

A normotenzív cardiopulmonalis bypass és a posztoperatív szervi diszfunkciók kapcsolatának vizsgálata magas rizikójú betegcsoportokban

Doktori értekezés

Németh Endre

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gál János, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Keltai Katalin, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Nardai Gábor, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Entz László, Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Zima Endre, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Székely László, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	6
1.1 Változó trendek a szívsebészeti betegpopulációban	7
1.1.1 Életkor és multimorbiditási tendencia.....	7
1.1.2 Krónikus szívelégtelenség	7
1.2 A cardiopulmonalis bypass műtétek aktuális helyzete a korszerű szívsebészetben	8
1.2.1 Változások a koszorúér revaszkularizációban.....	8
1.2.2 Szívbillentyű betegségek műtéti kezelését érintő változások	10
1.2.3 Új irányok az aorta sebészetben.....	11
1.2.4 Extrakorporális membrán oxigenizáció alkalmazása a szívsebészeti műtéteknél.....	11
1.3 A cardiopulmonalis bypass indukálta patofiziológiai folyamatok főbb jellemzői	12
1.3.1 A mikrocirkuláció alterációja.....	13
1.3.2 Hemodilúció	13
1.3.3 Koagulopátia	13
1.3.4 Metabolikus károsodás	14
1.3.5 Szisztémás gyulladáshoz vezető válasz	15
1.3.6 Ischaemia/reperfúziós (I/R) károsodás.....	16
1.4 A szívműtétet kapcsolódó posztoperatív szervi diszfunkciók jellemzése	17
1.4.1 Myocardialis diszfunkció	17
1.4.2 Keringési diszfunkció – vazoplégia szindróma (VS)	18
1.4.3 Pulmonális diszfunkció	19
1.4.4 Renális diszfunkció	19
1.4.5 Neurológiai diszfunkció.....	21
1.4.6 CPB asszociált immunmoduláció	22
1.5 Idős betegeknél végzett szívműtétek főbb vonatkozásai	22
1.6 Az orthotopicus szívtranszplantáció (HTx) főbb vonatkozásai	24
2. Célkitűzések	26
2.1. Az agyi regionális hemodinamika és oxigenizáció változásának vizsgálata normotenzív CPB műtéteknél.....	26

2.2.	A POCD és a perioperatív gyulladáshoz való válasz összefüggésének vizsgálata normotenzív CPB műtéteknél.....	27
2.3.	Szívtranszplantáció alatt alkalmazott citokin hemoadszorpció vizsgálata.....	28
3.	Módszerek.....	29
3.1.	Minta.....	29
3.2.	A vizsgálati betegpopulációk beválasztási és kizárási kritériumai	29
3.3.	Intraoperatív anesztézia és perioperatív ellátás.....	30
3.3.1.	Általános anesztézia.....	30
3.3.2.	Perioperatív monitorozás.....	30
3.3.3.	Cardiopulmonalis bypass menedzsment	31
3.3.4.	Perioperatív kezelés.....	31
3.4.	Az agyi regionális perfúzió és oxigenizáció vizsgálata közeli-infravörös spektroszkópiával.....	33
3.4.1.	Az intraoperatív közeli-infravörös spektroszkópia jellemzői.....	33
3.4.2.	A közeli-infravörös jelek <i>post-hoc</i> analízise és kezelése	33
3.4.3.	Az agyi regionális kompartmentális keresztkorreláció időbeli változásának vizsgálata.....	34
3.4.4.	Az agyi regionális vértartalom időbeli változásának vizsgálata.....	34
3.4.5.	Az rHb(t) dinamikájának modell környezete (Cui és mtsai-féle modell kiterjesztése)	35
3.5.	A neurokognitív funkció perioperatív változásának vizsgálata	38
3.5.1.	Mini Mental State Examination (MMSE)	38
3.5.2.	Trail Making teszt (TMT).....	38
3.5.3.	Digit Symbol teszt (DST).....	38
3.5.4.	Stroop Color and Word Teszt	39
3.6.	A depresszió és a szorongás perioperatív vizsgálata.....	39
3.6.1.	Beck Depression Inventory (BDI)	39
3.6.2.	State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	40
3.7.	A neuropszichológiai vizsgálat perioperatív protokollja (S#2).....	40
3.8.	A gyulladáshoz való markerek perioperatív követése	40
3.9.	Az S100 Béta biomarker perioperatív követése (S#1)	41
3.10.	Intraoperatív citokin hemoadszorpció.....	41
3.11.	Statisztikai módszerek.....	42
3.11.1.	Leíró statisztika	42
3.11.2.	Egyváltozós elemzések.....	42

3.11.3.	Többszörös elemzések	43
3.11.4.	Reliable Change Index modified for practice (RCIp)	43
3.11.5.	Becsült részvételi valószínűségeen alapuló párosítás (Propensity-score matching analízis; PSM).....	44
4.	Eredmények	46
4.1.	Az agyi regionális hemodinamika és oxigenizáció változásának vizsgálata normotenzív CPB műtéteknél (első vizsgálat).....	46
4.2.	A POCD és a perioperatív gyulladási válasz összefüggésének vizsgálata normotenzív CPB műtéteknél (második vizsgálat).....	51
4.3.	Szívtranszplantáció alatt alkalmazott citokin hemoadszorpció vizsgálata (harmadik vizsgálat).....	58
5.	Megbeszélés.....	73
5.1.	Az rHb(t) szívműtét alatti változásának modell alapú értelmezése	74
5.2.	A dinamikus vaszkuláris reaktivitás változása CPB alatt	75
5.3.	A CPB alatti hemodinamikai stressz szerepe a BBB károsodás kialakulásában	76
5.4.	A szívműtétet kapcsolódó inflammatorikus válasz definiálása.....	77
5.5.	A gyulladási válasz szerepe a POCD kialakulásában szívműtétet után	79
5.6.	A CPB asszociált gyulladási válasz intraoperatív modifikációjának jelentősége a perioperatív vazoplégia kontrolljában HTx kapcsán	80
5.7.	A pre-emptív intraoperatív citokin HA kapcsolata a post-CPB gyulladási válasszal	82
5.8.	A CPB asszociált gyulladási válasz intraoperatív modifikációjának és a posztoperatív szervi diszfunkciók, valamint a klinikai kimenetel összefüggései HTx során	83
5.9.	Limitációk.....	83
6.	Következtetések	85
7.	Összefoglalás	88
8.	Summary	89
9.	Irodalomjegyzék.....	90
10.	Saját publikációk jegyzéke	112
10.1.	Disszertációhoz kapcsolódó publikációk	112
10.2.	Egyéb publikációk.....	112
11.	Köszönetnyilvánítás.....	115

Rövidítések jegyzéke

ABP: artériás vérnyomás	HbN: neuronális aktivitással összefüggő NIRS szignál
AKI: akut vesekárosodás	HbO: oxyhemoglobin
ALAT: alanin-amino-transzferáz	HbR: deoxyhemoglobin
ANOVA: analysis of variance	HbT: teljes regionális hemoglobin koncentráció
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score	HIR: magas gyulladáshoz való válasz
ARF: akut veseelégtelenség	HTx: szívtranszplantáció
ASAT: aszpartát-amino-transzferáz	HVx: agyi regionális vértartalom index
ATG: antithymocita globulin	I/R: ischaemia/reperfúzió
BBB: vér-agy gát	IL: interleukin
BDI: Beck depression inventory	IQR: interquartilis range
BIS: bispektrális index	LCOS: low cardiac output syndrome
BMS: bare-metal stent	LIR: alacsony gyulladáshoz való válasz
CABG: aorto-koronáriás bypass graft műtét	LLA: agyi autoreguláció alsó küszöb értéke
CBF: cerebrális vérátáramlás	LOICUS: intenzív osztályos kezelési idő
CBSI: correlation based signal improvement	LVAD: bal kamrai támogató eszköz
CHF: krónikus szívelégtelenség	MABP: artériás középnyomás
CI: szívindex	MACE: kedvezőtlen kardiális esemény
CMRO₂: agyi metabolikus oxigén ráta	MMSE: mini mental state examination
CPB: cardiopulmonalis bypass	MOF: sokszervi elégtelenség
CRP: C-reaktív protein	MV: gépi lélegeztetés
CRS: kardiorenális szindróma	NF: nukleáris faktor
CVD: kardiovaszkuláris betegségek	NIRS: közeli-infravörös spektroszkópia
CWT: continuous wavelet transformation	PCI: perkután koronária intervenció
DES: drug-eluting stent	PCT: procalcitonin
DST: digit symbol teszt	PCCS: poszt-kardiotómias kardiogén sokk
ECMO: extrakorporális membrán oxigenizáció	POCD: posztoperatív kognitív diszfunkció
ESHF: végstádiumú szívelégtelenség	POD: posztoperatív nap
FFP: friss fagyasztott plazma	PS: propensity-score
HA: hemoadszorpció	PSM: propensity-score matching
HbH: korrelált hemodinamikai eseménnyel összefüggő NIRS szignál	PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia
RCIp: reliable change index modified for practice	
RCT: randomizált kontrollált vizsgálat	

rHb: regionális kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens
ROI: region of interest
RRT: vesepótló kezelés
rSAT: regionális cerebrális szöveti szaturáció
S100B: S100 béta
SD: standard deviáció
SIRS: szisztémás gyulladáshoz válasz szindróma
STAI: state-trait anxiety inventory
SvO₂: kevert vénás oxigén szaturáció
TAH: teljes műszív
TAVI: transzkatóéteres aorta billentyű implantáció
TH: T-helper lymphocyták
TMA: trail making teszt A
TMB: trail making teszt B
TMT: trail making teszt
TNF: tumor nekrozis faktor
t-PA: szöveti plazminogén aktivátor
VAD: keringéstámogató eszköz
VA-ECMO: veno-arteriális extrakorporális membrán oxigenizáció
VS: vazoplégia szindróma
WBC: fehérvérsejt

1. Bevezetés

A kardiovaszkuláris betegségek (CVD) világszerte a vezető halálokok között szerepelnek megközelítve a nem fertőző betegségek okozta összes halálozás 50%-át (17,5 millió haláleset/év) (1). A CVD ugyancsak elsődleges tényezői a morbiditásnak, a csökkent életminőségnek és nem utolsósorban óriási költséggel terhelik az egészségügyi ellátó rendszereket (1, 2). Az elmúlt 10 év során a széles körű prevenció, valamint az agresszív gyógyszeres és procedurális kardiológiai kezelési stratégiák nagyobb szerepvállalása hozzájárult ahhoz, hogy az egyes kórképekhez kapcsolódó életkor specifikus halálozási ráta egyértelműen csökkenjen (2). Aktuálisan a CVD korszerű és eredményes kezelésének egyik fő pillére a komplex kardiológiai terápia, míg a másik a szívsebészeti műtét (3-5).

A cardiopulmonalis bypass (CPB) felfedezése egyike a XX. század legfontosabb orvosi vívmányainak (6). A CPB bevezetése a rutin klinikai alkalmazások közé nem csak a nyitott szívműtétek gyors és széles körű fejlődését tette lehetővé, de alapul szolgált újabb modalitások későbbi kifejlesztéséhez, mint az extrakorporális membrán oxigenizáció (ECMO), az extra- vagy intrakorporális keringéstámogató eszköz (VAD) vagy a teljes műszív (TAH) (6). A szívsebészeti technika, a kardioprotekció, a mechanikus keringéstámogatás, valamint a perioperatív aneszteziológia és intenzív terápia együttes és dinamikus fejlődése eredményeként a szívműtétek átlagos mortalitási rátája a kezdeti 10% feletti értékről 1-3%-ra csökkent az elmúlt 50 év során (3-5, 7-10). Ezzel párhuzamosan nőtt a komplex szívműtétek aránya (3, 10). A 2000-es évek elejére meggyőző eredmények gyűltek össze arra vonatkozólag, hogy egyes szívsebészeti beavatkozások az idősebb korcsoportba tartozó betegek (≥ 80 év) kezelésében is reális opciót jelenthetnek (11, 12).

Fontos azonban szem előtt tartani, hogy a korai túlélés csak egyike a sikeres és eredményes műtét elsődleges végpontjainak. Ugyanis, a szívműtét kapcsán potenciálisan kialakuló vagy súlyosbodó szervi diszfunkciók jelentős mértékben befolyásolhatják a beteg későbbi funkcionális státuszát, életminőségét, valamint hosszú távú túlélését (13). Ezért, ezek a nagyon lényeges végpontok a korai túléléssel együtt közösen fogják meghatározni a szívműtét valódi eredményességét akár az egyén, akár a gazdasági erőforrások vagy a társadalom szintjén nézzük.

1.1 Változó trendek a szívsebészeti betegpopulációban

1.1.1 Életkor és multimorbiditási tendencia

Az idős populáció a leggyorsabban növekvő demográfiai csoport a nyugati társadalmakban (14). A Föld népességét tekintve, a jelenlegi tendencia alapján előrevetíthető, hogy 2050-re a 60 év felettek száma eléri a 2 milliárd főt, míg a 80 év felettek száma 26-szorosára emelkedik (14). Az idősödő populációban az életkorral összefüggést mutató társbetegségek incidenciája is növekszik, így nagyobb arányban fordul elő diabetes mellitus, krónikus obstruktív tüdőbetegség, CVD, cerebrovaszkuláris betegség, perifériás érbetegség és vesebetegség (15). A 75 év felettek 25%-a érintett CVD-ben és egyes centrumokban, ebben a korcsoportban végzett szívműtétek aránya már most is elérheti az 50%-ot (15). Mindazonáltal, a demográfiai változások következményeként a szívsebészeti műtétet igénylő idős betegek arányának folyamatos növekedésével kell számolnunk az elkövetkező évtizedekben, még úgy is, hogy a CVD mellett várható élettartam és életminőség is pozitív változást mutat (15). Ez a tendencia komoly kihívások elé állítja az egészségügyi ellátó rendszereket, hiszen az életkor előrehaladtával a szívsebészeti beavatkozásokhoz köthető morbiditási és mortalitási mutatók emelkednek (16). A szívműtét utáni major komplikációk és halál 78%-a a 75 év feletti korosztályban regisztrálható (16). Ugyanakkor fontos szem előtt tartani azt is, hogy az életminőség gyakran hangsúlyosabb paraméter az idős korosztályban, mint a várható élettartam növekedése (15). Ezért egy adott kardiovaszkuláris betegség kezelési stratégiájának meghatározásakor (konzervatív, intervenció vagy műtéti kezelés) azt célszerű előnyben részesíteni, amelyik az életminőség javítása szempontjából a legelőnyösebb.

1.1.2 Krónikus szívelégtelenség

A krónikus szívelégtelenség (CHF) a XXI. század egyik vezető kardiovaszkuláris betegsége (17-19). Fejlett társadalmakban prevalenciája a népesség kb. 2,0%-a és incidenciája megközelíti az egymillió/év új esetet az USA-ban (19). Egy 2012-ben publikált magyarországi felmérés alapján a hazai populációban a CHF prevalenciája 1,6% és az incidencia 30-40 ezer/év között található (20). A CHF jelentősen befolyásolja az

életminőséget, a várható élettartamot, illetve növeli a kórházi kezelés költségét. Az aktuális tendenciákat tekintve a CHF prevalenciája világszerte folyamatosan emelkedik (17). Az optimalizált gyógyszeres kezelés ellenére a betegek 5%-nál előrehaladott vagy végstádiumú szívelégtelenségbe (American Heart Association/American College of Cardiology Stage D) progrediál a betegség (17). Az előrehaladott CHF rossz prognózist mutat természetes kórlefolyás mellett, azonban kiváló eredmények érhetők el a szívelégtelenség sebészi kezelésével (17, 18). Jelenleg a végstádiumú szívelégtelenség (ESHF) sebészi „gold standard” terápiája a szívtranszplantáció (HTx) (17, 18). Általánosan jellemző probléma, hogy az elérhető, alkalmas szervdonorok száma alatta van az évről évre növekvő igényeknek. Emellett, a potenciálisan HTx-re váró betegek egy része nem éri el a műthetőség kritériumait (17, 18). Az utóbbi 15 évben látványos fejlődés és előrelépés tapasztalható ennek a problémának a kezelésében is. Ugyanis, a mechanikus keringéstámogató eszközök evolúciója lehetővé tette, hogy szelektált ESHF betegek részére HTx előtti optimalizálást vagy HTx alkalmatlanság esetén desztinációs kezelést lehessen biztosítani tartós bal kamrai támogató eszköz (LVAD) implantációjával jelentősen csökkentve a várólista mortalitást (17, 18). A HTx és az LVAD implantáció volumen 2004-től folyamatos növekedést mutat világszerte és ebben kiemelkedő a közelmúlt néhány éve (18, 21). Ebből tisztán következik, hogy a magas rizikójú szívsebészeti betegek e csoportjának markáns növekedésével kell számolni a következő években.

1.2 A cardiopulmonalis bypass műtétek aktuális helyzete a korszerű szívsebészetben

1.2.1 Változások a koszorúér revaszkularizációban

Az aorto-koronáriás bypass graft műtét (CABG) jelenleg is a leggyakrabban végzett szívsebészeti beavatkozás (4). Átlagosan az összes szívműtét kb. 50%-a (30-70% között található az egyes centrumokban) (4). A bare-metal stentek (BMS; 1994), majd a drug-eluting stentek (DES; 2003) bevezetésével a perkután koronária intervenció (PCI) egyre nagyobb részt vett át a koszorúér betegség kezelésében az elmúlt 20 év alatt, párhuzamosan a CABG műtéti szám tendenciózus csökkenését eredményezve (4, 22). Ennek ellenére, a CABG műtét továbbra is a koszorúér revaszkularizáció egyik vezető

kezelési stratégiája maradt (22, 23). A PCI versus CABG műtét eredményességét nagyszámú randomizált kontrollált vizsgálat (RCT), ill. meta-analízis hasonlította össze. Míg a PCI a műtéti megterhelés, a rizikó, a kórházi kezelés időtartama vagy a korai kedvezőtlen kardiális esemény (MACE; myocardialis infarktus, stroke, ismételt koronária revaszkularizáció és bármely okból bekövetkező halál) tekintetében kedvezőbbnek bizonyult a CABG műtéttel szemben bal koszorúér főtrónus és/vagy 3-ág koszorúér betegség esetén, addig ez a kedvező különbség kérdésessé vált a 30 napon túli végpontoknál (24-26). Továbbá, ha az előbbi koszorúér betegség csoport súlyosabb fokú manifesztációjánál (SYNTAX score (27) \geq 33 pont (23)) végezzük el az összehasonlítást, akkor a PCI egyértelműen kedvezőtlenebb, mint a CABG műtét a kimenetel szempontjából (23). Ezek az eredmények jól alátámasztják, hogy súlyos koszorúér betegség esetén jelenleg a CABG műtétnak nincs előnyösebb alternatívája.

Az 1990-es évek elejétől a koszorúér sebészet új, attraktív műtéti technikával egészült ki (28). Az újítás legfőbb szándéka az volt, hogy a szív megállítása és CPB alkalmazása nélkül („*off-pump*” műtét) lehessen eredményes koszorúér revaszkularizációt végezni, megvédve a beteget a kardioplégiához és a CPB-hoz kötődő komplikációktól („*on-pump*” műtét) (28). Az *off-pump* CABG műtét népszerűségének csúcán (2002; USA) megközelítette az összes koszorúér műtét 25%-át, ezt követően aránya ismét csökkenést mutatott (29). A fontos cél ellenére – megóvni a beteget a CPB-től – a speciális technika és az ellentmondásos eredmények nem kedveztek a nagyobb arányú terjedésnek, mindazonáltal az *off-pump* műtét változatlanul az érdeklődés egyik fókuszában maradt (29). Az elmúlt 15 év során 3 nagy, multicentrikus RCT hasonlította össze az *off-pump* és az *on-pump* CABG műtéteket az eredményesség, a komplikációk, a rövid-, illetve a hosszú távú mortalitás szempontjából: (i) ROOBY-trial, (ii) CORONARY-trial, (iii) GOPCABE-trial (30-32). A nagyszámú betegbevonással készült vizsgálatok (összesen 9494 beteg) jelentős összhangban hozták ki eredményként, hogy az *off-pump* műtét az eredményesség (inkomplett revaszkularizáció aránya), a graft patencia és a kompozit végpontok (30 napos halálozás, nem fatális myocardialis infarktus, ismételt revaszkularizáció) tekintetében kedvezőtlenebb volt vagy nem mutatott különbséget az *on-pump* CABG műtétéhez viszonyítva (30-32). A későbbi, hosszú távú túlélést (5 év, 10 év) elemző meta-analízisek szintén nem találtak kedvezőbbnek az *off-pump* technikát az *on-pump*-al szemben (33-36). A fentiekből jól

körvonalazódik, hogy amíg egyéni mérlegelés alapján van olyan beteg, aki profitálhat az *off-pump* CABG műtét nyújtotta előnyökből, a koszorúér revaszkularizáció műtéti megoldása változatlanul *on-pump* technikán alapul.

1.2.2 Szívbillentyű betegségek műtéti kezelését érintő változások

Szemben a CABG műtétek fokozatos csökkenésével a nem-kongenitális és a kongenitális szívbillentyű műtétek száma tendenciózus emelkedést mutat az utóbbi 20 évben és arányuk az összes szívműtét viszonylatában is növekszik (4, 37, 38). A szívbillentyű műtétek növekvő tendenciája 3 fő tényezőre vezethető vissza: (i) A gazdaságilag fejlett társadalmakban tapasztalható emelkedő átlagos élettartam együtt jár a degeneratív szívbillentyű betegségek prevalenciájának emelkedésével (39, 40). (ii) A tünetmentes betegek műtéti kimenetele jelentős javulást ért el, emiatt több beteg kerül szívműtetre a billentyűbetegség korai fázisában, megelőzve a billentyű patológia következtében az irreverzibilis kamrai diszfunkció kialakulását (41). Ez utóbbi a billentyűbetegség előrehaladt stádiumában akár inoperábilitáshoz is vezethet (41). Így a korai fázisban végzett szívbillentyű műtét indirekt módon a sebészeti volumen növekedéséhez vezet (42). (iii) A sebészi technika, a perioperatív ellátás jelentős fejlődése következtében a szívbillentyű betegség előrehaladt stádiumban lévő, multimorbid betegek nagy részénél (akik korábban az igen magas mortalitási rizikó miatt nem kerültek szívműtetre) már biztonsággal és eredményesen végezhető el a műtét, hozzájárulva az esetszám további emelkedéséhez (42).

A minimál invazív PCI elmúlt két évtizedben tapasztalt evolúciója lehetőséget teremtett arra, hogy a komplex koszorúér betegségek kezelése mellett az aorta billentyű sztenózis vagy a mitrális billentyű elégtelenség megoldására perkután technikát alkalmazzanak kihasználva a nyitott szívműtétéhez viszonyított teoretikusan alacsonyabb morbiditási és mortalitási rizikót idős (életkor ≥ 75 év), multimorbid betegek esetében (43-45). Az eddig elvégzett multicentrikus vizsgálatok a transzkatéteres aorta billentyű implantáció (TAVI) és a transzkatéteres mitrális billentyű intervenció (MitraClip) teoretikus előnyét nem tudták igazolni a sebészi billentyű műtéttel szemben (TAVI: PARTNER-2 trial; MitraClip: EVEREST II trial, The German Mitral Valve regiszter analízis, ACCESS Europe study), ezért a transzkatéteres szívbillentyű intervenciók

további vizsgálatot igényelnek az indikációs kritériumok definiálása céljából (43, 44, 46-48). Jelenleg tehát nincs változás a szívbillentyű betegségek invazív kezelésének gold standard-jében, ami a nyitott szívűműtét.

1.2.3 Új irányok az aorta sebészetben

Az aorta ascendenst és az aortaívet érintő műtétek a komplex szívsebészeti beavatkozások csoportjába tartoznak, melyek közös jellemzője a hosszú kardioplégia és CPB idő, következményes magas mortalitási (> 5,0%) és komplikációs rátával (49-51). Ebből következik, hogy ezek a műtétek idősebb és/vagy multimorbid betegek számára reálisan nem elérhetők (50). A thoracalis aorta endovaszkuláris intervencióihoz hasonlóan az elmúlt 10 évben jelentős előrelépés történt, hogy az endovaszkuláris technikát az aorta ascendens és az aortaív műtéteinél is eredményesen alkalmazzák mentesítve a beteget a hosszú CPB idő okozta komplikációktól (51). Tekintettel a technika újszerűségére, multicentrikus RCT-k még nem történtek a területen (51). 2014 és 2016 között három jelentős vizsgálat hasonlította össze (két propensity score-matched analízis és egy meta-analízis) a nyitott- és az endovaszkuláris hibrid aortaív rekonstrukció végpontjait (52-54). A vizsgálatok nem igazoltak mortalitás- vagy szövődménybeli különbséget a két csoport között. Azonban, a valós cél betegcsoport és az egyértelmű konklúzió csak további vizsgálatok után határozható meg (51). Mégis elmondható, hogy a magas rizikójú betegek számára egy a CPB időt minimalizáló vagy a CPB-től teljesen mentesítő műtéti lehetőség vált elérhetővé (51).

1.2.4 Extrakorporális membrán oxigenizáció alkalmazása a szívsebészeti műtéteknél

A tartós eszközös keringéstámogatás, mint extrakorporális technika alkalmazásának gondolata már a CPB klinikai megjelenésével egy időben megfogalmazódott (10). A CPB több évtizedes technikai fejlődésének eredményeként a mechanikus keringéstámogatással végzett szervpótló kezelés az 1990-es évek végére klinikai realitássá vált és a 2000-es évek elejétől alkalmazásuk jelentős expanziót mutat (55, 56). A mechanikus keringéstámogató eszközök közül leggyakrabban az ECMO kerül

szívsebészeti alkalmazásra rövid távú (5-7 nap) kardiopulmonális támogatási igény esetén (55). Indikációja a terápia refrakter poszt-kardiotómiás kardiogén sokk (PCCS) és a sikertelen leszoktatás a CPB-ről („*bridge-to-recovery*”) (55, 57). A PCCS incidenciája a publikált adatok alapján 0.5-6.0% között található és a tradicionális kezelés mellett (farmakoterápia és intraaortikus ballon pumpa támogatás) gyakorlatilag fatális kórkép (57, 58). Ez óriási különbség az egyéb etiológiájú kardiogén sokk (pl. akut myocardialis infarktus, jobb kamra elégtelenség, primer graft elégtelenség stb.) korai halálozási adataihoz viszonyítva, amelyek kivétel nélkül 40% alatt találhatók (57, 58). Jelenleg a veno-arteriális ECMO (VA-ECMO) intenzív alkalmazása látható, mint standard része a terápia refrakter PCCS ellátásának (57). A VA ECMO előnye a szívsebészeti környezetben, hogy centrálisan is kanülálható és szükség esetén a teljes keringési perctérfogatot (2,2-2,4 l/perc/m²) képes helyettesíteni (57). A túlélésben megfigyelt javulás még nem jelent igazi áttörést. Khorsandi és mtsai. által a közelmúltban közölt meta-analízis alapján a VA-ECMO segítségével kezelt PCCS esetek kórházi túlélése 30,8% volt (58). Itt fontos hangsúlyozni, hogy a PCCS ellátásában megjelenő, a CPB-hoz struktúrájában szorosan köthető modalitás a kardiopulmonális támogatás mellett az extrakorporális technikához asszociált kórélettani változásokat is elhúzódóvá teheti a posztoperatív időszakban, ami hatással lehet a kimenetelre.

1.3 A kardiopulmonális bypass indukálta patofiziológiai folyamatok főbb jellemzői

A nyitott szívműtét elengedhetetlen feltétele a szív és a tüdő sebészi szeparálása és funkciójuk átmeneti pótlása CPB-szal. A szívműtét során a CPB rendszerét alkotó elemek, úgymint a mechanikus pumpa (leggyakrabban roller-pumpa), a rezervoár, az oxigenátor, a bypass kör, valamint az addicionális körök kölcsönhatásba lépnek a szervezettel, melynek eredményeként több fázisú patofiziológiai folyamatok indukálódnak. Ezek a felépülő folyamatok alapvető kofaktorai lehetnek a szívműtétek után manifesztálódó szervi diszfunkcióknak (59).

1.3.1 A mikrocirkuláció alterációja

A leggyakrabban alkalmazott technika alapján a CPB lineáris (nem pulzatilis) áramlást biztosít a nagyvérkörben, ami az élettani pulzatilis keringési viszonyokhoz hasonlítva a globális hemodinamikai paramétereiktől függetlenül jelentős változásokat eredményez a mikrocirkulációban (59-61). A normotenzív CPB alatt (perfúziós nyomás \approx 50-70 Hgmm) megfigyelhető mikrocirkuláció-alteráció háttérében kapilláris kollapszus, növekvő mikrovaszkuláris söntkeringés és a funkcionális kapilláris denzitás csökkenése áll következményes fokozott anaerob metabolizmussal és lokális laktát-produkcióval (60, 61). A CPB-hoz kapcsolódó jelenségek közül a mikrocirkuláció ilyen jellegű, markáns megváltozása önmagában nagyon meghatározó faktora a szervi diszfunkciók kialakulásának (59-61).

1.3.2 Hemodilúció

A potenciális légembólia kivédésére a CPB kör feltöltésre kerül krisztalloid és/vagy kolloid oldattal (59). A feltöltő folyadék (priming) térfogata kb. 1800-2000 ml, általában a keringő vértérfogat 30%-a, de egyes betegcsoportokban ennek nagyobb hányada is lehet (gyermek szívsebészet, kis testű idős beteg) (59). A CPB inicializálásakor szignifikáns hemodilúció történik, melynek mértéke korrelál a priming és a keringő vértérfogat arányával (59). Mérsékelt hemodilúció a vér viszkozitásának csökkenésén keresztül, akár kedvezően is befolyásolhatja a szervperfúziót (pl. agyi vérátáramlás), azonban a súlyos fokú hemodilúció a kritikus szint alá is csökkentheti az szöveti oxigén szállítást (59). A CPB alatt fellépő hemodilúció és a szervkárosodások közötti kapcsolatot analizáló vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a 21-25% hematokrittal járó anémia jelenti a hemodilúció alsó tolerancia tartományát (59). Ennél súlyosabb mértékű hemodilúció már nagymértékben emeli a perioperatív szervi diszfunkciók kialakulásának a rizikóját (59).

1.3.3 Koagulopátia

A CPB asszociált koagulopátia több, párhuzamosan aktiválódó folyamat eredőjeként jön létre. A nagy dózisú heparinnal végzett teljes alvadásgátlás ellenére a hemosztázis bizonyos mértékű kontakt aktivációja megmarad a CPB rendszer és a műtéti

terület által (62). Ennek eredményeként trombocita aktiváció, emelkedő thrombin, szöveti plazminogén aktivátor és kallikrein szintek tapasztalhatók az alvadási faktorok következményes lassú konzumpciójával, a trombocita szám és funkció csökkenésével, továbbá a profibrinolitikus aktivitás erősödésével (59, 62). A CPB okozta hemodilúció tovább csökkenti a koagulációs faktorok és a természetes antifibrinolitikumok (α 2-plazmin inhibitor, plazminogén aktivátor inhibitor-1 és trombin aktivált fibrinolízis inhibitor) koncentrációját (59, 62). Az egyes részfolyamatok interferenciájának eredőjeként változó mértékű koagulopátia alakulhat ki a CPB után, a heparin felfüggesztését követően. A CPB asszociált koagulopátia súlyossága pozitív korrelációt mutat a perioperatív időszakban alkalmazott vörösvérsejt koncentrációjával szívűtékek során (59, 62). Ez utóbbi paraméter független rizikófaktora a posztoperatív morbiditásnak és mortalitásnak (59, 62).

1.3.4 Metabolikus károsodás

A glükóz anyagcsere zavara, illetve a hyperglycaemia gyakran megfigyelhető jelenség CBP műtétek kapcsán nem diabeteses betegek esetében is (59, 63). Az anyagcserezavar közvetlen oka a hypoinsulinaemia és az inzulin rezisztencia, melyek részben a szívűtét (sebészi trauma/stressz), részben a CPB által indukált folyamatok következtében manifesztálódnak (59, 63). A sebészi stressz kortizol és endogén katekolaminok felszabadulását okozza, míg a CPB generálta oxidatív stressz miatt mitokondriális diszfunkció lép fel, melyek eredményeként fokozott katabolizmus, majd hyperglycaemia észlelhető (63, 64). A két fő mechanizmust tekintve a CPB-hoz köthető jelenségek patogén szerepe jóval erősebb a perioperatív szénhidrát anyagcserezavar kialakulásában (64). A CPB műtétéhez kapcsolódóan stressz indukálta hiperglikémiának tekinthető a szérum glükóz ≥ 7.7 mmol/l tartomány, azonban a terület klinikai ajánlásai alapján aktív kezelés csak a 10,0 mmol/l érték felett javasolt a jatrogén hipoglikémia megelőzése miatt (63). A gravis hyperglycaemia (szérum glükóz $\geq 10,0$ mmol/l) kedvezőtlenül befolyásolja az infektív morbiditást a perioperatív időszakban szívűtékek esetében is (59, 63).

1.3.5 Szisztémás gyulladási válasz

A CPB, mint extrakorporális modalitás alkalmazása során a keringő vér endothel mentes felszínnel találkozik (65). Emellett, a CPB által generált nem-pulzatilis áramlás miatt az endotheliális felszín folyamatos abnormális nyíróerőnek van kitéve (65). Ez a kettős szimultán kölcsönhatás a kiindulópontja annak a komplex, a CPB által amplifikált homeosztatisz reakció sorozatnak, melynek végeredménye a szisztémás gyulladási válasz szindróma (SIRS) (65). A CPB indukálta SIRS két, egymástól elkülönülő fázisra bontható: korai és késői SIRS-re (65).

A korai fázisban a plazmaproteinek CPB kör általi adszorpciója, majd konformáció változása közvetlenül öt fehérjecsoport (kontakt rendszer; intrinsic koagulációs rendszer; extrinsic koagulációs rendszer; fibrinolitikus rendszer; komplementrendszer) és további öt sejtcsoport (endotheliális sejtek; lymphociták; monocyták; neutrophilek; trombociták) aktivációjához fog vezetni (65). A folyamat során a kontakt rendszer közvetlenül aktiválja az intrinsic koagulációs utat és a neutrophil sejteket, míg a trombociták, a fibrinolitikus rendszer, a komplementrendszer és az endotheliális sejtek aktivációja indirekt módon történik (65). Az aktivált endothel részt vesz a neutrophil sejtek további aktivációjában, számos endogén antikoaguláns felszabadulását serkenti úgymint a heparin-szulfát, antithrombin, thrombomodulin, proteáz nexin-1, protein S, szöveti plazminogén aktivátor (t-PA), tissue factor pathway inhibitor, valamint befolyásolja a vazomotor tónust nitrogén-monoxid, endothelin-1, hisztamin, noradrenalin és bradykinin produkción keresztül (65).

A neutrophil aktiváció, mint a CPB-hez kapcsolódó SIRS egyik fő effektora, a kontakt rendszer és a komplementrendszer kettős hatásaként jön létre első lépésben (65). Nagyon jelentős a második lépésben bekövetkező neutrophil-endothel interakció, ami a SIRS késői fázisának meghatározó folyamata (65). A CPB indukálta SIRS-et analizáló eddigi kutatások eredményei alapján megállapítható, hogy a neutrophil aktiváció központi szerepet játszik a CPB-hez kapcsolódó szöveti és szervi károsodások kialakulásában, ezért a neutrophil aktiváció modifikációja számos farmakológiai és non-farmakológiai vizsgálat egyik célpontja (65).

A monocyták aktivációja a korábbi folyamatokhoz hasonlítva lényegesen lassabban történik, csúcsát a CPB inicializálását követően néhány órával éri el (65). A monocyták

felelősek a citokin válasz szabályozásáért (pro- és anti-inflammáció), melynek hatása már döntően a korai posztoperatív időszakban nyilvánul meg (65).

A CPB asszociált SIRS késői fázisát a korai periódust uraló humorális és celluláris folyamatok fokozatos háttérbe szorulása jellemzi. A hangsúly ekkor már áttevődik a döntően citokinek, ischaemia/reperfúziós jelenségek és endotoxin felszabadulás által vezérelt folyamatokra (65).

A CPB asszociált SIRS az esetek nagy részében átmeneti, a homeosztatiszikus kompenzáló mechanizmusok által jól kontrollált, önkorlátozó jelenség (65). A SIRS nagyságát számos faktor befolyásolja, a többi között, a szepszishez kapcsolódó SIRS-hez hasonlóan, genetikailag is determinált (66). Kompenzált viszonyok között a nem-infektív SIRS szerepe a CPB műtét utáni szervi diszfunkciók kialakulásában nem egyértelmű, jelenleg is aktív kutatás tárgya.

1.3.6 Ischaemia/reperfúziós (I/R) károsodás

A CPB műtét során, az aorta lefogást követően a koronária rendszerben és a kisvérkörben átmenetileg megszűnik a perfúzió, mind a szív, mind a tüdő ischaemiássá válik elindítva egy magas szintű endothel károsodást (65). Az aorta felengedésével a két szerv reperfúzió alá kerül, ami beindítja a reperfúzióhoz asszociált patofiziológiai folyamatokat. Mivel a CPB indukálta SIRS korai fázisában már elindul a neutrophil aktiváció a szív és a tüdő reperfúziója során egy nagyon erős endothel-neutrophil interakció és szekvesztráció jön létre (65). Ehhez a folyamathoz kapcsolódik az ischaemiás sejtek, valamint az endothel által termelt nagy mennyiségű reaktív oxigén specieszek és citokinek felszabadulása, következményes szuperponált SIRS (59, 65). Az I/R okozta szöveti és/vagy szervi károsodás súlyossága pozitív korrelációt mutat az aorta lefogás időtartamával, de az asszociált patofiziológiai folyamatok agresszivitásának mértékét a kompenzáló homeosztatiszikus mechanizmusok, illetve azok megfelelő szintű tartaléka is befolyásolja (59, 65). Amíg az aorta lefogás időtartama hangsúlyos paraméter az I/R károsodás tekintetében, addig az uralkodó kardioplégias technikák (úgy mint krisztalloid és véres kardioplégia) jelentősége a folyamatokban nem ismert. Han és mtsai szisztematikus review és meta-analízisükben felvetik, hogy a leukocita szűrt véres

kardioplégia kedvezőbb lehet az I/R károsodás szempontjából (67), ami arra enged következtetni, hogy kevésbé a technika, mint inkább az aktivált leukocyták kezelése lehet a feltételes modifikáló tényező.

1.4 A szívműtéthez kapcsolódó posztoperatív szervi diszfunkciók jellemzése

A komplex szívsebészeti műtétek száma folyamatos növekedést mutat az elmúlt két évtizedben, a szívműtétek korai mortalitása mégis csökken (13, 68). Ezzel szemben, a posztoperatív komplikációk előfordulása továbbra is gyakori szívműtétek után, ami kifejezetten hangsúlyos a magas rizikójú betegcsoportokban (13, 68). Az egyes posztoperatív szervi diszfunkciók szignifikáns mértékben befolyásolják a kórházi kezelés időtartamát és kihatással vannak a kórházi kezelést követő életminőségre is (13). Amíg a szívműtétek operatív mortalitása nagy pontossággal becsülhető validált pontrendszerek segítségével (pl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation – EuroSCORE (69)), addig nincs olyan predikciós rendszer, aminek segítségével egy adott szervi komplikáció valószínűsége meghatározható lenne (13). A következőkben a CPB műtéthez kapcsolódó leggyakoribb posztoperatív szervi diszfunkciókat tekintem át.

1.4.1 Myocardialis diszfunkció

A myocardialis diszfunkció egyike a szívműtét leggyakoribb komplikációinak, akár már az intraoperatív időszakban kialakulhat (13, 68). Kismértékű, klinikai tünetekkel nem járó myocardialis funkció csökkenés a legtöbb betegnél regisztrálható és kb. 20%-ra tehető azoknak az aránya, akiknél manifeszt szívelégtelenség jelenik meg (13). A myocardialis diszfunkció súlyosabb formájában a szív index $2,0 \text{ l/perc/m}^2$ alá csökken, amit hipotenzió (szisztolés vérnyomás $< 90 \text{ Hgmm}$) és a szervi, illetve a szöveti hipoperfúzió klinikai tünetei kísérik (Low Cardiac Output Syndrome – LCOS) (68). A myocardialis funkció teljes elvesztése esetén inotróp terápiára és intra-aortikus ballon pumpa támogatásra refrakter állapot észlelhető és a CPB-ről való leszoktatás lehetetlenné válik (PCCS) (58, 70). A LCOS korai mortalitása a 20%-ot is meghaladja, illetve triggerere lehet a posztoperatív akut veseelégtelenség (ARF), a pulmonális és neurológiai komplikációk kialakulásának (68). A PCCS a mechanikus keringéstámogatás azonnali

bevezetése nélkül rövid idő alatt sokszervi elégtelenséghez (MOF) vezet és praktikusán fatális kórkép (58, 70).

A súlyos myocardialis diszfunkció legfontosabb független prediktorai a 65 év feletti életkor, az 50% alatti bal kamrai ejekciós frakció, pulmonalis hipertónia, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, elhúzódó CPB és aorta lefogási idő, valamint az inkomplett koszorúér revaszkularizáció (68). Patofiziológiai szempontból a legjelentősebb etiológiai tényező az I/R károsodás és a CPB asszociált súlyos fokú SIRS (68). Klinikailag a myocardialis diszfunkció megjelenhet bal- vagy jobb kamrai szisztolés diszfunkció, diasztolés diszfunkció formájában vagy ezek kombinációjaként (68).

1.4.2 Keringési diszfunkció – vazoplégia szindróma (VS)

A súlyos vazoplégia fontos komplikációja a CPB műtéteknek és gyakorisága a publikált adatok alapján 5-44% között mozog (71-73). A CABG műtétekhez viszonyítva gyakrabban fordul elő nyitott szívű műtéteknél, illetve hosszú CPB idővel járó (> 80 perc) komplex szívű műtétek esetében, mint a HTx vagy az LVAD implantáció (72, 74). Ez utóbbi műtéti típusoknál nem csak gyakoribb, de súlyosabb fokú is a VS (72, 74, 75). A VS kapcsán észlelhető gravis szisztémás vaszkuláris rezisztencia csökkenés és következményes szöveti hipoperfúzió hozzájárul a posztoperatív szervi diszfunkciók kialakulásához, így kedvezőtlenül befolyásolja a szívű műtét utáni gépi lélegeztetés hosszát, az intenzív osztályos kezelési időt és a mortalitást (74, 75). Ha a VS refrakter katekolamin terápiára, a mortalitás meghaladhatja a 25%-ot is (72). A VS független prediktorai között kiemelhető az előrehaladott életkor, a súlyos mértékben csökkent bal kamra funkció (ejekciós frakció < 35%), pajzsmirigy betegség és tartós LVAD kezelés műtét előtt (72).

A VS patofiziológiai hátterében a CPB asszociált SIRS részeként, nagyfokú citokin kiáramlással és súlyos endothel diszfunkcióval kísért komplex folyamat áll, melyre jellemző a homeosztatisz kompenzáló mechanizmusok elégtelen működése (72, 75, 76). Így VS során gyakran alacsony a plazma arginin-vazopresszin szintje és excesszív nitrogén-monoxid felszabadulás észlelhető (72).

1.4.3 Pulmonális diszfunkció

A szívűtétek utáni pulmonális komplikációk incidenciája 10% és 25% között váltakozik és a betegek kb. 5%-a fokozott pulmonális rizikó mellett kerül szívűtétre. A szívűtétek utáni pulmonális diszfunkció szignifikáns mértékben növeli a posztoperatív gépi lélegeztetés időtartamát, a gép asszociált pneumonia rizikóját, az intenzív osztályos kezelési időt, a kezelés költségét és a szívűtétek mortalitásának kb. 5-8%-áért a pulmonális komplikációk tehetők felelőssé (77). A szívűtétek után kialakuló pulmonális diszfunkció patomechanizmusa összetett. Kiemelt szerepet játszik a CPB indukálta SIRS és a tüdő CPB-hoz kapcsolódó I/R károsodása, következményes endothel diszfunkcióval, fokozott pulmonális vaszkuláris permeabilitással és megnövekedett intersticiális folyadékterlettel (77). Szerepet kap továbbá a CPB alatt bekövetkező kisvérkőri mikroembolizáció, ezáltal a növekvő sőntkeringés, a perioperatív időszakban kialakuló atelektázia is. Végül, a pozitív nyomású gépi lélegeztetés és a mellkasi műtét kifejezetten csökkenti a vitál kapacitást, a funkcionális reziduális kapacitást és a statikus, illetve a dinamikus compliance-t provokálva ezáltal egy fennálló krónikus tüdőbetegség (pl. krónikus obstruktív tüdőbetegség, dohányzás stb.) exacerbációját (77, 78). A pulmonális diszfunkció prediktorai a krónikus tüdőbetegség, magasabb életkor, obezitás, diabetes mellitus, krónikus szívelégtelenség, korábbi szívűtét és súlyos mértékben csökkent funkcionális státusz (77). Fontos megemlíteni a perioperatív időszakban alkalmazott vértranszfúzió rizikót növelő szerepét. Más klinikai scénáriókhoz hasonlóan, a szívűtét során alkalmazott vértranszfúzió szignifikánsan növeli a pulmonális diszfunkció, illetve a transzfúzió asszociált tüdőkárosodás esélyét a posztoperatív időszakban, mivel a tüdő már eleve vulnerábilis állapotba kerül a CPB által indukált gyulladással és I/R jelenségek miatt (77, 79).

1.4.4 Renális diszfunkció

A szívűtét és CPB asszociált akut vesekárosodás (AKI) globális incidenciája 22,3%, azonban az erre vonatkozó riportok lényegesen eltérhetnek egymástól (3,1-41%) attól függően, hogy milyen diagnosztikus kritériumokat használtak (80, 81). Mégis megállapítható, hogy az AKI a szívűtét rövid- és hosszú távú kimenetele szempontjából nagyon jelentős, gyakori komplikáció (80, 81). A vesepótló kezelést igénylő, súlyos AKI

a CPB műtét utáni betegek 1-2%-át érinti, és ebben az esetben a mortalitás a 35%-ot is meghaladhatja (80). Fontos kiemelni, hogy a szívűtét és CPB asszociált AKI enyhébb esetekben is 4-szeresére emeli a kórházi mortalitást és szignifikánsan növeli a kórházi kezelési időt (80, 81).

A szívűtét és a CPB asszociált AKI kialakulásához vezető folyamat rendkíűl összetett, hipoperfúzió, I/R károsodás, neurohormonális hatás, SIRS, oxidatív stressz, nefrotoxinok és mechanikus hatások egyaránt részt vesznek benne (80, 81). Nem-pulzatilis, normotenzív CPB alkalmazásakor a renális vérátáramlás kb. 20%-kal csökken akkor is, ha a globális oxigenizáció paramétereit, illetve a többi szerv perfúziója kielégítő (80, 81). A jelenség a pulzatilitás hiányával, részben a jelentős hemodilúció miatti perfúziós redistribúcióval, továbbá a CPB alatti neurohormonális adaptáció következményeként megemelkedő arginin-vazopresszin és endothelin-1 szérúm koncentrációjával magyarázható (80, 81). Amennyiben a CPB után LCOS és/vagy vazoplégia alakul ki, annak eredménye egy elhúzódó renális hipoperfúzió lesz, ami rövid idő alatt AKI-hez vezet (81). A CPB indukálta SIRS kapcsán felszabaduló citokinek, a CPB okozta oxidatív stressz, majd a CPB utáni I/R károsodás kedvezőtlenül befolyásolják a tubuláris funkciót, felgyorsítva az AKI kialakulását (81). További járulékos faktor a tubulo-toxikus ágensek jelenléte. Exogén ágensként szerepelhetnek egyes gyógyszerek (pl. antibiotikumok), míg az egyik legfontosabb endogén ágens a vörösvérsejtek mechanikus károsodásából és széteséséből felszabaduló szabad hemoglobin, mely utóbbi jelentős mértékben interferál a vese regionális keringésének nitrogén-monoxid szintjével (81). Lényeges megemlíteni a mikroembolizációt, mint patogén faktor szerepét is, ami a teljes antikoaguláció mellett is kis mértékben aktív maradó kontakt hemosztázishoz köthető (81).

A szívűtét és a CPB asszociált AKI legfontosabb rizikófaktorai a női nem, előrehaladott életkor, többszörös társbetegségek jelenléte (krónikus vesebetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, diabetes mellitus, hipertónia, hiperkoleszterinémia, szívelégtelenség (ejekciós frakció < 35%) és obezitás), perioperatív vértranszfúzió és nem utolsó sorban a hosszú CPB idővel járó komplex szívűtét (81).

1.4.5 Neurológiai diszfunkció

Major neurológiai károsodás (pl. stroke) aktuálisan a szívműtét és a CPB ritka komplikációi közé tartozik, incidenciája < 3% (13). A szívműtéthez kapcsolódó stroke mindazonáltal komoly hatással van a posztoperatív életminőségre és a korai mortalitásra (13). Ez utóbbi 20% fölé emelkedik perioperatív stroke esetében (13). Az utóbbi évek során a központi idegrendszer posztoperatív komplikációi közül a kognitív funkciót érintő változások kerültek a figyelem fókuszába (13). A posztoperatív kognitív diszfunkció (POCD) kialakulásakor a munka memória, a magatartás kontroll, a figyelem vagy a pszichomotoros sebesség kóros változását észlelhetjük (82, 83). Tekintettel arra, hogy a kognitív funkció vizsgálatára nincs általánosan elfogadott teszt- és kritérium rendszer, ezért a szívműtét utáni POCD incidenciája tág határok, 25-80% között mozog az egyes tanulmányokban (82-85). Amíg a POCD egy átmeneti komplikáció fiatal és középkorú felnőttek esetében, addig az idős betegek között gyakori az elhúzódó, súlyosabb manifesztáció, ami kedvezőtlenül hat a kórház utáni életminőségre, a munkaképességre és a hosszú távú túlélésre (83, 86). A kognitív zavarok súlyosabb formája a posztoperatív delírium, ami azonnali terapiás beavatkozást igényel. Szívműtét és CPB után akár 30%-ot is elérheti a gyakorisága és jelentős kofaktora a mortalitás növekedésének (13).

A POCD és a posztoperatív delírium exakt patomechanizmusa nem ismert. Normotenzív CPB alatt a cerebrális szöveti oxigenizáció zavara alakulhat ki a nem-pulzatilis áramlás és a markáns hemodilúció következtében, ami károsíthatja a neurogliális kompartment és a vér-agy gát működését (87). A CPB asszociált SIRS és egy esetleges neuroinflammáció patogén szerepét több tanulmány vizsgálta, azonban egyértelmű kapcsolatot nem sikerült igazolni a gyulladásos folyamatok és a POCD között (83, 88). Ugyanígy a vizsgált lehetséges prediktorok közül a magasabb életkor és a műtéti komplexitás (sebészi trauma nagysága) tűnik a leginkább megalapozottnak (82, 89). További lényeges faktor a perioperatív depresszió és szorongás jelenléte, mely jelentős mértékben hatással van a neurokognitív teljesítményre (90). Szívműtéteket megelőzően akár 20-30%-ban regisztrálható hangulati zavar, ezért a kognitív kimenetel értékelésekor ezt figyelembe kell venni (90).

1.4.6 CPB asszociált immunmoduláció

A CPB indukálta humorális és celluláris aktivációk érinthetik a specifikus immunrendszer sejtjeit (T-helper lymphocyták; TH) (91). A CPB okozta mechanikus inkomplett aktiváció és a dilúció következtében a CPB utáni korai fázisban mind a TH-1, mind a TH-2 sejtek funkciója csökken (91). A specifikus immunválasz kezdeti csökkenését a TH-2 sejtek számának növekedése és funkciójának rapid javulása kíséri már az első posztoperatív naptól detektálhatóan, míg a TH-1 sejtek funkciójának felépülése jóval elhúzódóbb (91). Ennek eredménye a TH-1/TH-2 arány tranzienst eltolódása, ami a kollaterális mechanizmusokon keresztül a nem-specifikus és a specifikus immunrendszer kompetenciájának csökkenését vonja maga után jelentős mértékben növelve a korai infekciók kialakulásának az esélyét (91).

A nem szívsebészeti műtétekkel összehasonlítva a szívsebészeti beavatkozások komplikációjaként gyakrabban fordul elő posztoperatív infekció, leggyakrabban pneumonia (4-20%), véráram fertőzés (2,2%) és Clostridium difficile colitis (2%) (13, 92). A súlyos szepszis incidenciája 2,5%, melyet igen magas, 65-80%-os mortalitási ráta kísér (13). Az infekatív, illetve széptikus komplikációk kialakulásának nagyon jelentős kofaktora a perioperatív transzfúzió alkalmazása (13, 92). Minden egység vörösvérsejt transzfúzió 29%-al emeli a posztoperatív infekció rizikóját (92).

1.5 Idős betegeknél végzett szívműtétek főbb vonatkozásai

A szívműtetre kerülő magas rizikójú betegek egyik legnagyobb, és egyben tendenciózus növekedést is mutató csoportja az idős korosztály (életkor 65 év felett) (15, 93). Az idős betegek magasabb perioperatív morbiditási és mortalitási rizikójának hátterében mindenek előtt a biológiai öregedéssel együtt járó élettani változások állhatnak (15, 94).

Elsőként kell említeni az artériás rendszernek az életkor növekedésével együtt járó strukturális és funkcionális változását, mely meghatározó faktora a kardiovaszkuláris patológiának és a csökkent szervi tartalékoknak is (15, 95). Az artériás rendszert érintő változások következménye az artériás stiffness, szisztémás hipertónia és az emelkedett bal kamrai afterload (15). A krónikusan magasabb afterload myocardiális remodellinghez

és a szív teljesítményének csökkenéséhez vezet (15). Míg a nyugalmi szisztolés funkcióban csak mérsékelt visszaesés tapasztalható, addig az öregedési folyamatokat kifejezetten jelentős diasztolés diszfunkció kíséri. Az ehhez kapcsolódó endotheliális diszfunkció (csökkent nitrogén-monoxid, emelkedett endothelin-1 szintézis) és csökkent koronária vazodilatációs képesség, továbbá a myocardialis mitokondriális funkció romlása együttesen a kardiális inotróp rezerv szignifikáns csökkenését vonják maguk után (15). A generalizált endotheliális funkciózavar jellemzői a krónikusan csökkent nitrogén-monoxid szintézis, a romló endotheliális barrier funkció, a proinflammatorikus egyensúlyeltolódás és a nagyobb hajlam az apoptózisra (95). Lényeges faktor a homeosztatikus kompenzatórikus folyamatok elégtelen működése, ami részben a mitokondriális funkció romlásának is a következménye (96). Emiatt az egyes szervek sokkal sérülékenyebbek válnak az I/R károsodásokkal szemben (96). Az életkor előrehaladtával csökken a tüdő compliance, a légző izmok ereje és a légzésszabályozás hipoxia vezéreltté válik (94). A strukturális, degeneratív változások érintik a vesét és a májat, ami a szervi tartalékok csökkenésén túl befolyásolni fogják a farmakokinetikát és dinamikát növelve az esélyét a káros gyógyszer mellékhatásoknak (94). A központi idegrendszer vonatkozásában az egyik legjelentősebb paraméter az agyi autoreguláció. Míg az artériás rendszert érintő változások és az endothel diszfunkció generalizált, ennek hatása az agyi autoreguláció tekintetében nem egyértelmű, sőt úgy tűnik, hogy a dinamikus autoreguláció az életkor előrehaladtával lényegesen nem változik stressz mentes körülmények között (97). A cerebrális autoreguláción túl azonban a magasabb szintű idegi szabályozó mechanizmusok, a vér-agy gát működése, a neurovaszkuláris kapcsolat vagy a cerebrális szöveti oxigenizáció szabályozásában feltételezhető életkorral összefüggő változás, hiszen ebben a korcsoportban jóval gyakoribb a POCD vagy a posztoperatív delírium (15). Végül fontos megemlíteni a krónikus anémia gyakori jelenlétét az idős populációban, ami egyértelműen növeli a perioperatív transzfúzió rizikóját szívműtét esetén (94, 98).

A fentiekben részletezett életkorral összefüggő változások összességében a fiziológiás rezerv csökkenését és az adaptív mechanizmusok gyengülését eredményezhetik. A fiziológiás rezerv és az adaptív mechanizmusok aktuális effektivitása fogják döntően meghatározni, hogy a szívműtét és a normotenzív CPB indukálta jelenségek, mint a hipoperfúzió, a hemodilúció, a SIRS és az I/R hatásai tolerálhatók

lesznek-e az idős szervezet számára. Annak ellenére, hogy az idősebb betegek esetében nagyobb eséllyel fordul elő komplikáció szívsebészeti beavatkozások után, fontos kiemelni, hogy nincs arra vonatkozó evidencia, hogy önmagában a magas életkor független prediktora lenne a posztoperatív morbiditásnak vagy mortalitásnak (94, 99, 100).

1.6 Az orthotopicus szívtranszplantáció (HTx) főbb vonatkozásai

Aktuálisan az ESHF gold standard kezelése a HTx. A HTx-re kerülő krónikus szívelégtelen betegek közös klinikai jellemzője az optimálizált gyógyszeres terápia mellett perzisztáló vagy progrediáló, súlyos fokban csökkent kardiális teljesítmény (New York Heart Association funkcionális státusz IIIB vagy IV) és a kardiopulmonális terheléses teszt során igazolt alacsony csúcs oxigén felvétel (peak $VO_2 < 12-14$ ml/perc/kg) (101). A krónikusan csökkent keringési perctérfogat és pangásos szívelégtelenség következményeként kiterjedt szervi diszfunkciók alakulhatnak ki, melyek jelentős mértékben hatással lesznek a HTx, mint szívűtét kimenetelére, a rövid- és a hosszú távú túlélésére (101). A ESHF-hez kapcsolódó célszerv károsodások közül elsőként emelendő ki a renális diszfunkció (101). Az akut dekompenzált szívelégtelenség a fokozódó szimpatikus tónus és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációján keresztül rapid AKI-hez vezethet (kardiorenális szindróma 1-es típus; CRS-1) (101). Emellett a krónikus veseelégtelenség gyakori kísérője a ESHF-nek kb. 45-63%-ban (CRS-2 típus) (101). A pangásos hepatikus károsodás szintén kapcsolódhat akut dekompenzált vagy előrehaladt szívelégtelenséghez krónikus célszerv károsodás formájában (101). Míg az emelkedett szérumbilirubin, gamma-glutamil transzferáz vagy alkalikus foszfatáz szintek a hepatikus pangás mértékével korrelálnak, addig az emelkedett transzamináz (ALAT, ASAT) és laktát dehidrogenáz értékek a májkárosodás és a hepatikus hipoperfúzió mértékére prediktívek (101). A kardiohepatikus szindróma megjelenésének jelentős impaktja van a HTx kimenetelére (101). A ESHF gyakori szövődménye a pulmonális hipertónia, ami a krónikusan emelkedett bal kamrai töltőnyomás következtében kialakuló reaktív kisvérkörü vazokonstriktió és pulmonális vaszkulátúra remodellingje miatt alakul ki (101). A pulmonális vaszkuláris rezisztencia emelkedés súlyossága, annak reverzibilitása hangsúlyos prediktív faktora a poszt-

traszplantációs túlélésnek (101). Fontos jelenség továbbá a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél tartósan fennálló proinflammatorikus aktivitás (immun priming), illetve emelkedett citokin és kemokin szintek (pl. tumor necrosis factor α , Interleukin 6, 8), ami egyértelmű korrelációt mutat a szívelégtelenség súlyosságával (102, 103).

A fentiek alapján jól érzékelhető, hogy a ESHF-t kísérő másodlagos célszerv diszfunkciók és releváns immun priming, a szervtranszplantációt kísérő immunológiai változások, valamint a hosszú CPB asszociált hemodinamikai, gyulladásos és I/R folyamatok interferenciájaként könnyen alakulhat ki súlyos vazoplégia szindróma és korai sokszervi elégtelenség HTx után (74, 75). Ezek a komplikációk, értelemszerűen, markánsan meghatározzák a HTx korai kimenetelét.

2. Célkitűzések

Az előbbiekben részletes ismertetésre kerültek a normotenzív CPB-hoz köthető patofiziológiai folyamatok, valamint a CPB műtétek után fellépő leggyakoribb szervi diszfunkciók. Ezek alapján jól körvonalazódik, hogy a normotenzív CPB által indukált komplex jelenségek döntően hemodinamikai, gyulladással és I/R természetűek. A három fő mechanizmus azonban dominanciáját tekintve eltérhet egymástól egy adott szervi diszfunkció kialakulásakor, melyek teljes részletükben nem kerültek még feltárássra. Mivel a magas rizikójú szívsebészeti betegek aránya folyamatos növekedést mutat napjainkban és a posztoperatív szervi diszfunkciók kialakulása jelentős mértékben határozza meg ezeknek a műtéteknek a hosszú távú sikerét, ezért a CPB asszociált szervi diszfunkciók hátterét, azok jobb megértését, a domináló patofiziológiai folyamatok effektív kontrollját biztosító stratégiák kidolgozását célzó vizsgálatok jelenleg is a terület klinikai kutatásának fontos részét képezik.

2.1. Az agyi regionális hemodinamika és oxigenizáció változásának vizsgálata normotenzív CPB műtéteknél

A normotenzív CPB alatt a cerebrális szöveti oxigenizáció zavara alakulhat ki, ami potenciálisan a neuro-gliális kompartment és/vagy a vér-agy gát (BBB) károsodását okozhatja (87, 104). A közeli-infravörös spektroszkópia (NIRS) széles körben elterjedt non-invazív technológia a regionális cerebrális szöveti szaturáció (rSAT) követésére szívműtétek alatt. Azonban az rSAT validált patológiás tartománya még nem került definiálásra, mely körülmény limitálja az intraoperatív NIRS felhasználását klinikai döntések meghozatalára (105, 106). Feltételezésünk az volt, hogy a nyers NIRS szignálok (oxyhemoglobin: HbO; deoxyhemoglobin: HbR) és a származtatott rSAT monitorozásán túl a CPB asszociált hemodinamikai stressz a cerebrális cortexben jobban karakterizálható a HbO és a HbR kompartmentek interdependens kapcsolatának időbeli változásán keresztül, ami kifejezhető a két kompartment időbeli korreláció analízisével $rHb(t)$.

Első vizsgálatunk célkitűzései az alábbiak voltak:

- A. *Hogyan karakterizálható az $rHb(t)$, mint specifikus cerebrális szöveti oxigenizációs paraméter dinamikája egy a regionális perfúzió, a vaszkuláris tér és a neuronális aktivitás által meghatározott modellben CPB műtét alatt.*
- B. *Annak tisztázása, hogy a normotenzív CPB milyen módon befolyásolja az $rHb(t)$ fiziológiás mintázatát idős betegek (≥ 60 év) szívműtete során.*
- C. *Az S100 béta biomarker perioperatív kinetikája mutat-e kapcsolatot az $rHb(t)$ és további NIRS alapú paraméterek intraoperatív változásával.*

2.2. A POCD és a perioperatív gyulladással válasz összefüggésének vizsgálata normotenzív CPB műtétknél

A POCD egzakt patomechanizmusa jelenleg nem ismert. Erős evidenciák támasztják alá, hogy a demencia kapcsán manifesztálódó kognitív funkciózavar patogenezisében a gyulladással folyamatok kulcsszerepet játszanak idősokban (107-109). Mint a POCD oki tényezőjét, a sebészi trauma indukálta gyulladással választ és BBB károsodást számos tanulmány vizsgálta a múltban mind szívsebészeti, mind nem szívsebészeti műtétek kapcsán (82, 110, 111). Állatkísérletes modellben és humán vizsgálatban is sikerült megerősíteni a CPB műtét által indukált gyulladással választ és BBB károsodást (82, 110-112). Azonban a POCD és a perioperatív inflammáció közötti direkt összefüggés jelenleg is ellentmondással (83, 88). Feltételezésünk szerint, egy szigorúan standardizált perioperatív környezet és statisztikai metodológia alkalmazásával izoláltan vizsgálható a posztoperatív gyulladással válasz és a POCD kapcsolata humán szívsebészeti alanyokon.

Második vizsgálatunk célkitűzései az alábbiak voltak:

- A. *Megfigyelhető-e különbség a procalcitonin peak által kvantifikált, CPB asszociált posztoperatív gyulladással válasz nagyságában, idős alanyok (≥ 60 év) homogén csoportjában (113).*
- B. *Mutat-e összefüggést a posztoperatív gyulladással válasz nagysága a POCD gyakoriságával idős betegekben (113).*

2.3. Szívtranszplantáció alatt alkalmazott citokin hemoadszorpció vizsgálata

A HTx-re kerülő betegek abba a magas rizikójú csoportba tartoznak, akiknél nagy valószínűséggel alakul ki posztoperatív VS és általában súlyosabb klinikai lefolyással és következményekkel, mint a HTx-től eltérő szívsebészeti beavatkozások esetében (74, 75). Bár a pontos patomechanizmus teljes részleteiben még nem került feltárássra, az eddigi vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy az immun priming, a CPB műtét indukálta SIRS, az I/R és a host immunválasz interakciójából eredeztethető felerősített citokin hatás domináló szerepet játszik a posztoperatív VS kialakulásában (74, 75). Feltételezésünk az volt, hogy az intraoperatív, pre-emptív extrakorporális vértisztító eljárás alkalmazásával (citokin hemoadszorpció) a HTx műtét asszociált citokin válasz modifikálható.

Harmadik vizsgálatunk célkitűzései az alábbiak voltak:

- A. *Az intraoperatív citokin hemoadszorpció milyen módon befolyásolja a posztoperatív VS súlyosságát a kontroll csoport alanyaihoz viszonyítva (114).*
- B. *Az intraoperatív citokin hemoadszorpció befolyásolja-e a procalcitonin peak által kvantifikált, CPB asszociált posztoperatív gyulladással válasz nagyságát a kontroll csoport alanyaihoz viszonyítva (114).*
- C. *Az intraoperatív citokin hemoadszorpció milyen hatással van a posztoperatív komplikációk és szervi diszfunkciók gyakoriságára, valamint a HTx kimenetelére (114).*
- D. *Igazolható-e az intraoperatív citokin hemoadszorpcióhoz közvetlenül köthető bármilyen kedvezőtlen hatás a HTx perioperatív időszakában (114).*

3. Módszerek

3.1. Minta

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján végeztük elektív szívsebészeti és szívtranszplantációra kerülő betegek bevonásával. A vizsgálatokat minden esetben a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága etikai engedélyének megszerzését követően és a Helsink Deklarációval teljes összhangban végeztük.

3.2. A vizsgálati betegpopulációk beválasztási és kizárási kritériumai

3.2.1. Első vizsgálatunkba (S#1; etikai engedély száma: 67/2009) elektív szívsebészeti, CPB asszisztált műtétre váró, 45 évnél idősebb betegeket választottunk be. Kizárási kritériumok voltak a súlyos preoperatív bal kamra diszfunkció (ejekciós frakció $\leq 35\%$), cerebrovaszkuláris betegség vagy bármely intracraniális patológiás folyamat az anamnézisben és a szignifikáns kognitív károsodás.

3.2.2. Második vizsgálatunkba (S#2; etikai engedély száma: 99/2012) 60 év feletti, elektív szívsebészeti, CPB asszisztált műtétre kerülő betegek kerültek bevonásra (szívsebészeti csoport). Normatív kontroll csoport kialakításához háziiorvosi praxisokban azonos korcsoportból választottunk be alanyokat. A kizárási kritériumok azonosak voltak a szívsebészeti és a normatív kontroll csoportban, úgymint szignifikáns demencia (Mini Mental State Examination score < 24), cerebrovaszkuláris betegség, intracraniális patológiás folyamat vagy pszichiátriai betegség az anamnézisben, reguláris kezelés benzodiazepinekkal vagy gyulladáscsökkentő készítményekkel (pl. szteroidok vagy nem szteroid készítmények), emelkedett preoperatív procalcitonin (PCT) vagy C-reaktív protein (CRP) értékek, súlyos bal kamra diszfunkció (ejekciós frakció $< 35\%$) vagy bármely krónikus szervi elégtelenség. Addicionális kizárási kritériumként szerepelt a normatív kontroll csoportban a vizsgálatot megelőző 12 hónapban történt sebészeti kezelés vagy hospitalizáció (113).

3.2.3. Harmadik vizsgálatunk (S#3; etikai engedély száma: 246/2016) beteg beválasztási kritériuma a 18 évnél idősebb HTx-re kerülő beteg volt. Nem kerültek bevonásra azok a betegek, akiknél re-transzplantációt végeztek vagy HTx-et követő 72 órán belül meghaltak a vizsgálati periódus alatt (114).

3.3. Intraoperatív anesztézia és perioperatív ellátás

3.3.1. Általános anesztézia

A szívűtékekhez szükséges általános anesztéziát standardizált körülmények mellett végeztük. Az S#1-hoz midazolam (0.05 mg/kg), propofol (0,5-1 mg/kg) és fentanyl (10 µg/kg) indukció után az anesztézia fenntartását sevoflurane (minimal alveolar concentration: 0.7-1.2) és propofol (3-4 mg/kg/ó) kombinációjával végeztük bólus fentanyl analgészia mellett. A S#2-nél midazolam (0.05 mg/kg), propofol (0,5-1 mg/kg) és sufentanyl (0,5 µg/kg) indukció történt, majd propofol teljes intravénás anesztéziát alkalmaztunk 3-5 mg/kg/ó dózisban, sufentanyl kiegészítés mellett (113). A S#3-ban az indukcióhoz sufentanylt (0.25 µg/kg) és propofolt (1 mg/kg) használtunk, majd sevoflurane (minimal alveolar concentration: 0.7-1.2) és propofol (3-4 mg/kg/ó) kombinációval és sufentanyl bólussal biztosítottuk az anesztézia fenntartását (114). Vizsgálatainkban minden esetben atracurium neuromuszkuláris blokkolót használtunk 0,3-0,5 mg/kg dózisban (113, 114).

Az egyes szívűtékek anesztéziáját és a betegek perioperatív ellátását kivétel nélkül szívsebészeti anesztéziában és intenzív terápiában gyakorlott aneszteziológus szakorvosok végezték.

3.3.2. Perioperatív monitorozás

Vizsgálatainkban (S#1-3) a perioperatív monitorozást az általános anesztézia standardjainak megfelelően végeztük kiegészítve a szívűtetre specifikus eljárásokkal: invazív vérnyomás mérés, centrális vénás nyomás mérés, nasopharyngealis hőmérséklet monitorozás (113, 114). S#1 és S#2-ban intraoperatív bispektrális index (BIS; Covidien llc, Mansfield, MA USA) monitorozás segítségével követtük az anesztézia mélységét. Az

intraoperatív időszakban a BIS céltartománya 40-60 volt (113). A S#3-ban a hemodinamikai monitorozást invazív artéria pulmonalis nyomás- és termodilúciós perctérfogat méréssel (Swan-Ganz katéter), valamint folyamatos transoesophagealis szívultrahang követéssel egészítettük ki (114).

3.3.3. Cardiopulmonalis bypass menedzsment

Az S#1-3-ban a CPB roller-pumpával biztosított 2,0-2,4 l/perc/m² nem-pulzatis áramlás segítségével történt, a beteg fizikális, illetve a globális oxigenizációs paramétereire igazítva. A CPB alatti cél perfúziós vérnyomás érték minden esetben 60-80 Hgmm volt, amit noradrenalin, terlipressin vagy nitroglycerin adásával korrigáltunk (113, 114). A CPB-ra vonatkozó hőmérséklet és metabolikus célértékeket, továbbá a transzfúziós triggeret individuálisan határoztuk meg az intézeti ajánlások alapján (113, 114). A CPB priming oldat 1200 ml Ringer-Laktátból, 100 ml mannitolból és 60 ml 8.4%-os nátrium-bikarbonátból került összeállításra az egyes szív-műtéteknél (113, 114).

3.3.4. Perioperatív kezelés

A posztoperatív időszakban a folyamatos propofol szedációt a gépi lélegeztetésről való leszoktatásig fenntartottuk. Az intenzív osztályos fájdalomcsillapítást a vese- és májfunkciótól függően morphin vagy fentanyl adására alapoztuk, melyet reguláris intravénás paracetamol adásával egészítettünk ki. Az S#1-3 vizsgálatban részt vevő betegek nem részesültek benzodiazepin terápiában a posztoperatív ellátás során (113, 114).

A keringéstámogatási protokoll alapján noradrenalin volt az elsőként választott vazopresszor és terlipressin a második. A terlipressin bevezetésének indikációja a ≥ 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ dózist meghaladó noradrenalin igény volt (113, 114). A S#3-ban a HTx-re kerülő betegek inotróp terápiája elsősorban dobutamin (3,0-5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$) és milrinon (0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$) volt. Ugyanebben a vizsgálatban, igazolt emelkedett pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) esetén gépi lélegeztetés alatt inhalációs nitrogén-monoxidot (0-25.0 ppm), majd azt követően enteralis sildebafilet kezdtünk 60 mg/nap dózisban (114). A vezető hemodinamikai célértékek a következők voltak: artériás

középnomás (MAP) ≥ 65 Hgmm, cardiac index (CI) ≥ 2.0 l/perc/m², PVR < 3.0 Wood unit, kevert vénás oxigén szaturáció (SvO₂) $\geq 65\%$. A S#3-ban az invazív hemodinamikai monitorozást legalább 48 óráig végeztük, illetve a kardiális funkció követésére a posztoperatív első 5 nap alatt 24 óránkénti szívultrahang vizsgálatot végeztünk (114).

A perioperatív koagulopátia kezelése egységesen és koncepcionálisan differenciált alvadás menedzsment segítségével történt a rotációs trombelasztometria (ROTEM™, Tem International GmbH, Munich, Germany), a multiplex elektród aggregometria (Multiplate™, Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Switzerland) mérési eredményeire és a statikus koagulációs profil értékeire támaszkodva. A posztoperatív időszakban használt transzfúziós trigger a terület legutóbbi ajánlásai alapján került definiálásra (115, 116).

A HTx-re kerülő betegek (S#3) perioperatív immunszuppressziós kezelése a szívtranszplantációra vonatkozó intézeti protokollal mindenben egyezett, összefoglalása az **1. táblázatban** látható. A korai graft rejekció kizárására, az első hónapban heti gyakorisággal, endomyocardialis biopsziát végeztünk (117).

1. táblázat Szívtranszplantáció perioperatív immunszuppressziós kezelése

KÉSZÍTMÉNY	ALKALMAZÁS
<i>MMF</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,5 gramm PO 90 perccel a HTx előtt ▪ 1,0-1,5 gramm PO 12 óránként
<i>MP</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 500 mg IV az anesztézia indukciójakor ▪ 500 mg IV aorta declamp után 30 perccel ▪ 125 mg IV 24 óránként az első 3 poszt-HTx napon ▪ 4. poszt-HTx naptól fenntartó PO kezelés
<i>ATG</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,5 mg/kg IV az első 3 poszt-HTx napon
<i>TAC</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,1-0,2 mg/kg/nap PO az 5. poszt-HTx naptól

MMF= mycophenolate mofetil; MP= methylprednisolone; ATG= anti-thymocyte globulin; TAC= tacrolimus; PO= per os; IV= intravénásan; HTx= szívtranszplantáció. Tacrolimus céltartomány a szérumban: 10-15 ng/ml.

3.4. Az agyi regionális perfúzió és oxigenizáció vizsgálata közeli-infravörös spektroszkópiával

3.4.1. Az intraoperatív közeli-infravörös spektroszkópia jellemzői

A NIRS technológia, illetve módszer az aktív neuronális tevékenység által modulált hemodinamikai válasz indirekt, non-invazív, nagy felbontású, optikai vizsgálatát teszi lehetővé a HbO és HbR kompartmentek szöveti koncentráció változásának detektálásával, akár a betegágy mellett is (118, 119). Mivel az optód a bőrrel közvetlenül érintkezik, ezért azok az állapotok, melyek a cél bőrfelület hiányával vagy gyulladásával járnak, nem teszik lehetővé a NIRS vizsgálatot. A frontális régió ellenőrzését minden betegnél rutinszerűen elvégeztük. Vizsgálatunkban (S#1) a műtét alatti NIRS mérésekhez 16 csatornás, 3-hullámhossz mérési tartományú (730, 805 és 850 nm) folyamatos hullámú (continuous wave; cw) 'NIRS-LED imager' tudományos eszközt (Professor Britton Chance (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA), a NIRS kutatás egyik úttörőjétől adományozott, nem kereskedelmi forgalomban lévő eszköz; forrás-detektor távolság 2,5 cm) használtuk. Az alkalmazott forrás-detektor távolság és a Monte Carlo szimuláció alapján egy optód vizsgálati kiterjedése kb. 2cm sugarú körrel becsülhető (region of interest, ROI) (120). Az optód frontálisan került felhelyezésre, ahol 16 régióban végeztük a HbO és HbR relatív koncentrációjának folyamatos mérését a revideált módosított Beer-Lambert törvény felhasználásával (121). A NIRS szignálok rögzítését az anesztézia indukciójától a műtét végéig folyamatosan végeztük 3Hz-es mintavételezéssel. A digitalizált NIRS és invazív vérnyomás adatok további kezelését MATLAB® 2012 (The MathWorks, Inc. Natick, Massachusetts, USA) programmal végeztük offline.

3.4.2. A közeli-infravörös jelek *post-hoc* analízise és kezelése

A 16 csatornából származó digitális jelek *post-hoc* újra mintavételezés után folyamatos hullám transzformáció (continuous wavelet transformation;CWT)

alkalmazásával, Tian és mtsai által leírt algoritmus szerint szűrésre kerültek (122). A CWT dekompozíciót követően a gyengébb optikai kapcsolású csatornák kizárásra kerültek a további analízisekből. A hosszú időállandójú drift, a kardiális tevékenységből származó oszcilláció és az instrumentális zaj 0,02 Hz és 0,4 Hz közötti 'band-pass' filter segítségével eltávolításra kerültek (122). A végeredményként kapott jelek dominálónan reprezentatívek a neurovaszkuláris kapcsolásra és a vazomóció dinamikájára (122, 123).

Végső analízisre azok a betegek kerültek, akiknél a CWT szűrést követően legalább két valid csatorna maradt és az invazív vérnyomásmérés, a bispektrális index és az S100B marker teljes mérési sorozatával rendelkeztek.

3.4.3. Az agyi regionális kompartmentális keresztkorreláció időbeli változásának vizsgálata

Az $rHb(t)$ az azonos ROI-ból, identikus időpontoknál 6 mp-es időablakban rögzített $\Delta HbO(t)$ és a $\Delta HbR(t)$ idősorának futó korrelációjával (Pearson) került kiszámításra (124). Az $rHb(t)$ értékeket 15 perces 'steady-state' (szignifikáns makro-hemodinamikai perturbációktól mentes) idő blokkokban átlagoltuk a szívűtét három fő fázisának megfelelően: pre-CPB, on-CPB és post-CPB.

3.4.4. Az agyi regionális vértartalom időbeli változásának vizsgálata

Az agyi regionális vértartalom indexet (Hemoglobin Volume Index; $HVx(t)$) a teljes regionális hemoglobin koncentráció ($\Delta HbT(t)$) és az invazív vérnyomás ($ABP(t)$) idősorának futó korrelációjával (Pearson) határoztuk meg 10 mp-es konszekutív értékek átlagolásának felhasználásával 300 mp-es időablakban (125). A HVx átlagos értékét ugyanarra a 15 perces 'steady-state' periódusra számítottuk ki, amit az $rHb(t)$ számításához is felhasználtunk. A károsodott nyomás reaktivitás tartományát a $HVx \geq 0,4$ validált határértékkel definiáltuk (125).

3.4.5. Az rHb(t) dinamikájának modell környezete (Cui és mtsai-féle modell kiterjesztése)

Korábbi, optical imaging alapú élettani vizsgálatok alátámasztották, hogy a neuronális aktivitás során a HbO és HbR kompartmentek koncentráció változásai negatívan korrelálnak (126-128). A NIRS mérés alkalmával a kapott nyers HbO és HbR szignál alapvetően 4 komponensből tevődik össze: (i) neuronális oxigén fogyasztás hatása a kromofórokra; (ii) funkcionális hiperémia hatása a kromofórokra; (iii) korrelált zaj, mely a HbO és HbR kompartmenteket identikus mértékben érő hatás; (iv) fehér vagy instrumentális zaj (124). Steady-state állapotban a neuronális oxigén fogyasztás állandónak tekinthető, ezért az első két komponens önkényesen összevonható. Az instrumentális zaj magas intenzitású, a HbO és HbR kompartmentektől független jelenség, mely technikai szűrőkkel jól kezelhető. Így végeredményképpen a nyers HbO és HbR szignált az élettani változásokra reflektáló valódi jel és a korrelált zaj szummációjának tekinthetjük (124).

Cui és mtsai a mért HbO és HbR szignálokból a valódi jel nagy tisztaságú rekonstrukciójához egy speciális, modell alapú jeltisztítási eljárást dolgozott ki (Cui és mtsai-féle modell) (124). A modell két alapvető feltételezésen alapul a korábban leírtakkal összhangban. Ideális körülmények között (A) HbO_0 és HbR_0 maximálisan antikorreáláltak $r = -1$ közeli értékkel; (B) HbO_0 és F nem korrelálnak $r = 0$ közeli értékkel; ahol HbO_0 és HbR_0 a valódi oxyhemoglobin és deoxyhemoglobin jel értékét, F a korrelált zaj értékét jelöli (124). A feltételezések figyelembevételével és az instrumentális zaj kizárásával, a mért kromofór szignálokra vonatkozóan az alábbi egyenletek írhatók fel:

$$HbO = HbO_0 + \alpha \cdot F \quad (1)$$

$$HbR = HbR_0 + F \quad (2)$$

HbO és HbR a mért oxy- és deoxyhemoglobin szignálok értékét fejezi ki (124).

$$HbO_0 = -\beta \cdot HbR_0 \quad (3)$$

$$F = \frac{1}{\alpha + \beta} (HbO + \beta \cdot HbR) \quad (4)$$

$$HbO_0 = \frac{\beta}{\alpha + \beta} (HbO - \alpha \cdot HbR) \quad (5)$$

A (3) – (5) egyenletek az (A) feltételezés alapján írhatók fel (124).

$$\sum_t HbO^2 + (\beta - \alpha) \sum_t HbO \cdot HbR - \alpha \cdot \beta \sum_t HbR^2 = 0 \quad (6)$$

A (6)-os egyenlet a (B) feltételezés alapján írható fel. Az α a korrelált zaj amplitúdó arányát, míg a β a HbO₀ és HbR₀ (valódi jel) amplitúdó arányát fejezi ki a mért HbO és HbR szignálban (124). Empirikus adatok alapján feltételezhető, hogy $\alpha = \beta$, ezért α az alábbi módon is kifejezhető, mint a HbO és HbR standard deviációinak hányadosa (124).

$$\alpha = \beta = \sqrt{\frac{\sum HbO^2}{\sum HbR^2}} = \frac{std(HbO)}{std(HbR)} \quad (7)$$

Ezzel az egyszerűsítéssel a korrigált, valódi oxy- és deoxyhemoglobin értékeket a következőképpen kaphatjuk meg:

$$HbO_0 = \frac{1}{2} (HbO - \alpha \cdot HbR) \quad (8)$$

és

$$HbR_0 = -\frac{1}{\alpha} \cdot HbO_0 \quad (9)$$

A detektált NIRS szignál fenti módszer alapján végzett finomítását Cui és mtsai korreláció alapú jeltisztításnak (Correlation Based Signal Improvement; CBSI) nevezték el (124).

A Cui és mtsai-féle modell alapján a neuronális aktivitással összefüggő NIRS szignál (HbN) a korrigált jelek összegéből megkapható.

$$HbN = HbO_0 + HbR_0 \quad (10)$$

Végül, a korrelált hemodinamikai eseményekhez (pl. CPB hatás) kapcsolódó komponens (HbH) kiszámítható a teljes és a neuronális aktivitásra vonatkoztatott kromofór változás különbségéből, ahol a CPB priming okozta regionális hematokrit ($Ht_{C_{ROI}}$) változást is figyelembe kell venni .

$$HbH = \left(\frac{HbT}{Ht_{C_{ROI}}} \right) - HbN \quad (11)$$

HbT a mért NIRS szignálok összege, $Ht_{C_{ROI}} = 0,69 \cdot Ht_{ca}$ (tissue-to-large arterial hematocrit ratio = 0,69 (129) és Ht_{ca} = central arterial hematocrit). Mivel az intraoperatív bispektrális index (BIS) mérés alapján nem volt különbség a pre-CPB és az on-CPB BIS értékek között (lsd. lent), ezért a CPB okozta hemodilúció, következményes $Ht_{C_{ROI}}$ változás hatását az on-CPB HbH-ra értékének változtatásával kompenzáltuk úgy, hogy a CPB kezdetét közvetlenül megelőző, és az azt követő periódusokban HbN értéke nem változik. Tehát a CPB priming okozta hemodilúció azon reális feltételezésre építve került kompenzációra a HbH on-CPB értékeinek számításakor, hogy az artériás és a szöveti hematokrit gyors csökkenése nem volt szignifikáns hatással a neuronális aktivitásra –lásd: változatlan pre- és on-CPB BIS értékek– változatlanul hagyva a HbN számított on-CPB értékeit.

Ezek alapján,

$$0 = HbR_{(2)} \cdot \alpha^2 + (2HbT_{(1)} - HbO_{(2)} - HbR_{(2)}) \cdot \alpha + HbO_{(2)} \quad (12)$$

Végül a HbN és HbH átlagai az rHb és a HVx számításoknál használt 15 perces 'steady-state' periódusokra lettek kiszámítva.

3.5. A neurokognitív funkció perioperatív változásának vizsgálata

3.5.1. Mini Mental State Examination (MMSE)

Az MMSE az aktuális kognitív funkció, illetve státusz felmérésére szolgáló, széles körben alkalmazott teszt (130). Alkalmos bármely kórállapothoz kapcsolódó kognitív funkciózavar vizsgálatára, alkalmazható klinikai vagy epidemiológiai vizsgálatokban (130). A teszt 10 feladattípusból áll. Az orientáció, a memória és a figyelem vizsgálatára irányulnak az 1-6 feladatok, míg a további 4 feladat a felismerés, a szóbeli és írásbeli utasítások követésének képességét, a mondatleírást és a másolást teszteli. A 10 feladatból elérhető maximális pontszám 30. Vizsgálatunkban (S#2) a következő klasszifikációt használtuk: 28-30 pont normális kognitív funkció, 24-27 pont enyhe kognitív zavar, végül 24 pont alatt szignifikáns kognitív diszfunkció (131). Az egyes csoportok közötti kiinduló kognitív funkció összehasonlításakor $MMSE \geq 2$ pont különbséget tekintettük szignifikánsnak (132, 133).

3.5.2. Trail Making teszt (TMT)

A TMT 1944-től klinikai alkalmazásban lévő neurokognitív teszt (134). A két próbából álló teszt a szelektív figyelem, a kognitív flexibilitás, a pszichomotoros sebesség, a feladat váltás, az organizált vizuális keresés és a végrehajtó funkciók megfelelőségét vizsgálja (134). Az 'A' próba során 25 db véletlenszerűen elszórt számkarikát kell összekötni egy vonallal, míg a 'B' teszt nagyon hasonló feladatként váltakozva számok és betűk helyes sorrendjét kell tartani (134). A próba értékelése a helyes megoldásig eltelt idő alapján történik (134). Az egyes normatív értékeket nemtől függetlenül az életkor és az iskolázottság jelentősen befolyásolja (134).

3.5.3. Digit Symbol teszt (DST)

A DST egyike az információfeldolgozás komplex folyamatának sebességét vizsgáló legfontosabb teszteknek (135). Az időre végzett feladat (120 mp) során egy megadott kulcs segítségével szimbólumokhoz párosított számokat kell átvezetni a feladatsorba, lehetőség szerint a legtöbbet a megadott idő intervallum alatt (135). A teszt fontos

kognitív képességeket érint, mint a pszichomotoros sebesség, kódolási képesség, rövid távú memória, tartós figyelem és a vizuál-motoros koordináció.

3.5.4. Stroop Color and Word Teszt

A Stroop Color and Word Teszt experimentális és klinikai környezetben gyakran alkalmazott neurokognitív teszt (136). Vizsgálatunkban (S#2) a Golden által 1978-ban továbbfejlesztett, egyben leggyakrabban használt tesztet alkalmaztuk. A vizsgálat három részből áll össze, minden feladat 45 másodpercig tart. Az első részben a vizsgálati alany indifferens színnel (fekete) felírt alapszín neveket olvas fel maximális gyorsasággal (Stroop Word teszt). A második részben a random sorrendben megjelenített alapszíneket kell maximális gyorsasággal felolvasni (Stroop color teszt). Míg a harmadik rész során az alapszínnek neveit attól eltérő színnel írjuk fel random sorrendben. Ekkor a vizsgálati alanynak az ábrázolt színeket kell hangosan felolvasnia (nem a leírt színeket) maximális sebességgel (Stroop color-word teszt; interferencia vizsgálat) (136). A teszt a kognitív interferencia gátlásának képessége vizsgálatán túl egyéb fontos kognitív funkciókat is vizsgál, mint a figyelem, az információ feldolgozási sebesség, a kognitív flexibilitás és a munka memória (136).

3.6. A depresszió és a szorongás perioperatív vizsgálata

3.6.1. Beck Depression Inventory (BDI)

A BDI-t a depresszió tüneteit és súlyosságát méri fel és önjellemző formája széles körben használatos klinikai és experimentális környezetben (137). A 21 tételt tartalmazó kérdőív –melyet a vizsgálatunkban is (S#2) használtunk– a depresszió affektív, kognitív, motivációs és szomatikus összetevőit értékeli négy pontos (0-3) intenzitási skálán (137). A 0-63 pontot tartalmazó skála az alábbiak szerint klasszifikálható: < 10 pont nincs vagy minimális depresszió; 10-18 pont enyhe depresszió; 19-29 pont közepsúlyos depresszió; > 30 pont súlyos depresszió (137). Az önjellemző kérdőív magyar nyelvű adaptálását és validációját Kopp és mtsai végezték (138).

3.6.2. State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

A STAI, az előző tesztekhez hasonlóan, gyakran használt önjellemző kérdőív a szorongás erősségének mérésére, mely képes differenciálni a pillanatnyi szorongást és a szorongásra való hajlamot (139). A 40 tételből álló kérdőív első része (1-20) az állapot-szorongást, míg második része (21-40) a vonás-szorongást vizsgálja 4 pontos (1-4) intenzitás skálán (139). A 20-80 pontot elérő skálán a ≥ 40 pont, illetve idős populációban ≥ 55 pont reprezentál klinikailag jelentős állapot-szorongást (139). A vonás-szorongás tekintetében a normatív populáció eredményétől való eltérést értékeljük (139). A STAI kérdőív magyar nyelvű adaptálását és validációját Sipos és mtsai végezték el (140).

3.7. A neuropszichológiai vizsgálat perioperatív protokollja (S#2)

A neurokognitív és a hangulati állapot felmérésére szolgáló tesztek a szívműtét előtti napon, majd a posztoperatív 7. napon végeztük el a betegeknél. A BDI csak a műtét előtti napon volt vizsgálva. A normatív kontroll csoport alanyainál ugyanazokat a neurokognitív tesztek tartalmazó vizsgálatokat végeztük el 7 nap különbséggel (teszt-reteszt). A neuropszichológiai felméréseket a szívsebészeti osztálytól szeparált, a célra kijelölt helységben végeztük klinikai szakpszichológus bevonásával, aki a vizsgált alanyok posztoperatív gyulladási státuszát nem ismerte.

3.8. A gyulladási markerek perioperatív követése

Vizsgálatainkban (S#2 és S#3) a perioperatív inflammáció követésére és annak jellemzéséhez PCT, CRP szintek és fehérvérsejt szám (WBC) meghatározását végeztük (113, 114). A gyulladási markerek méréséhez a betegektől hat, előre meghatározott időpontban vénás vért vettünk (közvetlenül műtét előtt, 1-5 posztoperatív napokon, naponta) (113, 114). A vérmintákat a PCT vizsgálatához electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys BRAHMS PCT, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), míg a CRP vizsgálatához enhanced turbidimetric assay (COBAS INTEGRA C-Reactive Protein Latex, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) technikával analizáltuk (113, 114). A PCT $> 0,5 \mu\text{g/l}$ és a CRP $> 5,0 \text{ mg/l}$ értékeit vizsgálatainkban emelkedettnek tekintettük (113, 114). A posztoperatív gyulladási válasz nagyságának

definiálásához a posztoperatív első napon mért PCT értéket használtuk (113). Így a $PCT1 \leq 0,5 \mu\text{g/l}$ kritériumba tartozó betegeket az alacsony gyulladáshoz tartozó csoportba, míg a $PCT1 > 0,5 \mu\text{g/l}$ értékeket mutató betegeket a magas gyulladáshoz tartozó csoportba allokáltuk (113).

3.9. Az S100 Béta biomarker perioperatív követése (S#1)

A CPB műtét során fellépő esetleges neuro-gliális károsodás kimutatásához S100 Béta biomarker (S100B) követést használtunk. A betegektől 4, előre meghatározott időpontban (közvetlenül az anesztézia indukciója előtt; műtét után 6, 24 és 48 órával) vénás vért vettünk. A vérmintákat quantitative chemiluminescent immunoassay (LIAISON® S100, DiaSorin S.p.A., Italy, detektációs limit $< 0,02 \mu\text{g/l}$) technikával dolgoztuk fel és analizáltuk. Az S100B patológiás felszabadulásának definiálásához a posztoperatív 48 óránál mért koncentráció $> 0,2 \mu\text{g/l}$ kritériumot alkalmaztuk (141).

3.10. Intraoperatív citokin hemoadszorpció

Az extrakorporális citokin hemoadszorpció (HA) egy új, nem farmakológiai technológia, mely effektíven távolítja el a vérből a keringő közepes molekulású pro- és anti-inflammatórikus citokineket, kemokineket (TNF- α , IL-1 β , IL-6 és IL-10) és számos vazóaktív ágenszt 55 kDA-ig (142-145). Korábbi állatkísérletes tanulmányok demonstrálták a citokin HA eredményességét a hemodinamikai stabilitás és a kimenetel tekintetében súlyos szepszis esetén (142, 144). Humán klinikai adatok alapján szeptikus sokk vagy CPB asszociált súlyos SIRS kezelésekor sikerült igazolni jelentős hemodinamikai javulást és a vazokonstriktorok redukcióját lehetett elérni citokin HA alkalmazásakor (146-150). Az eddigi vizsgálatok a CytoSorb kezeléssel összefüggő mellékhatást nem írtak le több, mint 23000 humán kezelés (5000 szívsebészeti) után. Ugyanígy, ismert kontraindikációja a CytoSorb kezelésnek jelenleg nincs.

Vizsgálatunkban (S#3) pre-emptív, egy ciklusú, folyamatos citokin HA-t végeztünk a CPB alatt (114). A citokin HA kezeléshez CytoSorb™-ot (CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, USA), egy CE Mark tanúsítvánnyal rendelkező, biokompatibilis citokin adszorbert használtunk (114). A 300 ml-es CytoSorb™ cartridge-ot a CPB

oxigenátor után pozícionáltuk a CPB körbe egy speciális leágazással, hogy az aktuálisan elérhető maximális áramlást biztosítsuk az adszorber számára (114). A CytoSorb™-on keresztüli becsült áramlás 400 ml/perc és 500 ml/perc között volt, függően a CPB-on individuálisan –a beteg paramétereinek megfelelően– beállított perctérfogat értéktől (114).

A betegek szelekciója intraoperatív, pre-emptív CytoSorb™ kezelésre szakértői döntésen alapult (arbitrális szelekció). Azok az ESHF betegek kaptak magasabb prioritást CytoSorb™ kezelésre, akiknél a HTx-et megelőzően már egy vagy több krónikus szervi diszfunkciót és/vagy rosszabb funkcionális státuszt igazoltak, előrevetítve ezzel egy jelentős rizikót súlyos VS kialakulására a perioperatív időszakban (114).

3.11. Statisztikai módszerek

3.11.1. Leíró statisztika

A folytonos változók normalitás vizsgálatát Shapiro-Wilk teszttel végeztük (S#1-3). A leíró statisztikát normál eloszlású adatsoroknál átlag \pm standard deviációval (SD), nem normál eloszlású adatsorok esetében medián és az interquartilis range-el (IQR) prezentáltuk.

3.11.2. Egyváltozós elemzések

A folytonos változók csoport átlagait vagy mediánjait normál eloszlás esetén kétmintás *t*-próbával, nem normál eloszlás fennállásakor Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze két csoport esetén (S#1-3). Kettőnél több csoport analíziséhez a one-way ANOVA vagy a Kruskal Wallis tesztet használtuk az adatsor normalitásának megfelelően (S#1). A one-way ANOVA-hoz a Bonferroni vagy a Games-Howell post-hoc tesztet végeztük el attól függően, hogy a csoportok szórásának homogenitása eltért-e egymástól a Levene-teszt alapján. A Kategorikus változóknál az obszervált gyakoriságok közötti különbséget χ^2 teszt, cellánként kevesebb, mint öt adat esetében Fischer-féle egzakt teszt segítségével elemeztük (S#2-3).

3.11.3. Többváltozós elemzések

A korreláció analízist normál eloszlású adatsor esetében Pearson-teszttel, nem normál eloszlású adatsornál Spearman-teszttel végeztük (S#1-3). A S#3-ban a másodlagos végpontok independent rizikó faktorainak meghatározásához binomiális logisztikus regressziót végeztünk, step forward likelihood ratio metódus alkalmazásával.

3.11.4. Reliable Change Index modified for practice (RCIp)

A S#2-ban a neurokognitív teszteken nyújtott teljesítmény változásának megítéléséhez, egy arbitrális kritérium rendszer felállítása helyett, statisztikai alapú értékelést alkalmaztunk, melyhez az RCIp Z score számítást végeztük el (151). A statisztikai változás kalkulációja előtt a normatív kontroll csoport és a szívsebészeti vizsgálati csoport összes mérési eredményét begyűjtöttük. Ezt követően az alábbi számítások szerint jártunk el; (1)-(3) egyenlet.

$$RCIp\ Z\ score = \frac{(X_2 - X_1) - Practice\ effect}{SE_{diff}} \quad (1)$$

X_2 a szívsebészeti betegek posztoperatív, míg az X_1 a preoperatív teszt pontja. A tanulási effektust (*Practice effect*) a normatív kontroll alanyok teszt-reteszt átlag változásából számítottuk ki (151).

$$SE_{diff} = \sqrt{2(SE_m)^2} \quad (2)$$

$$SE_m = SD_1[\sqrt{1 - r_{xx}}] \quad (3)$$

Az r_{xx} a teszt-reteszt megbízhatósági koefficiens, az SD_1 a normatív alanyoknál mért teszt alap eredmények SD-je, az SE_m a standard error of measurement és az SE_{diff} a

standard error of the differences. A két utóbbi változót szintén a normatív alanyok adataiból számítottuk (151).

Az egyes neurokognitív teszteknel kalkulált RCIp Z score-t a $\geq \pm 1,96$ ($\alpha = 0,05$) érték esetén tekintettük szignifikáns eltérésnek a kiinduló eredményhez viszonyítva. A POCD kritériumaként a legalább két neurokognitív tesztnél igazolt szignifikáns negatív eltérést határoztuk meg (152).

3.11.5. Becsült részvételi valószínűségeen alapuló párosítás (Propensity-score matching analízis; PSM)

A randomizált kontrollált vizsgálatokkal ellentétben, melyek biztosítják, hogy a vizsgálatba bevont kezelt és kontroll betegek alap karakterisztikája ne különbözzön szignifikánsan, az obszervációs vizsgálatoknál a kezelt és nem kezelt alanyok gyakran szisztematikusan különböznek az alap karakterisztika tekintetében (153). Ezért ahhoz, hogy egy kezelés hatékonysága becsülhető legyen ilyen mintában is olyan statisztikai módszert kell alkalmazni, amelyik kezelni tudja a szisztematikusan különbözőségeket a két csoport között (153). A propensity-score (PS) statisztikai módszerének kidolgozása Rosenbaum és Rubin nevéhez fűződik (154). A PS egy előre megadott kovariánsokkal végzett logisztikus regresszió és valószínűség számítás segítségével kalkulált esélyhányados logaritmus, mely kifejezi, hogy egy alany mekkora eséllyel kaphatna kezelést a kontroll csoportban (153, 155). A PS alapján párosíthatók a betegek (propensity-score matching; PSM) és egy olyan új minta jön létre, melyben a kovariánsok eloszlása hasonló lesz (153, 155). A párosítás kritériuma alaphelyzetben, hogy az egy párba tartozó alanyok (kontroll és kezelt) PS-ja közötti különbség nem haladhatja meg az aktuális PS-ok SD-jének 25%-át (kaliper: 0,25) (153, 155). Ha szűkítjük a kalipert, akkor egymáshoz képest nagyon hasonló alanyokat párosítunk a kontroll és a kezelt csoportban (153, 155). Ezzel azonban megnő az esélye annak, hogy kis elemszámú minta jön létre, ami pedig növelni fogja a becsült kezelési effektus varianciáját (153). Ugyanez a végeredmény állhat elő, ha 0,25 fölé visszük a kalipert. Míg a párok száma maximalizálódik, az egymástól távol elhelyezkedő párok aránya is emelkedik a PSM mintában, ami szintén kedvezőtlenül befolyásolja a kezelési effektus varianciáját (153). Bár egységes ajánlás még nincs érvényben a kaliper optimális értékét illetően, egyes szimulációs vizsgálatok (Monte

Carlo szimuláció) alapján valószínűsíthető, hogy a 0,2-0,25 közötti kaliper érték mellett maximalizálható a PSM minta úgy, hogy a legkedvezőbbek legyenek a modell pontatlanságát jellemző paraméterek (bias, mean squared error, Type I error) (153, 155).

A PSM fő célja, hogy a non-matched mintához képest az alap karakterisztika által magába foglalt kovariánsok balansa javuljon, kiegyensúlyozottá váljon. Ezért a PSM minta létrehozása után alapvető lépés a balansz diagnosztika (153). Ennek leggyakrabban használt két kvantitatív paramétere a standardizált különbség (*standardized differences*) és a többváltozós imbalance mérés (*multivariate imbalance measure, L_I*) (153). A standardizált különbség az egyes kovariánsokra meghatározható érték, és minél kisebb az értéke, annál optimálisabb a PSM modell (153). Elegendően nagy mintában értéke általában 0,1-nél kisebb, azonban a maximális tolerancia érték 0,25, ha közepes vagy kisméretű PSM mintában a variancia miatt nem érhető el ez a cél (153). Az L_I a PSM minta globális balanszát reprezentáló faktor (156, 157). Teoretikusan az $L_I = 0$ fejezné ki a PSM modell tökéletes balanszát és $L_I = 1$ igazolná a kovariánsok multidimenzionális hisztogramjainak teljes szeparáltságát (156, 157). Az L_I értékére jelenleg még nincs ajánlás, értéke csökken, ha a globális balansz javul (156, 157).

A S#3-ban a PSM modellhez az '1:1 match', 'nearest neighbor' párosítást és 0,2-es kalipert alkalmaztunk. A kovariánsok balanszának javulását a standardizált különbség és az L_I faktor meghatározásával ellenőriztük (114).

4. Eredmények

4.1. Az agyi regionális hemodinamika és oxigenizáció változásának vizsgálata normotenzív CPB műtéteknél (első vizsgálat)

Az első vizsgálatunkba összesen 20 beteget vontunk be. Az adatok szűrése és minőségi kontrollja után 14 beteg adatai kerültek végső analízisre beleértve az $ABP(t)/\Delta HbT(t)$ koherenciát, a $HVx(t)$, az $rHb(t)$, a HbN, a HbH paraméterek és az S100B változásait. A vizsgálati alanyok életkora 66 ± 9 év volt és a nemek megoszlása megegyezett (hét nő és hét férfi). A vizsgált betegek alap karakterisztikáját és a CPB alatti klinikai paramétereit a **2.** és a **3. táblázat** foglalja össze. A műtét alatt mért NIRS paraméterek egy alanyból származó reprezentatív idősorait a **1. ábra** mutatja be.

2. táblázat *A betegek alap karakterisztikája és a szívűtétek jellemző adatai*

Kovariánsok	Összes beteg (n=14)
<i>Életkor (év)</i>	66 ± 9^a
<i>Nem (férfi/nő)</i>	7 / 7
<i>Body mass index (kg/m²)</i>	$28,6 \pm 4,2^a$
<i>Társbetegségek</i>	
<i>Hipertónia</i>	13
<i>Diabetes mellitus</i>	7
<i>Krónikus obstruktív tüdőbetegség</i>	6
<i>Aktív dohányzó</i>	3
<i>Perifériás érbetegség</i>	4
<i>Artéria carotis interna sztenózis</i>	1
<i>Krónikus szívelégtelenség</i>	3
<i>Korábbi TIA</i>	0

<i>Bal karma ejekciós frakció: 35-50%</i>	2
<i>Bal karma ejekciós frakció: > 50%</i>	12
<i>Műtét típusa</i>	
<i>CABG</i>	6
<i>AVR</i>	5
<i>MVR vagy MV plasztika</i>	2
<i>MV plasztika + TV plasztika</i>	1
<i>Cardiopulmonalis bypass idő (perc)</i>	103,0 ± 34,0 ^a
<i>Vörösvérsejt koncentrárum transzfúzió</i>	1 ^b

A feltüntetett adatok a betegek számát jelölik, ha külön nincs indikálva. ^aÁtlag ± SD; TIA = Tranzitórikus iszkémiás attack; CABG = coronary artery bypass graft; AVR = aorta billentyű beültetés; MVR = mitrális billentyű beültetés; MV = mitralis billentyű; TV = tricuspidalis billentyű; ^bA 14-ből 1 beteg részesült 2 egység vörösvérsejt koncentrárum transzfúziójában post-CPB.

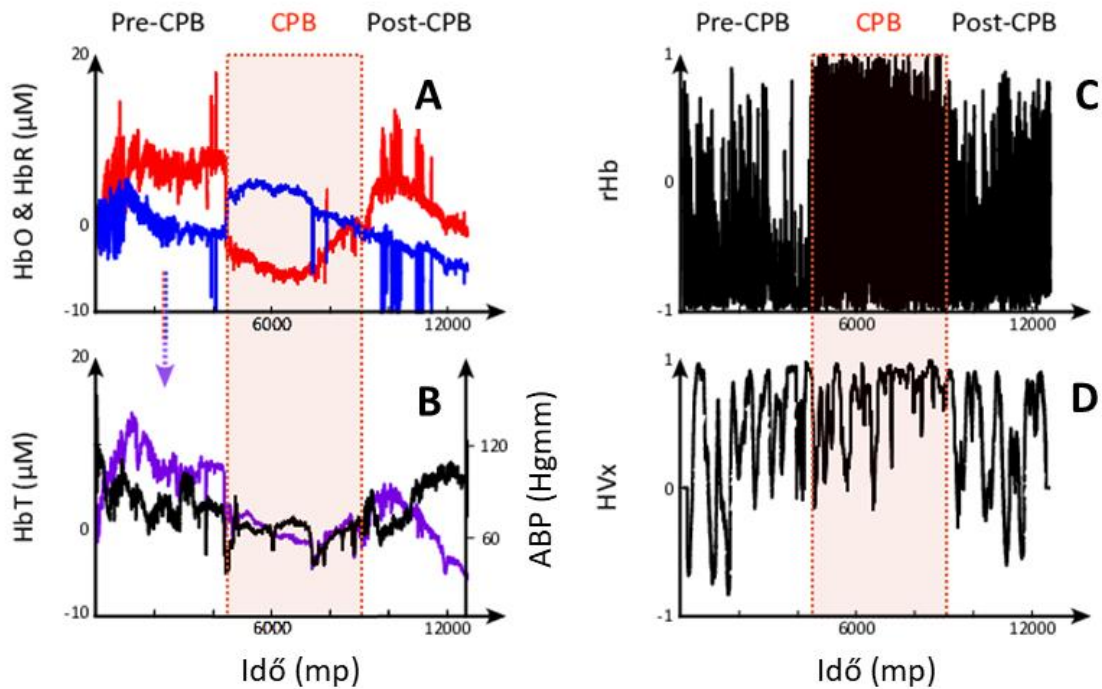
3. táblázat *Klinikai paraméterek cardiopulmonalis bypass alatt*

Mért paraméter	Eredmények
<i>Bispektrális index</i>	44,7 ± 5,4
<i>Artériás középnyomás (Hgmm)</i>	72,0 ± 9,9
<i>Nasopharyngealis hőmérséklet (°C)</i>	34,1 [32,6-34,4]
<i>pH</i>	7,44 ± 0,05
<i>PaO₂ (Hgmm)</i>	260,6 ± 51,0
<i>PaCO₂ (Hgmm)</i>	35,5 [33,5-41,1]
<i>SvO₂ (%)</i>	70,3 ± 4,5

Hemoglobin (g/dl)

9,4 ± 1,5

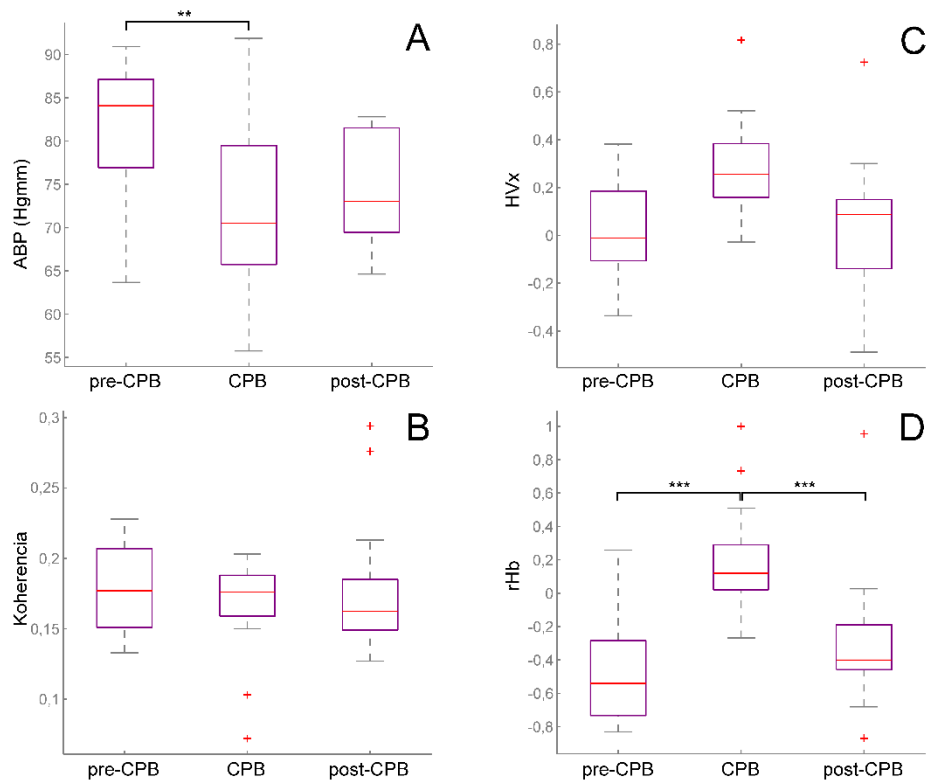
Az eredmények átlag ± SD vagy medián és interquartilis range-ként vannak feltüntetve; SvO₂ = kevert vénás oxigén szaturáció.



1. ábra A nyers és számított NIRS paraméterek egy alanyból származó reprezentatív idősorai szívműtét alatt. [Panel A és B]: A nyers regionális NIRS szignálok, az oxyhemoglobin ($\Delta\text{HbO}(t)$; vörös), a deoxyhemoglobin ($\Delta\text{HbR}(t)$; kék) és összegük a teljes hemoglobin tartalom ($\Delta\text{HbT}(t)$; fekete) relatív koncentrációjának változása. A CPB periódusát kiemeltük. A $\Delta\text{HbO}(t)$ és $\Delta\text{HbR}(t)$ inverz időszora a regionális perfúzió jelentős megváltozását mutatja CPB alatt. [Panel C]: A regionális kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens ($r\text{Hb}(t)$) időbeli változása. [Panel D]: A regionális vértartalom index ($\text{HVx}(t)$) időbeli változása.

Az MABP $82,1 \pm 7,7$ Hgmm-ről $72,0 \pm 9,90$ Hgmm-re csökkent ($p = 0,007$) on-CPB és ugyanebben a tartományban maradt CPB után is ($73,9 \pm 6,6$ Hgmm) (**2. ábra**). Az

ABP(t) és a $\Delta\text{HbT}(t)$ idősorának koherenciája minden periódusban az alacsony tartományban volt ($0,18 \pm 0,03$ pre-CPB, $0,16 \pm 0,04$ on-CPB, $0,18 \pm 0,05$ post-CPB, $p = 0,544$) igazolva a feltételezést, hogy a rögzített NIRS jelek dominálón a ROI-ra vonatkozó hemodinamikát reprezentálják. Az átlag HbN(t) stabil volt a szívűtét három fázisa során ($0,13$ (-0,44-0,76) pre-CPB, $0,08$ (-1,23-1,56) on-CPB és $-0,39$ (-2,06-0,44) post-CPB $p = 0,533$). Az átlag HbH(t) szintén nem mutatott szignifikáns változást a periódusok között (pre-CPB: $-0,31$ (-2,20-1,50) vs on-CPB: $-0,95$ (-3,83-0,41) és post-CPB: $0,31$ (-1,10-1,97), $p = 0,305$).



2. ábra A szívűtét három fázisának jellemzése a leíró statisztika vetületében. [Panel A]: Artériás középnyomás, [Panel B]: ABP(t) és $\Delta\text{HbT}(t)$ spektrumok koherenciája, [Panel C]: Átlag regionális vértartalom index (HVx), [Panel D]: Átlag kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens (rHb). $n = 14$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ANOVA, Bonferroni post-hoc teszt. A koherenciát az artériás nyomás spectrum és a HbT spektrumok frekvencia doménjei között számítottuk.

A normotenzív CPB drámaian változtatta meg az rHb-karakterisztikát. Ennek megfelelően rHb(*t*) antikorreálált tartományban volt pre-CPB ($-0,45 \pm 0,30$), a CPB alatt korreálttá vált ($0,20 \pm 0,34$, $p < 0,001$), majd post-CPB visszatért az antikorreálált tartományba ($-0,29 \pm 0,42$, $p = 0,003$). Az átlag rHb(*t*) nem mutatott kapcsolatot a hemoglobinnal, a T_{np} vagy a metabolikus faktorokkal (**4. táblázat**).

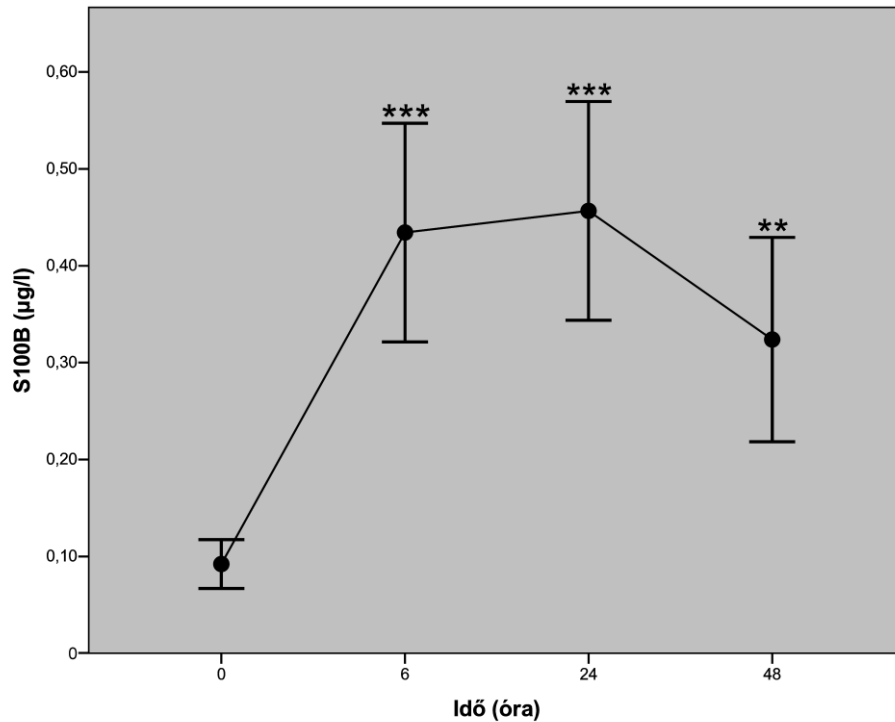
4. táblázat Az rHb(*t*) és az intraoperatív élettani paraméterek kapcsolata CPB alatt

Paraméterek	Átlag rHb(<i>t</i>) on-CPB	
Hemoglobin	$r^2 = 0,04$	$p = 0,51$
SvO ₂	$r^2 = 0,23$	$p = 0,08$
pH	$r^2 = 0,07$	$p = 0,37$
PaO ₂	$r^2 = 0,09$	$p = 0,30$
PaCO ₂	$r^2 = 0,18$	$p = 0,12$
T_{np}	$r^2 = 0,03$	$p = 0,56$

Átlag rHb(*t*) = átlag HbO/HbR kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens; SvO₂ = kevert vénás oxigén szaturáció; T_{np} = nasopharyngealis hőmérséklet

Az átlag HVx(*t*)-et korreálalt tendencia jellemezte on-CPB a pre-CPB értékekhez képest ($0,06 \pm 0,24$ vs $0,30 \pm 0,26$, $p = 0,056$) (**2. ábra**). A 14-ből 5 betegnél (35%) detektáltunk a HVx(*t*) $\geq 0,4$ tartományba eső pozitív extrém értékeket on-CPB. Az rHb(*t*), a HbN(*t*), a HbH(*t*), a HVx(*t*) és az MABP átlagai nem mutattak különbséget az egyes nemekben.

A szérumban S100B szignifikáns mértékben emelkedett a posztoperatív 6-, 24- és 48 órában a preoperatív értékkel összehasonlítva (**3. ábra**). Az S100B szint dinamikája hasonló volt a két nemben és értékei nem mutattak korrelációt az on-CPB átlag rHb(*t*), HVx(*t*), HbN, HbH értékekkel a kohorszban.



3. ábra S100B szérumszintjei a posztoperatív periódusban. Az error bar a 95%-os konfidencia intervallumot jelöli. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; ANOVA, Games-Howel post-hoc teszt. 14-ből 10 betegnél (71%) mértünk S100B $> 0,2 \mu\text{g/l}$ koncentrációt a posztoperatív 48. óránál.

4.2. A POCD és a perioperatív gyulladási válasz összefüggésének vizsgálata normotenzív CPB műtéteknél (második vizsgálat)

Második vizsgálatunkba hetvennégy, 68 ± 6 év átlag életkorú alanyt vontunk be. Az alap karakterisztika kovariánsait és a perioperatív időszak paramétereit az **5.** és a **6. táblázat** összegzi. Az összehasonlító elemzések alapján a normatív kontrollok ($n = 32$) és a szívsebészeti csoport betegei ($n = 42$) hasonlóak voltak az alap karakterisztikában beleértve az életkort, a nemek megoszlását és az iskolázottságot (**5. táblázat**). A normatív kontroll csoport alanyainak teszt-reteszt adatait, melyeket az RCIp Z score-ok számításaihoz használtunk fel, a **7. táblázat** foglalja össze. Az egyes neurokognitív teszteknel erős teszt-reteszt megfelelést találtunk 0,60 és 0,84 közötti megbízhatósági koefficiens értékekkel. Az öt alkalmazott neurokognitív teszt közül egy nem volt szenzitív a tanulásra (TMB).

5. táblázat *A szívsebészeti populáció és a normatív kontroll csoport alap neurokognitív és szociális karakterisztikája*

	Normatív kontroll csoport	Szívsebészeti csoport	p
	(n = 32)	(n=42)	
<i>Életkor (év)</i>	68 ± 7	69 ± 6	0,6 ^a
<i>Nem (n) Nő / Ffi</i>	18 / 14	20 / 22	0,5 ^b
<i>Iskolázottság (év)</i>	14 (9-16)	12 (11-12)	0,08 ^c
<i>MMSE (pont)</i>	29 (28-30)	28 (27-28)	>0,05 ^d

Az adatok átlag ± standard deviáció, medián (interquartilis range) és alanyok száma formában vannak megjelenítve. ^a unpaired *t* teszt; ^b χ^2 ; ^c Mann-Whitney U test. MMSE = Mini Mental State Examination. ^d Az *a priori* kritérium alapján az MMSE teszt eredményének ≥ 2 pont különbsége [30, 31] tekinthető szignifikáns eltérésnek az alap kognitív összehasonlításakor. A kiinduló median MMSE pontok hasonlóak voltak a normatív kontroll és a szívsebészeti csoportban, valamint mind a két csoportot a normális kognitív funkció jellemezte.

6. táblázat *Alacsony és magas gyulladási válasz csoportba tartozó betegek alap karakterisztikájának kovariánsai és perioperatív klinikai adatai*

	LIR csoport	HIR csoport	p
	n = 20	n = 22	
<i>Preoperatív paraméterek</i>			
<i>Életkor (év)</i>	68 ± 6	69 ± 7	0,70 ^a
<i>Nem (n) Nő / Ffi</i>	9 / 11	11 / 11	0,77 ^b
<i>Body mass index (kg/m²)</i>	29,4 (24,7-33,0)	27,2 (25,4-28,8)	0,11 ^c
<i>Iskolázottság (év)</i>	11 (11-12)	12 (11-12)	0,14 ^c

<i>BDI (pont)</i>	9 (5,3-14,3)	8,0 (5,0-10,0)	0,26 ^c
<i>STAI-state (pont)</i>	41,9 ± 10,3	41,2 ± 11,4	0,84 ^a
<i>EuroSCORE (%)</i>	3,9 (2,8-5,7)	4,3 (2,7-7,6)	0,51 ^c
<i>HTN (n)</i>	15	14	0,51 ^b
<i>DM (n)</i>	5	6	1,0 ^b
<i>CAD (n)</i>	8	9	1,0 ^b
<i>PVD (n)</i>	3	2	0,66 ^b
<i>COPD (n)</i>	3	4	1,0 ^b
<i>Bal kamrai EF (%)</i>	55 (55-67)	55 (50-60)	0,16 ^c
<i>Kreatinin (μmol/l)</i>	74,3 ± 12,6	84,0 ± 21,9	0,09 ^a
<i>Antihipertenzívumok (n)</i>	15	14	0,51 ^b
<i>Sztatin használat (n)</i>	11	5	0,06 ^b
<i>TAGG terápia (n)</i>	11	6	0,12 ^b
<u><i>Szívműtét típusa</i></u>			
<i>CABG (n)</i>	6	5	0,73 ^b
<i>Egy billentyűt érintő műtét (n)</i>	11	13	1,0 ^b
<i>Kombinált (n)</i>	3	4	1,0 ^b
<u><i>Intraoperatív paraméterek</i></u>			
<i>Aorta lefogási idő (perc)</i>	67 ± 22	64 ± 20	0,66 ^a
<i>CPB idő (perc)</i>	92 ± 23	91 ± 22	0,83 ^a
<i>Visszamelegítési idő (perc)</i>	18 (14-22)	17 (10-21)	0,19 ^c
<i>CPB hőmérséklet (°C)</i>	35,0 (34,7-35,4)	35,2 (34,7-35,5)	0,67 ^c
<i>Műtési idő (perc)</i>	193 ± 27	181 ± 41	0,27 ^a

<i>Bispektrális index</i>	44,3 ± 6,0	43,1 ± 5,6	0,51 ^a
<i>Propofol (mg/kg/ó)</i>	4,1 ± 1,5	4,3 ± 1,3	0,68 ^a
<i>Sufentanyl (µg/kg/ó)</i>	0,27 (0,2-0,35)	0,28 (0,21-0,3)	0,74 ^c

Az eredményeket átlag ± standard deviáció, medián (interquartilis range) és betegszám formában tüntettük fel. ^a unpaired *t* teszt; ^b χ^2 teszt és Fischer's egzakt teszt, ^c Mann-Whitney U teszt. LIR = alacsony gyulladásoos válasz csoport; HIR = magas gyulladásoos válasz csoport; BDI = Beck Depression Inventory; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; HTN = hipertenzió; DM = diabetes mellitus; CAD = koszorúér betegség; PVD = perifériás verőér betegség; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; EF = ejekciós frakció; CABG = aorto-koronáriás bypass graft; CPB = cardiopulmonalis bypass.

7. táblázat *A Reliable Change Index modified for practice (RCIp) normatív kontrollokban mért statisztikai paraméterei*

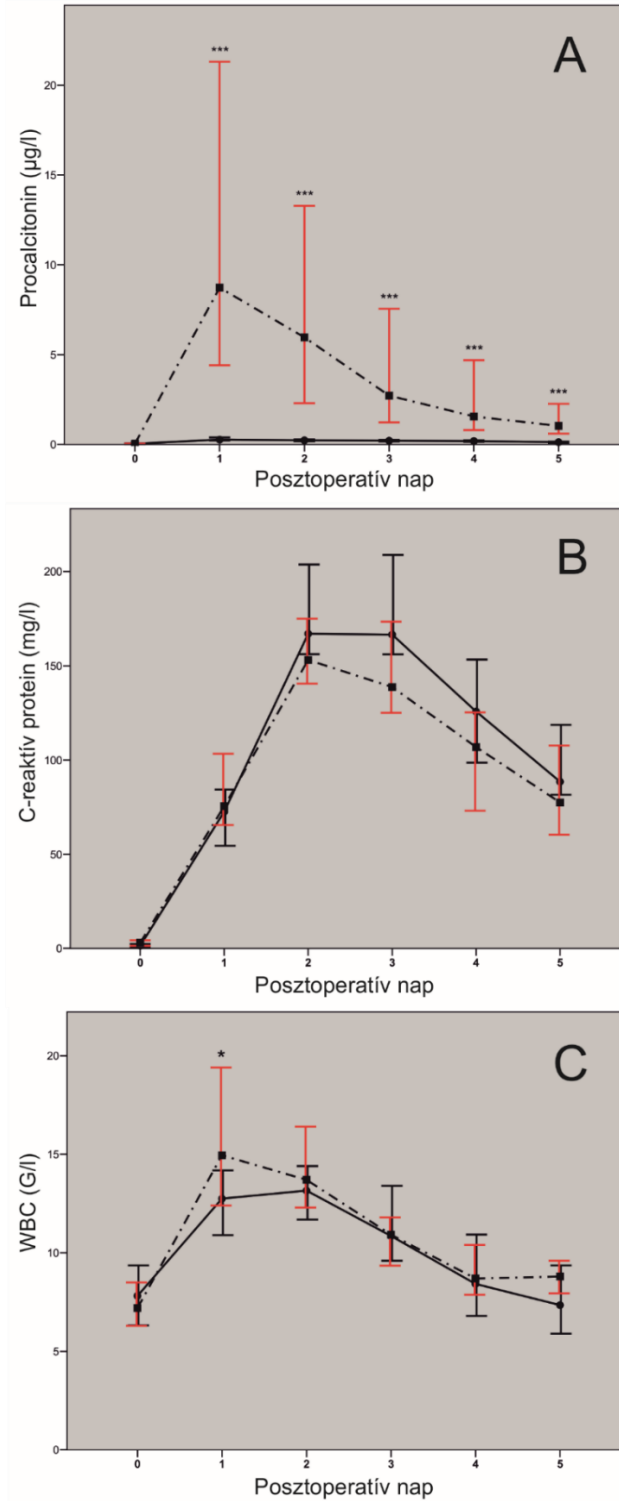
Kognitív teszt	r_{xx}	PE	SE_{diff}
<i>MMSE</i>	0,66	0,5 ^{***}	0,9
<i>TMA</i>	0,71	-7,6 ^{**}	14,0
<i>TMB</i>	0,60	-9,0	29,1
<i>DS</i>	0,81	2,5 [*]	6,1
<i>Stroop W</i>	0,66	1,6 ^{***}	5,7
<i>Stroop C</i>	0,84	3,0 ^{***}	4,8
<i>Stroop CW</i>	0,80	5,1 ^{***}	5,2

r_{xx} = teszt-reteszt megbízhatósági koefficiens; PE = tanulási effektus; SE_{diff} = standard error of the difference. A PE szignifikancia vizsgálatát paired *t* tesztel végeztük. ^{*} $p < 0,05$; ^{**} $p < 0,01$, és ^{***} $p < 0,001$; MMSE = Mini Mental State Examination; TMA = Trail Making Teszt A; TMB = Trail Making Teszt B; DS = Digit Symbol teszt; Stroop W = Stroop word task; Stroop C = Stroop colour task; Stroop CW = Stroop color-word task.

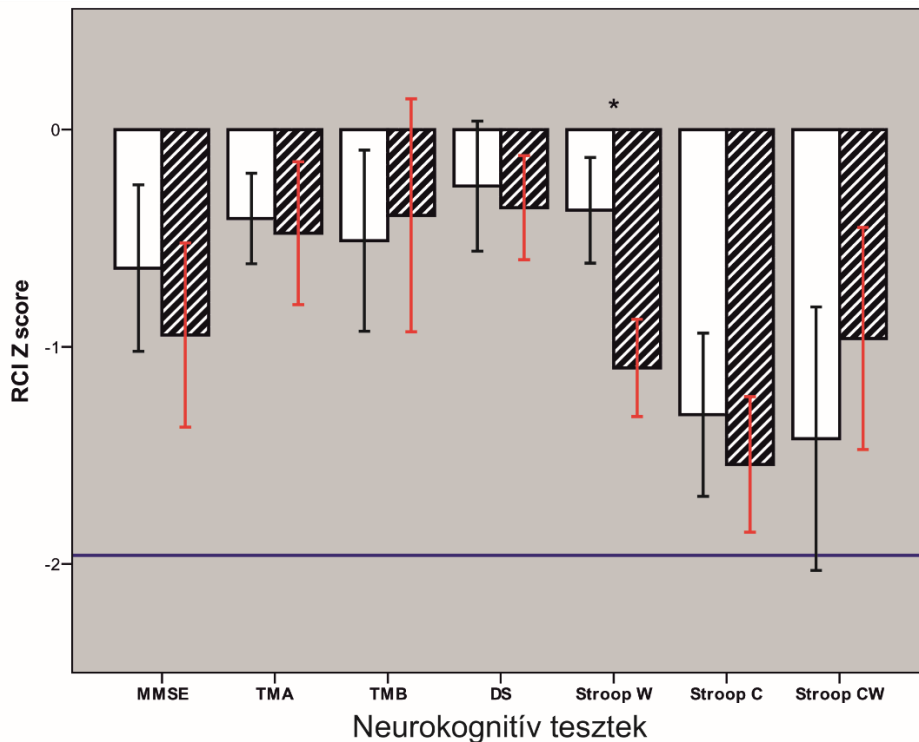
Az *a priori* definíció alapján a szívsebészeti betegeket alacsony gyulladási válasz (LIR, n = 20) és magas gyulladási válasz csoportba (HIR, n = 22) allokáltuk. A HIR csoportban az első posztoperatív napon (POD1) mért PCT csúcs 7,71 (3,90-21,52) µg/l volt, ami a POD5-ra 0,87 (0,48-2,50) µg/l értékre csökkent vissza. Ezzel szemben a LIR csoportban a PCT végig a normál referencia tartományon belül maradt (PCT ≤ 0,5 µg/l) a teljes posztoperatív időszakban és maximális értéke 0,18 (0,11-0,26) µg/l volt (**4A ábra**). A CRP legmagasabb szérumszintjét a POD2 és POD3 között érte el mind a LIR (166,5 (154,6-210,7) mg/l és a HIR csoportban 138,1 (115,5-187,6) mg/l, $p = 0,05$, és a CRP dinamika nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoportban (**4B ábra**). A WBC csúcsa a POD1-on szignifikánsan nagyobb volt a HIR csoportban, mint a LIR csoportban: 15,0 (11,9-19,5) G/L vs 12,8 (10,8-14,5) G/L, $p = 0,012$ (**4C ábra**); és erős korrelációt mutatott a PCT csúcs értékével a HIR csoportban ($r = 0,67$, $p = 0,001$). A PCT és CRP csúcserkéi között nem találtunk korrelációt sem a HIR ($r = 0,10$, $p = 0,67$), sem a LIR ($r = -0,42$, $p = 0,06$) csoportban. A preoperatív sztatin használat, a szívsebészeti műtét komplexitása, az aorta cross-clamp idő és a CPB idő hasonló volt a LIR és a HIR csoportokban (**6. táblázat**).

A szívsebészeti műtéten átesett betegek 74%-ának (n = 31) szignifikánsan csökkent a teljesítménye legalább egy teszten 1 héttel a műtét után az RCIP Z score-ok alapján. A kognitív flexibilitás és kontroll volt a szívűtét iránti legsérülékenyebb funkció a Stroop word-color teszt eredményei szerint. A betegek 38,1%-a szignifikánsan rosszabbul teljesített ezen a teszten a műtét után. A POCD *a priori* definíciója alapján (legalább két neurokognitív tesztenél igazolt szignifikáns negatív eltérés) a 42-ből 15 beteg (35,7%) érte el a POCD kritériumait. A két gyulladási válasz csoportban az RCIP Z score-ok hasonlóak voltak (**5. ábra**). Ebből következik, hogy a POCD gyakorisága a LIR csoportban nem különbözött a HIR csoportban regisztrálttól egy héttel a szívűtét után (7 eset vs 8 eset, $p = 1,0$). A LIR és a HIR csoportok között szintén nem volt különbség a BDI pontokban, a pre- és posztoperatív szorongás szintekben és olyan intraoperatív paraméterekben, mint a CPB idő, a CPB alatti hőmérséklet, a visszamelegítési idő, műteti idő, a BIS értékek, a propofol és a sufentanil igény (6. táblázat). Ugyanígy, a két gyulladási válasz csoportban hasonló lélegeztetési időt (LIR: 5,3 (4,4-8,3) óra vs HIR: 5,7 (3,3-7,9) óra, $p = 0,60$) és morphin igényt (LIR: 0,11 (0-0,2) mg/kg vs HIR: 0,11 (0-0,3) mg/kg, $p = 0,38$) észleltünk a posztoperatív első 24 óra alatt. Nem alakult ki infekció,

sepsis vagy delirium a szívsebészeti betegek között a posztoperatív időszakban. A posztoperatív kimenetel részleteit a **8. táblázat** tartalmazza.



4. ábra A procalcitonin koncentráció (A), a C-reaktív protein koncentráció (B) és a fehérvérsejtszám –WBC- (C) változása a posztoperatív periódus során. A folyamatos vonal az alacsony gyulladási válasz (LIR), a szaggatott vonal a magas gyulladási válasz csoportot reprezentálja. A pontok és az error bar-ok a mediánt és a 95%-os konfidencia intervallumot mutatják. A LIR és a HIR csoportok adott időpontban található szignifikáns különbségét csillaggal jelöltük: *** $p < 0,001$, Mann-Whitney U teszt.



5. ábra A neurokognitív tesztek RCIp Z score-jai. Az alacsony gyulladási válasz csoport Z score átlagait üres oszloppal, a magas gyulladási válasz csoport átlagait sávozott oszloppal jelöltük. Az error bar-ok a standard error of the mean-t reprezentálják. A szignifikáns teljesítménycsökkenés limitjét folyamatos vonallal jelöltük az RCIp Z score = -1,96 értéknél. Csoport szinten egyetlen neurokognitív teszt sem mutatott szignifikáns változást. Az RCIp Z score-ok hasonlóak voltak a két gyulladási csoportban, kivéve a Stroop word tesztet. A szignifikáns különbséget csillaggal jelöltük: * $p < 0,05$. MMSE = Mini Mental State Examination; TMA = Trail Making teszt A; TMB = Trail Making teszt B; DS = Digit Symbol teszt; Stroop W = Stroop word teszt; Stroop C = Stroop colour teszt; and Stroop CW = Stroop color-word teszt.

8. táblázat *A posztoperatív kimenetel paramétereai az alacsony és a magas gyulladáscsoportban*

Kimeneteli paraméter	LIR csoport (n = 20)	HIR csoport (n = 22)	p
<i>Lélegeztetési idő (óra)</i>	5,3 (4,4-8,3)	5,7 (3,3-7,9)	0,6 ^a
<i>Transzfundált betegek (n)</i>	6	6	1,0 ^b
<i>PRC (egység)</i>	0 (0)	0 (0-1)	0,97 ^a
<i>Légzési elégtelenség (n)</i>	3	2	0,66 ^b
<i>Új kezdetű AF(n)</i>	5	4	0,71 ^b
<i>Akut vesekárosodás / AKI (n)</i>	2	5	0,41 ^b
<i>STAI-state (pont)</i>	36,7 ± 8,8	38,2 ± 8,1	0,6 ^c
<i>POCD (n)</i>	7	8	1,0 ^b
<i>ITO kezelési idő (óra)</i>	24 (24-46)	23 (22-60)	0,36 ^a
<i>Kórházi kezelési idő (nap)</i>	10 (8-17)	11 (9-13)	0,88 ^a
<i>Kórházi halálozás (n)</i>	0	0	

Az adatokat medián (interquartilis range), betegszám és átlag ± standard deviáció formátumban tüntettük fel. ^a Mann-Whitney U teszt, ^b χ^2 teszt és Fischer's egzakt teszt, ^c unpaired *t* teszt; LIR = alacsony gyulladáscsoport; HIR = magas gyulladáscsoport; PRC = vörösvérsejt koncentráció; AF = pitvarfibrilláció; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; POCD = posztoperatív kognitív diszfunkció; ITO = intenzív osztály.

4.3. Szívtranszplantáció alatt alkalmazott citokin hemoadszorpció vizsgálata (harmadik vizsgálat)

Harmadik vizsgálatunkba a vizsgálati periódusban történt 91 HTx-ból 84 beteget vontunk be. Öt beteget a 72 órán belüli halál miatt nem vontunk be a kizárási kritériumok alapján, míg további két betegnél re-transzplantáció történt. Az átlagéletkor a vizsgálati

populációban 50 ± 10 év volt és 81%-uk volt férfi. Intraoperatív citokin hemoadszorpciót 24 betegnél (28,6%) alkalmaztunk. A vizsgálati kohorsz alap karakterisztikájának paraméterei és a perioperatív klinikai adatokat a **9. táblázat** foglalja össze.

9. táblázat Beteg karakterisztika és a perioperatív klinikai adatok a kontroll és a citokin hemoadszorpcióval kezelt csoportban

	Kontroll csoport (n = 60)	HA-kezelték (n = 24)	p
<u>Pre-OP változók:</u>			
<i>Életkor (év)</i>	54 (45, 58)	51 (37, 58)	0,685 ^a
<i>FFi nem (n)</i>	47 (78,3%)	21 (87,5%)	0,539 ^b
<i>BMI (kg/m²)</i>	26,6 (24,0, 29,8)	25,4 (22,8, 27,0)	0,081 ^a
<i>DM (n)</i>	10 (16,7%)	4 (16,7%)	1,0 ^b
<i>CRF (n)</i>	15 (25%)	10 (41,7%)	0,182 ^b
<i>Preop, RRT (n)</i>	1	2	0,238 ^b
<i>DCM (n)</i>	59 (98,3%)	24 (100%)	1,0 ^b
<i>PVR (Wood unit)</i>	2,7 ± 1,3	2,9 ± 1,2	0,425 ^c
<i>ACEI (n)</i>	45 (75%)	11 (45,8%)	0,020 ^b
<i>Amiodarone (n)</i>	8 (13,3%)	4 (16,7%)	0,735 ^b
<i>Hb (g/dl)</i>	13,0 ± 2,1	11,4 ± 3,0	0,024 ^c
<i>Htk</i>	0,38 (0,36, 0,43)	0,36 (0,33, 0,48)	0,580 ^a
<i>Kreatinin (μmol/l)</i>	97,0 (83,5, 132,0)	104,0 (83,8, 120,3)	0,939 ^a
<i>Bilirubin (μmol/l)</i>	11,7 (7,5, 18,3)	20,4 (13,4, 28,7)	0,003 ^a
<i>INR</i>	1,5 (1,1, 2,2)	1,4 (1,2, 1,9)	0,719 ^a

<i>Fibrinogen (g/l)</i>	3,7 (2,9, 4,3)	4,1 (3,0, 5,5)	0,169 ^a
<i>CRP (mg/l)</i>	4,2 (1,7, 5,8)	12,6 (3,8, 40,4)	<0,0001 ^a
<i>PCT (µg/l)</i>	0,11 (0,05, 0,12)	0,27 (0,14, 0,27)	<0,0001 ^a
<i>WBC (G/l)</i>	8,3 ± 2,2	8,9 ± 3,3	0,383 ^c
<i>Hosp, HTx-et megelőzően (n)</i>	12 (20%)	13 (54,2%)	0,003 ^b
<i>Inotr, th, HTx-et megelőzően (n)</i>	5 (8,3%)	12 (50%)	<0,0001 ^b
<i>MV HTx-et megelőzően (n)</i>	0	1	0,4 ^b
<i>Pre-HTx MCS (n)</i>	5 (8,3%)	5 (20,8%)	0,140 ^b
<i>Seattle HFS (pont)</i>	83,5 ± 15,0	74,5 ± 16,3	0,017 ^c
<i>IMPACT (pont)</i>	2 (0, 3)	7 (1, 13)	0,001 ^a
<i>HTx HU listáról (n)</i>	7 (11,7%)	10 (41,7%)	0,005 ^b
<u>IOP változók:</u>			
<i>Redo szívűtét (n)</i>	7 (11,7%)	2 (8,4%)	0,272 ^b
<i>Donor életkor (év)</i>	40 ± 10	42 ± 13	0,542 ^c
<i>CIT (perc)</i>	205 (177, 225)	212 (168, 282)	0,362 ^a
<i>CPB (perc)</i>	194 (172, 204)	203 (185, 235)	0,117 ^a
<i>PRC (egység)</i>	1 (0, 2)	3 (0, 4)	0,011 ^a
<i>FFP (egység)</i>	2 (2, 3)	3 (2, 3)	0,153 ^a
<i>Trombocita szuszp, (egység)</i>	12 (12, 16)	12 (12, 16)	0,618 ^a

Az adatokat medián (interquartilis range), betegszám és átlag ± standard deviáció formátumban tüntettük fel. ^a Mann-Whitney U teszt, ^b χ^2 teszt és Fischer's egzakt teszt, ^c

unpaired *t* teszt; HA = hemoadszorpció; Pre-OP = preoperatív; IOP = intraoperatív; BMI = body mass index; DM= diabetes mellitus; CRF= krónikus veseelégtelenség; RRT= vesepótló kezelés; DCM= dilatatív kardiomiopátia; PVR= pulmonalis vaszkuláris rezisztencia; ACEI= angiotenzin-konvertáló-enzim-inhibitor; Hb = hemoglobin; Htk = hematocrit; INR= international normalised ratio; CRP= C-reaktív protein; PCT= procalcitonin; WBC= fehérvérsejt; HTx = szívtranszplantáció; Hosp. = hospitalizáció; Inotr. th. = inotróp terápia; MV = gépi lélegeztetés; Pre-HTx = szívtranszplantációt megelőzően; MCS = mechanikus keringéstámogatás; Seattle HFS = Seattle Heart Failure Score; HU = high urgent; CIT = hideg iszkémiás idő; CPB = cardiopulmonalis bypass; PRC = vörösvérsejt koncentráció; FFP = friss fagyasztott plazma.

A 60 kontroll és 24 HA-kezelt beteg propensity score párosítása 16 betegpárt hozott létre. Az elvégzett balansz diagnosztika alapján a standardizált átlag különbségek minden kovariáns esetében 0,25-nél kisebbek voltak, és az L_1 0,842-ről 0,800-ra csökkent, indikálva a teljes balansz javulását a PSM mintában. A PSM minta adatait a **10. táblázat** mutatja be.

10. táblázat *A beteg karakterisztika és a perioperatív klinikai változók adatai a Propensity Score-párosított mintában*

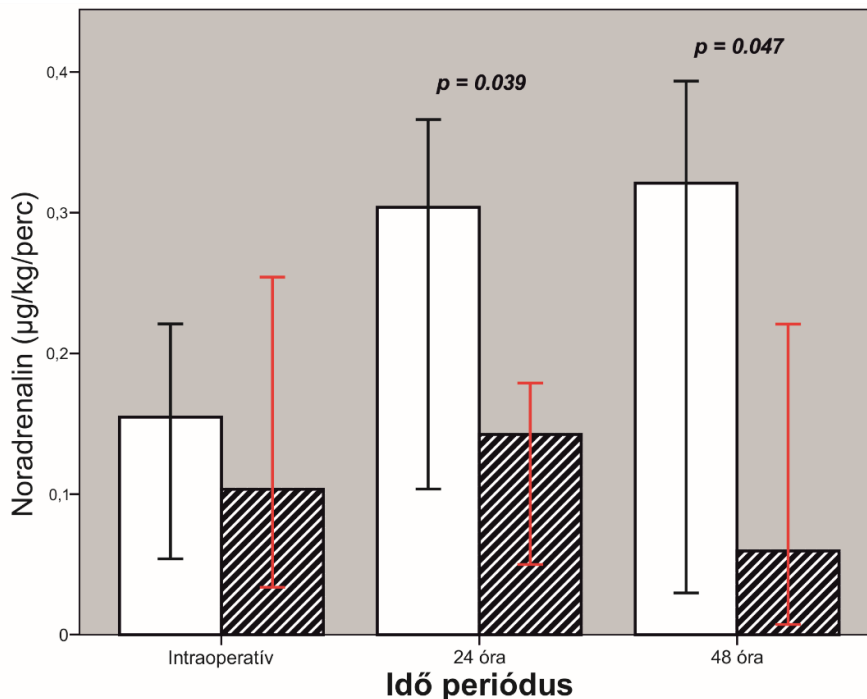
	Kontroll csoport (n = 16)	HA-kezeltek (n = 16)	<i>p</i>
<u>Pre-OP változók:</u>			
<i>Életkor (év)</i>	50 ± 7	51 ± 14	0,762 ^a
<i>Ffi nem (n)</i>	10 (62,5%)	13 (81,3%)	0,433 ^b
<i>BMI (kg/m²)</i>	27,1 ± 4,0	25,3 ± 3,0	0,165 ^a
<i>DM (n)</i>	2 (12,5%)	3 (18,8%)	1,0 ^b
<i>CRF (n)</i>	4 (25%)	5 (31,2%)	1,0 ^b

<i>PVR (Wood unit)</i>	2,6 ± 1,1	2,6 ± 1,0	0,875 ^a
<i>ACEI (n)</i>	10 (62,5%)	7 (43,8%)	0,479 ^b
<i>Amiodarone (n)</i>	3 (18,8%)	3 (18,8%)	1,0 ^b
<i>Hb (g/dl)</i>	13,2 ± 1,9	12,7 ± 2,8	0,525 ^a
<i>Htk</i>	0,42 (0,36, 0,48)	0,40 (0,35, 0,48)	0,635 ^c
<i>Kreatinin (μmol/l)</i>	114,4 ± 44,5	105,9 ± 29,9	0,549 ^a
<i>Bilirubin (μmol/l)</i>	17,6 ± 10,3	20,8 ± 9,0	0,346 ^a
<i>INR</i>	1,8 ± 0,7	1,6 ± 0,5	0,413 ^a
<i>Fibrinogen g/l</i>	4,1 ± 0,6	4,1 ± 1,2	0,921 ^a
<i>CRP mg/l</i>	8,8 ± 5,6	14,7 ± 29,3	0,436 ^a
<i>PCT μg/l</i>	0,2 ± 0,25	0,2 ± 0,09	0,953 ^a
<i>WBC G/l</i>	8,0 ± 1,6	7,9 ± 2,4	0,849 ^a
<i>Hosp, HTx-et megelőzően (n)</i>	5 (31,2%)	5 (31,2%)	1,0 ^b
<i>Inotr, th, HTx-et megelőzően (n)</i>	3 (18,8%)	5 (31,2%)	0,685 ^b
<i>Pre-HTx MCS (n)</i>	2 (12,5%)	1 (6,3%)	1,0 ^b
<u>IOP változók:</u>			
<i>Redo szívműtét (n)</i>	1 (6,3%)	0	0,286 ^b
<i>Donor életkor (év)</i>	39 ± 11	42 ± 12	0,385 ^a
<i>CIT (perc)</i>	227 ± 42	206 ± 51	0,220 ^a
<i>CPB (perc)</i>	211 ± 53	203 ± 32	0,640 ^a
<i>PRC (egység)</i>	1 (0, 2)	2 (0, 4)	0,381 ^c
<i>FFP (egység)</i>	2 (2, 3)	3 (2, 3)	0,752 ^c
<i>Trombocita szuszp, (egység)</i>	15 (12, 16)	12 (12, 16)	0,642 ^c

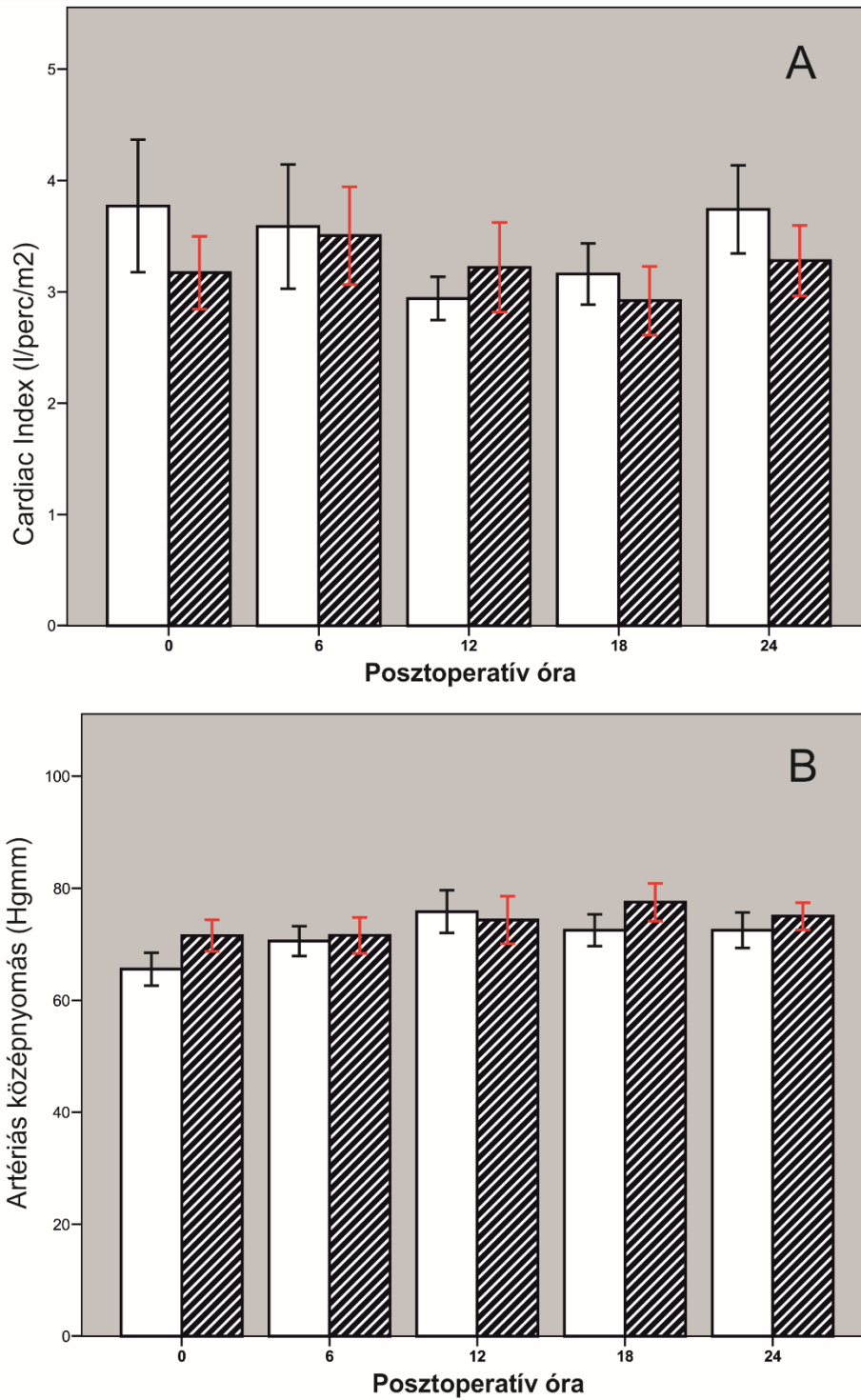
Az adatokat medián (interquartilis range), betegszám és átlag \pm standard deviáció formátumban tüntettük fel. ^a Paired *t* teszt; ^b McNemar teszt; ^c Wilcoxon rank-sum teszt; HA = hemoadszorpció; Pre-OP = preoperatív; IOP = intraoperatív; BMI = body mass index; DM= diabetes mellitus; CRF= krónikus veseelégtelenség; PVR= pulmonalis vaszkuláris rezisztencia; ACEI= angiotenzin-konvertáló-enzim-inhibitor; Hb = hemoglobin; Htk = hematocrit; INR= international normalised ratio; CRP= C-reaktív protein; PCT= procalcitonin; WBC= fehérvérsejt; HTx = szívtranszplantáció; Hosp. = hospitalizáció; Inotr. th. = inotróp terápia; Pre-HTx = szívtranszplantációt megelőzően; MCS = mechanikus keringéstámogatás; CIT = hideg iszkémiás idő; CPB = cardiopulmonalis bypass; PRC = vörösvérsejt koncentrátum; FFP = friss fagyasztott plazma. A ESHF etiológiája minden esetben dilatatív kardiomiopátia volt a PSM mintában.

A noradrenalin $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ és második vazopresszor bevezetésének igénye az első 24 óra alatt definíciót alkalmazva, a VS incidenciája 36,9% volt a teljes kohorszban. A VS gyakorisága jellemzően kisebb volt a HA-kezelt betegekben, mint a kontrollokban (20,8% vs 43,3%, $p = 0,054$). A PSM mintában végzett elemzések alapján, a medián noradrenalin igény hasonló volt a kontroll és a HA-kezelt betegekben a szívtranszplantáció műtéte alatt (0,15 (0,05-0,22) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ vs 0,1 (0,04-0,25) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$, $p = 0,96$). Ezzel szemben, szignifikánsan nagyobb noradrenalin igény jellemezte a kontroll csoportot a posztoperatív első- (0,3 (0,12-0,35) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ vs 0,14 (0,05-0,18) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$, $p = 0,039$) és a második 24 óra (0,32 (0,07-0,38) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ vs 0,06 (0,01-0,2) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$, $p = 0,047$) során, mint a HA-kezelt csoportot (**6. ábra**). A másodikként bevezetett vazopresszor, a terlipressin intraoperatív (kontroll: 0 (0-0,24) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$ vs HA-kezelt: 0 (0-0,3) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$, $p = 0,94$) és az első poszt-HTx 24 óra alatti dózisa (kontroll: 0,7 (0,05-0,8) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$ vs HA-kezelt: 0 (0-0,6) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$, $p = 0,16$) nem különbözött a két csoportban. A második posztoperatív napon azonban a HA-kezelt betegek terlipressin igénye tendenciájában kevesebb volt, mint a kontrolloké (HA-kezelt: 0 (0-0,4) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$ vs 0,7 (0,05-1,2) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{óra}$, $p = 0,06$). A vazopresszor (kontroll: 5 (2-11) nap vs HA-kezelt: 4 (2-5) nap, $p = 1,0$) és a pozitív inotróp terápia (kontroll: 12 (8-19) nap vs HA-kezelt: 8 (6-9) nap, $p = 0,80$) medián időtartama megegyezett a két csoportban. Az elsődleges hemodinamikai paraméterek nem mutattak különbséget a

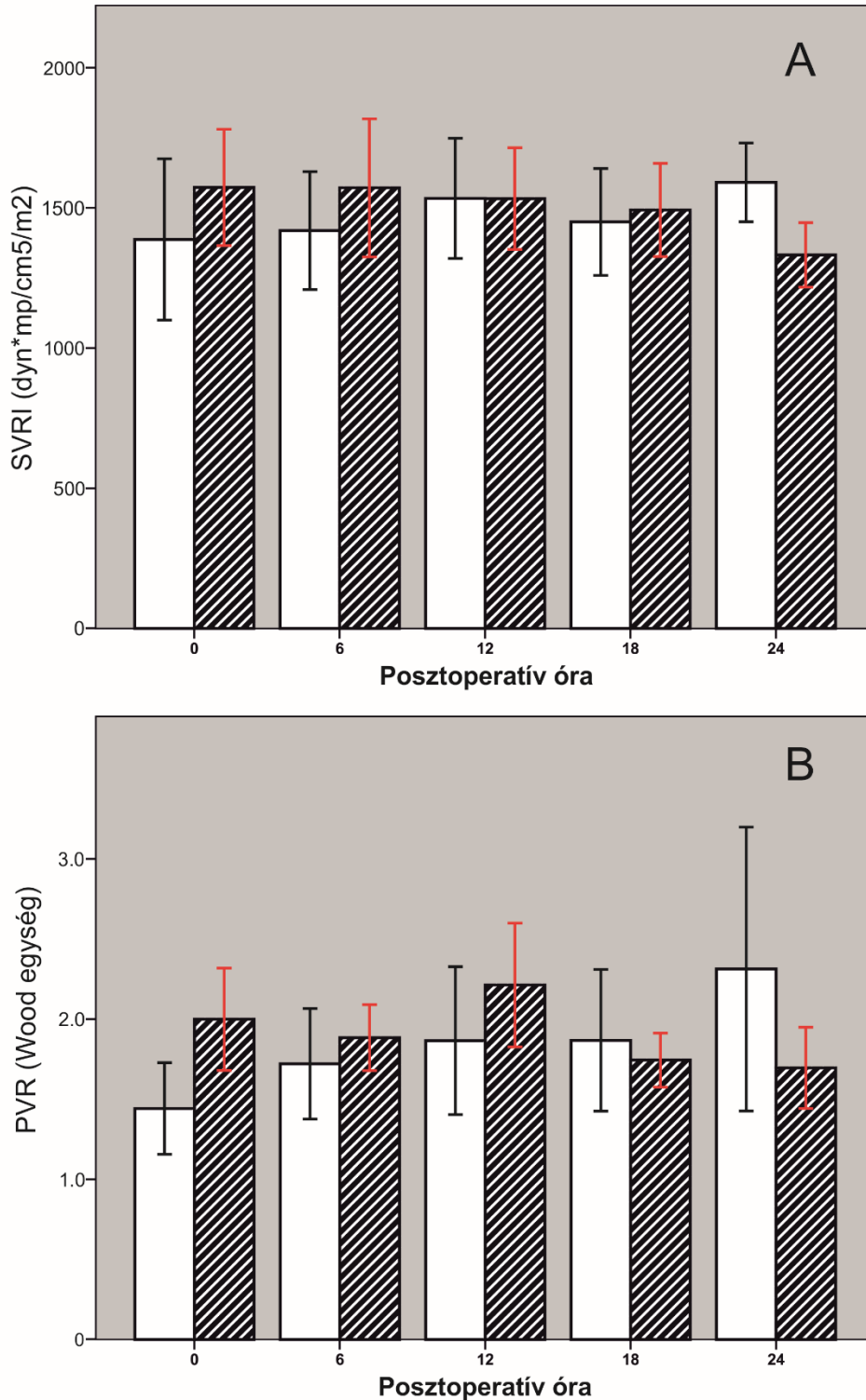
kontroll és a HA-kezelt csoportok között, ahogyan azt az átlag CI (kontroll: $3,4 \pm 1,1$ l/perc/m² vs HA-kezelt: $3,2 \pm 0,9$ l/perc/m², $p = 0,29$), MABP (kontroll: 71 ± 8 Hgmm vs HA-kezelt: 74 ± 8 Hgmm, $p = 0,12$), szisztémás vaszkuláris rezisztencia index (SVRI) (kontroll: 1480 ± 499 dyne*s*cm⁻⁵*m⁻² vs HA-kezelt: 1495 ± 443 dyne*s*cm⁻⁵*m⁻², $p = 0,89$) és a PVR (kontroll: $1,7 \pm 1,0$ Wood unit vs HA-kezelt: $2,0 \pm 0,8$ Wood unit, $p = 0,42$) demonstrálta az első posztoperatív 24 órában. Az SvO₂ a normális tartományban volt és hasonló átlagot mutatott a két csoportban ugyanezen időszakban (Kontroll: $71,2 \pm 9,7$ % vs HA-kezelt: $71,2 \pm 7,7$ %, $p = 1,0$). A hemodinamikai és oxigenizációs paraméterek első 24 óra alatt, 5 időpontban mért értékeit a **7-9. ábrákon** mutatjuk be. Eltérő értékeket és dinamikát észleltünk a posztoperatív laktát koncentráció változásában a HA-kezelt és a kontroll csoportba tartozó betegek között, minden esetben alacsonyabb laktát koncentrációval az előbbi csoportban, azonban a mérési időpontokban a különbségek nem érték el a szignifikancia szintet (**7. ábra, panel B**).



6. ábra A noradrenalin igény összehasonlítása a korai posztoperatív periódusban. Az üres oszlop a kontroll csoportot, a sávozott oszlop a CytoSorb™ kezelt betegeket jelöli. Az oszlopok és az error bar-ok a mediánt és a 95%-os konfidencia intervallumot mutatják Wilcoxon rank-sum teszt.

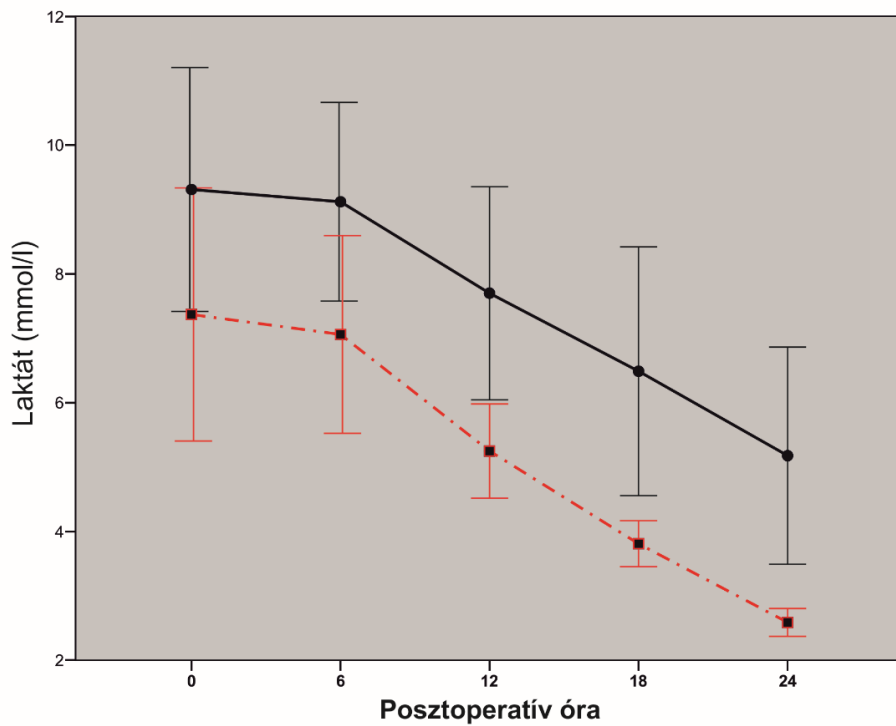
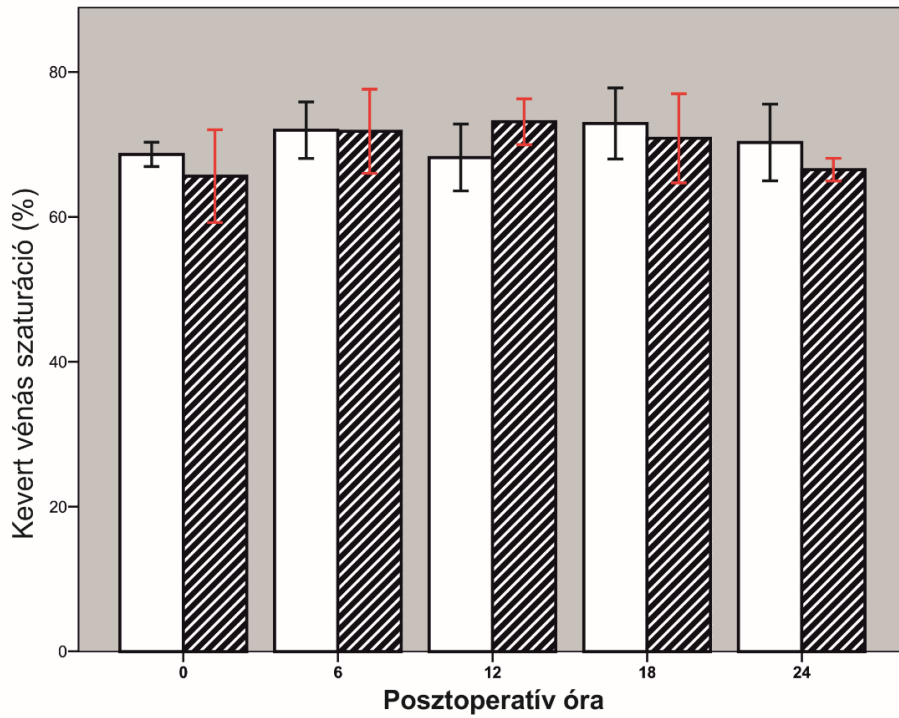


7. ába Cardiac Index (A) és az Artériás középnyomás (B) a szívtranszplantáció utáni első 24 óra alatt. Az üres oszlop a kontroll csoportot, a sávozott oszlop a CytoSorbTM kezelt betegeket jelöli. Az oszlopok és az error bar-ok az átlagot és a standard hibát mutatják. Paired *t* teszt.



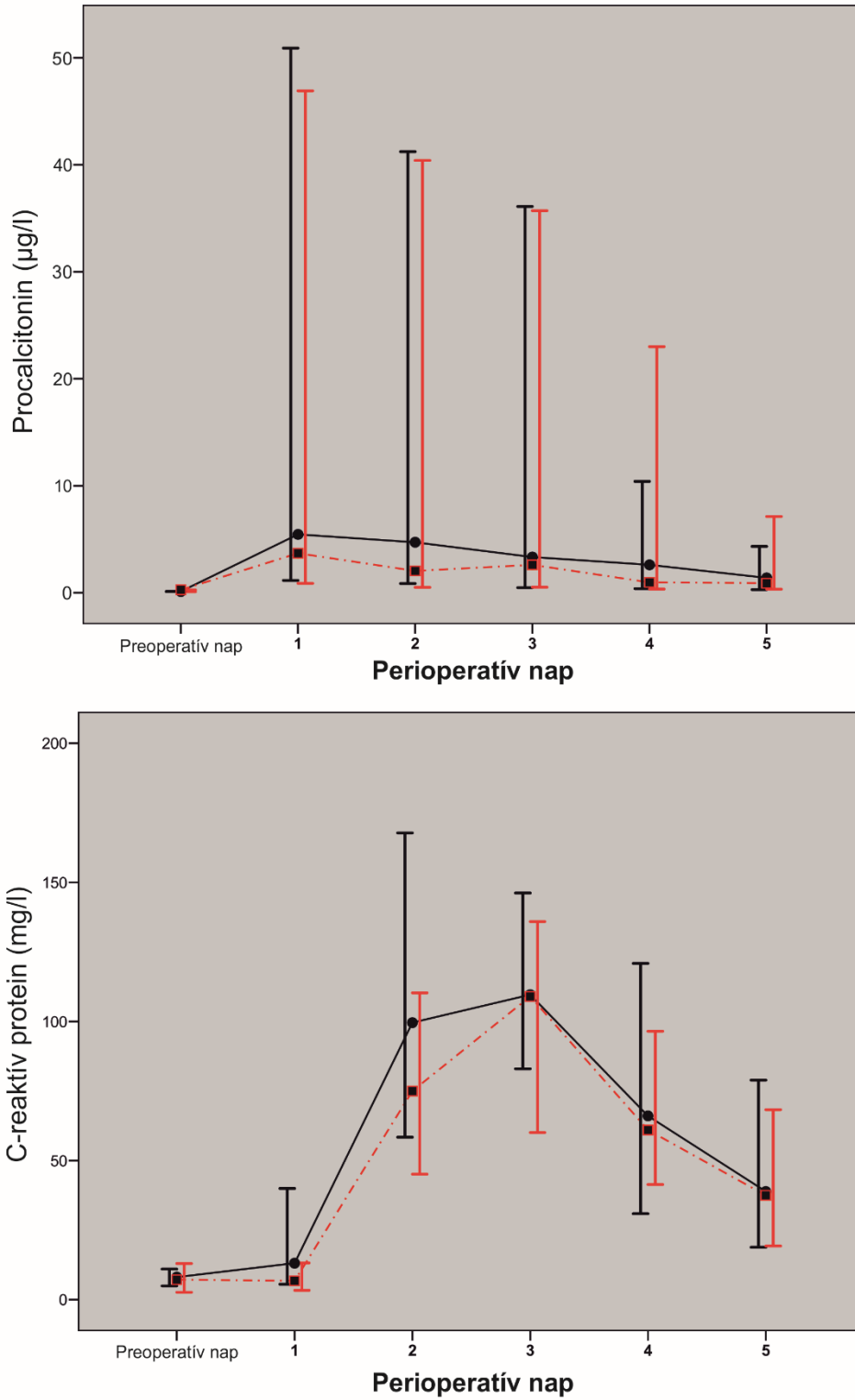
8. ábra A szisztémás vaszkuláris rezisztencia (A) és a pulmonális vaszkuláris rezisztencia trendjei a posztoperatív első 24 órában citokin adszorpcióval kezelt (sávozott oszlop) és a kontroll csoport (üres oszlop) betegeiben. Az oszlopok és az error bar-ok az átlagot és a

standard hibát mutatják. Paired t teszt. SVRI= szisztémás vaszkuláris rezisztencia index;
PVR= pulmonális vaszkuláris rezisztencia.



9. ábra *A kevert vénás szaturáció (A) és a laktát koncentráció (B) változása a korai posztoperatív periódusban.* A kevert vénás szaturáció nem különbözött a CytoSorbTM kezelésben részesült betegekben (sávozott oszlop) a kontroll csoporthoz (üres oszlop) viszonyítva. A laktát koncentráció alacsonyabb értékeket mutatott és gyorsabban, az első 24 óra alatt normalizálódott a CytoSorbTM kezelt csoportban (piros szaggatott vonal), mint a kontrollokban (fekete folytonos görbe). Az oszlopok és az error bar-ok az átlagot és a standard hibát mutatják. Paired *t* teszt.

A PCT és a CRP változások jelentős posztoperatív gyulladáshoz való választ mutattak mind a két csoportban. A PCT csúcs értékét az első posztoperatív napon regisztráltuk, majd az ezt követő napokon koncentrációja graduálisan csökkent (**10. ábra, panel A**). A CRP legmagasabb koncentrációját a harmadik poszt-HTx napon érte el, majd a PCT-hez hasonlóan csökkenést mutatott (**10. ábra, panel B**). A PCT és a CRP kinetikája nem különbözött szignifikánsan egymástól a kontroll és a HA-kezelt csoportban. Érdekesképpen, amíg a kontroll csoportban a PCT csúcs erős korrelációt mutatott az első 24 óra noradrenalin igényével ($r^2 = 0,63$, $p = 0,006$), addig a HA-kezelt betegek között ezt a korrelációt nem lehetett regisztrálni ($r^2 = 0,06$, $p = 0,51$).



10. ábra A posztoperatív gyulladási válasz összehasonlítása a procalcitonin (A) és a C-reaktív protein (B) dinamikája alapján. A fekete folytonos görbe a kontroll csoport, a piros szaggatott vonal a CytoSorbTM kezelésben részesült betegek értékeit jeleníti meg.

Az adatok és az error bar-ok a mediánt és a 95%-os konfidencia intervallumot reprezentálják. Wilcoxon rank-sum teszt.

A másodlagos végpontok analízisekor nem találtunk különbséget a két csoport között a posztoperatív vérvesztésben és a transzfundált vérkészítmények (vörösvérsejt koncentrátum, FFP, trombocita szuszpenzió) mennyiségében (**11. táblázat**). Kevesebb vérzés vagy perikardiális tamponád miatti reoperációt észleltünk a HA-kezelt betegekben a kontrollokhoz viszonyítva (2 vs 5 eset, $p = 0,06$). A HA-kezelt betegek átlagosan rövidebb időtartamú gépi lélegeztetést igényeltek és ebben a csoportban kevesebb AKI-t regisztráltunk, mint a kontroll csoportban, azonban a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Emellett a vesepótló kezelés (RRT) igénye szignifikánsan nagyobb volt a kontrollok között, mint a HA kezelésben részesülteknél (4 vs 2 eset, $p = 0,031$). A posztoperatív szepszis és a korai kardiális allograft rejekció incidenciája hasonló volt a két csoportban. Amíg a kórházi kezelés időtartamában nem különbözött a két csoport, addig a HA-kezelt betegek átlagos intenzív osztályos kezelési ideje (LOICUS) rövidebb volt a kontrollokéval összehasonlítva (10 vs 20 nap), azonban a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Az első posztoperatív hónap alatt nem regisztráltunk halálesetet a HA-kezelt betegek között, szemben a kontroll csoport 2 esetével a PSM mintában. A posztoperatív komplikációkat a **11. táblázat** foglalja össze. A teljes kohorsz analízisével meghatározott, a másodlagos végpontokra vonatkozó független perdiktorokat a **12. táblázatban** jelenítettük meg.

11. táblázat *A másodlagos klinikai végpontok összehasonlítása a propensity-score párosított mintában.*

	Kontroll csoport	HA-kezeltek	p
	(n = 16)	(n = 16)	
Posztoperatív vérzés (ml)	750 (500-1390)	685 (560-1290)	0,93 ^a
RO vérzés / tamponád miatt (n)	5 (31,2%)	2 (12,5%)	0,06 ^b
Transzfúzió az első 24 órában			
RBC (E)	2 (0-10)	2 (1-4)	0,91 ^a
FFP (E)	0 (0-5)	1 (0-2)	0,68 ^a
Trombocita (E)	0 (0-16)	0 (0-12)	0,95 ^a
MV idő (óra)	129 (19-386)	24 (17-64)	0,29 ^a
MV idő > 72 óra (n)	5 (31,2%)	3 (18,8%)	0,10 ^b
PGF (n)	4 (25%)	2 (12,5%)	0,03 ^b
Posztoperatív MCS (n)	4 (25%)	2 (12,5%)	0,03 ^b
AKI (n)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	0,12 ^b
Posztoperatív RRT (n)	4 (25%)	2 (12,5%)	0,03 ^b
Szepszis (n)	5 (31,2%)	4 (25%)	0,14 ^b
Korai graft rejekció (n)	4 (25%)	5 (31,2%)	0,12 ^b
LOICUS (nap)	20 (7-45)	10 (9-29)	0,89 ^a
LOHS (nap)	30 (20-52)	34 (26-58)	0,35 ^a
30-napos halálozás (n)	2 (12,5%)	0	0,001 ^b

Az adatokat medián (interquartilis range) és betegszám formátumban tüntettük fel.^a Wilcoxon rank-sum teszt; ^b McNemar teszt. HA= hemoadszorpció; RO= reoperáció; RBC= vörösvérsejt koncentrátum; FFP= friss fagyasztott plazma; MV= gépi lélegeztetés;

PGF= primer graftelégtelenség; MCS= mechanikus keringéstámogatás; AKI= akut vesekárosodás; RRT= vesepótló kezelés; LOICUS= intenzív osztályos kezelési idő; LOHS= kórházi kezelési idő; ^c A korai kardiális allograft rejeckió a 7. poszt-transzplantációs napon végzett surveillance endomyocardialis biopszia (EMB) alapján került definiálásra. Az EMB grade (International Society for Heart and Lung Transplantation) $\geq 1A$ eredményeket tekintettük pozitívnak a korai kardiális allograft rejeckió szempontjából.

12. táblázat *A másodlagos végpontok független prediktorai a non-matched mintában elvégzett analízis alapján.*

	OR	95% CI	p
<i>Posztoperatív vérzés:</i>			
Posztoperatív MCS	4,7	1,2-18,9	0,031
<i>MV > 72 óra:</i>			
AKI	6,7	1,9-23,8	0,003
Intraoperatív RBC transzfúzió > 4 E	11,6	2,0-67,7	0,007
<i>Akut vesekárosodás:</i>			
Posztoperatív MCS	5,6	1,5-20,8	0,010
<i>Szepszis:</i>			
Hospitalizáció az OHT-t megelőzően	3,3	1,2-9,2	0,024

Binomiális logisztikus regresszió, step forward likelihood ratio; CI= konfidencia intervallum; MCS= mechanikus keringéstámogatás; MV= gépi lélegeztetés; AKI= akut vesekárosodás; RBC= vörösvérsejt koncentráció; OHT= ortotópikus szívtranszplantáció. A regressziós vizsgálat a primer graftelégtelenség és a korai kardiális allograft rejeckió független prediktorait nem tudta identifikálni a mintában.

5. Megbeszélés

Első vizsgálatunkban az agyi regionális kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens (rHb) által reprezentált dinamikus agyi oxigenizáció időbeli karakterisztikájának szignifikáns megváltozását demonstráltuk CPB alatt a jellemzően idős betegekből álló kohorszban. Az rHb a dominálónan antikorrelált tartományból, a CPB indítása után, a korrelált értéktartományba került. Az rHb ilyen jellegű markáns megváltozása leginkább a normotenzív CPB következtében fellépő alacsony perfúziós nyomású hemodinamikai stresszhez köthető, amit megerősít a CPB alatti szignifikáns MABP csökkenés és a HVx korrelált tartományba fordulása. Továbbá, a késői S100B tartósan magas értéke is demonstrálja az akut hemodinamikai stressz neuro-vaszkuláris egységre kifejtett hatását reflektálva egy mérsékelt fokú neuro-gliális károsodásra. Amíg a vizsgálatunkban alkalmazott sokoldalú dinamikus NIRS megközelítés a regionális hemodinamikai változások nagyságát tekintve nem osztályoz, addig a kritikus szintű hipoperfúzió szempontjából diszkriminatív jelleggel bír. A normotenzív CPB okozta hemodinamikai stresszt kritikus perfúziós zavar (iszkémia) nem kísérte a vizsgálati alanyoknál, mert a HbN és HbH paraméterek konstansak maradtak a műtét teljes időszakában. Eredményeink alapján mégis felmerül, hogy a normotenzív CPB okozta mérsékelt hemodinamikai stressz és a posztoperatív 48 óránál regisztrált kórosan emelkedett S100B értékek összefüggésben lehetnek egymással. Az összefüggés figyelemfelkeltő abban a tekintetben, hogy rámutat a normotenzív CPB műtétekhez kapcsolódó egyes központi idegrendszeri patológiás események, mint a kognitív funkciózavar, ezen lehetséges etiológiai faktoraira.

Második vizsgálatunk fő célja annak tisztázása volt, hogy a normotenzív CPB által generált nem infektív posztoperatív gyulladással járó válasz nagysága befolyásolja-e közvetlenül a POCD kialakulását az inflammatórikus és szervi funkciók tekintetében stabil állapotú, idős betegekből álló vizsgálati kohorszban. A gyulladással járó markerek posztoperatív változása alapján két csoportot különítettünk el (LIR és HIR csoportok) és a POCD definiálására egy statisztikai alapú szigorú kritérium rendszert alkalmaztunk. Mivel mind a gyulladással járó válasza, mind a POCD-re vonatkozó interferencia faktorok kiegyensúlyozottnak igazolódtak a LIR és a HIR csoportban a kognitív diszfunkció és a

gyulladásos válasz közötti kapcsolat közvetlenül elemezhető volt. Eredményeink azt tárták fel, hogy a posztoperatív nem infektív gyulladásos válasz nagysága nem befolyásolja a POCD gyakoriságát CPB műtétek után, tehát a szívűtét asszociált kognitív zavar patogenezisében a gyulladásos választól eltérő kulcs folyamat játszhat valószínűleg domináló szerepet.

Harmadik, propensity score-matched kohorsz vizsgálatunkban demonstráltuk, hogy az intraoperatív alkalmazott citokin HA szignifikáns mértékben képes befolyásolni a posztoperatív VS súlyosságát, jelentős mértékű csökkenést eredményezve az első és második posztoperatív nap vazopresszor igényében. Ezzel szemben a CRP és a PCT markerek kinetikájában nem találtunk különbséget a két csoport között, ami felveti annak a lehetőségét, hogy a PCT és CRP indukcióját egyéb, posztoperatív folyamat is triggereli (pl. poliklonális antitest terápia). Az intraoperatív citokin HA kezeléssel összefüggésben tendenciáját tekintve rövidebb posztoperatív lélegeztetési időt és intenzív osztályos kezelési időt regisztráltunk. Továbbá szignifikánsan kevesebb vesepótló kezelést igénylő súlyos veseelégtelenséget obszerváltunk a citokin HA kezelésben részesült betegeknél. Tanulmányunkban nem igazoltunk a citokin HA kezeléshez köthető komplikációt, mint a posztoperatív vérzés, a pericardialis tamponád, a szepszis vagy a korai kardiális allograft rejekció.

5.1. Az rHb(t) szívűtét alatti változásának modell alapú értelmezése

Buxton és Frank (158, 159), valamint Cui és mtsai (124) modelleket alapul véve a NIRS által monitorozott regionális vaszkuláris teret lokális ballonok összességének foghatjuk fel. Mivel vizsgálatunkban az MABP (centrális paraméter) és a ΔHbT (regionális paraméter) közötti koherencia 20% körül volt, megállapítható, hogy a NIRS szignálok dominálón a regionális ballon dinamika változásait tükrözik. A lokális ballonok patenciáját azok viszkoelasztikus tulajdonságai kapcsolódva az input-output flow viszonyokhoz fogják meghatározni. Az aktuális input-output flow viszonyhoz egy bizonyos szintű $\Delta\text{HbO}/\Delta\text{HbR}$ korreláció rendelhető, ami rHb-vel jellemezhető. Ennek alapján az rHb paraméter a ballon dinamika indikátorának is tekinthető. CPB alatt az rHb

változása jelezi a hipo- / reperfüziós ciklusokat. Az agyi autoreguláció alsó küszöb értéke (LLA) közelében lévő perfúzió során a lokális ballonok patenciája és inflow-outflow viszonyuk is jelentős mértékben változhat. Amennyiben a lokális ballon patenciája megőrzött, ΔHbO és ΔHbR ellentétesek (rHb -1 közelében van). Ezzel ellenkező esetben kollabáló és újra megnyíló ballon ciklusnál (hipoperfüziós hemodinamikai stressz) az rHb értéke +1 és -1 között ingadozik. Az rHb azonban független a ΔHbO és ΔHbR aktuális értékétől. Amíg a HbH változatlan a kontroll szinthez képest, az rHb által indikált változások csak a lokális ballonok kis hányadát érintik, addig a regionális hipoperfüzió kritikus szintjénél a HbH értéke is csökken jelezve a regionális vaszkuláris tér súlyos mértékű kollapszusát.

A HbN a neuronális aktivitáshoz kapcsolódik az agyi metabolikus oxigén rátán (CMRO_2) keresztül (124). HbN mindaddig változatlan marad, amíg a cerebrális vérátáramlás (CBF), a hemoglobin oxigén szaturáció és a vér hemoglobin tartalma által meghatározott regionális oxigén ellátás meghaladja az igényt a monitorozott régióban. A HbN csökken, ha a CBF a CMRO_2 biztosításához szükséges kritikus szint alá esik, ami jóval az LLA értéke alatt következik be.

5.2. A dinamikus vaszkuláris reaktivitás változása CPB alatt

Normotenzív CPB műtétek alatt fellépő cerebrális hipoperfüzióhoz számos faktor hozzájárulhat, mint a károsodott agyi autoreguláció, a homeosztatis viszonyok változása (sav-bázis státusz, hőmérséklet, vér viszkozitás), a farmakológiai hatások vagy a CPB indukálta gyulladáshoz való válasz (87, 160, 161). A HVx egy NIRS alapú vaszkuláris reaktivitási index, ami fontos potenciális kiegészítő paramétere a konvencionális cerebrális oximetriának (125, 162). Intakt vaszkuláris reaktivitás mellett a HVx antikorrelált vagy nem korrelált és nyomás passzív cerebrális vaszkulátúra esetében értéke korrelált tartományba kerül (125). A károsodott agyi autoregulációra vonatkozó küszöb érték még nem került definiálásra, azonban a $\text{HVx} \geq 0,4$ tartomány általánosan elfogadott ennek indikálására (125). CPB alatt rögzített adatsorunk a vaszkuláris reaktivitás diszfunkcióját mutatta 14-ből 10 betegnél és annak ellenére, hogy a CPB alatti átlagos MABP $72,0 \pm 9,9$ Hgmm volt, ezt az értéket az idős betegekből álló mintánkban az LLA közelében lévő szintnek kell tartanunk. Ez az eredmény feltárja, hogy míg

stresszmentes helyzetben a dinamikus cerebrális vaszkuláris reaktivitás életkorral összefüggő változása nem egyértelmű (97), addig hemodinamikai stressz körülményei között a dinamikus cerebrális vaszkuláris reaktivitás diszfunkcióssá válik meghatározó kofaktorként járulva hozzá a normotenzív CPB műtétek alatt kialakuló cerebrális hipoperfúzió patológiájához.

A fent leírt CPB-hoz köthető kórélettani változások további jelentőséggel bírhatnak tartós mechanikus keringéstámogatás alatt álló betegeknél (pl. LVAD desztinációs kezelés). A kognitív funkciózavar gyakori szövődmény tartós LVAD kezelés mellett (163). Ennek egyik feltételezett oka a keringéstámogató eszköz generálta multiplex mikro thromboembóliás esemény (163, 164). Eredményeink azonban arra világítanak rá, hogy a nem pulzatilis áramlás magasabb életkorban cerebrális hipoperfúzióhoz vezethet. Ezért a vizsgálatunkban kapott eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a multiplex thromboembóliás eseményeken túl a tartós keringés élettani változás is hozzájárul a kognitív funkciózavar kialakulásához hosszú távú LVAD kezelés alkalmazásakor.

5.3. A CPB alatti hemodinamikai stressz szerepe a BBB károsodás kialakulásában

A hemodinamikai stressz követésére S100B biomarker mérést végeztünk a CPB műtétek perioperatív időszakában. Az S100B egy astroglia specifikus multifunkciós protein (165). Az astroglia a neuronális mikrokörnyezet fő homeosztatisz tényezője és integrált komponense a BBB-nek is. Iszkémiás, traumás, toxikus agykárosodás vagy BBB diszfunkció kapcsán az S100B koncentráció jelentős emelkedését észlelték a szérumban és a liquorban (112, 165, 166). Az S100B követés prognosztikai jelentősége kérdésessé vált az utóbbi években (112, 165, 167, 168). Azonban annak rövid, 25 perces biológiai féléletideje miatt nagyon valószínű, hogy a 24-48 óránál mért emelkedett S100B szint specifikusan az astroglia károsodásához vagy diszfunkciójához köthető és nem egy extracerebrális kontamináció következménye (112, 165, 169). Figyelembe véve azt a tényt, hogy a vizsgálatban részt vevő alanyok manifeszt neurológiai károsodás nélkül épültek fel a műtétekből (rutin posztoperatív klinikai vizsgálattal értékelve) a 24-48 óránál mért emelkedett S100B értékek egy mérsékelt és a BBB-re korlátozott károsodásra utalhatnak. Ezzel összhangban, Reinsfelt és mtsai cerebrális károsodással nem járó BBB

diszfunkciót találtak szívműtétet követően szignifikánsan emelkedett S100B értékekkel, azonban a CPB műtéthez társult BBB diszfunkció exakt patomechanizmusát nem sikerült tisztázniuk. Vizsgálatunkban a regionális dinamikus NIRS paraméterek (rHb, HVx) nem mutattak korrelációt a késői S100B koncentrációkkal. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy az rHb értéke független a ΔHbO és ΔHbR aktuális nagyságától. A másik, hogy mind az rHb, mind a HVx regionális dinamikus paraméterek, szemben egy globális cerebrális inzultust reprezentáló S100B biomarkerrel. Mégis fontos azt hangsúlyozni, hogy az emelkedett késői S100B értékek megerősítik azt a felvetést, miszerint idős betegekben nagyobb eséllyel alakul ki olyan mértékű hemodinamikai stressz normotenzív CPB alatt, ami már involválja BBB-t.

5.4. A szívműtéthez kapcsolódó inflammatorikus válasz definiálása

A szívműtéteket kísérő, komplex folyamatok interferenciájaként (sebészi trauma, CPB, szervi/szöveti I/R, hőmérsékletváltozás, endotoxin felszabadulás (170, 171)) kialakuló nem infektív SIRS karakterizálására számos gyulladási marker került már vizsgálat alá, részben azzal a céllal is, hogy alkalmazhatóak-e, mint prognosztikai faktorok, a szívműtéthez kapcsolódó komplikációk és kimenetel szempontjából (171). A PCT az elfogadott és széles körben használt gyulladási markerek egyike (172, 173). Alkalmazása arra a feltételezésre támaszkodik, hogy a proinflammatorikus citokinek hozzájárulnak a műtét utáni PCT indukcióhoz (173, 174). Nem infektív SIRS során a PCT koncentráció meredeken emelkedik a szívműtétet követő első 24-48 órában elérve a maximumát, majd a következő napokban fokozatosan csökkenve visszatér az alap tartományba (173, 174). Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a PCT csúcs koncentráció korrelál a sebészi beavatkozás kiterjedésével, az aorta lefogás és a CPB időtartamával, és a műtét hosszával (173). Szemben a nem infektív SIRS PCT kinetikájával, a posztoperatív időszakban mért elhúzódóan emelkedett PCT szintek aktív inflammációra utalnak, aminek a legvalószínűbb oka egy eszkalálódó szepszikus folyamat (173, 175, 176).

Vizsgálatunkban a PCT-t, mint elsődleges és a CRP-t, mint másodlagos gyulladási marker követtük, hogy a perioperatív gyulladási válasz nagyságát elkülönítsük. A PCT változás mértékében szignifikáns különbségeket figyeltünk meg az egyes betegek között,

akiket így tisztán izolálni lehetett a LIR és a HIR csoportba. Amíg a HIR csoportban a PCT idősorának karakterisztikája konzisztens volt a korábban már publikált adatokkal elérve egy átlagos 7,71 µg/l csúcs koncentrációt, addig a LIR csoportban a PCT egyetlen időpontban sem lépte át a normális tartomány 0,5 µg/l-es küszöb értékét (**4. ábra**). Annak ellenére, hogy a LIR és a HIR csoportokban markánsan eltérő PCT kinetikát regisztráltunk, a csoportok nem különböztek azokban a perioperatív paraméterekben, melyekről feltételeztük, hogy befolyásolhatják a gyulladásos választ és annak lefolyását, úgymint a perioperatív sztatin alkalmazása, az aorta lefogás és a CPB időtartama, a műtét hossza, a propofol igény, az alkalmazott transfúzió mennyisége és a posztoperatív infekció (65, 170, 177-179) (**6. táblázat**). Szintén vizsgálatuk az immun priming lehetséges faktorait is. Krónikus társbetegségek, mint a DM, PVD gyakran együtt járnak proinflammatorikus állapottal, ami nagy valószínűséggel amplifikálja a posztoperatív peródus gyulladásos választ (83). Azonban összehasonlító elemzésünk során nem találtunk különbséget a DM és a PVD gyakoriságában a kétféle gyulladásos válaszú csoport között. Ezek az eredmények hasonlóak korábbi tanulmányok eredményeihez (66, 180) támogatva azt a feltételezést, miszerint a CPB műtét asszociált komplex gyulladásos választ a citokinek individuális reaktivitása és a pro- és anti-inflammatorikus egyensúly determinálja elsődlegesen. Tanulmányunkban a PCT-től teljesen eltérő CRP kinetikát és viselkedést találtunk. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a szívűtét utáni CRP emelkedés független a műtét kiterjedésétől vagy a SIRS jelenlététől (173, 174, 181). Ez a tény bizonytalanná teheti a CRP idősor interpretációját. Eredményeink teljes egyetértésben vannak az előbbiekkkel, mivel a csúcs CRP nem korrelált a csúcs PCT-vel, értéke markánsan emelkedett volt minden betegben és nem mutatott különbséget a LIR és HIR csoport között a posztoperatív időszakban. Ehhez kapcsolódva, adataink alátámasztják, hogy a perioperatív PCT követés alkalmas arra, hogy a CPB műtét asszociált nem infektív gyulladásos válasz nagyságát diszkrimináljuk.

5.5. A gyulladásoos válasz szerepe a POCD kialakulásában szívűtűtékek után

Az RCIP analízis és a legalább két neurokognitív tesztben igazolt negatív eltérés definíciójának alkalmazása alapján a POCD előfordulása 35,7% volt a szívsebészeti mintában. Fixált küszöbű arbitrális kritériumok használata helyett (pl. 20% vagy 1-2 SD változás (151, 182)) vizsgálatunkban az RCIP metodikát használtuk azonos korcsoportú egészséges normatív kontrollok bevonásával, hogy a POCD incidenciáját szívsebészeti mintánkban meghatározzuk. Az RCIP olyan statisztikai változáson alapuló kritérium rendszer, ami korrigált mérési hibára és a tanulási effektusra, és segítségével a neurokognitív teszten nyújtott teljesítmény valid változását ítéłhetjük meg (151, 182, 183). Az irodalomban, jelenleg csak néhány olyan hasonló tanulmány érhető el, ami statisztikai változáson alapuló kritériumokat alkalmaz szívsebészeti műtűteknél (151, 184-186). A vizsgálatunkban obszervált POCD incidencia hasonló a korábbi tanulmányokban közölt gyakoriságokkal (36% vs 33-43%), ami megerősíti Raymond és mtsai tanulmányának konklúzióját (151). Azok az analízisek, amelyek statisztikai változáson alapuló kritérium rendszert használnak jelentős mértékben járulnak hozzá a POCD valid meghatározásához, mivel minimalizálják mind a túl-, mind az alulbecslés rizikóját a neurokognitív teszten nyújtott teljesítmény negatív változásának kalkulációjakor (151, 182).

Vizsgálatunkban a POCD gyakorisága és a PCT emelkedés mértéke között nem találtunk kapcsolatot. Ezt az eredményt az adatok másodlagos elemzése is megerősítette, hiszen a perioperatív hangulati állapotban és a POCD-t prediszponáló faktorokban nem volt különbség a kétféle gyulladásoos válaszu csoport között (**6. és 8. táblázat**). Ezen túl, nem regisztráltunk olyan posztoperatív komplikációt, ami a kognitív funkciót befolyásolja. Az elmúlt két évtizedben számos kutató fókuszált a proinflammatorikus citokinek és a kognitív diszfunkció közötti kapcsolat feltárására szívűtűtékek kapcsán (83, 111). Cibelli és mtsai (187), valamint Terrando és mtsai (188) egy potenciális kapcsolatot írtak le a szisztémás és a hippocampalis gyulladás között, ill. ezzel összefüggő memória károsodást TNF- α , IL-1 β és NF- κ B által közvetített utakon keresztül állatkísérletes modellben. Jungwirth és mtsai szintén igazolták az NF- κ B szignifikáns cerebrális expresszióját a hippocampusban CPB műtűt után egy randomizált, kontrollált állatkísérletben, azonban ez nem mutatott összefüggést a neurológiai kimenettel (189). Korábbi, szívsebészeti és nem szívsebészeti területen végzett klinikai vizsgálatok, melyek

a POCD definiálásához arbitrális kritérium rendszert használtak, ellentmondásos eredményeket találtak a proinflammatorikus citokinek és a POCD közötti kapcsolat tekintetében (190-192). Egy nem régiben megjelent elektív CABG betegeken végzett tanulmányban Hudetz és mtsai demonstrálták, hogy a rövid- és a középtávú kognitív diszfunkció összefüggést mutatott a posztoperatív IL-6 és CRP szintekkel (193). Tanulmányukban a POCD definíciójához Z score-t használtak, amit normatív populációból származó adatok felhasználásával kalkuláltak (193). Több nagyméretű, randomizált klinikai vizsgálat is ellentmondásos eredményeket publikált a POCD és a posztoperatív delírium incidenciájának tekintetében, amikor farmakológiai anti-inflammatorikus kezelést (pl. dexamethasone vagy methylprednisolone) alkalmaztak nem szívsebészeti és szívsebészeti műtétek alatt (88, 194, 195). Ezek az eredmények erősíthetik azt a korábbi feltételezést, miszerint a POCD patogenezisében nem a gyulladásos válasz vagy annak nagysága, hanem ettől eltérő – eddig még nem tisztázott – faktor játszik kulcs szerepet (189, 192). A vizsgálatunkban kapott eredmények támogatják az utóbbi koncepciót, mivel tisztán sikerült demonstrálni, hogy a POCD incidenciája nem függ a nem infektív gyulladásos válasz nagyságától. Fontos ugyanakkor arra is ráirányítani a figyelmet, hogy a kétféle gyulladásos csoport az egyéb posztoperatív szervi diszfunkciókban (légzési elégtelenség, új keletű pitvarfibrilláció, AKI) és az intenzív osztályos kezelés időtartamában sem különbözött egymástól (táblázat). Ezek az eredmények felvetik azt a kérdést, hogy vajon a klinikai háttértől függően diszkriminálhatók-e különböző klinikai manifesztációjú és lefolyású gyulladásos válaszok szívműtétek esetében?

5.6. A CPB asszociált gyulladásos válasz intraoperatív modifikációjának jelentősége a perioperatív vazoplégia kontrolljában HTx kapcsán

A HTx-re kerülő ESHF betegeknél jóval nagyobb a rizikója a súlyos vazoplégia kialakulásának a perioperatív periódusban, mint a nem transzplantált szívsebészeti betegek esetében (74, 75, 196). A különbséget befolyásoló legfontosabb faktorok egyike a post-CPB gyulladásos válasz. Ez sokkal markánsabb HTx után, aminek feltételezhető okai között szerepel az előrehaladt krónikus szívelégtelen betegek proinflammatorikus állapota (immun priming) és a host immunrendszer reakciója a graft szövetrel szemben

(75, 197). A pre-emptív citokin HA kezelés bevezetésének ezért az volt a racionalitása, hogy megkíséreljük csökkenteni és modifikálni a post-CPB fokozott gyulladásos válasz nagyságát, hogy az kontrollált maradjon és ezáltal megelőzni súlyos szervi diszfunkciók kialakulását, mint ami a VS is.

Az utóbbi időszakban publikált eset riportok és sorozatok demonstrálták, hogy a septicus sokkos betegek CytoSorb™ kezelése a hemodinamika javulását és a vazopresszor dózisának szignifikáns csökkenését eredményezte, valamint effektíven távolította el a proinflammatorikus citokineket 24 óra kezelés után (146-148, 198). Träger és mtsai a posztoperatív CytoSorb™ kezelés jótékony hatásait erősítették meg a hemodinamikai stabilitás és az emelkedett proinflammatorikus citokinek kontrolljában 16 AKI-val komplikálódott súlyos post-CPB SIRS eset retrospektív analízise során (150). Ezzel szemben Bernardi és mtsai nem találtak különbséget szívsebészeti betegek proinflammatorikus citokin szintjeiben és klinikai kimenetelében, amikor intraoperatív CytoSorb™ kezelést alkalmaztak egy vak, randomizált kontrollált pilóta vizsgálatban (199). A tanulmány a lehetséges okok között sorolta fel a citokin HA kezelés időtartamát (191 ± 56 perc), a citokinek koncentráció függő adszorpcióját és a jelentős inter-individuális különbségeket a citokin szintekben (199). Vizsgálatunkban szignifikánsan alacsonyabb vazopresszor igényt, egyúttal kisebb fokú vazoplégiát demonstráltunk a citokin HA kezelésben részesült beteg csoportjában, mint a kontrollokban (**6. ábra**) 203 ± 32 perc időtartamú kezelést követően, de a teljes kohorszban végzett analízis alapján a VS incidenciája is alacsonyabb volt a citokin HA kezelésben részesült betegek között. Annak ellenére, hogy a vazopresszor dózisa alacsonyabb volt a citokin HA csoportban, a két csoport hasonló tartományban lévő hemodinamikai és szöveti oxigenizációs paramétereket mutatott (**7-9. ábrák**) a laktáttól eltekintve, mely utóbbi a citokin HA csoportban végig alacsonyabb tartományban volt az első 24 órában, mint a kontroll csoportban (**9. ábra**). Továbbá, a pre- és intraoperatív időszak azon faktorai, melyek igazoltan befolyásolják a posztoperatív vazopresszor igényt, jól kiegyensúlyozottak voltak a PSM kohorszban (ld. **10. táblázat**). Ezek az adatok azt támasztják alá, hogy rövidebb időtartamú (pl. < 4 óra) pre-emptív intraoperatív citokin HA kezelés is effektív lehet a posztoperatív vazoplégia kontrollálására HTx-re kerülő betegekben.

5.7. A pre-emptív intraoperatív citokin HA kapcsolata a post-CPB gyulladáso válasszal

Tanulmányunkban nem találtunk különbséget a csúcs PCT és CRP szintekben és a markerek kinetikáiban a kontroll és a citokin HA kezelt csoportok között. Mivel ebben a vizsgálatban direkt citokin mérés nem történt ezért ezeket az eredményeket csak indirekt módon lehetséges magyarázni. Elfogadott tény, hogy a proinflammatorikus citokinek hozzájárulnak a PCT korai indukciójához szívsebészeti és nem szívsebészeti műtéteknél (173, 175). A HTx során azonban további addicionális tényező is jelentkezhet. Amennyiben a HTx immunszuppressziója antithymocita globulinnal (ATG) történik, az jelentős mértékben befolyásolhatja a PCT és a CRP posztoperatív kinetikáját magas szinteket eredményezve (200). Mivel vizsgálatunkban az obszervált PCT és CRP kinetika jobban korrelált az ATG adásával, mint a citokin HA kezeléssel, ezért feltételezésünk szerint a PCT és CRP közötti hasonlóságban az ATG hatásnak is tulajdonítható szerep. Itt fontos kiemelni, hogy a post-CPB gyulladáso válasz és a citokin HA kezelés közötti kapcsolat megítélésére a VS mértéke indirekt módon következtetni enged, mivel ez utóbbi jelenséget a post-CPB súlyos SIRS egyik fontos szervi manifesztációjának tekintjük. A VS kevésbé volt kifejezett a citokin HA kezelésben részesült betegekben, mint a kontrollokban, ami nyilvánvalóan moderált gyulladáso választ feltételez a citokin HA csoportban. Ezt az eredményt erősíti az az összefüggés, amit a PCT csúcs és az első 24 óra noradrenalin igény között találtunk. Amíg a kontroll csoportban a vazoplégia súlyossága erős korrelációt mutatott a posztoperatív első nap noradrenalin igényével reprezentálva a gyulladáso válasz és a szervi diszfunkció közötti kapcsolatot, addig ez az összefüggés nem volt látható a citokin HA kezelt csoportban utalva a modifikált gyulladáso válasszra.

5.8. A CPB asszociált gyulladásoos válasz intraoperatív modifikációjának és a posztoperatív szervi diszfunkciók, valamint a klinikai kimenetel összefüggései HTx során

Peng és mtsai súlyos szepszis állatkísérletes modelljűkben intenzív citokin eltávolítást, javuló hemodinamikát és jobb rövid távú túlélést erősítettek meg három óras hemoadszorpciós kezelés után a sham terápiához képest (144). Kogelmann és mtsai septicus sokkos betegnél alkalmazott CytoSorb™ kezeléssel összefüggésben az APACHE II score által predikált mortalitásnál kedvezőbb eredményt találtak (147). Meglepő módon a hemoadszorpció kapcsán ugyanezeket az eredményeket nem sikerült reprodukálni szívsebészeti környezetben a közelműltban megjelent tanulmányok szerint (150, 199). Vizsgálatunkban a klinikai kimenetel viszonylatában pozitív tendenciákat figyeltünk meg a citokin HA kezelt betegekben szemben a kontrollokkal. A gépi lélegeztetés, az intenzív osztályos kezelés időtartama rövidebb volt, szignifikánsan kisebb arányú volt a veseptőltő kezelést igénylő akut veseelégtelenség és ebben a csoportban nem volt halálet a PSM mintában. Ezen túl a citokin HA kezelt betegek komplikáció profilja hasonló volt, de semmiképpen nem rosszabb, mint a kontroll csoportban lévő betegeké a posztoperatív vérzés, a szepszis és a korai kardiális allograft rejekció viszonylatában. Az intraoperatív citokin HA kezeléshez köthető kedvező eredményeink háttérében részben a CytoSorb™ okozta modulált post-CPB gyulladásoos válasz, részben a CytoSorb™ kezeléssel összefüggő szignifikánsan alacsonyabb vazopresszor szükséglet feltételezhető.

5.9. Limitációk

Vizsgálatainknak számos korlátozó tényezője lehet. Tanulmányaink egy centrumos vizsgálatok, melyek a vizsgálati periódus alatti elemszámot jelentősen meghatározzák. Tanulmányainkban a gyulladásoos válasz jellemzésére a PCT és CRP markereket használtuk, pro- és anti-inflammatórikus citokin vizsgálat nem történt. Emiatt a perioperatív gyulladásoos válasz részletesebb analízisére nem került sor. Harmadik vizsgálatunkban a CytoSorb™ kezeléshez a beteg szelekció arbitrális kritériumok alapján történt. Ennek oka, hogy a citokin HA kezelés tekintetében az általános szívsebészeti alkalmazás és az ehhez kapcsolódó közlemények csak igen kis számban érhetőek el a

szakirodalomban, ill. HTx műtétek során munkacsoportunk vezette be először a pre-emptív intraoperatív stratégiájú CytoSorb™ alkalmazást.

6. Következtetések

A CPB műtét során megjelenő patofiziológiai jelenségek döntően hemodinamikai, gyulladós és I/R természetűek. Eredményeink rávilágítanak arra, hogy adott rizikócsoporton belül az egyes részjelenségek dominanciája eltérhet egymástól, ami egyben meghatározza a CPB műtét asszociált szervi diszfunkciók megelőzésének vezető stratégiáit is.

Munkacsoportunk által bevezetett, teljesen új, funkcionális és dinamikus NIRS megközelítés segítségével a szívműtét alatti kritikus és nem kritikus cerebrális hipoperfúziót el lehet különíteni. Eredményeink által sikerült demonstrálnunk, hogy az idős betegeknél alkalmazott normotenzív CPB technika kapcsán jelentősen megnő az esélye az on-CPB cerebrális hipoperfúzió kialakulásának részben a centrális artériás középnyomás csökkenése, részben a cerebrális vaszkuláris reaktivitás diszfunkciója miatt kialakuló LLA körüli tartós fluktuáció következtében.

Adekvát cerebrális perfúzió esetén a $\Delta\text{HbO}/\Delta\text{HbR}$ kompartmentális keresztkorreláció ($r\text{Hb}(t)$) negatív tartományban van, HbH és HbN értéke állandó. Eredményeink igazolták, hogy idős betegekben a normotenzív CPB alatt mérsékelt fokú (nem kritikus) hemodinamikai stressz jelenik meg, mely leírható az $r\text{Hb}(t)$ markáns megváltozásával (pozitív korrelált tartomány) a HbH és HbN változatlan értékei mellett. Amíg a HbH és a HbN nem csökken, a kritikus hipoperfúzió kizárható.

Idős betegekben a mérsékelt fokú hemodinamikai stressz is okozhat BBB károsodást, amit indirekt módon sikerült igazolnunk a kórosan emelkedett késői S100B biomarkeren keresztül. Feltételezésünk szerint a dinamikus NIRS paraméterek által leírt jelenségek domináns szerepet játszhatnak idős betegek CPB műtéthez kapcsolódó POCD patogenezésében.

Inflammatórikus és szervi funkciók tekintetében stabil állapotú, idős betegek elektív szívműtétei során a posztoperatív gyulladási válasz markáns eltérést mutathat, ami a PCT kinetikáján keresztül jól diszkriminálható.

Eredményeink feltárták, hogy a posztoperatív gyulladási válasz nagysága nem befolyásolja a POCD gyakoriságát. Ezek alapján feltételezhető, hogy kompenzált körülmények között a nem infektív gyulladási válasz minor faktor a POCD patogenezisében, emellett valószínűsíthető a hemodinamikai változások dominanciája a POCD, mint szervi diszfunkció kialakulásában.

Krónikus szervi diszfunkciók fennállásával és proinflammatórikus állapottal jellemezhető végstádiumú szívelégtelen betegek HTx műtétét egy felerősödött, nem kompenzált gyulladási válasz és I/R jelenségek kísérik, aminek következménye lehet progresszív többszervi diszfunkciók kialakulása. A fenti jelenségekhez köthető, egyik leggyakoribb szervi diszfunkció a VS, ami a kontroll vizsgálati populációban a betegek közel felében (43,3%) manifesztálódott.

Eredményeink alátámasztották, hogy ha pre-emptív stratégiával intraoperatív citokin HA kezelést végzünk, az kedvezően modifikálja az összetett gyulladási választ és az I/R jelenségeket felére csökkentve a VS incidenciáját a HA-kezelt betegekben (20,8%), ill. mérsékli a VS súlyosságát is (szignifikánsan csökkent vazopresszor igény az első két posztoperatív napon).

A tanulmányunkban kapott eredmények alapján feltételezhető, hogy részben a modifikált post-CPB gyulladási válasz, részben az alacsonyabb vazopresszor igény következtében a posztoperatív szervi diszfunkciókban manifesztálódó komplikáció profil kedvezőbb lehet az intraoperatív HA kezelésben részesült betegekben HTx során. Ennek tisztázására azonban további vizsgálatokra van szükség (RCT).

Eredményeink megerősítették korábbi tanulmányokkal összhangban, hogy a pre-emptív, intraoperatív citokin HA kezeléssel összefüggésben nem emelkedik a kedvezőtlen események aránya, mint a posztoperatív vérzés, a pericardialis tamponád, a szepszis vagy a korai kardiális allograft rejekció.

7. Összefoglalás

A szívműtétek után kialakuló szervi diszfunkciók jellemzően a CPB által indukált hemodinamikai, gyulladáshoz és ischaemia/reperfúziós jelenségekhez kötődnek. Feltételezhető, hogy a szervi diszfunkciók kialakulásában a részjelenségek dominanciája eltérhet egymástól.

Idős betegek bevonásával tanulmányokat végeztünk egyrészt a CPB műtét során a cerebrális regionális hemodinamikai változások dinamikus NIRS alapú paraméterekkel történő értelmezésére, másrészt a post-CPB gyulladáshoz való válasz nagysága és a posztoperatív kognitív diszfunkció (POCD) közötti összefüggés feltárására. Vizsgáltuk továbbá az intraoperatív citokin hemoabszorpció (HA) kezelés hatását a posztoperatív vazoplégia szindróma gyakoriságára és súlyosságára szívtranszplantáció (HTx) kapcsán.

Első vizsgálatunkban, CPB alatt az agyi regionális kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens időbeli karakterisztikája szignifikánsan megváltozott. Ugyanebben a periódusban az artériás középnyomás szignifikáns csökkenését és az agyi vaszkuláris reaktivitás korrelált irányába történő elmozdulását láttuk. A betegek 71%-ánál az S100B biomarker patológiásan emelkedett volt 24-48 órával a szívműtét után. Második vizsgálatunkban a szívműtét utáni procalcitonin kinetikát felhasználva a post-CPB gyulladáshoz való válasz nagysága nem befolyásolta a POCD gyakoriságát a szívműtétet követő egy héttel. Harmadik vizsgálatunkban a HTx utáni vazoplégia szindróma 43,3%-ban alakult ki a kontroll betegek között, ami a citokin HA-val kezelt betegeknél 20,8%-ra csökkent. Az utóbbi csoportban a vazoplégia kevésbé volt súlyos és a klinikai kimenetel is kedvezőbb tendenciát mutatott a kontroll betegekhez viszonyítva.

Idős betegeknél CPB alatt hipoperfúziós hemodinamikai stressz alakulhat ki, ami perioperatív neuro-gliális károsodáshoz is vezethet. Ez magyarázhatja a POCD gyakoribb előfordulását idősekben. Eredményeink alapján a gyulladáshoz való válasz nagysága feltételezhetően nem domináns patogenetikai faktor az idős betegek POCD-jának szívműtét után. Ugyanakkor indirekt módon igazolható, hogy felerősödött gyulladáshoz való válasz meghatározó faktora súlyos fokú szervi diszfunkciók kialakulásának, mint pl. a vazoplégia szindróma, olyan betegeknél, akiknél krónikus immun priming és szervi diszfunkciók állnak fenn (pl. végstádiumú szívelégtelen beteg).

8. Summary

The postoperative organ dysfunctions are typically linked to CPB induced events characterized by haemodynamic alterations, inflammatory response and ischaemia/reperfusion injury. Nevertheless, it can be presumed that each pathological event might play different role in the development of organ dysfunction.

Our studies aimed to investigate the alteration of the regional cerebral haemodynamics during CPB surgery using dynamic NIRS parameters and their link with S100B biomarker, the association between the magnitude of post-CPB inflammatory response and the postoperative cognitive dysfunction (POCD). We have also examined the modifying effect of intraoperative cytokine haemoadsorption (HA) on the frequency and severity of postoperative vasoplegia syndrome (VS) after heart transplantation (HTx).

The temporal characteristics of regional cerebral compartmental cross correlation coefficient has changed significantly during CPB. In the same period, mean arterial pressure decreased significantly and the cerebral vascular reactivity showed a correlated tendency. The S100B biomarker remained in the pathological range 24-48 hours after CPB surgery in 71% of patients. Using the post-CPB kinetics of procalcitonin we found that the magnitude of the inflammatory response did not influence the frequency of POCD. The post- HTx VS was 43.3% in the control group, while 20.8% in cytokine HA treated patients. The severity of VS was less serious in the later group than in the controls. Cytokine HA treated patients experienced favourable tendency regarding the rate of postoperative complications and the clinical outcome compared to non-treated subjects.

Our results reveal that normotensive CPB might lead to haemodynamic stress in elderly patients with potentially induction of neuro-glial injury. This pathomechanism could explain the higher incidence of POCD in elderly after CPB surgery. Furthermore, our investigations did not confirm the predominant role of the post-CPB inflammatory response in the pathogenesis of POCD of aged patients. Interestingly, our data support indirectly that an aggravated post-CPB inflammatory response seems to be a pivotal factor of developing severe postoperative organ dysfunctions, like vasoplegia syndrome, in patients with chronic immune priming and organ dysfunctions.

9. Irodalomjegyzék

1. Jennings C, Astin F. (2017) A multidisciplinary approach to prevention. *Eur J Prev Cardiol*, 24: 77-87.
2. Lennon RP, Claussen KA, Kuersteiner KA. (2018) State of the Heart: An Overview of the Disease Burden of Cardiovascular Disease from an Epidemiologic Perspective. *Prim Care*, 45: 1-15.
3. Bridgewater B, Kinsman R, Walton P, Gummert J, Kappetein AP. (2011) The 4th European Association for Cardio-Thoracic Surgery adult cardiac surgery database report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 12: 4-5.
4. Head SJ, Howell NJ, Osnabrugge RLJ, Bridgewater B, Keogh BE, Kinsman R, Walton P, Gummert JF, Pagano D, Kappetein AP. (2013) The European association for cardio-thoracic surgery (EACTS) database: An introduction. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44: e175-e180.
5. Jacobs JP, Shahian DM, D'Agostino RS, Jacobs ML, Kozower BD, Badhwar V, Thourani VH, Gaissert HA, Fernandez FG, Prager RL. (2017) The Society of Thoracic Surgeons National Database 2017 Annual Report. *Ann Thorac Surg*, 104: 1774-1781.
6. Hessel EA. (2014) A brief history of cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 18: 87-100.
7. Ariyaratnam P, Loubani M, Biddulph J, Moore J, Richards N, Chaudhry M, Hong V, Haworth M, Ananthasayanam A. (2015) Validation of the intensive care national audit and research centre scoring system in a UK adult cardiac surgery population. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 29: 565-569.
8. Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, Trivedi U, Bryan A, Treasure T, Cooper G, Pagano D, Buchan I, Bridgewater B. (2012) How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart*, 98: 1568-1572.
9. Sloan H, Morris JE, Mackenzie J, Stern A. (1962) Open heart surgery: results in 600 cases. *Thorax*, 17: 128-138.
10. Stoney WS. (2009) Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 119: 2844-2853.

11. Jansen Klomp WW, Nierich AP, Peelen LM, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Dambrink JHE, Moons KGM, van't Hof AWJ. (2016) Survival and quality of life after surgical aortic valve replacement in octogenarians. *J Cardiothorac Surg*, 11: 38.
12. Shan L, Saxena A, McMahon R, Newcomb A. (2013) Coronary artery bypass graft surgery in the elderly: A review of postoperative quality of life. *Circulation*, 128: 2333-2343.
13. Ball L, Costantino F, Pelosi P. (2016) Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*, 22: 386-392.
14. United Nations PD. (2015) *World Population Prospects: The 2015 Revision*. New York, NY.
15. Yaffee DW, Williams MR. (2016) Cardiovascular Surgery in the Elderly. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 28: 741-747.
16. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SLT, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP. (2009) The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Isolated Valve Surgery. *Ann Thorac Surg*, 88: S23-S42.
17. Chaudhry SP, Stewart GC. (2016) Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin*, 12: 323-333.
18. Higgins RSD, Kilic A, Tang DG. (2017) Surgical Treatment of Heart Failure. *Surg Clin North Am*, 97: 923-946.
19. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, Ferranti SD, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, MacKey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler Iii ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. (2016) Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133: e38-e48.
20. Tomcsányi J, Tóth E. (2012) Epidemiology and therapy of heart failure in the early XXIst century. [Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején.]. *Cardiologia Hungarica*, 42: 155-162.

21. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusef RD, Stehlik J. (2017) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*, 36: 1037-1046.
22. Dunlay SM, Rihal CS, Sundt TM, Gerber Y, Roger VL. (2009) Current trends in coronary revascularization. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 11: 61-70.
23. Bundhun PK, Bhurtu A, Huang F. (2017) Worse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention with a high SYNTAX score: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96: e7140.
24. Fortier JH, Shaw RE, Glineur D, Grau JB. (2017) Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting: Where are we after NOBLE and EXCEL? *Curr Opin Cardiol*, 32: 699-706.
25. Khan SU, Rahman H, Arshad A, Khan MU, Lekkala M, Yang T, Mishra A, Kaluski E. (2018) Percutaneous Coronary Intervention Versus Surgery in Left Main Stenosis—A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ*, 27: 138-146.
26. Kulik A. (2017) Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: What do the trials tell us? *Curr Opin Cardiol*, 32: 707-714.
27. Head SJ, Farooq V, Serruys PW, Kappetein AP. (2014) The SYNTAX score and its clinical implications. *Heart*, 100: 169-177.
28. Bergsland J, Hasnan S, Lewin AN, Bhayana J, Lajos TZ, Salerno TA. (1997) Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass—an attractive alternative in high risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 11: 876-880.
29. Blackstone EH, Sabik JF, III. (2017) Changing the discussion about on-pump versus off-pump CABG. *N Engl J Med*, 377: 692-693.
30. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Rieß FC, Veeckmann P, Asfoor A, Reents W, Zacher M, Hilker M. (2013) Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*, 368: 1189-1198.

31. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. (2012) Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*, 366: 1489-1497.
32. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. (2009) On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 361: 1827-1837.
33. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Zanetti FL, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S. (2016) Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*, 375: 2359-2368.
34. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC, Jr., Bishawi M, Grover FL. (2017) Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med*, 377: 623-632.
35. Smart NA, Dieberg G, King N. (2018) Long-Term Outcomes of On- Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Cardiol*, 71: 983-991.
36. Takagi H, Ando T, Mitta S. (2017) Meta-Analysis Comparing ≥ 10 -Year Mortality of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*, 120: 1933-1938.
37. Ionescu-Ittu R, MacKie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Tchervenkov C, Martucci G, Marelli AJ. (2010) Valvular operations in patients with congenital heart disease: Increasing rates from 1988 to 2005. *Ann Thorac Surg*, 90: 1563-1569.
38. Lee R, Li S, Rankin JS, O'Brien SM, Gammie JS, Peterson ED, McCarthy PM, Edwards FH. (2011) Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. *Ann Thorac Surg*, 91: 677-684.
39. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A.

- (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*, 24: 1231-1243.
40. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368: 1005-1011.
41. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document R, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GY, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42: S1-S44.
42. Davierwala PM. (2014) Valvular heart surgery: Evaluating the past to enlighten the future. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46: 398-399.
43. Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. (2017) Transcatheter aortic valve replacement: Comprehensive review and present status. *Tex Heart Inst J*, 44: 29-38.
44. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N. (2014) Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol*, 103: 85-96.

45. Garg P, Walton AS. (2008) The New World of Cardiac Interventions: A Brief Review of the Recent Advances in Non-Coronary Percutaneous Interventions. *Heart Lung Circ*, 17: 186-199.
46. Ando T, Akintoye E, Holmes AA, Briasoulis A, Pahuja M, Takagi H, Schreiber T, Grines CL, Afonso L. (2018) Clinical End Points of Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Patients <65 Years of Age (From the National Inpatient Sample Database). *Am J Cardiol*, 122: 279-283.
47. Coutinho GF, Antunes MJ. (2017) Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: Surgical approach, patient selection and long-term outcomes. *Heart*, 103: 1663-1669.
48. Umegaki T, Kunisawa S, Nakajima Y, Kamibayashi T, Fushimi K, Imanaka Y. (2018) Comparison of In-hospital Outcomes Between Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Aortic Valve Stenosis: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Data. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32: 1281-1288.
49. Maurel B, Mastracci TM, Spear R, Her Tault A, Azzaoui R, Sobocinski J, Haulon S. (2016) Branched and fenestrated options to treat aortic arch aneurysms. *J Cardiovasc Surg*, 57: 686-697.
50. Milewski RK, Szeto WY, Pochettino A, Moser GW, Moeller P, Bavaria JE. (2010) Have hybrid procedures replaced open aortic arch reconstruction in high-risk patients? A comparative study of elective open arch debranching with endovascular stent graft placement and conventional elective open total and distal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140: 590-596.
51. Xydas S, Mihos CG, Williams RF, LaPietra A, Mawad M, Howard Wittels S, Santana O. (2017) Hybrid repair of aortic arch aneurysms: A comprehensive review. *J Thorac Dis*, 9: S629-S634.
52. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, Codispoti M, Sinatra R. (2013) Current results of open total arch replacement versus hybrid thoracic endovascular aortic repair for aortic arch aneurysm: A meta-analysis of comparative studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145: 305-306.

53. Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Oda T, Kobayashi J. (2014) How should aortic arch aneurysms be treated in the endovascular aortic repair era? A risk-adjusted comparison between open and hybrid arch repair using propensity score-matching analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46: 32-39.
54. Tokuda Y, Oshima H, Narita Y, Abe T, Araki Y, Mutsuga M, Fujimoto K, Terazawa S, Yagami K, Ito H, Yamamoto K, Komori K, Usui A. (2016) Hybrid versus open repair of aortic arch aneurysms: Comparison of postoperative and mid-term outcomes with a propensity score-matching analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 49: 149-156.
55. Lafc G, Budak AB, Yener AU, Cicek OF. (2014) Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Heart Lung Circ*, 23: 10-23.
56. Tang DG, Oyer PE, Mallidi HR. (2009) Ventricular assist devices: History, patient selection, and timing of therapy. *J Cardiovasc Transl Res*, 2: 159-167.
57. Fukuhara S, Takeda K, Garan AR, Kurlansky P, Hastie J, Naka Y, Takayama H. (2016) Contemporary mechanical circulatory support therapy for postcardiotomy shock. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 64: 183-191.
58. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, Pai V, Curry P, Tsui S, Clark S, Westaby S, Al-Attar N, Zamvar V. (2017) Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*, 12: 55.
59. Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. (2014) Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: Current strategies for the prevention and treatment of anemia, coagulopathy, and organ dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 18: 161-176.
60. O'Neil MP, Alie R, Guo LR, Myers ML, Murkin JM, Ellis CG. (2018) Microvascular Responsiveness to Pulsatile and Nonpulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*, 105: 1745-1753.
61. O'Neil MP, Fleming JC, Badhwar A, Guo LR. (2012) Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: Microcirculatory and systemic effects. *Ann Thorac Surg*, 94: 2046-2053.

62. Höfer J, Fries D, Solomon C, Velik-Salchner C, Ausserer J. (2016) A Snapshot of Coagulopathy After Cardiopulmonary Bypass. *Clin Appl Thromb Hemost*, 22: 505-511.
63. Tsai LL, Jensen HA, Thourani VH. (2016) Intensive Glycemic Control in Cardiac Surgery. *Curr Diab Rep*, 16: 1-9.
64. Anderson RE, Brismar K, Barr G, Ivert T. (2005) Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28: 425-430.
65. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. (2009) The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 1-Mechanisms of Pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23: 223-231.
66. Wang JF, Bian JJ, Wan XJ, Zhu KM, Sun ZZ, Lu AD. (2010) Association between inflammatory genetic polymorphism and acute lung injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Med Sci Monit*, 16: CR260-CR265.
67. Han S, Huang W, Liu Y, Pan S, Feng Z, Li S. (2013) Does leukocyte-depleted blood cardioplegia reduce myocardial reperfusion injury in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *Perfusion*, 28: 474-483.
68. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. (2017) Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 31: 291-308.
69. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. (2012) Euroscore II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41: 734-745.
70. Khorsandi M, Dougherty S, Sinclair A, Buchan K, MacLennan F, Bouamra O, Curry P, Zamvar V, Berg G, Al-Attar N. (2016) A 20-year multicentre outcome analysis of salvage mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*, 11: 151.
71. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. (2009) Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation*, 120: 1664-1671.
72. Omar S, Zedan A, Nugent K. (2015) Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci*, 349: 80-88.

73. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J. (2006) Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia*, 61: 938-942.
74. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WHW, Taylor DO. (2012) Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant*, 31: 282-287.
75. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, Mudge GH, Stevenson LW. (2004) Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25: 327-332.
76. Shanmugam G. (2005) Vasoplegic syndrome - The role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28: 705-710.
77. Ubben JFH, Lance MD, Buhre WF, Schreiber JU. (2015) Clinical strategies to prevent pulmonary complications in cardiac surgery: An overview. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 29: 481-490.
78. Wynne R, Botti M. (2004) Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care*, 13: 384-393.
79. Koch C, Li L, Figueroa P, Mihaljevic T, Svensson L, Blackstone EH. (2009) Transfusion and Pulmonary Morbidity After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 88: 1410-1418.
80. Evans RG, Lankadeva YR, Cochrane AD, Marino B, Iguchi N, Zhu MZL, Hood SG, Smith JA, Bellomo R, Gardiner BS, Lee CJ, Smith DW, May CN. (2018) Renal haemodynamics and oxygenation during and after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Acta Physiol*, 222: e12995.
81. Wang Y, Bellomo R. (2017) Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol*, 13: 697-711.
82. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. (2010) New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54: 951-956.
83. van Harten AE, Scheeren TWL, Absalom AR. (2012) A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*, 67: 280-293.

84. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 344: 395-402.
85. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. (2001) The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45: 275-289.
86. Kastaun S, Gerriets T, Schwarz NP, Yeniguen M, Schoenburg M, Tanislav C, Juenemann M. (2016) The relevance of postoperative cognitive decline in daily living: Results of a 1-year follow-up. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 30: 297-303.
87. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, Yousem DM, Borowicz Jr LM, Selnes OA, Baumgartner WA, McKhann GM. (2006) Watershed strokes after cardiac surgery: Diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke*, 37: 2306-2311.
88. Ottens TH, Sauër AMC, Peelen LM, De Groot WJ, Buijsrogge MP, Bredée JJ, Buhre WF, Dieleman JM, Van Dijk D, Van Herwerden LA, Kalkman CJ, Van Klarenbosch J, Moons KG, Nathoe HM, Numan SC, Roes KC, Slooter AJ, Nierich AP, Ennem JJ, Rosseel PM, Van Der Meer NJ, Van Der Maaten JM, Cernak V, Hofland J, Van Thiel RJ, Diephuis JC, Schepp RM, Haenen J, De Lange F, Boer C, De Jong JR, Tijssen JG. (2014) Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery a randomized clinical trial. *Anesthesiology*, 121: 492-500.
89. Steinmetz J, Rasmussen LS. (2016) Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia*, 71: 58-63.
90. Stroobant N, Vingerhoets G. (2008) Depression, anxiety, and neuropsychological performance in coronary artery bypass graft patients: A follow-up study. *Psychosomatics*, 49: 326-331.
91. Franke A, Lante W, Kurig E, Zöllner LG, Weinhold C, Markewitz A. (2006) Hyporesponsiveness of T cell subsets after cardiac surgery: a product of altered cell function or merely a result of absolute cell count changes in peripheral blood? *Eur J Cardiothorac Surg*, 30: 64-71.
92. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, Kron IL, Lackner P, Argenziano M, Ascheim DD, Gelijns AC, Michler RE, Van Patten D, Puskas JD, O'Sullivan K, Kliniewski D, Jeffries NO, O'Gara PT, Moskowitz AJ,

- Blackstone EH. (2013) Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 95: 2194-2201.
93. Podesser BK. (2011) The ageing population - A challenge for cardiovascular surgery. *Eur Surg*, 43: 63-68.
 94. Seco M, B. Edelman JJ, Forrest P, Ng M, Wilson MK, Fraser J, Bannon PG, Vallely MP. (2014) Geriatric cardiac surgery: Chronology vs. biology. *Heart Lung Circ*, 23: 794-801.
 95. Chang F, Flavahan S, Flavahan NA. (2017) Impaired activity of adherens junctions contributes to endothelial dilator dysfunction in ageing rat arteries. *J Physiol*, 595: 5143-5158.
 96. Poulouse N, Raju R. (2014) Aging and injury: Alterations in cellular energetics and organ function. *Aging Dis*, 5: 101-108.
 97. Yam AT, Lang EW, Lagopoulos J, Yip K, Griffith J, Mudaliar Y, Dorsch NW. (2005) Cerebral autoregulation and ageing. *J Clin Neurosci*, 12: 643-646.
 98. Ad N, Massimiano PS, Burton NA, Halpin L, Pritchard G, Shuman DJ, Holmes SD. (2015) Effect of patient age on blood product transfusion after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 150: 209-214.
 99. Curiel-Balsera E, Mora-Ordoñez JM, Castillo-Lorente E, Benitez-Parejo J, Herruzo-Avilés A, Ravina-Sanz JJ, Alvarez-Bueno M, Rivera-Fernandez R. (2013) Mortality and complications in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Crit Care*, 28: 397-404.
 100. Zingone B, Gatti G, Rauber E, Tiziani P, Dreas L, Pappalardo A, Benussi B, Spina A. (2009) Early and Late Outcomes of Cardiac Surgery in Octogenarians. *Ann Thorac Surg*, 87: 71-78.
 101. Lee SJ, Kim KH, Hong SK, Hankins S. (2017) Evaluation of a Heart Transplant Candidate. *Curr Cardiol Rep*, 19: 133.
 102. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*, 103: 2055-2059.
 103. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. (1998) Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 19: 761-765.

104. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano DT. (1996) Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 335: 1857-1863.
105. Ghosh A, Elwell C, Smith M. (2012) Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg* 115: 1373-1383.
106. Kolyva C, Ghosh A, Tachtsidis I, Highton D, Cooper CE, Smith M, Elwell CE. (2014) Cytochrome c oxidase response to changes in cerebral oxygen delivery in the adult brain shows higher brain-specificity than haemoglobin. *Neuroimage*, 85 Pt 1: 234-244.
107. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. (2005) Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 4: 371-380.
108. Tegeler C, O'Sullivan JL, Bucholtz N, Goldeck D, Pawelec G, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. (2016) The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function-data from the Berlin Aging Study II. *Neurobiol Aging*, 38: 112-117.
109. Weaver JD, Huang MH, Albert M, Harris T, Rowe JW, Seeman TE. (2002) Interleukin-6 and risk of cognitive decline: Macarthur studies of successful aging. *Neurology*, 59: 371-378.
110. Merino JG, Latour LL, Tso A, Lee KY, Kang DW, Davis LA, Lazar RM, Horvath KA, Corso PJ, Warach S. (2013) Blood-brain barrier disruption after cardiac surgery. *Am J Neuroradiol*, 34: 518-523.
111. Peng L, Xu L, Ouyang W. (2013) Role of peripheral inflammatory markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD): A meta-analysis. *PLoS ONE*, 8: e79624.
112. Reinsfelt B, Ricksten SE, Zetterberg H, Blennow K, Fredén-Lindqvist J, Westerlind A. (2012) Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 94: 549-555.
113. Nemeth E, Vig K, Racz K, Koritsanszky KB, Ronkay KI, Hamvas FP, Borbély C, Eory A, Merkely B, Gal J. (2017) Influence of the postoperative inflammatory

- response on cognitive decline in elderly patients undergoing on-pump cardiac surgery: A controlled, prospective observational study. *BMC Anesthesiol*, 17: 133.
114. Nemeth E, Kovacs E, Racz K, Soltesz A, Szigeti S, Kiss N, Csikos G, Koritsanszky KB, Berzsenyi V, Trembickij G, Fabry S, Prohaszka Z, Merkely B, Gal J. (2018) Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation—an observational study. *Clin Transplant*, 32: e13211.
 115. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J, Baker RA, Dickinson TA, Fitzgerald DJ, Likosky DS, Shann KG. (2011) 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*, 91: 944-982.
 116. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Gorlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lance M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelso AJ, Wouters P, Wyffels P. (2013) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 30: 270-382.
 117. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J, Rowe AW. (2010) The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 29: 914-956.
 118. Bunce SC, Izzetoglu M, Izzetoglu K, Onaral B, Pourrezaei K. (2006) Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 25: 54-62.

119. Jobsis FF. (1977) Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198: 1264-1267.
120. Feng S, Zeng F, Chance B. (1993) Monte Carlo simulations of photon migration path distributions in multiple scattering media. *Proceedings*, 1888: 78-89.
121. Kocsis L, Herman P, Eke A. (2006) The modified Beer-Lambert law revisited. *Phys Med Biol*, 51: N91-98.
122. Tian F, Chance B, Liu H. (2009) Investigation of the prefrontal cortex in response to duration-variable anagram tasks using functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*, 14: 054016.
123. Li Z, Zhang M, Xin Q, Luo S, Cui R, Zhou W, Lu L. (2013) Age-related changes in spontaneous oscillations assessed by wavelet transform of cerebral oxygenation and arterial blood pressure signals. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33: 692-699.
124. Cui X, Bray S, Reiss AL. (2010) Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage*, 49: 3039-3046.
125. Lee JK, Kibler KK, Benni PB, Easley RB, Czosnyka M, Smielewski P, Koehler RC, Shaffner DH, Brady KM. (2009) Cerebrovascular reactivity measured by near-infrared spectroscopy. *Stroke*, 40: 1820-1826.
126. Devor A, Dunn AK, Andermann ML, Ulbert I, Boas Da, Dale AM. (2003) Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron*, 39: 353-359.
127. Malonek DGA. (1996) Interactions between Electrical Activity and Cortical Microcirculation Revealed by Imaging Spectroscopy: Implications for Functional Brain Mapping. *Science*, 272: 551-554.
128. Sheth SA, Nemoto M, Guiou M, Walker M, Pouratian N, Toga AW. (2004) Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses. *Neuron*, 42: 347-355.
129. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Edwards AD, Wray S, Reynolds EOR. (1990) Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*, 68: 1086-1091.

130. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12: 189-198.
131. Chapman KR, Bing-Canar H, Alosco ML, Steinberg EG, Martin B, Chaisson C, Kowall N, Tripodis Y, Stern RA. (2016) Mini Mental State Examination and Logical Memory scores for entry into Alzheimer's disease trials. *Alzheimers Res Ther*, 8: 9.
132. Meineke M, Applegate RL, II, Rasmussen T, Anderson D, Azer S, Mehdizadeh A, Kim A, Allard M. (2014) Cognitive dysfunction following desflurane versus sevoflurane general anesthesia in elderly patients: A randomized controlled trial. *Med Gas Res*, 4: 6.
133. Stein J, Luppá M, Maier W, Wagner M, Wolfsgruber S, Scherer M, Köhler M, Eisele M, Weyerer S, Werle J, Bickel H, Mösch E, Wiese B, Prokein J, Pentzek M, Fuchs A, Leicht H, König HH, Riedel-Heller SG, Abholz HH, Bachmann C, Blank W, Eifflaender-Gorfer S, Ernst A, Heser K, Jessen F, Kaduszkiewicz H, Kaufeler T, Lange C, Luck T, Mayer M, Olbrich J, Schumacher A, Steinmann S, Tebarth F, Weckbecker K, Weeg D, Zimmermann T, Maier W, Scherer M, Van den Bussche H. (2012) Assessing cognitive changes in the elderly: Reliable Change Indices for the Mini-Mental State Examination. *Acta Psychiatr Scand*, 126: 208-218.
134. Tombaugh TN. (2004) Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, 19: 203-214.
135. Crowe SF, Benedict T, Enrico J, Mancuso N, Matthews C, Wallace J. (1999) Cognitive determinants of performance on the digit symbol-coding test, and the symbol search test of the WAIS-III, and the symbol digit modalities test: An analysis in a healthy sample. *Aust Psychol*, 34: 204-210.
136. Scarpina F, Tagini S. (2017) The stroop color and word test. *Front Psychol*, 8: 557.
137. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*, 8: 77-100.
138. Kopp M, Foris N. *A szorongás kognitív viselkedésterápiája*. Végeken Kiadó Budapest; 1993.

139. Julian LJ. (2011) Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res*, 63: S467-S472.
140. Sipos K, Sipos M. The development and validation of the Hungarian form of the STAI. In: CD Spielberger ,R Diaz -Guerrero (szerk.), *Cross-Cultural Anxiety*. Hemisphere Publishing Corporation, Washington, 1978: 51-61.
141. Abdesselam OB, Vally J, Adem C. (2003) Reference Values for Serum S-100B Protein Depend on the Race of Individuals. *Clin Chem*, 49: 836-837.
142. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. (2004) Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor- κ B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med*, 32: 801-805.
143. Kellum JA, Venkataraman R, Powner D, Elder M, Hergenroeder G, Carter M. (2008) Feasibility study of cytokine removal by hemoadsorption in brain-dead humans. *Crit Care Med*, 36: 268-272.
144. Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA. (2008) Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Crit Care Med*, 36: 1573-1577.
145. Taniguchi T. (2010) Cytokine adsorbing columns. *Contrib Nephrol*, 166: 134-141.
146. Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H. (2014) Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy. *Int J Artif Organs*, 37: 422-426.
147. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. (2017) Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Crit Care*, 21.
148. Mitzner SR, Gloger M, Henschel J, Koball S. (2013) Improvement of hemodynamic and inflammatory parameters by combined hemoadsorption and hemodiafiltration in septic shock: A case report. *Blood Purif*, 35: 314-315.
149. Nemeth E, Szigeti S, Varga T, Daroczi L, Barati Z, Merkely B, Gal J. (2018) Continuous cytokine haemoabsorption incorporated into a venoarterial ECMO circuit for the management of postcardiotomy cardiogenic and septic shock – a case report. *Perfusion*, 1:267659118777442 (In Press).

150. Träger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H. (2016) Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: A case series. *Int J Artif Organs*, 39: 141-146.
151. Raymond PD, Hinton-Bayre AD, Radel M, Ray MJ, Marsh NA. (2006) Assessment of statistical change criteria used to define significant change in neuropsychological test performance following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29: 82-88.
152. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, Marcantonio ER. (2010) Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54: 663-677.
153. Austin PC. (2011) Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat*, 10: 150-161.
154. Rosenbaum PR, Rubin DB. (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70: 41-55.
155. Lunt M. (2014) Selecting an appropriate caliper can be essential for achieving good balance with propensity score matching. *Am J Epidemiol*, 179: 226-235.
156. Iacus SM, King G, Porro G. (2009) cem: Software for Coarsened Exact Matching. *J Stat Softw*, 30: 1-27.
157. Iacus SM, King G, Porro G. (2011) Multivariate matching methods that are monotonic imbalance bounding. *Journal of the American Statistical Association*, 106: 345-361.
158. Buxton RB, Uludağ K, Dubowitz DJ, Liu TT. (2004) Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23: S220-S233.
159. Buxton RB, Wong EC, Frank LR. (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magn Reson Med*, 39: 855-864.
160. Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G, Gottesman RF, Hogue CW. (2012) Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 114: 503-510.
161. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemmann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. (2011) Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is

- associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40: 200-207.
162. Easley RB, Kibler KK, Brady KM, Joshi B, Ono M, Brown C, Hogue CW. (2013) Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Neurol Res*, 35: 344-354.
 163. Fendler TJ, Spertus JA, Gosch KL, Jones PG, Bruce JM, Nassif ME, Flint KM, Dunlay SM, Allen LA, Arnold SV. (2015) Incidence and predictors of cognitive decline in patients with left ventricular assist devices. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 8: 285-291.
 164. Komoda T, Drews T, Sakuraba S, Kubo M, Hetzer R. (2005) Executive cognitive dysfunction without stroke after long-term mechanical circulatory support. *ASAIO J*, 51: 764-768.
 165. Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. (2011) Neurological biomarkers in the perioperative period. *Br J Anaesth*, 107: 844-858.
 166. Falkensammer J, Oldenburg WA, Hendrzak AJ, Neuhauser B, Pedraza O, Ferman T, Klocker J, Biebl M, Hugl B, Meschia JF, Hakaim AG, Brott TG. (2008) Evaluation of Subclinical Cerebral Injury and Neuropsychologic Function in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg*, 22: 497-504.
 167. Anderson RE, Winnerkvist A, Hansson LO, Nilsson O, Rosengren L, Settergren G, Vaage J. (2003) Biochemical Markers of Cerebrospinal Ischemia after Repair of Aneurysms of the Descending and Thoracoabdominal Aorta. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17: 598-603.
 168. Seco M, Edelman JJB, Wilson MK, Bannon PG, Vallely MP. (2012) Serum biomarkers of neurologic injury in cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 94: 1026-1033.
 169. Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. (2000) Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14: 698-701.
 170. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. (2002) The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology*, 97: 215-252.

171. Parolari A, Camera M, Alamanni F, Naliato M, Polvani GL, Agrifoglio M, Brambilla M, Biancardi C, Mussoni L, Biglioli P, Tremoli E. (2007) Systemic Inflammation After On-Pump and Off-Pump Coronary Bypass Surgery: A One-Month Follow-Up. *Ann Thorac Surg*, 84: 823-828.
172. Dörge H, Schöndube FA, Dörge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ. (2003) Procalcitonin is a Valuable Prognostic Marker in Cardiac Surgery but not Specific for Infection. *Thorac Cardiovasc Surg*, 51: 322-326.
173. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. (2006) Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: A systematic review of the literature. *Crit Care*, 10: R145.
174. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K. (2002) Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med*, 28: 1094-1102.
175. Meisner M. (2002) Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*, 323: 17-29.
176. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 13: 426-435.
177. Morgan C, Zappitelli M, Gill P. (2009) Statin prophylaxis and inflammatory mediators following cardiopulmonary bypass: A systematic review. *Crit Care*, 13.
178. Sayed S, Idriss NK, Sayyed HG, Ashry AA, Rafatt DM, Mohamed AO, Blann AD. (2015) Effects of propofol and isoflurane on haemodynamics and the inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Biomed Sci*, 72: 93-101.
179. Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, Alexiou C, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. (2009) The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 2-Anti-Inflammatory Therapeutic Strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23: 384-393.
180. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, Brückner S, Ros A, Gehring H, Schmucker P, Rink L, Seyfarth M. (2001) Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol*, 125: 80-88.

181. Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH, Lehot JJ, Cannesson M. (2009) Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Crit Care*, 13: R180.
182. Uysal S, Reich DL. (2013) Neurocognitive outcomes of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27: 958-971.
183. Kneebone AC, Andrew MJ, Baker RA, Knight JL. (1998) Neuropsychologic changes after coronary artery bypass grafting: Use of reliable change indices. *Ann Thorac Surg*, 65: 1320-1325.
184. Bruce KM, Yelland GW, Smith JA, Robinson SR. (2013) Recovery of cognitive function after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg*, 95: 1306-1313.
185. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. (2011) Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*, 112: 1179-1185.
186. Raymond PD, Radel M, Ray MJ, Hinton-Bayre AD, Marsh N. (2007) Investigation of factors relating to neuropsychological change following cardiac surgery. *Perfusion*, 22: 27-33.
187. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, Takata M, Lever IJ, Nanchahal J, Fanselow MS, Maze M. (2010) Role of interleukin-1 β in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*, 68: 360-368.
188. Terrando N, Eriksson LI, Kyu Ryu J, Yang T, Monaco C, Feldmann M, Jonsson Fagerlund M, Charo IF, Akassoglou K, Maze M. (2011) Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*, 70: 986-995.
189. Jungwirth B, Eckel B, Blobner M, Kellermann K, Kochs EF, Mackensen GB. (2010) The impact of cardiopulmonary bypass on systemic interleukin-6 release, cerebral nuclear factor-kappa B expression, and neurocognitive outcome in rats. *Anesth Analg*, 110: 312-320.
190. Li YC, Xi CH, An YF, Dong WH, Zhou M. (2012) Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56: 595-600.

191. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER, Bianchi C, Sellke FW. (2006) C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery*, 140: 221-226.
192. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Van Oeveren W, Halligan PW. (2001) Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg*, 71: 667-672.
193. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. (2011) Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth*, 25: 1-9.
194. Valentin LSS, Pereira VFA, Pietrobon RS, Schmidt AP, Osés JP, Portela LV, Souza DO, Vissoci JRN, Da Luz VF, De Souza Trintoni LMDA, Nielsen KC, Carmona MJC. (2016) Effects of single low dose of dexamethasone before noncardiac and nonneurologic surgery and general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction - A phase III double blind, randomized clinical trial. *PLoS ONE*, 11: e0152308.
195. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum Á, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S. (2015) Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 386: 1243-1253.
196. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. (2000) Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: Incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg*, 15: 347-353.
197. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachiery JL, Goldman M, Vincent JL, LeClerc JL. (1996) Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111: 469-477.
198. David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT. (2017) Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care*, 5: 12.

199. Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, Lamm C, Preißing F, Wiedemann D, Hiesmayr MJ, Spittler A. (2016) Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care*, 20: 96.
200. Brodska H, Drabek T, Malickova K, Kazda A, Vitek A, Zima T, Markova M. (2009) Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients before hematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: A prospective study. *Crit Care*, 13: R37.

10. Saját publikációk jegyzéke**10.1. Disszertációhoz kapcsolódó publikációk**

Nemeth E, Szigeti S, Varga T, Daroczi L, Barati Z, Merkely B, Gal J. (2018) Continuous cytokine haemoadsorption incorporated into a venoarterial ECMO circuit for the management of postcardiotomy cardiogenic and septic shock – a case report. *Perfusion*, 33: 593-596. **IF: 1,147***

Nemeth E, Kovacs E, Racz K, Soltesz A, Szigeti S, Kiss N, Csikos G, Koritsanszky KB, Berzsenyi V, Trembickij G, Fabry S, Prohaszka Z, Merkely B, Gal J. (2018) Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation—an observational study. *Clin Transplant*, 32: e13211. **IF: 1,518***

Nemeth E, Vig K, Racz K, Koritsanszky KB, Ronkay KI, Hamvas FP, Borbély C, Eory A, Merkely B, Gal J. (2017) Influence of the postoperative inflammatory response on cognitive decline in elderly patients undergoing on-pump cardiac surgery: A controlled, prospective observational study. *BMC Anesthesiol*, 17:113. **IF: 1,788**

10.2. Egyéb publikációk

Pólos M, Kovács A, **Németh E**, Merkely B. (2018) Acute thrombosis of the ascending aorta causing right ventricular failure: first manifestation of antiphospholipid syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*, doi: 10.1093/ejcts/ezy218. (In Press) **IF: 3,504***

Szudi L, Székely L, Sági E, Prodan Z, Szolnoky J, Csomós Á, Nyolczas N, Paulovich E, **Németh E**, Hartyánszky I, Zima E, Sax B, Bertalan A, Hejjel L, Bogáts G, Babik B, Gombocz K, Szerafin T, Koszta G, Molnár A. (2018) Perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: Hungarian recommendation. *Orv Hetil*, 159: 870-877. **IF: 0,322***

Lakatos BK, Tokodi M, Assabiny A, Tösér Z, Kosztin A, Doronina A, Rác K, Koritsánszky KB, Berzsenyi V, **Németh E**, Sax B, Kovács A, Merkely B. (2018) Dominance of free wall radial motion in global right ventricular function of heart transplant recipients. *Clin Transplant*, 32: e13192. **IF: 1,518***

Farkas P, Csuka D, Mikes B, Sinkovits G, Réti M, **Németh E**, Rác K, Madách K, Gergely M, Demeter J, Prohászka Z. (2017) Complement activation, inflammation and relative ADAMTS13 deficiency in secondary thrombotic microangiopathies. *Immunobiology*, 222: 119-127. **IF: 2,873**

Szentmihályi I, Barabás JI, Bali Á, Kapus G, Tamás C, Sax B, **Németh E**, Pólos M, Daróczi L, Kőszegi A, Cao C, Benke K, Kovács PB, Fazekas L, Szabolcs Z, Merkely B, Hartyánszky I. (2016) Heart transplantation and long-term lvad support cost-effectiveness model. *Magyar Sebészet*; 69: 186-193.

Fazekas L, Sax B, Hartyánszky I, Pólos M, Horkay F, Varga T, Rác K, **Németh E**, Székely A, Paulovich E, Heltai K, Zima E, Szabolcs Z, Merkely B. (2015) Mechanical circulatory support saves lives - three years' experience of the newly established assist device program at Semmelweis University. *Orv Hetil*, 156: 521-527. **IF: 0,291**

Szabolcs Z, Hartyánszky I, Hüttl T, Fazekas L, Balogh O, Becker D, Soós P, Varga T, Paulovich E, **Németh E**, Rác K, Horkay F, Merkely B. (2013) A 2012-es év a húszéves hazai felnőtt szív-transzplantáció sikerévé – és ami mögötte van. *Orv Hetil*; 154: 863-867.

Mándli T, Fazakas J, Ther G, Árkosy M, Füle B, **Németh E**, Fazakas J, Hidvégi M, Tóth S. (2008) A májfunkció kiértékelése élő donoros májátültetést és májresekción megelőzően [Evaluation of liver function before living donor liver transplantation and liver resection]. *Orv Hetil*, 149: 779-786.

Fazakas J, Mándli T, Ther G, Füle B, Tóth S, Fazakas J, **Németh E**, Hidvégi M, Arkosy M. (2007) Májresekció élődonoros májtranszplantáció céljából : aneszteziológiai és intenzív terápiás szempontok [Liver resection for living-donor liver transplantation: anesthesia and intensive care aspects]. Orv Hetil, 148: 2269-2273.

Fazakas J, Mándli T, Ther G, Árkossy M, Pap S, Füle B, **Németh E**, Tóth S, Járny J. (2006) Evaluation of Liver Function for Hepatic Resection. Transplant Proc, 38: 798-800.
IF: 0,962

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet és mérhetetlen hálámat szeretném kifejezni,

Témavezetőmnek, **Prof. Dr. Gál János** egyetemi tanár úrnak, az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika igazgatójának, aki lehetővé tette, hogy doktori tanulmányaimat az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika keretein belül megkezdhessem, majd folyamatos támogatást biztosított és segítséget adott a kutatási projektekhez és az eredmények publikációihoz.

Tiszteletbeli társtémavezetőmnek, **Dr. Eke András** egyetemi docens úrnak, az Élettani Intézet tanárának, aki lehetővé tette, hogy mint klinikus, kutatócsoportja külső tagjaként a szívműtétekhez kapcsolódó NIRS élettani kutatásokba bekapcsolódhassak, aki megismertetett a NIRS élettan alapjaival és annak komplex szemléletével, aki mindvégig segítette és támogatta kutató munkámat és az eredmények publikációit, és aki olyan példát állított elém, mint tudós és tanár, ami egész életem szempontjából meghatározó.

Prof. Dr. Merkely Béla egyetemi tanár úrnak, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika igazgatójának mindazért az óriási szakmai és anyagi támogatásáért, mely lehetővé tette a szívműtétekhez kapcsolódó klinikai vizsgálatok eredményes kivitelezését.

Dr. Mukli Péternek, Dr. Nagy Zoltánnak, Dr. Portörő Istvánnak, a Fraktál Élettani Laboratórium kutatóinak, akik minden tekintetben támogatták, segítették kutatási munkáimat és az eredmények publikációit.

Dr. Wappler-Guzzetta Edinának kutatómunkámat és az eredmények publikációit nagymértékben segítő támogatásáért és tanácsaiért.

Dr. Kovács Krisztina tudományos tanácsadónak, az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet vezető kutatójának a disszertáció véleményezéséért és segítő tanácsaiért, melyek jelentősen hozzájárultak a dolgozat szakmai és tudományos színvonalának emeléséhez.

Dr. Rácz Kristófnak, Dr. Soltész Ádámnak, Dr. Varga Tamásnak, Dr. Kiss Nikolettnek, Dr. Szigeti Szabolcsnak, Dr. Tövisházi Gyulának, Dr. Kovács Enikőnek, Dr. Csikós Gergelynek, Dr. Székely Andreának, Dr. Ulakcsai Zsuzsannának, Dr. Széphelyi Katalinnak, Dr. Windisch Máriának, Dr. Kiss Dorottyának és Dr. Paulovich Erzsébetnek, az Aneszteziológiai és intenzív Terápiás Klinika aneszteziológus szakorvosainak kutatási munkámhoz nyújtott hatalmas segítségükért.

Prof. Dr. Szabolcs Zoltán egyetemi tanár úrnak, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika vezető szívsebészének, valamint a **szívsebészeti profil minden szívsebészének** a kutatási projektekhez nyújtott segítségükért és támogatásukért.

Tamás Csillának, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika vezető pumpatechnikusának és az általa vezetett **pumpatechnikus csoport minden tagjának** a kutatási projektekhez nyújtott óriási segítségükért.

Dr. Skopál Judit tudományos főmunkatársnak, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika laborvezetőjének és a **laboratórium munkatársainak** a kutatási projektekhez nyújtott fáradhatatlan segítségükért.

Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika Városmajori Részlegéhez tartozó **aneszteziológus asszisztenseinek, intenzív osztályos nővéreinek,** a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika **műtősnőinek, műtős segédeinek,** valamint a **Transzplantációs és VAD Intenzív Részleg nővéreinek** a kutatási projektek technikai megvalósításában nyújtott mérhetetlen támogatásukért és segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban, végtelen köszönettel és hálával tartozom feleségemnek, **Dr. Eőry Ajándéknak** és **gyermekeimnek** a tudományos munkámhoz nyújtott kifogyhatatlan türelemért és támogatásért.