

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

PhD értekezés tézisei

Dr. Németh Ádám

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

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

Témavezetők: Dr. habil. Cziráki Attila, PhD

Dr. habil. Szabados Sándor, PhD

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Szívgyógyászati Klinika

Pécs

2012

1. BEVEZETÉS

A szív- és érrendszeri megbetegedések és következményeik évente több millió halálesetért tehetők felelőssé világszerte. Jól ismert, hogy a fejlett országokban a kardiovaszkuláris betegségek vezetnek a halálozási statisztikát.

A szívsebészet története mindössze 100 éves múltra tekint vissza. Az első sikeres szívműtétet Rehn 1896-ban végezte: jobb kamrai szűrt sebet varrt el dobogó szíven. A szívsebészet kezdetétől majd fél évszázadnak kellett eltelnie ahhoz, hogy a technikai fejlődés és 20 éves kutató-fejlesztő munka után a nyitott szívműtét lehetővé váljon az extrakorporális műtéti technika alkalmazásával. A nyitott szívműtéti technika tette lehetővé műbillentyűk beültetését, kiterjedt koronáriabetegség sebészi gyógyítását és a szívtranszplantációt. A rohamosan fejlődő új szívgyógyászati és szívműtéttechnikai eljárások magukkal hozták az egyre sikeresebb beavatkozások egész sorát. A szívkatéterezés speciális továbbfejlesztése új diszciplínát hozott létre, az invazív kardiológiát. A XX. század végén az invazív kardiológia egyre nagyobb területeket hódított el a szívsebészettől, az előbb említett PTCA mellett számos új lehetőség kínálkozik a koronáriasebészet kiváltására: perkután transzluminális aterektómia, koronariatágítás utáni stentek behelyezése.

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

2. CÉLKITŰZÉS

1. A szívműtétek következtében kialakuló agykárosodás jelensége az első szív-tüdő motorok kifejlesztése (1950-es évek) óta ismert. A XX. század utolsó évtizedeiben a szívsebészet és aneszteziológia területén végbement óriási fejlődés következtében a szívsebészeti halálozás drámai módon csökkent. A neurológiai károsodás azonban továbbra is a szívműtétek egyik fontos komplikációja maradt. Szívműtött betegek esetén 30-80%-ban lehet különböző fokú rövid vagy hosszú időtartamú agyi érintettséget kimutatni az alkalmazott módszer érzékenységtől függően. Célul tűztük ki, hogy a szívműtétek utáni időszakban végzett betegkövető megfigyelések sorába a kognitív károsodások, mint a figyelemzavar, memória károsodása, depresszió, személyiség-változás egzakt mérése lehetővé váljon. Ennek monitorozására egy olyan mérő rendszert alakítottunk ki, mely a betegágy mellett egyszerű elektrofiziológiai módszerrel, gyors adatfelvétellel elegendő információt ad a beavatkozásokat követő kognitív folyamatok megváltozásának mértékéről a beteg jelentősebb megterhelése nélkül. Vizsgálataink során megmértük a betegek reakcióidejét és fiziológiás tremorát.

2. A kardiovaszkuláris betegségek jelentős részének háttérében (közel 90%) az ateroszklerózis (AS) folyamata áll. Az érlelmeszesedés olyan szisztémás megbetegedés, mely a szervezet teljes artériás rendszerét érinti és a folyamat progressziójával jelentkeznek a célszervek károsodásai is – ide tartozik a szívinfarktus, a stroke, a végtagi erek betegsége. Irodalmi adatok igazolják, hogy koszorúér-betegségben szenvedőknél nő a nitrogén-monoxid szintáz inhibitor aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma koncentrációja. Noninvazív módon, oscillometriás eszköz segítségével megvizsgáltuk az artériás stiffness paraméterek változását igazolt koszorúér betegeken. Ugyancsak célul tűztük ki annak nyomkövetését, hogy extrakorporális keringésben - on pump coronary artery bypass graft (CABG) - illetve dobogó szíven - off pump CABG - végzett műtéten átesett betegeinknél hogyan változik ezen biokémiai marker (ADMA) és metabolitjainak plazma koncentrációja.

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

3. A NEUROKOGNITÍV VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA SZÍVMŰTÉTEK SORÁN

3.1. Beteganyag és módszerek

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

1. táblázat. A fiziológiás tremor vizsgálata

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

Nemzetközi irodalomban jól ismert a P200 és P300 kognitív kiváltott eseményfüggő válasz (ERP: event related potential) és az ezekkel egyidőben mérhető reakcióidők (sRT: simple Reaction Time, cRT: choice Reaction Time) szoros korrelációja. A kognitív folyamatok méréséhez auditoros ODD-BALL paradigmát alkalmazó ingeradó készüléket fejlesztettünk. Az ingeradó berendezés kétféle random hangingert szolgáltat az ODD-BALL paradigmának megfelelő sRT (P200) és cRT (P300) méréséhez. A vizsgálat során a beteg a kórteremben vízszintesen fekszik, fülére fülhallgatót helyezünk, domináns kezében tartott készüléken nyomógomb helyezkedik el.

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

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

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

A reakcióidőkkel párhuzamosan mértük meg a betegek fiziológiás tremorát is. A fiziológiás tremor az oszcillatórikus mozgásszabályozás egyik indikátora, mely a motoros szabályzókörikeren keresztül az agykéreg nagy területét involválva szabályozza a mozgáskoordinációt. Megjelenésében két meghatározott oszcillációs hatás szerepel. Az első a 8-12 Hz-es központi idegrendszerből származó neuronális oszcilláció. A 8-12 Hz-es tremor oszcilláció nagy valószínűséggel a központi idegrendszer talamikus magjaiban keletkezik, melyek működése a cortex felügyelete alatt áll. Ez az oszcillációs jel keveredik (összegződik) egy szabálytalanul fluktuáló széles spektrumú frekvenciával a 0-15 Hz-es tartományban, mely a test statikus tartását szabályozza annak tömege függvényében a gravitációs térben. A fiziológiás tremort a továbbfejlesztett Tremor Analyser (type: Kellényi T 994-3) műszerünk segítségével mértük. Szenzorként miniatűr (ADXL 320 JPC) jelű Analog Device gyártmányú kétdimenziós accelerometert használtunk. A digitalizált anyagot PC-n rögzítettük és fast Fourier transzformációval (FFT) frekvencia és spektrum teljesítmény számítást végeztünk. Az 1-4 Hz, 4-8 Hz és 8-12 Hz frekvenciatartományokhoz tartozó teljesítmény integrálokat vizsgáltuk és hasonlítottuk össze szívűmütét előtt és után. Ezt követően képeztük az alacsony és a magas frekvencia spektrumok arányait:

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

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

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

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

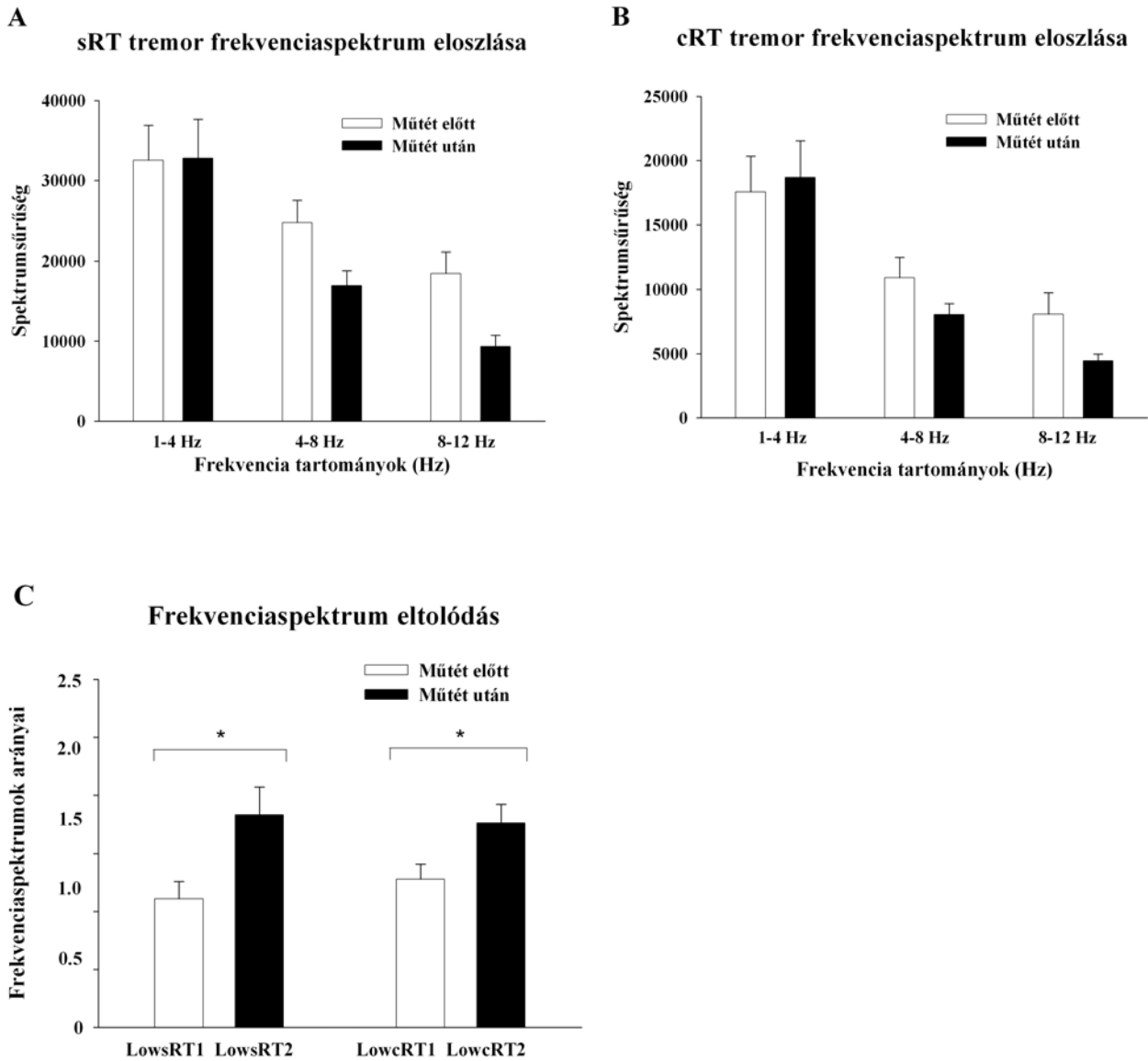
Az eredményeket a Wilcoxon-teszt segítségével értékeltük.

3.2 Eredmények

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

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

1. ábra. Az A és B ábrán az sRT és cRT tremor frekvencia spektrum eloszlása látható műtét előtt és után. A C ábrán pedig az alacsony és magas frekvencia spektrumok arányai figyelhetők meg.



Mind az sRT és cRT tremor arányai esetén szignifikáns emelkedés figyelhető meg, melyet a 8-12 Hz centrális oszcilláció csökkenése magyaráz. A 8-12 Hz központi idegrendszeri oszcilláció lecsökkent és a mélyebb frekvencia tartományok irányába toldott el (low sRT1: 1.11 ± 0.145 vs low sRT2: 1.74 ± 0.22 , $p < 0.008$; low cRT1: 1.28 ± 0.13 vs low cRT2: 1.76 ± 0.16 , $p < 0.006$). A fiziológiás tremor változása és az aorta lefogási idő között azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést (lowsRT: $r = 0.06$, $p < 0.53$; lowcRT: $r = 0.10$, $p < 0.31$).

3.3. Megbeszélés

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

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

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

4.1. Az artériás stiffness paraméterek (PWV_{ao}, AIX_{ao}) klinikai vizsgálata és jelentősége az iszkémiás szívbetegek prognózisának megítélésében

Az artériás stiffness, másképpen érfali merevség, "érfali rugalmasságvesztés" az érlelmeszesedést megelőzően jelentkezik, és megjelenése egyben az érlelmeszesedés rizikófaktorának tekinthető. Az artériás stiffness jellemző paramétereinek ismerete az ateroszklerózis legkorábbi stádiumának kimutatását, az endotél diszfunkció diagnosztizálását teszi lehetővé. Az artériás stiffness fokozódása, és ennek non-invazíve mérhető jellemzői, mint az augmentációs index (AIX_{ao}) növekedése és a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) emelkedése megelőzi az érlelmeszesedés megjelenését és ezek a paraméterek erős, önálló, a klasszikus rizikófaktoroktól független előrejelzői az ateroszklerózis okozta kardiovaszkuláris betegségeknek.

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

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

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

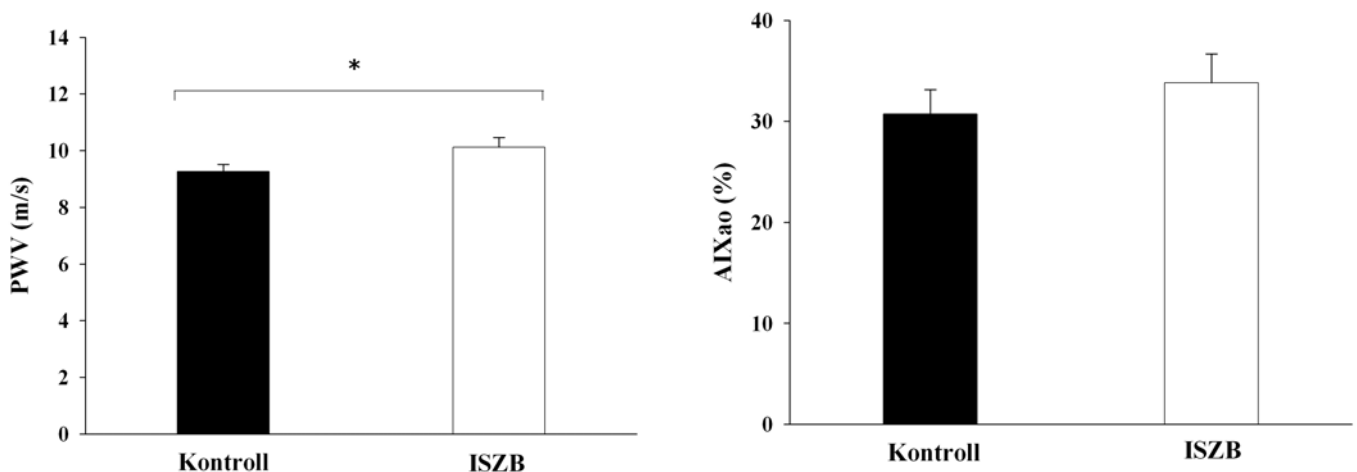
4.1.1. Beteganyag és módszerek

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

4.1.2. Eredmények

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

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



4.2. Aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA)

A főleg metilált arginin-reziduumokat tartalmazó aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) a NO-szintáz enzim endogén kompetitív inhibitora, így koncentrációja közvetve a NO-szintézis mértékét jelzi. Az ADMA szintézisét a protein arginin metiltransferáz (PRMT-I) enzim végzi, lebontásában főleg a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (DDAH) játszik szerepet. A fokozott képződés, vagy csökkent lebomlás miatt felhalmozódó ADMA gátolja a nitrogén-monoxid termelést, károsítja az endotél funkciót, emeli a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát és gyorsítja a kardiovaszkuláris betegségek progresszióját.

Az utóbbi években nagy figyelmet kapott az ADMA koronária betegségek patogenezisében betöltött szerepe. Stabil anginában, rekurrens vazospasztikus anginában szenvedő, valamint akut miokardiális infarktuson átesett betegek esetén a rizikófaktorok számának növekedésével párhuzamosan nő az ADMA plazma koncentrációja is. Irodalmi adatok szerint akut koronária szindrómában szenvedő betegeknél magasabb plazma ADMA koncentrációt mértek. Kutatásaink alapján igazolt koszorúér betegeknél stent implantációt követően már 1 órán belül szignifikánsan csökkent a plazma ADMA koncentrációja és a későbbiek során is ezen alacsony szinten maradt.

Ismert, hogy a koronária bypass (CABG) műtét során alkalmazott extrakorporális keringés szisztémás gyulladást generál, mely szerepet játszik a posztoperatív morbiditás és mortalitás kialakulásában. A gyulladás kialakulásában kulcsszerepet játszik a komplement aktiváció, vazokonstriktió, fokozott vaszkuláris permeabilitás, neutrofil leukocita aktiváció. A kétféle műtéti technikában (off pump és on pump), valamint a szisztémás és lokális gyulladással válaszreakcióban rejlő esetleges különbségek az endotél diszfunkciós markerek tekintetében azonban még nem képezte tudományos vizsgálat tárgyát. Vizsgálatunk során szerettük volna nyomon követni off pump és on pump CABG műtéten átesett betegeknél az ADMA plazma koncentráció változását.

4.2.1. Beteganyag és módszerek

41 CABG műtéten átesett beteget vontunk be a vizsgálatunkba. 20 beteg on pump műtéten esett át a PTE Szívgyógyászati Klinikán, 21 beteg esetén off pump műtét történt a Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztályán. ADMA mérését végeztük el folyadék kromatográfia-tandem mass spektrometria segítségével a sinus coronariusból (S) és a perifériáról (P) vett vérmintákon. A méréseket a szívűtét előtti 24 órában, 3 alkalommal műtét alatt és a posztoperatív 1. és 5. napon végeztük, minden alkalommal 7 ml vért vettünk feldolgozás céljából. Off pump CABG műtét esetén a szívűtét kezdetekor az anasztomózisok felvarrása előtt, az 1. vérvétel után 20-30 perccel, majd a műtét végén az anasztomózisok felvarrása után. On pump műtét esetén a mintákat a szívűtét kezdetén az aortalefogás előtt, az aortalefogás alatt, majd az anasztomózisok felvarrása után nyertük a betegektől. Meghatároztuk a perifériás vér ADMA koncentrációját a műtétet követő 1. illetve 5. napon is.

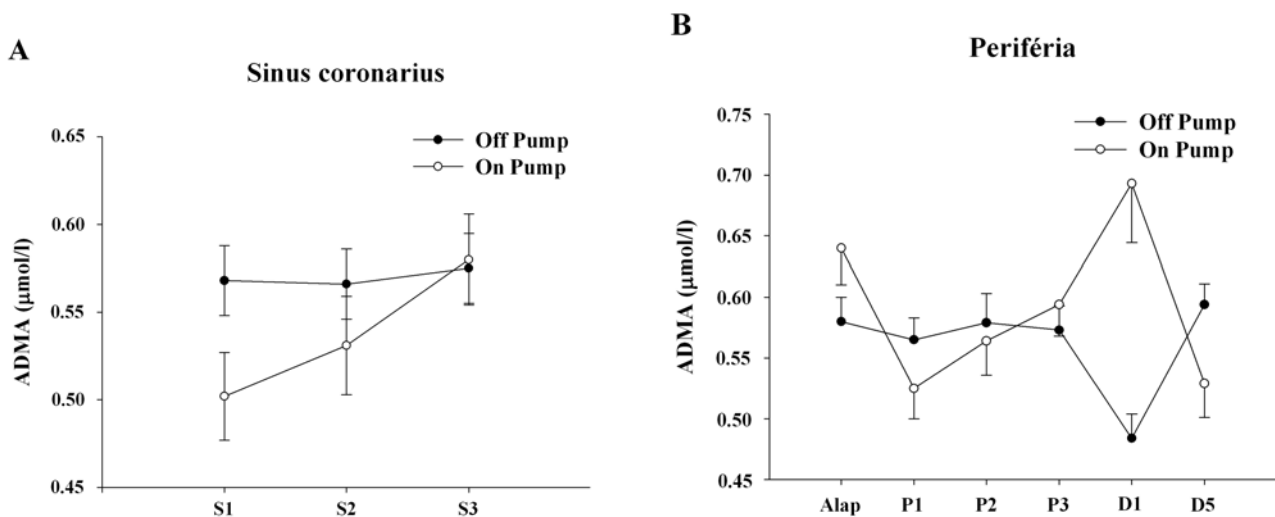
A levett mintákat EDTA-s kémcsőben fél órában belül lecentrifugáltuk (3 perc, 3000 fordulat), majd -70 °C-on tároltuk a vizsgálatokig. A plazma ADMA szintjének meghatározását folyadék kromatográfia tandem-mass spektrometriával (LC-MS-MS) végeztük. ANOVA statisztikai analízist alkalmaztunk a mérési eredmények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

4.2.2. Eredmények

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

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

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



4.3. Megbeszélés

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

CABG műtéten átesett betegeinknél vizsgálataink jelentős különbséget mutattak az on-pump illetve off-pump műtéten átesett betegcsoport között az új biokémiai marker, az ADMA plazma koncentrációja tekintetében. Az on pump csoportban az ADMA szívműtét során

szignifikánsan megemelkedett a műtét folyamán mind a sinus coronariusban, mind a periférián egyaránt, amíg az off pump csoportban szintje változatlan maradt. Ebben fontos szerepet játszott az extrakorporális keringés által generált szisztémás gyulladós válasz, oxidatív stressz, mely aktiválja a PRMT-1 enzimet és gátolja a DDAH enzim működését fokozva ezáltal az ADMA koncentrációját.

Jelen vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy az ADMA megbízható markernek tűnik a CABG műtét során kialakult ischaemia-reperfúziós károsodások kimutatásában. Az on pump csoportban az ADMA koncentráció szignifikánsan megemelkedett köszönhetően a kardiopulmonális bypass okozta fokozott ischaemia-reperfúziós károsodásnak, a szisztémás gyulladós válasz és az oxidatív stressz szerepének. Az off pump csoportban nem tapasztaltunk markáns ADMA változást. A későbbiek során vizsgálatainkat szeretnénk kibővíteni, ezáltal pontosabb képet kapni az ADMA, ACE, ATII és PARP enzimek endotél diszfunkcióban betöltött szerepéről a reperfúziós károsodások és az oxidatív stressz során.

5. METABOLIKUS HORMONOK VÁLTOZÁSA SZÍVMŰTÉTEK SORÁN

5.1. Metabolikus hormonok

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

Maga a zsírszövet egy aktív endokrin és parakrin funkciókkal ellátott szerv, mely nagy mennyiségben szintetizál és bocsát ki különböző hormonokat, enzimeket, citokineket, bioaktív mediátorokat, melyek nemcsak a testsúlyt és az energia háztartást befolyásolják, hanem szerepet játszanak különböző gyulladós folyamatok, fibrinolízis, inzulin rezisztencia és az endotél diszfunkció kialakulásában. Újabb tanulmányok szerint az epikardiális zsírszövet által termelt mediátorok károsíthatják az endotél funkciót és koronária ateroszklerózist okozhatnak.

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

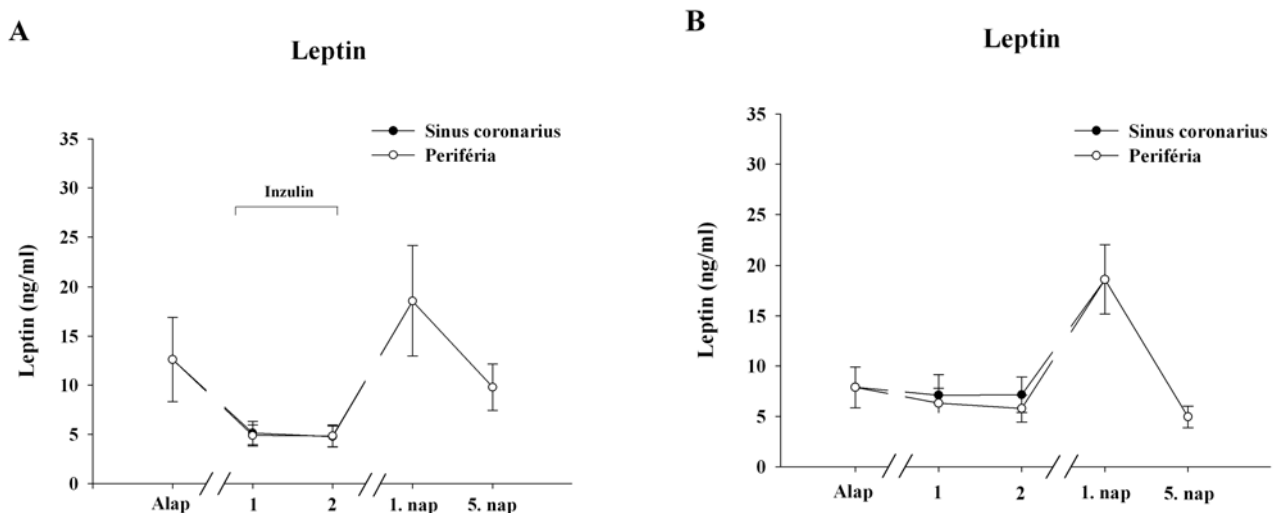
5.2. Beteganyag és módszerek

35 CABG műtéten átesett beteget vontunk be a vizsgálatunkba. 16 beteg on pump műtéten esett át a PTE Szívgyógyászati Klinikán, 19 beteg esetén off pump műtét történt a Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztályán. Az on pump CABG műtéten átesett betegek a műtét során glükóz-inzulin-kálium infúziót (GIK) kaptak. A plazma glükóz szintet óránként monitoroztuk (cél: 5-10 mmol/l). Ghrelin, leptin, resistin és adiponectin plazma koncentráció mérését végeztük el a sinus coronariusból és a perifériából vett mintákon (7 ml vér minden alkalommal). A méréseket a műtét előtti 24 órában, műtét alatt 2 alkalommal és a posztoperatív 1. és 5. napon végeztük el. Off pump műtétek során a mintavétel az anasztomózisok felvarrása előtt és után történt, on pump műtéteknél pedig az aortalefogás előtt és az anasztomózisok felvarrása után, de még a motoridő alatt történt. A levett mintákat EDTA-s kémcsőben fél órán belül lecentrifugáltuk (3 perc, 3000 fordulat), majd $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a vizsgálatokig. A plazma inzulin, leptin, resistin, adiponectin meghatározása ELISA segítségével, a ghrelin koncentráció meghatározása RIA módszerrel történt Németországban, Erlangenben. T-test és ANOVA statisztikai analízist alkalmaztunk a mérési eredmények csoporton belüli és csoportok közötti összehasonlítására.

5.3. Eredmények

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

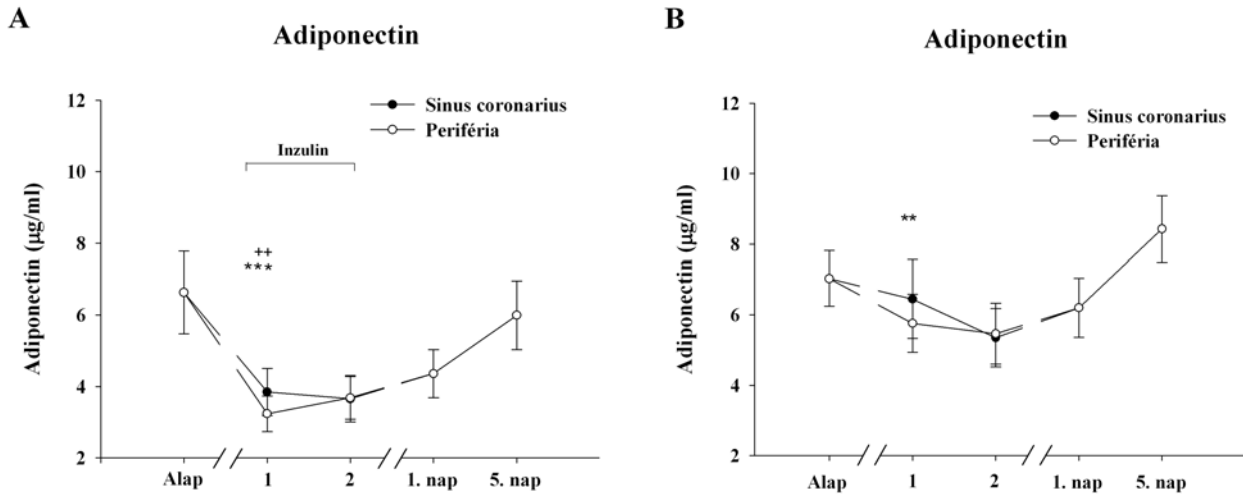
4. ábra. Leptin plazma koncentráció változása on pump (A) és off pump (B) CABG műtétek során



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

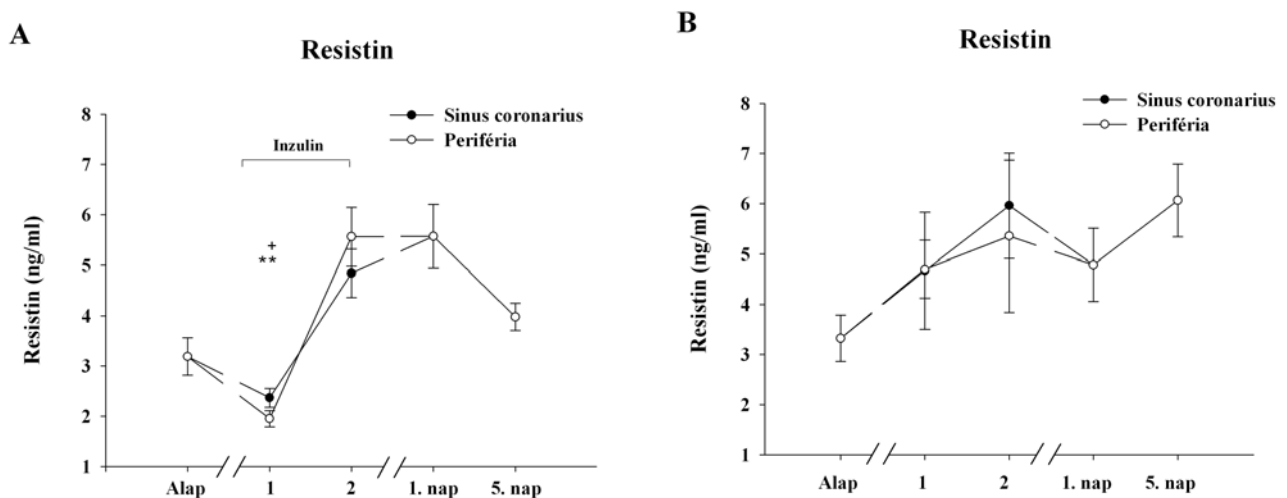
szignifikánsan emelkedett ($p < 0,01$). A postoperatív 5. napon pedig plazma szintje a kiindulási értékre emelkedett.

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



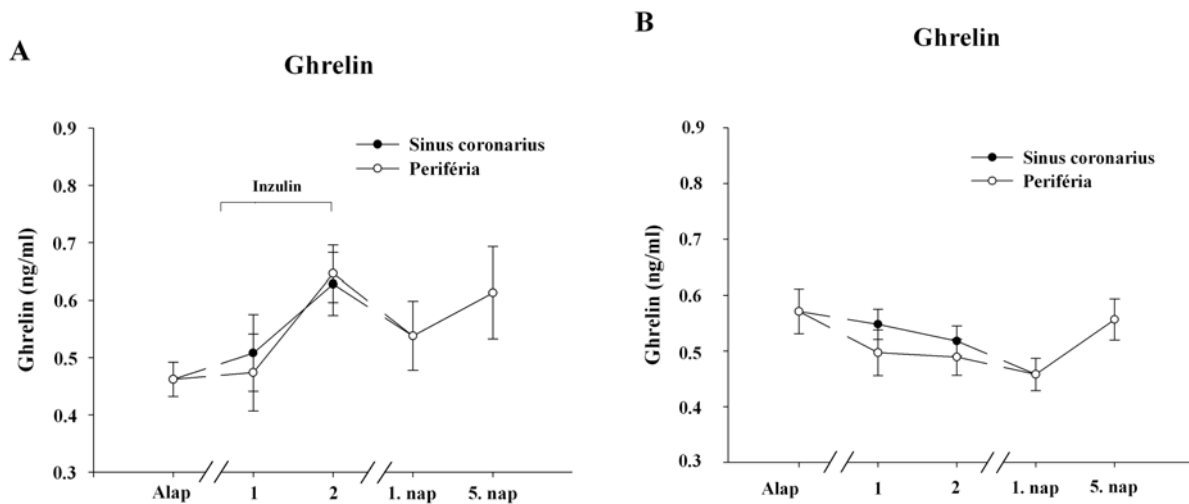
On pump szívűtött betegeknel a plazma resistin a műtét elején szignifikánsan csökkent mind a sinus coronariusban ($p < 0,02$), mind a periférián ($p < 0,002$). Majd a műtét során koncentrációja szignifikánsan megemelkedett a sinusban ($p < 0,001$) és a periférián ($p < 0,001$) és ezen az értéken maradt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

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



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

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



5.4. Megbeszélés

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

megemelkedett a resistin plazma koncentrációja mind a sinus coronariusban, mind a periférián egyaránt.

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

6. ÚJ EREDMÉNYEINK

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

1. A központi idegrendszeri funkciók vizsgálatára egy új mérőműszert fejlesztettünk ki, amely betegágy mellett viszonylag rövid idő alatt információt nyújt a szívműtét során kialakult agyi károsodások mértékéről.
2. Szívműtéten átesett betegeinknél a reakcióidők posztoperatív megnyúlása és a motoridő között pozitív korreláció igazolódott. Ez a megnyúlás a nők esetén kifejezettebb volt.
3. A fizioiógias tremor vizsgálatánál a 8-12 Hz-es neuronális oszcilláció lecsökkent és a műtét után a mélyebb frekvenciák irányába tolódott el. Ezen paraméter vonatkozásában nemek közötti eltérést nem tudtunk kimutatni.
4. Az artériás stiffness paramétereket vizsgálva igazoltuk, hogy a pulzushullám terjedési sebesség szignifikánsan magasabb, kóros értéket mutatott igazolt koszorúér betegeknél az egészséges kontroll csoporthoz képest, az augmentációs index mérésénél nem találtunk szignifikáns különbséget a két vizsgált csoport között.
5. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma koncentrációjának meghatározásával a szívműtéten átesett betegek endotél funkciójának perioperatív változására tudunk következtetni. Megerősítettük azt a megfigyelést, hogy az extrakorporális keringésben ill. a dobogó szíven végzett szívműtéteknél az ADMA eltérő változásokat mutat. Ezáltal is igazoltuk, hogy a kardiopulmonális bypass szervezetre gyakorolt károsító hatásmechanizmusában a fokozott szisztémás gyulladás és az oxidatív stressz jelentős szerepet játszik.
6. A metabolikus hormonokat vizsgálva kimutattuk, hogy a perikardiális zsírszövet valószínűleg nem játszik fontos szerepet a koronária ateroszklerózis kialakulásában, mivel a műtétek kiindulásánál nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az általunk mért ghrelin, leptin, resistin és adiponectin plazma koncentrációban a sinus coronarius és a periféria között.

7. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

Az értekezés témájával összefüggő közlemények

1. **Á. Németh**, L. Hejjel, Z. Ajtay, L. Kellényi, A. Solymos, I. Bártfai, N. Kovács, Z. Lenkey, A. Cziráki, S. Szabados. The assessment of neural injury following open heart surgery by physiological tremor analysis. **Archives of Medical Science** (Accepted) **IF: 1.199**
2. **Á. Németh**, A. Cziráki, E. Sulyok, IG Horváth, M. Rauh, W. Rascher, S. Szabados. Metabolic hormone levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Acta Physiologica Hungarica** (under revision)
3. Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, **Á. Németh**, I. Bártfai, N. Kovács, A. Cziráki, L. Papp. Simple and choice reaction times are prolonged following extracorporeal circulation. A potential method for the assessment of acute neurocognitive deficit. **Med Sci Monit.** 2009; 15(9):CR470-6. **IF: 1.607**
4. Z. Ajtay, **Á. Németh**, E. Sulyok, A. Cziráki, S. Szabados, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, C. Szabó, SM. Bode-Böger. Effects of stent implementation on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with or without ST-segment elevation acute myocardial infarction. **Int J Mol Med.** 2010; 25(4):617-24. **IF: 1.847**
5. A. Cziráki, Z. Ajtay, **Á. Németh**, Z. Lenkey, E. Sulyok, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, C. Szabó, SM. Bode-Böger. Effects of coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass on plasma levels of asymmetric dimethylarginine. **Coron Artery Dis.** 2011; 22(4):245-52. **IF: 1.665**
6. IG Horváth, **Á. Németh**, Z. Lenkey, N. Alessandri, F. Tufano, P. Kis, B. Gaszner, A. Cziráki. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. **J Hypertens** 2010; 28(10):2068-75. **IF: 4.988**

Impakt Faktor: 11.306 (Kumulatív Impakt Faktor: 29.118)

Idézhető absztraktok

1. Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Hejjel L., Kovács P., Bauer M., **Németh Á.**, Faludi B., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Nyitott szívműtétek során elszenvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa 2004. május 13-15. Balatonfüred *Cardiologia Hungarica* 34: C88; (2004)
2. Hejjel L., Kellényi L., Ajtay Z., Bártfai I., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Kovács P., Bauer M., **Németh Á.**, Faludi B., Thuróczy Gy., Papp L.: Nyitott szívműtétek során elszenvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XI. Kongresszusa 2004. november 4-6. Pécs. *Cardiologia Hungarica* 34: D6; (2004)

3. Solymos A., Kellényi L., Ajtay Z., Bártfai I., Hejje L., Bauer M., **Németh Á.**, Kovács P., Jakab A., Thuróczy G., Papp L.: Új módszer a szívműtétek során megváltozott kognitív agyi tevékenység objektív megítélésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2005. évi Tudományos Kongresszusa 2005. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 35: A44; (2005)
4. Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., **Németh Á.**, Hejje L., Bártfai I., Kovács N., Nagy F., Papp L. Új vizsgáló eljárás a fiziológiás tremor mérésével a szívműtétek során fellépő neurokognitív deficit értékelésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2006. évi Tudományos Kongresszusa 2006. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 36: A59; (2006)
5. Kellényi L., Ajtay Z., **Németh Á.**, Bártfai I., Kovács N., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Szívműtétek következtében megromlott kognitív agyi tevékenység latencia növekedésének tükröződése a fiziológiás tremor frekvencia spektrumában. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája 2006. május 19-20. Budapest
6. **Németh Á.**, Ajtay Z., Atlasz T., Hejje L., Hernádi I., Thuróczy Gy., Kellényi L.: Szívfrekvencia-variabilitás (HRV) elemzése GSM mobiltelefon rádiófrekvenciás (RF) sugárzásának hatására fiatal felnőttekben és idősebb szívműtötteknél. MÉT 2007. *Acta Physiologica Hungarica*. 94:(4) pp. 379-380. (2007) **IF: 0.453**
7. **Németh Á.**, Hejje L., Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Bártfai I., Papp Lajos. Szívműtétek során fellépő neurológiai károsodások vizsgálata fiziológiás tremor mérésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XIV. Kongresszusa 2007. november Eger. *Cardiologia Hungarica* 37: D11; (2007)
8. **Németh Á.**, Ajtay Z., Kellényi L., Hejje L., Solymos A., Bártfai I., Cziráki A., Papp L.: Kognitív teljesítmény és fiziológiás tremor megváltozása mint egyik lehetséges indikátora a szívműtétet gíakran követő agyi érintettségnek. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 38: B67; (2008)
9. Ajtay Z., Scalera F., Cziráki A., Horváth I., **Németh Á.**, Papp L., Sulyok E., Bode-Böger S.M.: Szívbetegség aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintjének változása stent implantáció után. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica*. 38 : B33; (2008)
10. Lenkey Zs., **Németh Á.**, Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúérbetegeken. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A70; (2009)
11. Tóth R., Tiringer I., Karádi K., Ajtay Z., Nagy M., Kövér A., Győri N., Henter L., Somogyi L., **Németh Á.**: Szívműtétek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A29; (2009)
12. **Németh Á.**, Ajtay Z., Cziráki A., Horváth I., Papp L., Sulyok E., Scalera F., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger S.M.: Stent implantáció hatása a szívbetegség aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjére. MÉT 2009. *Acta Physiologica Hungarica*. 97:(1) pp. 126-127. (2010) **IF: 1.226**

- 13. Németh Á.,** Ajtay Z., Sulyok E., Cziráki A., Szabados S., Nasri A., Lenkey Zs., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger SM. Szívűtétek hatása a betegek aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjére. *Cardiologia Hungarica* 39: H13; (2009)
- 14. Németh Á.,** Lenkey Zs., Ajtay Z., Cziráki A., Sulyok E., Horváth I., Szabados S., Vigh É., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger S.M.: Stent implantáció hatása a koszorúérbetegek aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintjére akut miokardiális infarktus után. *Cardiologia Hungarica* 40: G65; (2010)
- 15.** Lenkey Zs., Cziráki A., **Németh Á.,** Ajtay Z., Szabados S., Nasri A., Sulyok E., Horváth I., Lobenhoffer JM., Bode-Böger S.M.: Koronária bypass műtét hatása szívbeteg aszimmetrikus dimetilarginin plazma szintjére. *Cardiologia Hungarica* 40: G63; (2010)
- 16.** Gaszner B., Priegl L., Horváth I., Illyés M., **Németh Á.,** Lenkey Zs., Cziráki A. Lokális, regionális és szisztémás artériás funkció noninvaszív vizsgálata a kardiovaszkuláris kockázat megítélésében. *Cardiologia Hungarica* 40: G60; (2010)
- 17. Á. Németh,** Z. Lenkey, Z. Ajtay, A. Cziráki, E. Sulyok, I. Horváth, JM. Lobenhoffer, S.M. Bode-Böger. Asymmetric dimethylarginine in patients with myocardial infarction after stenting. *Frontiers in Cardiovascular Biology Conference 2010 (Berlin). Cardiovascular Research* 87:(Suppl.1) pp. S111-S112. (2010) **IF: 6.051**
- 18. Á. Németh,** A. Cziráki, Z. Ajtay, E. Sulyok, Z. Lenkey, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, S.M. Bode-Böger. The response of endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA to open heart surgery. *European Society of Cardiology 2010 (Stockholm). European Heart Journal* 31:(S1) p. 61. (2010) **IF: 10.082**
- 19. Németh Á.,** Lenkey Zs., Ajtay Z., Cziráki A., Sulyok E., Horváth I., Szabados S., Nasri A., Lobenhoffer JM., Bode-Böger SM. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjének változása coronaria revascularisatio hatására. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F103; (2011)
- 20.** Lenkey Zs., Husznai R., Ajtay Z., Sárszegi Zs., Gaszner B., **Németh Á.,** Illyés M., Cziráki A. Fizikai stressz-teszt hatása az artériás stiffness paraméterekre iszkémiás szívbetegben. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F100; (2011)
- 21.** Párniczky A., Solymár M., Vigh É., Miseta A., **Németh Á.,** Lenkey Zs., Szabados S., Cziráki A., Koller Á. A pericardiális folyadék összetétele koszorúér-revaszkularizációs műtéten (CABG) és műbillentyű-beültetésen átesett (VR) betegekben. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F39; (2011)

Előadások, poszterek

1. R. Toth, A. Toth, M. Nagy, N. Gyori, L. Henter, L. Somogyi, A. Kover, **A. Németh**: The effects of cardiac operations on the cognitive function and quality of life. Young European Scientists Meeting 26-28 th September 2008. Porto, Portugália.
2. Tiringier I., Karádi K., Ajtay Z., **Németh Á.**, Tóth R., Nagy M., Kövér A., Gyóri N., Henter L., Somogyi L.: Különböző típusú szívműtétek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiovaszkuláris Rehabilitációs Társaság. 2008. október 17-18. Balatonfüred.
3. **A. Németh**, Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, I. Bartfai, R. Toth, A. Cziraki, L. Papp: Changes in cognitive function and physiological tremor as possible indicators of brain injury following open heart surgery. Leiden International Medical Student Conference. 13 and 14 March 2009., Leiden, Hollandia.
4. R. Toth, A. Toth, N. Gyori, A.L. Henter, A. Kover, M. Nagy, L. Somogyi, **A. Németh**: Influence of surgical procedures on the cognitive function and quality of life in patients undergoing open heart surgery. Leiden International Medical Student Conference. 13 and 14 March 2009., Leiden, Hollandia.
5. **Németh Á.**, Lenkey Zs., Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata két eltérő metodika – egy biokémiai marker (ADMA) és Arteriográf – segítségével. 7. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia Pécs. 2009. március 23-25.
6. **Németh Á.**, Lenkey Z., Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúér betegeken. PhD Tudományos Napok 2009. Budapest 2009. március 31.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

**Perioperative monitoring of neurocognitive functions and vascular
parameters in patients with coronary heart disease**

PhD thesis

Ádám Németh MD

PhD School Leader: Sámuel Komoly MD, PhD, DSc

Program Leader: Erzsébet Róth, MD, PhD, DSc

Supervisor: Attila Cziráki, MD, PhD

Sándor Szabados, MD, PhD

University of Pécs, Clinical Centre

Heart Institute

Pécs

2012

1. INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are the main leading causes of mortality in the developed countries, responsible for 17.1 million lives a year. The history of cardiac surgery runs back over not more than 100 years. The first successful heart operation was performed by Rehn in 1896: stab wound of the right ventricle was sutured on beating heart. Almost fifty years had to pass from the beginning of cardiac surgery till the first open heart surgery with extracorporeal perfusion by the help of technical development and the 20 years long researcher-developer work. As a result of introducing the first cardio-pulmonary bypass machine in the 1950s, coronary bypass surgery, valve replacement and heart transplantation became widely available. The rapidly developing cardiological and surgical techniques resulted series of successful interventions. The special improvement of cardiac catheterization established a new discipline, the invasive cardiology. The invasive cardiology came more and more into view at the end of the 20th century, beside the above mentioned PTCA there are many opportunities to replace coronary surgery: percutan transluminal atherectomy, stent implantation.

More than one million coronary artery bypass graft (CABG) surgical operations are performed world-wide every year. The aim of our study was to measure the changes of the neurocognitive, vascular and metabolic parameters of patients during the perioperative period of open heart surgery.

2. AIMS OF THE STUDY

1. Brain injury after open heart surgery has been a well-known phenomenon since the first successful application of the cardio-pulmonary bypass machine in 1952, and can be a devastating complication. Due to rapid developments in the fields of general and cardiac surgery and anaesthetics in the second half of the 20th century, morbidity and mortality declined enormously. However, brain damage after heart surgery has shown a growing tendency – based on the experience of the last 20-30 years. It is well known that 60% of neurocognitive dysfunction appears about one week after heart surgery and declines to 25-30% after one year. Our aim was to measure the neurocognitive damages such as attention disorder, deterioration of memory, depression and change of personality by observing the patients after heart operation. We developed a novel, clinically feasible, non-invasive method which provides enough information after open heart surgery about the changes in the neurocognitive system and physiological tremor.

2. The main cause of cardiovascular diseases is atherosclerosis. The atherosclerosis is such a disease which affects the whole arterial system of the body. The most common types of cardiovascular diseases are coronary heart diseases (heart attack, angina pectoris), cerebrovascular diseases (stroke) and high blood pressure. According to the recent studies plasma concentration of nitric-oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) is elevated in patients with coronary artery disease (CAD). We aimed to compare arterial stiffness parameters measured by a new oscillometric, occlusive method (Arteriograph) in patients with coronary artery disease. It was also our aim to follow the changes of the plasma concentration of the new biochemical marker (ADMA) in patients having on pump and off pump coronary artery bypass graft.

3. According to recent studies hormones, mediators produced by the epicardial adipose tissue play an important role in the development of inflammatory processes, insulin resistance, endothel dysfunction and coronary atherosclerosis. The aim of our study was to measure plasma concentration of these metabolic hormones (ghrelin, leptin, resistin, adiponectin) in patients undergoing on pump and off pump CABG. We compared also the plasma

concentration of these hormones between these two surgical groups in the coronary sinus and in the peripheral vein also to identify if the epicardial adipose tissue plays an important role in the development of coronary atherosclerosis.

3. MEASUREMENT OF NEUROCOGNITIVE FUNCTION AND PHYSIOLOGICAL TREMOR DURING CABG SURGERY

3.1. Patients and methods

We investigated 110 patients (age: 30-74 year; 76 male, 34 female; 51 coronary artery bypass grafting, 25 valve replacement, 25 combined open heart surgery, 9 off-pump CABG) before surgery and after open-heart surgery on the 3rd to 5th post-operative day. The mean cross-clamp time during the operation was 51.5 ± 2.8 minutes (mean \pm SEM), and the average time of the cardiopulmonary bypass (CPB) procedure proved to be 60.3 ± 3.1 minutes in the investigated population of patients (not including the off-pump CABG group). Among these patients reaction time was investigated in total of 50 cases.

Table 1. Characteristics of study patients who underwent open heart surgery

Open heart surgery	Men	Women	Σ
Off pump CABG	5 (60.2 \pm 3.6)	4 (58.7 \pm 2.1)	9 (59.6 \pm 2.2)
On pump CABG	39 (58.0 \pm 1.1)	12 (55.3 \pm 2.1)	51 (57.4 \pm 1.0)
Isolated valve replacement	11 (54.3 \pm 3.9)	14 (53.7 \pm 2.9)	25 (54.0 \pm 2.3)
Combined surgery	21 (59.9 \pm 1.9)	4 (53.8 \pm 5.7)	25 (58.8 \pm 1.9)
Σ	76 (58.2 \pm 1.0)	34 (54.7 \pm 1.6)	110 (57.1 \pm 0.8)

Cognitive function evoked by auditory or visual (and other) stimuli is reflected in the brain potentials obtained by signal averaged EEG (event related potentials, ERP). Positive-going potentials are the P200 and P300 at a latency of approximately 200 and 300 ms, and these potentials are linked to simple reaction time (sRT) and choice reaction time (cRT). The special digital instrumentation and the analyzer software were developed at our laboratory which is able to measure and record these two type of reaction times and tremor during the observation. We used a commercial stereo headphone on the patients' ears and a blinker over their eyes to exclude disturbing factors from the environment. The hand-unit with the accelerometer was held in the patients' dominant hand and they were asked to raise and hold their hands at a 45 degree angle for 30 seconds.

sRT (simple reaction time): The patient heard random 1000 Hz sound waves and he or she had to turn them off as quickly as possible by pressing the button on the hand-unit. After 30 seconds the patient was allowed to rest his or her arm on the bed. The number of target signal cycles can be set to 32, 64 or 128.

cRT (choice reaction time): In 250 Hz random sound waves, generated by Odd-ball paradigm, we hide 1000 Hz sound waves randomly. The cRT measurement requires 4-5 times more standard signals of 250 Hz than target signals of 1000 Hz. The patient had to react only to the 1000 Hz signals.

We compared sRT and cRT values with Mann-Whitney probe.

We measured physiological tremor as well. The physiological tremor acts as an indicator of oscillomotoric regulation, involving a significant area of the cortex through the motoric control system. Physiological tremor consists of two main oscillations. The first type is the 8-12 Hz neuronal oscillation, which arises from the central nervous system. The central oscillation probably arises from the thalamic nuclei which have a strong connection to the cerebral cortex. The second is peripheral oscillation, which controls the body posture against the Earth's gravity. The assessment of the physiological tremor analysis was performed with our newly developed equipment based on Analog Devices ADXL 320 JPC integrated accelerometer chip. Recordings were stored on a PC and spectral analysis was performed by Fast-Fourier transformation (FFT). We compared power integrals in the 1-4 Hz, 4-8 Hz and 8-12 Hz frequency ranges, after which we calculated the ratio of the low and high frequency ranges:

LowsRT1 = $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$ frequency ranges at sRT1 measurement

LowsRT2 = $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$ frequency ranges at sRT2 measurement

LowcRT1 = $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$ frequency ranges at cRT1 measurement

LowcRT2 = $P_{1-4 \text{ Hz}} / (P_{4-8 \text{ Hz}} + P_{8-12 \text{ Hz}})$ frequency ranges at cRT2 measurement

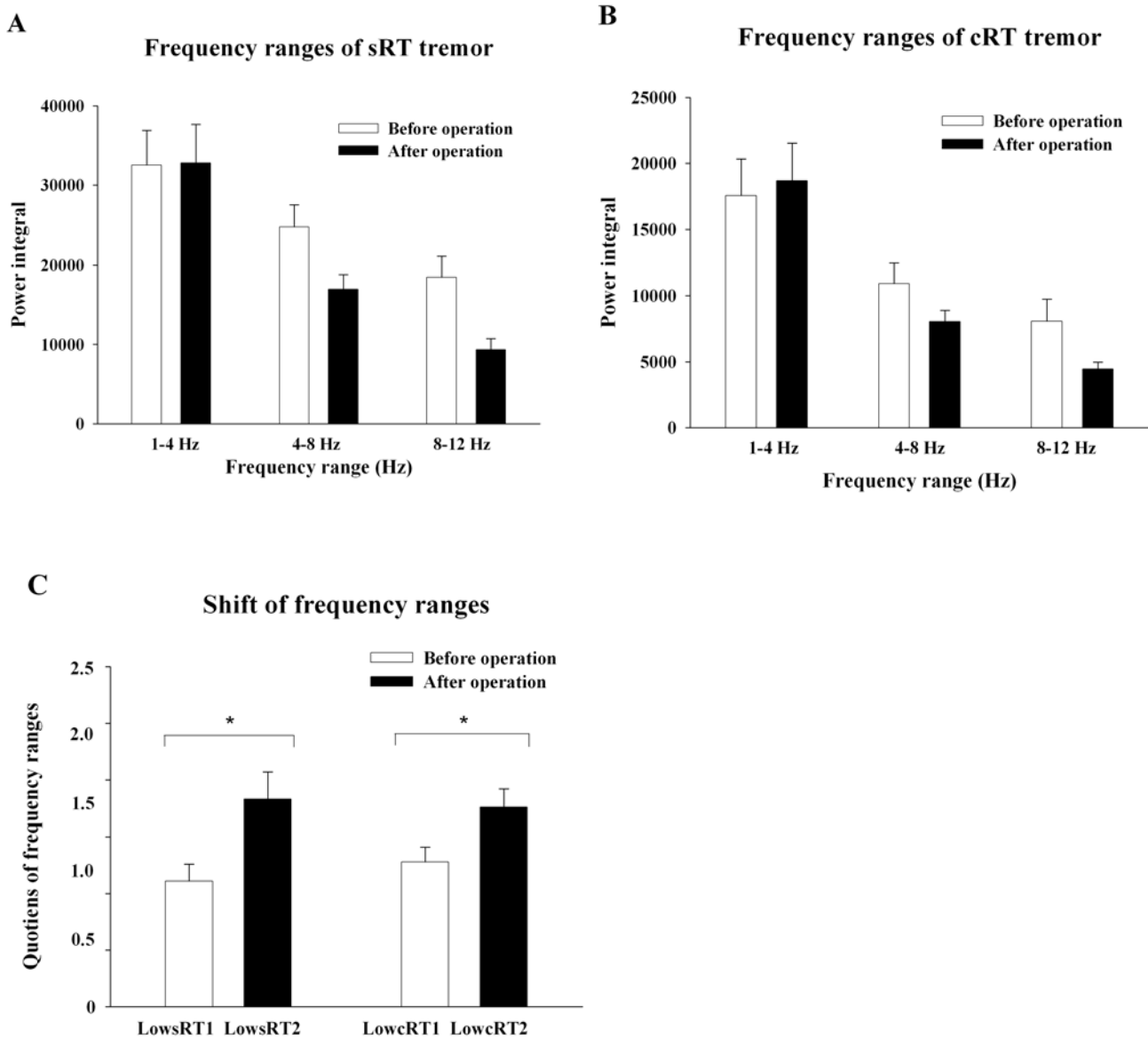
The Wilcoxon rank correlation test – a non-parametric rank test – was used to compare the power integrals.

3.2. Results

There were no statistically significant changes of mean sRT and cRT values before (sRT: 208±54 s, cRT: 369±59 s) and after (sRT: 229±67 s, cRT: 392±105 s) the surgery assessed in the total group or separately in women and men. Its reason might have been the inhomogeneous patient population, the wide range of CPB time (32-156 s) and the multifactorial etiology of brain injury during surgery. The positive correlation between sRT_2/sRT_1 and cRT_2/cRT_1 was found weak.

The spectrum in the 8-12 Hz range (neuronal oscillation) decreased and a shift was recognised to the lower spectrum.

Figure 1. Panel A and B show each frequency ranges of sRT and cRT tremor before and after heart surgery. Panel C shows the ratio of sRT and cRT tremor before and after open heart surgery.



The spectrum at 8-12 Hz range (neuronal oscillation) decreased during both lowsRT and lowcRT measurements and a shift was recognised to the lower spectrum (low sRT1: 1.11 ± 0.145 vs low sRT2: 1.74 ± 0.22 , $p < 0.008$; low cRT1: 1.28 ± 0.13 vs low cRT2: 1.76 ± 0.16 , $p < 0.006$). We did not find significant correlation between the shift and the cross clamp time (lowsRT: $r = 0.06$, $p < 0.53$; lowcRT: $r = 0.10$, $p < 0.31$).

3.3. Discussion

Brain injury after open heart surgery has been a well-known phenomenon since the first successful application of the cardio-pulmonary bypass machine in 1952, and can be a devastating complication. The reasons for brain damage associated with CPB are multifactorial: macro- and micro-embolism, hypoperfusion due to extracorporeal circulation and systemic inflammatory response. The measurement of the reaction times and the physiological tremor is fast and simple and can be performed in a hospital ward within 10-15 minutes without exhausting a patient who has undergone open heart surgery. This simple and feasible method can, therefore, be used in routine medical practice. During measurement, we do not need an EEG laboratory background. There were no statistically significant changes of mean sRT and cRT values before and after open heart surgery. Its reason might have been the inhomogeneous patient population and the multifactorial etiology of brain injury during operation. The positive correlation between sRT_2/sRT_1 and cRT_2/cRT_1 was found weak. The spectrum at 8-12 Hz range (neuronal oscillation) decreased during both lowsRT and lowcRT measurements and a shift was recognised to the lower spectrum. It is well known that 60-80% of neurocognitive dysfunction appears about one week after heart surgery and declines to 25-30% after one year. We are planning to undertake large, wide-scale, multicentre clinical research, to analyse the changes in physiological tremor with the help of neuro-psychological tests in order to indicate neurological damages in patients after open heart surgery. In the future, our aim is to develop novel, simple, clinically feasible methods to recognise early cognitive impairment in the central nervous system and to widen neuro-protective rehabilitation which can improve the quality of life.

4. INVESTIGATION OF ARTERIAL STIFFNESS PARAMETERS IN PATIENTS WITH VERIFIED CORONARY ARTERY DISEASE. EFFECTS OF CORONARY REVASCULARIZATION ON PLASMA LEVELS OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE.

4.1. The measurement of arterial stiffness parameters (PWVao and AIXao) in patients with coronary artery disease

Arterial stiffness – rigidity of the arterial wall - occurs as a risk factor of atherosclerosis. Measurement of the parameters of arterial stiffness can help to diagnose the early stage of endothelial dysfunction and atherosclerosis. Arterial stiffness parameters are pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIXao). Increased arterial stiffness is associated with an increased risk of atherosclerosis and cardiovascular events.

The measurement is based on the fact that during systole, the blood volume having been ejected into the aorta generates pulse wave (early systolic peak). This pulse wave runs down and reflects from the bifurcation of aorta, creating a second wave (late systolic peak). The return time is the difference between the first and the reflected systolic wave. PWV is related to the stiffness of the aorta. The difference of the amplitudes of the first and second systolic wave (AIX) depends on the tone of the peripheral arteries (endothel function). On the basis of these, aortic pulse wave velocity can be calculated if we measure the distance between the jugulum and the symphysis.

By analysing the amplitudes of the reflected and the first wave, the augmentation index can be calculated, providing information on both the stiffness of the aorta and the peripheral vascular tone. Increased and abnormal arterial stiffness parameters are the early signs and risk factors of arteriosclerosis and cardiovascular events. The measurements of arterial stiffness

parameters were performed with the new oscillometric device (Arteriograph) at Heart Institute, University of Pécs. We compared these parameters (PWV, AIXao) in patients with verified coronary artery disease and healthy controls.

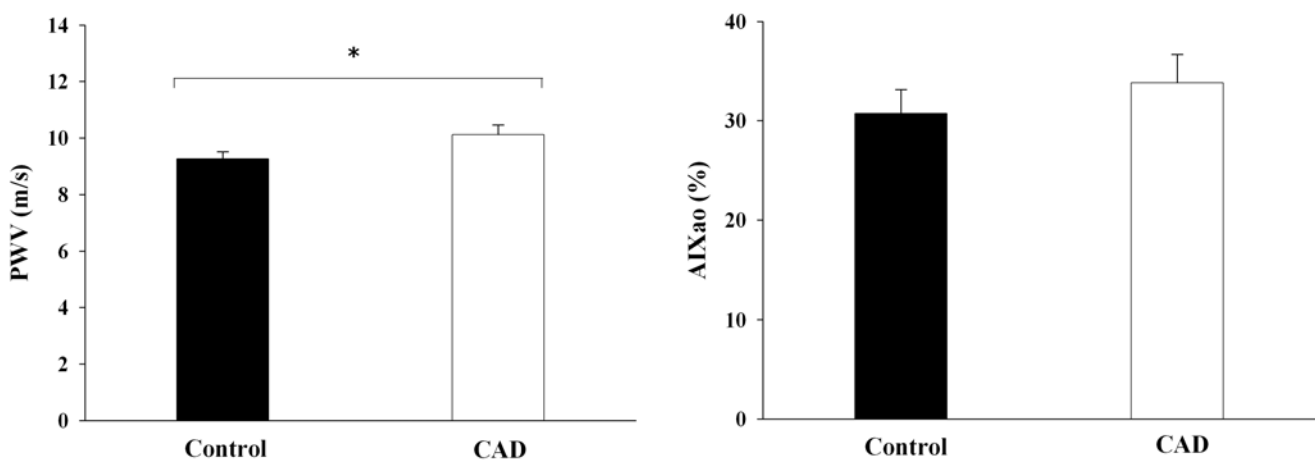
4.1.1. Patients and methods

For the evaluation of arterial stiffness parameters, we investigated 40 patients with coronary artery disease (age: 63.8 ± 12.4 years, male: 15) and 40 age- and gender-matched control patients (age: 63.9 ± 12.4 years, male: 15). The measurements were performed during the first control examinations after the coronary angiography in case of CAD subjects. Control subjects were measured during a routine health examination. The measurements of AIXao, PWV were carried out within 3-4 minutes with the oscillometric, occlusive device (Arteriograph, TensioMed, Budapest; Hungary).

4.1.2. Results

The PWV was significantly higher in the CAD group compared to age- and gender-matched control group (10.11 ± 0.35 m/s vs 9.27 ± 0.25 m/s, $p < 0.05$), but no significant differences in AIXao was found between the two groups (33.80 ± 2.87 % vs 30.7 ± 2.43 %, $p = 0.424$).

Figure 2. PWV and AIXao in the control and CAD groups



4.2. Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

The concentration of ADMA – an endogenous inhibitor of nitric-oxide synthase (NOS) – is increased in patients with endothelial dysfunction. ADMA is generated by protein arginine methyltransferase type I (PRMT-I), and mainly metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH). Previous studies have found that ADMA inhibits purified nitric-oxide synthase catalytic activity, the release of NO and NO-mediated vascular responses. An increasing number of prospective clinical trials have shown association between elevated ADMA levels and major cardiovascular events and mortality.

During recent years particular attention was paid to explore the involvement of ADMA in the pathogenesis of coronary heart disease. Prospective studies suggest that high serum level of ADMA may increase the risk of acute coronary syndrome. Our previous observation is that plasma ADMA concentration decreases significantly 1 hour after percutan coronary intervention.

Coronary artery bypass grafting can be performed in extracorporeal perfusion with cardiopulmonary bypass which entails global myocardial ischaemia followed by reperfusion injury after declamping and generates an inflammatory reaction in the whole body leading to increased postoperative morbidity and prolonged hospital stay. In the past 15 years there has been an growing interest in off pump coronary bypass surgery (OPCAB) that has become a well-established alternative to the standard on pump operation. Now we intended to measure and compare serum ADMA levels which were gained from coronary sinus and from peripheral vein in patients who underwent coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass.

4.2.1. Patients and methods

20 patients with coronary heart disease (CHD) admitted to the Heart Institute, Faculty of Medicine, University of Pécs, Hungary for elective CABG were included in the study and subjected to CPB surgery. 21 patients with CHD hospitalized to the Department of Cardiac Surgery, Zala County Hospital, Hungary and underwent elective CABG served as the OPCAB group for this study. ADMA was measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). Blood samples were taken for measurement 24 h before, 3 times during the operation, on the 1st and 5th day after surgery. During the operation blood samples were collected from the coronary sinus and from peripheral vein.

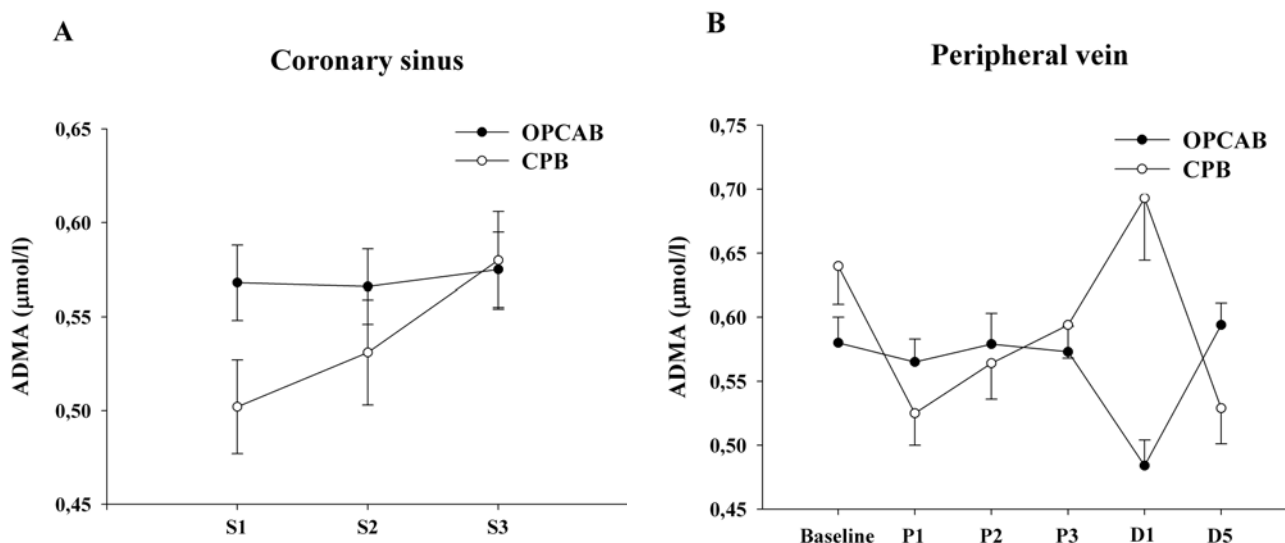
Fasting plasma samples were obtained and stored at -70 °C until analysis. The routine biochemical parameters were measured using standard laboratory procedures. T-tests were used to compare coronary risk parameters of CPB group with OPCAB group. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Repeated measures ANOVA with intrasubject and intersubject factor time was performed for ADMA ratio. Greenhouse-Geisser correction was used when appropriate to account for non-sphericity of the data.

4.2.2. Results

Patients in the OPCAB group preoperatively exhibited increase of creatinine and hsCRP. We found a significant increase both in the time of CABG operation (140.3 ± 5.59 min vs 225.95 ± 12.88 min, $p < 0.001$) and in S1-S3 (where S1 = immediately after the insertion of coronary sinus catheter and S3 = immediately after completion of the last proximal anastomosis) time (63.7 ± 3.99 min vs 148.57 ± 12.07 min, $p < 0.001$) in OPCAB group compared to CPB group of patients.

ADMA levels remained constant in the OPCAB group both in the coronary sinus samples ($F = 0.416$, $p < 0.685$) and in the peripheral blood ($F = 0.574$, $p < 0.562$). However, ADMA concentration increased significantly in patients who underwent on-pump surgery with CPB both in the coronary sinus ($F = 14.751$, $p < 0.001$) and in the peripheral vein ($F = 30.738$, $p < 0.001$). Intersubject analysis revealed significant difference in ADMA between the two groups ($F = 6.99$, $p < 0.002$).

Figure 3. Plasma concentration of ADMA in coronary sinus (A) and in peripheral vein (B)



4.3. Discussion

Extracorporeal perfusion with cardiopulmonary bypass is associated with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Contact of blood components with the artificial surfaces of the bypass circuit, ischaemic cardiac arrest and reperfusion injury is considered the main causes of this inflammatory response. SIRS significantly contributes to several adverse postoperative outcomes such as renal, pulmonary and neurological complications, bleeding and even multiple organ dysfunction. A study by Wan and colleagues of 44 consecutive patients who had on pump or off pump operations found the activation of complements, polymorphonuclear leukocytes and the release of IL-8 and IL-10 was significantly lower in the off pump group. Matata and colleagues showed a significant increase of lipid hydroperoxides, protein carbonyls and nitrotyrosine in the on pump group but not in the off pump group.

In the present study we demonstrated that the plasma level of ADMA is a reliable and feasible marker of an early ischaemia-reperfusion injury which occurred in patients who underwent CABG surgery. The major findings of our study is that the plasma concentration of ADMA showed significant, intraoperative elevation in the CPB group (both in coronary sinus and in peripheral vein) while in the OPCAB group remained unchanged. The apparent oxidative stress enhances the activity of PRMT-1 and inhibits the activity of DDAH leading to increased ADMA concentration in the CPB group intraoperatively.

We believe that further prospective trials should be carried out to clarify the link of ACE, ATII and PARP enzyme to ADMA and their potential role in endothelial dysfunction during ischaemia-reperfusion injury and oxidative stress.

5. METABOLIC HORMONE LEVELS IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

5.1. Metabolic hormones

Framingham study was one of the first which demonstrated a connection between obesity and cardiovascular diseases. The obesity increases the development of further risk factors too: endothelial dysfunction, atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia. Further studies prove that obesity is an important risk factor of cardiovascular events.

The adipose tissue is an important organ with active endocrin and paracrin functions and synthesize different types of hormones, enzymes, cytokines, bioactive mediators. These hormones influence not only the body weight and energy balance, but they play role in the development of inflammatory processes, fibrinolysis, insulin resistance and endothel dysfunction.

We examined the response pattern of metabolic hormones (leptin, resistin, adiponectin and ghrelin) CABG surgery in patients with (on pump) and without (off pump) cardiopulmonary bypass. One of the aim of our study was to compare the plasma concentration of these hormones between the two surgical groups and in the coronary sinus and periphery as well. The ghrelin is produced by the fundus of the stomach and by the pancreas. It plays an important role in the gastrointestinal cell proliferation and in the regulation of the adipose tissue. The leptin stimulates the proliferation of the endothel and skeletal muscle cells, increases the sympathetic tone at the periphery and has an important role in inflammation, vascular dysfunction and impaired fibrinolysis. Recent studies have shown that resistin, a newly discovered adipokine may play a role in the development of insulin resistance. It increases the proliferation of the smooth muscle cells and accesses to the development of restenosis in diabetic patients. Adiponectin is secreted by adipocytes and has been shown to improve insulin sensitivity and to have antiinflammatory and antioxidant properties. Adiponectin levels are reduced in patients with CAD.

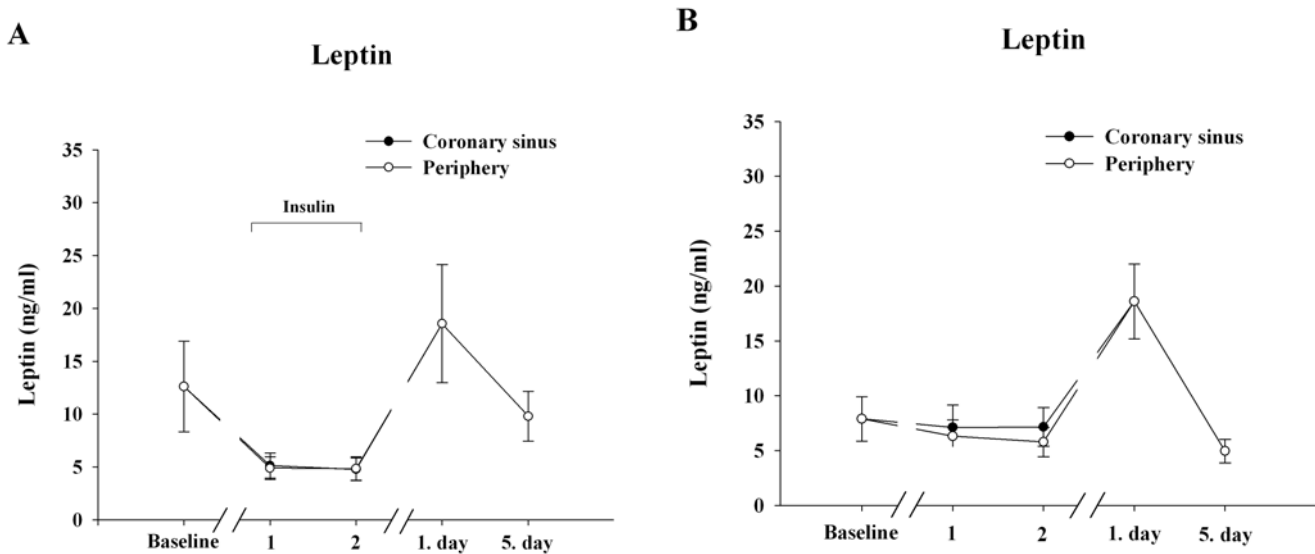
5.2. Patients and methods

16 patients admitted to the Heart Institute, Faculty of Medicine, University of Pécs for elective CABG were included in the study and subjected to CPB surgery. 19 patients hospitalized to the Department of Cardiac Surgery, Zala County Hospital underwent elective CABG served as the OPCAB group for this study. The patients with CPB received glucose-insulin-potassium infusion (GIK) at a rate of 5.2 g/hour glucose, 9.4 U/hour regular insulin and 3 mEq/hour potassium. Blood samples were drawn for hormone measurements from peripheral vein before and twice during surgery, and on postoperative days 1 and 5. Simultaneously with samplings from peripheral vein, blood was obtained intraoperatively from the coronary sinus prior to placement of the first graft and after completing the last graft. Fasting plasma samples were obtained and stored at -70 °C until analysis. Routine biochemical parameters were measured by standard laboratory methods. Plasma insulin, leptin, adiponectin and resistin concentrations were measured with ELISA, while ghrelin was analyzed with RIA using commercially available kits (Mediagnost, Reutlingen, Germany). All statistical analyses were performed with SPSS, version 11.5. Changes in hormone levels during the perioperative period were analyzed using repeated-measures ANOVA or paired t-test as appropriate.

5.3. Results

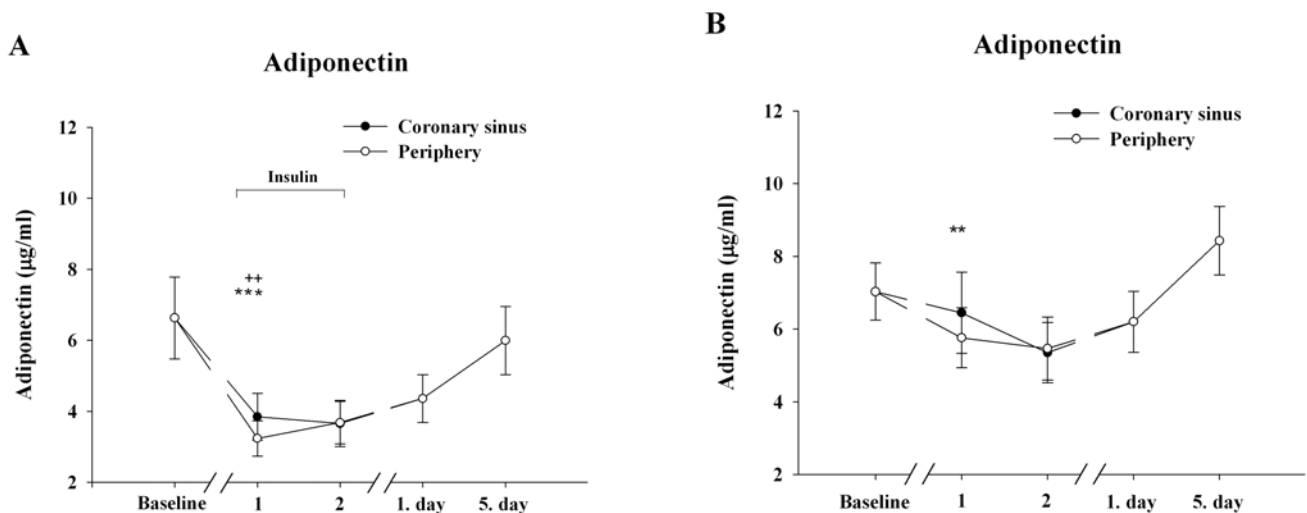
In patients operated on pump on the postoperative day 1 leptin levels increased significantly both in coronary sinus ($p<0.023$) and in peripheral vein ($p<0.012$) then returned to the baseline by the end of the study. It is of note that no discernible difference could be detected in plasma leptin levels between periphery and coronary sinus. In patients operated off pump plasma leptin followed a similar pattern, but at the time of second sampling during surgery its value in the coronary sinus was higher than in the periphery ($p<0.031$).

Figure 4. Plasma concentration of leptin during on pump (A) and off pump (B) CABG surgery



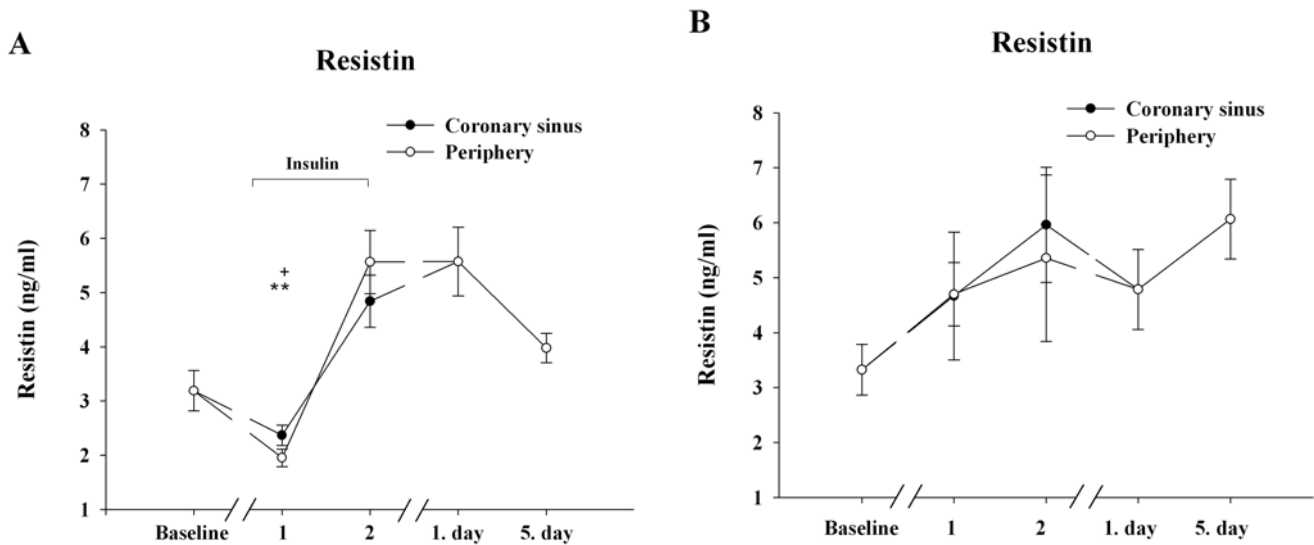
The intervention resulted in an early reduction of plasma adiponectin in both the periphery ($p<0.001$) and coronary sinus ($p<0.001$); the reduction proved to be more pronounced in the peripheral vein than in coronary sinus. During the procedure coronary sinus adiponectin remained unchanged ($p=0.602$), whereas it increased significantly in the periphery ($p<0.01$). Later on, plasma adiponectin increased steadily to approach the initial values on postoperative day 5.

Figure 5. Plasma concentration of adiponectin during on pump (A) and off pump (B) CABG surgery



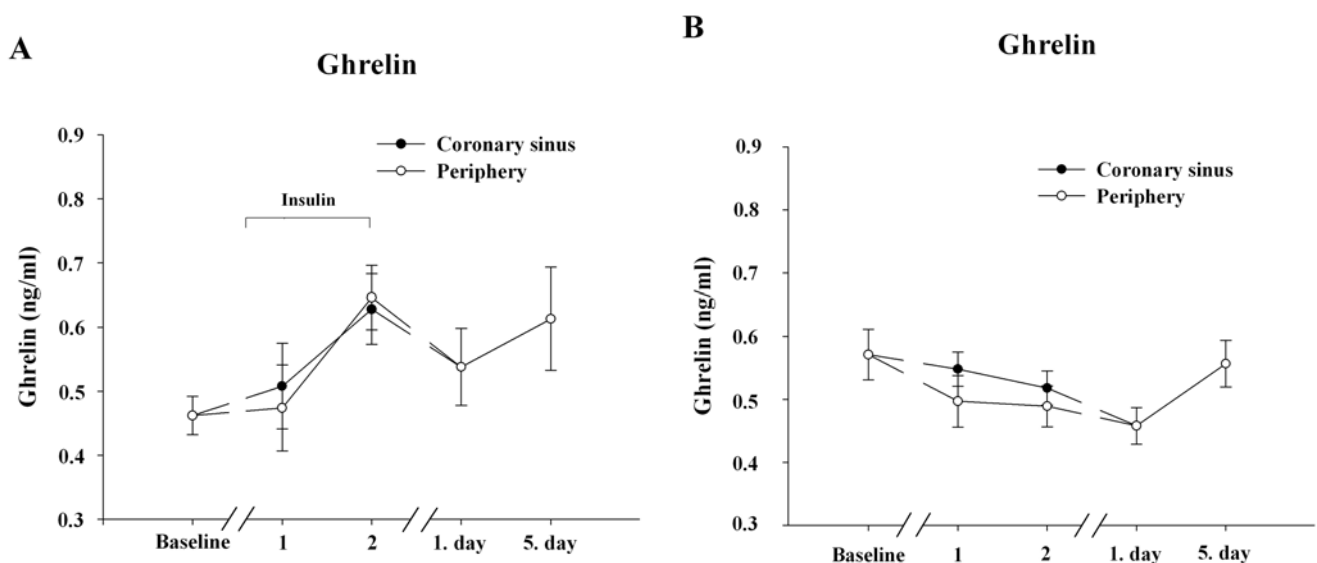
In patients operated on pump there was an initial fall in plasma resistin levels in the periphery ($p < 0.002$) and in coronary sinus ($p < 0.02$) followed by a marked increase to reach their peak values on postoperative day 1 ($p < 0.001$). It is of note that at the end of the surgical procedure resistin levels were significantly higher in the periphery than in coronary sinus ($p < 0.009$). Off pump operation did not cause any increase in plasma resistin but rather it was stabilized at higher level when compared with the baseline.

Figure 6. Plasma concentration of resistin during on pump (A) and off pump (B) CABG surgery



No consistent changes could be observed in plasma ghrelin levels before and after surgery. During surgery, however the GIK supported CPB induced a significant increase in the peripheral ghrelin levels ($p < 0.034$). As a consequence, ghrelin levels in the two venous systems proved to be similar. Ghrelin level remained mostly unaffected by off pump surgery.

Figure 7. Plasma concentration of ghrelin during on pump (A) and off pump (B) CABG surgery



5.4. Discussion

The present study described the dynamic changes in metabolic hormone profiles (insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin) in CABG patients with or without CPB. Clinical studies have revealed an apparent association of leptin with established vascular risk factors and with markers of inflammation and vascular dysfunction. In experimental models leptin has been shown to increase oxidative stress in endothelial cells. The changes in leptin levels in CABG patients receiving CPB and GIK solution can be attributed to the enhanced cellular glucose uptake and improved energy metabolism. Ghrelin, a stomach-derived peptide hormone has profound orexigenic and adipogenic properties and has been documented to act as an antiinflammatory factor, that protects functional integrity of endothelial cells, so it may prevent cardiovascular complications. CABG with CPB resulted significant elevation of ghrelin concentration. One can assume, therefore, that this increase in ghrelin is an adaptive mechanism to counterbalance the adverse vascular effects of CABG-related inflammation. Adiponectin is exclusively secreted by adipocytes and has been shown to improve insulin sensitivity, to ameliorate endothelial dysfunction, and to have antiinflammatory and antioxidant properties. Accordingly, hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation and adiponectin levels are reduced in patients with CAD. In our study the depression of plasma adiponectin proved to be more pronounced when CABG was performed on pump. Later on, plasma adiponectin increased steadily to approach the initial values on postoperative day 5. It is to be stressed, however, that we failed to detect any differences in plasma adiponectin between the peripheral vein and coronary sinus suggesting that the injured coronary vasculature could not take up, accumulate and utilize this protective hormone. A further important issue addressed in this study was to explore the possible insulin-resistin interaction. It was clearly shown that peripheral plasma insulin levels were significantly higher than those in coronary sinus while exogenous insulin was given. This observation appears to suggest that insulin is taken up by the coronary vasculature and it may have a role to protect/improve endothelial function. Recent studies have demonstrated that resistin, a newly discovered adipokine/cytokine, which is secreted by many different cell types including adipocytes and monocytes/macrophages may also play a role in the development of insulin resistance. In patients operated on pump there was an initial fall in plasma resistin levels in the periphery and in coronary sinus followed by a marked increase to reach their peak values at the end of the study.

In conclusion, the present study described the evolution of plasma levels of insulin, leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in patients undergoing CABG surgery with or without CPB and GIK. Furthermore, it provided convincing evidence that epicardial/periadventitial adipose tissue are unlikely to have major contribution to the development of CAD as adipocyte-derived adipokines/cytokines were not elevated in coronary sinus independent of the mode of surgical intervention.

6. SUMMARY OF NOVEL FINDINGS

In our study we have examined the neurocognitive, vascular and metabolic parameters of patients underwent on pump and off pump CABG surgery. Our main findings are:

1. A new equipment, special digital instrumentation and the analyzer software were developed at our laboratory. The measurement of the reaction times and the physiological tremor is fast, simple and can be performed in a hospital ward within 10-15 minutes without exhausting a patient who has undergone open heart surgery.
2. There were no statistically significant changes of mean sRT and cRT values before and after open heart surgery. The positive correlation between sRT_2/sRT_1 and cRT_2/cRT_1 was found weak. The correlation was more pronounced among women.
3. The spectrum at 8-12 Hz range (neuronal oscillation) decreased during both lowsRT and lowcRT measurements and a shift was recognised to the lower spectrum. The magnitude of the shift was not significantly higher for females than for males. We found no significant difference between the shift and the cross-clamp and perfusion time respectively.
4. Comparing the arterial stiffness parameters measured by Arteriograph the PWV was significantly higher in the CAD group compared to the age- and gender-matched control group, but we found no significant differences in AIXao between the two groups
5. We demonstrated that the plasma level of ADMA, is a reliable and feasible marker of an early ischemia-reperfusion injury and endothelial dysfunction which occurred in patients undergoing CABG surgery. We confirmed that during CPB operation the plasma concentration of ADMA increased significantly and remained elevated until the first postoperative day. We proved the harmful effect of CPB and demonstrated the potential role of ADMA in endothelial dysfunction during ischemia-reperfusion injury and oxidative stress.
6. We measured the evolution of plasma levels of insulin, leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in patients undergoing CABG surgery. It provided convincing evidence that epicardial adipose tissue are unlikely to have major contribution to the development of CAD as adipocyte-derived adipokines were not elevated in coronary sinus independent of the mode of surgical intervention.

7. PUBLICATIONS

Full papers related to the thesis

1. **Á. Németh**, L. Hejmel, Z. Ajtay, L. Kellényi, A. Solymos, I. Bártfai, N. Kovács, Z. Lenkey, A. Cziráki, S. Szabados. The assessment of neural injury following open heart surgery by physiological tremor analysis. **Archives of Medical Science** (Accepted) *IF: 1.199*
2. **Á. Németh**, A. Cziráki, E. Sulyok, IG Horváth, M. Rauh, W. Rascher, S. Szabados. Metabolic hormone levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. **Acta Physiologica Hungarica** (under revision)
3. Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejmel, A. Solymos, **Á. Németh**, I. Bártfai, N. Kovács, A. Cziráki, L. Papp. Simple and choice reaction times are prolonged following extracorporeal circulation. A potential method for the assessment of acute neurocognitive deficit. **Med Sci Monit.** 2009; 15(9):CR470-6. *IF: 1.607*
4. Z. Ajtay, **Á. Németh**, E. Sulyok, A. Cziráki, S. Szabados, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, C. Szabó, SM. Bode-Böger. Effects of stent implementation on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with or without ST-segment elevation acute myocardial infarction. **Int J Mol Med.** 2010; 25(4):617-24. *IF: 1.847*
5. A. Cziráki, Z. Ajtay, **Á. Németh**, Z. Lenkey, E. Sulyok, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, C. Szabó, SM. Bode-Böger. Effects of coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass on plasma levels of asymmetric dimethylarginine. **Coron Artery Dis.** 2011; 22(4):245-52. *IF: 1.665*
6. IG Horváth, **Á. Németh**, Z. Lenkey, N. Alessandri, F. Tufano, P. Kis, B. Gaszner, A. Cziráki. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. **J Hypertens** 2010; 28(10):2068-75. *IF: 4.988*

Impact Factor: 11.306 (Cumulative Impact Factor: 29.118)

Abstracts

1. Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Hejmel L., Kovács P., Bauer M., **Németh Á.**, Faludi B., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Nyitott szívműtétek során elszenvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa 2004. május 13-15. Balatonfüred Cardiologia Hungarica 34: C88; (2004)
2. Hejmel L., Kellényi L., Ajtay Z., Bártfai I., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Kovács P., Bauer M., **Németh Á.**, Faludi B., Thuróczy Gy., Papp L.: Nyitott szívműtétek során elszenvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XI. Kongresszusa 2004. november 4-6. Pécs. Cardiologia Hungarica 34: D6; (2004)

3. Solymos A., Kellényi L., Ajtay Z., Bártfai I., Hejmel L., Bauer M., **Németh Á.**, Kovács P., Jakab A., Thuróczy G., Papp L.: Új módszer a szívműtétek során megváltozott kognitív agyi tevékenység objektív megítélésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2005. évi Tudományos Kongresszusa 2005. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 35: A44; (2005)
4. Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., **Németh Á.**, Hejmel L., Bártfai I., Kovács N., Nagy F., Papp L. Új vizsgáló eljárás a fiziológiás tremor mérésével a szívműtétek során fellépő neurokognitív deficit értékelésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2006. évi Tudományos Kongresszusa 2006. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 36: A59; (2006)
5. Kellényi L., Ajtay Z., **Németh Á.**, Bártfai I., Kovács N., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Szívműtétek következtében megromlott kognitív agyi tevékenység latencia növekedésének tükröződése a fiziológiás tremor frekvencia spektrumában. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája 2006. május 19-20. Budapest
6. **Németh Á.**, Ajtay Z., Atlasz T., Hejmel L., Hernádi I., Thuróczy Gy., Kellényi L.: Szívfrekvencia-variabilitás (HRV) elemzése GSM mobiltelefon rádiófrekvenciás (RF) sugárzásának hatására fiatal felnőttekben és idősebb szívműtötteknél. MÉT 2007. *Acta Physiologica Hungarica*. 94:(4) pp. 379-380. (2007) **IF: 0.453**
7. **Németh Á.**, Hejmel L., Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Bártfai I., Papp Lajos. Szívműtétek során fellépő neurológiai károsodások vizsgálata fiziológiás tremor mérésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XIV. Kongresszusa 2007. november Eger. *Cardiologia Hungarica* 37: D11; (2007)
8. **Németh Á.**, Ajtay Z., Kellényi L., Hejmel L., Solymos A., Bártfai I., Cziráki A., Papp L.: Kognitív teljesítmény és fiziológiás tremor megváltozása mint egyik lehetséges indikátora a szívműtétet gáikran követő agyi érintettségnek. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 38: B67; (2008)
9. Ajtay Z., Scalera F., Cziráki A., Horváth I., **Németh Á.**, Papp L., Sulyok E., Bode-Böger S.M.: Szívbetegék aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintjének változása stent implantáció után. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica*. 38 : B33; (2008)
10. Lenkey Zs., **Németh Á.**, Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúérbetegeken. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A70; (2009)
11. Tóth R., Tiringer I., Karádi K., Ajtay Z., Nagy M., Kövér A., Győri N., Henter L., Somogyi L., **Németh Á.**: Szívműtétek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A29; (2009)
12. **Németh Á.**, Ajtay Z., Cziráki A., Horváth I., Papp L., Sulyok E., Scalera F., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger S.M.: Stent implantáció hatása a szívbetegék aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjére. MÉT 2009. *Acta Physiologica Hungarica*. 97:(1) pp. 126-127. (2010) **IF: 1.226**

- 13. Németh Á.,** Ajtay Z., Sulyok E., Cziráki A., Szabados S., Nasri A., Lenkey Zs., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger SM. Szívűtétek hatása a betegek aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjére. *Cardiologia Hungarica* 39: H13; (2009)
- 14. Németh Á.,** Lenkey Zs., Ajtay Z., Cziráki A., Sulyok E., Horváth I., Szabados S., Vigh É., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger S.M.: Stent implantáció hatása a koszorűérbetegek aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szintjére akut miokardiális infarktus után. *Cardiologia Hungarica* 40: G65; (2010)
- 15.** Lenkey Zs., Cziráki A., **Németh Á.,** Ajtay Z., Szabados S., Nasri A., Sulyok E., Horváth I., Lobenhoffer JM., Bode-Böger S.M.: Koronária bypass műtét hatása szűbetegek aszimmetrikus dimetilarginin plazma szintjére. *Cardiologia Hungarica* 40: G63; (2010)
- 16.** Gaszner B., Priegl L., Horváth I., Illyés M., **Németh Á.,** Lenkey Zs., Cziráki A. Lokális, regionális és szisztémás artériás funkció noninvasív vizsgálata a kardiovaszkuláris kockázat megítélésében. *Cardiologia Hungarica* 40: G60; (2010)
- 17. Á. Németh,** Z. Lenkey, Z. Ajtay, A. Cziráki, E. Sulyok, I. Horváth, JM. Lobenhoffer, S.M. Bode-Böger. Asymmetric dimethylarginine in patients with myocardial infarction after stenting. *Frontiers in Cardiovascular Biology Conference 2010 (Berlin). Cardiovascular Research* 87:(Suppl.1) pp. S111-S112. (2010) **IF: 6.051**
- 18. Á. Németh,** A. Cziráki, Z. Ajtay, E. Sulyok, Z. Lenkey, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, S.M. Bode-Böger. The response of endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA to open heart surgery. *European Society of Cardiology 2010 (Stockholm). European Heart Journal* 31:(S1) p. 61. (2010) **IF: 10.082**
- 19. Németh Á.,** Lenkey Zs., Ajtay Z., Cziráki A., Sulyok E., Horváth I., Szabados S., Nasri A., Lobenhoffer JM., Bode-Böger SM. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) plazma szintjének változása coronaria revascularisatio hatására. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F103; (2011)
- 20.** Lenkey Zs., Husznai R., Ajtay Z., Sárszegi Zs., Gaszner B., **Németh Á.,** Illyés M., Cziráki A. Fizikai stressz-teszt hatása az artériás stiffness paraméterekre iszkémiás szűbetegekben. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F100; (2011)
- 21.** Párniczky A., Solymár M., Vigh É., Miseta A., **Németh Á.,** Lenkey Zs., Szabados S., Cziráki A., Koller Á. A pericardiális folyadék összetétele koszorűér-revaszkularizációs műtéten (CABG) és műbillentyű-beültetésen átesett (VR) betegekben. Balatonfüred 2011. *Cardiologia Hungarica* 41: F39; (2011)

Presentations

1. R. Tóth, A. Tóth, M. Nagy, N. Győri, L. Henter, L. Somogyi, A. Kövér, **Á. Németh**: The effects of cardiac operations on the cognitive function and quality of life. Young European Scientists Meeting 26-28 th September 2008. Porto, Portugália.
2. Tiringier I., Karádi K., Ajtay Z., **Németh Á.**, Tóth R., Nagy M., Kövér A., Győri N., Henter L., Somogyi L.: Különböző típusú szívműtétek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiovaszkuláris Rehabilitációs Társaság. 2008. október 17-18. Balatonfüred.
3. **Á. Németh**, Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, I. Bártfai, R. Tóth, A. Cziráki, L. Papp: Changes in cognitive function and physiological tremor as possible indicators of brain injury following open heart surgery. Leiden International Medical Student Conference. 13 and 14 March 2009., Leiden, Hollandia.
4. R. Tóth, A. Tóth, N. Győri, A.L. Henter, A. Kövér, M. Nagy, L. Somogyi, **Á. Németh**: Influence of surgical procedures on the cognitive function and quality of life in patients undergoing open heart surgery. Leiden International Medical Student Conference. 13 and 14 March 2009., Leiden, Hollandia.
5. **Németh Á.**, Lenkey Zs., Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata két eltérő metodika – egy biokémiai marker (ADMA) és Arteriográf – segítségével. 7. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia Pécs. 2009. március 23-25.
6. **Németh Á.**, Lenkey Z., Ajtay Z., Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúér betegeken. PhD Tudományos Napok 2009. Budapest 2009. március 31.

8. ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to sincerely thank to Attila Cziráki supervising and supporting my scientific work conscientiously. I am grateful to Sándor Szabados, who permitted me to join to the scientific and clinical work at Heart Institute. I wish to express my appreciation to Professor Endre Sulyok supporting my ambitions and providing me to new orientations of science. I would like to express my great appreciation to Zénó Ajtay for the selfless and amicably help during my scientific task. I would like to express my gratitude to Professor Lóránd Kelényi, who provided me beneficial advices scores of times during professional conversations. I am particularly grateful to Professor Erzsébet Róth for her professional advices and for the help completing my PhD dissertation. Moreover, I gratefully thank for the friendly help to László Hejmel, Zsófia Lenkey, Andor Solymos and the operatives of the Heart Institute, especially to the contributors of Cardiology Department.