

**THE INVASIVE AND NON-INVASIVE EXAMINATION
OF CIRCULATORY SYSTEM FOCUSED ON CHANGES
IN DYNAMICALLY PERFUSED CORONARY CAPILLARY SYSTEM**

PhD thesis

Ivan Horvath MD

Heart Institute
Medical School
University Pécs

Program director and tutor: Lajos Papp MD DSc

Pécs 2007

I. Introduction

The human body works like a system that contains many subsystems, all of them acting and counteracting to each other. To better understand them, one should measure at a specific time point or in case of more complex situation, the cycles of the living system. One of the most interesting and complex part of the human body is the circulatory system that can be observed by simple methods, such as palpate the pulse, or in a more sophisticated way, such as magnetic resonance (MR) measurements. One of the most important aspects of the system is to describe the normal function or to analyze the reaction to stress situation. Circulatory system can be well described with three independent parameters; such as pressure (P), volume (V) and time (t). During the daily practice we call them blood pressure (RR, wich is equal to P), heart rate (HR, wich is the reciprocal rate of time - heart beat over the one minute period). In critical condition we would like to measure the cardiac output (CO) or cardiac index (CI) (CO equal flow, practically V/t). Many of our examination tools are not able to measure these three independent parameters at the same time by a noninvasive way, some times even very difficult to measure the correct data by invasively also. The control of the human body is very sophisticated and one of the key element of the circulatory system regulation is the endothelial cells. Vascular endothelium participates in various important physiologic processes, such as hormone synthesis and degradation, prostaglandin synthesis, release and uptake, lipid processing and xenobiotic metabolism. These functions of the different organs may be changed even when morphological or clinical signs of endothelial dysfunction are absent. Healthy human vascular endothel metabolize circulating substances and exhibit evidence of altered endothelial function during various conditions, including cardiopulmonary bypass and pulmonary hypertension, permeability edema, ARDS, etc.. Endothelial ACE function has been reported that various types of injury (bleomycin, hyperoxia, chest irradiation, phorbol ester acetate, cardioplegic solution, etc..) can affect the interaction of these enzymes with their substrates. Endothelial cell injury also occurs in a number of chronic illnesses, notably autoimmune diseases, atherosclerosis and diabetes. The vascular pathology of diabetes mellitus has long been categorized into macroangiopathy and microangiopathy. Diabetic macroangiopathy is very similar to non-diabetic atherosclerotic lesions. The lesions, however, are more diffuse, more severe and more prominent in peripheral arteries. The pathogenesis of vascular disease is multifactorial, endothelial functional and structural injury however, appear to be an early event. Endothelial structural alterations, and adhesion of

leukocytes and platelets onto the cell surface were apparent in diabetic rabbit aortas, as early as two weeks after alloxan injection. Impaired endothelium-dependent relaxation has been demonstrated in several species and vessel types.

Endothelium-bound ACE is an ideal probe for estimating the function and/or size of the perfused capillary bed, *in vivo*,

1. because ACE is uniformly distributed throughout the luminal endothelial plasma membrane surface;
2. because endothelium-bound ACE is an ectoenzyme, and this allows the repeated use of exogenously administered circulating substrates with negligible tissue accumulation of substrate or product;
3. by virtue of the continuously increasing ratio of luminal wall surface area to luminal volume, as vessel diameter decreases, the highest hydrolytic activity is concentrated in capillaries, with less than 10% of total activity being attributed to vessels of diameter $>20\mu\text{m}$.

This thesis contains three animal experiments to investigate and analyze coronary circulation and myocardium perfusion in different conditions. The noninvasive part of the thesis contains three human studies, because recent developments in computer technology allowed us to build more sophisticated devices (such as the impedance cardiograph – ICG, or the newly developed arteriograph) to measure not only in resting but during exercise conditions the above mentioned parameters.

II. Animal experiments

1. AgII and ET-1 interaction in dog model

Experimental protocol

To analyze the interaction of the two most aggressive vasoconstrictor agents such as AgII (angiotensine II) and ET-1 (endothelin-1), the following experiment was carried out:

Sixteen mongrel dogs of either sex weighing 10-23 kg were anesthetized by i.v. injection of pentobarbital sodium (30-35 mg/kg). Artificial positive pressure ventilation was started through an endotracheal tube by room air. Thoracotomy was performed between the fourth and fifth ribs and the heart was suspended in a pericardial cradle. An electromagnetic flow probe (Statham SP 2201) was placed around the LAD to measure blood flow and a small

indwelling catheter (o.d. < 0.8 mm) was inserted into the LAD for administration of drugs. Unipolar electrodes were sewn onto the epicardial surface of both ventricles and atria for electrical stimulation and recording of electrocardiograms. Standard bipolar and unipolar surface ECG leads were continuously recorded. All parameters were recorded on a 12-channel direct writing recorder (Schwartz). Before the experiments the animals were heparinized (500 mg/kg, i.v.).

Results (see figure 1.)

Bolus injections of AgII (7.8×10^{-13} to 3.9×10^{-11} M) and ET-1 (10^{-12} to 10^{-9} M) induced a dose-dependent decrease in coronary blood flow (CBF) ([DELTA]CBF_{max} -82± 10% for AgII and -91 ± 8% for ET-1). Simultaneous AgII and ET-1 boluses had slightly smaller effects on CBF than the calculated additive figure. Five-minute infusions of AgII (10^{-12} to 10^{-10} M/min) and ET-1 (5×10^{-12} to 2×10^{-10} M/min) induced a slight decrease in CBF ([DELTA]CBF_{max} -12± 9% for AgII and -19 ± 9% for ET). Background ET-1 or AgII infusions did not alter the dose-response curve of the other drug. Simultaneous Ag II and ET-1 infusions at different rates (10^{-12} to 10^{-10} M/min for AgII and 5×10^{-12} to 2×10^{-10} M/min for ET-1) over 5 min had similar effects on CBF as the calculated additive figure ([DELTA]CBF_{max} -35 ± 17% for the joint administration of the highest doses). Bolus administration of ET-1 and AgII resulted in transient coronary vasoconstriction. Similar amounts given over a 5-min period had only slight effects on coronary vascular tone. Bolus injections of the two drugs in combination resulted in a less degree of vasoconstriction than the calculated additive value from individual injections.

2. Perfused coronary surface measurements in dog

Experimental protocol

Experiments were performed using seven mongrel dogs (five males and two females), weighing 18.6–28.6 kg (mean 22.2 ± 0.8 kg).

After the surgical procedure was completed, eight measurements were performed, at approximately 15-min intervals. Two transpulmonary measurements of ACE activity and perfused capillary surface area were carried out before (P1) and after (P2) the six transc coronary measurements. Three pair transc coronary measurements were performed, at 50% flow reduction (E1), at 75% flow reduction (E2), and after ligation (E3) of the first diagonal branch (distal to the flow probe) of the LAD. Each measurement took place 5 min after

reduction of flow; coronary flow was returned to normal immediately after the E1 and E2 measurements. Control (C1, C2, and C3) transcoronary measurements were carried out before each LAD flow reduction and served as baseline values for E1, E2, and E3 measurements, respectively. The transcoronary hydrolysis (v) of the specific ACE substrate, [3H]benzoyl-Phe-Ala-Pro, was estimated and the parameter A_{max}/K_m (proportional to the size of the perfused CCSA) was calculated.

Results

By means of a ligature placed around the LAD, LAD blood flow was transiently reduced to 36.0 ± 4.1 (E1) and $17.4 \pm 4.3\%$ (E2) of control; in a separate maneuver the first diagonal branch of the LAD was ligated to achieve $40.0 \pm 6.7\%$ (E3) of control flow. The v values remained unchanged at around 0.7 for E1, E2, and E3 determinations, suggesting unaltered substrate transit time through the coronary capillary bed. A_{max}/K_m values decreased to 36 ± 5 , 17 ± 4 , and $47 \pm 10\%$ of control for E1, E2, and E3 determinations, respectively, reflecting a flow-proportional decrease in CCSA. Values of the transpulmonary measures of v and A_{max}/K_m performed at the beginning and end of the protocol were unchanged.

3. Cardiac MRI for the diagnosis of ischemic events in the heart

Experimental protocol

ECG-gated, MR image sets were collected in transiently LAD-occluded dogs (animal model was discussed earlier). Either Gd(ABE-DTTA) (N = 6) or Gd(DTPA) (N = 6) was injected, and imaging was continued for 30 minutes of ischemia and 40 minutes of reperfusion. The contrast agent (CA)-induced MRI signal intensity enhancement (SIE) and contrast were monitored. Microspheres measured myocardial perfusion (MP) was used to verify areas of ischemia and reperfusion.

Results

SIEs of $86\% \pm 3\%$ and $97\% \pm 3\%$ in nonischemic, and $25\% \pm 5\%$ and $29\% \pm 8\%$ in ischemic regions were found within three minutes of onset of ischemia with Gd-(ABE-DTTA) and Gd(DTPA), respectively. For the rest of the 30 minutes of ischemia, with Gd(ABE-DTTA) SIE of $60\% \pm 3\%$ and $25\% \pm 5\%$ persisted in the nonischemic and ischemic regions, respectively. With

Gd(DTPA), however, SIE in the nonischemic areas decreased rapidly after the first three minutes of ischemia, while SIE in the ischemic areas increased, abolishing contrast. (see fig.3.).

III. Human studies

1. *Impedance cardiography (ICG) measurements*

Study design

12 healthy volunteers (negative anamnesis, ECG and normal hemodynamic state) were involved in study. Basic and calculated hemodynamic parameters (Z_0 – basic impedance, VET – ventricular ejection time, PEP – preejection period, SV- stroke volume, CO – cardiac output, CI – cardiac index, SVR – systemic vascular resistance) were recorded by ICG during resting and they were recorded 4hour and 24hour later. We also compared the parameters recorded simultaneously by ICG and spiroergometry .

Another 12 healthy volunteers (negative anamnesis, ECG and normal hemodynamic state) and 12 hyperacid patients (documented with pentagastrin test and similarly negative cardiovascular anamnesis, ECG and normal hemodynamic state) were involved in the discrimination study. Hemodynamic state of the subjects were recorded by ICG during resting – stability, stress (cold pressor test, right hand was immersed to ice water) and during recovery phase. The relative changes were calculated and the data for the normal and hyperacid subjects were analyzed by unpaired t-test, finally PRIMA method as a multivariate statistical analysis was used.

Results

Based on the stability and reproducibility measurements, the Z_0 parameter is the best to analyze and/or compare data intraindividually . During the exercise period the correlation between ICG and spiroergometry was good ($r = 0.81$ fig. 4.). During the CPT, in a short time period a higher increase in HR (heart rate) was observed in normal subjects whereas the same time Z_0 , RR_{sys} , RR_{dia} , VET were higher in hyperacid group. As we expected after the learning phase of PRIMA could well separate the two different groups of volunteers (see fig. 5.) .

2. Arteriograph validation study

Study design

We validated a newly developed simple, user independent and fast oscillometric, portable device (Arteriograph) measuring augmentation index (Aix) and aortic pulse wave velocity (PWV-ao) simultaneously against invasive, intra-arterial measurements of the mentioned parameters. Our comparative study was performed on patients who underwent routine coronarography for diagnostic purposes. In 10 cases we measured the brachial Aix (Aix-br) with intra-brachial cannula and Arteriograph, and in 13 cases the aortic Aix (Aix-ao) with intra-aortic catheter and the Aix-br with Arteriograph simultaneously on identical pulses. In 27 cases the invasively and non-invasively measured PWV-ao was compared. Out of the 27, in 11 cases we used 2 catheters (inserted from radial and femoral artery) positioned to the aortic root and to the aortic bifurcation and the transit time of the pulse wave was measured on identical heart cycles. In the remnant cases the PWV-ao was determined with one catheter with pull back from the aortic root to the bifurcation and the transit time was measured using ECG gating.

Results (see fig. 6.,7.8.)

The correlation between invasively and Arteriograph measured Aix-brachial/brachial, Aix-aortic/brachial and PWV-Ao were 0,92 ($p<0,001$), 0,92 ($p<0,001$) and 0,82 ($p<0,001$) respectively. With Bland-Altman plots the differences were within 2SD in all of the compared parameters.

IV. Summary and thesis

1. Using a canine model and based on the intracoronary administration of two vasoactive agents such as ET-1 and Ang II we conclude that they do not interact in the coronary vascular bed. One interesting feature was that joint infusion of the two drugs decreased coronary vascular tone in some experiments more than the calculated additive value of separate experiments. However, this was observed only in a small number of cases, and we were unable to characterize this subgroup of animals in any way that might explain the disproportional effect of the drugs. Our findings do not exclude the possibility that ET-1 and Ang II can induce fatal vasoconstriction, but rather indicate that subthreshold intracoronary doses are insufficient to induce such an effect.

2. Endothelium-bound ACE is an ideal probe for estimating the size of the perfused capillary bed, in vivo, (a) because ACE is uniformly distributed throughout the luminal endothelial plasma membrane surface (b) because endothelium-bound ACE is an ectoenzyme, and this allows the repeated use of exogenously administered circulating substrates with negligible tissue accumulation of substrate or product.
3. Earlier published results suggested that decreased coronary flow reduces surface area by capillary derecruitment. In our study, the regional A_{max}/K_m is analogous to the PS product. There were no significant differences in substrate utilization between two successive control determinations (at similar flow), indicating that capillary enzyme activity was unaltered during the experiment. Our data demonstrated a linear correlation between coronary flow and the size of the perfused capillary surface area (A_{max}/K_m).
4. Our MRI study demonstrates that Gd(ABE-DTTA)-enhanced ceMRI, which shows persistent effects during ischemia and dissipation of contrast in a myocardial perfusion-dependent manner during reperfusion, enables the detection of ischemic events in the heart.
5. Based on the relative changes of the ICG data during the stability measurements we conclude that the basic, measured parameters more stable than the calculated parameters.
6. Analyzing the results of the newly developed combined CPT-ICG-PRIMA method (which practically a statistically powered stress analysis) we could separate different group of patient based on the responder organs (analyzing of the heart reaction could separate the gastrointestinal vagal tone or reaction).
7. The new oscillometric Arteriograph device can measure accurately the central (aortic) and peripheral (brachial) Aix and aortic PWV, which means that by noninvasively could be measured the marker of rigidity of vascular system.

V. Acknowledgements

I'm thankful to (in alphabetic order):

Attila Cziráki MD, PhD

John D. Catravas PhD

Gabriel A. Elgavish PhD

Balázs Gaszner MD, PhD

Sándor Juhász-Nagy MD, DSc †

Tibor Jávör MD, DSc

István Juricskay PhD

Sami U. Kahn MD

Violetta Kékesi PhD

Pál Kiss MD

Béla Mezei MD, PhD

Gyula Mózsik MD, DSc

Lajos Papp MD, DSc

James B. Parkerson

Tamás Simor MD, PhD

István Szokodi MD, PhD

Miklós Tóth MD, DSc

for scientific support.

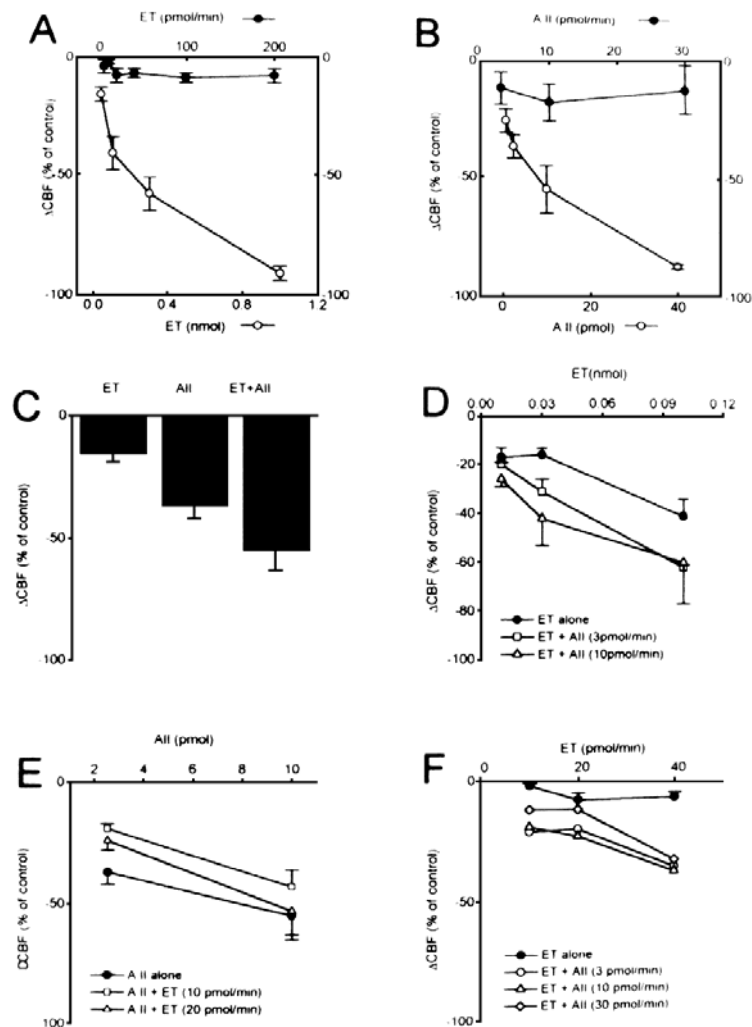
I'm grateful to my staff:

Interventionalist team of Heart Institute University Pécs and Erika Lóth

for allowed me to finish my PhD thesis.

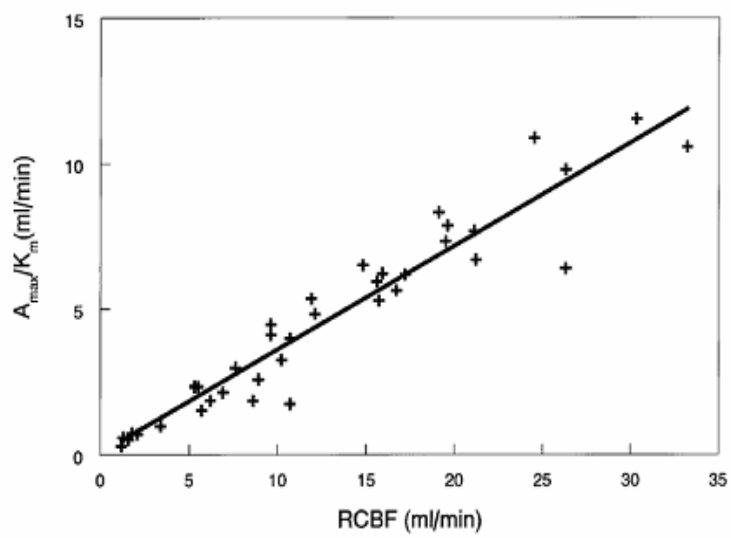
I'm thankful to my family for support and tolerance.

VI. Figures



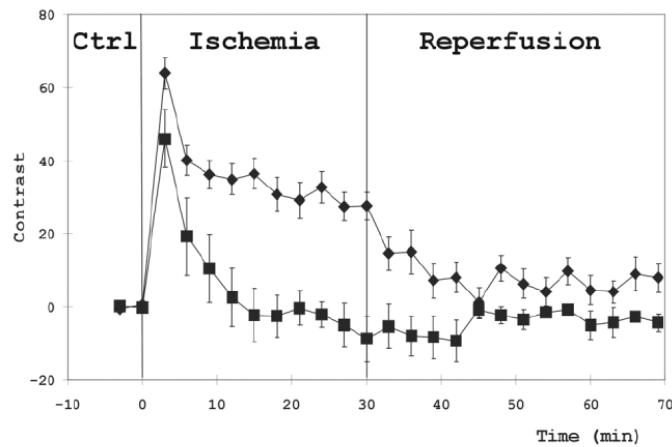
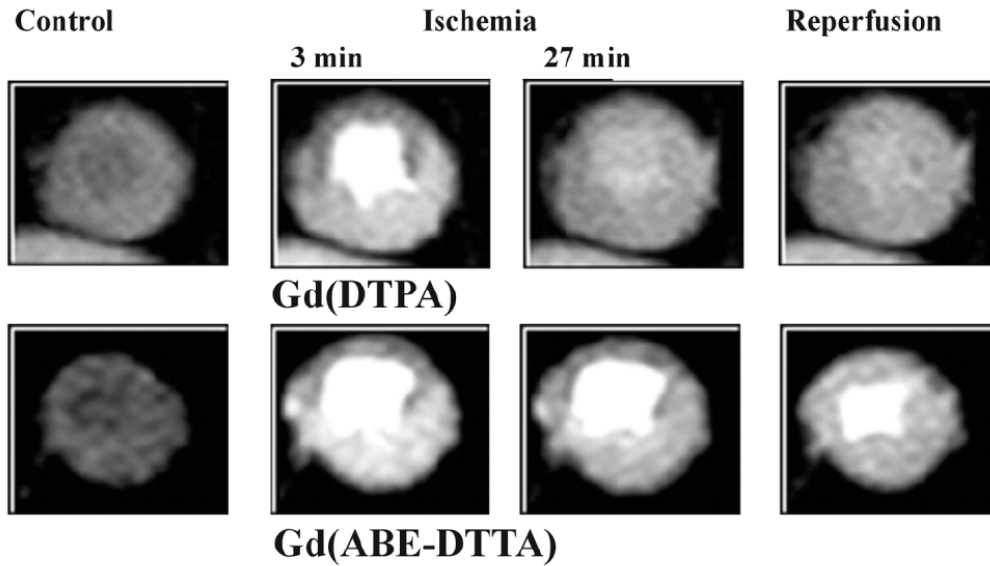
Effect of intracoronary administration of ET-1 and AgII (AII) on coronary blood flow in dogs. Drugs were administered into the left anterior descending coronary artery (LAD) via an indwelling catheter, either as boluses or as a 5-min infusions. The effect of each drug was also tested superimposed on background subthreshold infusions of the other drug. A: Effect of ET-1 boluses and infusions alone. B: Effect of AgII boluses and infusions alone. C: Joint effects of ET-1 and AgII boluses resulting in additive values. D: Effect of ET-1 boluses alone or with various background infusions of AgII. E: Effect of AgII boluses alone or with background ET-1 infusions. F: Effect of ET-1 infusions alone or with various AgII background infusions. Presented data are shown as mean±SEM. SEM bars are omitted from F panel because of wide variations.

Figure 1.



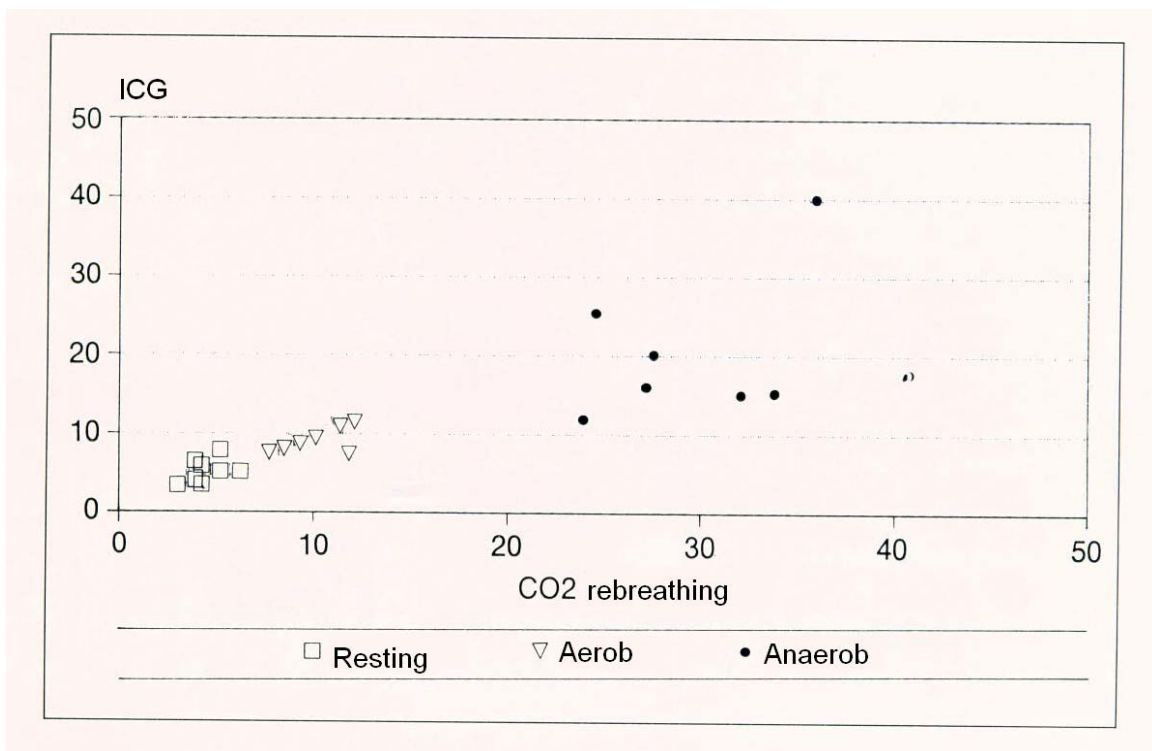
Correlation between regional coronary blood flow (RCBF) and size of the perfused coronary capillary surface area (A_{max}/K_m). Data combined from all maneuvers of reduced coronary flow ($N = 38$). $y = 0.36x + 0.066$; $r = 0.91$; $P < 0.001$.

Figure 2.



Time dependence of myocardial contrast in dogs a: Representative images from the control period, at 3 and 27 minutes of ischaemia and at 3 minutes of reperfusion are shown with either Gd(DTA) or Gd(ABE-DTTA). b: Contrast vs. time with Gd(ABE-DTTA) (N=6, diamonds) or with Gd(DTPA) (N=6, squares)

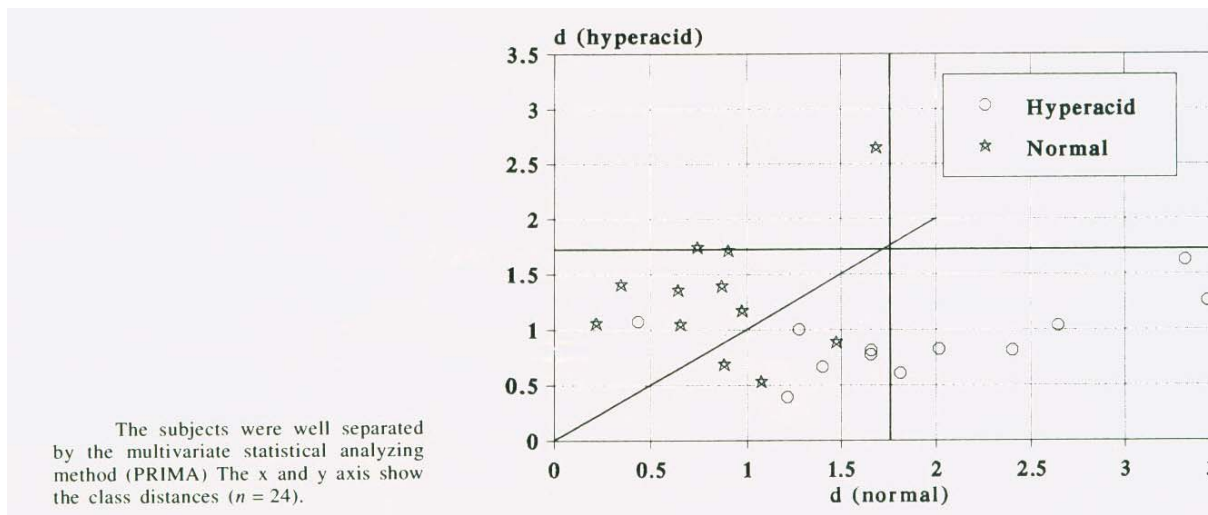
Figure 3.



Cardiac output measurements during resting and exercise conditions (aerobic and anaerobic)

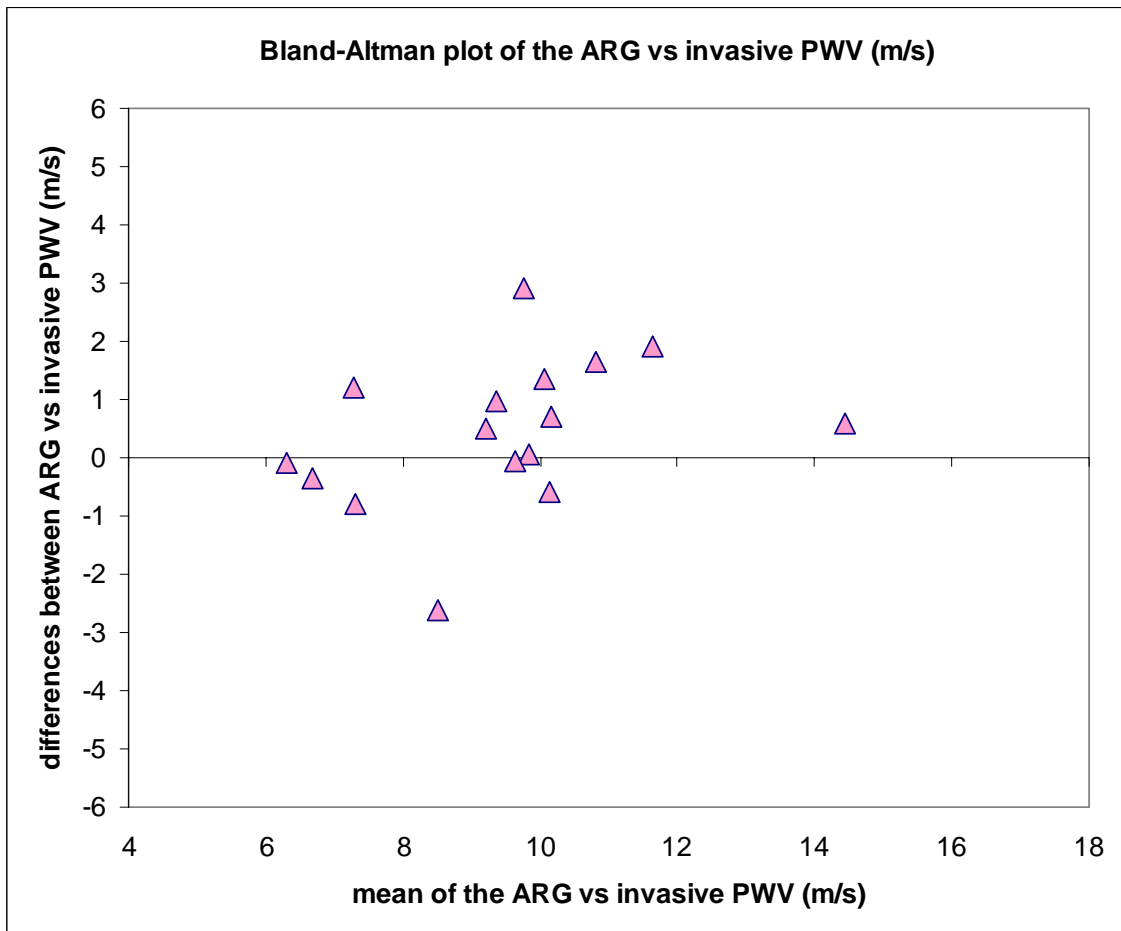
The correlation coefficient during exercise is $r = 0.81$.

Figure 4.



CPT-ICG-PRIMA method to separate different kind of patients CPT based hemodynamic changes depend on vascular reactions.

Figure 5.



Pulse wave velocity data measured by arteriograph non-invasively and at the same time invasively using diagnostic Judkins catheters.

Figure 6.

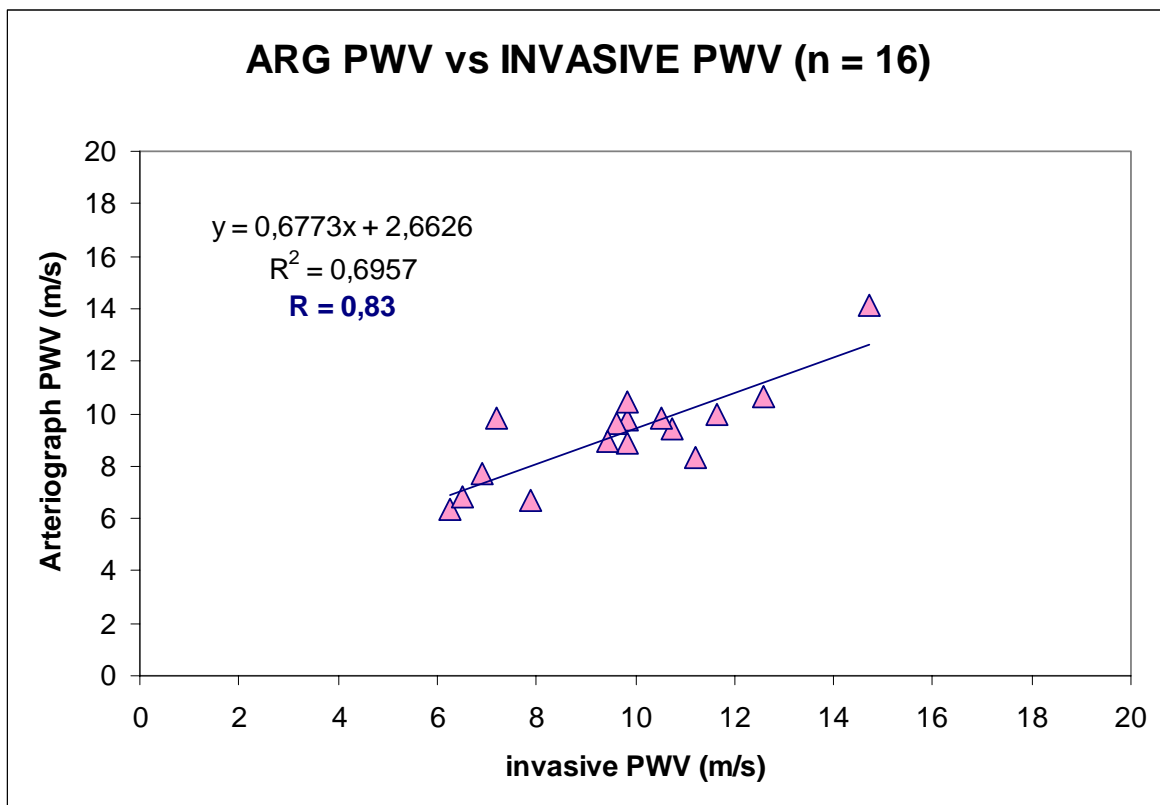


Figure 7.

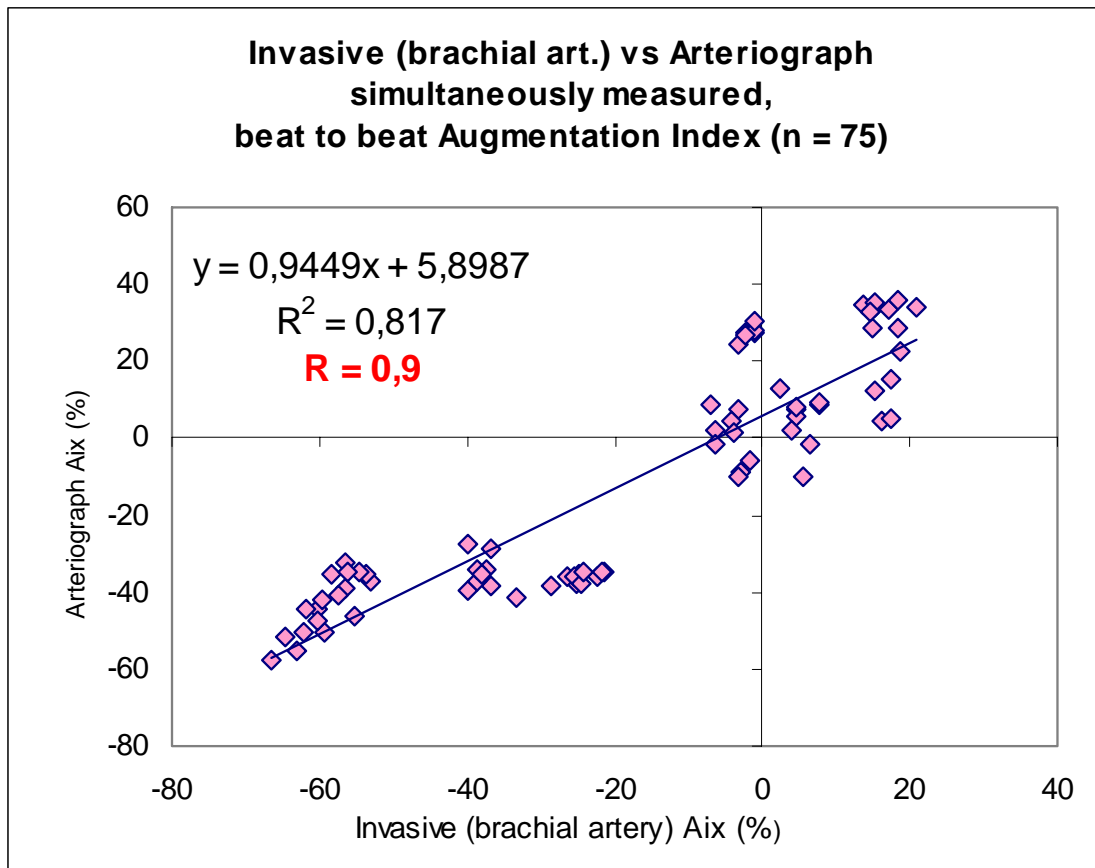


Figure 8.

PhD értekezés tézisei

**A KERINGÉSI RENDSZER
INVAZÍV ÉS NONINVAZÍV VIZSGÁLATA,
KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A DINAMIKUSAN PERFUNDÁLT
KORONÁRIA KAPILLÁRIS RENDSZER VÁLTOZÁSÁRA**

írta: dr. Horváth Iván

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szívgyógyászati Klinika

Programvezető: dr. Papp Lajos
Témavezető: dr. Papp Lajos

Pécs, 2007

I. Bevezetés

Az emberi test olyan rendszerként viselkedik, mely számos alrendszerből áll, amelyek egymásra és egymás ellen is hatnak. A jobb vizsgálhatóság érdekében egy adott pillanatban vagy egy cikluson keresztül kell vizsgálni ezeket a rendszereket. Az egyik legérdekesebb alrendszer a keringési rendszer, amely akár olyan egyszerűen is vizsgálható, hogy megtapintjuk a pulzust, vagy olyan szofisztikált eszközzel, mint például a mágneses rezonancia (MR). Fontos vizsgálati szempont, hogy leírjuk a rendszer normális működését vagy hogy analizáljuk stressz szituációra adott válaszát. A keringési rendszer pontosan leírható három független változóval, úgymint a nyomás (P), térfogat (V) és az idő (t). A mindennapi életben ezen változókat vérnyomásnak (ami a nyomásnak P felel meg) pulzusnak, vagy szívfrekvenciának (ami ütés per perc, így az idő reciprokának felel meg) hívjuk. Kritikus állapotban szeretnénk mérni a perctérfogatot (CO) vagy a szívindexet (CI), ami az áramlásnak felel meg (ez pedig térfogat /V/ idő /t/ hányados). A legtöbb vizsgáló eszközünk nem képes a három független változót egyidőben mérni nem invazív módon, sokszor még véres (invazív) úton is bonyolult az adatok mérése.

Az emberi test szabályozása rendkívül bonyolult, ezen belül a keringési rendszer szabályozásának egyik kulcs eleme az endotél sejt. Az érfal endotél különböző fontos fiziológiai folyamatok résztvevője, úgymint a hormon szintézis és lebontás, és a test idegen anyagok átalakításában. Ezen funkciók változhatnak a morfológiai és klinika eltérések jelei nélkül is. Ugyanakkor az egészséges érfal endotél is mutathat eltéréseket a metabolizmusban különleges körülmények között, például koronária bypass műtét, pulmonáris hipertónia, ARDS stb. esetén. Az endotélhez kötött angiotenzin konvertáló enzim (ACE) funkció változásairól beszámoltak már különböző károsító behatások esetén (pl. bleomycin adagolás, hiperoxia, mellkasi besugárzás, forbol-észter acetát, kardioplégia oldat hatása stb.). Az endotél sérülése létrejön számos különböző krónikus betegségek megléte esetén is, hogy csak a leghétköznapiabbakat említsük: ateroszklerózis, diabétesz vagy autoimmun betegségek.

Az endotél felszínhez kötött ACE (annak aktivitása) ideális eszköz, hogy megbecsüljük a funkcionális és/vagy mennyiségi eltéréseit a koronária kapilláris rendszernek in vivo, mert

1. az ACE egyenletesen oszlik el az érendotél luminális felszínén;
2. az érfal endotélhez kötött ACE, mint ektoenzim lehetővé teszi ismételt a szervezetbe bejuttatott (nem felszívódó) szubsztrátok és enzim reakciós termékeik mérését;
3. az ér lumen, ér felszín arányának nagy változása miatt, az érpálya kapillárisnál nagyobb átmérőjű szakaszán a sebesség változás és a felszín/lumen arány változása miatt

gyakorlatilag nincs ACE szubsztrát reakció (20 μ m-nél nagyobb átmérő esetén kevesebb, mint 10% az enzim reakció).

Az értekezés három állatkísérlet eredményét mutatja be, melyek a koronária keringést és a miokardium perfúzióját vizsgálják. A noninvazív rész az újonnan kifejlesztett computer bázisú diagnosztikus eszközökkel (impedancia kardiográf, arteriográf) a keringési paraméterek mérési lehetőségeit illetve validációját mutatja be.

II. Állatkísérletek

1. *Angiotenzin II (AgII) és endotelin-1 (ET-1) kölcsön hatása kutya modellben*

Kísérleti protokoll

A két legagresszívabb vazokonstriktor (AgII és ET-1) hatását altatott (natrium-pentobarbital 30-35 mg/tskg) 10-23 kg testsúlyú kutyákban vizsgáltuk. A 4-5. bordaközben feltárt mellkasban a szív pericardium bölcsőbe helyeztük, majd elektromágneses áramlásmérőt tettünk a bal elülső leszálló koszorúérre áramlásméréshez, és vékony (külső átmérő <0.8 mm) kanült vezetünk az érbe, gyógyszer adagolás céljából. Unipoláris elektródákat varrtunk mindkét kamrai valamint pitvari felszínre ingerlés és EKG készítés miatt. Az állatokat heparinizáltuk (500 mg/kg, i.v.) és vitális paramétereiket 12 csatornás rekorderrel rögzítettük.

Eredmények (lásd 1. sz ábra)

AgII (7.8×10^{-13} to 3.9×10^{-11} M) és ET-1 (10^{-12} to 10^{-9} M) dózisfüggő áramlás csökkenést okozott a koszorúerekben (CBF) ([DELTA]CBF_{max} -82 \pm 10% AgII esetében és -91 \pm 8% ET-1 adása esetén). Az egyidejűleg adott AgII és ET-1 bólusok kicsivel kisebb hatást fejtettek ki, mint a számított additív hatás. 5 perces AgII (10^{-12} to 10^{-10} M/min) és ET-1 (5×10^{-12} to 2×10^{-10} M/min) infúzió kisfokú csökkenést eredményezett a koronária áramlásban ([DELTA]CBF_{max} -12 \pm 9% AgII adásakor és -19 \pm 9% ET-1 adásakor). Alacsony dóziséű ET-1 vagy AgII infúzió nem változtatta meg a dózishatás görbét, de emelkedő koncentrációjú AgII és ET-1 infúzió (10^{-12} to 10^{-10} M/min AgII és 5×10^{-12} to 2×10^{-10} M/min ET-1) adása 5 percen keresztül hasonló hatással volt a koronária áramlásra, mint a kalkulált additív hatás ([DELTA]CBF_{max} -35 \pm 17% a legmagasabb dózisonál). Bólus ET-1 és AgII adása koronária vazokonstriktiót okozott, mely infúzió adásakor gyenge hatással volt a koronária ér tónusra, bólus adásakor hatása ugyanakkor elmaradt a várható additív hatástól.

2. Perfundált koronária felszín mérés kutyában

7 állatot vontunk be a kísérletbe (átlag 22.2 ± 0.8 tskg), 5 kant és négy szukát. A sebészi preparációt követően (lásd előző kísérlet) 8 mérést végeztünk kb. 15 percenként.

Két pulmonáris mérést, egyet a koronária mérések előtt, egyet utána végeztünk. Három páros mérést hajtottunk végre 50% (E1), és 75% (E2) áramláscsökkentés mellett, valamint az első diagonális lekötésével (E3) a bal első leszálló koronária ágon (LAD). Mindegyik mérést 5 perccel az áramláscsökkentést követően végeztük, majd felengedve az eret az áramlás visszatért a normál állapotba. A kontroll méréseket (C1, C2, és C3) a LAD leszorítása előtt végeztük, ezek szolgáltak alapmérésként (E1, E2, és E3). A transzkoronáriás [3H] benzoyl-Phe-Ala-Pro hidrolízist mértük (specifikus ACE szubsztrát), és az Amax/Km számítottuk mérésenként.

Eredmények (lásd 2. ábra)

Az áramláscsökkentés következtében a LAD áramlása átmenetileg lecsökkent 36.0 ± 4.1 (E1) és $17.4 \pm 4.3\%$ -ra (E2) a kontrollhoz képest, majd az első diagonális lekötését követően $40.0 \pm 6.7\%$ -ra (E3) csökkent. Az enzim aktivitás értéke (v) 0.7 volt és érdemben nem változott az E1, E2, és E3 mérés során, ami a kapilláris tranzitidő stabilitását mutatta. Az Amax/Km érték 36 ± 5 , 17 ± 4 , $47 \pm 10\%$ -ra csökkent a kontrollhoz képest az E1, E2, és E3 mérések során. A transzpulmonáris mérések v és Amax/Km értékei nem változtak.

3. Szív iszkémia megállapítása MR segítségével

Kísérleti protokoll

EKG kapuzott MR képeket rögzítettünk átmeneti LAD leszorítást követően kutyákban (kísérletes modellt ld. fenn). Kontrasztanyagként Gd(ABE-DTTA) (N = 6) vagy Gd(DTPA) (N = 6)-t adtunk a kísérleti állatoknak, és a képanyagot 30 perces iszkémia és 40 perces reperfúzió után vettük fel. A kontraszt indukálta (CA) MR jel intenzitás erősödést (SIE) és maga a kontraszt mennyiségét monitoroztuk. Kontrollként mikrogömb injekció beadást végeztünk az iszkémiás és a reperfundált terület azonosítására.

Eredmények

SIE értéke $86\% \pm 3\%$ és $97\% \pm 3\%$ volt a nem iszkémiás és $25\% \pm 5\%$ valamint $29\% \pm 8\%$ az iszkémiás területen 3 percen belül a Gd-(ABE-DTTA) és a kontraszt használatával. A későbbiekben a 30 perces iszkémia során Gd(ABE-DTTA) használva a SIE megmaradó értéket

60% ± 3% és 25% ± 5% mutatott a nem iszkémiás és iszkémiás régiókban. Gd(DTPA) használva azonban a SIE a nem iszkémiás régióban gyorsan csökkent, míg a SIE érték az iszkémiás területeken nőtt. (ld 3. ábra.).

III. Humán vizsgálatok

1. Impedancia kardiográfiás (IKG) mérések

Vizsgálati módszer

12 egészséges önkéntest (negatív anamnézis, EKG és normális keringési státusz) vontunk be a vizsgálatba. A mért és számított hemodinamikai értékek rögzítettük (Z_0 – alap impedancia, VET – kamrai ejekciós idő, PEP – preejekciós periódus, SV- verővolumen, CO – perctérfogat, CI – szívindex, SVR – szisztémás vaszkuláris ellenállás) IKG segítségével nyugalomban, majd 4 és 24 óra múlva. Összehasonlító méréseket végeztünk terhelés alatt is spiroergometria segítségével. Önkéntesek másik 12 fős csoportjával (negatív anamnézis, EKG és normális keringési státusz) 12 fős hiperacid csoportot hasonlítottunk össze (pentagastrin testtel igazolt aciditási státusz, negatív anamnézis, EKG és normális keringési státusz). CPT alatt IKG-val rögzítettük a hemodinamikai választ, majd PRIMA statisztikai módszerrel elemeztük a válaszreakciókat.

Eredmények

A stabilitási és reprodukálhatósági vizsgálatok alapján a Z_0 parameter fogadható el legstabilabb és legreprodukálhatóbb paraméternek azonos személy esetében. A terheléses vizsgálat során az IKG és spiroergometria között $r = 0.81$ korrelációs értéket számítottunk (lásd 4. ábra). CPT végzése során a szív frekvencia (HR) nagyobb növekedését észleltük rövidebb idő alatt a normál csoportban, míg hasonló körülmények között a Z_0 , RR_{sys} , RR_{dia} , VET értékek voltak magasabbak a hiperacid csoportban. A PRIMA tanítási szakaszát követően szeparálni tudta a két különböző csoportot. (lásd 5. ábra)

2. Arteriográf validitálási vizsgálat

Vizsgálati módszer

A vizsgálat során hordozható, oszcillometriás elven mérő vizsgálófüggetlen eszközzel (arteriográf) szimultán mértük és vetettük össze az invazívan és noninvazívan mért

augmentációs indexet (Aix) és pulzus hullám terjedési sebességet (PWV), rutin szívkatóteres vizsgálatra érkező betegeknel. 10 esetben a karon mért invazív (felkar artérián direkt mért) Aix és az arteriográf Aix paraméterét, másik 13 esetben az aortában mért Aix és arteriográffal mért Aix értékeket mértük. 27 esetben hasonlítottuk össze a véresen és vértelenül mért PWV-t. A 27 esetből 11 esetben szinkronban két katéterrel mérünk (aortagyökben és aorta bifurkációban), a többi esetben a katétert visszahúзва történtek a mérések EKG kapuzás segítségével.

Eredmények (lásd 6., 7., 8. ábra)

Az arteriográffal és a véres úton felkaron mért Aix, valamint az aorta gyökben hasonlóan mért Aix és PWV korrelációs értékei: 0,92 ($p < 0,001$), 0,92 ($p < 0,001$) és 0,82 ($p < 0,001$) voltak az utólagos statisztikai analízis alapján. Bland-Altman módszert használva a mért értékek különbsége a kétszeres standard deviációs értéken belül maradt az összehasonlított értékeknél.

IV. A tézisek összefoglalása

1. Állatkísérlet során (kutya modell) koronáriába adagolt AgII és ET-1 nem okoz fatális vazokonstriktiót a kísérlet során használt adagolási módban és koncentrációban, ami azonban nem zárja ki, hogy in vivo a két ágens nem okozhat fatális vazokonstriktiót, inkább azt támasztja alá, hogy alacsony dózis nem okoz ilyen hatást.

2. Az endotél felszínhez kötött ACE (annak aktivitása) ideális eszköz, hogy megbecsüljük a funkcionális és/vagy mennyiségi eltéréseit a koronária kapilláris rendszernek in vivo, mert

a. az ACE egyenletesen oszlik el az érendotél luminális felszínén;

b. az érfal endotélhez kötött ACE, mint ektoenzim lehetővé teszi ismételt a szervezetbe bejuttatott (nem felszívódó) szubsztrátok és enzim reakciós termékeik mérését.

3. Korábbi publikációban közölt eredmények alapján valószínűsíthető volt, hogy a lecsökkentett koronária áramlás csökkent koronária kapilláris felszínáramlással jár együtt. Vizsgálatunkban az Amax/Km megfelelője a korábban használt PS fogalmának. Mivel a kísérlet során használt kontroll áramlás mellett nem volt szignifikáns különbség az enzim aktivitásban, elmondhatjuk hogy nem volt kapilláris enzim aktivitás eltérés a kísérlet során. Adataink alapján lineáris korrelációt találtunk a koronária áramlás és a perfundált koronária kapilláris felszín között (Amax/Km).

4. Az MRI kísérlet azt demonstrálta, hogy a Gd (ABE-DTTA) adásával végzett ceMRI, (az iszkémia alatti és myocardium perfúziótól függő hatásával) lehetővé teszi az iszkémiás események észlelését a szívben.
5. Az IKG stabilitási mérései alapján elmondhatjuk, a mért paraméterek állandóbbak, mint a kalkulált paraméterek.
6. A CPT-ICG-PRIMA eljárással (ami tulajdonképpen egy statisztikai eszközzel megerősített stressz analízis) szétválaszthatók a betegek eltérő csoportjai, kihasználva azt, hogy pl. a szív/ keringés reakció alapján következtethetünk a gasztrointesztinális vagus tónusra.
7. Az új oszcillometriás elven működő arteriográf pontosan képes mérni a centrális és perifériás augmentációs indexet és pulzus hullám terjedési sebességet, ami azt jelenti, hogy vértelen módon (nem invazívan) mérhető az érrendszer merevségét jellemző paraméter.

V. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom az alább felsorolt (névsorban rendezett), a PhD tézis megszületését segítő kollégáimnak:

Dr. Cziráki Attila

John D. Catravas PhD

Gabriel A. Elgavish PhD

Dr. Gaszner Balázs

Dr. Juhász-Nagy Sándor †

Dr. Jávor Tibor

Dr. Juricskay István

Sami U. Kahn MD

Dr. Kékesi Violetta

Dr. Kiss Pál

Dr. Mezei Béla

Dr. Mózsik Gyula

Dr. Papp Lajos

James B. Parkerson

Dr. Simor Tamás

Dr. Szokodi István

Dr. Tóth Miklós

Szintén köszönettel tartozom közvetlen munkatársaimnak a Szívgyógyászati Klinika Intervenciós Kardiológiai osztályán dolgozó valamennyi munkatársamnak és Lóth Erikának, hogy munkámat segítve lehetőséget adtak PhD dolgozatom elkészítésére.

Köszönettel tartozom családomnak a támogatásért és türelemért, mellyel munkámat segítették.

VI. A szerző publikációi / Publication of the author

Horváth Iván közleményjegyzéke

1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

Horváth IG, Juricskay I, Mezey B, Vincze Á, Mózsik Gy.

Effect of the cold pressor test in healthy and hyperacid subjects.

J Physiology - Paris 87: 375-378 (1993)

IF: 1.095

Horváth IG, Mezey B, Juricskay I, Simon A, Jávör T.

Data for the evaluation of impedance cardiographic measurements.

Card. Hung. 1:29-32 (1993)

Kiss P, **Horváth IG**, Szokodi I, Tóth P, Kékesi V, Juhász-Nagy A, Tóth M.

Endothelin does not interact with angiotensin II in the coronary vascular bed of anesthetized dogs.

J Cardiovasc Pharmacol 31[Suppl. 1]: S103-S105 (1998)

IF: 1.690

Szokodi I, Horkay F, Kiss P, Selmecci L, **Horváth IG**, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Juhász-Nagy A, Tóth M.

Characterization of canine pericardial fluid endothelin-1 levels.

J Cardiovasc Pharmacol 31[Suppl. 1]: S399-S400 (1998)

IF: 1.690

Horkay F, Szokodi I, Merkely B, Solti F, Geller L, Kiss P, Selmecci L, **Horváth IG**, Kékesi V, Juhász-Nagy A, Tóth M.

Potential pathophysiologic role of endothelin-1 in canine pericardial fluid.

J Cardiovasc Pharmacol 31[Suppl. 1]: S401-S402 (1998)

IF: 1.690

Horváth IG, Cziráki A, Parkerson JB, Khan SU, Catravas JD.

Effect of acute coronary occlusion on the size of the dynamically perfused coronary capillary bed in the dog.

Microvasc Res 56: 95-100 (1998)

IF: 1.425

Cziráki A, **Horváth IG**, Rubin JW, Catravas JD.

Quantification of pulmonary capillary endothelium-bound and serum ACE inhibition by enalaprilat in normotensive patients.

Gen Pharmacol - Vasc S 35: 213-218 (2000)

IF: 1.104

Cziráki A, **Horváth IG**, Rubin JW, Theodorakis M, Catravas JD.

Quantification of pulmonary capillary endothelium-bound angiotensin converting enzyme inhibition in man.

Gen. Pharmacol. 2000 Oct; 35 (4): 213-8.

IF : 1.104

Simor T, Gaszner B, Oshinski JN, Waldrop SM, Pettigrew RI, **Horváth IGG**, Hild G, Elgavish GA.

Gd(ABE-DTTA)-enhanced cardiac MRI for the diagnosis of ischemic events in the heart.

J Magn Reson Imaging 21: 536-45 (2005)

IF: 2.41

Papp L, Cziráki A, **Horváth IG**.

Az akut coronaria syndroma komplex kezelése. [Combined treatment of acute ischemic syndrome.] Orv. Hetilap. 2003. május 4.; 144 (18): 845-52.

Horváth IG, Cziráki A, Papp L.

Az akut koronária szindróma ismeretének jelentősége napjainkban. [The importance of the knowledge of acute coronary syndrome]

Orv. Hetilap. 146. 20. Suppl. 2. 1068-1074. 2005.

2. Az értekezéshez kapcsolódó nemzetközi folyóiratokban megjelent előadás absztraktok

Cziráki A, Ryan JW, **Horváth IG**, Fisher LE, Parkerson J and Catravas JD.
Comparison of the hydrolysis of two synthetic ACE substrates by rabbit lung, in vivo.
FASEB J. 9; (4): A4168. (1995)
IF : 13.404

Horváth IG, Cziráki A, Parkerson J and Catravas JD.
The effect of left anterior descending (LAD) coronary occlusion on dynamically perfused coronary capillary surface area in dog.
FASEB J. 9;(4): A4911. (1995)
IF : 13.404

Horváth IG, Cziráki A, Rubin JW and Catravas JD.
Estimation of coronary capillary endothelial angiotensin converting enzyme (ACE) activity in patients undergoing coronary arterial bypass grafting.
Circulation. 94; (8): A353. (1996)
IF : 9.094

Horváth IG, Parkerson J, Ryan JW and Catravas JD.
Negligible binding of the ACE substrate Benzoyl-Phe-Ala-Pro by serum proteins.
FASEB J. 10: A100. (1996)
IF : 13.404

3. Könyvfejezetek

Cziráki A, **Horváth IG**, Papp L.
Az acut coronaria syndroma klinikuma és terápiája. In: Az acut myocardialis infarctus primaer és secundaer praeventiója.
Főszerkesztő: Farsang Csaba.
Melania Kiadó, Budapest, 2003. pp. 141-165.

Horváth IG, Tzoufi E and Catravas JD.
Biochemical function of lungs. Clearance of circulating, endogenous agents.
Comprehensive toxicology. Vol. 8. Chapter 11. Toxicology of the respiratory system.
Ed.: Robert A. Roth, I.Glenn Snipes, Charlene A. McQueen, A. Jay Gandolfi.
Pergamon. 1997. pp. 157-186.

4. Nemzetközi szakmai folyóiratban megjelent lektorált közlemények

Tóth K, Habon T, **Horváth IG**, Mezey B, Juricskay I, Mozsik Gy.

Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and at peak exercise.

Clin Hemorheol 14: 329-338 (1994)

IF: 1.421

Tóth K, Ernst E, Habon T, **Horváth IG**, Juricskay I, Mozsik Gy.

Hemorheological and hemodynamical effects of fish oil (Ameu) in patients with ischemic heart disease and hyperlipoproteinemia.

Clin Hemorheol 15: 867-875 (1995)

IF: 1.421

Komócsi A, Pintér T, **Horváth IG**.

Raising the loading dose of clopidogrel, aiming the proper target?

Eur Heart J 2005 Apr;26(7):740

IF: 6,247

Komócsi A, Simor T, Tóth L, Szabados S, Mágel F, Pintér T, Aradi D, Kónyi A, **Horváth IG**, Papp L.

Magnetic resonance studies in management of adult cases with Bland-White-Garland syndrome.

Int J Cardiol. 2007 Feb 13; [Epub ahead of print]

IF: 1.765

Aradi D, Pintér T, **Horváth IG**, Komócsi A.

Variability in response to clopidogrel: where is the threshold for 'low response'?

Eur Heart J. 2007 Feb;28(4):515-6.

IF: 7.341

Aradi D, Kónyi A, Palinkás L, Berki T, Pintér T, Tahin T, **Horváth IG**, Papp L, Komócsi A.

Thienopyridine therapy influences outcome after coronary stent implantation.

Angiology, in press.

IF: 0.943

5. Hazai szakmai folyóiratban megjelent cikkek

Józan-Jilling M, **Horváth IG**, Kiss E, Bodnár I, Baross M, Zsigmond Á, Kovács É, Papp L.
Facilitált revascularisatiostratégia ST-elevációs miocardiális infarctusban.
Orvosi Hetilap 2003; (32):1583-86.

Komócsi A, **Horváth IG**, Papp L.
Kronikus antikoagulálás otthoni ellenőrzése.
Card Hung 34: 136-141 (2004)

Komócsi A, Tahin T, Pintér T, Kónyi A, Habon L, Jáksó K, **Horváth IG**, Papp L.
Koronária intervención átesett betegek trombocita-aggregáció-gátló kezelése aggregometriás vizsgálatok fényében.
Card Hung 2005; 35: 2-6

Faludi R, **Horváth IG**, Végh M, Trompos K, Lovász M, Cziráki A.
A 24-órás vérnyomás monitorozással szinkron EKG-elemzés jelentősége esszenciális hipertóniás betegekben.
Granum 8: 6.33-35. 2005.

6. Nemzetközi szakmai folyóiratban megjelent előadás absztraktok

Cziráki A, **Horváth IG**, Faludi R.
Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. Third international symposium on myocardial cytoprotection.
Perfusion 13; (8): 356. (2000)

Cziráki A, Gaszner B, Sárszegi Z, **Horváth IG**, Illyés M, Papp L.
Endothelial function in patients with ischaemic heart disease.
Eur. Heart J. 2006, 27: 124
IF: 6,247

Aradi D, Kónyi A, Palinkás L, Berki T, Pintér T, Tahin T, **Horváth IG**, Papp L, Komócsi A.
Efficacy of thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation.
Am J Cardiol 2006; 98:(8,Suppl.1)S200-S207 Abstract No. 517.)
IF: 3.059

7. Hazai szakmai folyóiratban megjelent előadás absztraktok

Cziráki A, **Horváth IG**, Faludi R.

Angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok hatása a nitrát toleranciára iszkémiás szívbetegekben.

Magyar Kardiol. Társ. Naggyűlése.

Cardiologia Hungarica Suppl/3. 2000. A59.

Kónyi A, Habon L, Tahin T, Nyárfás G, Komócsi A, **Horváth IG**.

Intracoronáriás thrombolysis alkalmazása acut intervencionális kardiológiai beavatkozásokban.

A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001 május 9-12.

Cardiologia Hugarica 2001/ Suppl 2. 8.

Nyárfás G, Habon L, Kónyi A, Tahin T, Komócsi A, **Horváth IG**.

Glycoprotein IIB/IIIa receptorblokkoló alkalmazása ST elevációval járó acut ischaemiás szindrómában.

A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001 május 9-12.

Cardiologia Hugarica 2001/ Suppl 2. 8.

Tahin T, Komócsi A, Kónyi A, Habon L, Vajda G, **Horváth IG**.

Instent restenosis előfordulásának retrospektív vizsgálata klinikánk egy éves anyagában recoronarográfiák alapján.

A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2001 május 9-12.

Cardiologia Hugarica 2001/ Suppl 2. 13.

Komócsi A, Tahin T, Simor T, **Horváth IG**.

CARTO elektrofiziológiai mapping rendszer magyarországi alkalmazásának lehetőségei: első tapasztalatok.

III. Aritmia és pacemaker kongresszus Eger 2001 szeptember 27-29.

Cardiologia Hugarica 2001/3. 240.

Tahin T, Komócsi A, Simor T, **Horváth IG**.

Egy új elektrofiziológiai laboratórium indulásának nehézségei.

III. Aritmia és pacemaker kongresszus Eger 2001 szeptember 27-29.

Cardiologia Hugarica 2001/3. 241.

Komócsi A, Jáksó K, Tahin T, Kónyi A, Habon L, **Horváth IG**.

Szent implantáción átesett betegek trombocita-aggregáció-gátló kezelése aggregometriás vizsgálatok fényében.

A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2002 április 30- május 3.

Cardiologia Hugarica 2002/ Suppl 1. 5.

Horváth IG, Habon L, Kónyi A, Tahin T, Komócsi A, Papp L.
Perkután koronária intervenciók egy éves intézetben belüli mortalitásának elemzése.
A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2002 április 30- május 3.
Cardiologia Hungarica 2002/ Suppl 1. 6.o

Habon L, Kónyi A, Tahin T, Komócsi A, **Horváth IG**.
Új eszköz a coronaaria intervencióban: RESCUE thrombus management system. Első tapasztalaink.
A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2002 április 30- május 3.
Cardiologia Hungarica 2002/ Suppl 1. 6.o

Kónyi A, Habon L, Tahin T, Komócsi A, **Horváth IG**.
Koszorúér perforációk sürgősségi ellátása polytetrafluorethilén bevont sztentekkel.
A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2002 április 30- május 3.
Cardiologia Hungarica 2002/ Suppl 1. 7.o

Tahin T, Komócsi A, Simor T, **Horváth IG**.
Carto elektroanatómiai térképező rendszer használata a klinikai gyakorlatban.
A Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2002 április 30- május 3.
Cardiologia Hungarica 2002/ Suppl 1. 18.o

Győrimolnár I, Farkasfalvi K, **Horváth IG**, Tóth Zs, Sipos E, Simor T, Papp L.
Preoperatív behelyezett intraaortikus ballonpumpa hatása a perioperatív morbiditásra magas rizikójú koronária betegekben.
Cardiologia Hungarica Suppl. 2002; 23.

Donauer E, Szabados S, Szedő F, **Horváth IG**, Imre J, Göbölös L, Papp L.
Hogyan alakul a jövő definitív katéterterápia és/vagy szívműtét?
Cardiologia Hungarica Suppl. 2002; 7.

Józan-Jilling M, **Horváth IG**, Kis E, Bodnár I, Baross G, Papp L.
Optimalizált revaszkularizációs stratégia ST elevációs miokardium infarktuszban.
Cardiologia Hungarica Suppl. 2002.; 54.

Komócsi A, Habon L, Simor T, Tóth L, **Horváth IG**, Mágel F, Szabados S, Papp L.
Felnőttkori Bland-White-Garland szindrómás eseteink.
Cardiologia Hungarica 2003; 33 : A58

Tahin T, Simor T, Komócsi A, **Horváth IG**, Papp L.

A rádiófrekvenciás katéter abláció a paroxizmális pitvarifibrilláció kezelésében – első tapasztalatok.

Cardiologia Hungarica 2003; 33 : A38

Habon L, **Horváth IG**, Kónyi A, Komócsi A, Pintér T, Tahin T.

Clear-Hungary study.

Cardiologia Hungarica 2004; 24 : C50

Pintér T, Habon L, Komócsi A, Kónyi A, **Horváth IG**.

Perkután koronária intervenció során króm-kobalt sztentekkel szerzett első tapasztalataink.

Cardiologia Hungarica 2004; 34 : C50

Komócsi A, Kónyi A, Pintér T, Habon L, **Horváth IG**.

Segítséget nyújt-e a trombocita aggregációgátlás aggregometriás mérése a klinikai végpontok előrejelzésében sztent implantáción átesett betegekben?

Cardiologia Hungarica 2004; 34 : C48

Kónyi A, Habon L, Tahin T, Komócsi A, **Horváth IG**, Papp L.

A korai invazív stratégia jelentősége az ST-elevációval nem járó acut coronária syndromával kezelt betegekknél.

Cardiologia Hungarica 2004; 34 : C12

Gaszner B, Sárszegi Zs, Cziráki A, Horváth IG, Illyés M, Papp L.

Endothel funkció és aorta stiffness vizsgálata hypertóniás és ischaemiás szívbetegekben.

Card. Hung. 2005; 35: A70

Komócsi A, Pintér T, Tahin T, Kónyi A, Habon L, **Horváth IG**.

Az akut koronária sztent trombózis okainak vizsgálata.

Cardiologia Hungarica 2005; 35 : A56

Simor T, Tóth L, **Horváth IG**, Tóth A, Tormási I, Hüttl K, Repa I, Papp L.

Stressz perfúziós MR vizsgálat diagnosztikus értéke.

Cardiologia Hungarica 2005; 35 : A59

Pintér T, Kónyi A, Habon L, Tahin T, **Horváth IG**, Komócsi A.

A nem, a cukorbetegség és a beavatkozás sürgősségének szerepe a kettős aggregációgátló kezelés hatásosságára sztent implantáción átesett betegekknél.

Cardiologia Hungarica 2005; 35 : A58

Horváth IG.

Milestone II – 6 hónapos eredményei.

Cardiologia Hungarica 2005; 35 : A54

Kónyi A, Pintér T, Aradi D, **Horváth IG.**

Minden koszorúér-betegnél frakcionált flow rezervet kell mérni?

Cardiologia Hungarica 2006; 36 : A49

Cziráki A, Gaszner B, Sárszegi Zs, **Horváth IG**, Ilyés M, Papp L.

Endothelfunkció vizsgálata iszkémiás szívbetegekben.

Cardiologia Hungarica 2006; 36 : A45

Aradi D, Pintér T, **Horváth IG**, Berki T, Pálinkás L, Komócsi A.

A thrombocytáaggregáció és adhézis integrinek kapcsolata az eseménymentes túléléssel stentimplantáció után.

Cardiologia Hungarica 2006; 36 : A42

8. Kongresszusi posterek

Cziráki A, **Horváth IG.**

Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors.

VI. Nato Advanced Study Congress on Vascular Endothelium, Greece. A78. (2000)

Aradi D, Konyi A, Palinkas L, Berki T, Pinter T, Tahin T, **Horváth IG**, Papp L, Komócsi A.

Efficacy of thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation.

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2006.

Aradi D, Konyi A, Palinkas L, Berki T, Pinter T, Tahin T, **Horváth IG**, Papp L, Komócsi A.

Efficacy of thienopyridine therapy influences late outcome after coronary stent implantation.

World Congress of Cardiology, 2006.