creatinine (μmol/L)	81 ± 21	76 ± 17	90 ± 27	NS

Note. Data are mean ± SD unless otherwise indicated. NS = non-significant; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; TIA = transient ischaemic attack; SBP_{max} = maximum intra-operative systolic blood pressure.

temporal profile of the serum concentration of S100B was determined during clamp and reperfusion from the jugular bulb and at 2 h post-operatively and 1 day after surgery, from the radial artery (Fig. 1).

Serum samples for measurement of L-arginine, ADMA, SDMA, and S100B were frozen within 60 min and stored at -70 °C until analysis. Serum levels of S100 B were examined by automated electrochemiluminescent immunoassay (Liaison Sangtec 100 system; DiaSorin, Bromma, Sweden).

The amino acid content of the blood serum samples was retrieved by the solid-phase extraction (SPE) method and was quantified by high performance liquid chromatography after derivatization. SPE of the analytes was performed as previously described.^{16,17} Arginine and homoarginine were detected at λ_{ex} = 337 nm, λ_{em} = 520 nm, and λ_{em} = 454 nm was used for ADMA and SDMA. Although 55 patients were recruited into this study, L-arginine pathway metabolites were measured in only 49. The data of six patients were not available because of a failed blood sampling procedure.

Statistical analysis

Data were evaluated using SPSS (version 11.5; IBM, Armonk, NY, USA). Categorical data were summarized by means of absolute and relative frequencies (counts and percentages). Quantitative data are presented as mean and 95% confidence interval (CI), as well as mean ± SD. The Kolmogorov–Smirnov test was applied to check for normality. The chi-square test for categorical data and Student *t* test for continuous data were used for analysis of demographic and clinical factors. The non-parametric Mann–Whitney test was used for S100B, lactate, L-arginine, ADMA, and SDMA analyses. Non-normally distributed data are presented as median and interquartile range. Binary logistic regression analysis was applied to confirm independent predictors. The cutoff value of L-arginine (n = 49) to predict the need for shunt was calculated by receiver operator curve (ROC) analysis. Correlation analysis was performed calculating Spearman's correlation coefficient (*r*). A *p*-value < .05 was considered statistically significant.

RESULTS

The demographic and clinical data are summarized in Table 1. The pre-operative arterial concentration of biomarkers and metabolic parameters in subgroups such as asymptomatic versus symptomatic carotid stenosis and shunted versus not shunted patients are summarized in

Table 2. Pre-operative concentration of biomarkers and metabolic parameters in subgroups of patients scheduled for awake carotid endarterectomy.

	Asymptomatic subgroup (n = 19)	Symptomatic subgroup (n = 30)	p	Shunt dependent (n = 6)	Not shunt Dependent (n = 43)	p
From radial artery						
L-arginine	56.9 (45.9–75.8)	48.9 (36.0–66.8)	NS	30.3 (24.4–34.4)	57.6 (42.3–74.5)	.002
ADMA	0.76 (0.63–0.92)	0.76 (0.60–0.85)	NS	0.76 (0.76–0.85)	0.75 (0.60–0.88)	NS
SDMA	0.54 (0.42–0.79)	0.61 (0.45–0.79)	NS	0.54 (0.36–0.82)	0.60 (0.44–0.77)	NS
S100B	15.4 (0.0–39.9)	4.6 (0.0–22.5)	NS	4.8 (0.0–25.4)	9.0 (0.0–32.2)	NS
From radial artery and jugular vein before carotid clamp						
	n = 23	n = 32		n = 6	n = 49	
P(j-a)CO ₂	9.0 (5.8–12.0)	9.5 (6.1–12.6)	NS	10.0 (9.6–11.0)	9.0 (5.5–12)	NS
C(a-j)O ₂	5.7 (4.6–7.4)	5.8 (3.8–8.1)	NS	6.6 (5.9–6.8)	5.7 (4.3–7.8)	NS
P/C ratio	1.5 (1.1–2.0)	1.6 (1.1–2.0)	NS	1.5 (1.2–1.9)	1.5 (1.1–2.0)	NS
Lactate _{jug}	1.2 (1.0–1.8)	1.2 (1.0–1.6)	NS	1.9 (1.3–2.2)	1.2 (1.0–1.6)	NS

Note. Data are median (interquartile range). L-arginine, asymmetric dimethylarginine (ADMA), and symmetric dimethylarginine (SDMA) were measured in 49 patients. NS = non-significant; P(j-a)CO₂ = jugulo-arterial difference of CO₂ partial pressure; C(a-j)O₂ = arterio-jugular difference of oxygen content; P/C ratio = P(j-a)CO₂/C(a-j)O₂; Lactate_{jug} = jugular venous lactate concentration.

Table 2. The mean \pm SD shunt time was 20 ± 8 min in the shunted subgroup. The clamp time showed no significant difference between the asymptomatic and symptomatic subgroups (23 ± 6 min vs. 22 ± 6 min).

Pre-operative correlation

The serum concentration of pre-operative arterial L-arginine was significantly lower in patients requiring an intra-operative shunt ($n = 6$) compared with patients not requiring one ($n = 43$) (median $30.3 \mu\text{mol/L}$, interquartile range [IQR] $24.4\text{--}34.4 \mu\text{mol/L}$ vs. median $57.6 \mu\text{mol/L}$ [IQR $42.3\text{--}74.5 \mu\text{mol/L}$]; $p = .002$) (Table 2). Other parameters were not different between the two groups. The pre-operative arterial concentration of serum L-arginine also showed an inverse correlation with pre-operative arterial lactate levels ($r = -.447$, $p = .002$). There was no correlation between arterial lactate concentration and ADMA or SDMA levels (Table 3).

Temporal profile of markers

Next the correlation between pre-operative arterial L-arginine pathway metabolites with the anaerobic cerebral metabolism indicator $P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$ ratio and jugular lactate measured during the most critical stages (after carotid clamp, and before and after release of clamp) of awake carotid endarterectomy was explored (Table 3). An

Table 3. Temporal profile of correlations between L-arginine pathway metabolites and cerebral metabolism markers in patients during awake carotid endarterectomy.

	Pre-operative arterial L-arginine	Pre-operative arterial ADMA	Pre-operative arterial SDMA
Before clamp			
$P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$	NS	NS	NS
Lactate _{art}	$r = -.447$, $p = .002$	NS	NS
S100B _{art}	NS	NS	NS
Clamp			
$P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$	NS	$r = .701$, $p = .005$	NS
Lactate _{jug}	$r = -.757$, $p = .002$	NS	NS
S100B _{jug}	NS	NS	NS
Reperfusion			
$P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$	NS	$r = .644$, $p = .01$	NS
Lactate _{jug}	$r = -.678$, $p = .008$	NS	NS
S100B _{jug}	$r = -.702$, $p = .005$	NS	NS

Note. L-arginine, ADMA and SDMA were measured in 49 patients. ADMA = asymmetric dimethylarginine; SDMA = symmetric dimethylarginine; $P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$ = ratio of jugulo-arterial difference of CO_2 partial pressure/arterio-jugular difference of oxygen content; Lactate_{art} = arterial lactate concentration; Lactate_{jug} = jugular venous lactate concentration; S100B_{art} = arterial S100B concentration; S100B_{jug} = jugular venous S100B concentration.

inverse correlation was found between the pre-operative arterial concentration of L-arginine and jugular lactate, which persisted both during cross-clamp and reperfusion ($r = -.757$ [$p = .002$] and $r = -.678$ [$p = .008$], respectively). In contrast, the pre-operative arterial concentration of ADMA was positively correlated with the anaerobic cerebral metabolism indicator $P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$ both during clamp and reperfusion ($r = .701$ [$p = .005$] and $r = .644$ [$p = .01$], respectively) (Table 3). The pre-operative arterial concentration of SDMA was not correlated with $P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$. Neither ADMA nor SDMA levels correlated with jugular lactate concentrations at any time points (Table 3).

Whether the pre-operative arterial L-arginine pathway metabolites correlate with jugular S100B, a marker of both BBB disruption and ischaemic brain damage during clamp and reperfusion, was also examined. The pre-operative arterial concentration of L-arginine, but not ADMA and SDMA, showed an inverse correlation with jugular S100B measured during reperfusion ($r = -.702$, $p = .005$) (Table 3).

Finally the correlation between $P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$ ratio and both jugular (intra-operative) and arterial (pre- and post-operative) S100B concentrations was examined. The ratio of $P(j\text{-}a)\text{CO}_2/C(a\text{-}j)\text{O}_2$ during reperfusion showed a significant positive correlation with arterial concentration of S100B measured at 2 h (0.365 ; $p = .016$) but not 24 h after surgery.

Predictive role of pre-operative arterial L-arginine

Observing inverse correlations between pre-operative L-arginine and jugular lactate concentrations, and presuming that NO donor L-arginine might have a protective role to compensate cerebral perfusion during carotid clamp, ROC

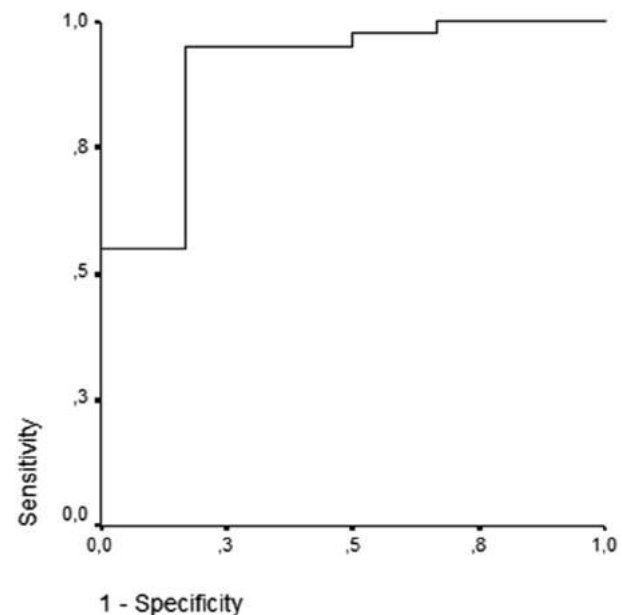


Figure 2. Determination of predicted cutoff level for pre-operative arterial L-arginine by receiver operator curve analysis. Concentration of pre-operative arterial L-arginine $< 35 \mu\text{mol/L}$ (area: 0.904, 95% confidence interval 0.767–1.041; $p = .002$) predicted the need for an intra-operative shunt in 49 patients.

analysis was used to determine the predicted cutoff level for pre-operative arterial L-arginine (Fig. 2). A concentration of pre-operative arterial L-arginine $< 35 \mu\text{mol/L}$ (area: 0.904; sensitivity: 95.0%; specificity: 83.3% [$p = .002$]) predicted the need for an intra-operative shunt (positive predictive value = 83%, negative predictive value = 95%). Using this cutoff value for L-arginine, the patients were categorized into two subgroups: patients with pre-operative arterial L-arginine $< 35 \mu\text{mol/L}$ as a high risk population ($n = 7$), and $\geq 35 \mu\text{mol/L}$ as a low risk subgroup ($n = 42$).

Independent predictor for shunt insertion

Based on a binary logistic regression analysis, including age, comorbidities, severity of contralateral carotid stenosis and baseline biomarkers, only the previously determined cutoff point for L-arginine independently predicted the need for shunt insertion after cross-clamp of the carotid artery (odds ratio 0.061, 95% CI 0.004–0.866; $p = .039$). This indicates that patients with a pre operative arterial L-arginine concentration higher than the cutoff value had a significantly lower risk of shunt insertion.

Comparison of subgroups at high risk versus low risk for shunt

Comparing the pre-operative arterial L-arginine based subgroups, jugular lactate concentration was significantly

increased in the high risk versus the low risk subgroup after de-clamp (median 1.8 mmol/L [IQR 1.5–2.2 mmol/L] vs. 1.3 mmol/L [IQR 1.0–1.6 mmol/L]; $p = .03$) (Fig. 3). Similarly, jugular S100B concentration was significantly higher in the high risk population 24 h post-operatively (median 53.9 nmol/L [IQR 43.9–57.0 nmol/L] vs. 12.4 nmol/L [IQR 1.7–34.0 nmol/L]; $p = .02$) (Fig. 4). However, when patients were not dichotomized according to the pre-operative L-arginine threshold level, neither jugular lactate and S100B nor blood gas-derived parameters were statistically different between shunted and non-shunted subgroups.

Anaerobic metabolism indicators

In the subgroup of patients without the need of shunts, the relationship between clamp time and anaerobic indicators, such as arterial and jugular lactate, and $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$, were analyzed. Clamp time only showed an inverse correlation (-0.296 ; $p = .035$) with $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ ratio before de-clamp. The concentration of jugular lactate and $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ ratio showed an inverse correlation only before clamp (-0.345 ; $p = .013$). Similarly, the pre-operative concentration of arterial lactate also showed an inverse correlation (-0.332 ; $p = .017$) with the $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ ratio before clamp, and it persisted during reperfusion (-0.442 ; $p = .002$).

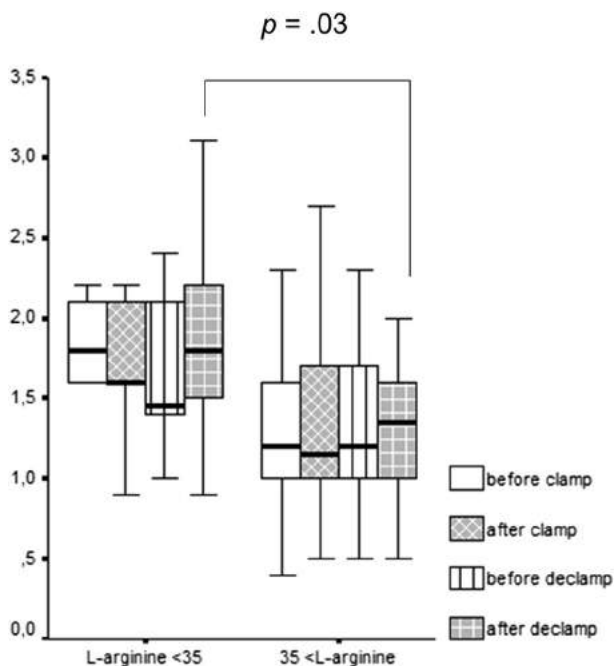


Figure 3. Temporal profile of serum lactate levels in high risk ($n = 7$) versus low risk ($n = 42$) patients, based on pre-operative arterial concentration of L-arginine during awake carotid endarterectomy. Serum concentration of lactate (mmol/L) measured before clamp (arterial), after clamp (jugular venous), before de-clamp (jugular venous), and after de-clamp, indicating reperfusion (jugular venous) is shown in subgroups of patients with pre-operative arterial concentration of L-arginine lower and higher than $35 \mu\text{mol/L}$. Note. Data are presented as median and 25th and 75th percentiles.

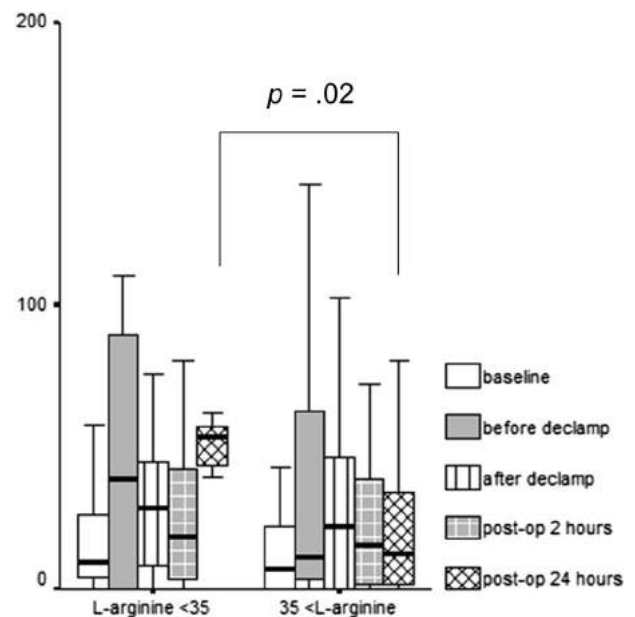


Figure 4. Temporal profile of serum S100B levels in high risk ($n = 7$) versus low risk ($n = 42$) patients based on pre-operative arterial concentration of L-arginine during awake carotid endarterectomy. Serum concentration of S100B (nmol/L) measured prior to surgery from arterial line as baseline, before de-clamp (jugular venous), after de-clamp (indicating reperfusion [jugular venous]), and at 2 and 24 h post-operatively (both arterial) is shown in subgroups of patients with pre-operative arterial concentration of L-arginine lower and higher than $35 \mu\text{mol/L}$. Note. Data are presented as median and 25th and 75th percentiles.

DISCUSSION

It was found that the basal serum concentration of L-arginine was able to predict the need for an intra-operative shunt during CEA. This association may be just an observation and not necessary a cause–effect phenomenon. This is also a hypothesis generating fact requiring further study and clarification, particularly comparison with other non-invasive tests such as stump pressure. Some studies have attempted to explore predictors of carotid clamping intolerance during endarterectomy. Maximal decrement in middle cerebral artery (MCA) mean flow velocity after carotid compression measured by transcranial Doppler (TCD) has been proven as a predictor of carotid clamping intolerance.¹⁸ In another clinical study, blood flow velocity was monitored by TCD during CO₂ and L-arginine stimulation both in basal conditions and 3 months after carotid surgery.¹⁹ A significantly lower reactivity to L-arginine on the stenotic side was found in the pre-operative phase: this asymmetric reactivity was not observed after CEA.¹⁹ This lower reactivity to L-arginine is probably related to endothelium dysfunction due to the carotid pathology, as the abnormalities disappeared 3 months after endarterectomy.¹⁹ It suggests the physiologic role of L-arginine in hemodynamic compensatory mechanisms in patients with carotid artery disease.¹⁹

The number and volume of diffusion-weighted imaging (DWI) lesions after CEA are highly predictive of brain infarction.^{20,21} As shunt dependence in conscious patients with CEA is highly associated with the development of new DWI brain lesions compared with non-shunted patients,²¹ a significant increase in the brain damage marker S100B protein was expected, both in the jugular and systemic circulation. Nevertheless the concentration of jugular S100B was unable to predict shunt dependency in this cohort. The concentration of baseline L-arginine was the only marker, which independently predicted shunt dependency. Therefore, it was considered that the L-arginine pathway may affect cerebral perfusion through regulating the vascular tone.^{2,4,22,23} In accordance, pre-operative arterial L-arginine levels showed a negative correlation with jugular lactate concentration before clamp, and also during the reperfusion phase suggesting the beneficial metabolic role of NO-donor L-arginine.²⁴ Besides, concentration of S100B in the systemic circulation 24 h post-operatively was lower among patients with higher pre-operative arterial L-arginine levels, suggesting a neuroprotective property of L-arginine.^{4,22,23} This activation of the L-arginine pathway might be part of ischaemic preconditioning in atherosclerotic patients. Indeed, L-arginine pretreatment could prevent hypoxic brain injury in experimental stroke.²⁴ Moreover, L-arginine significantly attenuated ischaemia/reperfusion induced injury and mimicked the neuroprotective effect of postconditioning.²⁵ Taking that into consideration, an increased bioavailability of L-arginine might be an adaptive response to chronic ischaemic states, as it was previously reported in chronic hypoxia.⁶

In contrast to L-arginine, the pre-operative arterial concentration of ADMA showed a positive correlation with the anaerobic cerebral metabolism indicator P(j-a)CO₂/C(a-j)O₂ ratio but not with jugular lactate during carotid cross-clamp and reperfusion. It indicates that an increased ADMA level is associated with poor cerebral perfusion, presumably as a result of its vasoconstrictor property.²⁶ Indeed, infusion of ADMA increased vascular stiffness and decreased cerebral perfusion in healthy subjects.²⁶ The ratio of P(j-a)CO₂/C(a-j)O₂ during reperfusion was positively correlated with the systemic concentration of S100B measured 2 h after surgery. This may indicate that reperfusion with higher j-a CO₂ gap or lower cerebral oxygen extraction, or both, might be associated with alteration of BBB integrity.¹² The appearance of ischaemic brain damage is not supported by the S100B trend because it normalized by 24 h post-operatively in the low risk subgroup. Accordingly, all operations were clinically uneventful. Nevertheless, an important limitation of this study is that brain imaging was not performed to reveal silent ischaemic lesions in apparently uneventful patients after CEA.

Observing inverse correlations between pre-operative L-arginine and jugular lactate concentrations, and presuming the protective role of the NO donor L-arginine, the cutoff level for pre-operative arterial L-arginine was determined to predict intra-operative shunt dependency. Using this cutoff value for pre-operative arterial L-arginine, a subgroup of patients with a serum L-arginine level < 35 μmol/L were selected as a high risk population for an uncompensated cerebral circulation after carotid cross-clamping. Importantly, this threshold value seems extremely low compared with healthy subjects.²³ Similarly, L-arginine ranging from 10 to 60 μmol/l in the elderly carried an excess risk of death associated with a 0.1 μmol/l increase in ADMA ranging from +68 to +16%, while such an effect was abolished for plasma L-arginine values > 60 μmol/L.²⁷ Interestingly, the severity of contralateral carotid stenosis was not a predictor of shunt dependency in multiple regression analysis. Data obtained from L-arginine based subgroup analysis showed that patients with lower than the threshold level of L-arginine were more vulnerable to anaerobic metabolism, indicated by increased production of jugular lactate and BBB dysfunction or silent ischaemia reflected by an increased level of jugular S100B, even in clinically uneventful CEA.

Recently, the following factors were found to be associated with a carotid shunt use: older age, female sex, occlusion of the contralateral carotid artery, and a lower mean flow in the contralateral CCA by duplex scan.²⁸ Moreover, a factor against the likelihood of a carotid shunt was the history of contralateral carotid surgery.²⁸ The present study is not comparable to this prospective database, because the sample size and the mean age of the present cohort was lower; in addition, more male patients were enrolled without occlusion of the contralateral carotid artery. In addition, pre-operative endothelial dysfunction L-arginine pathway markers were focused on instead of duplex scan parameters.

The current findings indicate that the measurement of arterial L-arginine and ADMA concentration as a part of pre- and intra-operative assessment might be clinically worthwhile, to prevent ischaemic incidents during CEA.

Based on the impressive positive and negative predictive values, this pilot study may suggest that patients with a pre-operative arterial L-arginine level > 35 µmol/l have a low likelihood of shunt dependency during surgery. However, the small number of shunted patients is a limitation in calculating accurate predictive values. In accordance with other authors, the difficulties in studies on the need for a shunt are emphasized. Accordingly, a higher risk for shunt can be predicted, but it cannot be determined which patients definitely need a shunt or which can be safely operated on without a shunt.²⁹ In addition, although this study was prospectively planned, some of the results are based on a low number of patients (i.e. only six patients were shunted). Therefore, another prospective longitudinal study with a larger sample size is required to determine the role of L-arginine as a prospective biomarker of shunt dependency and its effect on clinical outcome in patients with CEA. Moreover, the value of L-arginine measurements in the prediction of shunt need should be tested in patients undergoing surgery under general anaesthesia as well.

Future perspectives

In patients with a complete circle of Willis, that is adequate to supply the ipsilateral cerebral circulation during clamping, an impaired autoregulation may be less important. Therefore, additive information about the pre-operative L-arginine level and the adequacy of the circle of Willis either by measuring MCA velocity or ICA stump back pressure may provide a more accurate approach to determine if a patient is at risk of intra-operative cerebral ischaemia. Further studies should also clarify whether patients with a pre-operative L-arginine level lower than the threshold, benefit from L-arginine supplementation prior to surgery.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Ms. Kornelia Farkas PhD (Department of Bioanalytics, University of Pecs, Hungary) for her help with the statistical analyses.

CONFLICT OF INTEREST

None.

FUNDING

This study was supported by a grant from University of Pecs AOK-KA- 34039/10-17 to T. Molnar.

REFERENCES

- Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;**13**:97–104.
- Surdacki A. L-arginine analogs—inactive markers or active agents in atherogenesis? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008;**6**:302–11.
- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:1023–30.
- Meloni BP, Brookes LM, Clark VW, Cross JL, Edwards AB, Anderton RS, et al. Poly-arginine and arginine-rich peptides are neuroprotective in stroke models. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;**35**:993–1004.
- Stühlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab* 2005;**6**:3–14.
- Pekarova M, Koudelka A, Kolarova H, Ambrozova G, Klinke A, Cerna A, et al. Asymmetric dimethyl arginine induces pulmonary vascular dysfunction via activation of signal transducer and activator of transcription 3 and stabilization of hypoxia-inducible factor 1-alpha. *Vasc Pharmacol* 2015;**73**:138–48.
- Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K, Otsuka T, Abe A, Nagayama H, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a possible risk marker for ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2010;**290**:12–5.
- Maas R, Xanthakis V, Polak JF, Schwedhelm E, Sullivan LM, Benndorf R, et al. Association of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA with carotid artery intimal media thickness in the Framingham Heart Study offspring cohort. *Stroke* 2009;**40**:2715–9.
- Zinellu A, Sotgia S, Porcu P, Casu MA, Bivona G, Chessa R, et al. Carotid restenosis is associated with plasma ADMA concentrations in carotid endarterectomy patients. *Clin Chem Lab Med* 2011;**49**:897–901.
- Arfvidsson B, Nilsson TK, Norgren L. S100B concentrations increase perioperatively in jugular vein blood despite limited metabolic and inflammatory response to clinically uneventful carotid endarterectomy. *Clin Chem Lab Med* 2015;**53**:111–7.
- Capoccia L, Sbarigia E, Rizzo A, Mansour W, Speziale F. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization. *Vascular* 2012;**20**:181–7.
- Zanier ER, Rossi S, Conte V, Colombo A, Nicolini R, Caironi P, et al. The ratio between arterio-venous PCO2 difference and arterio-jugular oxygen difference as estimator of critical cerebral hypoperfusion. *Minerva Anesthesiol* 2006;**72**:543–9.
- Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;**229**:340–6.
- AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, Mousa AY, Jain A, Dean LS, et al. Critical appraisal of the carotid duplex consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2011;**53**:53–9.
- Dellaretti M, de Vasconcelos LT, Dourado J, de Souza RF, Fontoura RR, de Sousa AA. Locoregional anesthesia for carotid endarterectomy: identification of patients with intolerance to cross-clamping. *World Neurosurg* 2016;**87**:61–4.
- Nonaka S, Tsunoda M, Imai K, Funatsu T. High-performance liquid chromatographic assay of NG-monomethyl-L-arginine, NG,NG-dimethyl-L-arginine, NG,NG'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *J Chromatogr A* 2005;**1066**:41–5.
- Zsuga J, Torok J, Magyar MT, Valkovics A, Gesztelyi R, Lenkei A, et al. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism* 2007;**56**:394–9.

- 18 Anzola GP, Limoni P, Cavrini G. Predictors of carotid clamping intolerance during endarterectomy that would be wise to apply to stenting procedures. *Cerebrovasc Dis* 2008;**26**:494–501.
- 19 Micieli G, Bosone D, Zappoli F, Marcheselli S, Argentero A, Nappi G. Vasomotor response to CO₂ and L-Arginine in patients with severe internal carotid artery stenosis; pre- and post-surgical evaluation with transcranial Doppler. *J Neurol Sci* 1999;**163**:153–8.
- 20 Wolf O, Heider P, Heinz M, Poppert H, Schmidt-Thieme T, Sander D, et al. Frequency, clinical significance and course of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy evaluated by serial diffusion weighted imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;**27**:167–71.
- 21 Bourke VC, Bourke BM, Beiles CB. Operative factors associated with the development of new brain lesions during awake carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;**51**:167–73.
- 22 Meloni BP, Milani D, Edwards AB, Anderton RS, O'Hare Doig RL, Fitzgerald M, et al. Neuroprotective peptides fused to arginine-rich cell penetrating peptides: neuroprotective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties. *Pharmacol Ther* 2015;**153**:36–54.
- 23 Molnar T, Pusch G, Papp V, Feher G, Szapary L, Biri B, et al. The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;**23**:2206–14.
- 24 Abdel Baky NA, Zaidi ZF, Fatani AJ, Sayed-Ahmed MM, Yaqub H. Nitric oxide pros and cons: the role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat. *Brain Res Bull* 2010;**83**:49–56.
- 25 Gulati P, Singh N. Neuroprotective mechanism of ischemic postconditioning in mice: a possible relationship between protein kinase C and nitric oxide pathways. *J Surg Res* 2014;**189**:174–83.
- 26 Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke* 2006;**37**:2024–9.
- 27 Pizzarelli F, Maas R, Dattolo P, Tripepi G, Michelassi S, D'Arrigo G, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts survival in the elderly. *Age (Dordr)* 2013;**35**:2465–75.
- 28 Kretz B, Abello N, Bouchot O, Kazandjian C, Beaumont M, Terriat B, et al. Risk index for predicting shunt in carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2014;**28**:1204–12.
- 29 Pennekamp CW, van Laar PJ, Hendrikse J, den Ruijter HM, Bots ML, van der Worp HB, et al. Incompleteness of the circle of Willis is related to EEG-based shunting during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;**46**:631–7.



ELSEVIER

Clinical Research

Awake Sedation With Propofol Attenuates Intraoperative Stress of Carotid Endarterectomy in Regional Anesthesia

Q1

Q8

Péter Szabó,¹ Mátyás Mayer,² Zoltán Horváth-Szalai,³ Krisztina Tóth,¹ Sándor Márton,¹ Gábor Menyhei,⁴ László Sínay,⁴ and Tihamér Molnár,¹ Pécs, Hungary

Background: Carotid endarterectomy in regional anesthesia is often associated with increased perioperative stress. We assumed that carotid endarterectomy performed under awake sedation with propofol is more beneficial to prevent such stress than alprazolam premedication only.

Methods: A total of 47 consecutive patients with significant carotid artery stenosis were enrolled into this investigation and followed up for 5 years to explore vascular complications. All operations were performed under regional anesthesia. As premedication, all patients took 0.5 mg of alprazolam 30 minutes before the procedure. After randomization, 22 patients had awake sedation with target-controlled propofol infusion, and the other 25 had only premedication. Cortisol plasma levels were serially analyzed: before surgery (T₁), before (T₂) and after release of carotid clamp (T₃), and at 2 (T₄) and 24 postoperative hours (T₅). Alprazolam levels were also measured before and after the surgery.

Results: The plasma concentration of cortisol was significantly lower in the propofol sedation group at T₂ ($P < 0.001$), T₃ ($P = 0.001$), and T₄ ($P < 0.001$) than in the alprazolam-only group. Alprazolam levels did not correlate with cortisol levels at any time point. A significant positive correlation was found between the clamp time and plasma cortisol level at T₃ ($P = 0.018$), similarly between the degree of contralateral carotid stenosis and plasma cortisol level at T₃ ($P = 0.03$). Plasma cortisol concentration 2 hours after the operation (T₄) proved to be an independent predictor of carotid restenosis during the 5-year follow-up (odds ratio: 1.67, 95% confidence interval: 1.02–2.73, $P = 0.04$).

Conclusions: An additional intraoperative propofol sedation provides better stress relief than alprazolam-only premedication during awake carotid endarterectomy.

Declarations of Interest: None.

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary.

²Department of Forensic Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary.

³Department of Laboratory Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary.

⁴Department of Vascular Surgery, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary.

Correspondence to: Péter Szabó, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical School, University of Pécs, Ifjúság u 13, Pécs, 7624 Hungary; E-mail: szabopeter27@gmail.com

Ann Vasc Surg 2019; ■: 1–8

<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.06.047>

© 2019 Published by Elsevier Inc.

Manuscript received: June 5, 2019; manuscript accepted: June 29, 2019; published online: ■ ■ ■

INTRODUCTION

Carotid endarterectomy (CEA) is a challenging surgical and anesthesiological procedure.^{1,2} These operations can be performed either under general or regional anesthesia.^{3–7} The increased perioperative stress is often pronounced as weakness of CEA performed under regional anesthesia.^{8,9} Surgical stress induces release of adrenocorticotrophic hormone, resulting in elevation of cortisol level in the systemic circulation. This stress response is commonly associated with increased myocardial oxygen consumption, glycemic disturbances, infectious complications due to immunosuppressive effects, impaired wound healing, and so forth.^{9–11}

Q3 The multicenter GALA study, including 3,526 patients with symptomatic or asymptomatic carotid stenosis randomly assigned to surgery under general or regional anesthesia, has not shown a definite difference in outcomes such as stroke, myocardial infarction, or death within 30 postoperative days.¹² However, local anesthesia positively influenced early postoperative neurocognitive outcomes.¹³ Eventually, the anesthesiologist and surgeon, in consultation with the patient, should decide which anesthetic technique is preferable on an individual basis.¹²

Ideally, the combination of adequate stress relief and awake surgery allowing an appropriate neuro-monitoring under local anesthesia would provide the most advantages for CEA. Titrating mild sedation, the contact with the patient can be kept throughout the surgery, while anxiety and threats are effectively suppressed. Several medications such as benzodiazepines, opiates, propofol, α -2 agonists such as dexmedetomidine and clonidine are used for this purpose.^{14–24} Recently, numerous articles were published regarding anesthesia-induced neuroprotection of such medications.^{25–28} Importantly, propofol reduces cerebral metabolic rate and has antioxidant and anti-inflammatory properties exerting neuroprotective effects in various tissue cultures or animal models^{26–28}

In our center, regional cervical block is the preferred technique for CEA in preventing perioperative neurological complications. However, procedural and emotional stress may adversely influence patient's satisfaction and comfort. Theoretically, the increased cerebral oxygen consumption and hypertensive periods might be associated with higher incidence of complications and worse outcomes.

We hypothesized that an appropriate awake sedation is able to prevent such complications. In this prospective clinical study, we aimed to explore the stress response of patients randomized according to different sedation protocols: (i) *per os* premedication only with alprazolam (BDZ group) or (ii) premedication with alprazolam combined with target control infusion (TCI) of propofol (BDZ + TCI group) for awake CEA.

MATERIAL AND METHODS

This prospective, randomized clinical study was approved by the Clinical Centers Regional and Institutional Research Ethics Committee, Chair: Professor G Kosztolányi, on March 23, 2013, N°4820. Informed consent was obtained from each patient.

Study Population

A total of 47 patients with significant carotid stenosis scheduled for CEA were prospectively enrolled. Twenty-six patients had ischemic stroke or transient ischemic attack earlier, and 21 were asymptomatic cases. The diagnosis of significant carotid stenosis was based on both carotid duplex ultrasound and computed tomography angiography. Duplex scanning was performed bilaterally using a Philips HD7XE with a 5e10-MHz linear probe. Duplex ultrasound examination included gray scale and color and was performed in the transverse and sagittal planes. Duplex scan measurements of internal carotid artery (ICA) peak systolic velocity (PSV), ICA end-diastolic velocity, and the ratio of ICA PSV to common carotid artery (CCA) PSV were analyzed to identify a 70–99% ICA stenosis. The Carotid Consensus Panel criteria were used to diagnose significant carotid artery stenosis (PSV > 230 cm/second, end-diastolic velocity > 100 cm/second, ICA/CCA ratio > 4).²⁹ In agreement with international guidelines, significant carotid atherosclerosis was defined by 70–99% stenosis of the ICA determined by duplex scan.³⁰ All patients were premedicated with alprazolam (0.5 mg). After randomization, 22 of them had additional intraoperative propofol sedation by using a TCI pump (group: BDZ + TCI). The remaining 25 subjects were used as controls (group: BDZ).

For neuromonitoring, awareness of the patients, verbal responsiveness, and motoric function of the contralateral hand were evaluated. Any sudden decline in Glasgow Coma Scale score after the clamping of carotid artery indicated shunt insertion. Shunt insertion was necessary in total of six cases ($n = 2$ in the BDZ + TCI group; $n = 4$ in the BDZ group). Severe neurological complications occurred in one patient (in the BDZ group), who suffered from cerebral embolization immediately after carotid clamping. This patient was excluded from the study. No other relevant complication such as bleeding, cerebral ischemia, infection, and so forth were reported in this investigation.

Protocol of Sedation

All patients took 0.5 mg of alprazolam *per os* 30 minutes before surgery. In the TCI group, propofol was started right before regional anesthesia according to Schnider protocol (Injectomat TIVA Agilia; Fresenius Kabi, Germany). Starting effect site concentration (0.5 ng ml^{-1}) was adjusted until Ramsay 2–3 level of sedation was achieved.³¹ No additional sedatives were given to patients in the BDZ group.

Regional Anesthesia

Deep and superficial cervical plexus blocks (bupivacaine 0.5%, 20 ml; lidocaine 1%, 10 ml) were performed in each patient, and additional local anesthetic was given by surgeons if it was necessary.

Surgical Technique

Both patch CEA ($n = 29$) and eversion ($n = 18$) CEA were used. No significant difference could be detected in clamping time between the two surgical modalities.

Laboratory Measurements

Blood samples from arterial cannula were taken at the beginning of the operation (T_1), right before release of clamp (T_2), shortly after release of clamp (as reperfusion, T_3), and postoperatively at 2 (T_4) and 24 hours (T_5). Systemic cortisol level was recently reported as a fast and reliable indicator of stress response.⁸ From all samples, plasma concentration of cortisol was measured. Analysis of plasma cortisol levels was performed at the Department of Laboratory Medicine (Medical School, University of Pécs, Hungary) by a commercially available solid phase, competitive chemiluminescent immunoassay (IMMULITE 2000 Siemens; Healthcare Diagnostics, Germany). The assay uses polystyrene beads coated with polyclonal rabbit anticortisol antibody; an alkaline phosphatase, labeled reagent; and chemiluminescent substrate (adamantyl dioxetane). After a two-point adjustment of the assay calibration, quality control samples (IMMULITE 2000 Cortisol High and Low) were measured to assess assay reliability. For the on-board dilution of cortisol samples higher than the measuring range, dilution buffer (IMMULITE 2000 Multi-Diluent 1) was used. Manufacturer's specification sheet indicated an analytical sensitivity of 5.5 nmol l^{-1} and a calibration range of $28\text{--}1,380 \text{ nmol l}^{-1}$. All measurements were performed in duplicate.

A validated method was developed in the Department of Forensic Medicine, University of Pécs, for measuring plasma alprazolam concentration by supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry at the beginning and the end of surgery (T_1 and T_3 , respectively). Separation were performed by SFC (Waters UPC²) using an Acquity UPC² Torus Diol (2.1 mm \times 100 mm, 1.7 mm) column and analyzed on a Xevo TQ-S triple quadrupole MS with electron spray ionization. For alprazolam, five MRM transitions were collected to confirm identity.

Five-Year Follow-up

The long-term outcome of enrolled patients was analyzed based on telephone interview and electronic records of the Medical Information System used at the University of Pécs, Medical School. Vascular surgery events, such as more than 50% restenosis of the operated carotid artery, new onset of significant contralateral carotid stenosis, lower limb amputations, and mortality within 5 years, were evaluated.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 20.0 (IBM, 35; Armonk, NY). Power analysis was conducted. Estimates of effective sizes were made using preliminary data. An effect size of 0.93 was calculated using a clinically significant 5- $\mu\text{g/ml}$ difference in plasma concentration between groups. A sample size of 22 participants per group was found to provide 80% power to detect the effect size with a set α of 0.05 for a two-sided design. Considering a potential dropout rate of 10%, 24 patients were tried to be allocated per group. Categorical data were summarized by means of absolute and relative frequencies (counts and percentages). Quantitative data were presented as mean and 95% confidence interval (CI), as well as mean \pm standard deviation. The distribution of values was assessed by using the Shapiro-Wilk test. Nonnormally distributed data are presented as median and interquartile range. Owing to normally distributed data, parametric methods (χ^2 test for categorical data, Student's t -test for continuous data) were used for demographic and clinical data. Comparison of the variables between the subgroups was performed by using the Mann-Whitney test because these parameters do not follow the normal distribution. Correlation analysis was performed calculating Spearman's correlation coefficient (r). A P value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the total study population and BDZ versus BDZ + TCI groups are shown in [Table 1](#).

Plasma Cortisol Concentration in BDZ versus BDZ + TCI Groups

The temporal profile of plasma cortisol concentrations in the two sedation subgroups is shown in [Figure 1](#). Plasma cortisol reached its peak in the

Q5

Table I. Demographic and clinical characteristics of the total study population and BDZ versus BDZ + TCI groups separately

	Total population, <i>n</i> = 47	BDZ + TCI, <i>n</i> = 22	BDZ, <i>n</i> = 25	<i>P</i> value
Symptomatic cases	26	12	14	0.245
Patch CEA	29	13	16	0.687
Age	65.81 ± 8.26	63.68 ± 8.53	67.68 ± 7.71	0.156
Male (%)	36 (76)	15 (68)	21 (84)	0.206
BMI	27.43 ± 4.52	27.56 ± 5.92	27.32 ± 2.94	0.716
Right-sided operation (%)	23 (48.94)	10 (45.45)	13 (52)	0.658
Operated stenosis (%)	84.68 ± 6.12	85.91 ± 5.9	83.60 ± 6.21	0.203
Contralateral stenosis (%)	42.8 ± 24.57	43 ± 22.38	42.62 ± 27.05	0.974
Clamp time, min	21.94 ± 6.63	22.07 ± 6.79	21.82 ± 6.62	1.00
Need of shunt insertion (%)	6 (12.77)	2 (9.09)	4 (16)	0.117

BDZ + TCI, alprazolam premedication combined with intraoperative propofol administration by TCI pump; BDZ, alprazolam premedication alone; BMI, body mass index. Data are presented as mean ± standard deviation or absolute number (percentage).

plasma at T₃ and then gradually decreased at T₄ and T₅. There was no significant difference between the two groups (BDZ versus BDZ + TCI) in baseline cortisol level (T₁). In contrast, significantly higher plasma cortisol level was observed at T₂, T₃, and T₄ in the BDZ group (at T₂ median: 24.5, interquartile range [IQR]: 23.0–28.05 vs. median: 14.2, IQR: 8.64–17.7; at T₃ median: 26.0, IQR: 24.3–31.85 vs. median: 15.1, IQR: 8.29–18.1; at T₄ median: 22.7, IQR: 15.6–27.7 vs. median: 8.88, IQR: 5.81–14.7). Moreover, the plasma concentration of cortisol was even lower at T₄ than at the baseline level (T₁) in the BDZ + TCI group, while its increased level persisted in the BDZ group. This difference postoperatively disappeared by 24 hours (T₅).

Plasma Alprazolam Concentration in BDZ versus BDZ + TCI Groups

Alprazolam plasma concentrations were measured at the beginning (T₁) and at the end (T₃) of the procedure. Neither T₁, nor T₃, alprazolam level showed any significant correlation with plasma cortisol concentration measured at any time point.

Association Between Surgical Factors and Plasma Cortisol Concentration

We found a significant positive correlation between clamping time and plasma cortisol concentration at T₃ ($r = 0.410$, $P = 0.018$) in the total study population. **Figure 2.**

Shunt insertion was necessary in 2 of 22 cases in the TCI group and 4 of 25 cases in the BDZ group.

Even though the rate of propofol sedation was not significantly lower in the shunted subgroup (shunted: 2/6 vs. nonshunted: 21/41, $P = 0.113$), the plasma cortisol concentrations were

significantly higher in shunted patients ($n = 6$) than in nonshunted ones ($n = 41$) at T₄ (median: 14.6, IQR: 13.2–19.3 vs. median: 25.2, IQR: 19.2–31.2, $P = 0.009$).

Relationship Between Clinical Factors and Plasma Cortisol Concentration

We found a significant positive correlation between the severity of contralateral carotid stenosis and plasma cortisol concentration at T₃ ($r = 0.391$, $P = 0.03$) in the total study population (**Figure 3**).

Five-Year Follow-up

In our retrospective analysis, we have found information about the outcome of 46 patients. Within 5 years, six patients (13%, mean age: 61 ± 11.33 years, 5 males) suffered from more than 50% restenosis of the operated carotid artery. Four from the six patients had to be stented, and one patient's carotid was already occluded by the control examination. One patient's stenosis remained asymptomatic and was less than 70%.

In 10 patients (21.7%), a significant, contralateral carotid stenosis developed over 5 years. In 11 patients (23.9%), a peripheral arterial disease was diagnosed, from whom 3 (6.5%) had femoral or crural amputation. An acute coronary syndrome occurred in 16 patients (34.8%). Finally, 10 patients (21.7%) died in 5 years.

Importantly, a significantly higher postoperative plasma cortisol concentration at T₄ was retrospectively observed in those patients who later suffered from acute coronary syndrome.

Binary logistic regression analysis including demographic, clinical, and laboratory parameters such as age, gender, body mass index, degree of

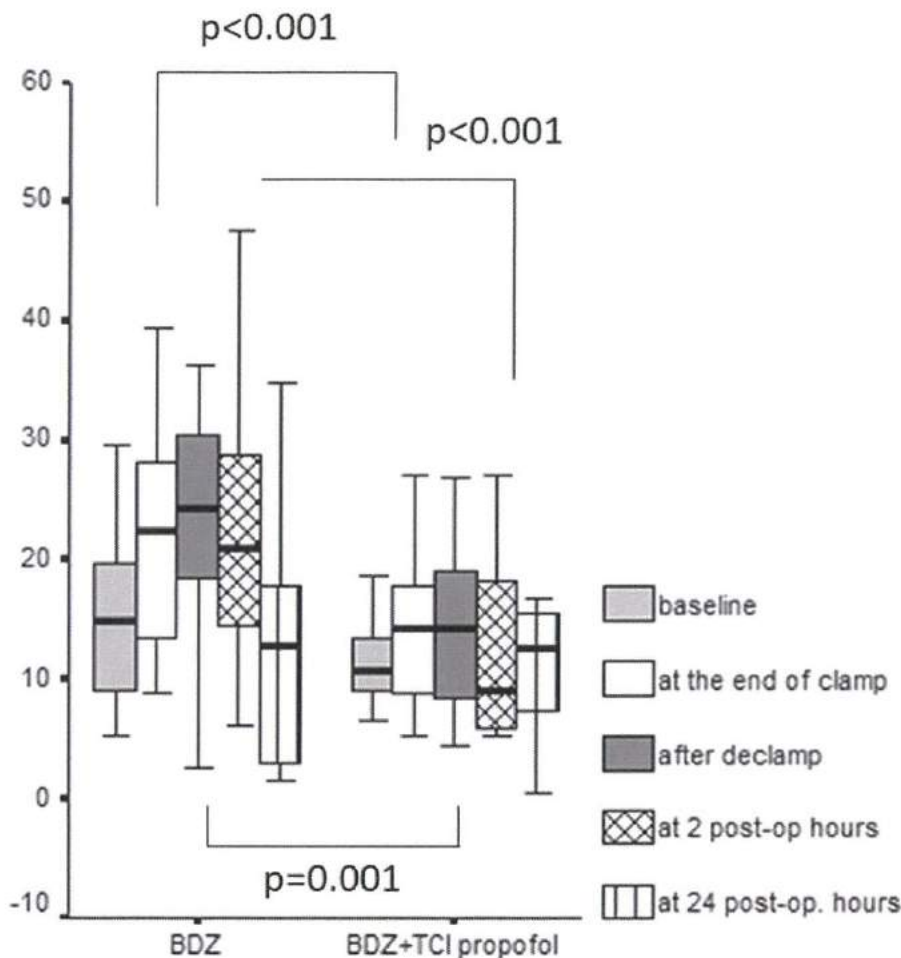


Fig. 1. Changes of plasma cortisol concentration in the sedation groups. Cortisol concentrations reach their peak at T₃ (the end of the operation) and are higher in

the nonsedated (alprazolam only) group. Data are presented as median and IQR, statistics: Mann-Whitney test.

the ipsilateral and contralateral carotid stenosis, comorbidities, perioperative glucose, and cortisol concentrations was performed to find independent predictors for follow-up endpoints. Accordingly, only plasma cortisol concentration 2 hours after the operation (T₄) proved to be an independent predictor of carotid restenosis within 5 years (odds ratio [OR]: 1.67, 95% CI: 1.02–2.73, *P* = 0.04). Similarly, plasma cortisol concentration at T₄ is an independent predictor of the onset of symptomatic acute coronary syndrome in 5 years (OR: 1.11, 95% CI: 1.02–1.21, *P* = 0.01).

Based on receiver operating characteristic analysis, the plasma cortisol concentration at T₄ was proved to be an independent predictor of later-onset restenosis (cut-off level: cortisol ≥ 19.45 μg ml⁻¹, sensitivity: 67%, specificity: 76%, area: 0.708, 95% CI: 0.651–0.958, *P* = 0.01).

There was a strong statistical connection between lower limb arterial disease (*n* = 10) and mortality (*n* = 7) (*P* = 0.01). Those patients who died within 5 years (*n* = 10, 6 males) were older during surgery (age: 70 ± 8.7 vs. 64 ± 7.4 years, *P* = 0.05). Older age determined higher risk of mortality in 5 years (OR: 1.25, 95% CI: 1.01–1.54, *P* = 0.041).

DISCUSSION

Here, we compared the effectiveness of two anesthetic procedures for stress relief in patients undergoing CEA in a randomized study: (i) CEA in regional block after BDZ premedication and (ii) the previous technique combined with intraoperative propofol sedation. In our practice, propofol was administered in a sedative dose starting before

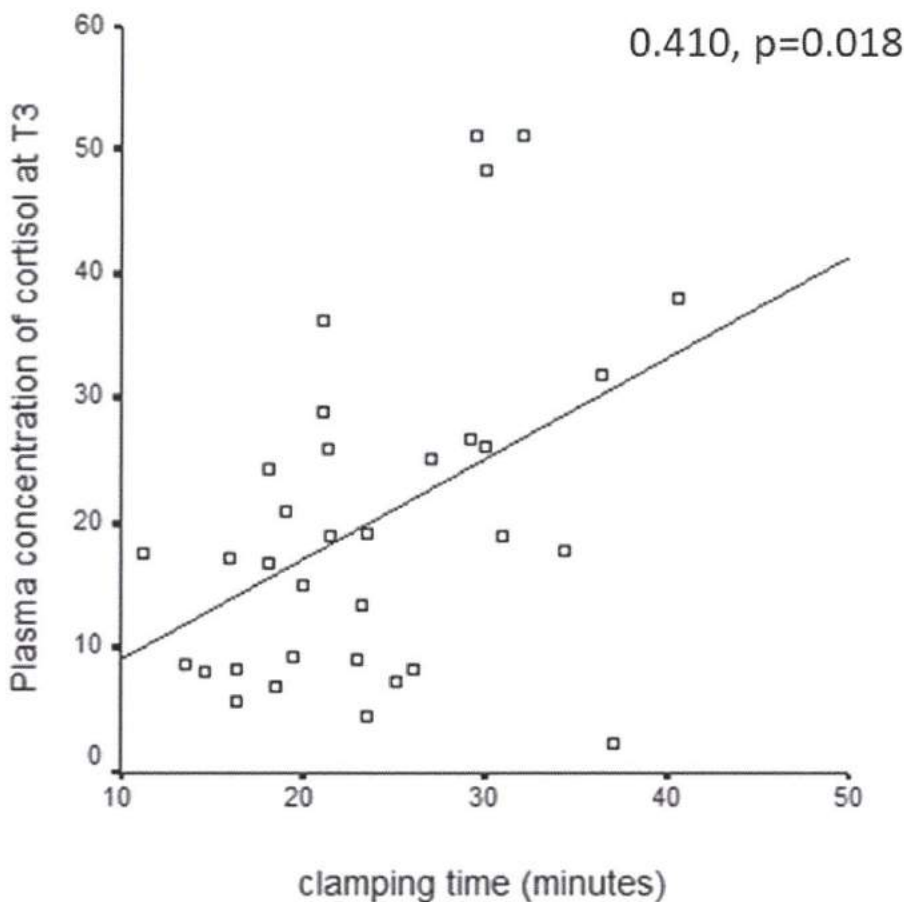


Fig. 2. Correlation between clamping time and plasma cortisol concentration by the end of the operation. Longer carotid clamp is associated with higher cortisol concentrations at T₃ (by the end of the operation). Statistics: Spearman correlation test.

performing cervical blockade and maintained until the end of operation, thus allowing verbal contact throughout the surgery.^{16,17} The temporal profile of plasma cortisol as a stress marker was explored in the two cohorts. Our findings suggest the superiority of combination of alprazolam premedication with intraoperative propofol sedation compared with premedication alone in attenuation of stress related to CEA. Importantly, neither the baseline cortisol levels nor the relevant clinical parameters (such as blood pressure, intraoperative blood loss, or the degree of contralateral carotid stenosis) showed significant differences between the two groups before surgery. Thus, the increased plasma cortisol level in the BDZ group at the time of reperfusion and even few hours later might be attributed to intraoperative and postoperative stress. This intraoperative stress response was presumably alleviated with the use of sedative dose of propofol. In addition, the plasma concentration of cortisol was

even lower at the second postoperative hours (T₄) in the BDZ + TCI group than in its baseline level. All of these suggest that propofol has beneficial pleiotropic effects.^{27,28,32} Recently, propofol anesthesia was found to be associated with decreased indices of ischemic cerebral damage and improved cognitive performance after CEA,³² although propofol itself has little impact on adrenocortical function.³³

Surprisingly, the universally used oral dose of 0.5 mg of alprazolam resulted in extremely altered plasma concentration of the substance. Accordingly, no correlation was found between plasma cortisol and alprazolam levels at any time point, neither in the total study population, nor in the subgroups, respectively.

As positive correlations were found between plasma concentration of cortisol measured at reperfusion and both the length of carotid clamp and the severity of contralateral carotid artery stenosis,

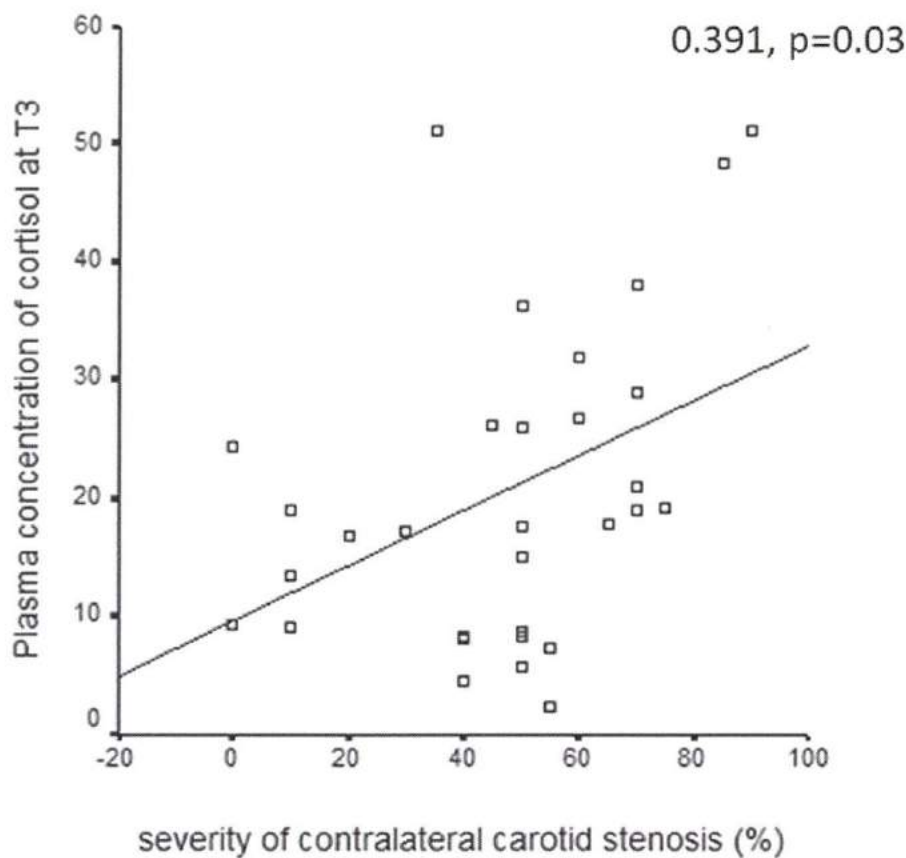


Fig. 3. Correlation between contralateral carotid stenosis and plasma cortisol concentration by the end of the operation. Higher grade of contralateral carotid stenosis is

related to higher cortisol concentrations at T₃ (by the end of the operation). Statistics: Spearman correlation test.

these findings highlight the role of modifiable and nonmodifiable, surgical and vessel-related factors, both influencing the cerebral perfusion and eventually the stress response. Importantly, the state of cerebral arteries must be carefully considered in the preoperative assessment of the patients.³⁴

Finally, fewer patients required intraoperative shunt insertion in the BDZ + TCI group than in the BDZ group (9% vs. 16%), nevertheless statistical conclusion could not be drawn because of the small sample size here.

Five-year mortality showed the strongest coincidence with the presence of peripheral arterial disease. Out of all perioperative parameters, only cortisol plasma concentration measured 2 hours after surgery was able to predict high risk of carotid restenosis and symptomatic coronary disease. These results suggest that surgical distress may contribute to a worse clinical outcome on the long term, possibly via the increased sympathoadrenal activity and other factors exacerbating atherogenesis.³⁵

Whether this phenomenon could be explained by harmful long-term effects of intraoperative stress or frail patients have both higher stress response and worse outcome needs further clarification. The beneficial effect of propofol sedation on late vascular complications should also be the subject of further investigations.

CONCLUSIONS

Based on our results, regional anesthesia combined with intraoperative propofol sedation is a safe technique for CEA and provides stress relief without hampering mental status evaluation. We suppose that any attempt on preventing increased cortisol response has a prolonged beneficial effect for high-risk vascular surgery patients.

This clinical trial was supported by EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 at the University of Pécs, Hungary.

REFERENCES

1. Lokuge K, de Waard DD, Halliday A, et al. Meta-analysis of the procedural risks of CEA and carotid artery stenting over time. *Br J Surg* 2018;105:26–36.
2. Saha SP, Saha S, Vyas KS. Carotid endarterectomy: current concepts and practice patterns. *Int J Angiol* 2015;24:223–35.
3. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for CEA (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000190.
4. Sideso E, Walton J, Handa A. General or local anesthesia for CEA - the "Real-World" Experience. *Angiology* 2011;62:609–13.
5. McCarthy RJ, Walker R, McAteer P, et al. Patient and hospital benefits of local anaesthesia for CEA. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:13–8.
6. Unic-Stojanovic D, Babic S, Neskovic V. General versus regional anesthesia for CEA. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1379–83.
7. Gabriel RA, Lemay A, Beutler SS, et al. Practice variations in anesthesia for carotid endarterectomies and associated outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:23–9.
8. Hoefler J, Pierer E, Rantner B, et al. Ultrasound-guided regional anesthesia for CEA induces early hemodynamic and stress hormone changes. *J Vasc Surg* 2015;62:57–67.
9. Marrocco-Trischitta MM, Tiezz A, Svampa MG, et al. Perioperative stress response to CEA: the impact of anesthetic modality. *J Vasc Surg* 2004;39:1295–304.
10. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, et al. Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2015;53:99–104.
11. Joëls M. Corticosteroids and the brain. *J Endocrinol* 2018;238:121–30.
12. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR, et al. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicenter, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008;372:2132–42.
13. Weber CF, Friedl H, Hueppe M, et al. Impact of general versus local anesthesia on early postoperative cognitive dysfunction following CEA: GALA Study Subgroup Analysis. *World J Surg* 2009;33:1526–32.
14. Marrocco-Trischitta MM, Bandiera G, Camilli S, et al. Remifentanyl conscious sedation during regional anaesthesia for CEA: rationale and safety. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:405–9.
15. Bekker AY, Basile J, Gold M, et al. Dexmedetomidine for awake CEA. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:126–35.
16. Krenn H, Deusch E, Jellinek H, et al. Remifentanyl or propofol for sedation during CEA under cervical plexus block. *Br J Anaesth* 2002;89:637–40.
17. Barringer C, Williams JM, McCrerrick A, et al. Regional anaesthesia and propofol sedation for CEA. *ANZ J Surg* 2005;75:546–9.
18. Coppi G, Moratto R, Ragazzi G, et al. Effectiveness and safety of CEA under remifentanyl. *J Cardiovasc Surg* 2005;46:431–6.
19. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A, et al. Clonidine decreases stress response in patients undergoing CEA under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2006;103:297–302.
20. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, et al. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during CEA performed under regional anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:668–75.
21. Carter R, Richardson A, Santoro J, et al. Is dexmedetomidine more effective than remifentanyl for neurologic outcomes in patients undergoing CEA surgery using regional anesthesia? *J PeriAnesthesia Nurs* 2014;29:466–74.
22. Lee J, Huh U, Song S, et al. Regional anesthesia with dexmedetomidine infusion: a feasible method for the awake test during CEA. *Ann Vasc Dis* 2016;9:295–9.
23. Scimia P, Giordano C, Basso Ricci E, et al. The ultrasound-guided c2-c4 compartment block combined to dexmedetomidine sedation: an ideal approach for CEA in awake patients. *Minerva Anestesiologica* 2018;84:1226–7.
24. Kim D, Lee S, Pyeon T, et al. Use of triazolam and alprazolam as premedication for general anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2015;68:346–51.
25. Jovic M, Unic-Stojanovic D, Isenovic E, et al. Anesthetics and cerebral protection in patients undergoing CEA. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:178–84.
26. Ge YL, Li X, Gao JU, et al. Beneficial effects of intravenous dexmedetomidine on cognitive function and cerebral injury following a CEA. *Exp Ther Med* 2016;11:1128–34.
27. Wu GJ, Chen WF, Hung HC, et al. Effects of propofol on proliferation and anti-apoptosis of neuroblastoma SH-SY5Y cell line: new insights into neuroprotection. *Brain Res* 2011;1384:42–50.
28. Cai J, Hu Y, Li W, et al. The neuroprotective effect of propofol against brain ischemia mediated by the glutamatergic signaling pathway in rats. *Neurochem Res* 2011;36:1724–31.
29. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340–6.
30. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, et al. Critical appraisal of the carotid duplex consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2011;53:53–9.
31. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, et al. Bispectral index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anestesiologica* 2006;72:329–36.
32. Kalimeris K, Kouni S, Kostopanagiotou G, et al. Cognitive function and oxidative stress after CEA: comparison of propofol to sevoflurane anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1246–52.
33. Zhang Y, Luo A, An G, et al. Effect of propofol and etomidate for anesthesia induction on plasma total cortisol concentration. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2000;22:284–6.
34. Gates L, Botta R, Schlosser F, et al. Characteristics that define high risk in CEA from the vascular study group of new England. *J Vasc Surg* 2015;62:929–36.
35. Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical damage in ischemia-reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after Revascularization therapy. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:3804979.

A műtét alatti szedáció hatása a perioperatív stresszre és a hosszútávú kimenetelre, regionális anesztéziában végzett carotis endarterectomia során

DR. SZABÓ PÉTER, DR. MENYHEI GÁBOR,
DR. HORVÁTH-SZALAI ZOLTÁN, DR. MOLNÁR TIHAMÉR

Összefoglaló

Bevezetés: A szisztémás keringésben mért kortizol a perioperatív stressz markere. "Null-hipotézisünk" az volt, hogy a propofollal végzett éber szedáció alkalmas a műtét alatti stressz csökkentésére, a regionális érzéstelenítés előnyeinek megtartásával. Kevés adat áll rendelkezésre a műtét alatti megterhelés hosszútávú kimenetelre gyakorolt hatásáról.

Módszerek: Vizsgálatunkba 55, szignifikáns a. carotis interna szűkület (70-99%) miatt carotis endarterectomiára kerülő beteget vontunk be. Minden műtéthez regionális anesztéziát (cervicalis blokádt) végeztünk. Randomizációt követően 24 betegnél propofollal intraoperatív éber szedációt végeztünk TCI-pumpával, Schnider-protokoll szerint. A perioperatív időszakban artériás vérmintákat vettünk: a műtét előtt, a műtét során az a. carotis interna kirekesztésének felengedése előtt, a műtét végén, valamint a műtét után 2 és 24 órával. A mintákból meghatároztuk a plasma kortizol szintjét. 5 évvel később retrospektív módon megvizsgáltuk az operált betegeknél fellépett carotis restenosis, akut coronaria szindrómát, perifériás artériás betegséget, mortalitást és kapcsolatukat a perioperatív időszakban mért paraméterekkel.

Statisztika: Chi-négyzet próbát, Mann-Whitney tesztet, bináris logisztikus regressziós analízist, receiver operating characteristic (ROC) analízist végeztünk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények: propofollal szedált betegeknél szignifikánsan alacsonyabb szérumban kortizol szintet mértünk a műtét végén és a műtét után 2 órával is, mint a szedáció nélkül operált betegeknél ($p=0,03$, $p=0,00$), miközben nem romlott a neurológiai kórjelek megfigyelésének lehetősége. A műtét végén mért kortizol értékek statisztikai kapcsolatot mutattak a későbbi restenosis és az akut coronaria szindróma kialakulásával.

Következtetések: Intraoperatív propofol szedációval eredményesen csökkenthető az éberen végzett carotis endarterectomia indukálta stressz válasz. A műtét stressz hatással lehet a hosszútávú kimenetelre is.

Kulcsszavak: carotis endarterectomia, regionális anesztézia, propofol, kortizol

INFLUENCE OF INTRAOPERATIVE SEDATION ON THE PERIOPERATIVE STRESS AND LONG-TERM RESULTS OF CAROTID ENDARTERECTOMY WHICH IS PERFORMED UNDER REGIONAL ANAESTHESIA

Summary

Introduction: The level of cortisol in systemic circulation is a marker of perioperative stress. Our null-hypothesis was that conscious sedation with propofol is suitable for decreasing stress during surgery while we can have all the benefits of regional anaesthesia. The data are scarce regarding the influence of intraoperative stress on long-term results.

Methods: 55 patients listed for endarterectomy were recruited into our study who had significant internal carotid artery stenosis (70-99%). Regional anaesthesia (cervical blockage) was given for every operation. Following randomisation conscious sedation was done in 24 cases with TCI pump, according to Schnider's protocol. In the perioperative period arterial blood samples were taken: before surgery, during surgery before declamping the internal carotid artery, at the end of surgery and 2 and 24 hours after surgery. Plasma cortisol levels of blood samples were measured. 5 years later, carotid restenosis, acute coronary syndrome, peripheral arterial disease and mortality and their relationship to the perioperative results were examined retrospectively.

Statistical analysis: Chi-square test, Mann-Whitney test, binary logistical regression analysis, receiver operating characteristic (ROC) analysis were performed. The $p < 0.05$ value was regarded as significant.

Results: Significantly lower cortisol level was found at the end of surgery and 2 hours later in propofol treated patients than in the control cases ($p=0.03$, $p=0.00$), and this did not hinder the observation neurologic signs. Cortisol level values were found at the end of surgery which showed a statistically significant correlation with the later development of restenoses and acute coronary syndrome.

Conclusions: Stress response during conscious carotid endarterectomy surgery can be successfully decreased with intraoperative propofol sedation. Intraoperative stress can have an influence on the long-term results.

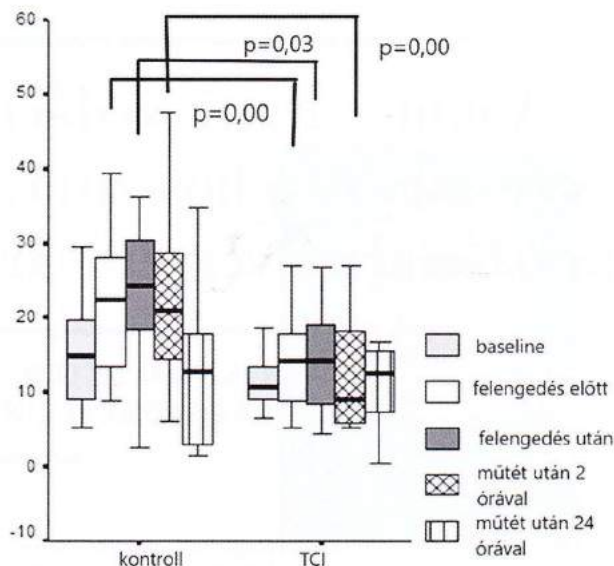
Keywords: carotid endarterectomy, regional anaesthesia, propofol, cortisol

Bevezetés

Az arteria carotis interna meszes szűkületének nyitott műtéti megszüntetése fontos szerepet játszik az agyi ischaemiás történések megelőzésében. A beavatkozás előnyei mellett figyelembe kell venni a perioperatív időszakban fellépő esetleges súlyos szövődeményeket is (1). A carotis endarterectomia elvégezhető általános és locoregionális érzéstelenítésben (2, 3, 4, 5). Az utóbbi legfőbb előnye az éber beteg és az ellátó team közötti kommunikáció, ami lehetővé teszi a carotis interna kirekesztése utáni agyi perfúziós elégtelenség felismerését, annak *shunt* alkalmazásával történő megszüntetését. A *shunt* védelemben végzett műtéteknél fennáll az artéria fal sérülésének, disszekciójának és az agyi embolizációk veszélye (6). Regionális érzéstelenítésnél pontosabban megítélhető a *shunt* szükségessége, egyes adatok szerint nagyobb cardiovascularis stabilitást eredményez, emellett a cerebrális autoreguláció is megtartott marad (6). Mindkét módszernek megvannak a maga előnyei és hátrányai, ennek megfelelően a hívei és ellenzői is. A választásban nagy szerepe van a helyi szokásoknak, illetve gyakorlatnak. A GALA-tanulmány nem talált egyértelmű, jelentős különbséget a két módszer között a mortalitás és a szövődemények gyakorisága szempontjából (7).

A regionális érzéstelenítés számos előnye ellenére az éber állapotban átélt carotis műtét fokozottan megterhelő lehet a beteg számára. A műtét alatti stressz-válasz ugyanis nagyobb, mint általános érzéstelenítés alatt (8, 9). Mindez növelheti a cardiovascularis és neurológiai szövődemények számát és ronthatja a beteg műtét alatti együttműködését és elégedettségét. Emiatt felmerül a szedáció és szorongás-oldás szükségessége. A szedáció azonban könnyen megszüntetheti a regionális érzéstelenítés előnyeit, ha a beteg elveszíti kontaktusképességét, ezért nagyon fontos a megfelelő hatóanyag, alkalmazási mód és dózis kiválasztása. A rövid hatású, folyamatos infúzióban adagolható és hatás alapján titrálható gyógyszerek tűnnek előnyösebbnek (10).

Kívánatos lenne, hogy az éber műtétek előnyeinek megtartásával csökkentjük a beteget érő megterhelést. Ideális esetben megfelelő mélységű szedáció alkalmazásával a beteggel való kontaktus megmaradna, miközben szorongása, félelmei hatékonyan csökkenthetők lennének. Az alfa-2 receptor agonistákat (dexmedetomidine, clonidine) gyakran alkalmazzák, de erős vérnyomás-csökkentő hatásuk miatt a carotis műtéteknél hátrányosak lehetnek (11, 12, 13, 14, 15). Jól alkalmazható a propofol és a Magyarországon korlátozottan hozzáférhető remifentanyl is (16, 17, 18). Gyakori még a konvencionális midazolam + fentanyl kombináció használata, ami jó szedációt és erős fájdalomcsillapító hatást biztosít, de a szedáció mértéke kevésbé kormányozható. Amennyiben a beteg együttműködése lehetővé teszi, sok esetben ma is éber, szedáció nélkül történik a műtét.



1. ábra. A kortizol dinamikája a perioperatív időszakban az egyes szedáció szerinti csoportokban

Prospektív kontroll csoportos klinikai tanulmányt terveztünk, ahol előre meghatározott időpontokban a műtéti stressz becslésére alkalmas szérumban kortizol mérését végeztük az éber szedáció segítségével végzett, carotis endarterectomián átesett betegekben. Célunk a műtét alatti stressz válasz összehasonlítása volt a szedációt nem kapó (kontroll csoport) és az intraoperatív szedációban részesülő beteg csoportokban (TCI). Feltételeztük, hogy a kisebb stressz válasz kevesebb neurológiai és cardiovascularis szövődémmel jár.

A carotis endarterectomia hatékony eszköze a stroke megelőzésének. Az irodalomban egyre kedvezőbb eredményekről számolnak be a szövődemények gyakoriságának csökkenésével együtt¹⁹. Nem találtunk egyértelmű adatot arról, hogy befolyásolja-e az anesztéziailag a perioperatív stressz a hosszú távú kimenetelt, ezért tervbe vettük ennek vizsgálatát is.

Módszerek

A vizsgálat protokollját elfogadta a helyi etikai bizottság, a betegeket tájékoztatáson alapuló beleegyezést követően vontuk be a vizsgálatba.

Betegek

Szignifikáns carotis szűkület miatt operált betegeket vontunk be prospektív vizsgálatunkba a PTE Érsebészeti Klinikáján. Kizárási kritérium volt a végállapotú vesebetegség, illetve a vizsgálatban való részvétel megtagadása. A szignifikáns carotis-szűkület diagnózisát carotis duplex ultrahanggal és CT-angiográfiával állították fel. A betegeket neurológiai vizsgálat után jegyezték elő carotis endarterectomiára. A carotis szűkület oldalának megfelelő fokális kieséssel, illetve a tranzienis ischaemiás attack vagy minor stroke után lévő betegeket tekintettük

szimptomatikusnak. 32 beteg volt szimptomatikus, 23 aszimptomatikus. A kétoldali duplex ultrahang vizsgálatot Philips HD7XE készülékkel és 5-10-MHz-es lineáris fejfel végezték, szürke és színes skálán a haránt és sagitális síkokban. A vizsgálat során az a. carotis interna (ICA) csúcs systoles sebességét (PSV), vég diastoles sebességét és az ICA PSV / a. carotis communis (CCA) PSV arányát határozták meg a 70-99%-os ICA szűkület azonosítására. A Carotis Konszenzus Panel kritériumai alapján diagnosztizálták a szignifikáns carotis stenosis (PSV > 230 cm/second, end-diastolic velocity > 100 cm/second, ICA/CCA ratio > 4). A nemzetközi ajánlásokkal összhangban, a 70-99%-os szűkületeket tekintettük szignifikánsnak.

A betegek hypertóniával, dyslipidaemiával, diabetes mellitussal, stroke-kal vagy tranzienis ischaemiás attack-kal, dohányzással, rendszeres gyógyszereszedéssel kapcsolatos anamnézisének felvettük. Randomizációt követően a szedációs csoportban az érzéstelenítés elkezdése előtt kezdtünk célvezérelt infúziós pumpa (TCI) segítségével, Schnider protokoll szerint propofol szedációt. A kezdeti effect site koncentrációt (0,5 ng/ml) a hatás alapján módosítottuk a kívánt Ramsay szerinti 2-3-as szedációs szint eléréséig, úgy, hogy a beteggel a verbális kontaktus megmaradt. A kontroll-csoport nem kapott anxiolyticumot. Minden beteg regionális anesztéziában, éberén végzett carotis endarterectomián esett át. Mély és felületes cervikális blokádot végeztünk, amit szükség esetén további helyi érzéstelenítő adásával egészített ki az érsebész a műtét alatt. A betegekkel verbális kontaktust tartottunk és az operált oldallal ellentétes kéz motorikus működését is ellenőriztük. Shunt behelyezés mellett akkor döntöttünk, ha az a. carotis interna kirekesztése után romlottak az ellenőrzött motorikus vagy verbális funkciók, illetve a beteg tudata. Friss neurológiai kórjel jelentkezett 6 betegnél, amik shunt behelyezése után megszűntek.

Vérmintavétel és laboratóriumi mérések

Minden betegtől vért vettünk a műtét elején (T_1), az a. carotis interna kirekesztésének felengedése előtt (T_2), a kirekesztés felengedése után, a műtét végén (T_3), 2 órával a műtét vége után (T_4), és 24 órával a műtét után (T_5). Minden mintából meghatároztuk a kortizol szintjét. A kortizol, mint stresszhormon plazma koncentrációjának mérése a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében szilárd fázisú, kompetitív kemilumineszcens immunoassay módszerrel (Immulate 2000 Siemens, Healthcare Diagnostics, Germany) történt. Minden mérést duplán végeztek el.

5 éves utánkövetés

A vizsgálatba bevont betegeket 5 évvel később retrospektív analízisnek vetettük alá az egyetemünkön használt eMedSolution

Kórházi Információs Rendszer segítségével. Amelyik betegről nem találtunk érdemi információt, annak hozzátartozóit telefonon kerestük meg. Regisztráltuk az 5 éven belüli érsebészeti eseményeket, az operált a. carotis interna későbbi restenosisát, az ellenoldali a. carotis internán kialakult szignifikáns szűkület kialakulását, az esetleges amputációt és a mortalitást.

Statistikai analízis

Az adatokat az SPSS 20.0 statisztikai program segítségével dolgoztuk fel (IBM, Armonk, NY, USA). A kategorikus változókat abszolút és relatív gyakoriságuk átlaga alapján összegeztük (szám és százalékos arány). A mennyiségi változókat átlag és 95%-os konfidencia intervallum (CI), illetve átlag±standard deviáció (SD) segítségével írtuk le. A normalitás vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov tesztet használtuk. Demográfiai és klinikai tényezők analízisére kategorikus adatok esetén a khi-négyszet próbát, folyamatos adatok esetén a Student-féle t-tesztet alkalmaztuk. A non-parametrikus Mann-Whitney tesztet használtuk a kortizol csoportok szerinti analízisére. A nem-normál eloszlást mutató adatokat mint, medián és interkvartilis tartomány (IQR) adtuk meg. Bináris logisztikus regressziós analízis segítségével azonosítottuk a független prediktorokat. A specificitás és szenzitivitás vizsgálatát receiver operating characteristic (ROC) analízis segítségével végeztük. A $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

Eredmények

Vizsgálatunkba 55 beteget vontunk be: randomizációt követően 24-en kerültek a szedációs csoportba (TCI), 30-an nem kaptak propofolt (kontroll). Összesen 6 betegnél volt szükség shunt behelyezésre, a TCI csoportban 2, a kontroll csoportban 4 esetben. A shunt-ideje 20 ± 8 perc volt. A kirekesztési ideje nem különbözött szignifikánsan a szimptomatikus és aszimptomatikus csoport között (23 ± 6 min vs. 22 ± 6 min). A demográfiai és klinikai adatokat az 1. Táblázat mutatja.

	TCI	kontroll	összes beteg
esetszám	24	31	55
shunt	2	4	6
életkor	63,29±8,26	67,74±7,5	65,80±8,08
férfi	17	27	44
nő	7	4	11
BMI	27,47±5,72	27,23±3,46	27,33±4,53
jobb oldali műtét	11	15	26
bal oldali műtét	13	16	29
operált szűkület (%)	85,42±5,88	84,03±6,64	84,64±6,22
ellenoldali szűkület (%)	44,09±21,64	45,96±28,78	45,1±25,51
kirekesztési ideje	22,13±6,76	22,58±6,61	22,38±6,61

1. táblázat. Demográfiai és klinikai jellemzők

A plazma kortizol dinamikája a szedáció szerinti két csoportban

Jellegzetes mintát mutatott a plazma kortizol szint változása. Legmagasabb értékét a műtét végén vett mintákban (T_3) érte el, és a műtét után 2 órával (T_4) kezdett csökkenni. A TCI és kontroll csoportok között nem volt jelentős különbség a műtét előtti (T_1) kortizol értékekben, ezzel szemben a műtét végén (T_2 , T_3) és a műtét után (T_4) szignifikánsan magasabb stresszhormon szinteket mértünk a műtét alatt szedációt nem kapott csoportban (T_2 medián: 24,5, IQR: 23,0 – 28,05 vs. medián: 14,2, IQR: 8,64 – 17,7 $p=0,00$; T_3 medián: 26,0, IQR: 24,3 – 31,85 vs. medián: 15,1, IQR: 8,29 – 18,1 $p=0,03$; T_4 medián: 22,7, IQR: 15,6 – 27,7 vs. medián: 8,88, IQR: 5,81 – 14,7 $p=0,00$). A T_4 időpontban a TCI csoportban a kortizol szintje a kiinduló érték alá csökkent, míg a kontroll csoportban a kezdeti értékeknél még mindig magasabb volt. A beavatkozást követő napra egyenlítődt ki a csoportok közötti különbség (1. ábra).

5 éves utánkövetés

Retrospektív analízisünk során 54 betegről találtunk érdemi információt. Közülük összesen 7 páciensnek (13%) lett 5 éven belül restenosisa az operált a. carotis internán (átlagéletkor: 61±11,33 év, 6 férfi, 1 nő). Az ellenoldali a. carotis internán 13 (24%) betegben alakult ki szignifikáns stenosis. Ezenkívül 14 (25,9%) betegnél jelentkeztek az alsóvégtagi artériás betegség tünetei, közülük 5 (9,3%) betegnél történt femorális vagy cruralis amputáció. Klinikailag panaszokat okozó akut coronaria esemény (acute coronary syndrome, ACS) 18 (33,3%) betegnél lépett fel (anginás panaszok, PCI, CABG, AMI). Végül 13 (24%) beteg halt meg 5 éven belül.

Retrospektíven vizsgálva, szignifikáns különbség volt a műtét után 2 órával mért kortizol koncentráció tekintetében az 5 éven belül akut coronaria szindróma tüneteit mutató és a tünetmentes betegek között.

Demográfiai, klinikai és laboratóriumi változókat, (mint életkor, nem, BMI, azonos- és ellenoldali carotis szűkület mértéke, társbetegségek, perioperatív glükóz- és kortizol szintek) vontunk be bináris logisztikus regressziós analízisbe, hogy a követéses végpontok tekintetében független prediktorokat keressünk. Ez alapján egyedül a posztoperatív plazma kortizol koncentráció (T_4) volt az 5 éven belüli carotis restenosis független prediktora (OR: 1,67, 95% CI: 1,02-2,73, $p=0,04$). Hasonlóképp, a T_4 időpontban mért kortizol koncentráció az 5 éven belül panaszokat okozó akut coronaria szindróma független prediktorának is bizonyult (OR: 1,11, 95% CI: 1,02-1,21, $p=0,01$). ROC analízis alapján a műtét után 2 órával mért plazma kortizol koncentráció specifikus és szenzitív mutatója a későbbi restenosisnak (cut-off level: kortizol $\geq 19,45$ $\mu\text{g/ml}$ szenzitivitás: 67%, specificitás: 76%, area: 0,708, 95% CI: 0,651-0,958, $p=0,01$).

A 13 elhunyt beteg (24%) közül 8 szenvedett alsóvégtagi artériás betegségben. Erős szignifikáns összefüggést

találtunk az alsó végtagi artériás betegség és az 5 éven belüli mortalitás között ($p=0,01$). Az 5 éven belül meghalt betegek ($n=13$, 9 férfi, 4 nő) tendencia jelleggel idősebbek voltak a műtét idején (életkor: 70±8,7 vs 64±7,4 év, $p=0,05$). A műtét idején magasabb életkor előre jelezte az 5 éven belüli mortalitást (OR: 1,25, 95% CI: 1,01-1,54, $p=0,041$).

Megbeszélés

Vizsgálatunkban a propofollal végzett éber szedáció stressz-csökkentő hatását vizsgáltuk regionális anesztéziában végzett carotis endarterectomia során. Az első csoport intraoperatív propofol szedációt kapott, a második csoport kontroll volt. Megfigyeltük a plazma kortizol koncentrációjának időbeli változását a két csoportban. Eredményeink a szedáció jobb stressz csökkentő hatékonyságát sugallják. A két csoport között a műtét előtt nem volt szignifikáns különbség a fontosabb klinikai paraméterek (pl. vérnyomás, vércukor, ellenoldali carotis interna szűkület), illetve a kiinduló kortizol értékek tekintetében, ezért a műtét végén és a műtét után a szedációban nem részesült csoportban mért magasabb kortizol-szinteket a nagyobb intraoperatív stressz következményének tarthatjuk. A propofol szedáció minden valószínűség szerint csökkentette az intraoperatív stressz választ, mi több, a plazma kortizol koncentráció még 24 órával később is alacsonyabb volt a kiinduló értéknél. Ez alapján feltételezhetjük a propofol kedvező pleiotrop hatását is. Más vizsgálatokban úgy találták, hogy propofol anesztézia mellett kevesebb esetben történik agyi ischaemiás károsodás és javul a carotis endarterectomia utáni kognitív teljesítmény is. A propofollal szedált betegek között kevesebb alkalommal volt szükség shunt behelyezésére, bár ebben az esetben az alacsony esetszám korlátozza a megfelelő statisztikai következtetés levonását. ROC analízis alapján a műtét előtti kortizol szint nem jelzi előre a shunt behelyezés szükségességét.

Kimondhatjuk, hogy az intraoperatív propofol szedációval kombinált regionális anesztézia biztonságos módszer a carotis endarterectomia érzéstelenítéséhez. Ez a technika nem rontja a neuromonitorozás hatékonyságát, megmarad az újonnan fellépő neurológiai tünetek azonnali felismerésének lehetősége, miközben csökken a műtéti stressz.

Az 5 éves utánkövetésből levont következtetések

Az 5 éven belüli mortalitás legerősebben a szimptomatikus perifériás artériás betegséggel függ össze. A perioperatív időszakban rögzített paraméterek közül, a műtét után 2 órával mért magasabb kortizol szint összefüggést mutatott a carotis restenosis későbbi kialakulásával és a panaszokat okozó ischaemiás szívbetegség megjelenésével. Eredményeink alapján felmerül, hogy a műtéti stressz nagysága, valószínűleg a szimpatiko-adrenális és egyéb, az atherogenesis súlyosbodásához vezető rendszereken keresztül a rosszabb klinikai kimenetelhez is hozzájárulhat. Annak eldöntése, hogy a nagyobb műtét

alatti megterhelés okoz rosszabb késői kimenetelt, vagy a rosszabb állapotú betegek *per se* érzékenyebbek a stresszre, további kutatások tárgya lehet. Minden esetre a retrospektív analízis eredményei azt sugallják, hogy minden tevékenység, ami segít megelőzni az emelkedett kortizol választ, jótékony hatású lehet hosszú távon is a magas kockázatú érbetegek számára. További kutatást érdemelne, hogy vajon az éberen végzett carotis endarterectomia alatt a propofollal végzett szedáció nem kizárólag a plazma kortizol szintet, ezáltal az azonnali stressz választ csökkenti-e, hanem pleiotrop módon védhet a stressz okozta érfa- elváltozásoktól is.

Irodalom

1. Lokuge K, de Waard DD, Halliday A et al. Meta-analysis of the procedural risks of carotid endarterectomy and carotid artery stenting over time. *BJS* 2018; 105:26–3
2. Sideso E, Walton J, Handa A. General or local anaesthesia for carotid endarterectomy - The “Real-World” Experience. *Angiology* 2011; 62(8):609-613
3. McCarthy RJ, Walker R, McAteer P et al. Patient and hospital benefits of local anaesthesia for carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:13-18
4. Unic-Stojanovic D, Babic S, Neskovic V. General versus regional anaesthesia for carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27:1379-1383
5. Gabriel RA, Lemay A, Beutler SS et al. Practice variations in anaesthesia for carotid endarterectomies and associated outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 2016; 30(1):23-29
6. Chongruksut W, Vanityapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD000190. DOI: 10.1002/14651858.CD000190.pub3.
7. Lewis SC, Warlow CP, Bodenham AR et al. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): A multicenter, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:2132-2142
8. Marrocco-Trischitta MM, Tiezz A, Svampa MG et al. Perioperative stress response to carotid endarterectomy: the impact of anaesthetic modality. *J Vasc Surg.* 2004; 39:1295-304
9. Hoefler J, Pierer E, Rantner B et al. Ultrasound-guided regional anaesthesia for carotid endarterectomy induces early hemodynamic and stress hormone changes. *J Vasc Surg* 2015; 62:57-67
10. Marrocco-Triskhitta MM, Bandiera I G, Camilli S et al. Remifentanyl conscious sedation during regional anaesthesia for carotid endarterectomy: rationale and safety. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:405–409
11. Bekker AY, Basile J, Gold M et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:126–135
12. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A et al. Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anaesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2006; 103:297–302
13. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA et al. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anaesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102:668–75
14. Carter R, Richardson A, Santoro J et al. Is dexmedetomidine more effective than remifentanyl for neurologic outcomes in patients undergoing CEA surgery using regional anaesthesia? *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 2014; 29(6):466-474
15. Lee J, Huh U, Song S et al. Regional anaesthesia with dexmedetomidine infusion: a feasible method for the awake test during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Dis* 2016; 9(4):295–299
16. Krenn H, Deusch E, Jellinek H et al. Remifentanyl or propofol for sedation during carotid endarterectomy under cervical plexus block. *Br J Anaesth* 2002; 89:637-40
17. Barringer C, Williams JM, McCrirrick A et al. Regional anaesthesia and propofol sedation for carotid endarterectomy. *ANZ J Surg.* 2005; 75(7):546-9
18. Coppi G, Moratto R, Ragazzi G et al. Effectiveness and safety of carotid endarterectomy under remifentanyl. *J Cardiovasc Surg.* 2005; 46(4):431-6
19. Ishiguro T, Yoneyama T, Ishikawa T et al. Perioperative and long-term outcomes of carotid endarterectomy for Japanese asymptomatic cervical carotid artery stenosis: a single institution study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55:830–837

Dr. Szabó Péter

Pécsi Tudományegyetem,

KK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet,
szabopeter27@gmail.com

Az L-arginin-út metabolitjai előre jelzik a shunt-behelyezés szükségességét carotis endarterectomia során

Dr. Szabó Péter¹, Dr. Menyhei Gábor², Dr. Lantos János³, Dr. Nagy Lajos⁴, Dr. Völgyi Éva¹,
Dr. Márton Sándor¹, Dr. Molnár Tihamér¹

¹ PTE KK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet,

² PTE KK Érsebészeti Klinika,

³PTE KK Sebészeti Oktató és Kutató Intézet,

⁴Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszék

BEVEZETÉS

Az erek átmérőjét az L-arginin – nitrogén-monoxid (NO) út szabályozza. A nitrogén-monoxid az L-arginin L-citrullinná történő átalakulása során szabadul fel a nitrogén-oxid szintáz enzim (NOS) segítségével¹. A NO szintézisét gátolni lehet az L-arginin guanin-szubsztituált analógjaival, mint az aszimmetrikus dimetil-argininnal (ADMA), ami a NOS aktív helyét gátolja. Az ADMA és a szimmetrikus dimetil-arginin (SDMA) az L-arginin fehérje lebontási termékei². Az SDMA az arginin felvételével vetélkedik és antagonizálja az L-arginin hatását^{2,3}. Nemrégiben argininben gazdag fehérjéket neuroprotektív hatásúnak találtak állatkísérletes modellekben⁴. Ezzel szemben a keringésben lévő ADMA-szintet vizsgálták többféle kardiovaszkuláris betegségben, és magasnak találták hypoxiával, ischaemiás stroke-kal és carotis szűkülettel összefüggő állapotokban^{5,6,7,8}. Az ADMA emelkedett szintje kapcsolatban van az endothel-diszfunkcióval és az előrehaladottabb atherosclerosisissal^{1,5,8}. Emellett az ADMA elősegíti a subklinikus érelmeszesedés kialakulását hely-specifikus módon, az artériás rendszer ismert sérülékeny pontjain erősebb proatherogen hatással^{5,8}.

Az a. carotis endarterectomia utáni újraelzáródása szintén magasabb szérum ADMA-szinttel jár⁹. A perifériás vérben mért S100B szint a vér-agy gát diszfunkciójának és az ischaemiás agyi károsodásnak is érzékeny markere klinikailag tünetmentes carotis endarterectomia (CEA) során

is^{10,11}. Feltételezésünk szerint az a. carotis interna kirekesztése alatt a v. jugularis internából származó és az artériás sav-bázis paraméterek tükrözik a cerebrális hypoperfusio mértékét. Különösen a P(j-a)CO₂ különbség (CO₂-gap) és a P(j-a)CO₂/C(a-j)O₂ arány lehetnek hasznos mutatói a kritikus agyi hypoperfusiónak¹². Feltételeztük, hogy az L-arginin út metabolitjai összefüggést mutatnak az agyi metabolikus válaszokkal, a vér-agy gát integritásával, illetve az agyi ischaemiás károsodással éberén végzett CEA során. Másodsorban a markerek shunt-behelyezés szükségességét előrejelző képességét vizsgáltuk.

MÓDSZEREK

A vizsgálat protokollját elfogadta a helyi etikai bizottság, a betegeket tájékoztatáson alapuló beleegyezést követően vontuk be a vizsgálatba.

Betegek

55 szignifikáns carotis szűkülettel élő beteget vontunk be prospektív vizsgálatunkba a PTE Érsebészeti Klinikáján. Kizárási kritérium volt a végállapotú vesebetegség, illetve a vizsgálatban való részvétel megtagadása. A szignifikáns carotis-szűkület diagnózisát carotis duplex ultrahanggal és CT-angiográfiával állították fel. A betegeket neurológiai vizsgálat után jegyezték elő carotis endarterectomiára. A carotis szűkület oldalának megfelelő fokális kieséssel, illetve a tranzien ischaemiás attack vagy minor stroke után lévő betegeket tekintettük szimptomatikusnak. 32 beteg volt szimptomatikus, 23 aszimptomatikus. A kétoldali duplex ultrahang vizsgálatot Philips HD7XE készülékkel és 5-10-MHz-es lineáris fejjel végezték, szürke és színes skálán a haránt és sagitális síkokban. A vizsgálat során az a. carotis interna (ICA) csúcs systoles sebességét (PSV), vég diastoles sebességét és az ICA PSV / a. carotis communis (CCA) PSV arányát határozták meg a 70-99%-os ICA szűkület azonosítására. A Carotis Konszenzus Panel kritériumai alapján diagnosztizálták a szignifikáns carotis stenosis (PSV > 230 cm/second, end-diastolic velocity > 100 cm/second, ICA/CCA ratio > 4)¹³. A nemzetközi ajánlásokkal összhangban, a 70-99%-os szűkületeket tekintettük szignifikánsnak¹⁴.

A betegek hypertóniával, dyslipidaemiával, diabetes mellitussal, stroke-kal vagy tranzien ischaemiás attack-kal, dohányzással, rendszeres gyógyszereszedéssel kapcsolatos anamnézisést felvettük.

Minden beteg regionális anesztéziában, éberén végzett carotis endarterectomián esett át¹⁵. Mély és felületes cervikális blokádot végeztünk, amit szükség esetén további helyi érzéstelenítő adásával egészített ki az érsebész a műtét alatt. A betegekkel verbális kontaktust tartottunk és az operált oldallal ellentétes kéz motorikus működését is ellenőriztük. Shunt behelyezés mellett akkor döntöttünk, ha ICA kirekesztése után romlottak az ellenőrzött motorikus vagy verbális funkciók, illetve a beteg tudata.

Friss neurológiai kórjel jelentkezett 6 betegnél, amik shunt behelyezése után megszűntek. Egy 61 éves, stroke-on átesett férfit kivettünk a vizsgálatból, mert a carotis kirekesztésekor azonnal intraoperatív ischaemiás stroke következett be (mely később végzetesnek bizonyult). Mivel vizsgálatunk célja a kirekesztés alatti ischaemiával szembeni tolerancia elemzése volt, ezt a közvetlen embolizációval járó esetet kizártuk. Csak klinikailag eseménytelen betegeket vontunk be a statisztikai analízisbe.

Vérmintavétel és laboratóriumi mérések

A műtéti előkészítés részeként artériás kanült helyeztünk be. A radiális artériából vett mintából meghatároztuk az összes vizsgált marker kiinduló értékeit a beavatkozás előtt. A v. jugularis internát az operáló érsebész kanülálta a műtét során, a kanül vége a véna koponyaalapi kilépésénél volt. Artériás és juguláris vénás vérmintákat vettünk vérgáz- (Radiometer Abl 800 flex) és laktát vizsgálatra, a műtét során összesen 4 alkalommal: az a. carotis kirekesztése előtt, a kirekesztés után 3 perccel, a kirekesztés felengedése előtt és után 1-1 perccel. A plazma-mintákat 60 percen belül -70°C-ra hűtöttük a vizsgálatig.

Az S100B plazma koncentrációját meghatároztuk a műtét előtt, a kirekesztés végén és a reperfüziókor a jugularis vénából vett mintából, 2 órával és 24 órával a műtét után a radiális artériából vett mintából. A mérés automatizált elektrokemiluminescens immunoassay módszerrel történt (Liaison Sangtec 100 system; DiaSorin, Bromma, Sweden).

A vérminták aminosav tartalmát *szilárd fázis extrakció módszerrel* (SPE) határozták meg és *derivatizálás* után *magas teljesítményű folyadék kromatográfiával* számszerűsítették^{16,17}. Az arginint és homoarginint $\lambda = 337$ nm-en határozták meg, az ADMA-t és SDMA-t $\lambda = 520$ nm és $\lambda = 454$ nm-en.

Habár 55 beteget vontunk be vizsgálatunkba, az L-arginin út metabolitjait csak 49-nél határoztuk meg. 6 beteg adatai elvesztek a rontott mintavétel miatt.

Statisztikai analízis

Az adatokat SPSS 20.0 segítségével dolgoztuk fel (IBM, Armonk, NY, USA). A kategorikus változókat abszolút és relatív gyakoriságuk átlaga alapján összegeztük (szám és százalékos arány). A mennyiségi változókat átlag és 96%-os konfidencia intervallum (CI), illetve átlag±standard deviáció (SD) segítségével írtuk le. A normalitás vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov tesztet használtuk. Demográfiai és klinikai tényezők analízisére kategorikus adatok esetén a chi-négyzet próbát, folyamatos adatok esetén a Student-féle t-tesztet alkalmaztuk. A non-parametrikus Mann-Whitney tesztet használtuk az S100B, laktát, L-arginin, ADMA, SDMA analízisére. A nem-normál eloszlást mutató adatokat medián + interkvartilis tartomány formában írtuk le. *Bináris logisztikus regressziós analízis* segítségével azonosítottuk a független *prediktorokat*. Az L-arginin cut off értékét a shunt behelyezés előrejelzésére receiver operator curve (ROC) analízissel határoztuk meg. Korreláció analízis a Spearman-féle korrelációs koefficiens (r) kiszámolásával történt. A $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

A demográfiai és klinikai adatokat az 1. Táblázat mutatja. A biomarkerek, metabolitok preoperatív koncentráció értékeit a 2. Táblázatban foglaltuk össze alcsoportokra bontva (szimptomatikus – aszimptomatikus, shuntölt – nem shuntölt betegek). A shunt-ideje 20 ± 8 perc volt a shuntölt csoportban. A kirekesztési ideje nem különbözött szignifikánsan a szimptomatikus és aszimptomatikus csoport között (23 ± 6 min vs. 22 ± 6 min).

Preoperatív összefüggések

A preoperatív artériás L-arginin plazma koncentráció szignifikánsan alacsonyabb volt azokban a betegekben, akiknél később shuntöt kellett behelyezni (median 30.3 mmol/L, interkvartilis tartomány [IQR] 24.4-34.4 mmol/L vs. median 57.6 mmol/L [IQR 42.3-74.5 mmol/L]; $p=0,002$) (2. Táblázat).

A többi paraméterek tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A preoperatív L-arginin koncentráció fordított korrelációt mutatott az artériás preoperatív laktát szinttel ($r = -0,447$, $p = 0,002$). Nem volt korreláció az artériás laktát koncentráció és az ADMA, SDMA szintek között.

A vizsgált markerek szintjének időbeli változása

Megvizsgáltuk a preoperatív artériás L-arginin út metabolitjainak korrelációját az agyi anaerob metabolizmus mutatójával, a $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ aránnyal és a jugularis laktát koncentrációval, amiket a műtét kritikus időpontjaiban (kirekesztés előtt és után, kirekesztés felengedése előtt és után) mértünk. Fordított korrelációt találtunk a preoperatív L-arginin és a jugularis laktát szintek között, ami megmaradt a kirekesztés és a reperfüzió alatt is ($r = -0,757$ [$p = 0,002$] és $r = -0,678$ [$p = 0,008$]). Ezzel szemben a preoperatív artériás ADMA koncentráció pozitív korrelációt mutatott az agyi anaerob metabolizmus mutatójával, a $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ aránnyal a kirekesztés és a reperfüzió alatt is ($r = 0,701$ [$p = 0,005$] és $r = 0,644$ [$p = 0,01$]) (3. Táblázat). A műtét előtt mért SDMA szint nem korrelált a $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ aránnyal.

Az ADMA és SDMA szintek egyik időpontban sem korreláltak a jugularis laktát koncentrációkkal. A jugularis S100B-t, a vér-agy gát sérülésének és az agy ischaemiás károsodásának markerét is vizsgáltuk. A preoperatív artériás L-arginin koncentráció az ADMA-val és SDMA-val ellentétben fordított korrelációt mutatott a reperfüzió után mért jugularis S100B-val ($r = -0,702$, $p = 0,005$) (3. Táblázat). Végezetül a $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ és az intraoperatív, illetve pre- és posztoperatív S100B koncentrációk közötti korrelációt vizsgáltuk. A $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ arány a reperfüziót követően szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a műtét után 2 órával mért S100B koncentrációval. A műtét után 24 órával az összefüggés nem volt többé látható.

A preoperatív L-arginin prediktív szerepe

A preoperatív L-arginin és a jugularis laktát közötti fordított korreláció megfigyelése után feltételeztük, hogy a nitrogén-monoxid donor L-argininnak protektív szerepe lehet a cerebrális perfúzió kompenzálásában az a. carotis kirekesztése alatt, ezért ROC analízist végeztünk, hogy meghatározzuk az L-arginin cut off értékét. Úgy találtuk, hogy a 35 mmol/L-nél kisebb preoperatív L-arginin érték (area: 0,904; szenzitivitás: 95,0%; specificitás: 83,3% [$p = 0,002$])

előre jelezte a shunt behelyezés szükségességét (pozitív prediktív érték: 83%, negatív prediktív érték: 95%). A cut off értéket használva a betegeket két alcsoportra osztottuk: magas rizikójú (preoperatív L-arginine < 35 mmol/L – n=7) és alacsony rizikójú (preoperatív L-arginine > 35 mmol/L – n=42) csoportra. *Bináris logisztikus regressziós analízis* alapján, az életkor, társbetegségek, az ellenoldali carotis szűkület súlyossága, a biomarkerek kiindulási értékei közül egyedül a cut off értéknél kisebb kiinduló L-arginin-szint jelezte előre a shunt behelyezés szükségességét (odds ratio 0,061, 95% CI 0,004 – 0,866; p = 0,039). Eszerint a cut off értéknél magasabb műtét előtti L-arginin szint kisebb kockázatot jelent a későbbi shunt behelyezés szempontjából.

A magas és alacsony kockázatú alcsoportok összehasonlítása

A preoperatív L-arginin szint szerinti alcsoportok összehasonlításakor a juguláris laktát koncentráció szignifikánsan magasabb volt a magas kockázatú alcsoportban a kirekesztés felengedése után (median 1.8 mmol/L [IQR 1,5-2,2 mmol/L] vs. 1,3 mmol/L [IQR 1,0-1,6 mmol/L]; p = 0,03). Hasonlóképpen, az S100B koncentráció szignifikánsan magasabb volt a magas rizikójú csoportban 24 órával a műtét után. (median 53,9 nmol/L [IQR 43,9-57,0 nmol/L] vs. 12,4 nmol/L [IQR 1,7-34,0 nmol/L]; p = 0,02).

A fentiek ellenére nem találtunk statisztikai különbséget sem az S100B, sem a juguláris laktát szint, sem a vérgázértékekből származtatott paraméterek tekintetében a shuntölt és nem shuntölt csoportok között.

Az anaerob metabolizmus indikátorai

Megvizsgáltuk a nem shuntölt betegekből az a. carotis interna kirekesztései ideje és az anaerob metabolizmus mutatói, mint az artériás és juguláris laktát és a $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ közötti kapcsolatot. A kirekesztési idő fordított korrelációt (0,296; p = 0,035) mutatott a kirekesztés felengedése előtt mért $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ értékkel. A juguláris laktát koncentráció fordítottan korrelált a $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ -vel a kirekesztés előtt (0,345; p = 0,013). Hasonlóképpen a műtét előtti artériás laktát fordított korrelációt (0,332; p = 0,017) mutat a kirekesztés előtt mért $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ hányadossal, ami a reperfüzió alatt is megmarad (0,442; p = 0,002).

MEGBESZÉLÉS

Úgy találtuk, hogy a műtét előtti plazma L-arginin koncentráció képes a későbbi shunt behelyezés szükségességét előre jelezni carotis endarterectomia során. Ez a megfigyelés nem szükségszerűen ok-okozati összefüggést jelent, inkább további kérdéseket vet fel és tisztázó vizsgálatokat, más noninvaszív vizsgálatokkal való összevetéseket igényel. Néhány vizsgálat megkísérelte felderíteni a carotis kirekesztéssel szembeni intolerancia előrejelzőit. Az a. cerebri media transcraniális Dopplerrel (TCD) mért átlagos áramlási sebességének carotis kompresszió hatására történő maximális csökkenése jó előrejelzője a kirekesztéssel szembeni intoleranciának¹⁸. Egy másik tanulmányban TCD-vel monitorizálták a vér áramlási sebességet CO₂-vel és L-argininnel történő stimulálás mellett carotis műtét előtt és utána 3 hónappal¹⁹. A szűkület oldalán műtét előtt szignifikánsan alacsonyabb reaktivitást találtak L-argininnel történő stimulálás hatására. Ez az aszimmetrikus válasz nem volt látható CEA után¹⁹. A csökkent reaktivitás valószínűleg endothel diszfunkcióra vezethető vissza, ami 3 hónappal a műtét után nem észlelhető¹⁹.

Ez a jelenség az L-arginin fiziológiás szerepét sejteti a hemodinamikai kompenzáló mechanizmusokban nyaki verőér betegségben¹⁹. A *diffúzió-súlyozott képalkotóval* (DWI) kimutatott léziók száma és kiterjedése CEA után érzékeny előrejelzői az agyinfarktushoz^{20,21}. Mivel a shunt behelyezés szükségessége éberén végzett CEA során gyakran társul DWI agyi léziók kialakulásával²¹, az agykárosodást jelző S100B fehérje szintjének szignifikáns emelkedését vártuk, a juguláris és artériás mintákban is. Ennek ellenére vizsgálatunkban a juguláris S100B nem tudta előre jelezni a shunt behelyezés igényét. A műtét előtti L-arginin koncentráció volt az egyetlen marker, mely képes volt erre. Feltételeztük, hogy az L-arginin út befolyásolhatja az agyi vérátáramlást az erek tónusának szabályozása által^{2,4,22,23}. Ezzel összhangban a beavatkozás előtti L-arginin koncentráció fordított korrelációt mutatott a kirekesztés előtti és a reperfüzió utáni juguláris laktát szinttel, a nitrogén-monoxid donor L-arginin jótékony metabolikus hatását sejtetve²⁴. Emellett a posztoperatív 24. órában mért S100B koncentráció alacsonyabb volt azokban, akiknél a preoperatív L-arginin szint magasabb volt, ami az L-arginin neuroprotektív hatására utalhat^{4,22,23}.

Az L-arginin út ilyen aktivációja az ischaemiás prekondicionálás része lehet atherosclerotikus betegekben. Ezt alátámasztja, hogy kísérletes körülmények között előidézett stroke-ban az L-argininnel történt előkezelés meg tudta előzni a hipoxiás agykárosodást²⁴. Továbbá a L-arginin

csökkentette az ischaemiás/reperfúziós károsodást és a posztkondicionálás neuroprotektív hatását mutatta²⁵. Felmerül, hogy az L-arginin emelkedett biológiai hozzáférhetősége a krónikus ischaemiás állapotra adott adaptív válasz lehet, ahogy azt krónikus hipoxiában leírták⁶. Az L-argininnel szemben az ADMA preoperatív koncentrációja pozitívan korrelál az anaerob agyi metabolizmus mutatójával, a $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ aránnyal, de a kirekesztés alatt és a reperfúziókor mért juguláris laktáttal nem. E szerint a magas ADMA szint rossz cerebrális perfúzióval jár együtt, feltehetően vazokonstriktor hatásának megfelelően²⁶. ADMA infúzió növelte az erek merevségét és csökkentette az agyi vérátáramlást egészséges önkéntesekben²⁶. A $P(j-a)CO_2/C(a-j)O_2$ arány a reperfúzió után pozitívan korrelált az S100B 2 órával a műtét után mért koncentrációjával. Valószínűleg a reperfúzió utáni magasabb juguloarteriális CO₂ különbség vagy az alacsonyabb arteriojugularis vér oxigén tartalom különbség a vér-agy gát sérülésére utalhat¹². Az ischaemiás agykárosodás lehetőségét nem erősítették meg az S100B mérések, hiszen értékük normalizálódott a műtét után 24 órával az alacsony rizikójú csoportban. Az összes beavatkozás klinikailag eseménytelen volt. Tanulmányunk fontos hiányossága, hogy nem történt képalkotó vizsgálat az agyi silent ischaemiás léziók kimutatására a látszólag tünetmentes betegeknél CEA után. A preoperatív L-arginin és juguláris laktát közötti fordított korreláció megfigyelése és a nitrogén-monoxid donor L-arginin protektív szerepének feltételezése miatt meghatároztuk a preoperatív L-arginin cut off értékét, ami előre jelzi a shunt behelyezés szükségességét. Ezt az értéket használva a betegek azon alcsoportját, akiknél a kezdeti L-arginin szintje 35 mmol/L-nél kisebb volt magas rizikójúnak tartottuk a carotis kirekesztése utáni kompenzálatlan agyi keringés szempontjából. Fontos, hogy ez a határérték kifejezetten alacsony az egészséges alanyokéval összehasonlítva²³. Hasonlóképp, a 10-től 60 mmol/L-ig terjedő L-arginin értékek az ADMA 0,1 mmol/L-es emelkedésével időskorban kiemelt halálozási kockázatot jelentenek. A magasabb rizikó 60 mmol/L-es L-arginin érték felett eltűnik²⁷. Érdekes módon az ellenoldali carotis szűkület nem jelzi előre a shunt behelyezés szükségességét. Az L-arginin alapú alcsoport analízisből nyert adatok megmutatták, hogy a betegek küszöbérték alatti L-arginin szinttel sérülékenyebbek az anaerob metabolizmussal szemben, amit a juguláris laktát megnövekedett termelése és a vér-agy gát sérülésére vagy silent ischaemiára utaló magas S100B szint jelez klinikailag eseménytelen endarterectomiák során is. Mindaddig a következő tényezőket hozták összefüggésbe a shuntbehelyezés nagyobb gyakoriságával: idősebb életkor, női nem, az ellenoldali a. carotis interna elzáródása, illetve az ellenkező oldali a. carotis communisban Doppler-vizsgálattal mérhető kisebb átlagos áramlás²⁸. Ezzel szemben a korábban elvégzett ellenoldali CEA csökkentette a shunt szükségességének valószínűségét²⁸. A mi vizsgálatunk nem hasonlítható össze ezzel a prospektív adatbázissal,

mert az esetszám kisebb és az átlagos életkor alacsonyabb volt; továbbá több férfit vontunk be a vizsgálatba ellenoldali carotis elzáródás nélkül; a preoperatív endotel diszfunkció mutatóira, az L-arginin út markereire fókuszáltunk duplex scan paraméterek helyett. Eredményeink azt mutatják, hogy a pre- és intraoperatív L-arginin és ADMA szintek mérése és értékelése klinikailag hasznos lehet az ischaemiás események megelőzésében.

Az ígéretes pozitív és negatív prediktív értékekre alapozva vizsgálatunk azt sejteti, hogy 35 mmol/L-nél magasabb preoperatív L-arginin szint esetén alacsony a shunt behelyezés szükségességének valószínűsége CEA során. Ugyanakkor a shuntolt betegek alacsony száma megnehezíti a pontos prediktív értékek kiszámítását. Más szerzők is hangsúlyozzák a shunt behelyezés szükségességét vizsgáló tanulmányok nehézségeit. A shunt-igény magasabb rizikóját előre lehet jelezni, de nem lehet előre megmondani, hogy melyik betegnek lesz ténylegesen szüksége shunt használatára, illetve kit lehet biztonságosan shunt nélkül operálni²⁹. Némely eredményünk alacsony esetszámon alapul (pl. shuntolt betegek), ezért újabb prospektív tanulmány szüksége nagyobb esetszámmal, hogy meghatározzuk az L-arginin szerepét a shunt igény előrejelzésében és hatását a kimenetelre. Az L-arginin mérések hasznát általános anesztéziában végzett CEA során is ellenőrizni kell.

Jövőbeli kilátások

Azoknál a betegeknél, akiknél ép a Willis-kör és ennek megfelelően az azonos oldali agyi vérellátás biztosított a carotis kirekesztése alatt, a sérült cerebrális autoreguláció feltehetően kisebb jelentőségű. Az L-arginin-szintről és az a. cerebri media vizsgálatával a Willis-kör állapotáról nyert információk segíthetnek a carotis kirekesztése alatt agyi ischaemia szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegek pontosabb azonosításában. További vizsgálatok tisztázhatják, hogy a küszöbértéknél alacsonyabb L-arginin szintű betegeknél előnyös lehet-e az L-arginin pótlása a műtét előtt.

Irodalom

1. Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:97-104

2. Surdacki A. L-arginine analogs: inactive markers or active agents in atherogenesis? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008;6:302-311
3. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1023-1030
4. Meloni BP, Brookes LM, Clark VW et al. Poly-arginine and arginine-rich peptides are neuroprotective in stroke models. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:993-1004
5. Stühlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab* 2005;6:3-14
6. Pekarova M, Koudelka A, Kolarova H, et al. Asymmetric dimethyl arginine induces pulmonary vascular dysfunction via activation of signal transducer and activator of transcription 3 and stabilization of hypoxia-inducible factor 1-alpha. *Vasc Pharmacol* 2015;73:138-148
7. Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a possible risk marker for ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2010;290:12-15
8. Maas R, Xanthakis V, Polak JF et al. Association of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA with carotid artery intimal media thickness in the Framingham Heart Study offspring cohort. *Stroke* 2009;40:2715-2719
9. Zinellu A, Sotgia S, Porcu P et al. Carotid restenosis is associated with plasma ADMA concentrations in carotid endarterectomy patients. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:897-901
10. Arfvidsson B, Nilsson TK, Norgren L. S100B concentrations increase perioperatively in jugular vein blood despite limited metabolic and inflammatory response to clinically uneventful carotid endarterectomy. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:111-117

11. Capoccia L, Sbarigia E, Rizzo A et al. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization. *Vascular* 2012;20:181-187
12. Zanier ER, Rossi S, Conte V et al. The ratio between arterio-venous PCO₂ difference and arterio-jugular oxygen difference as estimator of critical cerebral hypoperfusion. *Minerva Anestesiol* 2006;72:543-549
13. Grant EG, Benson CB, Moneta GL et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229:340-346
14. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA et al. Critical appraisal of the carotid duplex consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2011;53:53-59
15. Dellaretti M, de Vasconcelos LT, Dourado J et al. Locoregional anesthesia for carotid endarterectomy: identification of patients with intolerance to cross-clamping. *World Neurosurg* 2016;87:61-64
16. Nonaka S, Tsunoda M, Imai K et al. High-performance liquid chromatographic assay of NG-monomethyl-L-arginine, NG,NG-dimethyl-L-arginine, NG,NG'-dimethyl-L-arginine using 4-fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole as a fluorescent reagent. *J Chromatogr A* 2005;1066:41-45
17. Zsuga J, Torok J, Magyar MT, et al. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism* 2007;56:394-399
18. Anzola GP, Limoni P, Cavrini G. Predictors of carotid clamping intolerance during endarterectomy that would be wise to apply to stenting procedures. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:494-501

19. Micieli G, Bosone D, Zappoli F et al. Vasomotor response to CO₂ and L-Arginine in patients with severe internal carotid artery stenosis; pre- and post-surgical evaluation with transcranial Doppler. *J Neurol Sci* 1999;163:153-158
20. Wolf O, Heider P, Heinz M et al. Frequency, clinical significance and course of cerebral ischemic events after carotid endarterectomy evaluated by serial diffusion weighted imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:167-171
21. Bourke VC, Bourke BM, Beiles CB. Operative factors associated with the development of new brain lesions during awake carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:167-73
22. Meloni BP, Milani D, Edwards AB et al. Neuroprotective peptides fused to arginine-rich cell penetrating peptides: neuroprotective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties. *Pharmacol Ther* 2015;153:36-54
23. Molnar T, Pusch G, Papp V et al. The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2206-2214
24. Abdel Baky NA, Zaidi ZF, Fatani AJ et al. Nitric oxide pros and cons: the role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat. *Brain Res Bull* 2010;83:49-56
25. Gulati P, Singh N. Neuroprotective mechanism of ischemic postconditioning in mice: a possible relationship between protein kinase C and nitric oxide pathways. *J Surg Res* 2014;189:174-183
26. Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke* 2006;37:2024-2029
27. Pizzarelli F, Maas R, Dattolo P et al. Asymmetric dimethylarginine predicts survival in the elderly. *Age (Dordr)* 2013;35:2465-2475

28. Kretz B, Abello N, Bouchot O et al. Risk index for predicting shunt in carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1204-1212
29. Pennekamp CW, van Laar PJ, Hendrikse J et al. Incompleteness of the circle of Willis is related to EEG-based shunting during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:631-637