

**A műtéti megterhelés vizsgálata regionális anesztéziában  
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

## I. BEVEZETÉS

A carotis endarterectomia (CEA) sebészi és aneszteziológiai szempontból is kihívást jelentő feladat. A CEA elvégezhető általános és regionális érzéstelenítésben is. A regionális érzéstelenítésben végzett CEA egyik leggyakrabban említett hátránya a nagy mértékű perioperatív stressz. A műtéti megterhelés fokozza az adrenocorticotrop-hormon (ACTH) felszabadulását, melynek hatására megemelkedik a kortizol koncentrációja a szisztémás keringésben. A magasabb stressz-válasz gyakran társul emelkedett myokardiális oxigén felhasználással, a vércukorháztartás zavaraiival, fertőzésekkel és lassabb sebgyógyulással.

A multicentrikus GALA-tanulmány, melybe 3526 szimptomatikus és aszimptomatikus carotis szűkülettel élő beteget sikerült bevonni, nem talált jelentős különbséget a stroke, miokardiális infarktus és 30 napon belüli mortalitás tekintetében a regionális és általános anesztézia között. A regionális érzéstelenítés kedvezőbb posztoperatív neurokognitív kimenetelt eredményezett. Összességében az aneszteziológusnak és a sebésznek a pácienssel megbeszélve, egyéni szempontokat figyelembe véve kell döntenie a választandó anesztéziai technikáról.

Ideális esetben a lokális érzéstelenítésben, éber állapotban végzett beavatkozás megfelelő stressz csökkentéssel biztosítja a legmegfelelőbb körülményeket a CEA-hoz. Titrálható felületes szedáció mellett a beteggel az egész operáció alatt megmarad a verbális kontaktus, ugyan akkor szorongásai, izgalma hatékonyan csökkenthetők. Többféle hatóanyagcsoport, benzodiazepinek, opiátok, propofol,  $\alpha$ -2-agonisták mint a dexmedetomidine és a clonidin használatos erre a célra. Több gyógyszernek írták le neuroprotektív hatását. A propofol csökkenti a cerebrális metabolikus rátát, antioxidáns és gyulladáscsökkentő tulajdonsága révén idegrendszert védő hatását bizonyították szöveti kultúrákban és állatkísérletes modellekben.

Intézetünkben a cervikális blokk a preferált aneszteziológiai technika CEA-hoz. A jól bevált technika ellenére a beavatkozáshoz társuló fokozott stressz kedvezőtlenül befolyásolhatja a betegek elégedettségét. Elméletileg a fokozott cerebrális oxigénfogyasztás és a műtét alatti esetleges hipertenzív időszakok gyakoribb szövődmény előfordulással és rosszabb kimenetellel társulhatnak. Feltételeztük, hogy a megfelelő éber szedáció képes megelőzni ezeket a szövődményeket.

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. Az NO szintézisét gátolni lehet az L-arginin guanin-szubsztituált analógiáival, 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. Az SDMA az arginin felvételével vetélkedik és antagonizálja az L-arginin hatását. Nemrégiben L-argininben gazdag fehérjéket neuroprotektív hatásúnak találtak állatkísérletes modellekben. 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. Az emelkedett ADMA szintet kapcsolatba hozták az endothel diszfunkcióval és atherosclerosis progressziójával. Emellett az ADMA valószínűleg elősegíti a szubklinikus érlemezés kialakulását, az artériás rendszer vulnérabilis pontjain (hely-specifikus módon) erősebb pro-atherogen hatással. A carotis endarterectomia utáni reocclusióban szenvedő betegekben szintén magasabb szérum ADMA szintet találtak.

A perifériás vérben mért S100 $\beta$  szint a vér-agy gát diszfunkciójának és az ischaemiás agyi károsodásnak is érzékeny markere klinikailag tünetmentes carotis endarterectomia (CEA) során is. 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)CO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>-gap) és a P(j-a)CO<sub>2</sub>/C(a-j)O<sub>2</sub> arány lehetnek hasznos mutatói a kritikus agyi hypoperfúciónak. Feltételeztük, hogy az L-arginin út metabolitjai összefüggést mutatnak az agyi metabolikus válaszokkal, a vér-agy gát integritásával, illetve az agyi ischaemiás károsodással éber végzett CEA során. Másodsorban a markerek shunt-behelyezés szükségességét előrejelző képességét vizsgáltuk.

## 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 éber végzett CEA során, melynek során az agyi metabolikus válasz mutatóival (P<sub>(j-a)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(a-j)</sub>O<sub>2</sub>, 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). A nemzetközi ajánlásokkal összhangban, a 70-99%-os szűkületeket tekintettük szignifikánsnak.

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

#### **III.2. Premedikáció és a szedáció protokollja**

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 permedikáción kívül nem kapott más anxiolyticumot.

### III.3. Regionális anesztézia, shunt behelyezés

Minden beteg regionális anesztéziában, éberem 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 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.4. 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<sub>1</sub>), majd a v.jugularis internából az a. carotis kirekesztésének felengedése előtt (T<sub>2</sub>), a kirekesztés felengedése után (T<sub>3</sub>), ezt követően ismét artériásat két órával a műtétet követően (T<sub>4</sub>) és a műtét után 24 órával (T<sub>5</sub>).

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

Az S100 $\beta$  plazma koncentrációjának meghatározása automatizált elektrokemiluminescens immunoassay módszerrel történt (Liaison Sangtec 100 system; DiaSorin, Bromma, Sweden) a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Oktató és Kutató Intézetében.

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. 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<sub>1</sub> és T<sub>3</sub> 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 kromatográffal (Waters Acquity UPC<sup>2</sup>) 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.5. 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.6. 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±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 S100β, 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

A demográfiai és klinikai adatokat az 1. Táblázat mutatja

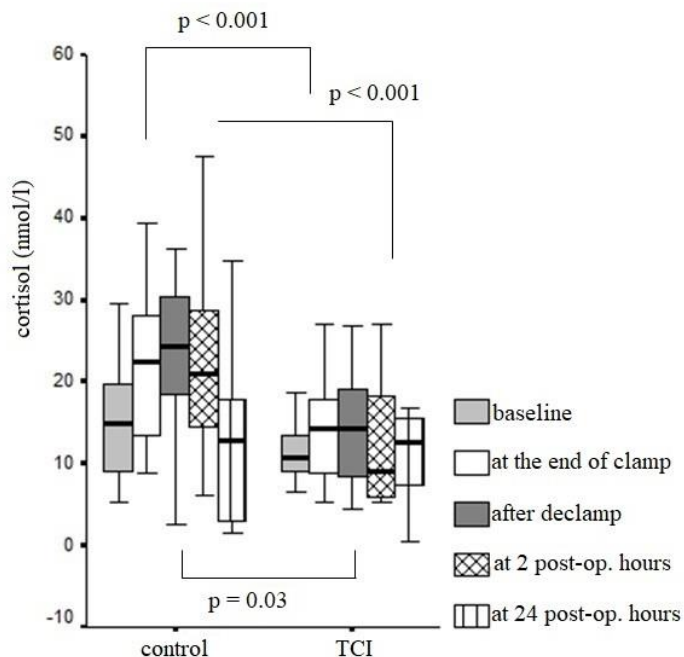
	<b>TCI</b> <b>n=24</b>	<b>kontroll</b> <b>n=31</b>	<b>összes beteg</b> <b>n=55</b>
<b>shunt</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
<b>életkor</b>	<b>63,29±8,26</b>	<b>67,74±7,5</b>	<b>65,80±8,08</b>
<b>férfi</b>	<b>17</b>	<b>27</b>	<b>44</b>
<b>nő</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>11</b>
<b>BMI</b>	<b>27,47±5,72</b>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

### 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<sub>3</sub>) érte el, és a műtét után 2 órával (T<sub>4</sub>) kezdett csökkenni. A TCI és kontroll csoportok között nem volt jelentős különbség a műtét előtti (T<sub>1</sub>) kortizol értékekben. Ezzel szemben a műtét végén (T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>) és a műtét után (T<sub>4</sub>) szignifikánsan magasabb stresszhormon szinteket mértünk a műtét alatt szedációt nem kapott csoportban (T<sub>2</sub> medián: 24,5, IQR: 23,0 – 28,05 vs. medián: 14,2, IQR: 8,64 – 17,7  $p < 0,001$ ; T<sub>3</sub> medián: 26,0, IQR: 24,3 – 31,85 vs. medián: 15,1, IQR: 8,29 – 18,1  $p = 0,03$ ;



T<sub>4</sub> medián: 22,7, IQR: 15,6 – 27,7 vs. medián: 8,88, IQR: 5,81 – 14,7  $p < 0,001$ ). A T<sub>4</sub> 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**).



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

### IV.3. Az alprazolam és a kortizol szintjének összefüggése

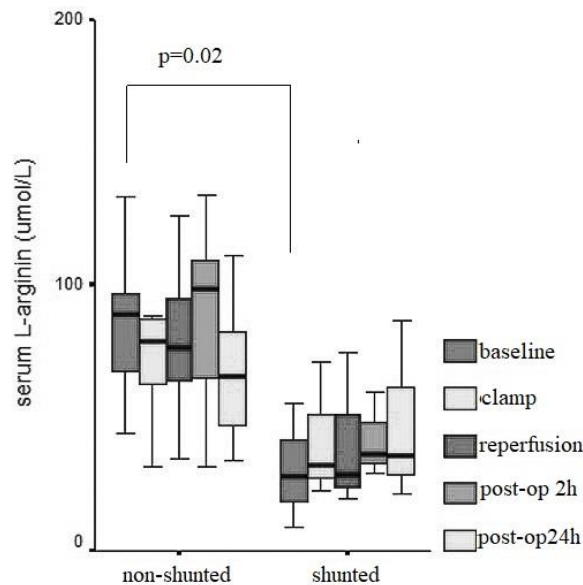
Minden betegnél meghatároztuk az alprazolam plazmaszintjét a műtét előtt (T<sub>1</sub>) és a műtét végén (T<sub>3</sub>). Megvizsgáltuk az alprazolam- és kortizol közötti összefüggést. Az összes beteget és az egyes csoportokat külön-külön tekintve sem találtunk statisztikai kapcsolatot az alprazolam és a stresszhormon plazmaszintje között, egyik időpontban nézve sem.

### IV.4. Kirekesztési idő és shunt

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

#### IV.5. 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**).



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

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.6. 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 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  $r = 0,644$  [ $p = 0,01$ ]) (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 S100 $\beta$ -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 jugularis S100 $\beta$ -val ( $r = -0,702$ ,  $p = 0,005$ ).

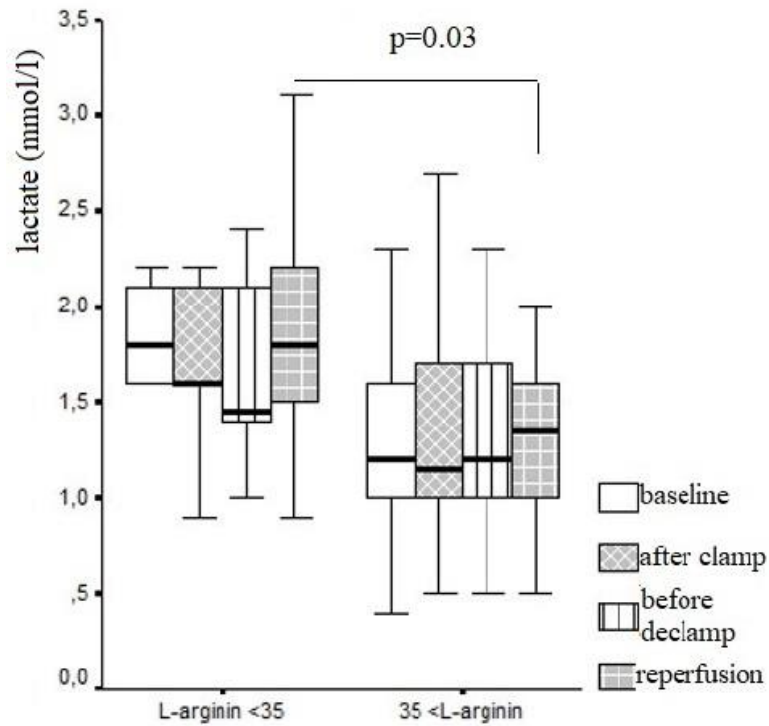
Végezetül a  $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$  és az intraoperatív, illetve pre- és posztoperatív S100 $\beta$  koncentrációk közötti korrelációt vizsgáltuk. A  $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$  arány a reperfúziót követően szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a műtét után 2 órával mért S100 $\beta$  koncentrációval. A műtét után 24 órával az összefüggés nem volt megfigyelhető.

#### **IV.7. 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 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.

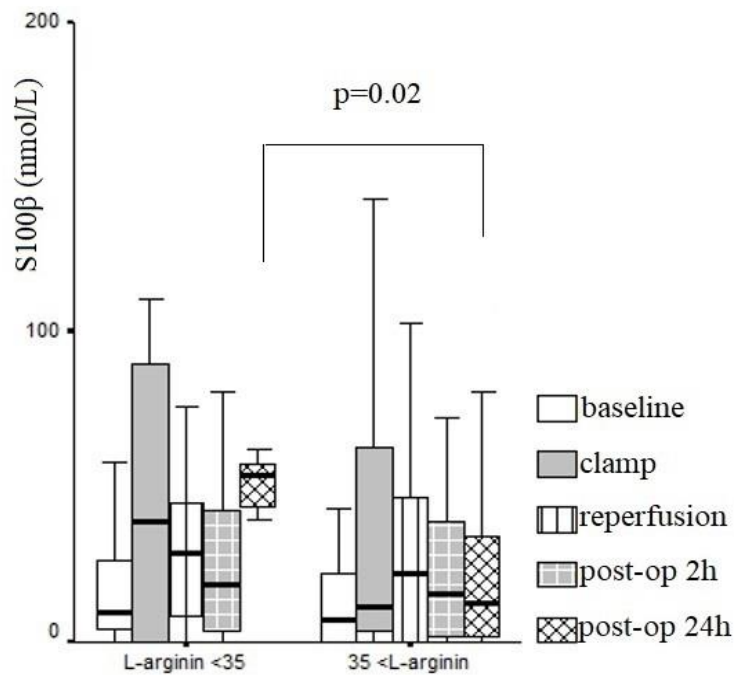
#### **IV.8. A magas és alacsony kockázatú alcsoportok összehasonlítása**

A preoperatív L-arginin szint szerinti alcsoportok összehasonlításakor a jugularis 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**).



**3. ábra** Laktát koncentráció a magas és alacsony kockázatú csoportokban

Hasonlóképpen, az S100 $\beta$  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**).



**4. ábra** S100 $\beta$  koncentráció a magas és alacsony koncentrációjú csoportokban

A fentiek ellenére nem találtunk statisztikai különbséget sem az S100 $\beta$ , 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.9. 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.10. 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:  $61 \pm 11,33$  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<sub>4</sub>) volt az 5 éven belüli carotis restenosis független prediktora (OR: 1,67, 95% CI: 1,02-2,73, p=0,04). Hasonlóképp, a T<sub>4</sub> 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  $\mu$ 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 anesztéziái 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 premedikáció + 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 posztoperatív szakban sem emelkedett meg. Az irodalom szerint ilyen kis propofol dózissal nincs a mellékvese kortizol szekréciójára direkt szupresszív hatása.

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.

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. Egy másik tanulmányban TCD-vel monitorizálták a vér áramlási sebességet CO<sub>2</sub>-vel és L-argininnel történő stimulálás mellett carotis műtét előtt és utána 3 hónappal. A szűkület oldalán műtét előtt szignifikánsan alacsonyabb reaktivitást találtak L-argininnel történő stimulálás hatására. Ez az aszimmetrikus válasz nem volt látható CEA után. A csökkent reaktivitás valószínűleg endothel diszfunkcióra vezethető vissza, ami 3 hónappal a műtét után nem volt észlelhető.

Ez a jelenség az L-arginin fiziológiás szerepét sejteti a hemodinamikai kompenzáló mechanizmusokban nyaki verőér betegségben. A *diffúzió-súlyozott képalkotással* (DWI) kimutatott léziók száma és kiterjedése CEA után érzékeny prediktora az agyinfarktusnak. Mivel az éber végzett CEA során észlelt carotis kirekesztési intolerancia gyakran társult DWI agyi léziók jelenlétével, az agyi ischamiát jelző S100 $\beta$  fehérje szintjének szignifikáns emelkedését vártuk, a juguláris és artériás mintákban is. Ennek ellenére vizsgálatunkban a juguláris S100 $\beta$  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. 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. Emellett a posztoperatív 24. órában mért S100 $\beta$  koncentráció alacsonyabb volt azokban, akiknél a preoperatív L-arginin szint magasabb volt, ami szintén az L-arginin neuroprotektív hatására utalhat.

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. Továbbá a L-arginin



csökkentette az ischaemiás/reperfúziós károsodást és a posztkondicionálás neuroprotektív hatását mutatta. Felmerül, hogy az L-arginin emelkedett biológiai hozzáférhetősége a krónikus ischaemiás állapotra adott adaptív válasz lehet, ahogy azt krónikus hipoxiában leírták.

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. ADMA infúzió növelte az erek merevségét és csökkentette az agyi vérátáramlást egészséges önkéntesekben. A  $P_{(j-a)}CO_2/C_{(a-j)}O_2$  arány a reperfúzió után pozitívan korrelált az S100 $\beta$  2 órával a műtét után mért koncentrációjával. Ez arra utalhat, hogy a reperfúzió utáni magasabb jugulo-arteriális CO<sub>2</sub> különbség vagy az alacsonyabb arterio-jugularis vér oxigén tartalom különbség és a vér-agy gát sérülése között összefüggés lehet. A műtéttel összefüggésbe hozható definitív ischaemiás károsodás kizárható volt, hiszen az alacsony rizikójú csoportban az S100 $\beta$  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. 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. 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 $\beta$  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. Ezzel szemben a korábban elvégzett ellenoldali CEA csökkentette a shunt szükségességének valószínűségét. 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. 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 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-e a stressz okozta érfali 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 reperfüzió 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 kapcsolatára 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.

## IX. ELŐADÁSOK, KÖZLEMÉNYEK

### IX.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

### IX.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 szérum 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,

### **IX.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 thrombocyta (TCT) funkciókra masszív tüdőembóliában. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2004; 34(2): 43.

Füredi R, Mühl D, **Szabó P**, Bogár L: Thrombocyta (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).

#### **IX.4. Egyéb tudományos előadások**

Mühl D, Füredi R, **Szabó P**. Thrombocyta 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 thrombocyta funkciók és a haemostaseológiai paraméterek változása a vérzéssel szövődmények gyakoriságával tüdőembólia vérrögoldó kezelésében. *A Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kardiopulmonális Tudományos Ülése*, Kiskunhalas, 2003 október 17-18.

Füredi R, Mühl D, **Szabó P**, Bogár L. Thrombocyta 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 thrombocyta funkciókra maszív 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, Járai 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.