

**Az endogén nitrogén-monoxid szintáz gátló asymmetricus dimethyl-arginin
változása coronaria revascularisatiót követően**

PhD értekezés tézisei

Dr. Ajtay Zénó

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

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

Témavezető: Dr. habil. Cziráki Attila, PhD

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Szívgyógyászati Klinika

Pécs

2010

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. Ennek eredményeként az endothel sok vasoconstrictor hatású endothelint és kevés, a vasodilatációért felelős nitrogen-monoxidot (NO) termel, aminek vasoconstrictiv túlsúly és thrombogenesis lesz a következménye.

Az irodalmi adatok 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, a kutatások – így jelen vizsgálatsorozat – tárgyát is főként az asymmetricus dimethyl-arginin koncentrációjának nyomon követése képezi.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Célkitűzéseink között szerepelt az asymmetricus dimethyl-arginin serum szintjének vizsgálata elektív coronarographián, vagy percutan coronaria intervention (PCI-n) és stent implantation átesett betegekben és a talált változások összevetése egyéb, az ADMA szintézisével összefüggő biológiai folyamatokat tükröző struktúrák serum koncentrációjának periprocedurális alakulásával: L-argininnel, symmetricus dimethyl-argininnel (SDMA) és L-ornitinnel.
2. 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.

3. 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 különböző fokú műtéti megterhelésre utalhat.

3. A SERUM ADMA VÁLTOZÁSÁNAK VIZSGÁLATA PERCUTAN CORONARIA INTERVENTION ÉS STENT IMPLANTATION ÁTESETT BETEGEKBEN

3.1. Betegek és módszerek

30 beteg került felvételre a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának Szívgyógyászati Klinikájára koszorúér-betegség (CHD) gyanúja miatt, elektív coronarographia és szükség szerint PCI céljából. 20 páciens, akiknél CHD vagy PCI nélkül végeztek elektív coronarographiát, szolgáltak kontrollként. 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 kezelési protokollnak megfelelően vérmintából meghatároztuk az ISZB rizikó paramétereit. A PCI-t és/vagy elektív coronarographiát megelőző 24 órában a koszorúér-betegségben 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 levett mintákat EDTA-s kémcsőben fél órán belül lecentrifugáltuk (3000 fordulat, 3 perc), majd -70 Celsius-fokon tároltuk a vizsgálatig. A plasma L-arginin, SDMA, ADMA, MMA és L-ornitin 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.

Statisztikai analízis. Az adatok átlag \pm SEM formában szerepelnek a téziszűzetben, a minta nagysága (n) zárójelben van feltüntetve. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. T-tesztet alkalmaztunk a kontroll és a coronarographián átesett csoport rizikó-paramétereinek összehasonlítására. ANOVA statisztikai módszert használtunk az L-arginin, ADMA, SDMA, L-ornitin és L-arginin/ADMA arány és változásainak elemzésekor, ezen paraméterek csoporton belüli (kiindulási érték, 1 h, 5.nap, 30.nap), és csoportok közötti stentelt és kontroll csoport) összehasonlításához. Szükség esetén Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztunk, hogy kezeljük az adatok non-szfericitását.

3.2. Eredmények

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.

1.táblázat: ADMA-, L-arginin-, SDMA-, L-ornitin koncentráció, valamint L-arginin/ADMA arány és változása coronarographián és stent implantation átesett betegekben.

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 ($\mu\text{M/l}$)	0.46 \pm 0.03	0.48 \pm 0.02	0.48 \pm 0.02	0.51 \pm 0.03	0.59 \pm 0.02	0.54 \pm 0.02	0.53 \pm 0.02	0.54 \pm 0.02
L-arginin ($\mu\text{M/l}$)	70.7 \pm 4.1	63.9 \pm 4.1	78.8 \pm 5.9	64.7 \pm 5.1	35.9 \pm 4.2	51.7 \pm 4.0	60.8 \pm 4.6	63.5 \pm 4.9
L-arginin/ ADMA arány	157 \pm 10.5	134 \pm 7.1	165 \pm 11.6	124 \pm 9.1	64.3 \pm 7.9	100 \pm 8.4	116 \pm 9.1	120 \pm 9.3
SDMA ($\mu\text{M/l}$)	0.43 \pm 0.02	0.43 \pm 0.02	0.48 \pm 0.03	0.47 \pm 0.02	0.66 \pm 0.04	0.68 \pm 0.05	0.59 \pm 0.03	0.67 \pm 0.03
L-ornitin ($\mu\text{M/l}$)	62.6 \pm 4.5	57 \pm 3.9	78.6 \pm 5.7	101 \pm 6.1	157 \pm 12	99.2 \pm 9.5	117 \pm 8.3	105 \pm 5.7

Stent-implantációt 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 két csoport közötti különbség szignifikánsnak adódott ($F=12.8$, $p<0.0001$). 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 ($F=4.4$, $p=0.009$).

Az L-arginin serum szintje a PCI-n átesett csoportban kezdetben alacsony volt, 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. A 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, ezen eredményeink szintén jelentős különbséget mutattak a két csoport között ($F=7.1$, $p<0.0001$).

Jelen vizsgálatunkban az SDMA a kontroll csoportban emelkedő tendenciát mutatott, míg a beavatkozást igénylő betegeknél csökkent a serum koncentrációja ($F=5.5$, $p=0.013$). 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.

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.

3.3. Megbeszélés

Vizsgálataink első alkalommal szolgáltatott bizonyítékot arra, hogy krónikus 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 fiziológias NO-szintézist és beindítja a revascularisatio folyamatot. A revascularisatio javítja az általános állapotot - javul a cardiac output, az ejectio fractio és a szívizom kontraktilitása - és így kedvezően befolyásolja a rövid- és hosszú távú kimenetelt egyaránt.

A beavatkozást nem igénylő 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 sejtekbe irányuló transzportját, míg az L-arginint kifelé hajtja a sejtből.

A vizsgálati periódus alatt az SDMA vérszintekben nem találtunk következetes változásokat. Mivel a symmetricus dimethyl-arginint nem a DDAH metabolizálja, koncentrációja a beavatkozást követő 30. napon elérte a kiindulási értéket, ez pedig összefüggésben lehet az 5. és 30. nap között detektált L-ornitin csökkenéssel. A stent implantációt követően emelkedett, majd 5 nappal utána ismét alacsonyabb SDMA koncentráció egy másik lehetséges magyarázata lehet a PCI során alkalmazott kontrasztanyag által előidézett vesefunkció romlás.

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

4. A SERUM ADMA VIZSGÁLATA ST-ELEVATIO S ACUT MYOCARDIALIS INFARCTUSBAN ÉS ELECTIV STENT IMPLANTATION ÁTESETT BETEGEKBEN

4.1. Betegek és módszerek

16 beteget vizsgáltunk, akiket ST-segmens elevációval járó acut myocardialis infarctus miatt vettek fel a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Szívgyógyászati Klinikájára. A felvétel az AMI kezdetétől számított 24 órán belül történt meg. A coronarographiát közvetlenül a felvétel után elvégeztük. Az aktuálisan elfogadott ajánlások szerint határoztuk meg az infarctus terület artériás perfúziós státuszát. 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 szívbetegségekre 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. A laboratóriumi méréseket és a statisztikai számításokat a már az előző fejezetben részletezett módszerekkel végeztük.

4.2. Eredmények

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. (2.táblázat)

2.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
Kontroll 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 (μM/l)	0.709±0.060	0.669±0.040	0.789±0.060	0.76±0.10
MMA (μM/l)	0.091±0.004	0.109±0.006	0.106±0.004	0.095±0.004
Arg-MI	13.8±1.0	11.1±0.6	13.1±0.9	14±1.1
L-ornitin (μM/l)	67.2±4.5	47.8±3.2	67.3±6.3	76.3±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 a kontroll csoportban ennek az ellenkezője volt megfigyelhető. Az ANOVA alapján a betegek serum ADMA szintjének változása (intraalany analízis) szignifikánsnak bizonyult a STEMI ($F=2.98$, $p<0.04$) és a kontroll csoportban ($F=10.75$, $p<0.0001$). Ezen anyag koncentrációja az egyes mérések alkalmával szignifikánsan különbözött a két betegpopulációban ($F=10.35$, $p<0.0001$).

Az L-arginin serum koncentrációja a beavatkozást követően mindkét csoportban emelkedésnek indult ($F=4.55$, $p<0.01$ a STEMI és $F=6.71$, $p<0.001$ a kontroll csoportban).

Az SDMA serum szintje a STEMI csoportban emelkedett, míg a kontroll 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 a kontroll csoportban volt statisztikailag szignifikáns ($F=3.54$, $p<0.02$).

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 a kontroll csoportban nem detektáltunk szembeötlő változásokat. Az MMA időbeli változásai ($F=4.98$, $p<0.003$), és az intraalany idő-hatások ($F=5.23$, $p<0.005$) a STEMI csoportban szignifikánsnak bizonyultak.

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 ($F=2.96$, $p<0.048$). A kontroll csoportban nem találtuk az Arg-MI változásokat jelentősnek ($F=1.49$, $p<0.22$). Ennek következtében a két csoport közötti különbségek szignifikánsnak adódtak ($F=4.41$, $p<0.05$).

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.

Az L-ornitin kiindulási értéke jóval alacsonyabb volt a STEMI csoportban a kontroll személyekhez képest, majd egy mérsékelt korai csökkenés után egyenletesen emelkedett a vizsgálati periódus végéig ($F=14.97$, $p<0.0001$). A kontroll 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 ($F=5.1$, $p<0.003$).

Mindkét betegcsoportban jelentős pozitív korrelációt találtunk az ADMA és L-ornitin között, előbbi betegcsoportban ezen összefüggés még erősebbnek bizonyult ($r=0.70$, $p<0.0001$).

4.3. Megbeszélés

Jelen tanulmányunkban igazoltuk, hogy jelentős különbség van a stent implantációra adott válaszban az L-arginin és methylált metabolitjai, valamint az L-ornitin koncentráció tekintetében a STEMI-t elszenvedő, illetve azon át nem esett betegek között. Nevezetesen: STEMI-n át nem esett betegeinkben az intervenció 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.

Ezzel szemben, ST-elevatioval 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 egyenletesen emelkedett, ameddig el nem érte a kiindulási értéket. Eredményeink azt sugallják, hogy STEMI betegeknél a már progrediáló endothel dysfunctiót a stent implantatio nem rontja tovább.

5. CORONARIA BYPASS MŰTÉTEN ÁTESETT BETEGEK SERUM ADMA SZINTJEINEK 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. A Zala Megyei Kórház Szívsebészeti Osztályán off-pump módszerrel műtött 21 coronaria beteg szolgált kontrollként. Azokat a betegeket, akiknél a preoperatív időszakban rossz bal kamra funkció, ritmuszavar igazolódott, nem vettük be a tanulmányba.

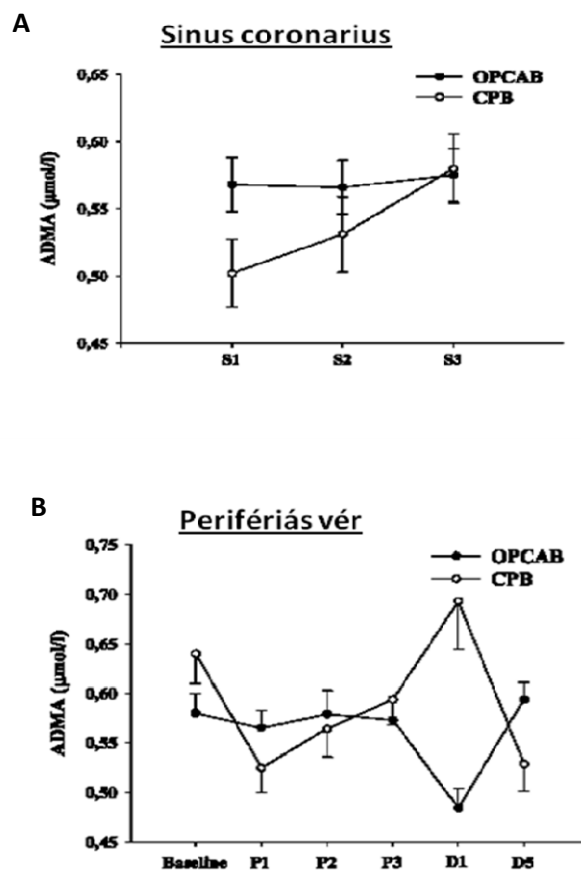
Az off-pump csoportban a dobogó szíven elvégzett revascularisatiohoz ChaseTM stabilizátort (Chase Medical Inc., Dallas, USA) használtunk. Az on-pump műtéteknél a standard cardiopulmonaris bypass technikát alkalmaztuk. A szív-tüdő motor tartozéka egy roller pumpa (Sarns, USA), valamint egy üreges polypropilen oxigenátor beépített cardiomiás rezervoárral (Cobe Optima XP, Cobe Cardiovascular Inc., USA). Median sternotomia elvégzését követően a műtétek alkalmával bal oldali arteria thoracica interna és vena saphena szakaszok szolgáltak 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 a már részletezett laboratóriumi módszer segítségével.

5.2. Eredmények

Az első mérésakor 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. 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 (1. ábra A,B).

1. ábra. Az ADMA serum szintjének változása coronaria bypass műtét során a sinus coronariusban és a perifériás vénás vérben.



Az off-pump betegcsoportban az L-arginin szint jelentősen megemelkedett mind a sinus coronariusban, mind a periférián. 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.

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). A műtét alatt S1 és S3 időpontban mért értékek összehasonlításakor hasonló, szintén jelentős különbséget találtunk a két betegcsoport között. 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 (off-pump betegcsoportban $F=10.09$, $p<0.001$; on-pump csoportban $F=8.931$, $p<0.001$).

Az SDMA koncentráció mind a sinus coronariusban, mind a periférián magasabb volt az off-pump betegcsoportban, de hasonló ütemben nőtt mindkét betegpopulációban.

5.3. Megbeszélés

Szív műtéten 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 revascularisationnak, számtalan complicatio alakulhat ki. Az irodalmi adatok azonban arra utalnak, hogy az extracorporalis keringés által generált szisztémás gyulladási 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 gyulladási sejtek és az endothel között, így módon növelve a szövetkárosodás és így a vascularis dysfunctio mértékét. Eredményeink hátterében tehát az előbb említett „gyulladási” hipotézist tartjuk valószínűnek.

7. ÚJ EREDMÉNYEINK

1. 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.
2. Elsőként világítottunk rá arra, hogy a kontroll csoportban (coronaria-betegségekre utaló non-invazív adatok vagy kórelőzmény 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.
3. Kimutattuk, hogy jelentős különbség van a stent implantatio adott válaszbán az L-arginin és methylált metabolitjai, valamint az L-ornitin koncentráció tekintetében az acut ST-elevatio myocardialis infarctust elszenvedő, illetve azon át nem esett betegek között.
4. 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.
5. Kimutattuk, hogy ST-elevatioval járó myocardialis infarctust elszenvedő betegekben stent implantatio hatására az L-arginin, ADMA, SDMA, MMA és L-ornitin serum szintje megnő.
6. Szív-műtéten átesett betegekben jelentős különbséget találtunk az off-pump illetve extracorporalis keringésben részesülő betegcsoport között az asymmetricus dimethyl-arginin serum koncentrációja tekintetében, ami a két műtéti technika közötti eltérő biológiai megterhelést jelezheti. Ezzel szemben, 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.

8. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

8.1. 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* 2010; 25 (4): 617-624. **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. *Coronary Artery Disease* 2010 (submitted).

8.2 Csatlakozó közlemények

Tornoczyk 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. Kellenyi, 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**

Kumulatív Impakt Faktor : 48.951

8.3. 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 elszenvedett agykárosodás vizsgálata eseményfüggő kiváltott válaszok (reakció idő) elemzésével. Magyar Kardiológusok Társasága 2004. évi Tudományos Kongresszusa 2004. május 13-15. Balatonfüred. Cardiologia Hungarica 34: C88; (2004)

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 elszenvedett 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 szívűtétek 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.: Szív műtétek 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 szív műtétet 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 szív műtötteknél. MÉT 2007. Acta Physiologica Hungarica. **IF: 0.453**

Németh Á., Hejmel L., **Ajtay Z.**, Kellényi L., Solymos A., Bártfai I., Papp Lajos. Szív műtétek 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., Hejmel L., Solymos A., Bártfai I., Cziráki A., Papp L.: Kognitív teljesítmény és fiziológiás tremor megváltozása mint egyik lehetséges indikátora a szív műtétet 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.: Szív betegek 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 Tiringer, 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)

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

A. Nemeth, **Z. Ajtay**, L. Kellényi, L. Hejmel, 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.: Szívűtékek 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 szívbetegék 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)

Á. Németh, A. Cziráki, **Z. Ajtay**, E. Sulyok, Z. Lenkey, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, SM. Bode-Böger. The response of endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA to open heart surgery. *Eur Heart J Suppl.* 2010 A/ 86859

8.4. 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. Kesztyűtka 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 korigált 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, szívműtétek 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 szívműködés vegetatív szabályozására fiatal felnőttekben. Magyar Ideglettani Társaság Kongresszusa (2005).

Á. Németh, A. Cziráki, **Z. Ajtay**, E. Sulyok, Z. Lenkey, S. Szabados, A. Nasri, JM. Lobenhoffer, F. Awiszus, SM. Bode-Böger. The response of endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA to open heart surgery. ESC Congress 2010.

9. 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, Hejyel László, Németh Ádám és Lenkey Zsófia kollégáimnak valamint a Szívgyógyászati Klinika dolgozóinak, különös tekintettel a Kardiológiai Osztály dolgozóira.