

**AZ ENDOGÉN NITROGÉN-MONOXID SZINTÁZ GÁTLÓ ASYMMETRICUS
DIMETHYL-ARGININ VÁLTOZÁSA CORONARIA REVASCULARISATIÓT
KÖVETŐEN**

DISSZERTÁCIÓ

DR. AJTAY ZÉNÓ

PTE ÁOK Szívgyógyászati Klinika

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

PROF. DR. KOMOLY SÁMUEL

PH.D. PROGRAMVEZETŐ:

Prof. Dr. Róth Erzsébet

Témavezető:

Dr. Cziráki Attila egyetemi docens

PÉCS, 2009

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	-3-
1. Bevezetés	-6-
1.1. Az ADMA szintézise és élettani hatásai	-7-
1.2. Az ADMA mint cardiovascularis rizikófaktor	-10-
2. Célkitűzések	-14-
3. Elektív percutan coronaria interventiot és stent implantatit igénylő valamint diagnosztikus coronarographián átesett betegek összehasonlító vizsgálata	
3.1. Betegek és módszerek	-16-
3.2. Laboratóriumi mérések	-17-
3.3. Statisztikai analízis	-18-
3.4. Eredmények	-18-
3.5. Konklúzió	-28-
4. ST-elevatio acut myocardialis infarctus miatt végzett stent implantation átesett betegek vizsgálata	
4.1. Betegek és módszerek	-29-
4.2. Laboratóriumi mérések	-30-
4.3. Statisztikai analízis	-30-
4.4. Eredmények	-31-
4.5. Konklúzió	-43-

5. Coronaria bypass műtéten átesett betegek összehasonlító vizsgálata off pump és on pump technika használatát követően

5.1. Betegek és módszerek	-44-
5.2. Laboratóriumi mérések	-46-
5.3. Statisztikai analízis	-46-
5.4. Eredmények	-46-
5.5. Konklúzió	-60-

6. Megbeszélés -61-

7. Új eredmények -71-

8. Irodalomjegyzék -73-

9. A szerző publikációi -88-

10. Köszönetnyilvánítás -99-

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	angiotensin convertalo enzim
ADMA	asymmetricus dimethyl-arginin
AMI	acut myocardialis infarctus
Arg-MI	arginin methylatios index
AS	atherosclerosis
AT ₁	angiotensin I
BMI	body mass index
BMS	bare metal stent
CAA	kationos aminosav
CAT	kationos aminosav transzporter
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CHD/CAD	coronary heart disease/coronary artery disease
CK	kreatin-kináz
CK-MB	myocardium specifikus kreatin-kináz
CV	cardiovascularis

DDAH	dimethyl-arginin dimethylamino-hydrolase
DES	drug eluting stent
ED	endothel dysfunctio
EDHF	endothel derived hyperpolarisating factor
EF	ejectios fractio
ESS	endothelialis shear stress
hsCRP	high sensitive C-reactive protein
ISZB	ischaemiás szívbetegség
LDL	alacsony denzitású lipoprotein
MMA	N-monomethyl-arginin
NO	nitrogén-monoxid
NOS	nitrogén-monoxid szintáz
NSTEMI	ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus
PCI	percutan coronaria interventio
PGI ₂	prostacyclin
PRMT	protein-arginin methyl-transzferáz
RAS	renin-angiotensin rendszer
SDMA	symmetricus dimethyl-arginin

SOD	superoxid-dismutase
STEMI	ST-elevációval járó myocardialis infarctus
WSS	wall shear stress

1. BEVEZETÉS

Hazánkban a cardiovascularis megbetegedések okozta halálozás napjainkig előkelő helyet foglal el a mortalitási statisztikákban (2004-ben 664,5/100 ezer fő – KSH 2005. évi adat). Bár – köszönhetően a kezelési paletta mind színesebbé válásának – a szív-és érrendszeri megbetegedések okozta halálozás csökkenő tendenciát mutat (a csökkenés mértéke férfiak esetén 3,4 %, nők esetén 3,2 % - KSH 2005. évi adat), számos megválaszolatlan kérdés maradt az atherogenesis pontos pathomechanizmusát valamint a terápia hatásait illetően.

Jól ismert, hogy az atherosclerosis legelső, bevezető jele az ér belső felszínét borító endothel megváltozott működése, az endothel dysfunctio [1]. Ennek eredményeként az endothel sok vasoconstrictor hatású endothelint és kevés, a vasodilatatóért felelős nitrogén-monoxidot (NO) termel, aminek vasoconstrictív túlsúly és thrombogenesis lesz a következménye [2, 3]. Az endothel dysfunctio tehát leginkább az endothel dependens vasodilatatio zavaraként definiálható, amely a teljes perifériás rezisztencia emelkedéséhez vezet. Pathomechanizmusa azonban multifaktoriális [4]. Kialakulásában fontos tényező a csökkent NO-szintézis éppúgy, mint pro-és anticoagulans mediátorok egyensúly eltolódása, proliferatív és antiproliferatív szubsztanciák egyensúlyzavara, valamint a sejt oxidoredukciós folyamatainak károsodása. A reaktív szabadgyökök jelentőségét jelzi, hogy képesek gátolni a három legfontosabb endothel dependens vasodilatator utat az NO, a prostacyclin (PGI₂) és az EDHF (=endothel dependens hyperpolarisatio factor) inhibícióján keresztül; melyhez hozzájárul, hogy a NO félélet-ideje nagymértékben lecsökken az oxidatív stressz hatására [5]. Az endothel dysfunctioban (ED) feltehetően szerepet játszanak az endothel leukocytákkal, thrombocytákkal és egyéb szabályozó anyagokkal kapcsolatos interakcióinak anomáliái,

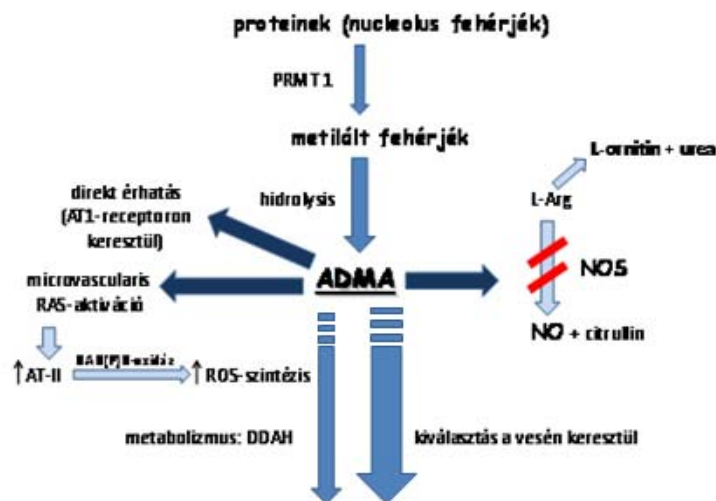
számos adhaesios molekula expresszálódásával. A gyulladás nagy jelentőséggel bír az atherosclerosis (AS) kialakulásában éppúgy, mint egyéb cardiovascularis (CV) betegségekben, azonban a pontos kapcsolat az inflammatio és az endothel dysfunctio között még nem teljesen ismert.

1.1. Az ADMA szintézise és élettani hatásai

Az irodalmi adatok [6, 7] egyértelműen rávilágítanak arra, hogy a nitrogen-monoxid szintáz (NOS) endogen kompetitív inhibitorai felelősek lehetnek coronaria-betegségben (CAD) a károsodott vasodilatatio kialakulásáért. Ilyen gátló vegyületek az asymmetricus dimethyl-arginin (ADMA), N-monomethyl-arginin (MMA). Mivel azonban ezen betegcsoportban az ADMA serum szintjét mintegy tízszer magasabbnak találták, mint ez utóbbi vegyületét [4], a kutatások – így jelen vizsgálatsorozat – tárgyát is főként az asymmetricus dimethyl-arginin koncentrációjának nyomon követése képezi.

Ismert, hogy a protein arginin methyl-transferase I (PRMT-I) által szintetizált és főként a dimethyl-arginin dimethylaminohydrolase (DDAH) által metabolizálódó [8, 9, 10] ADMA a NOS endogén kompetitív inhibitora. Emellett, korábbi tanulmányok már felvetették egy lehetséges interakció lehetőségét az ADMA és a renin-angiotensin rendszer (RAS) között. Kimutatták, hogy az angiotensin-convertalo enzim gátlók és angiotensin-1 (AT₁) receptor blokkolók csökkentik az ADMA plasma szintjét [11, 12]. Továbbá, Suda és munkatársai [13] igazolták, hogy mind vad-típusú, mind endothelialis NOS-deficiens egerekben ADMA chronicus adagolásának hatására vascularis laesiók alakulnak ki, valamint fokozódik a szuperoxid gyök produkció, és ezen változások megelőzhetőek ACE-gátló és AT₁-receptor

blokkoló kezeléssel egyaránt. Hasegawa és kutatócsoportja [14] kutatásai során az ADMA hosszantartó adagolása szintén ACE-upregulációt okozott egér cardialis szöveteiben. Mindezen irodalmi adatok egyértelműen rávilágítanak az ADMA és RAS közötti kapcsolat lehetőségére, bár ezen interakció arteriola rezisztenciára kifejtett functionális következménye még nem ismert. Az érfalban lokálisan képződő angiotensin II fontos autocrin és paracrin hatásokkal bír, függetlenül a keringő renin/angiotensin II mennyiségétől [15]. Jól ismert, hogy az angiotensin II jelentős szerepet játszik a vascularis NAD(P)H-oxidáz aktiválásában és így szuperoxid gyökök képződésében [13, 16-19]. Újabb közölt adatok azt erősítik, hogy ezidáig nem ismert mechanizmusokon keresztül az ADMA aktiválja a microvascularis RAS-t, ami emeli az érfalban az angiotensin II mennyiségét, az AT₁-receptorok pedig az ADMA-angiotensin II által fokozódó reaktív szabadgyökök képződésében játszanak szerepet [20].



1.ábra: Az asymmetricus dimethyl-arginin szintézise, metabolizmusa és fő élettani hatásai a szervezetben. (Cooke JP [4], valamint Koller és kutatócsoportja [20] munkája alapján átdolgozva)

A főként metabolizált arginin-residuumokat tartalmazó fehérjékből képződő ADMA szintézisét döntően a PRMT-I enzim végzi. Direkt és indirekt érhatása mellett bizonyítottan szerepe van a microvascularis RAS aktiválásában. Részben a vesén keresztül eliminálódik a szervezetből.

A fokozott képződés vagy csökkent lebomlás miatt felhalmozódó ADMA gátolja a nitrogén-monoxid termelést, ezáltal károsítja az endothel funkciót, emeli a szisztémás vascularis rezisztenciát [21] és gyorsítja a cardiovascularis betegségek progressióját. Ezt támasztja alá, hogy emelkedett plasma ADMA szintet mértek acut coronaria syndromában szenvedő betegeknél [22, 23]. Percutan coronaria interventiora (PCI) váró betegeknél a beavatkozás előtti ADMA szintek független előrejelzői voltak a káros cardiovascularis reakcióknak az utánkövetés 16 hónapjában [24]. Mindezek mellett az ADMA fontos szerepet játszik az endothelialis sejtmozgás szabályozásában, így emelkedett koncentrációja károsíthatja az angiogenesis [25] és a vascularis repair folyamatát [26]. Egy nemrégiben megjelent közlemény a megnövekedett ADMA serum szint „jótékony” hatásáról számol be: haemodialysis asszociálta hypotensio esetén a plasmában nagyobb mennyiségben van jelen e biokémiai marker, és az endothelialis nitrogén-monoxid szintáz gátlásán keresztül valószínűleg ez a nagyobb koncentrációban jelen lévő ADMA akadályozza meg a további vérnyomás-esést [27].

1.2. Az ADMA mint cardiovascularis rizikófaktor

A közelmúltban S. L. Hazen kutatócsoportja, mely az arginin, arginin methylatio és az arginin katabolikus termékeinek kapcsolatát vizsgálta a cardiovascularis rizikóval, bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a globális arginin biológiai hozzáférhetőségi szint (L-arginin/ADMA arány) és a methylatio integrált mennyiségének meghatározása hasznosabb az ADMA egyedüli meghatározásánál a hosszú távú kardiológiai események előrevetítésében stabil állapotú, kardiológiai kivizsgálásnak alávetett betegek esetében [28, 29]. Az ADMA tehát a vascularis dysfunctio markere, és független rizikófaktora a major cardiovascularis eseményeknek, beleértve a cardiovascularis halálozást. Az ADMA irodalmi adatok szerint az atherosclerosis-hoz és következményeihez vezető folyamatok kulcsszereplője, emelkedett szintje mind a klasszikus rizikófaktorok megléte esetén, mind a cardiovascularis biomarkerek emelkedése esetén kimutatható [4].

Az utóbbi években egyre több vizsgálat irányult az ADMA coronaria betegségek pathogenezisében betöltött szerepére. Stabil anginában, recurrens vasospastikus anginában szenvedő, valamint acut myocardialis infarctuson átesett betegeket bevonó prospektív klinikai tanulmányok egyértelműen rávilágítottak arra, hogy a rizikó faktorok számának növekedésével párhuzamosan nő az ADMA serum koncentrációja, sőt, emelkedett plasma szintje egyenes arányban áll a CHD kialakulásának kockázatával. Mindezekon túl irodalmi adatok szólnak amellett, hogy az emelkedett ADMA koncentráció független előrejelzője a cardiovascularis eseményeknek percutan coronaria intervention átesett betegekben [24].

A szívbetegségek therápiájában az utóbbi 20 évben az invazív megoldások jelentős teret nyertek, a nyitott szívűműtétek és szívkatéteres beavatkozások száma lényegesen megnőtt Magyarországon.

A percutan coronaria interventio (PCI) során végzett stent implantatio az acut ST-segmens elevációval járó myocardialis infarctus (STEMI) standard therápiája [30], emellett stabil coronaria betegségben is bizonyított a hatékonysága. Első vizsgálati sorozatunkban felmértük a stent beültetés hatásait az ADMA plasma szintjére olyan coronaria betegek esetében, akiknek anamnesisében nem szerepelt myocardialis infarctus. Kimutattuk, hogy a stent beültetés hatására azonnali, hosszan tartó ADMA szint csökkenés és ezzel párhuzamos L-arginin szint és L-arginin/ADMA arányának emelkedése jön létre [31].

Bár a beavatkozás biztosítja az érintett érszakasz nyitott voltát, fokozza a vérellátást a sérült myocardialis területen és javítja a hosszú távú kimenetelt [32, 33, 34], ugyanakkor az endothelium strukturális és funkcionális integritását veszélyezteti a mechanikai sérülés és az endothel sejtek érfalról való leválása, a megváltozott haemodinamikai erők, a gyulladás és az oxidatív stressz [35, 36]

A PCI és a már meglévő cardiovascularis rizikófaktorok egymást erősítő hatása révén az endothel funkció romlik, csökken a NO termelés mértéke és biológiai hozzáférhetősége, ugyanakkor fokozódik a proinflammatorikus, procoagulans és proliferatív anyagok expressioja [37, 38].

Feltételezések szerint az endothel aktivációért a sérült artériák reendothelisatiója felelős. Ez a hatás létrejöhet helyi endothel sejt proliferációval, illetve a keringő endothel progenitor sejtek megtapadásával. A szelektív dysfunctio és a regenerálódott endothel sejtek állandó aktivációja neointima képződéshez, vascularis remodellinghez és végül in-stent restenosishoz vezethet [39, 40].

A coronaria intervenciót követő még mindig magas restenosis ráta arra ösztönzi mind a kutatókat, mind a klinikusokat, hogy a beavatkozás szisztémás és koszorúér endothelre való hatását intenzíven kutassák és ennek hatásait a változatlanul gold standardnak tekintett CABG beavatkozásokkal vessék össze.

Meglehetősen szegényes az irodalom, mely a coronaria bypass műtét által generált fiziológiai és pathofiziológiai válaszreakciókkal foglalkozik, arról pedig végképp megoszlanak a vélemények, hogy mi az NO pontos szerepe a műtét indukálta inflammatio szabályozásában. Ismert, hogy az extracorporalis keringés szisztémás gyulladást generál, mely szerepet játszik a postoperatív morbiditásban és mortalitásban [41]. A gyulladás kialakulásában kulcsszerepet játszik a complement aktiváció, vasoconstrictio, fokozott vascularis permeabilitás, neutrophil leukocytosis [42, 43]. Egy idén megjelent közlemény direkt kapcsolatot igazolt coronaria bypass műtéten átesett betegeknél az ADMA emelkedett serum koncentrációja, a szuperoxid gyök termelés és a NO biológiai hozzáférhetősége között [45]. A kétféle műtéti technikában (on-pump és off-pump), valamint a szisztémás és lokális gyulladósos válaszreakcióban jelentős különbségek találhatóak a citokin produkcióban és a neutrophil aktivációban, az endothel dysfunctiók markerek tekintetében azonban még kevés adattal rendelkezünk.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Irodalmi adatok igazolják, hogy koszorúér-betegségben szenvedőknél nő a nitrogén-monoxid szintáz inhibitor asymmetricus dimethyl-arginin (ADMA) serum koncentrációja. A percutan coronaria interventio és stent implantatio, valamint szívűtékeknek az ADMA plasma szintjére kifejtett hatását azonban még nem vizsgálták. Célkitűzéseink a következők voltak:

- Az asymmetricus dimethyl-arginin serum szintjének vizsgálata elektív coronarographián, vagy PCI-n és stent implantation átesett betegekben és a talált változások összevetése egyéb, az ADMA szintézisével összefüggő biológiai folyamatokat tükröző vegyületek serum koncentrációjának periprocedurális alakulásával: L-argininnel, symmetricus dimethyl-argininnel (SDMA) és L-ornitinnel.
- További célunk volt, hogy korábbi vizsgálatainkat kiegészítsük az L-arginin, az ADMA és a symmetricus dimethyl-arginin (SDMA) reakciómintázatának mérésével acut STEMI betegekben stent beültetést követően. Továbbá mérni kívántuk az újonnan bevezetett arginin-methylatios indexben (Arg-MI) stent implantatio hatására bekövetkező változásokat a fenti betegcsoportban.
- Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy extracorporalis keringésben (on pump) vagy anélkül, dobogó szíven végzett (off pump) coronaria bypass műtéten átesett betegeinknél hogyan változik az ADMA és metabolitjainak serum koncentrációja, feltételezve, hogy az ADMA szintjének változása a műtéti megterhelésre utalhat.

**3. ELEKTÍV PERCUTAN CORONARIA INTERVENTIOT ÉS STENT IMPLANTATIOT
IGÉNYLŐ VALAMINT DIAGNOSZTIKUS CORONAROGRAPHIÁN ÁTESETT
BETEGEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA**

3.1. Betegek és módszerek

30 beteg került felvételre a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Szívgyógyászati Klinikájára nem akut CHD miatt, elektív coronarographia és szükség szerint PCI céljából (stentelt csoport). 20 páciens, akiknél CHD vagy PCI nélkül végeztek elektív coronarographiát, szolgáltak kontrollként (kontroll csoport). A coronarográphiára azért került sor, mert a non-invazív vizsgálati adatok felvetették, vagy bizonyították a coronaria betegség jelenlétét.

A felvétel napján minden beteg esetében az aktuális guideline-nak megfelelően vérmintából meghatároztuk az ISZB rizikó paramétereit. A PCI-t és/vagy elektív coronarographiát megelőző 24 órában a CHD-ben szenvedő és a kontroll csoportba tartozó betegektől vért vettünk ADMA, SDMA, L-arginin és L-ornitin szint meghatározás céljából. Ezeket az anyagokat 1 órával, 5 és 30 nappal a PCI vagy elektív coronarographia után is vizsgáltuk. A coronaria angiographia alatt meghatároztuk a szóban forgó laesio típusát, lokalizációját és a szűkület fokát. A PCI-t megelőzően minden beteg standard, kombinált antithrombotikus kezelésben részesült: 300-600 mg Clopidogrel, 300 mg Aspirin és 60 IU/kg Na-heparin. Az invazív vizsgálatok kivitelezéséhez Philips BH-500 monoplane vagy biplane típusú készüléket használtunk. A leleteket két, egymástól független, invazív kardiológiában jártas orvos véleményezte a Philips QCA szoftver segítségével. A coronaria keresztmetszetének 75%-os stenosisát tekintettük szignifikánsnak. A PCI során „bare metal stent” (BMS, Medtronic) és gyógyszer kibocsájtó stent (DES, Cordis) került beültetésre a coronaria laesio típusától és a betegek komorbiditásától függően. [43, 45]. 21 beteget kezeltünk 41 BMS-tel, 7 beteget 13 DES-tel és 2 beteg esetében összesen 2 BMS és 3 DES került alkalmazásra.

3.2. Laboratóriumi mérések:

A levett mintákat EDTA-s kémcsőben fél órán belül lecentrifugáltuk (3000 fordulat, 3 perc), a plasmát elkülönítettük, majd -70 Celsius-fokon tároltuk a vizsgálatig. A plazma L-arginin, SDMA, ADMA és MMA szintjének meghatározását folyadék kromatográfia tandem tömeg spektrometriával (LC-MS-MS) végeztük a magdeburgi klinikával (Institute of Clinical Pharmacology, University Hospital, Otto-von-Guericke University, Magdeburg) kollaborációban.

Az L-ornitin meghatározásához a közelmúltban kutatócsoportunk által publikált LC-MS-MS módszert alkalmaztuk [48], a vizsgálatokat német szerzőtársaink végezték. A rutin biokémiai paramétereket standard laboratóriumi módszerek segítségével határoztuk meg. Az integrált arginin methylation indexet (Arg-MI) a következő képlet segítségével határoztuk meg: $\text{Arg-MI} = (\text{ADMA} + \text{SDMA}) / \text{MMA}$ [29].

3.3. Statisztikai analízis:

Minden megadott érték mellett feltüntettük a minta nagyságát (n), az átlagot és a szórást. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. 2-mintás t-tesztet alkalmaztunk az egyes vizsgálati sorozatokban részt vevő betegcsoportok rizikó paramétereinek összehasonlítására. Ismételt ANOVA-t alkalmaztunk intraalany faktoridő és interalany faktor csoport segítségével L-arginin, ADMA, SDMA, MMA, L-ornitin, L-

arginin/ADMA arány és Arg-MI meghatározására. Szükség esetén Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztunk.

3.4. Eredmények:

A stentelt csoportban szignifikánsan magasabb hsCRP-t és creatinint, valamint jelentősen alacsonyabb EF értékeket detektáltunk, összehasonlítva a másik csoporttal, akiknél az elektív coronarographia nem igazolt PCI-t igénylő CHD-t (kontroll csoport). (1.táblázat)

1.táblázat: Elektív coronarographián átesett koszorúér-betegségben nem szenvedő (kontroll) betegeink és stentelt pácienseink rizikó paraméterei.

Változó	Kontroll csoport (n=20)	Stentelt csoport (n=30)	p-érték
Életkor (évek)	59±8	63±9	0.146
Férfiak aránya, n (%)	10 (53)	20 (67)	0.345
Diabetes mellitus, n (%)	4 (21)	9 (30)	0.490
Dohányzás, n (%)	1 (5)	7 (23)	0.062
BMI (kg/m ²)	27.8±4.9	27.5±4.0	0.808
LDL (mmol/l)	3.18±1.13	2.93±1.17	0.518
Fibrinogen (g/l)	3.61±0.78	3.45±1.17	0.122
hsCRP (mg/l)	3.48±3.91	9.34±9.30	0.030
Homocystein (mikromol/l)	19.51±21.06	15.04±6.49	0.437
Creatinin (mikromol/l)	71.47±44.94	97.75±28.88	0.019
Microalbuminuria, n (%)	0	5 (17)	-

EF (%)	58.17±7.81	50.24±11.63	0.017
Systolés vérnyomás (Hgmm)	141±11	136±26	0.538
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	84±7	78±11	0.075
Terápia, n (%)			
nitrát	3 (15)	11 (37)	0.099
statin	17 (89)	24 (80)	0.366
ACEI	16 (84)	21 (70)	0.246
ARB	0	6 (20)	-

Kezdetben az ADMA, SDMA és L-ornitin koncentráció szignifikánsan magasabb volt a stentelt csoportban, míg az L-arginin serum szintje és az L-arginin/ADMA arány alacsonyabb.

(2. táblázat)

2.táblázat: Elektív coronarographián átesett koszorúér-betegségben nem szenvedő (kontroll) betegek és stentelt pácienseink endothel dysfunctios paraméterei.

Változó	Kontroll csoport (n = 20)				Stentelt csoport (n = 30)			
	Kiindulási érték	1.óra	5.nap	30.nap	Kiindulási érték	1.óra	5.nap	30.nap
ADMA (µM/l)	0.46 ± 0.03	0.48 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.59 ± 0.02	0.54 ± 0.02	0.53 ± 0.02	0.54 ± 0.02
L-arginin	70.7 ± 4.1	63.9 ± 4.1	78.8 ± 5.9	64.7 ± 5.1	35.9 ± 4.2	51.7 ± 4.0	60.8 ± 4.6	63.5 ± 4.9

	(μM/l)							
L-arginin/ ADMA arány	157 ± 10.5	134 ± 7.1	165 ± 11.6	124 ± 9.1	64.3 ± 7.9	100 ± 8.4	116 ± 9.1	120 ± 9.3
SDMA (μM/l)	0.43 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.48 ± 0.03	0.47 ± 0.02	0.66 ± 0.04	0.68 ± 0.05	0.59 ± 0.03	0.67 ± 0.03
L-ornitin (μM/l)	62.6 ± 4.5	57 ± 3.9	78.6 ± 5.7	101 ± 6.1	157 ± 12	99.2 ± 9.5	117 ± 8.3	105 ± 5.7

BMS-illetve DES-stenttel ellátott betegek között nem volt jelentős különbség ezen rizikó paraméterek tekintetében.

A 2A ábra szemlélteti, hogy stent-implantatit követően az ADMA serum koncentrációja azonnal drámaian csökken és a beavatkozást követő 30. napon is alacsony marad. A kontroll csoportban viszont a megfigyelési periódus alatt ezen anyag szintje folyamatosan nőtt, bár nem érte el a másik csoportban detektált értékeket.

A megfigyelési periódus alatt az egyes időpontokban meghatározott ADMA-koncentrációk között szignifikáns különbséget találtunk (F=12.8, p<0.0001).

A stentelt csoportban a statisztikai próbák tanúsága szerint szignifikáns volt az ADMA serum szintjének csökkenése (F=10.8, p<0.0001). Ezzel szemben a kontroll csoportban ugyanezen anyag koncentrációjának emelkedése bizonyult szignifikánsnak (F=4.4, p=0.009).

A 2B ábra mutatja, hogy a stentelt csoportban kezdetben alacsony volt az L-arginin serum szintje, de az implantatit követően emelkedésnek indult és a 30 napos követési

periódus alatt mindvégig emelkedett is maradt. A kontroll csoportban ezzel szemben a kiindulási normál érték után már a coronarographiát követő 5. napon emelkedettebb szinteket mértünk.

Az ismételten elvégzett ANOVA szignifikáns csoport-idő interakciót jelzett az L-arginin esetében ($F=4.7$, $p=0.013$), amely abból a tényből adódik, hogy az L-arginin emelkedés sokkal jelentősebb volt a stentelt csoportban.

Ezen felül, a faktor idővel elvégzett post-hoc ANOVA számítások mindkét csoport esetében szignifikáns L-arginin emelkedést jeleztek (stentelt csoport: $F=6.7$, $p=0.001$; kontroll csoport: $F=5.3$, $p=0.004$).

A stentelt csoportban az L-arginin/ADMA arány a kezdeti alacsony értékről emelkedésnek indult (2C ábra), míg a kontroll csoportban ezen arány időbeli változása megegyezik az L-arginin koncentráció változásának időbeli dinamikájával. Az egyes mérési időpontokban kalkulált L-arginin/ADMA arány értékek között szignifikáns különbség van a statisztikai próbák tanúsága szerint ($F=7.1$, $p<0.0001$). A post-hoc ANOVA jelentős emelkedést jelzett a stentelt csoportban ($F=8.3$, $p<0.0001$).

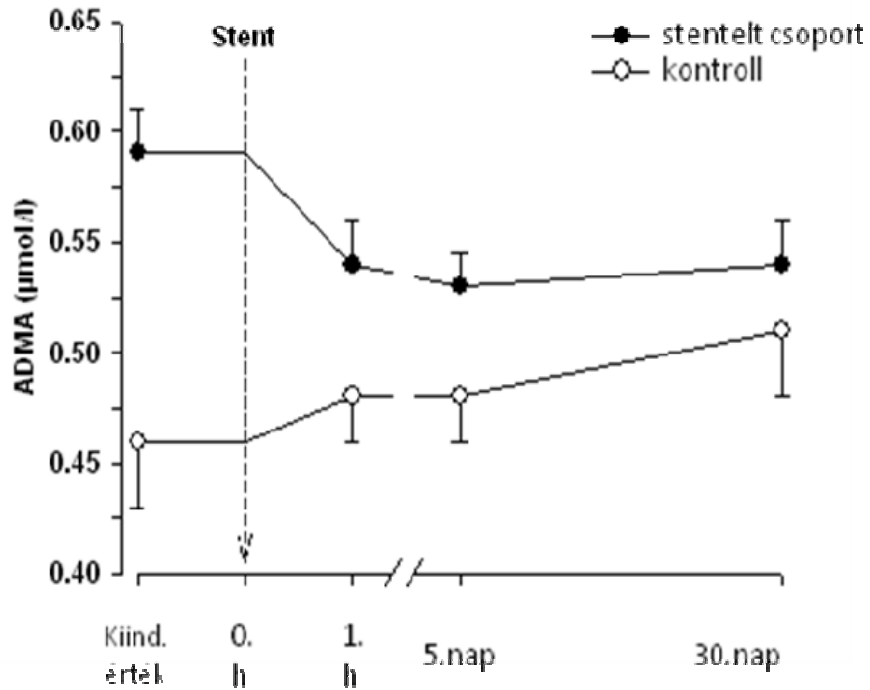
Jelen vizsgálatunkban az SDMA a kontroll csoportban emelkedő tendenciát mutatott, míg a beavatkozást igénylő betegeknél csökkent a serum koncentrációja. Az időbeli változások jelentősen különböztek a két csoportban (csoport-idő interakció SDMA esetén $F=5.5$, $p=0.013$). A post-hoc ANOVA számítások felfedték, hogy a kontroll csoportban megfigyelt SDMA növekedés statisztikailag szignifikáns volt ($F=4.7$, $p=0.007$), míg a stentelt csoportban megfigyelhető SDMA csökkenés csak statisztikai trendet tükrözött, amely a

stentelt csoportban tapasztalható nagyobb varianciára vezethető vissza ($F=3.5$, $p=0.063$).

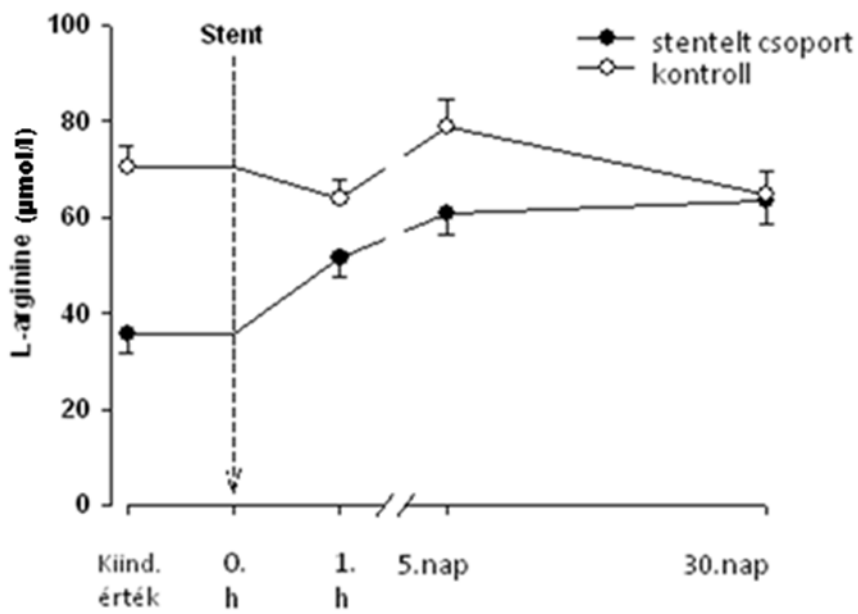
(2/D ábra)

Végül, az L-ornitin plasma szintjének meghatározásakor az ADMA mérése során kapott eredményekhez hasonló tendenciát figyeltünk meg, nevezetesen: a kontroll csoportban jelentősen emelkedett, míg a stentelt csoportban szignifikánsan csökkent ezen anyag serum koncentrációja a kiindulási értékhez képest. (2/E ábra)

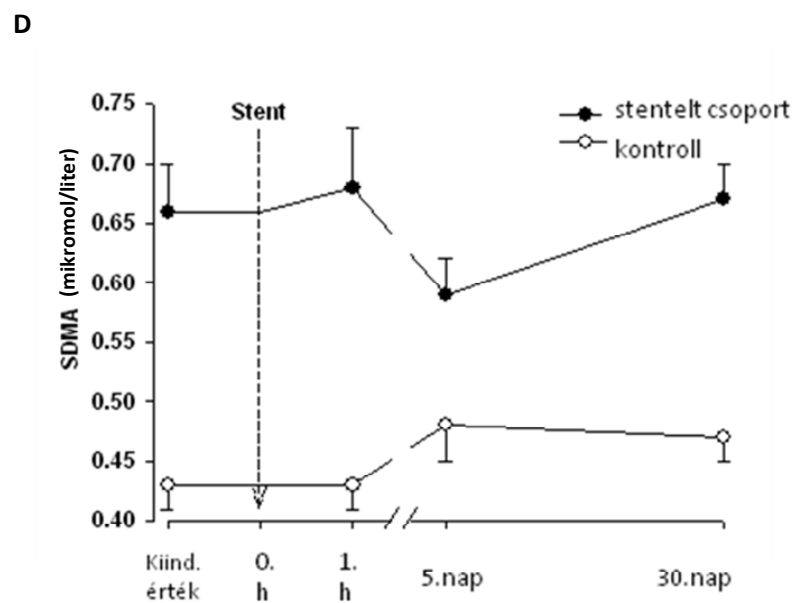
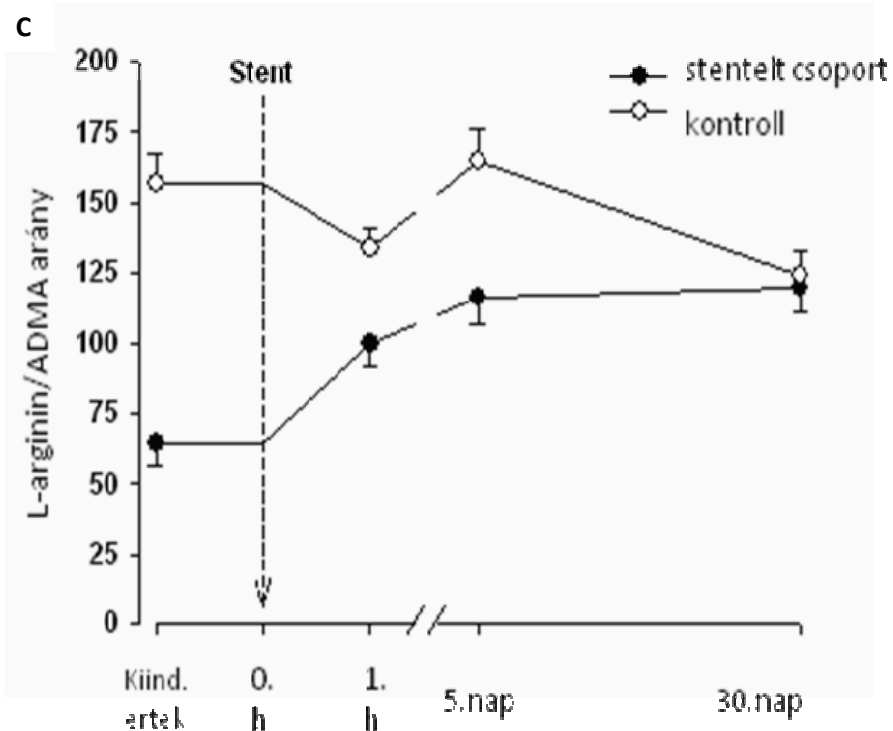
A



B

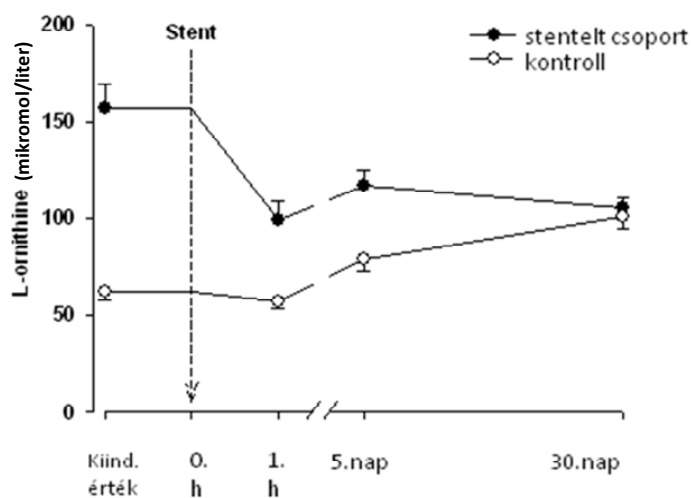


2/A és 2/B ábra: Kontroll és stent implantation átesett betegeinkben az A) ADMA-, és B) L-arginin koncentráció változása a megfigyelési periódus alatt.



2/C és 2/D ábra: Kontroll és stent implantation átesett betegeinkben az C) L-arginin/ADMA arány-, és D) SDMA koncentráció változása a megfigyelési periódus alatt.

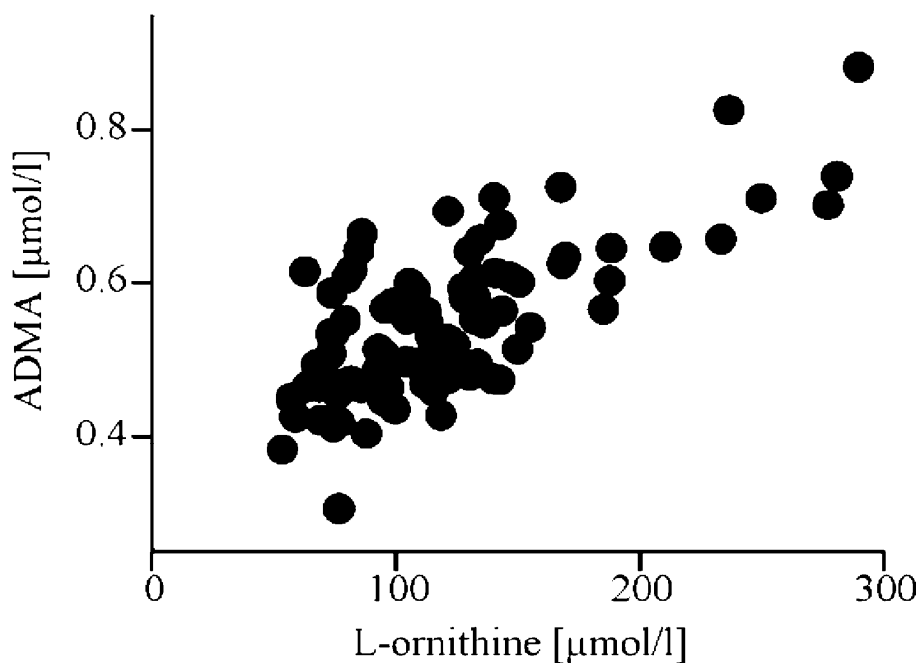
E



2/E ábra: Kontroll és stent implantation átesett betegeinkben az L-ornitin koncentráció változása a megfigyelési periódus alatt.

Érdekes megfigyelés volt, hogy nem találtunk nagyfokú összefüggést a serum ADMA szint és más cardiovascularis rizikó faktorok között, mint LDL-koleszterin, fibrinogen, hsCRP, homocystein, vérnyomás és BMI. Ugyanígy, nem találtunk pozitív korrelációt a coronaria elváltozás súlyosságával. Ennek oka lehet a viszonylag alacsony vizsgált betegszám. Ezzel szemben az L-arginin kezdeti serum koncentrációja a stentelt csoportban szignifikáns negatív korrelációt mutatott az L-ornitin kezdeti plasma szintjével ($r=-0.562$; $p<0.0001$). A kontroll csoportban ugyanezt a tendenciát nem tudtuk kimutatni ($r=0.005$; $p=0.96$). (adatok nincsenek ábrázolva)

Az ADMA direkt kapcsolatot mutatott az L-ornitinnel ($r=0.71$, $p=0.0001$), mivel az L-arginin metabolizmus a két lehetséges út közül az L-ornitin-urea út felé terelődik, mert az ADMA az eNOS gátlásán keresztül a NO+citrullin képződést blokkolja (1. ábra). A kontroll csoportban ez az összefüggés jóval gyengébb volt ($r=0.37$; $p=0.001$). (3.ábra)



3.ábra: Az asymmetricus dimethyl-arginin és L-ornitin koncentráció közötti összefüggés a vizsgált betegcsoportban.

3.5. Konklúzió:

Első vizsgálati sorozatunkban tehát azt találtuk, hogy chronicus koszorúér-betegekben a stent-implantatio az ADMA és L-ornitin serum szintjének azonnali, jelentős és

tartós csökkenését eredményezi. Ezzel szemben az L-arginin plazma szintje szignifikánsan emelkedett a beavatkozást követően, mely az L-arginin/ADMA arány következményes markáns emelkedésével járt.

A kontroll csoportban a coronarographiát követően jelentősen emelkedett az ADMA, SDMA és L-ornitin serum szintje.

Érdekes módon, a kontroll csoportban a coronarographiát követően jelentősen emelkedett az ADMA, SDMA és L-ornitin serum szintje, aminek főként a kontrasztanyag által kiváltott stresszhelyzet lehet az oka. Ezzel szemben stent implantatio hatására a kórosan magas értékekről még csökkent is az ADMA és L-ornitin koncentrációja a vérben.

4. ST-ELEVATIÓS ACUT MYOCARDIALIS INFARCTUS MIATT VÉGZETT STENT IMPLANTATION ÁTESETT BETEGEK VIZSGÁLATA

4.1. Betegek és módszerek

16 beteget vizsgáltunk, akiket ST-segmens elevatióval járó acut myocardialis infarctus miatt vettek fel a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Szívgyógyászati Klinikájára (24 elektív PCI-n és stent-implantation átesett beteg szolgált kontroll csoportként – elektív stentelt csoport). A felvétel az AMI kezdetétől számított 24 órán belül történt meg. A STEMI-t 30 percnél tovább tartó tipikus ischaemiás mellkasi fájdalommal, bizonyíthatóan újkeletű, perzisztáló ST-elevatióval 2 vagy több összetartozó elvezetésben és a cardio-enzimek (CK-MB, troponin I) minimum a normálist kétszeresen meghaladó szintemelkedésével definiáltuk. A coronarographiát közvetlenül a felvétel után elvégeztük. Az aktuálisan elfogadott ajánlások szerint határoztuk meg az infarcerált terület artériás perfúziós státuszát. Az invazív vizsgálatok kivitelezéséhez Philips BH-500 monoplane vagy biplane típusú készüléket használtunk. A leleteket két, egymástól független, invazív kardiológiában jártas orvos véleményezte. A coronaria 75%-os stenosisát tekintettük szignifikánsnak. A recanalisatiót „bare metal stent” beültetésével oldottuk meg minden STEMI-ben szenvedő beteg esetében. A beavatkozás során a következő gyógyszerelést alkalmaztuk. A PCI-t megelőzően 300-600 mg Clopidogrel-t, 300 mg Aspirin-t és 60 IU/kg N-heparint adtunk. Az intervenciót követő 2. illetve 4-5. napon pácienseink 75 mg Clopidogrelt és 100 mg Aspirint kaptak.

Azokat a betegeket, akiknek anamnesisében korábbi coronaria bypass műtét, acut myocardialis infarctus és percutan coronaria interventio szerepelt, nem vettük be a tanulmányba.

A vérvizsgálat alapján ischaemiás szívbetegségre vonatkozó standard rizikóbecslést végeztünk minden beteg esetében a coronarographiát megelőzően. 24 coronaria-betegségben szenvedő személy, szolgált kontroll csoportként; azon páciensek, akiknél PCI-t

végeztek, de nem szerepelt anamnézisükben AMI. A PCI-t megelőző 1 órában illetve az azt követő 5. és 30. napon perifériás vérmintát vettünk L-arginin, ADMA, SDMA, N-monomethyl-arginin (MMA) és L-ornitin szint mérésének céljából.

4.2. Laboratóriumi módszerek

Megegyeznek a 3. fejezetben leírtakkal.

4.3. Statisztikai analízis

Megegyeznek a 3. fejezetben leírtakkal.

4.4. Eredmények

Acut myocardialis infarctust elszenvedett pácienseink jelentősen magasabb fibrinogen, hsCRP, fehérvérsejtszám, neutrophil granulocyta és diastolés vérnyomás értékekkel rendelkeztek és jóval több nitrátot és statint kaptak, mint az elektív stentelt csoportban lévő személyek; és a vártnak megfelelően troponin I, LDH, CK, CK-MB paramétereik is messze meghaladták laboratóriumunk normál értékeinek felső határát. (3. táblázat)

Az angiographia szerint a 16 STEMI-s beteg közül 11-nek totalis elzáródása, míg 5-nek szignifikáns koszorúér-szűkülete volt. Az elektív stentelt csoportban a 24-ből csak 3 betegnél igazoltunk teljes coronaria-obstructiot. (4. táblázat)

Infarctuson átesett betegeinknél kezdetben az ADMA és MMA koncentráció szignifikánsan alacsonyabb, az L-arginin szignifikánsan magasabb volt, míg a SDMA szintekben nem detektáltunk jelentős különbséget a két csoport között. (5. táblázat)

3.táblázat: PCI-n átesett, STEMI-t elszenvedő és kontroll betegeink klinikai jellemzői.

Változó	Elektív stentelt csoport (n=24)	STEMI csoport (n=16)	p-érték
Életkor (évek)	63±9	61±13	0.671
Férfiak aránya, n (%)	20 (67)	9 (56)	0.486
Diabetes mellitus, n (%)	9 (30)	1 (6)	0.063
Dohányzás, n (%)	7 (23)	5 (31)	0.56
BMI (kg/m ²)	27.5±4.0	28.8±2.9	0.314
LDL (mmol/l)	2.93±1.17	2.91±0.86	0.947
Fibrinogen (g/l)	3.45±1.17	4.29±1.51	0.027
hsCRP (mg/l)	9.34±9.3	34.55±44.9	0.007
Fehérvérsejt szám (G/l)	7.28±2.26	11.3±2.98	<0.0001
Neutrophil granulocytá szám (%)	65.35±9.95	75.76±8.16	0.002
Homocystein (μmol/l)	15.04±6.49	20.3±16.04	0.18

Creatinin (μmol/l)	97.75±28.88	86.27±24.97	0.201
Microalbuminuria, n (%)	4 (17)	3 (19)	0.865
EF (%)	50.24±11.63	47.07±9.68	0.37
Systolés vérnyomás (mmHg)	136±26	132±29	0.765
Diastolés vérnyomás (mmHg)	78±11	88±16	0.021
Terápia, n (%)			
nitrát	11 (37)	11 (69)	0.038
statin	24 (80)	16 (100)	0.055
ACEI	21 (70)	10 (63)	0.605
ARB	6 (20)	2 (13)	0.523
Troponin I	< 0.4 ng/ml	10.2±17.54	
LDH	< 450 U/l	1106.7±838.1	
CK	< 200 U/l	1327±1228.18	
CK-MB	< 25 U/l	147.04±161.5	

4.táblázat: STEMI-n átesett és kontroll betegeink coronarographiás eredményei.

Elektív stentelt csoport					STEMI csoport				
Betegek (n=24)	Laesio típusa	Stenosis foka (%)	Lokalizáció	Stentek száma	Betegek (n=16)	Laesio típusa	Stenosis foka (%)	Lokalizáció	Stentek száma
1	A	58	RCA	1	1	C	100	LAD	3
2	B	81	LAD	4	2	C	100	LAD	3
3	C	57	LAD-DIAG	1	3	C	100	LAD	3
4	C	100	LAD-DIAG	4	4	C	100	RCA	3
5	C,B	62	LAD	3	5	B	75	CX	2
6	B	86	CX	1	6	C	98	LAD	2
7	C	70	LAD	3	7	B	75	LAD	1
8	A	55	CX	1	8	B	85	CX	1
9	B,A	81	LAD	2	9	C	100	RCA	1
10	B,C	100	RCA	2	10	B	98	RCA	3
11	C	90	RCA	3	11	C	100	LAD	2
12	C	95	CX	1	12	C	100	RCA	1
13	C	95	RCA	2	13	C	100	RCA	1
14	C	71	LAD	2	14	C	100	RCA	3
15	B	55	LAD-DIAG	2	15	C	100	RCA	4
16	C	100	LAD	4	16	C	100	RCA	3
17	C	95	CX	1					
18	B	95	CX	1					
19	B	95	CX	2					
20	C	52	LAD	1					

21	C	73	CX	1
22	C	75	CX	4
23	B	82	CX	2
24	B	62	LAD	1

LAD: arteria coronaria sinistra, LAD-DIAG: LAD-diagonalis, RCA: arteria coronaria dextra, CX: ramus circumflexus.

A: szűkület hossza <10 mm; koncentrikus; sima érfal; az adott érszakaszon a szöglettörés <45°; nincs calcificatio; nincs totalis occlusio; nem ostium stenosis; nincs főtörzs-érintettség; nincs thrombus => kis kockázat, nagy a revascularisatio sikerének esélye (>85%).

B: 10-20 mm-es szűkület; excentrikus; érfalegyenetlenség; a proximális szegmentum mérsékelt kanyargós; szöglettörés: 45-90°; enyhe-súlyos calcificatio; ostium; bifurcatio; kettős lumen; thrombus; totalis occlusio<3 hónapon belüli => mérsékelt kockázat, közepes a revascularisatio sikerének esélye (60-85%).

C: diffúz szűkület (>2 cm hosszú); a proximális szegment excesszív tortuozitása; extrém szöglettörés (>90°); nem lehet megóvni a domináns mellékágot; degenerált véna graftok morzsolódó laesiókkal; 3 hónaponál régebbi totalis occlusio => nagy kockázat, kicsi a revascularisatio sikerének esélye (<60%).

5.táblázat: Kontroll és STEMI-t elszenvedő betegeinknél az ADMA-, L-arginin-, SDMA-, MMA-, L-ornitin koncentráció, valamint L-arginin/ADMA arány és Arg-MI változása a megfigyelési periódus alatt.

	Kiindulási érték	< 1 h	5.nap	30.nap
Elektív stentelt csoport (n=24)				
ADMA (μM/l)	0.592±0.020 ^{xx}	0.538±0.020	0.526±0.020	0.536±0.020
L-arginin (μM/l)	29±4.0 ^{xxx}	48.6±4.7 ^{xxx}	57.5±5.4 ^{xx}	63.5±4.9 ^{xx}
L-arginin/ADMA arány	51.8±7.6 ^{xxx}	94.7±9.8 ^{xxx}	112.1±11.2 ^x	120.5±9.3 ^x
SDMA (μM/l)	0.716±0.050	0.74±0.06	0.639±0.030 ^x	0.672±0.030
MMA (μM/l)	0.105±0.004 ^x	0.100±0.006	0.100±0.004	0.101±0.004
Arg-MI	12.7±0.6 ^x	13.2±0.8 ^{xxx}	11.9±0.5 ^{xx}	12.3±0.5 ^x
L-ornitin (μM/l)	157.4±12.2 ^{xxx}	99.2±9.5 ^{xxx}	116.7±8.3 ^{xxx}	105.2±5.9 ^{xx}
STEMI csoport (n=16)				
ADMA (μM/l)	0.505±0.020	0.513±0.020	0.559±0.020	0.569±0.020
L-arginin (μM/l)	59±6.1	74.4±5.1	80.4±5.5	91±9.2
L-arginin/ADMA arány	117.3±11.8	148.3±12	146.6±11.3	161.6±16.2

SDMA ($\mu\text{M/l}$)	0.709 \pm 0.060	0.669 \pm 0.040	0.789 \pm 0.060	0.76 \pm 0.10
MMA ($\mu\text{M/l}$)	0.091 \pm 0.004	0.109 \pm 0.006	0.106 \pm 0.004	0.095 \pm 0.004
Arg-MI	13.8 \pm 1.0	11.1 \pm 0.6	13.1 \pm 0.9	14 \pm 1.1
L-ornitin ($\mu\text{M/l}$)	67.2 \pm 4.5	47.8 \pm 3.2	67.3 \pm 6.3	76.3 \pm 5

x p < 0.05

xx p < 0.01

xxx p < 0.001

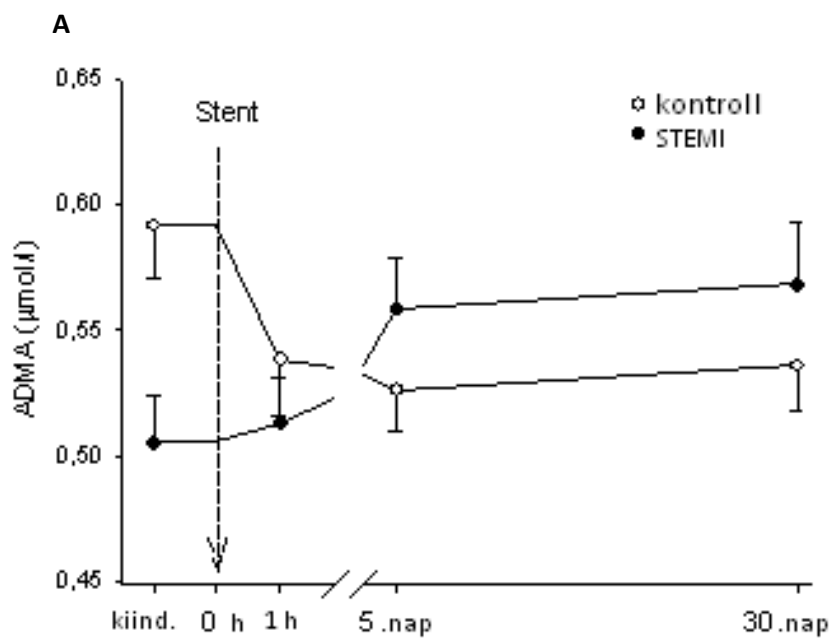
A STEMI csoportban stent implantációt követően az ADMA szintje a vérben korán elkezdett emelkedni és maradt ezen a magas értéken, míg az elektív stentelt csoportban ennek az ellenkezője volt megfigyelhető: korán elkezdett csökkenni a serum koncentrációja, majd az 5. naptól kezdve fokozatosan nőtt szintje a vérben, ez a növekedési tendencia a vizsgálat végéig megmaradt. Az ANOVA alapján a betegek serum ADMA szintjének változása (intraalany analízis) szignifikánsnak bizonyult a STEMI ($F=2.98$, $p<0.04$) és az elektív stentelt csoportban ($F=10.75$, $p<0.0001$). Ezen anyag koncentrációja az egyes mérések alkalmával szignifikánsan különbözött a két betegpopulációban ($F=10.35$, $p<0.0001$). (4/A ábra)

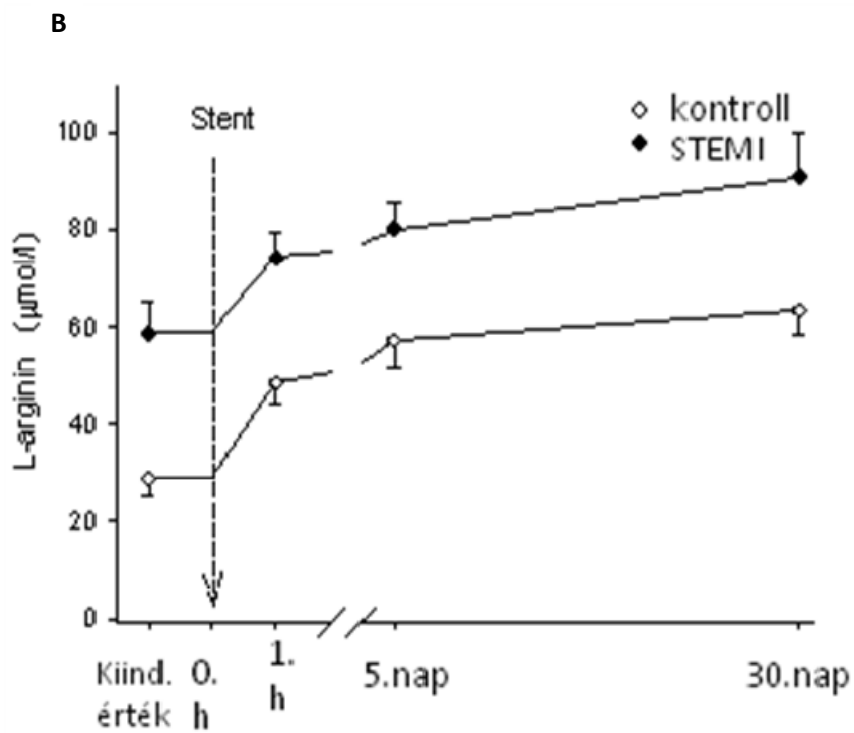
Az L-arginin serum koncentrációja a beavatkozást követően mindkét csoportban emelkedésnek indult ($F=4.55$, $p<0.01$ a STEMI és $F=6.71$, $p<0.001$ az elektív stentelt csoportban). (4/B ábra)

Az SDMA serum szintje a STEMI csoportban emelkedett, míg az elektív stentelt csoportban csökkent, és e változások a PCI-t követő 5. és 30. napon voltak a legkifejezettebbek. Ezen változás mintázata azonban szignifikánsan különbözött a két

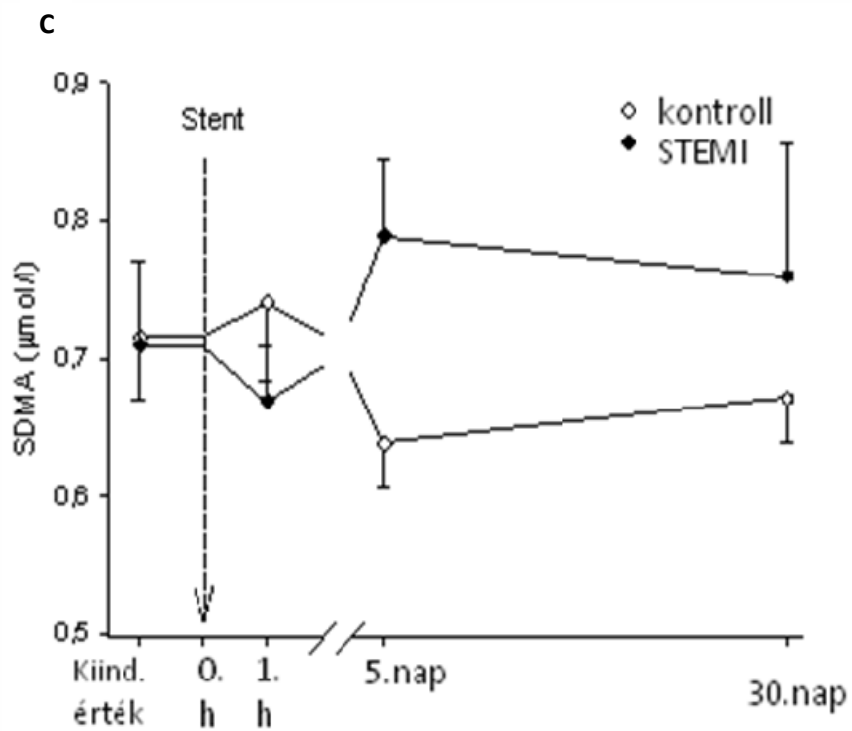
csoportban (SDMA-ra nézve $F=3.44$, $p<0.02$). A post-hoc ANOVA azt mutatta, hogy ez az SDMA csökkenés csak az elektív stentelt csoportban volt statisztikailag szignifikáns ($F=3.54$, $p<0.02$). (4/C ábra)

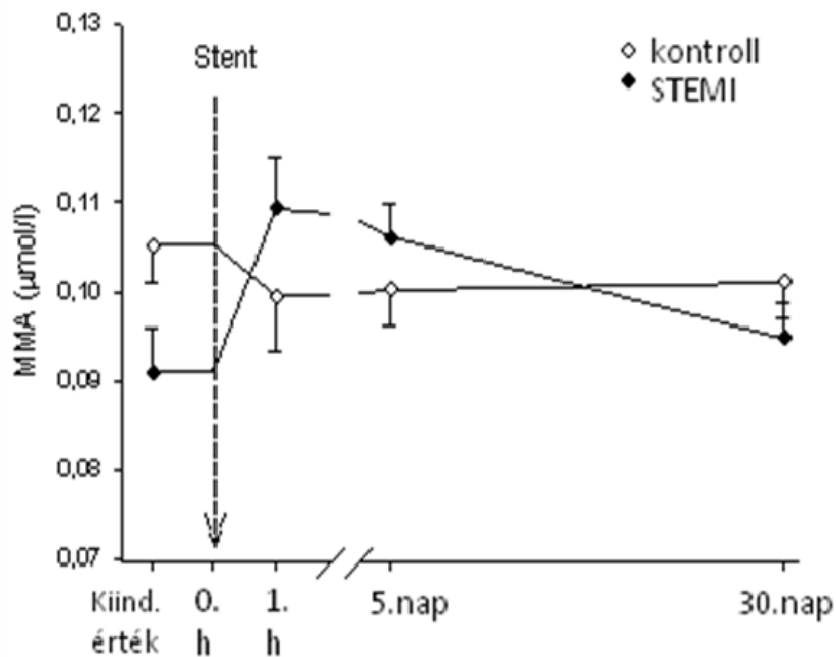
Stent implantációt követően a STEMI csoportban az MMA azonnali emelkedésnek indult, majd egyenletes csökkenés következett, így koncentrációja a vizsgálat végére elérte a kiindulási értéket. Ezzel szemben az elektív stentelt csoportban nem detektáltunk szembeötlő változásokat. Az MMA időbeli változásai ($F=4.98$, $p<0.003$), és az intraalany időhatások ($F=5.23$, $p<0.005$) a STEMI csoportban szignifikánsnak bizonyultak. (4/D ábra)





4/A és 4/B ábra: Elektív stent-implantation és STEMI-n átesett betegeinkben az A) ADMA-,
B) L-arginin koncentráció változása a megfigyelési periódus alatt.



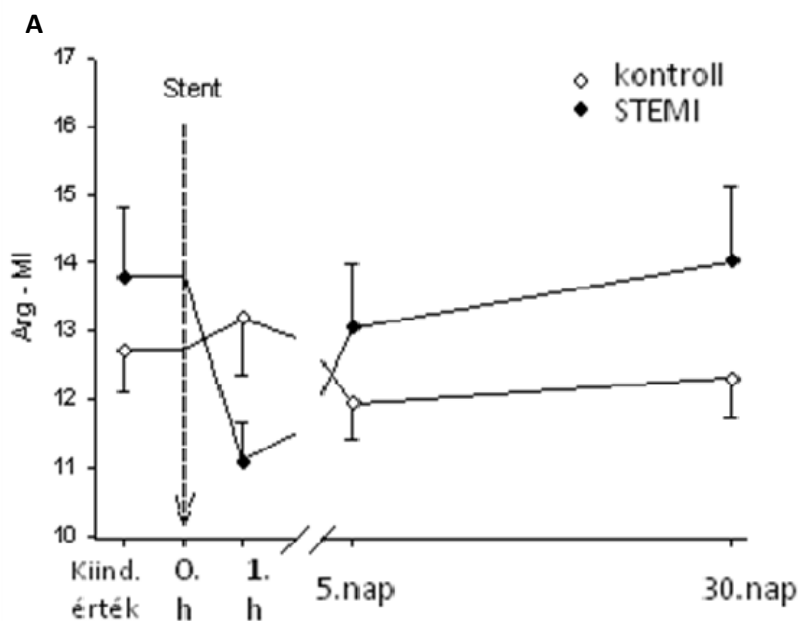


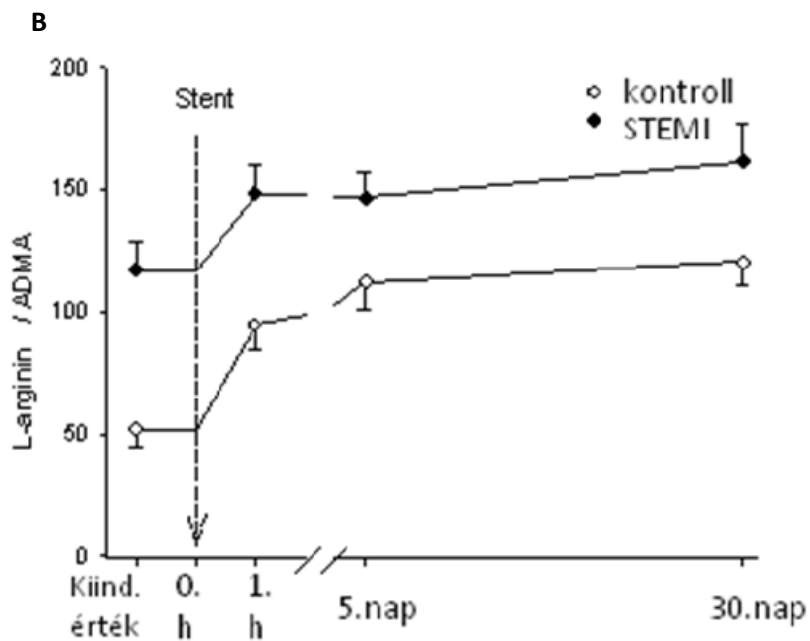
4/C és 4/D ábra: Elektív stent-implantation és STEMI-n átesett betegekben az C) SDMA-, és D) MMA-koncentráció változása a megfigyelési periódus alatt.

STEMI csoportban stent implantációt követően az Arg-MI értéke jelentősen csökkent, de az 5. napra elérte a kiindulási szintet, majd lassabb ütemben elkezdett emelkedni; az eredmények szignifikánsnak bizonyultak ($F=2.96$, $p<0.048$). Az elektív stentelt csoportban nem találtuk az Arg-MI változásokat jelentősnek ($F=1.49$, $p<0.22$). Ennek következtében a két csoport közötti különbségek szignifikánsnak adódtak ($F=4.41$, $p<0.05$). (5/A ábra)

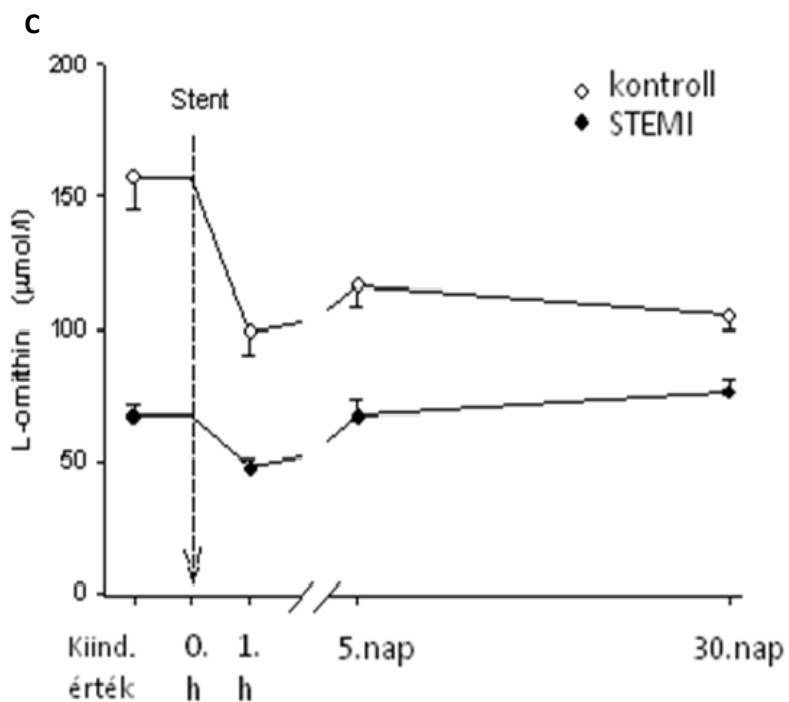
Kezdetben az L-arginin/ADMA arány a STEMI csoportban magasabb volt. Stent implantatio hatására ezen arány mindkét betegcsoportban már egy órán belül jelentősen nőtt, és később is emelkedett maradt. Ez az emelkedési ütem az infarctuson átesett betegeknél ($F=3.65$, $p<0.023$) és a kontroll csoportban ($F=8.25$, $p<0.0001$) is szignifikánsnak adódott. (5/B ábra)

Az L-ornitin kiindulási értéke jóval alacsonyabb volt a STEMI csoportban az elektív stentelt csoporthoz képest, majd egy mérsékelt korai csökkenés után egyenletesen emelkedett a vizsgálati periódus végéig ($F=14.97$, $p<0.0001$). Az elektív stentelt csoportban közvetlenül a stent beültetés után egy erőteljes csökkenést detektáltunk ezen anyag serum koncentrációjában, majd az 5. nap után progresszíven csökkent egészen a megfigyelési idő végéig ($F=9.1$, $p<0.0001$). A két csoport azonos időpontban mért értékei szignifikánsan különböztek egymástól ($F=5.1$, $p<0.003$). (5/C ábra)



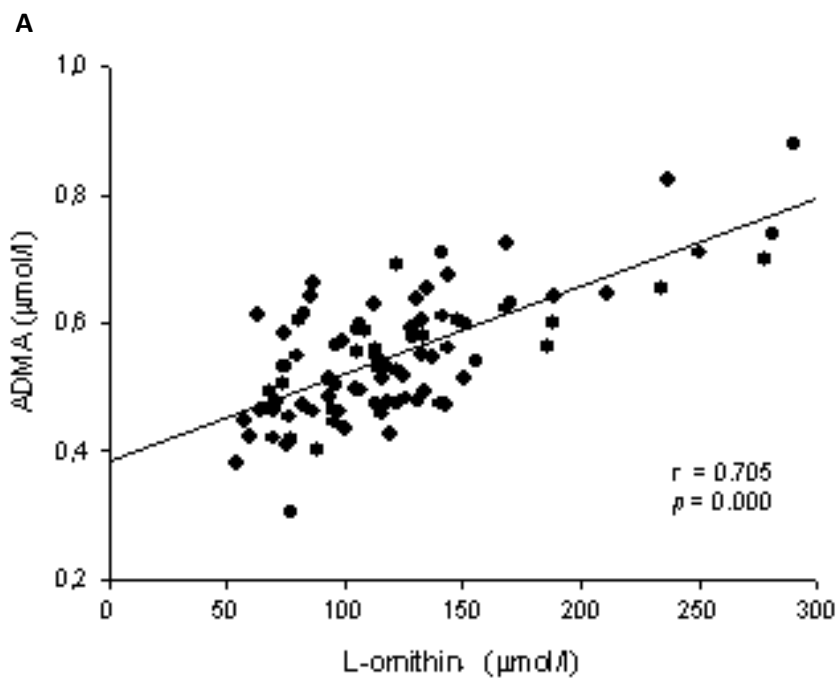


5/A és 5/B ábra: Elektív stent-implantation és ST-elevatio acut myocardialis infarctuson átesett betegeinkben az A) Arg-MI, B) L-arginin/ADMA arány változása a megfigyelési periódus alatt.

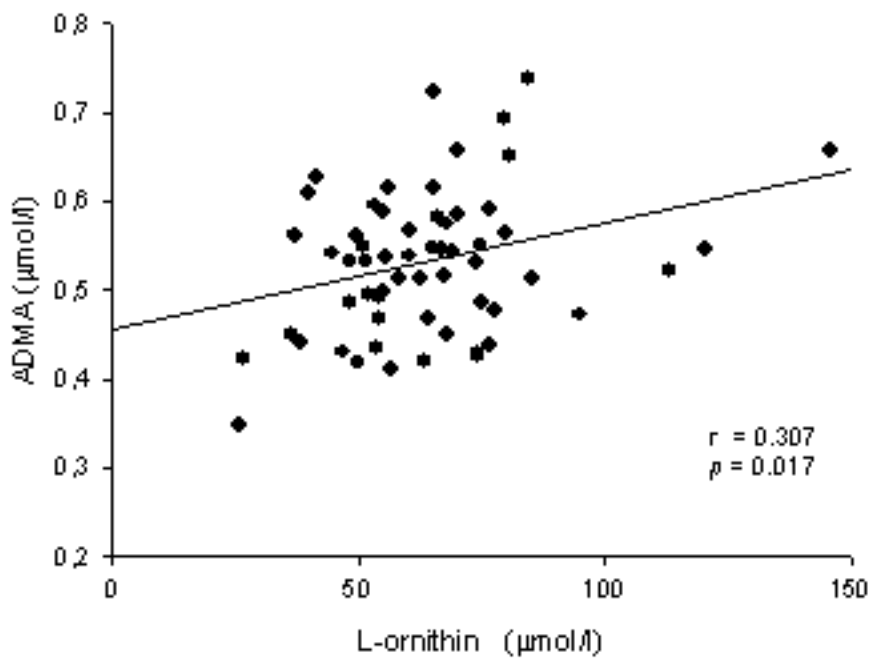


5/C ábra: Elektív stent-implantation és ST-elevatio akut myocardialis infarctuson átesett betegekben az L-ornitin koncentráció változása a megfigyelési periódus alatt.

Érdekes módon, ST-elevatio akut myocardialis infarctuson illetve elektív stent-implantation átesett betegekben is jelentős pozitív korrelációt találtunk az ADMA és L-ornitin között, előbbi betegcsoportban ezen összefüggés még erősebbnek bizonyult ($r=0.70$, $p<0.0001$). (6. ábra)



B



6.ábra: Az ADMA és L-ornithin koncentráció közötti összefüggés A) STEMI-n, illetve B) elektív stent-implantation átesett betegeinknél.

4.5 Konklúzió:

ST-elevationnal járó acut myocardialis infarctuson átesett betegeinknél igazoltuk, hogy stent implantatit követően nő az L-arginin, ADMA, SDMA, MMA és L-ornithin serum szintje, míg az Arg-MI a beavatkozás után közvetlenül csökken, majd egyenletesen emelkedik a követési periódus végéig. A kontroll csoportként szereplő elektív PCI-n átesett betegeknél ezzel szemben a beavatkozás egy azonnali és hosszantartó csökkenést eredményezett az ADMA, SDMA és L-ornithin, míg emelkedést az L-arginin és L-arginin/ADMA értékekben. Az Arg-MI a kiindulási szinten maradt.

5. CORONARIA BYPASS MŰTÉTEN ÁTESETT BETEGEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA OFF PUMP ÉS ON PUMP TECHNIKA HASZNÁLATÁT KÖVETŐEN

5.1. Betegek és módszerek

20 olyan beteget vizsgáltunk, akik a coronarographia során igazolt súlyos háromér-betegség, főtörzs-szűkület miatt elektív on-pump coronaria bypass műtétre kerültek a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Szívgyógyászati Klinikáján (on-pump csoport). A Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztályán off-pump módszerrel műtött 21 coronaria beteg szolgált kontrollként (off-pump csoport). Azokat a betegeket, akiknél a

preoperatív időszakban rossz bal kamra funkció, ritmuszavar igazolódott, nem vettük be a tanulmányba.

On pump („motoros”) műtétek során a szív kanülálását követően a cardiotechnikus elindítja a cardiopulmonalis bypasst (CBP). Az aorta lefogását követően az aneszteziológus cardioplegiás oldat alkalmazásával állítja meg a szívet. Az aorta lefogási idő és a motoridő fontos jelzői e műtéttípusnak, sőt sok esetben összefüggésbe hozták ezen időintervallumokat a postoperatív időszakban kialakuló kognitív deficittel [44]. Ezen komplikáció kialakulásának kockázata csökkenthető az off-pump műtéti technika alkalmazásával. A nagy jártasságot igénylő sebészi beavatkozás lényege, hogy az anastomosisok elkészítése szív-tüdő motor használata nélkül, dobogó szíven történik.

A műtétek során az anaesthesia indukcióra a következő szereket alkalmaztuk: thiopental 5 mg/kg, pancuronium 0.1-0.15 mg/kg, fentanyl 1.5-5.0 µg/kg, míg fenntartó kezelésre 1 térfogat%-os isoflurane-t és 50 térfogat%-os oxigént. A distalis anastomosisok elkészítésekor az oxigén koncentrációját 80 térfogat%-ra növeltük. Anticoagulálásra 300 IU/kg heparint alkalmaztunk, az alvadási idő célértéke 400 másodperc volt. A heamodinamikai egyensúly fenntartására szükség esetén intravénás folyadékpótlást, esetenként inotrop szereket használtunk. A szisztémás vérnyomás monitorozására a bal arteria radialist biztosítottuk. A műtét kezdetén, illetve végén transoesophagealis echocardiographiát (TEE) végeztünk az esetleges falmozgási zavarok megállapítására. Az off-pump csoportban a dobogó szíven elvégzett revascularisatiohoz ChaseTM stabilizátort (Chase Medical Inc., Dallas, USA) használtunk. Az on-pump műtéteknél a standard cardiopulmonaris bypass technikát alkalmaztuk. A szív-tüdő motor tartozéka egy roller pumpa (Sarns, USA), valamint egy üreges polypropilen oxigenátor beépített cardiotomiás rezervoárral (Cobe

Optima XP, Cobe Cardiovascular Inc., USA). Median sternotomia elvégzését követően a műtétek alkalmával bal oldali arteria thoracica interna és/vagy vena saphena szakaszok szolgálták bypassként. A pericardiotómiát követően a jobb pitvaron ejtett kis nyíláson keresztül vezettünk sinus coronarius katétert (15 Fr, Medtronic DLP, Grand Rapids, MI, USA) a szívüregbe. TEE-vezérlés mellett a katéter csúcsát a sinus coronarius nyílásához irányítottuk. A vérmintákat az ADMA, SDMA és L-arginin meghatározásához a sinus coronariusból, valamint a perifériás vénából gyűjtöttük a műtét alatt három különböző időpillanatban: közvetlenül a katéter behelyezését követően (S1 és P1), az első distalis anastomosis elkészítése után (S2 és P2) és végül az utolsó anastomosis distalis végének felvarrását követően (S3 és P3). Ezen felül, az előbb említett biokémiai paraméterek koncentrációjának mérését perifériás vénából elvégeztük az operációt megelőző 24 órában, valamint a műtét utáni 1. és 5. napon.

5.2. Laboratóriumi módszerek

Megegyeznek a 3. fejezetben leírtakkal.

5.3. Statisztikai analízis

Megegyeznek a 3. fejezetben leírtakkal.

5.4. Eredmények

A 6. táblázat mutatja off-illetve on-pump műtéten átesett betegek főbb klinikai jellemzőit. Jól látható, hogy az előbbi betegcsoportban a preoperatív időszakban jelentősen emelkedettebb creatinin szinteket, és jóval alacsonyabb systolés vérnyomás értékeket mértünk, összehasonlítva on-pump betegekkel. A testtömegindex, hsCRP és serum fibrinogen mindkét csoportban magasabb volt, míg a glikált haemoglobin (HgbA_{1c}) nem szignifikánsan, de emelkedettebb volt az off-pump betegcsoportban.

6.táblázat: Off-pump és on-pump műtéten átesett betegek klinikai jellemzői.

Változó	Off-pump csoport (n=21)	On-pump csoport (n=20)	p-érték
Életkor	64±2	62±2	0,520959
Férfiak aránya, n (%)	17 (81)	13 (65)	
Hypertonia, n (%)	19 (90)	20 (100)	
Diabetes mellitus, n (%)	6 (29)	7 (35)	
Dohányzás, n (%)	4 (19)	4 (20)	
BMI (kg/m ²)	28,31±0,91	30,01±0,97	0,208379
LDL (mmol/l)	2,06±0,19	2,34±0,16	0,320169
Fibrinogen (g/l)	4,18±0,29	4,11±0,24	0,864549
hsCRP (mg/l)	12,95±3,2	7,96±3,43	0,306906
Fehérvérsejtszám (G/l)	7,28±0,48	6,26±0,43	0,124254
Neutrophil granulocytá (%)	59,34±3,01	60,69±1,48	0,695708
Homocystein (μmol/l)	12,81±0,72	19,27±2,18	0,068038
Creatinin (μmol/l)	99,19±3,23	78,75±5,16	0,001578
HgbA _{1c}	6,73±0,3	6,55±0,41	0,742954
Systolés vérnyomás(mmHg)	122±3,32	142±2,82	0,000037
Diastolés vérnyomás(mmHg)	76±1,59	80±2,69	0,204452
EF 1 (%)	60±2,3	56±1,25	0,204233
EF 2 (%)	51±2,35	53±1,09	0,410656
Terápia, n (%)			
nitrát	7 (33)	7 (35)	
statin	20 (95)	17 (85)	
ACEI	18 (86)	17 (85)	
ARB	0 (0)	0 (0)	
BB	15 (71)	15 (75)	
thrombocytá-aggregatio gátló	14 (67)	6 (30)	

EF 1: ejectios fractio műtét előtt, EF 2: postoperatív 4-7. napon meghatározott ejectios fractio, ACEI: ACE-gátló, ARB: angiotensin-receptor blokkoló, BB: béta-blokkoló.

Az adatok átlag \pm SEM formában vannak feltüntetve.

A két csoport műtéti jellemzőit mutatja a 7. és 8. táblázat. Az on-pump csoportban 55 vena saphena szakaszt, valamint 15 arteria thoracica internát használtunk anastomosisként 30 LAD-hoz, 20 RCA-hoz és 20 Cx-hez. Az off-pump csoportban kevesebb vénát, viszont ugyanannyi arteriát alkalmaztunk áthidalásként 26 LAD, 16 RCA és 16 Cx érhez. Az on-pump csoporthoz képest a dobogó szíven végzett műtéten átesett csoportban szignifikánsan hosszabb volt a műtét ideje és az S1-S3 idő (S1=közvetlenül a sinus coronarius katéter behelyezését követően; S3=az utolsó anastomosis distalis részének felvarrása után). Az intraoperatív periódus alatt mért testhőmérsékletekben nem volt jelentős különbség. Az Euroscore értékekben szintén nem találtunk eltérést a két betegcsoport között (4.8 ± 0.51 vs. 3.58 ± 0.35 az on-pump illetve off-pump betegcsoportban).

7. táblázat: On-pump műtéten átesett betegek intraoperatív paraméterei.

On-pump csoport

Betegek	Opus	Bypass száma		Műtéti időtartam	S1-S3 idő	Testhőmérséklet
		Véna	Arteria			
1	CABGx3	3	0	185	96	35,4
2	CABGx3	2	1	123	43	35,4
3	CABGx3	2	1	158	51	36,5
4	CABGx3	2	1	158	69	35,2
5	CABGx3	2	1	154	59	35,4
6	CABGx2	2	0	84	37	35,2
7	CABGx3	3	0	135	62	35,6
8	CABGx5	4	1	163	83	34,8
9	CABGx5	5	0	157	80	36
10	CABGx4	4	0	156	63	35
11	CABGx4	3	1	121	75	34,9
12	CABGx5	4	1	172	102	35,5
13	CABGx4	3	1	137	47	35,7
14	CABGx3	2	1	137	64	35,3
15	CABGx3	2	1	135	66	35,4
16	CABGx4	3	1	124	65	35,5
17	CABGx2	1	1	90	31	35,5
18	CABGx3	2	1	140	57	35,7
19	CABGx4	3	1	150	60	35,2
20	CABGx4	3	1	127	64	35,2

8. táblázat: Off-pump műtéten átesett betegeink intraoperatív paraméterei.

Off-pump csoport

Betegek	Opus	Bypass száma		Műtési időtartam	S1-S3 idő	Testhőmérséklet
		Véna	Arteria			
1	CABGx4	3	1	345	260	35
2	CABGx3	2	1	260	180	36
3	CABGx2	2	0	175	115	36
4	CABGx1	1	0	115	50	35,5
5	CABGx3	2	1	205	125	35
6	CABGx3	2	1	225	140	36
7	CABGx3	2	1	200	120	35,5
8	CABGx2	1	1	180	105	35
9	CABGx5	4	1	330	245	34,5
10	CABGx3	1	2	325	240	36
11	CABGx2	1	1	205	130	34,5
12	CABGx3	2	1	240	160	35,5
13	CABGx2	1	1	195	115	35
14	CABGx4	2	2	275	190	34
15	CABGx2	1	1	155	70	35,5
16	CABGx3	3	0	215	155	32
17	CABGx2	1	1	260	180	36
18	CABGx2	1	1	170	85	36,5
19	CABGx3	3	0	205	145	35,5
20	CABGx3	2	1	205	130	34,5
21	CABGx3	2	1	260	180	35,5

LAD: arteria coronaria sinistra, RCA: arteria coronaria dextra, Cx: ramus circumflexus.

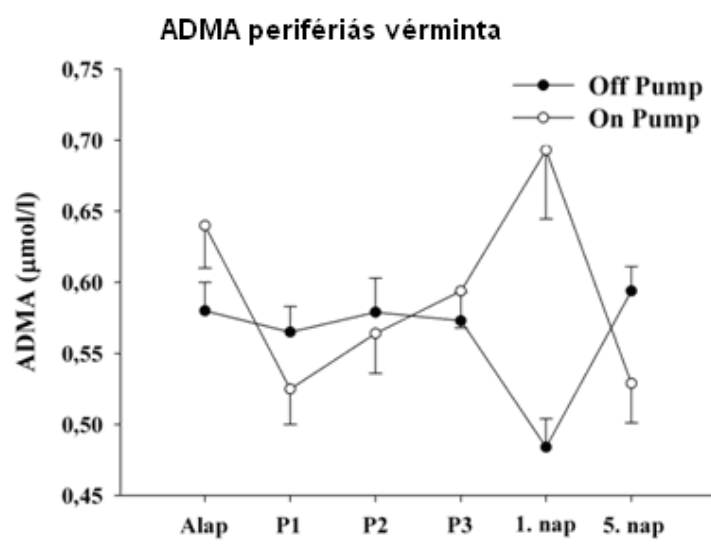
A 7. és 8. ábra mutatja az ADMA és L-arginin koncentráció változásait a megfigyelési periódus alatt. Látható, hogy az első méréskor nem volt jelentős különbség a perifériás vénás ADMA koncentráció tekintetében a két betegcsoport között. Ezzel szemben az 1. postoperatív napon szignifikánsan emelkedett serum szintje az on-pump betegcsoportban az off-pump műtéten átesett betegeket magában foglaló csoport értékeihez képest (0.693 ± 0.049 vs. 0.484 ± 0.024 , $p < 0.001$). A perifériáról nyert ADMA-koncentráció

változásának időbeli dinamikája jelentősen eltért a két csoportban ($F=6.99$, $p<0.002$). Az interalany analízis hasonló eredményeket mutatott a sinus coronariusból származó minták esetében is ezen anyag tekintetében a két betegcsoport között ($F=6.991$, $p<0.002$).

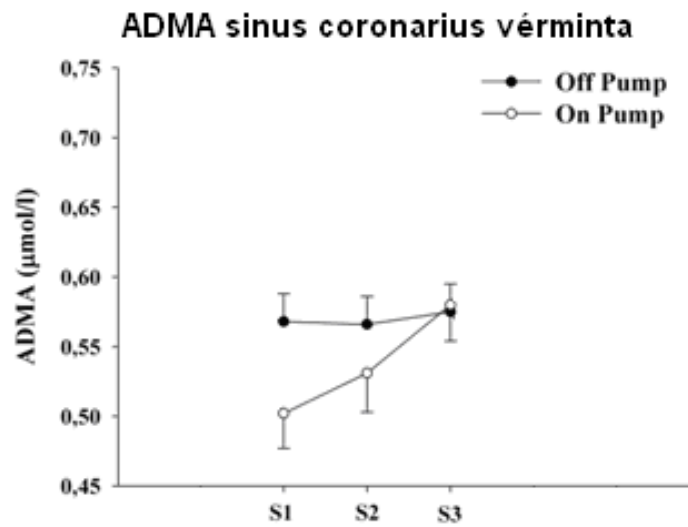
A post-hoc ANOVA szerint on-pump műtéten átesett betegeinknél műtét alatt nőtt az ADMA koncentrációja a sinus coronariusban, míg a másik betegcsoportban ugyanez nem volt megfigyelhető ($F=14.751$, $p<0.001$; valamint $F=0.416$, $p<0.685$). A periférián is hasonló változásokat detektáltunk a műtét alatt: on-pump műtételnél emelkedett az asymmetricus dimethyl-arginin serum szintje ($F=30.738$, $p<0.001$), míg dobogó szíven elvégzett operáció során majdnem változatlan maradt. Az 1. postoperatív napon azonban az off-pump betegcsoportban drámaian csökkent a koncentrációja a periférián, az 5. napon pedig ismét elérte a kezdeti, kiindulási értéket. Ezzel szemben az on-pump betegcsoportban a perifériáról nyert vérben az ADMA koncentrációja az 1. napon jelentősen megemelkedett, majd az 5. napon visszaesett a kiindulási szintre.

Az off-pump betegcsoportban az L-arginin szintje jelentősen megemelkedett mind a sinus coronariusban, mind a periférián. Az ismételt ANOVA azonban nem fedett fel jelentős intraalany idő-hatásokat L-argininre nézve sem a sinus coronariusban (S1-S3), sem a periférián (P1-P3). Az on-pump betegcsoportban a műtét alatt jelentősen emelkedett az L-arginin szintje a periférián, amit egy további emelkedés követett, egészen a tanulmány végéig. Az off-pump csoportban az 1. postoperatív napon csökkent ezen anyag serum koncentrációja, majd ezt követően egyenletes emelkedésnek indult, és az 5. napon elérte a kiindulási értéket.

A



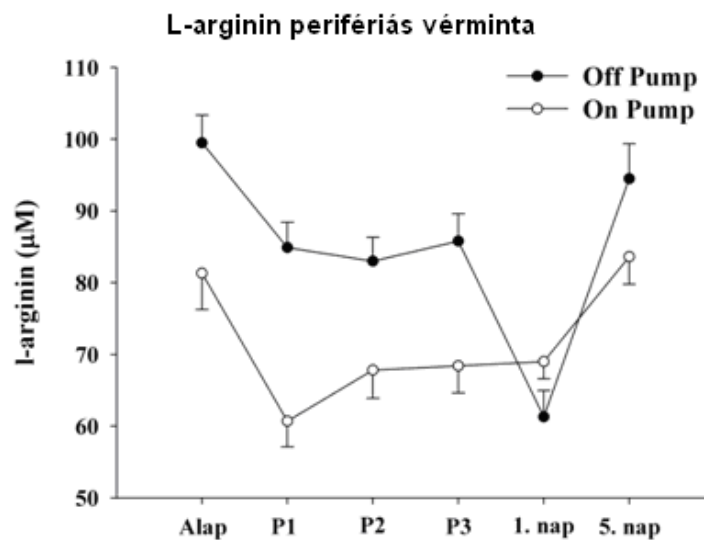
B

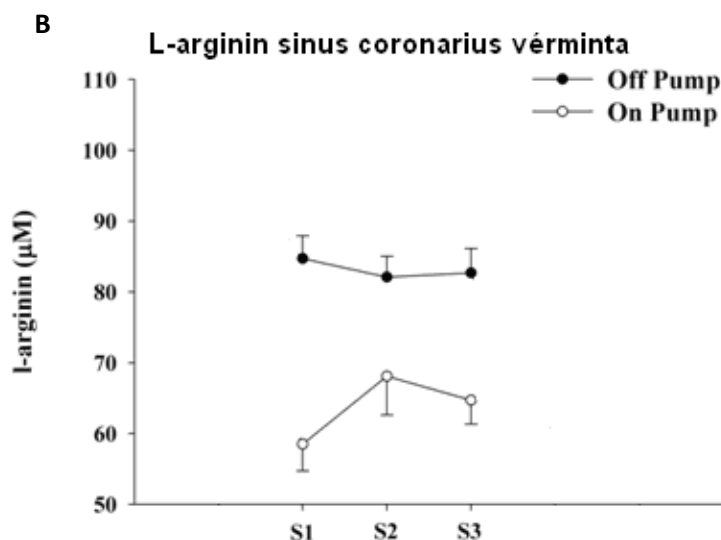


7.ábra: Az ADMA-koncentráció változása on-pump és off-pump műtéten átesett betegcsoportokban A) a perifériás vénás vérben és B) a sinus coronariusban.

S1-S2-S3, valamint P1-P2-P3 a műtét különböző időpontjaiban levett sinus coronarius illetve perifériás vérből meghatározott ADMA, SDMA, illetve L-arginin koncentráció (Izd. részletesebben Betegek és módszerek c. fejezetben).

A



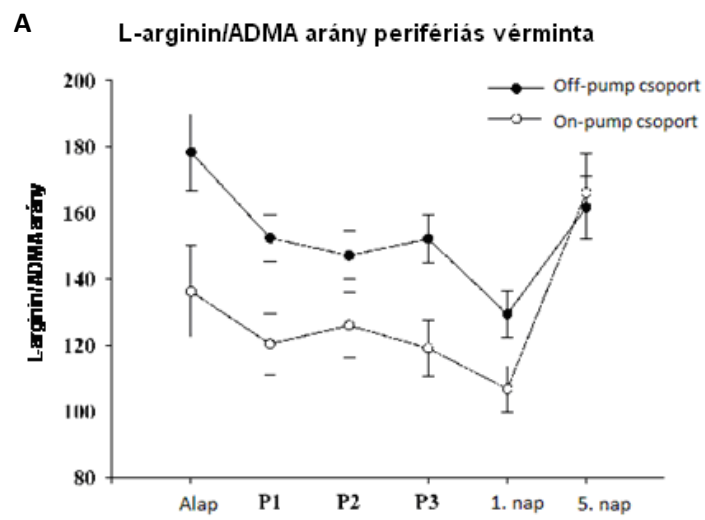


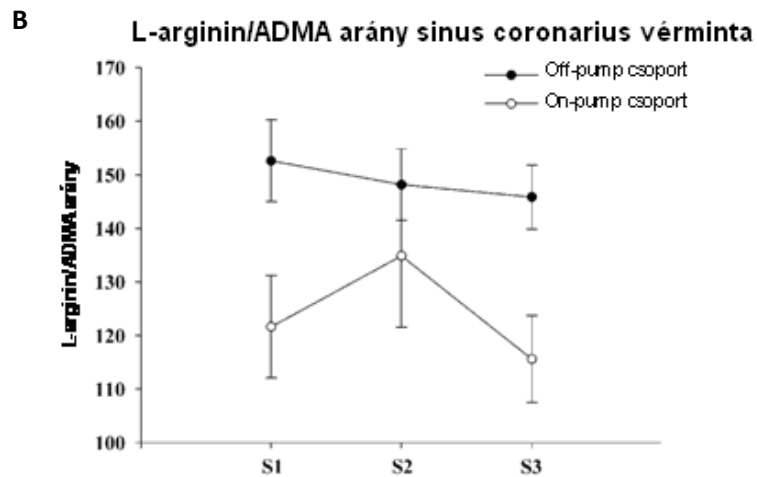
8.ábra: Az L-arginin-koncentráció változása on-pump és off-pump műtéten átesett betegcsoportokban A) a perifériás vénás vérben és B) a sinus coronariusban.

S1-S2-S3, valamint P1-P2-P3 a műtét különböző időpontjaiban levett sinus coronarius illetve perifériás vérből meghatározott ADMA, SDMA, illetve L-arginin koncentráció (Isd. részletesebben Betegek és módszerek c. fejezetben).

Az off-pump betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt az L-arginin/ADMA arány a másik csoporthoz képest a vizsgálat kezdetekor, valamint az 1. postoperatív napon (178.29 ± 11.56 vs. 136.28 ± 13.72 és 129.43 ± 7.08 vs. 106.8 ± 6.9) (9.ábra). A műtét alatt S1 és S3 időpontban mért értékek összehasonlításakor hasonló, szintén jelentős különbséget találtunk a két betegcsoport között. A koncentráció-változások időbeli dinamikája nagyrészt megegyezett a két csoportban. Az S1 és S3 időpont között az arány mindkét betegcsoportban kismértékben csökkent, de ez a csökkenés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A 9B ábrán látható, hogy mind az on-pump, mind az off-pump betegcsoportban az L-arginin/ADMA arány egy folyamatos, enyhe csökkenést mutatott az 1. postoperatív napig, éppen ezért az 5. napon megfigyelt emelkedés igen jelentősnek bizonyult. A faktor-idővel elvégzett post-hoc ANOVA szignifikáns változást igazolt mindkét

betegcsoportban (off-pump betegcsoportban $F=10.09$, $p<0.001$; on-pump csoportban $F=8.931$, $p<0.001$).



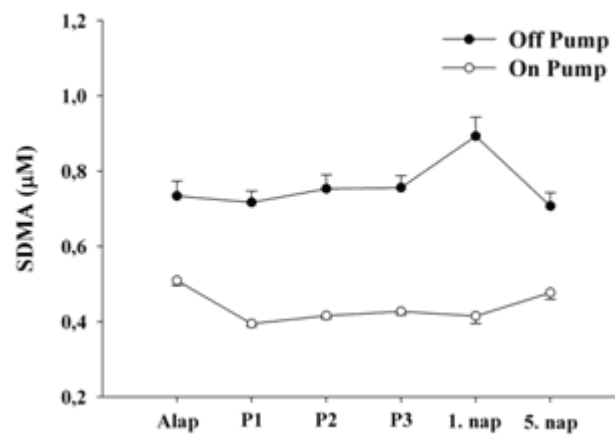


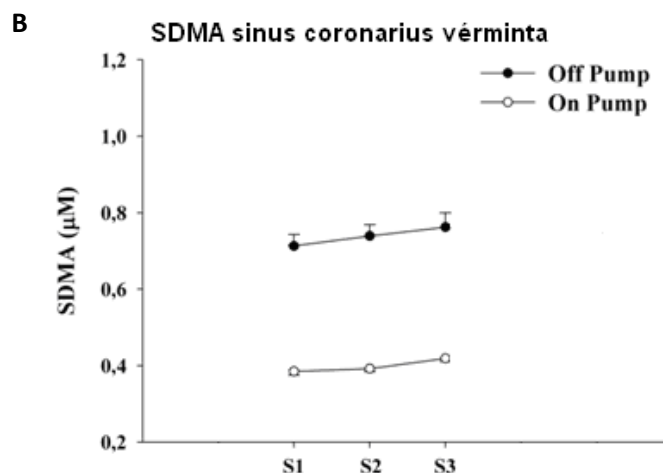
9.ábra: Az L-arginin/ADMA arány az on-pump és off-pump műtéten átesett betegcsoportokban A) a perifériás vénás vérben és B) a sinus coronariusban.

Az SDMA koncentráció mind a sinus coronariusban, mind a periférián magasabb volt az off-pump betegcsoportban (10. ábra), de hasonló ütemben nőtt mindkét betegpopulációban, és az ANOVA szerint nem volt jelentős interalany különbség a két csoport között (off-pump betegcsoportban $F=0.705$, $p<0.487$; on-pump csoportban $F=0.561$, $p<0.565$). Intraoperatív post-hoc ANOVA szignifikáns intraalany növekedést jelzett a sinus coronariusban és a periférián egyaránt (sinus coronariusban off-pump és on-pump csoportban $F=5.842$, $p<0.007$ vs. $F=6.934$, $p<0.008$).

A

SDMA perifériás vérminta





10.ábra: Az SDMA koncentráció változása az on-pump és off-pump műtéten átesett betegcsoportokban A) a perifériás vénás vérben és B) a sinus coronariusban.

S1-S2-S3, valamint P1-P2-P3 a műtét különböző időpontjaiban levett sinus coronarius illetve perifériás vérből meghatározott ADMA, SDMA, illetve L-arginin koncentráció (Isd. részletesebben Betegek és módszerek c. fejezetben).

Off-pump műtét során az ADMA serum szintjében nem láttunk szignifikáns változást, a postoperatív 1. napon szignifikáns csökkenés, míg az 5. napon ismét a kiindulási értéknek megfelelő koncentráció volt észlelhető.

Ezzel szemben, extracorporalis keringés alkalmazásával a kiindulási értékhez képest a műtét kezdetekor (közvetlenül aortalefogás után) az ADMA-szint jelentős csökkenését, majd a műtét során folyamatos emelkedését lehetett észlelni, ami a műtét befejezése előtt nem érte el a műtétet megelőző kiindulási értéket, de a postoperatív 1. napon szignifikáns emelkedést, majd az 5. napon szignifikáns serum szint csökkenést észleltünk.

Az L-arginin szint a kiindulási értékhez képest szignifikáns csökkenése észlelhető mindkét betegcsoportban, de az 1. napon az off-pump műtéten átesett betegek plasma

koncentrációja lényeges további csökkenést mutat, ami az 5. napra mindkét csoportban a kiindulási értékre emelkedik.

5.5 Konklúzió:

Jelen vizsgálataink figyelemre méltó eredménye, hogy az on pump betegcsoportban a műtét alatt szignifikánsan emelkedett az ADMA koncentrációja a sinus coronariusban, míg ugyanez az off pump csoportban nem volt megfigyelhető. Ezen különbségek a perifériás vénás vérben még kifejezettebbek voltak. Az első postoperatív napon az ADMA lényegesen nagyobb koncentrációban volt kimutatható az on pump műtéten átesett betegek perifériás vérében, mint az off pump betegcsoportban.

6. MEGBESZÉLÉS

Vizsgálataink első alkalommal szolgáltatott bizonyítékot arra, hogy chronicus koszorúér-betegekben a stent implantatio az új cardiovascularis rizikó faktor, az ADMA serum szintjének drámai és gyors csökkenését eredményezi, és ez az érték a 30 napos követési periódus végéig alacsony marad, függetlenül attól, milyen stentet használtunk. Ezen túlmenően, az L-ornitin serum koncentrációja is jelentős csökkenést mutat a beavatkozás után. Ezzel szemben, az L-arginin plasma szintje jelentősen emelkedett, emelve ezzel az L-arginin/ADMA arányt; ezen paramétereink a vizsgálat végéig ilyen magas értéken maradtak. E változások befolyásolják az endothelialis NOS aktivitás fokozódását, mely pedig végső soron visszaállítja a fiziológiás NO-szintézist [49, 50] és beindítja a revascularisatio

folyamatot [50]. A revascularisatio javítja az általános állapotot - javul a cardiac output, az ejectios fractio és a szívizom kontraktilitása - és így kedvezően befolyásolja a rövid- és hosszú távú kimenetelt egyaránt [52, 53].

Korábbi tanulmányok igazolták, hogy coronaria betegekben stent beültetést követően L-arginin intramuralis adagolása mérsékli az intimális túlburjánzást [49]. Ezen betegekben pedig az emelkedett ADMA koncentráció független prediktora PCI után a major cardiovascularis eseményeknek [24].

A stent implantatio haemodinamikai változásokat is indukál, beleértve a megváltozott falfeszülést (WSS). A WSS a tangenciális húzóerő, melyet a véráram hoz létre az endothelialis felszínen. Irodalmi adatok szerint natív emberi artériákban kórosan alacsony endothelialis shear stress (ESS) esetén progressiv atherosclerosis fejlődik ki, fiziológiás válasz esetén néma marad az elváltozás, emelkedett ESS esetén pedig nem tapasztalhatunk plakk-fejlődést. A stentelt arteria szakaszokon fokozódik az endothelialis shear stressz [54].

Mérsékelt falfeszülésnek kitett humán endothel sejtekben fokozódik a PRMT-I expressio, az NF-KB jelátviteli úton keresztül pedig nő az ADMA kiáramlása a sejtekből. Fokozottabb falfeszülés hatására viszont aktiválódik a DDAH enzim és az ADMA koncentráció alapszintre esik vissza [55]. Érdekes, hogy ezen biokémiai marker szintézisében és degradációjában részt vevő enzimek redox-függő módon szabályozottak. Vagyis oxidatív stressz hatására aktiválódik a PRMT-I és gátlás alá kerül a DDAH, ami az ADMA felhalmozódásához vezet. Ennek következményeként az eNOS blokkolódik, ami még tovább növeli az oxidatív stresszt [55]. Az ADMA az arteriolákban jelentős vasoconstrictiót indukál. Ezen érösszehúzás megelőzhető előzetes SOD (NAD(P)H gátlás) illetve CAT (membrán

transzport competitio) inkubációval, ami arra enged következtetni, hogy az érátmérő csökkenése a megnövekedett oxidatív stressz eredménye [20]. Ezzel szemben, a mérsékelt oxidatív stressz a DDAH enzimet aktiválja [57], így valószínűleg jelen tanulmányunkban is ez tehető felelőssé a stent implantatit követően mért alacsony ADMA szintért. 22 beteget felölelő tanulmány igazolja, hogy közvetlenül az elektív PCI után a xantin-oxidáz aktivitása szignifikánsan nő, a beavatkozást követő 6. órára jelentősen csökken és a 24. órára éri el a legalacsonyabb értéket. Viszont, az antioxidáns kataláz enzim működése pont a beavatkozást követő első napon kezd el jelentősen emelkedni [58]. Jelen tanulmányunkban már a stent-beültetést követő első órában jelentős csökkenést találtunk az ADMA serum szintjében. Vajon ha a lecsökkenő oxidatív stressz egy nappal a beavatkozás után fokozza a DDAH működését, mi lehet az oka a már az első órában tapasztalható nagyfokú asymmetricus dimethyl-arginin csökkenésnek?

L-arginin analóghént az asymmetricus dimethyl-arginin a kationos oldalláncú aminosavakkal (CAAs) – mint L-arginin, L-lysin, L-ornitin - azonos transzport rendszereket használ [59, 60]. A legtöbb nem epithelialis sejtben (a kationos aminosav transzport család tagjai) a natrium-independens γ^+ rendszer működésének mediálása tűnik a CAAs út fő belépési útjának [61, 62]. A legtöbb ilyen transzporter sokkal jobban működik kicserélődéses (exchange), mint egyirányú transzport esetén. Ennek következtében, azon sejtek, amelyek ezeket a transzportereket expresszálják, csak akkor fogynak ki teljesen az intracellularis L-argininből, hogyha az extracellularis oldalon más CAA is jelen van. Számtalan inger, beleértve a fokozott falfeszülést, szabályozza a CAT-ot. Bebizonyosodott, hogy a shear stressz úgy regulálja az L-arginin transzportot, hogy nem befolyásolja a neutrális aminosavak szállítását az endothel sejtekben [63].

Első vizsgálati sorozatunkban tehát jelentős változásokat detektáltunk az asymmetricus dimethyl-arginin, L-arginin és L-ornitin serum szintjében az elektív percutan coronaria intervention átesett betegeket magában foglaló csoportban. Az 1 hónapig tartó vizsgálat alatt az ADMA és L-ornitin plasma koncentrációja jelentősen csökkent, míg az L-arginin értékek szignifikánsan emelkedtek a stentelt csoportban. Az L-arginin vérszintje fordított arányban állt az L-ornitin koncentrációkkal. Ezzel szemben, az ADMA jelentős pozitív korrelációt mutatott az L-ornitin értékekkel a stentelt csoportban. A beavatkozást nem igénylő coronarographián átesett betegeknél az L-arginin nem állt szignifikáns összefüggésben az L-ornitin értékekkel, sőt az ADMA és L-ornitin közötti kapcsolat is jóval gyengébb volt. Mindezen eredményeink azt sugallják, hogy a stent beültetés fokozza az ADMA és L-ornitin endothel sejtbe irányuló transzportját, míg az L-arginint kifelé hajtja a sejtből.

Az ADMA-val szemben a PRMT-II által szintetizált [64] SDMA nem befolyásolja közvetlenül a NOS aktivitását. Viszont e két vegyület ugyanazt a transzport rendszert használja (CAT) [59, 60]. A vizsgálati periódus alatt az SDMA vérszintekben nem találtunk következetes változásokat. Mivel a symmetricus dimethyl-arginint nem a DDAH metabolizálja [65], koncentrációja a beavatkozást követő 30. napon elérte a kiindulási értéket, ez pedig összefüggésben lehet az 5. és 30. nap között detektált L-ornitin csökkenéssel. Az elektív stent implantatit követően emelkedett, majd 5 nappal utána ismét alacsonyabb SDMA koncentráció egy másik lehetséges magyarázata lehet a PCI során alkalmazott kontrasztanyag által előidézett vesefunctio romlás. A kontroll csoportban ezen anyag serum szintje 1 hónap után is emelkedett maradt.

Vizsgálataink alapján úgy gondoljuk, hogy chronicus coronaria betegeknél a stent implantatio jelentősen csökkentheti az új biokémiai marker, az asymmetricus dimethyl-arginin plasma szintjét. Ennek fő oka pedig nagy valószínűséggel a CAT, illetve DDAH aktivitás változása.

Jelen tanulmányunkban továbbá igazoltuk, hogy jelentős különbség van a stent implantatio adott válaszban az L-arginin és methylált metabolitjai, valamint az L-ornitin koncentráció tekintetében az acut STEMI-n átesett illetve chronicus koszorúérbeteg páciensek között. Nevezetesen: elektív stent-implantation átesett chronicus betegeinknél az interventio egy azonnali és hosszantartó csökkenést eredményezett az ADMA, SDMA és L-ornitin, míg emelkedést az L-arginin és L-arginin/ADMA értékekben. Az Arg-MI a kiindulási szinten maradt. Ezen metabolikus változások együtt jártak a javuló endothel functionnal, ami valószínűleg a fokozott falfeszülés hatására aktiválódó DDAH és kationos aminosav transzporterek következménye [31].

Ezzel szemben, ST-elevationnal járó acut coronaria syndromát elszenvedő betegeinkben stent implantatiót követően az L-arginin, ADMA, SDMA, MMA és L-ornitin serum szintje nőtt, míg az Arg-MI a beavatkozást követő korai csökkenése után egyenesen emelkedett, ameddig el nem érte a kiindulási értéket. Ezen paraméterek időbeli változása jelentősen eltért a két csoportban. Eredményeink azt sugallják, hogy STEMI betegeknél a már progrediáló endothel dysfunctiont a stent implantatio nem rontja tovább. Ezen reakció pontos oka nem teljesen tisztázott, csupán elméletek vannak a háttérben megbúvó mechanizmusokat illetően.

Ismert, hogy a lokális és a szisztémás gyulladás meghatározó szerepet játszik a myocardialis infarctus pathomechanizmusában [66, 67]. Az ischaemiát követő szövetkárosodás az, ami beindítja és fenntartja ezt a gyulladásos kaszkádot. A felszabaduló mediátorok aktiválják a toll-like receptorokat, transcriptios faktorokat – mint az NF- κ B- és a complement rendszert. A sérülés helyén neutrophil granulocyták, valamint a monocytamacrophag rendszer elemei prezentálódnak, a felszabaduló chemokinek pedig gyulladásos sejtek és pro-inflammatorikus citokinek migrációját indukálják [68]. Az infarctus súlyosságát a gyulladás foka határozza meg [69, 70]. Bebizonyosodott, hogy a gyulladásos mediátorok gyógyszeres gátlása vagy célzott pusztítása csökkenti az infarctus méretét, javítva ezzel a myocardium functiot és túlélést [71-74]. A pro-inflammatorikus citokinek stimulálják reaktív szabad gyökök képződését, ami pedig fokozza az inflammatorikus választ. Az oxidatív stressz és gyulladás kölcsönhatásának következtében súlyosbodik az endothel dysfunctio és károsodik az L-arginin-NO rendszer. Humán endothel sejtekben és sertés coronariákban rekombináns CD40L kezelés szuperoxid gyök-képződést indukált, ami az intracelluláris NO következményes csökkenését eredményezte. Ezen túlmenően mind az eNOS mRNS expressio és stabilitás, mind az eNOS protein szintézis és aktivitás jelentősen mérséklődött. Ráadásul a szuperoxid gyökök NO-dal reagálva az igen toxikus peroxynitritet hozzák létre, mely károsítja az eNOS funkciót és csökkenti a nitrogén-monoxid által előidézett vascularis reaktivitást [75-77].

Endothel dysfunctio esetén felhalmozódnak a methyl-argininek; az MMA és az ADMA gátolja a NOS-aktivitást és kationos aminosav transzportereken keresztül az intracellularis L-arginin felvételt, míg a SDMA gyengébben blokkolja ezt a transzportot. Acut myocardialis infarctusban, melynek kialakulásában fontos szereppel bírnak mind az oxidatív stressz, mind

gyulladásos folyamatok, fokozódik a szintézist végző methyl-transzferázok aktivitása, ezzel párhuzamosan mérséklődik a lebontásért felelős DDAH működése, aminek végeredményeként nő az intracelluláris és a keringő ADMA koncentráció [22-24, 78].

STEMI-n átesett betegeinkben a gyulladás, illetve oxidatív stressz miatt az ADMA serum szintje progresszíven nőtt az elektív stentelt csoporthoz képest, és ez az érték a stent implantatio következtében létrejövő ischaemiás-reperfúziós károsodás miatt még további emelkedést mutatott. Ezzel szemben, az L-arginin koncentráció dinamikájában nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között. Ennek oka lehet a fokozódó intracelluláris L-arginin felvétel éppúgy [22], mint a szabad aminosavak (L-arginin, methylargininek) kiáramlását eredményező megnövekedett proteolysis [79]. Mindemellett egy nemrégiben megjelent közlemény azt mutatja, hogy acut myocardialis infarctust követően fokozódik a DDAH-I és II aktivitása, ami jelezheti ezen enzimek szerepének jelentőségét a gyógyulási folyamatban [80]. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy az ADMA lebontásáért főként a vese cortexben és májban expresszálandó DDAH-I felelős; a DDAH-II inkább a NO-regulációban tölt be fontos szerepet és az érfalban képződik nagyobb mennyiségben [81].

Az argináz citokin indukálta expressioja és aktivációja szintén szerepet játszhat az intracelluláris L-arginin deplécióban – ez az az enzim, mely az L-arginint L-ornitinre és ureára bontja. Az argináz és a NOS közös szubsztrátja az L-arginin, szabályozásuk pedig egymással ellentétes. Az argináz gátlása fokozza a NO-szintézist, míg a NOS blokkolása fokozza az előbbi enzim aktivitását, ily módon pedig növeli a termelt L-ornitin és húgysav mennyiségét. Vizsgálatunkban STEMI betegeinknél már a stent implantatit követő 1. órában egyenletes emelkedésnek indult az L-ornitin plasma szintje, tehát érdemes rajta eltöprengeni, hogy vajon az argináz-ornitin útvonal a prolinok és polyaminok szintézisének keresztül-e az a

kulcsmomentum, amely beindítja a myocardialis infarctust követő sejtproliferációt és szöveti repairt [82, 83]. Az ADMA és L-ornitin közötti szoros pozitív korreláció támogatja az elméletet, miszerint az asymmetricus dimethyl-arginin képződésében és felhalmozódásában szerepet játszó faktorok az argináz működését is fokozzák, és így növelik az L-ornitin produkciót.

A nemrégiben ismertetett arginin methylation mérés, mint a koszorúér-betegség és a hosszútávú cardiovascularis kimenetel független rizikó faktora, további értékelést igényel. Wang és munkatársai 22.5 és 28.6 átlagértékeket mértek szignifikáns coronaria szűkülettel nem, illetve azzal rendelkező betegekben [29]. Vizsgálataink STEMI-t elszenvedett, vagy azon át nem esett súlyos coronaria betegekben történtek, akiknek koszorúerébe stentet ültettek. Az általunk detektált Arg-MI átlagértéke 12-14 körül mozgott, tehát jóval alacsonyabb volt, mint amit Wang és kutatócsoportja mért [29]. Nincs egyértelmű magyarázatunk erre a feltűnő különbségre. Saját eredményeinkkel szemben, a számlálóban lévő ADMA érték magasabbnak, míg a nevezőben lévő MMA alacsonyabbnak adódott a Wang által vizsgált betegek esetében. Ezek a különbségek nem írhatók sem a klinikai állapot számlájára, sem az általunk használt laboratóriumi eljárások esetleges hibájára, hiszen azok validáltak és általánosan elfogadottak. Ebből kifolyólag az Arg-MI-t megfelelő óvatossággal kell használni a cardiovascularis rizikó becslésére.

Szívűtéten átesett betegeinknél elvégzett vizsgálataink jelentős különbséget mutattak az on-pump illetve off-pump műtétes betegcsoport között az új biokémiai marker, az asymmetricus dimethyl-arginin serum koncentrációja tekintetében. Bár a konvencionális coronaria bypass műtét extracorporalis keringés kialakításával egy biztonságos és hatásos módja a revascularisationak, számtalan complicatio alakulhat ki. Korábbi tanulmányaink

során vizsgáltuk a szívműtétet követően kialakuló kognitív dysfunctiót [83]. A postoperatív mortalitás és morbiditás hátterében megbúvó mechanizmusok máig nem teljesen egyértelműek. Az irodalmi adatok azonban arra utalnak, hogy az extracorporalis keringés által generált szisztémás gyulladásos reakció felelős lehet a szövődmények kialakulásáért. A cardiopulmonaris bypass következtében aktiválódó polymorphonuclearis sejtek reaktív szabad gyökök képződését facilitálják, valamint fokozzák adhaesiós molekulák expressióját, megteremtve ezáltal a közvetlen kapcsolatot a gyulladásos sejtek és az endothel között, így módon növelve a szövetkárosodás és így a vascularis dysfunctio mértékét [84]. Eredményeink hátterében tehát a már korábban is részletezett „gyulladásos” hipotézist tartjuk valószínűnek.

Vizsgálataink alapján úgy gondoljuk, hogy coronaria betegeknél a stent implantatio, valamint a műtét általi revascularisatio jelentősen csökkentheti az új biokémiai marker, az asymmetricus dimethyl-arginin plasma szintjét és ezáltal javíthatja az endothel functiót. Ennek fő oka pedig nagy valószínűséggel a beavatkozást követően kialakuló mérsékelt oxidatív stressz következtében megváltozó DDAH aktivitás.

Ugyanakkor ez a tendencia ST-elevatiós acut myocardialis infarctuson átesett betegeinknél nem volt megfigyelhető. Másrészről pedig a sokat vizsgált és bírált arginin-methylatios-index nem bizonyult megbízható cardiovascularis rizikó becselőnek.

7. ÚJ EREDMÉNYEINK

- Elsőként mutattuk ki, hogy koszorúér-betegekben az elektív percutan coronaria interventio során végzett stent implantatio az új cardiovascularis rizikó faktor, az asymmetricus dimethyl-arginin serum szintjének drámai és gyors csökkenését eredményezi, és ez az érték a 30 napos követési periódus végéig alacsony marad, függetlenül attól, milyen stentet használtunk.

- Elsőként világítottunk rá arra, hogy a kontroll csoportban (coronaria-betegsége utaló non-invazív adatok beavatkozást nem igénylő koszorúér-betegséggel) a coronarographiát követően jelentősen megemelkedik az ADMA, SDMA és L-ornitin szintje a serumban, aminek feltételezhetően a kontrasztanyag által kiváltott stresszhelyzet az oka.

- Kimutattuk, hogy jelentős különbség van a stent implantatióra adott válaszban az L-arginin és methylált metabolitjai, valamint az L-ornitin koncentráció tekintetében az acut ST-elevatio myocardialis infarctust elszenvedő, illetve chronikus koszorúérbeteg páciensek között.

- Felfedtük, hogy elektív PCI-n átesett betegekben az interventio egy azonnali és hosszantartó csökkenést eredményezett az ADMA, SDMA és L-ornitin, míg emelkedést az L-arginin és L-arginin/ADMA értékekben. Az Arg-MI a kiindulási szinten maradt. Ezen metabolikus változások együtt jártak a javuló endothel functióval, ami valószínűleg a fokozott falfeszülés hatására aktiválódó DDAH és kationos aminosav transzporterek következménye.

- Kimutattuk, hogy ST-elevatioval járó myocardialis infarctust elszenvedő betegeinkben stent implantatio hatására az L-arginin, ADMA, SDMA, MMA és L-ornitin serum szintje megnő, míg az Arg-MI a beavatkozást követő korai csökkenése után egyenletesen emelkedik, ameddig el nem éri a kiindulási értéket.

- Szívűtéten átesett betegeinknél jelentős különbséget találtunk az off-pump illetve extracorporalis keringésben részesülő betegcsoport között az asymmetricus dimethyl-arginin serum koncentrációja tekintetében. A sinus coronariusból és a perifériás vénából levett vérminta között sem az ADMA, sem az L-arginin, sem az SDMA koncentrációk tekintetében szignifikáns különbség nincsen. Ebből arra következtetünk, hogy a mért változások nem a lokális coronaria perfúzió javulásának következményei, hanem szisztémás válaszreakciónak tekinthetők.

- Elsőként világítottunk rá arra, hogy szívűtétek alatt az ADMA szint változása az off-pump és on-pump műtét során eltérő dinamikát mutat. A szívűtétek során nyert adatokból mint új következtetés levonható, hogy az endothel dysfunctiót befolyásoló serum ADMA szint, valamint az arginin biológiai hozzáférhetőségét meghatározó L-arginin/ADMA arány az on-pump műtétet követő 24. órára szignifikánsan csökken, míg az 5. napra visszatér a kiindulási értékre, ami a két műtéti technika közötti eltérő biológiai megterhelést jelezheti.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-954.
2. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:753-759.
3. Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura K, Hashimoto H, Ito T. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta: PGH₂ does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 746-752
4. Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032-2037.
5. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: 82-87.
6. Lu TM, Ding YA, Charng MJ, Lin SJ. Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2003;26:458-64.
7. Böger RH. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med*. 2005;10 Suppl 1:S19-25.
8. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl*. 2003; 4:33-40.
9. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction

- in human and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1455-1459.
10. Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, Phelan J, Tilley S, Sanat Maria J, Vallance P, McDonald N. Structural insights into the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Nat Struct Biol*. 2001; 8:679-683.
11. Jiang JL, Zhu HQ, Chen Z, Xu HY, Li YJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent LOL-induced endothelial dysfunction by reduction of asymmetric dimethylarginine level. *Int J Cardiol*. 2005; 101:153-155.
12. Napoli C, Sica V, de Nigris F, Pignalosa O, Condorelli M, Ignarro LJ, Liguori A. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 2004; 148:e5.
13. Suda O, Tsutsui M, Morishita T, Tasaki H, Ueno S, Nakata S, Tsujimoto T, Toyohira Y, Hayashida Y, Sasaguri Y, Ueta Y, Nakashima Y, Yanagihara N. Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1682-1688.
14. Hasegawa K, Wakino S, Tatematsu S, Yoshioka K, Homma K, Sugano N, Kimoto M, Hayashi K, Itoh H. Role of asymmetric dimethylarginine in vascular injury in transgenic mice overexpressing dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2. *Circ Res*. 2007;101:e2-e10.

15. Lee MA, Bohm M, Paul M, Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems. Their role in cardiovascular disease. *Circulation*. 1993;87(suppl): IV7-IV13.
16. Boger RH, Bode-Boger SM, Tsao PS, Lin PS, Chan JR, Cooke JP. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2287-2295.
17. Bode-Boger SM, Scalera F, Martens-Lobenhoffer J. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) accelerates cell senescence. *Vasc Med*. 2005;10(suppl 1):S65-S71.
18. Chen MF, Xie XM, Yang TL, Wang YJ, Zhang XH, Luo BL, Li YJ. Role of asymmetric dimethylarginine in inflammatory reactions by angiotensin II. *J Vasc Res*. 2007; 44:391-402.
19. Wells SM, Holian A. Asymmetric dimethylarginine induces oxidative and nitrosative stress in murine lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 36:520-528.
20. Veresh Z, Racz A, Lotz G, Koller A. ADMA impairs nitric oxide mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension* 2008;52:960-966.
21. Leiper J, Nandi M, Torondel B, Murray-Rust J, Malaki M, O'Hara B, et al. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis. *Nat Med*. 2007; 13:198-203.
22. Hori T, Matsubara T, Ishibashi T, Ozaki K, Tsuchida K, Mezaki T, Tanaka T, Nasuno A, Kubota K, Nakamura Y, Yamazoe M, Aizawa Y, Nishio M.

- Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2003; 67:305-311.
23. Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, Lee YS, Pachinger O, Choi YH, Lee SH, Park JE. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95:729-733.
24. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003; 24:1912-1919.
25. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1023-1030.
26. Wojciak-Stothard B, Torondel B, Tsang LY, Fleming I, Fisslthaler B, Leiper JM, Vallance P. The ADMA/DDAH pathway is a critical regulator of endothelial cell motility. *J Cell Sci.* 2007; 120:929-942.
27. Csiky B, Sulyok E, Lakatos O, Wittmann I, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM. Response of asymmetric dimethylarginine to haemodialysis-associated hypotension in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 108:c127-c134.

28. Tang WWH, Wang Z, Cho L, Brennan DM, Hazen SL. Diminished global arginine bioavailability and increased arginine catabolism as metabolic profile of increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2061-2067.
29. Wang Z, Tang WWH, Cho L, Brennan DM, Hazen SL. Targeted metabolic evaluation of arginine methylation and cardiovascular risks. Potential mechanisms beyond nitric oxide synthase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 DOI:10.1116/ATVBAH.109.185645.
30. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al for the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary; a report of American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004; 110: 558-636.
31. Ajtay Z, Scalera F, Cziraki A, Horváth I, Papp L, Sulyok E, Szabó Cs, Martens-Lobenhoffer J, Awiszus F, Bode-Böger SM. Stent placement in patients with coronary heart disease decreases plasma levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Int J Mol Med* 2009; 23:651-657.
32. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, et al. Impact of normal myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:591-597.
33. Giglioli C, Valente S, Margheri M, Comeglio M, Chiostrì M, Romano SM, Saletti E, Falai M, Chechi T, Gensini GF. An angiographic evaluation of restenosis rate

- at a six-month follow-up of patient with ST-elevation myocardial infarction submitted to primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009; 131:362-369.
34. Park KW, Cho YS, Chung JW, Yeon TJ, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Park YB, Chng WY. One year clinical and six-month angiographic results of drug eluting stents for ST-elevation acute myocardial infarction: 'Real World' comparison between Sirolimus – and Paclitaxol – eluting stents. *Int J Cardiol* 2009; 131:350-355.
35. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodelling. *N Engl J Med* 1994; 330:1431-1438.
36. Schober A. Chemokines in vascular dysfunction and remodelling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1950-1959.
37. Szmitko PE, Wang CH, Veisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003; 108:1917-1923.
38. Szmitko PE, Wang CH, Veisel RD, Jeffris GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation. Part II. *Circulation* 2003; 108:2041-2048.
39. Labounty T, Eagle KA. The nature of the problem: an overview of acute coronary syndromes and myocardial infarction. *Biol Rhythm Res* 2007; 38:143-153.
40. Versari D, Lerman LO, Lerman A. The importance of reendothelization after arterial injury. *Curr Pharmaceut Design* 2007; 13:1811-1824.

41. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112:676-692.
42. Wan S, Anthony PC. Cytokines in myocardial injury: Impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:107-111.
43. Jerrold H, Kenichi A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 59:715-720.
44. Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, Á. Németh, I. Bártfai, N. Kovács, A. Cziráki, L. Papp. Simple and choice reaction time elongates following extracorporeal circulation. A potential method for assessment of acute neurocognitive deficit. *Medical Science Monitor*. 2009; 15(9):CR470-476 .
45. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J* 2009; 30:1142-1150.
46. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
47. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfield JW Jr, et al. ACC/AHA/ SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary intervention). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:87-112.

48. Martens-Lobenhoffer J, Postel S, Tröger U, Bode-Böger SM. Determination of ornithine in human plasma by hydrophilic-interaction chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr* 2007;855:271-275.

49. Suzuki T, Hayase M, Hibi K, et al. Effect of local delivery of L-arginin on in-stent restenosis in human. *Am J Cardiol* 2002;89:363-367.

50. Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro LJ. The L-arginin paradox: importance of the L-arginin/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther* 2007;114:295-306.

51. Luque Contreras D, Vagas Robles H, Romo E, Rios A, Escalante B. The role of nitric oxide in the post-ischemic revascularization process. *Pharmacol Ther* 2006;112:553-563.

52. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:23-30.

53. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N*

Engl J Med 1993;329:1615-1622.

54. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S *et al*: Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans. In vivo 6-months follow-up study. *Circulation* 108: 438-444, 2003.
55. Osanai T, Saitoh M, Sasak S, Matsunaga T, Okumura K. Effect of shear stress on asymmetric dimethylarginine release from vascular endothelial cells. *Hypertension* 2003;42:985-990.
56. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis (Suppl 4)* 2003;41-51.
57. Scalera F, Borlak J, Beckmann B, Martens-Lobenhoffer J, Thum T, Tager M, Bode-Böger SM. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl-arginin accelerated endothelial cell senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1816-1822.
58. Apostolovic S, Perisc Z, Cosic I and Tomasevic M: Oxidant stress after coronary stent implementation. *Facta Universitatis Series. Med Biol* 2007; 13: 78-83.
59. Bogle RG, MacAllister RJ, Whitley GS and Vallance P: Introduction of NG-monomethyl-L-arginin uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases? *Am J Physiol* 1995; 269:C750-C756.
60. Closs EI, Basha FZ, Habermeier A and Förstermann U: Interference of L-arginin analogues with L-arginin transport mediated by the y⁺ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide* 1997; 1: 65-73.
61. Closs EI, Simon A, Vékony N and Rotmann A: Plasma membrane transporters for arginine. *J Nutr* 2004; 134: S2752-S2759.

62. Mann GE, Yudilevich DL and Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 2003; 83: 183-252.
63. Posch K, Schmidt K and Graier WF: Selective stimulation of L-arginin uptake contributes to shear stress-induced formation of nitric oxide. *Life Sci* 1999; 64:663-670.
64. Lee JH, Cook JR, Yang ZH *et al*: PRMT1, a new protein arginine methyltransferase that synthesizes symmetric dimethylarginine. *Biol Chem* 2005; 280:3656-3664.
65. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS and Vallance P: Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deaminases. *Biochem J* 1999; 343:209-214.
66. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
67. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1769-1776.
68. Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovasc Res* 2009;81:474-481.
69. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffael OC, Bamberg F, Senatore F, Wackers FJTH, Jang IK. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:333-337.

70. Kosuge M, Kimura K, Morita S, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, Tei C, Miyazaki S, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagashi M, Shirai M, Hiraoka H, Honda T, Ogata Y, Ogawa H, on behalf of the Japanese Acute Coronary syndrome study (JACSS) investigators. Combined prognostic utility of white blood cell count, plasma glucose, and glomerular filtration rate in patients undergoing primary stent placement for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:322-327.
71. Morishita R, Sugimoto T, Aoki M, Kida I, Tomita N, Moriguchi A et. al.: In vivo transfection of cis element 'decoy' against nuclear factor-kappaB binding site prevents myocardial infarction. *Nat Med* 1997; 3:894-899
72. Brown M, McGuinness M, Wright T, Ren X, Wang Y, Boivin GP et. al.: Cardiac-specific blockade of NF-kappaB in cardiac pathophysiology: differences between acute and chronic stimuli in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H466-H476.
73. Onai Y, Suzuki J, Kacuta T, Maejima Y, Haraguchi G, Fukasawa H et. al.: Inhibition of kappaB phosphorylation in cardiomyocytes attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2004; 63:51-59.
74. Frantz S, Tillmanns J, Kuhlencordt PJ, Schmidt I, Adamek A, Dienesch C et. al.: Tissue-specific effects of the nuclear factor (kappa)B subunit p50 on myocardial ischemiareperfusion injury. *Am J Pathol* 2007; 171:507-512.
75. Gao X, Zhang H, Belmadani S, Wu J, Xu X, Elford H, Potter BJ, Zhang C.: Role of TNF-a-induced reactive oxygen species in endothelial dysfunction during reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295:H2242-H2249.

76. Rizvi M, Pathak D, Freedman JE, Chakrabarti S. CD40-CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease. *Trends Mol Med* 2008; 14:530-538.
77. Hori M, Nishida K.: Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2009; 81:457-464.
78. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008, First Article 1-17.
79. Chia S, Nagurney JT, Brown DFM, Raffael OC, Bamberg F, Senatore F, Wackers FJTH, Jang I-K.: Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 103:333-337.
80. Gray GA, Patrizio M, Sherry L, Miller AA, Malaki M, Wallace AF, Leiper JM, Vallance P. Immunolocalisation and activity of DDAH I and II in the heart and modification post-myocardial infarction. *Acta Histochem* 2009 May 28 [Epub ahead of print]
81. Wang D, Gill PS, Chabrashvili T, Onozato ML, Raggio J, Mendonca M, et al. Isoform-specific regulation by N(G), N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor/NO. *Circ Res.* 2007; 101:627-635.
82. Chang R, Chicoine LG, Cui H, Kanagy NL, Walker BR, Liu Y, English BK, Nelin LD.: Cytokine-induced arginase activity in pulmonary endothelial cells is

dependent on Src family tyrosine kinase activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295:L688-L697.

83. Peyton KJ, Ensenat D, Azam MA, Keswani AN, Kannan S, Liu X-M, Wang H, Tulis DA, Durante W.: Arginase promotes neointima formation in rat injured carotid arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:488-494.

84. Gasz B, Benkő L, Jancsó G, Lantos J, Szántó Z, Alotti N, Róth E. Comparison of inflammatory response following coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 2004;9:26-30.

9. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

Az értekezés témájával összefüggő közlemények

Ajtay Z, Scalera F, Cziraki A, Horváth I, Papp L, Sulyok E, Szabó Cs, Martens-Lobenhoffer J, Awiszus F, Bode-Böger SM. Stent placement in patients with coronary heart disease decreases plasma levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Int J Mol Med* 2009; 23:651-657. **IF: 1.847**

Ajtay Z, Nemeth A, Sulyok E, Cziraki A, Szabados S, Martens-Lobenhoffer J, Awiszus F, Szabo Cs, Bode-Böger SM. Effects of stent implementation on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with or without ST-segment elevation acute myocardial infarction. (*Int J Mol Med* - accepted **IF: 1.847**)

Cziraki A, **Ajtay Z**, Sulyok E, Szabados S, Nasri A, Nemeth A, Lenkey Zs, Martens-Lobenhoffer J, Awiszus F, Bode-Böger SM. Asymmetric dimethylarginine levels in patients undergoing coronary artery bypass surgery with or without extracorporeal circulation. (submitted)

Egyéb közlemények

Tornoczky T, **Ajtay Z**. Fatal free floating left atrial thrombus. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351:e25. **IF: 38.570**

Kriszbacher I, **Ajtay Z**, Koppan M, et al. Can the time of taking aspirin influence the frequency of cardiovascular events? *American Journal of Cardiology* 2005; 96:608-610. **IF:**

3.059

Szuromi P, Hejjel L, Tóth L, **Ajtay Z**, Papp L. Ruptured and reruptured sinus of Valsalva aneurysm. *Magyar Seb.* 2006; 59:133-135.

Kovacs N, Balas I, Kellenyi L, Janszky J, Feldmann A, Llumiguano C, Doczi TP, **Ajtay Z**, Nagy F. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency event-related potentials. *Parkinsonism&Related Disorders* 2008; 14:476-480. **IF: 2.021**

Imre J, Hejjel L, Miklán D, **Ajtay Z**, Papp L. Dislodged Amplatzer occluder in the aorta. *Magyar Seb.* 2008; 61:76-78.

Z. Ajtay, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, Á. Németh, I. Bártfai, N. Kovács, A. Cziráki, L. Papp. Simple and choice reaction time elongates following extracorporeal circulation. A potential method for assesment of acute neurocognitive deficit. *Medical Science Monitor.* 2009; 15(9):CR470-476 . **IF: 1.607**

Idézhető absztraktok

Ajtay Z, Varga I, Nyárádi A, Kenderesi P, Horváth Gy, Berényi E, Repa I, Papp L, Vincze K, Herr Gy. Sikeresen operált aorta dissectio esete. Kazusztika a modern képalkotó eljárások (MRI, CT) tükrében. Magyar Belorvosi Archívum Supplementum (1996/2)

Ajtay Z, Mihályfalvi Z, Nyárádi A, Tót Á, Barton A, Félegyházi A. Diffúz obliteratív érbetegség hemosztázis zavarral – egy eset kapcsán. Magyar Belorvosi Archívum Supplementum (1997/2)

Goják I, Keller J, **Ajtay Z**, Cziráki A, Papp L. Korai mitralis műbillentyű dysfunctio okainak vizsgálata. Magyar Kardiológusok Társasága tudományos ülése 2001.május Balatonfüred. Cardiologia Hungarica 31. (suppl.) (2001)

Tóth L, **Ajtay Z**, Szabados S, Pintér Ö, Kónyi A, Simor T, Repa I, Simon H, Papp L. Ritmuszavarok generalizált érbetegen sikeresen végzett kombinált műtét – jobb pitvari lipoma exstirpatio, CABG2x – után. Esetismertetés. III. Arrhythmia és Pacemaker Kongresszus, 2001.szept. Eger. Cardiologia Hungarica, 31. (2001) 3.

Faludi R, Sárszegi Zs, Keller J, **Ajtay Z**, Goják I, Cziráki A, Papp L. Ergometria során magas rizikójúnak ítélt betegeknél alkalmazott új terápiás stratégia. Magyar Belorvosi Archívum (Suppl.), 2002;1:59.

Keller J, **Ajtay Z**, Cziráki A. Az echocardiographia szerepe a szívűtött betegek perioperatív ellátásában. Magyar Belorvosi Archívum (Suppl.), 2002;1:59.

Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Hejmel L., Kovács P., Bauer M., Németh Á., Faludi B., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Nyitott szívűtétek során elszennvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa 2004. május 13-15. Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 34: C88; (2004)

Hejmel L., Kellényi L., **Ajtay Z.**, Bártfai I., Solymos A., Jakab A., Stefanics G., Kovács P., Bauer M., Németh Á., Faludi B., Thuróczy Gy., Papp L.: Nyitott szívűtétek során elszennvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XI. Kongresszusa 2004. november 4-6. Pécs. *Cardiologia Hungarica* 34: D6; (2004)

Solymos A., Kellényi L., **Ajtay Z.**, Bártfai I., Hejmel L., Bauer M., Németh Á., Kovács P., Jakab A., Thuróczy G., Papp L.: Új módszer a szívűtétek során megváltozott kognitív agyi tevékenység objektív megítélésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2005. évi Tudományos Kongresszusa 2005. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 35: A44; (2005)

Ajtay Z., Kellényi L., Solymos A., Németh Á., Hejmel L., Bártfai I., Kovács N., Nagy F., Papp L. Új vizsgáló eljárás a fiziológiás tremor mérésével a szívűtűtétek során fellépő neurokognitív deficit értékelésére. Magyar Kardiológusok Társasága 2006. évi Tudományos Kongresszusa 2006. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 36: A59; (2006)

Kellényi L., **Ajtay Z.**, Németh Á., Bártfai I., Kovács N., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Szívűtűtétek következtében megromlott kognitív agyi tevékenység latencia növekedésének tükröződése a fiziológiás tremor frekvencia spektrumában. Magyar Tudományos Parkinson Társaság Konferenciája 2006. május 19-20. Budapest

Tóth R, Tiringer I, Janicsek I, Karádi K, **Ajtay Z.**: A kognitív funkciók és életminőség változása nyitott szívűtűtetet követően. VI. Magatartástudományi Napok, Pécs (2006)

Németh Á., **Ajtay Z.**, Atlasz T., Hejmel L., Hernádi I., Thuróczy Gy., Kellényi L.: Szívfrekvencia-variabilitás (HRV) elemzése GSM mobiltelefon rádiófrekvenciás (RF) sugárzásának hatására fiatal felnőttekben és idősebb szívűtűtötteknél. MÉT 2007. *Acta Physiologica Hungarica*. **IF: 0.453**

Németh Á., Hejmel L., **Ajtay Z.**, Kellényi L., Solymos A., Bártfai I., Papp Lajos. Szívűtűtétek során fellépő neurológiai károsodások vizsgálata fiziológiás tremor mérésével. Magyar Szívsebészeti Társaság XIV. Kongresszusa 2007. november Eger. *Cardiologia Hungarica* 37: D11; (2007)

Németh Á., **Ajtay Z.**, Kellényi L., Hejjel L., Solymos A., Bártfai I., Cziráki A., Papp L.: Kognitív teljesítmény és fiziológias tremor megváltozása mint egyik lehetséges indikátora a szívűtétet gyakran követő agyi érintettségnek. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 38: B67; (2008)

Ajtay Z., Scalera F., Cziráki A., Horváth I., Németh Á., Papp L., Sulyok E., Bode-Böger S.M.: Szívbetegék asymmetricus dimethylarginin (ADMA) szintjének változása stent implantáció után. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. évi Tudományos Kongresszusa 2008. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica*. 38 : B33, 2008

R Toth, A Toth, N Gyori, A L Henter, A Kover, M Nagy, L Somogyi, I Tiringner, K Karadi, **Z Ajtay**, A Nemeth, L Papp: The effects of cardiac operations on the cognitive function and quality of life. Medicalis – International Congress for Medical Students and Young Doctors, Cluj Napoca, Romania (2008)

Tiringner I., Karádi K., **Ajtay Z.**, Németh Á., Tóth R., Nagy M., Kövér A., Győri N., Henter L., Somogyi L.: Különböző típusú szívűtétetek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiovaszkuláris Rehabilitációs Társaság. 2008. október 17-18. Balatonfüred.

A. Nemeth, **Z. Ajtay**, L. Kellényi, L. Hejjel, A. Solymos, I. Bartfai, R. Toth, A. Cziraki, L. Papp: Changes in cognitive function and physiological tremor as possible indicators of brain injury

following open heart surgery. Leiden International Medical Student Conference. 13 and 14 March 2009.

Németh Á., Lenkey Zs., **Ajtay Z.**, Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata két eltérő metodika – egy biokémiai marker (ADMA) és Arteriográf – segítségével. 7. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia Pécs. 2009. március 23-25.

Németh Á., Lenkey Zs., **Ajtay Z.**, Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúér betegeken. PhD Tudományos Napok 2009. Budapest 2009. március 31.

Lenkey Zs., Németh Á., **Ajtay Z.**, Horváth I., Illyés M., Cziráki A.: Endothel dysfunctio vizsgálata stent implantáción átesett koszorúérbetegeken. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A70; (2009)

Tóth R., Tiringer I., Karádi K., **Ajtay Z.**, Nagy M., Kövér A., Győri N., Henter L., Somogyi L., Németh Á.: Szívűtétek hatása a betegek kognitív funkcióira és életminőségére. Magyar Kardiológusok Társasága 2009. évi Tudományos Kongresszusa 2009. május Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica* 39: A29; (2009)

Németh Á., **Ajtay Z.**, Cziráki A., Horváth I., Papp L., Sulyok E., Scalera F., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger S.M.: Stent implantáció hatása a szívbetegek asymmetricus dimethylarginin (ADMA) plasma szintjére. MÉT 2009. Acta Physiologica Hungarica. **IF: 0.453**

Németh Á., **Ajtay Z.**, Sulyok E., Cziráki A., Szabados S., Nasri A., Lenkey Zs., Lobenhoffer JM., Awiszus F., Bode-Böger SM. Szívűtékek hatása a betegek asymmetricus dimethylarginin (ADMA) plasma szintjére. Cardiologia Hungarica 39: H13; (2009)

Prezentációk

Ajtay Z., Varga I, Nyárádi A, Kenderesi P, Papp L. Sikeresen operált aorta dissectio esete. Somogyi Orvosnapok, Kaposvár (1996)

Ajtay Z., Varga I, Nyárádi A, Kenderesi P, Papp L, Vincze K, Repa I, Herr Gy. Sikeresen operált aorta dissectio esete. Kazusztika a modern képalkotó eljárások tükrében. Belgyógyász Nagygyűlés, Budapest (1996)

Ajtay Z., Mihályfalvi Z, Nyárádi A. Diffuse obliteratív érbetegség homeostaseologiai zavar kapcsán. Belgyógyász Vándorgyűlés, Siófok (1997)

Ajtay Z, Mágel F, Rumi Gy. Familiaris dilatativ cardiomyopathiáról esetünk kapcsán. Somogyi Orvosnapok, Kaposvár (1998)

Boznánsky P, **Ajtay Z**. Familiaris dilatativ cardiomyopathia. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése (1999)

Fekete J, Papp L, **Ajtay Z**, Mendly J. Pszichotikus tüneteket okozó aorta dissectio. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése (1999)

Varga I, Mágel F, **Ajtay Z**, Kenderesi P. Transoesophagealis echocardiographiás vizsgálataink. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése (1999)

Ajtay Z, Mágel F, Horváth Gy, Kelle M, Egyházi Zs. Takayasu-arteritis egy eset kapcsán. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése (1999)

Ledniczki I, Borsos S, Mágel F, Tóth L, Simor T, **Ajtay Z**, Szabados S, Papp L. Constrictiv pericarditis. XLII. Somogyi Orvosnapok Vándorgyűlése (2001)

Ifj. Herr Gy, Herr Gy, Gál K, Környei V, Goják I, Tóth L, **Ajtay Z**. A korrigált nagyér transzpozícióról egy eset kapcsán. XLII. Somogyi Orvosi Napok Vándorgyűlése (2001)

Ajtay Z, Kellényi L, Stefanics G, Solymos A, Jakab A, Kovács P, Faludi B, Thuróczy Gy, Hernádi I. Humán kognitív folyamatok vizsgálata P300 reakcióidő elemzésével, szívűtétek

során fellépő kognitív változások követésére. Magyar Élettan Társaság Kongresszusa, Pécs (2003).

Kellényi L, Kovács P, Atlasz T, Thuróczy Gy, **Ajtay Z**, Hejmel L, Hernádi I. Az agyban elnyelt mobiltelefon rádiófrekvenciás (RF) besugárzás hatása a szív működés vegetatív szabályozására fiatal felnőttekben. Magyar Ideglettani Társaság Kongresszusa (2005).

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A klinikai vizsgálatok kivitelezéséhez, a dolgozat elkészítéséhez nyújtott hathatós segítségéért köszönettel tartozom Sulyok Endre és Papp Lajos Professzor Uraknak, Róth Erzsébet Professzor Asszonynak, Cziráki Attila és Szabados Sándor Tanár Uraknak, Kellényi Lóránd Professzor Úrnak, Hejmel László, Németh Ádám és Lenkey Zsófia kollégáimnak

valamint a Szívgyógyászati Klinika dolgozóinak, különös tekintettel a Kardiológiai Osztály dolgozóira.