

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

Doktori Tézisek

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

BEVEZETÉS

A szívsebészeti technika, a kardioprotekció, a mechanikus keringéstámogatás, valamint a perioperatív aneszteziológia és intenzív terápia az elmúlt 50 év során megvalósult együttes és dinamikus fejlődésének köszönhetően a szívsebészeti műtét napjainkra a magas rizikójú szívbetegek számára is reális terápiás opciót jelenthet. Ennek eredményeként a magas rizikójú szívbetegek aránya a teljes szívsebészeti populációt tekintve tendenciózus növekedést mutat. Figyelemfelkeltő azonban az a tény, hogy amíg a szívműtétek operatív mortalitása folyamatosan csökken (1-3%), addig a szívműtétekhez köthető posztoperatív szervi diszfunkciók gyakorisága (20-80% egy adott szervi diszfunkciótól függően) nem mutat lényeges változást jelentős kofaktorként befolyásolva a szívműtétek utáni hosszú távú túlélést és életminőséget.

A szívműtétek után kialakuló szervi diszfunkciók tipikusan a cardiopulmonalis bypass (CPB) által indukált komplex hemodinamikai, gyulladásos és ischaemia / reperfüzós (I/R) jelenségekhez kötődnek. Feltételezhető, hogy a három fő mechanizmus dominanciáját tekintve eltérhet egymástól egy adott szervi diszfunkció kialakulásakor a beteg jellemző paramétereitől, megelőző krónikus szervi diszfunkciók vagy krónikus proinflammatorikus aktivitás jelenlététől, a homeosztaticus kompenzáló mechanizmusok tartalékától és a műtét komplexitásától/sebészi stressz nagyságától függően. A krónikusan csökkent szervi funkciók és homeosztaticus kompenzáló mechanizmusok

tekintetében két betegcsoportot fontos kiemelni a szívsebészeti betegek közül, akiknél egyértelműen nagy az esélye súlyos posztoperatív szervi diszfunkció kialakulásának. Ezek az idős és a krónikus szívelégtelenséggel kezelt betegek csoportjai. Mivel ezeknek a magas rizikójú szívsebészeti betegeknek az aránya folyamatos növekedést mutat, 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.

Vizsgálatainkban a magas rizikójú betegeknél gyakran előforduló szervi diszfunkciók közül elsők között az idős betegek posztoperatív neurológiai diszfunkciójának/kognitív zavarának, illetve végstádiumú szívelégtelen betegek szívtranszplantációjához kapcsolódó keringési diszfunkciónak/vazoplégia szindrómának patogenetikai hátterét terveztük tisztázni az intraoperatív hemodinamikai változások és a perioperatív gyulladással válasz dominanciájának relációjában.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink célkitűzései az alábbiak voltak: (A) Közeli-infravörös spektroszkópia (NIRS) dinamikus paramétereinek segítségével a regionális cerebrális hemodinamika és oxigenizáció változásának jellemzése idős betegek normotenzív CPB műtete során a regionális perfúzió, a vaszkuláris tér és a neuronális aktivitás által meghatározott

modellben, továbbá a dinamikus NIRS paraméterek és a vér-agy gátra specifikus S100B biomarker kapcsolatának feltárása; (B) A procalcitonin perioperatív kinetikája által definiált gyulladós válasz nagysága és a POCD gyakorisága közötti összefüggés analízise; (C) Szívtranszplantáció (HTx) során alkalmazott intraoperatív citokin hemoadszorpciós kezelés modifikáló hatásának feltárása a perioperatív vazoplégia szindróma gyakorisága, annak súlyossága és a kialakuló gyulladós válasz nagyságának relációjában.

MÓDSZEREK

Vizsgálati alanyok

I. és II. vizsgálatunkba ≥ 45 év és ≥ 60 év kritériummal meghatározott korcsoportból vontunk be elektív CPB műtetre váró betegeket. Normatív kontroll csoport kialakításához háziiorvosi praxisokban azonos korcsoportból olyan alanyokat választottunk be, akik nem részesültek műtéti beavatkozásban vagy kórházi kezelésben a vizsgálatot megelőző 12 hónapban. III. vizsgálatunkba HTx-ra kerülő felnőtt (≥ 18 év) végstádiumú szívelégtelen betegeket vontunk be.

NIRS mérések és a NIRS jelek post-hoc kezelése/analízise

A műtét alatti NIRS mérésekhez 16 csatornás, 3-hullámhossz mérési tartományú (730, 805 és 850 nm) folyamatos 'NIRS-LED imager' tudományos eszközt használtuk. A NIRS szignálok rögzítését az

anesztézia indukciójától a műtét végéig folyamatosan végeztük 3Hz-es mintavételezéssel. A 16 csatornából származó digitális jelek post-hoc újra mintavételezés után folyamatos hullám transzformáció (CWT) és 0,02 Hz és 0,4 Hz közötti 'band-pass' filter alkalmazásával további kezelésre kerültek az élettani változások szempontjából nagy tisztaságú jel eléréséhez.

Az agyi regionális kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens ($rHb(t)$) és a regionális vértartalom index ($HVx(t)$) számítása

Az $rHb(t)$ az oxyhemoglobin és a deoxyhemoglobin idősorainak futó korrelációjával, míg a $HVx(t)$ a teljes regionális hemoglobin koncentráció (relatív) és az invazív vérnyomás idősorainak futó korrelációjával (mindkét esetben Pearson korreláció) került meghatározásra. A neuronális aktivitással összefüggő NIRS szignál (HbN) és a korrelált hemodinamikai eseményekhez kapcsolódó jel komponens (HbH) Cui és mtsai-féle modell kiterjesztésével definiálható. AZ rHb , HVx , HbN and HbH paraméterek értékeit 15 perces 'steady state' blokkokban átlagoltuk a szívműtét három fő fázisának megfelelően: pre-CPB, on-CPB és post-CPB.

Neuropszichológiai vizsgálat

A neurokognitív és a hangulati állapot felmérésére szolgáló tesztek (Mini Mental State Examination; Trail Making Tests A and B; Digit Symbol Test; Stroop Colour and Word Test, Beck Depression Inventory és a State-Trait Anxiety Inventory) 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 és szorongás tesztek tartalmazó vizsgálatokat végeztük el 7 nap különbséggel (teszt-reteszt).

A gyulladási markerek perioperatív követése

A procalcitonin (PCT) és a C-reaktív protein (CRP) koncentrációk, valamint a fehérvérsejtszám mérését hat, előre meghatározott időpontban végeztük (közvetlenül műtét előtt, 1-5 posztoperatív napokon, naponta). A $PCT > 0,5 \mu\text{g/l}$ és a $CRP > 5,0 \text{ mg/l}$ értékeit vizsgálatainkban emelkedettnek tekintettük. Így a $PCT1 \leq 0,5 \mu\text{g/l}$ kritériumba tartozó betegeket az alacsony gyulladási válasz csoportba, míg a $PCT1 > 0,5 \mu\text{g/l}$ értékeket mutató betegeket a magas gyulladási válasz csoportba allokáltuk.

Az S100 Béta biomarker perioperatív követése

A CPB műtét során fellépő esetleges neuro-gliális károsodás kimutatásához S100 Béta biomarker (S100B) követést használtunk négy, előre meghatározott időpontban végzett mérés segítségével (közvetlenül az anesztézia indukciója előtt; műtét után 6, 24 és 48 órával). Az S100B patológiás felszabadulásának definiálásához a posztoperatív 48 óránál mért $S100B > 0,2 \mu\text{g/l}$ kritériumot állapítottuk meg

Intraoperatív citokin hemoadszorpció

A betegek szelekciója intraoperatív, pre-emptív citokin hemoadszorpció (HA) (CytoSorb™) kezelésre szakértői döntésen alapult (arbitrális szelekció). Azok a betegek kaptak magasabb prioritást citokin HA kezelésre, akiknél a HTx-öt 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. Vizsgálatunkban pre-emptív, egy ciklusú, folyamatos citokin HA-t végeztünk a CPB alatt A 300 ml-es CytoSorb™ cartridge-ot a CPB oxigenátor után pozícionáltuk a CPB körbe, hogy az aktuálisan elérhető maximális áramlást biztosítsuk az adszorber számára

Statisztikai módszerek

A leíró statisztikát átlag \pm standard deviációval és medián (interquartilis range) prezentáltuk az adatsorok eloszlásának megfelelően. A kategórikus változókat esetszámmal és százalékkal jelöltük. Az összehasonlító elemzésekhez a teljes kohorszban páratlan t-tesztet, Mann-Whitney U tesztet és χ^2 próbát vagy Fisher egzakt tesztet végeztünk. A párosított kohorszban páros t-tesztel, Wilcoxon rank-sum tesztel és McNemar tesztel végeztünk analíziseket.

A neurokognitív teszteken nyújtott teljesítmény változásának megítéléséhez egy statisztikai alapú értékelést alkalmaztunk, melyhez a Reliable Change Index modified for practice (RCIp Z score) számítást

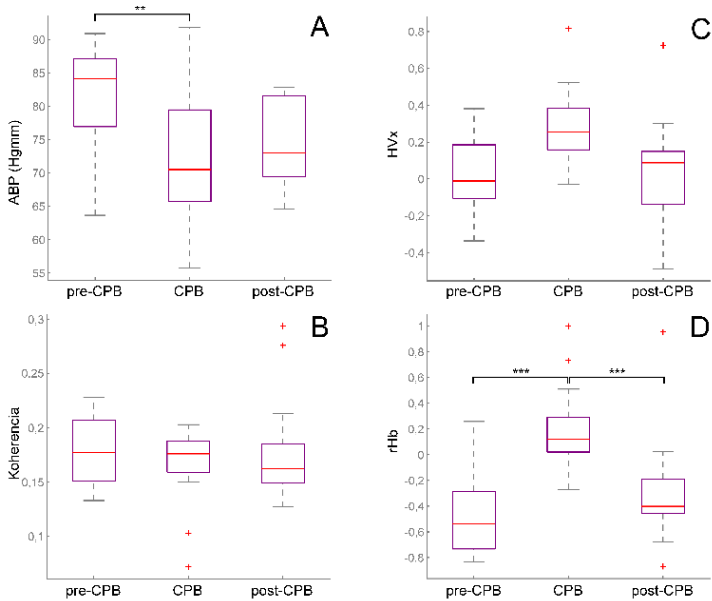
végeztük el a normatív kontroll csoport adatainak bevonásával (II. vizsgálat).

Az alap karakterisztika által magába foglalt kovariánsok balanszának javításához és precízebb végpont analízis eléréséhez III. vizsgálatunkban propensity score matching analízist végeztünk.

EREDMÉNYEK

Az agyi regionális hemodinamika és oxigenizáció változásának vizsgálata normotenzív CPB műtételnél

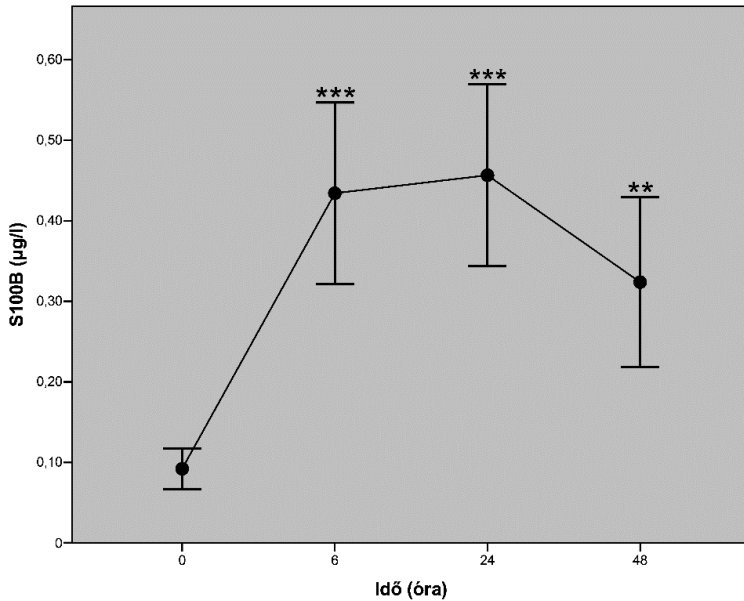
Az összesen bevont 20 betegből 14 beteg adatai kerültek végső analízisre. A vizsgálati alanyok életkora 66 ± 9 év volt és a nemek megoszlása megegyezett (hét nő és hét férfi). Az artériás középnyomás (MABP) $82,1 \pm 7,7$ Hgmm-ről $72,0 \pm 9,90$ Hgmm-re csökkent ($p = 0,007$) on-CPB (**1. ábra**). A HbN és a HbH paraméterek stabilak voltak a szívműtét három fázisa során. A normotenzív CPB drámaian változtatta meg az rHb-karakterisztikát. Ennek megfelelően rHb(*t*) antikorrelált tartományban volt pre-CPB ($-0,45 \pm 0,30$), a CPB alatt korrelálttá vált ($0,20 \pm 0,34$, $p < 0,001$), majd post-CPB visszatért az antikorrelált tartományba ($-0,29 \pm 0,42$, $p = 0,003$) (**1. ábra**).



1. ábra A szívműtét három fázisának jellemzése a leíró statisztika vetületében. [A]: Artériás középnyomás, [B]: Az artériás vérnyomás (ABP) és a regionális teljes vértartalom ($\Delta\text{HbT}(t)$) spektrumok koherenciája, [C]: Átlag regionális vértartalom index (HVx), [D]: Átlag kompartmentális keresztkorrelációs koefficiens (rHb). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Az átlag HVx(t)-et korrelált tendencia jellemezte on-CPB a pre-CPB értékekhez képest ($0,06 \pm 0,24$ vs $0,30 \pm 0,26$, $p = 0,056$) (1. ábra). A 14-ből 5 betegnél (35%) detektáltunk a HVx(t) $\geq 0,4$ tartományba eső pozitív extrém értékeket on-CPB.

A szérumszint S100B szignifikáns mértékben volt emelkedett a posztoperatív 6-, 24- és 48 órában a preoperatív értékkel összehasonlítva (2. ábra).



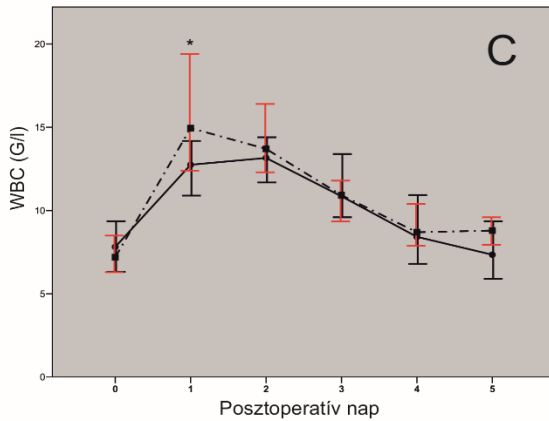
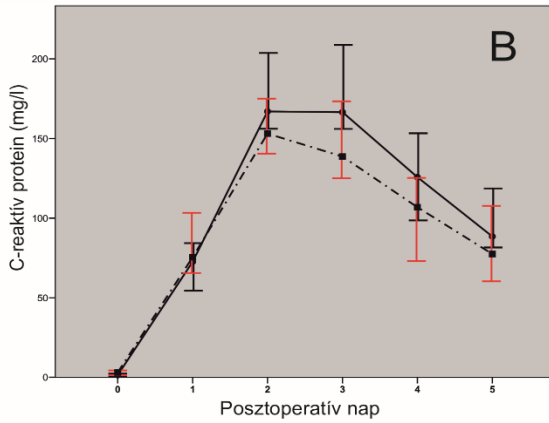
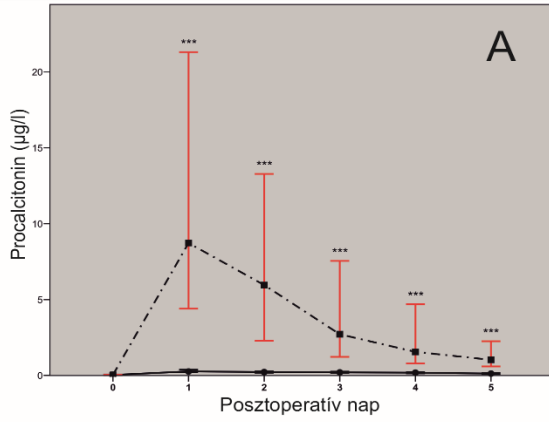
2. ábra S100B szérumszintjei a posztoperatív periódusban. Az error bar a 95%-os konfidencia intervallumot jelöli. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

A POCD és a perioperatív gyulladásos válasz összefüggésének vizsgálata normotenzív CPB műtételnél

Második vizsgálatunkba hetvennégy, 68 ± 6 év átlag életkorú alanyt vontunk be. 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. Az *a priori* definíció alapján a szívsebészeti betegeket alacsony gyulladásos válasz (LIR, $n = 20$) és magas gyulladásos 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. Ezzel szemben a LIR csoportban a PCT végig a normál referencia tartományon belül maradt ($PCT \leq 0,5$ µg/l) a teljes posztoperatív időszakban (**3. ábra**). A CRP legmagasabb szérumszintjét a POD2 és POD3 között érte el mind a LIR és a HIR csoportban és a CRP kinetika nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoportban (**3. ábra**). A WBC csúcsa a POD1-on szignifikánsan nagyobb volt a HIR csoportban, mint a LIR csoportban (**3. ábra**) és erős korrelációt mutatott a PCT csúcs értékével a HIR csoportban ($r = 0,67, p = 0,001$).

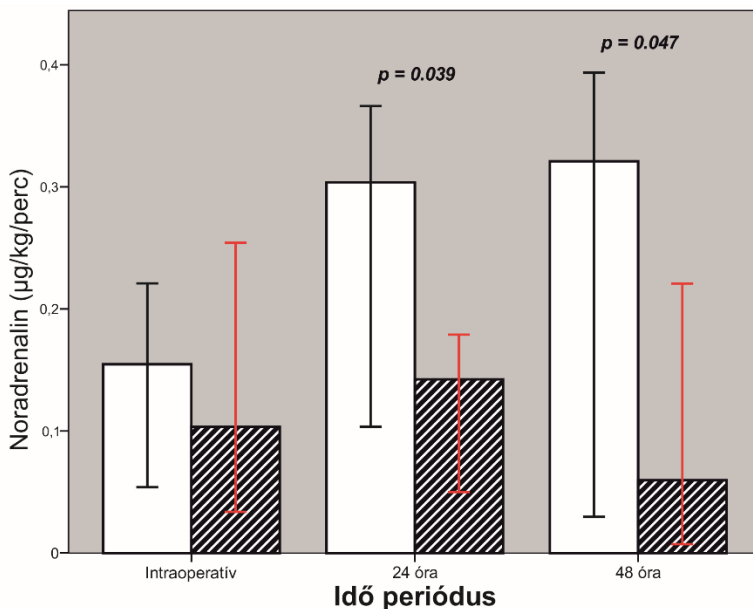
A POCD *a priori* definíciója alapján a 42-ből 15 beteg (35,7%) érte el a POCD kritériumait. A két gyulladási válasz csoportban az RCIp Z score-ok hasonlóak voltak. Ebből következik, hogy a POCD gyakorisága a LIR csoportban nem különbözött a HIR csoportban regisztrálttól egy héttel a szívműtét után (7 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, a perioperatív paraméterekben és a posztoperatív komplikációk gyakoriságában.



3. 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. *** $p < 0,001$.

Szívtranszplantáció alatt alkalmazott citokin hemoadszorpció vizsgálata

Harmadik vizsgálatunkba, hét beteg kizárása után, 84 beteget vontunk be 50 ± 10 év átlagéletkorral. Intraoperatív citokin HA-t 24 betegnél (28,6%) alkalmaztunk. A 60 kontroll és 24 HA-kezelt beteg propensity score párosítása 16 betegpárt hozott létre. VS gyakorisága jellemzően kisebb volt a HA-kezelt betegekben, mint a kontrollokban (20,8% vs 43,3%, $p = 0,054$). Szignifikánsan nagyobb nordarenalin 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 (**4. ábra**). Az elsődleges hemodinamikai paraméterek nem mutattak különbséget a kontroll és a HA-kezelt csoportok között, ahogyan azt az átlag cardiac index, MABP, szisztémás vaszkuláris rezisztencia index és a PVR értékek demonstrálták az első posztoperatív 24 órában. A PCT és a CRP kinetikája nem különbözött szignifikánsan egymástól a kontroll és a HA-kezelt csoportban. A posztoperatív komplikációkat az **1. táblázat** foglalja össze.



4. 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

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

	Kontroll csoport (n = 16)	HA-kezeltek (n = 16)	p
PO vérzés (ml)	750 (500-1390)	685 (560-1290)	0,93
RO vérzés miatt (n)	5 (31,2%)	2 (12,5%)	0,06
Transzfúzió/ 24 óra			
RBC (E)	2 (0-10)	2 (1-4)	0,91
FFP (E)	0 (0-5)	1 (0-2)	0,68
Trombocita (E)	0 (0-16)	0 (0-12)	0,95
MV idő (óra)	129 (19-386)	24 (17-64)	0,29
MV idő > 72 óra (n)	5 (31,2%)	3 (18,8%)	0,10

PGF (n)	4 (25%)	2 (12,5%)	0,03
PO MCS (n)	4 (25%)	2 (12,5%)	0,03
AKI (n)	6 (37,5%)	2 (12,5%)	0,12
PO RRT (n)	4 (25%)	2 (12,5%)	0,03
Szepszis (n)	5 (31,2%)	4 (25%)	0,14
Korai graft rejekció (n)	4 (25%)	5 (31,2%)	0,12
LOICUS (nap)	20 (7-45)	10 (9-29)	0,89
LOHS (nap)	30 (20-52)	34 (26-58)	0,35
30-napos halálozás (n)	2 (12,5%)	0	0,001

Az adatokat medián (interquartilis range) és betegszám formátumban tüntettük fel. HA= hemoadszorpció; PO= preoperatív; 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.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. 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 cerebrális autoreguláció alsó küszöbértéke körüli tartós fluktuáció következtében.
2. Eredményeink igazolták, hogy idős betegekben a normotenzív CPB alatt mérsékelt fokú (nem kritikus) hemodinamikai stressz jelenik meg, mely leírható az $rHb(t)$ markáns megváltozásával (pozitív korrelált tartomány). Amíg a HbH és a HbN nem csökken, a kritikus hipoperfúzió kizárható.
3. 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 patogenezisében.

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

5. Krónikus szervi diszfunkciók fennállásával és proinflammatórikus állapottal jellemezhető végstádiumú szívelégtelen betegek HTx műtétét egy felerősödött, nem kompenzált gyulladásoos 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.

6. Eredményeink indirekt módon alátámasztják, hogy a HTx után kialakuló progresszív szervi diszfunkciók kialakulásában a felerősödött, nem kompenzált gyulladásoos válasz és I/R jelenségek domináns szerepet játszanak, mivel a pre-emptív stratégiával intraoperatív végzett citokin HA kezeléssel a posztoperatív szervi diszfunkciók gyakorisága és súlyossága is csökkenthető HTx során.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

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**

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, Sápi E, Prodan Z, Szolnoky J, Csomós Á, Nyolczas N, Paulovich E, **Németh E**, Hartyánszky I, Zima E, Sax B, Bertalan A, Hejje 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, Tóser 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, Hartvánszky 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, Hartvánszky I, Hüttl T, Fazekas L, Balogh O, Becker D, Soós P, Varga T, Paulovich E, **Németh E**, Rác K, Horkay F, Merkely B. (2013) 2012 - the year of success in the 20 year-old adult heart transplant program of Hungary. *Orv Hetil*; 154: 863-867.

Mándli T, Fazakas J, Ther G, Árkosy M, Füle B, **Németh E**, Fazakas J, Hidvégi M, Tóth S. (2008) 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) 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**