

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 betegeknel 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.

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

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. 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 infarcterült 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 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. 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.

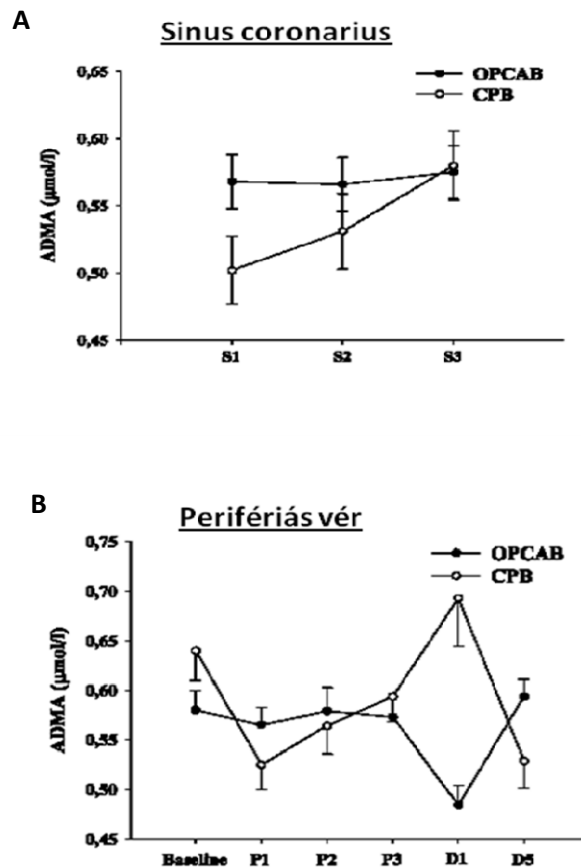
Az off-pump csoportban a dobogó szíven elvégzett revascularisatiohoz ChaseTM stabilizátort (Chase Medical Inc., Dallas, USA) használtunk. Az on-pump műtéteknél a standard cardiopulmonaris bypass technikát alkalmaztuk. A szív-tüdő motor tartozéka egy roller pumpa (Sarns, USA), valamint egy üreges polypropilen 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

Szívműtéten 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 szövődények 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., Hejjet 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)

Hejjet 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., Hejjet 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., Hejjet 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.: Szívműtétek 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 szívűműtétet 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 szívűműtötteknél. MÉT 2007. Acta Physiologica Hungarica. **IF: 0.453**

Németh Á., Hejmel L., **Ajtay Z.**, Kellényi L., Solymos A., Bártfai I., Papp Lajos. Szívűműtétek 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 szívűműtétet 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.: Szívbetegség 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., Győri N., Henter L., Somogyi L.: Különböző típusú szívűműtétek 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. Bártfai, R. Toth, A. Cziráki, 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 szívűtégek 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. *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, 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 Idegéletani 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.

**Effect of coronary revascularisation on serum level of the endogenous
nitric-oxide synthase inhibitor asymmetric dimethyl-arginine**

PhD thesis

Zénó Ajtay MD

PhD School Leader: Sámuel Komoly MD, PhD, DSc

Program Leader: Erzsébet Róth MD, PhD, DSc

Supervisor: Attila Cziráki MD, PhD

University of Pécs, Clinical Centre

Heart Institute

Pécs

2010

1. INTRODUCTION

Cardiovascular complications are still the leading cause of death in Hungary (664,5 death/100 thousand person in 2004). Although the mortality of cardiovascular diseases has decreased since then, several new questions have arisen in connection with the pathogenesis of atherogenesis.

Endothelial dysfunction is thought to be the initial step of atherosclerosis. During this process, endothelium produces large amount of endothelin and small amount of nitric-oxide (NO) resulting in vasoconstriction and thrombogenesis.

Several studies suggest that endogenous competitive inhibitors of nitric oxide synthase (NOS) may play crucial role in the pathogenesis of endothelial dysfunction in coronary artery disease (CAD). These substances are asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) and N-monomethyl-arginine (MMA). Since clinical trials provided firm evidences that serum concentration of ADMA is approximately 10-fold higher than the concentration of MMA, in this study we investigated the response pattern of ADMA in patients who underwent coronary revascularisation.

2. AIMS OF THE STUDY

1. In this study we planned to follow up serum level of ADMA, L-arginine, symmetric dimethyl-arginine (SDMA) and L-ornithine in patients who underwent elective coronarography or elective percutan coronary intervention (PCI) with stent implantation.
2. Our aim was to measure serum concentration of the above mentioned biomarkers in patients who suffered from acute myocardial infarction (MI) with ST-segment elevation (STEMI). Furthermore, we examined the effect of stent implantation on the newly introduced arginine methylation index (Arg-MI).
3. Finally, based on earlier observations referring to different oxidative stress caused by coronary artery bypass graft surgery (CABG) during coronary revascularization, we investigated the response pattern of ADMA and its metabolites in patients who underwent on-pump or off-pump CABG operation.

3. DETERMINATION OF SERUM ADMA LEVELS IN PATIENTS WHO UNDERWENT ELECTIVE PERCUTAN CORONARY INTERVENTION AND STENT IMPLANTATION

3.1. Patients and methods

30 consecutive patients with CAD were hospitalized at the Heart Institute of the Clinical Centre, University of Pécs, Hungary for elective coronary angiography and PCI as it was required. 20 patients who underwent elective coronary angiography without CAD or PCI were included as control. Coronary angiography was performed because the non-invasive data suggested or proved coronary disease.

From the blood standard estimation of risk parameters of ischemic heart disease according to the current guidelines was performed for each patient on the day they were hospitalized. During the 24 hours before PCI or elective coronary angiography we drew blood from CAD patients and controls in order to determine ADMA, SDMA, L-arginine and L-ornithine levels. These parameters were then measured again less than 1 hour, 5 days and 30 days after performing the PCI or elective coronary angiography.

Blood samples for the measurement of the above mentioned biomarkers were centrifuged in half an hour (3 minutes, 3000 turns). Fasting plasma samples were stored at -70°C until analysis. Plasma L-arginine, SDMA, and ADMA were determined with liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) in collaboration with Institute of Clinical Pharmacology, University Hospital, Otto-von-Guericke University, Magdeburg.

Statistical analysis. Data are presented as mean value \pm SEM, with sample size (n) being indicated for each reported value. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. t-tests were used to compare coronary risk parameters of the stent group with control. Repeated measures ANOVA with intrasubject factor time (baseline, 1 h, 5 days and 30 days) and intersubject factor group (stent vs. control) was performed for L-arginine, ADMA, SDMA, and L-ornithine and L-arginine/ADMA ratio. Greenhouse-Geisser correction was used where necessary to account for non-sphericity of the data.

3.2. Results

At baseline, patients in the stent group had significantly elevated plasma concentrations of ADMA, SDMA and L-ornithine compared to the control group, whereas L-arginine plasma level and L-arginine/ADMA ratio were markedly decreased (Table I).

Table 1: Response pattern of ADMA-, L-arginine-, SDMA-, MMA-, L-ornithin-, L-arginine/ADMA ratio.

Parameter	Control group (n = 20)				Stent group (n = 30)			
	Baseline	1 hour	Day 5	Day 30	Baseline	1 hour	Day 5	Day 30
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-arginine ($\mu\text{M/l}$)	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-arginine/ ADMA ratio	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-ornithine ($\mu\text{M/l}$)	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

ADMA decreased dramatically immediately after stent placement and remained decreased even 30 days after PCI. In the control group ADMA increased throughout the observation period, even if the elevated ADMA levels of the stent group were not reached. The difference between the groups proved to be statistically significant ($F=12.8$, $p<0.0001$). The stent group showed a significant decrease of ADMA ($F=10.8$, $p<0.0001$). On the other hand, the control group showed a statistically significant increase of ADMA ($F=4.4$, $p=0.009$).

L-arginine levels in the stent group were low at baseline, but showed an increase after stent placement and remained elevated throughout 30 days. The control group had normal L-arginine plasma levels at baseline that increased 5 days after coronarography. Post-hoc ANOVAs with factor time showed significant increases of L-arginine in both groups ($F=6.7$, $p=0.001$ in the stent group, and $F=5.3$, $p=0.004$ in the control group).

The L-arginine/ADMA ratio increased in the stent group coming from a low baseline level, whereas in the control group the time course was similar to the L-arginine course. The

repeated measures ANOVA indicated a significant group by time interaction for the L-arginine/ADMA ratio ($F=7.1$, $p<0.001$).

SDMA appears to decrease in the stent group whereas SDMA appears to increase in the control group, especially 5 and 30 days after intervention. The time courses were significantly different (group by time interaction for SDMA $F 5.5$, $p=0.013$).

Finally, L-ornithine behaved similarly to ADMA (significant group by time interaction $F=12.5$, $p<0.0001$) with a significant increase in the control group ($F=28.3$, $p<0.0001$) and a significant decrease from baseline in the stent group ($F=9.1$, $p<0.0001$).

Moreover, ADMA showed a direct relationship to L-ornithine ($r=0.71$, $p=0.0001$) when pooling data pairs from all 4 time points.

3.3. Discussion

The present study provides evidences for the first time that restoration of coronary circulation by stent placement in patients with CAD induces a rapid and sustained decrease in the level of ADMA that is maintained during the 30 days follow-up period after stenting. Furthermore, L-ornithine shows a significant decrease after stent implantation. In contrast, the plasma concentration of L-arginine increases significantly contributing to a substantial rise of L-arginine/ADMA ratio that remains at this high level until the end of the study. This phenomenon may increase the activity of endothelial NOS which may restore the NO formation rates at physiological levels to promote the revascularization process. Clinically, the revascularization procedure improves the general condition, including cardiac output, ejection fraction and myocardial contractility as well as the short- and long-term outcomes.

In the control group, plasma levels of L-arginine were not correlated with L-ornithine, and the direct relationship of ADMA with L-ornithine was much weaker. This indicates that stent implementation presumably increases ADMA and L-ornithine transport into the cell whereas L-arginine transport out of the cell seems to be enhanced.

We showed no consistent changes in SDMA during the whole follow-up. Because SDMA is not metabolized by DDAH, the plasma levels of SDMA returned to initial value after 30 days, which could be associated with a non-significant decrease of L-ornithine plasma levels between 5 days and 30 days. A further explanation could be the decreased renal function due to the application of contrast medium during stent implantation leading to an increase of SDMA and the consecutive decrease of SDMA after 5 days.

Based on our data we suggest that in patients with CAD, stent placement may decrease the level of the new cardiovascular risk factor ADMA. We speculate that changes in CAT and in DDAH activity may be responsible for the observed effect.

4. EFFECTS OF STENT IMPLEMENTATION ON PLASMA LEVELS OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (STEMI)

4.1. Patients and methods

16 consecutive patients with ST-segment elevation acute MI admitted to the Heart Institute of Clinical Centre, University of Pécs, Hungary were included into the study. Admissions were made within 24 hours after the onset of acute MI. Coronary angiography was performed immediately after admission. Perfusion status of the infarct-related artery was assessed according to current recommendation. Patients with prior coronary artery bypass surgery, prior MI and PCI history were excluded.

From the blood chemistry standard estimation of risk parameters of ischemic heart disease was performed for each patient prior to coronarography. 24 patients with coronary heart disease who underwent PCI with stent placement but had no MI served as controls. Before PCI and at <1 hour, 5 days and 30 days after reperfusion blood samples were withdrawn for measurement of L-arginine, ADMA, SDMA, MMA and L-ornithine plasma levels.

Laboratory measurements and statistical analysis were performed as discussed before.

4.2. Results

At baseline ADMA and MMA were significantly lower, L-arginine significantly higher in the STEMI than in the control group, while no discernible difference could be detected between the two groups in SDMA (Table 2).

Table 2: Response pattern of ADMA-, L-arginine-, SDMA-, MMA-, L-ornithin-, L-arginine/ADMA ratio and Arg-MI in the control and the STEMI group.

	Baseline	< 1 h	Day 5	Day 30
Control group (n=24)				
ADMA (μM/l)	0.592±0.020 ^{xx}	0.538±0.020	0.526±0.020	0.536±0.020
L-arginine (μM/l)	29±4.0 ^{xxx}	48.6±4.7 ^{xxx}	57.5±5.4 ^{xx}	63.5±4.9 ^{xx}
L-arginine/ADMA ratio	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-ornithin (μM/l)	157.4±12.2 ^{xxx}	99.2±9.5 ^{xxx}	116.7±8.3 ^{xxx}	105.2±5.9 ^{xx}
STEMI group (n=16)				
ADMA (μM/l)	0.505±0.020	0.513±0.020	0.559±0.020	0.569±0.020
L-arginine (μM/l)	59±6.1	74.4±5.1	80.4±5.5	91±9.2
L-arginine/ADMA ratio	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-ornithin (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 $p < 0.001$

In the STEMI group there was an early increase in the ADMA values after stent placement and it remained elevated, while its serum concentration decreased in the control group after coronary angiography. Post-hoc ANOVAs revealed a significant intrasubject time effect in the control group ($F=10.75$, $p<0.0001$) and in the STEMI ($F=2.98$, $p<0.04$). The time-course of ADMA between the two groups was markedly different ($F=10.35$, $p<0.0001$).

L-arginine increased at about the same rate in both groups ($F=4.55$, $p<0.01$ and $F=6.71$, $p<0.001$ for the STEMI and control groups, respectively).

SDMA appeared to increase in the STEMI group, whereas it appeared to decrease in the control group, these changes proved to be the most pronounced at days 5 and 30 after PCI.

MMA responded in the STEMI group to stenting with an immediate rise followed by a steady decline to approach the initial value by the end of the study. By contrast, no consistent changes could be detected in the control group. The group by time interaction for MMA ($F=4.987$, $p<0.007$) and the intrasubject time effect in the STEMI group ($F=5.232$, $p<0.012$) proved to be significant.

After stenting there was a drop in Arg-MI but it regained its initial value by day 5 and increased further at a slow rate thereafter in patients with STEMI, these results proved to be statistically significant ($F=2.96$, $p<0.048$). Control patients did not have significant changes with time in Arg-MI ($F=1.49$, $p<0.22$). The intersubject time effect was significant ($F=4.41$, $p<0.05$).

The baseline values of l-arginine/ADMA ratio were higher in the STEMI as compared to those in the control group. In response to stent implementation this ratio rose rapidly within 1 hour and remained elevated later on in both groups. The increase of l-arginine/ADMA ratio over time reached statistical significance in the STEMI ($F=3.65$, $p<0.023$) and also in the control group ($F=8.25$, $p<0.0001$).

The initial values of l-ornithine levels were markedly depressed in STEMI patients relative to the controls and after a slight early decline it increased steadily until the end of the observational period ($F=14.97$, $p<0.0001$). In the control patients a sharp reduction occurred in L-ornithine soon after stenting and after the 5th day it declined progressively until the end of the study ($F=9.10$, $p<0.0001$). The time-courses of the two groups were significantly different (group by time interaction for L-ornithine $F=5.10$, $p<0.003$). Interestingly, significant positive correlation was found between ADMA and L-ornithine in the patients with STEMI and in control patients where this association proved to be particularly strong ($r=0.70$, $p<0.0001$).

4.3. Discussion

The present study demonstrated that there is a striking difference in the response of L-arginine, its methylated metabolites and L-ornithine to stenting between patients with or without STEMI. Namely, in patients without STEMI this intervention induced a prompt and sustained depression of ADMA, and L-ornithine with simultaneous increase of L-arginine, L-arginine/ADMA ratio and an inconsistent change in MMA. Arg-MI remained at the baseline value. This metabolic profile appeared to be compatible with improved endothelial function possible due to high-grade shear stress and to the related changes in the activity of cationic amino acid transporters and DDAH.

By contrast, STEMI patients responded to stent placement with an increase in L-arginine, ADMA, SDMA, MMA and L-ornithine, whereas there was an early fall of Arg-MI after stenting followed by a steady increase to reach its initial value. Our findings suggest that the ongoing deterioration of endothelial dysfunction in STEMI is not attenuated by stent implementation.

5. RESPONSE OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE LEVELS TO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

5.1. Patients and methods

Twenty consecutive patients with CAD admitted to the Heart Institute of Clinical Centre, University of Pécs, Hungary, who underwent elective CABG with CPB surgery and twenty-one patients with CAD admitted to the Department of Cardiac Surgery, Zala County Hospital, Hungary who underwent elective CABG with OPCAB surgery were included in the present study. Patients with preoperative poor left ventricular function, rhythm disturbances and anticipated concomitant interventions were excluded from the study.

The revascularization in the OPCAB group was performed on the beating heart using the Chase™ stabilizer (Chase Medical Inc., Dallas, USA). A standard CPB technique was used for the on-pump CABG group. The CPB circuit was composed of a roller pump (Sarns, USA) and a hollow fiber polypropylene oxygenator with an incorporated cardiotomy reservoir (Cobe Optima XP, Cobe Cardiovascular Inc., USA). All operations (CPB and OPCAB) were performed via midline sternotomy and pedicled left internal thoracic artery (LITA). Saphenous veins were used as bypass grafts. After pericardiotomy, a routine coronary sinus (CS) catheter (15 Fr., Medtronic DLP, Grand Rapids, MI, USA) was inserted into the right atrium through a small purse string. The tip of the catheter was guided with intraoperative TEE to the ostium of the coronary sinus.

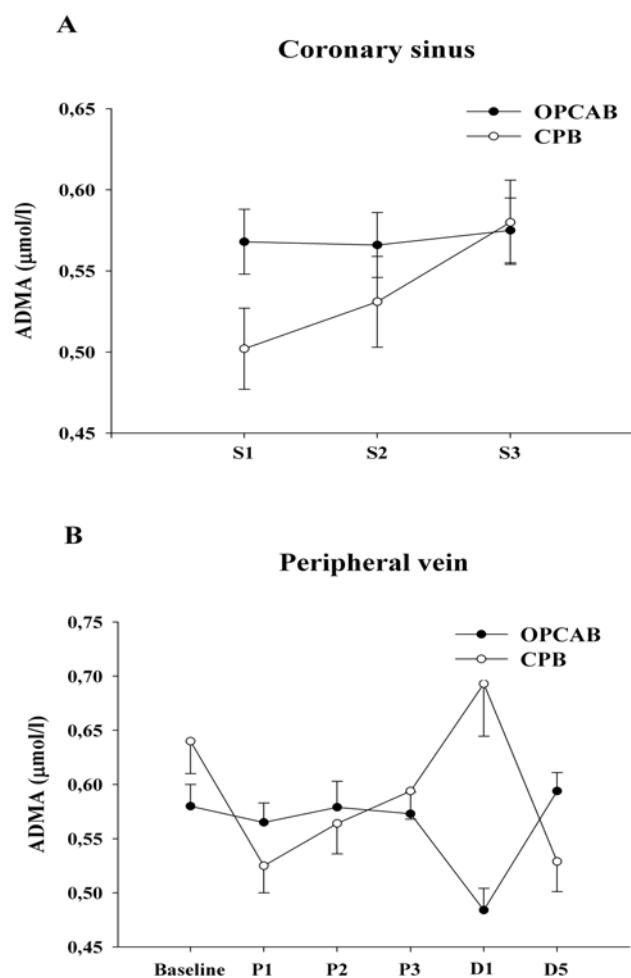
Blood samples for measurements of ADMA, SDMA and L-arginine were withdrawn from the CS and from peripheral vein immediately after the insertion of CS catheter (S1 and P1 respectively), immediately after the completion of the first distal anastomoses (S2 and P2 respectively), and immediately after completion of the last distal anastomoses (S3 and P3 respectively). In addition, before CABG surgery, on the first and fifth postoperative day (baseline, D1 and D5 respectively) blood was withdrawn from the peripheral vein to determine the above-mentioned parameters.

5.2. Results

There was no significant baseline difference in the peripheral plasma concentrations of ADMA between the CPB and OPCAB groups. In contrast, on the first postoperative day (D1), a significant increase of peripheral ADMA levels was observed in the PCB group, when compared to the OBCAB group of patients (0.693 ± 0.049 vs. 0.484 ± 0.024 ; $p < 0.001$). The time-course of ADMA, as measured from blood samples obtained from the peripheral vein proved to be markedly different between the two groups ($F=6.99$, $p < 0.002$). Intersubject analysis revealed similar significant difference in CS ADMA level between the two groups of patients ($F=6.991$, $p < 0.002$).

Based on the intraoperative (CS) samples, we did not observe a discernible increase of ADMA in the OPCAB group. In contrast, the corresponding intraoperative CS levels of ADMA showed a significant elevation in the CPB group ($F=0.416$, $p<0.685$ and $F=14.751$, $p<0.001$ for OPCAB and CPB groups, respectively). Similarly, a significant increase of ADMA was observed in the peripheral blood during CPB, while during OPCAB, ADMA remained largely unchanged. On the first postoperative day (D1) we observed a dramatic drop of ADMA levels in the peripheral blood of the OPCAB patients: these levels returned to the initial, baseline level by the end of the study (D5). In contrast, there was a massive increase of ADMA in the peripheral blood of the CPB patients, with ADMA levels subsequently decreasing below baseline level by the fifth postoperative day (Figure 1 A and B).

Figure 1. Serum level of ADMA in the coronary sinus and in the peripheral vein in patients undergoing coronary bypass surgery



OPCAB group exhibited a significant increase of L-arginine, both in plasma from CS and from peripheral vein. In the CPB group, however, a significant intraoperative increase of L-arginine was found in the peripheral blood, with a subsequent, further elevation until the end of the study (D5). In the OPCAB group a considerable decrease of L-arginine was

observed on the first postoperative day (D1), which was followed by a steady increase towards baseline values by the fifth postoperative day (D5).

The L-arginine/ADMA ratios were significantly higher in the OPCAB group at baseline and on the first postoperative day, as compared to the CPB group (178.29 ± 11.56 vs. 136.28 ± 13.72 at baseline and 129.43 ± 7.08 vs. 106.8 ± 6.9 and on the first postoperative day for OPCAB and CPB groups respectively). Similarly, significant differences were observed between the two groups when S1 and S3 values were compared. The L-arginine/ADMA ratio in the peripheral blood samples exhibited a continuous, slight decrease until the first postoperative day (D1) in both groups. Thereafter, a pronounced increase was observed on the fifth postoperative day (D5) ($F=10.09$, $p<0.001$ and $F=8.931$, $p<0.001$ for the OPCAB and CPB groups, respectively).

SDMA appeared to be significantly elevated in the OPCAB group compared to CPB group, both in the coronary sinus and in peripheral blood samples, but SDMA levels increased by a comparable extent in both groups.

5.3. Discussion

According to our examination the response pattern of asymmetric dimethyl-arginine to coronary bypass operation has revealed significant differences between the two surgical methods. Although extracorporeal circulation is a safe and effective way of revascularisation, many complications can occur. According to our experiences, systemic inflammation generated by extracorporeal circulation seems to be the major cause of these harmful effects. Activation of polymorphonuclear cells in response to cardiopulmonary bypass facilitates the production of reactive free radicals and expression of adhesion molecules, leading to a direct relationship between inflammatory cells and endothelial cells. Finally, this process attenuates tissue damage and vascular dysfunction.

7. SUMMARY OF NOVEL FINDINGS

1. We have first highlighted that stent implantation causes dramatic and rapid decrease in serum concentration of the new cardiovascular risk factor asymmetric dimethyl-arginine during elective percutan coronary intervention. ADMA remained decreased until the end of the study independently the type of the stent.
2. We found that ADMA, SDMA and L-ornithine levels increased significantly in the control group after elective coronary angiography possibly due to the altered vascular shear stress caused by the contrast agent used during the examination.
3. We pointed out, that elective percutan coronary intervention with stent placement caused a rapid and long-lasting decrease in the serum concentration of ADMA, SDMA and L-ornithine, in contrast significantly increased the serum level of L-arginine and L-arginine/ADMA ratio.
4. We demonstrated that there is a significant difference between the the above mentioned biomarkers to stent placement in patients with STEMI and in control patients also.
5. We revealed that serum levels of ADMA, SDMA, L-arginine, MMA and L-ornithine rise significantly in patients with acute myocardial infarction and ST- segment elevation.
6. Finally, we found evidence for the first time that there is significant difference in the serum concentration of asymmetric dimethyl-arginine during on-pump vs. off-pump CABG surgery, due to different oxidative stress. In contrast, there was no significant difference between the samples from coronary sinus and peripheral vein. In conclusion, we believe that this response pattern due to systemic inflammation generated by extracorporeal circulation.

8. PUBLICATIONS

8.1. Full papers related to the thesis

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. Supporting publications

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**

Cumulative Impact Factor : 48.951

8.2. Abstracts

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., Hejjet L., Kovács P., Bauer M., Németh Á., Faludi B., Thuróczy Gy., Hernádi I.: Nyitott szívűtétek során elszenevedett 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)

Hejjet 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 elszenevedett 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., Hejjet L., Bauer M., Németh Á., Kovács P., Jakab A., Thuróczy G., Papp L.: Új módzser 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., Hejjet 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., Hejjet 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., Hejjet 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., Hejjet 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., Győri 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. Hejjet, 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 Suupl.* 2010 A/ 86859

8.3. Presentations

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 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. ACKNOWLEDGEMENTS

I would like acknowledge to Professor Endre Sulyok, Professor Lajos Papp and Professor Erzsébet Róth for their great help and support. I am also thankful to Attila Cziráki, Sándor Szabados and Professor Lóránd Kellényi. I would like to mention my colleagues László Hejmel, Ádám Németh and Zsófia Lenkey who deemed me worthy for support and contributed with co-operation, experience and information. I am thankful to all other colleagues of the Heart Institute, especially of the Department of Cardiology for their continuous support.