

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

**A SERDÜLŐKORI HYPERTONIA CÉLSZERV-KÁROSODÁSAIT BEFOLYÁSOLÓ
TÉNYEZŐK KLINIKAI VIZSGÁLATA**

Írta

**Dr. Katona Éva Melitta
DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika**

Témavezetők

**Prof. dr. Fülesdi Béla egyetemi tanár
DE OEC Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék**

**Dr. Páll Dénes egyetemi adjunktus
DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika**

Debrecen, 2007.

TARTALOMJEGYZÉK

I. BEVEZETÉS	3
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
1. A nitrogén monoxid termelődése, hatásai, befolyásoló tényezői	8
2. Az endothelin keletkezése és biológiai hatásai	10
3. A nitrogén monoxid - endothelin rendszer és a hypertonia kapcsolata	12
4. A NO - endothelin egyensúly felbomlásának klinikai megnyilvánulásai	16
5. Az ACE gén, a vérnyomás, és a célszerv-károsodások közötti kapcsolat	18
III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	20
1. A Debrecen Hypertension Study populációja	20
2. A jelen vizsgálatba bevont fiatalok kiválasztása	21
3. Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatok csoportosítása	22
4. Módszerek	23
A. Vérnyomásmérés	23
B. Ultrahangos diagnosztikai módszerek	24
C. Laboratóriumi vizsgálatok	26
D. A statisztikai értékelés módszerei	27
IV. EREDMÉNYEK	28
1. A vizsgált fiatalok klinikai és laboratóriumi jellemzői	28
2. A hypertoniás fiatalok NOx és ET-1 szintje	30
3. A NOx és az ET-1 plazma koncentrációk korrelációja serdülőkorban	32
4. A NOx és az ET-1 illetve a vérnyomás korrelációja serdülőkorban	33
5. A célszerv-károsodások kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata...	35
6. A serdülők nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebességének és cerebrovascularis reaktivitásának a vizsgálata	38
7. Az endotheliális faktorok és a nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebesség közötti kapcsolat	42
8. Az ACE gén polymorphismus és a célszerv-károsodások súlyossága közötti összefüggés vizsgálata	44
V. MEGBESZÉLÉS	47
1. A NO és az ET-1 szerepe a serdülőkori hypertoniában	47
2. A NO / ET-1 rendszer és a carotis IMT illetve a LVMI közötti kapcsolat	48
3. A NO / ET-1 rendszer és az agyi erek áramlási sebessége illetve vasoreaktivitása közötti kapcsolat	49
4. Az ACE gén polymorphismus és az IMT illetve a LVMI közötti kapcsolat	52
VI. ÖSSZEFOGLALÁS, MEGÁLLAPÍTÁSOK	55
VII. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	56
VIII. IRODALOMJEGYZÉK	57
1. A hivatkozott közlemények jegyzéke	57
2. A saját közlemények jegyzéke	73
IX. TÁRGYSZAVAK	77
X. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	78

I. BEVEZETÉS

Hazánkban a cardio- és cerebrovascularis morbiditást és mortalitást jellemző adatok - szemben az Európai Unió országaiban megfigyelhető pozitív változásokkal - rendkívül kedvezőtlen képet mutatnak [1]. Az utóbbi években ugyan megfigyelhető minimális javulás, de a halálesetek több mint 50%-a jelenleg is szív és érrendszer eredetű, illetve a cerebrovascularis betegségek incidenciáját tekintve világviszonylatban a második helyen állunk. A helyzetet súlyosbítja, hogy a megbetegedések manifesztációjára jellemző átlagéletkor mindkét nemből egyre fiatalabb korcsoport felé tolódott el [1]. Magyarországon a cardio- és cerebrovascularis megbetegedések által okozott korai halálozás az utóbbi években egyértelműen nőtt [1].

A kórképek egy csoportjában - elsősorban a cerebrovascularis betegségek vonatkozásában - az akut szakban nem rendelkezünk hatékony, oki kezelési móddal [2]. E tényezők aláhúzzák a szív és érrendszeri rizikófaktorok és megbetegedések megelőzésének jelentőségét. Az Egyesült Államokban évtizedekkel ezelőtt felismerték a prevenció programok szükségességét: az elmúlt 30 évben a stroke gyakorisága 60%-kal, a coronaria betegségé 50%-kal csökkent [3]. A hipertónia a cardio- és cerebrovascularis betegségek egyik legfontosabb, független rizikófaktora [3]. A vérnyomás és a mortalitás összefüggése kvantitatív: a magasabb tensio rosszabb prognózist jelent [4]. Az egyén számára mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás emelkedése növeli a szív és érrendszeri mortalitás veszélyét [5]. Ugyanakkor a hipertónia megfelelő kezelésével a stroke kockázata 38-42%-kal, a myocardialis infarctusok száma 14-16%-kal csökkenthető [5].

Hazai szerzők felmérése szerint a felnőtt populáció kb. 25%-a hypertóniás [6], ezek 35%-a nem tud magasvérnyomás-betegségéről [7], ami szintén a szűrőprogramok szükségességét húzza alá.

Irodalmi adatok bizonyítják, hogy a magasvérnyomás-betegség - noha a klinikai tünetek manifesztációja általában a felnőttkorra tehető - gyakran már a serdülőkorban kialakul [8], és számos esetben már ebben az életkorban is igazolni lehet a célszerv-károsodások jelenlétét [9, 10]. A serdülőkori hypertonia prevalenciája nem túl magas - irodalmi adatok szerint kb. 1-2 % [11, 12] - a korai felismerés és a megfelelő kezelés mégis nagy jelentőségű. Egyértelmű adatok bizonyítják, hogy a serdülőkori vérnyomásértékek prediktívek a felnőttkori magas vérnyomás vonatkozásában [13-15].

A másodlagos célszerv-károsodások kialakulásának megelőzése, vagy legalább progressziójának gátlása szempontjából - a szív és érrendszer mellett - alapvető fontosságú az agyi érrendszer. A magasvérnyomás-betegségben szenvedők esetén a nagyerek atheroscleroticus [16-18] elváltozásai mellett az agy arterioláinak funkciózavarát is kimutatták [19]. A nagyerek károsodása szempontjából több megfigyelés is arra utal, hogy az artéria carotisokban mért intima-media vastagság felnőttkorban alkalmas az atheroscleroticus folyamat progressziójának jellemzésére, és jól korrelál a magasvérnyomás-betegség és az egyéb rizikófaktorok súlyosságával [16-18].

A nagyerek elváltozásai mellett a hypertóniás betegeken az agyi arteriolák funkciózavarát is kimutatták [19-21]. Feltételezhető, hogy az agy arterioláinak megváltozott reaktivitásáért az ér fal/lumen arányának megváltozása [22] mellett az endothel-függő relaxáció zavara [23] tehető felelőssé. A korábbi vazoreaktivitás-tesztek igazolták, hogy az agyi arteriolák magasvérnyomás-betegség miatt

károsodott reakciókészsége megfelelő antihypertensív kezelés mellett normalizálódhat [24].

Évtizedek óta bizonyított, hogy a felnőttkorban manifesztálódó primer hypertonia kialakulásában az endothel dysfunctio, a nitrogén-monoxid (NO) és az endothelin (ET) egyensúlyának megváltozása jelentős szerepet tölt be. Az irodalmat áttekintve nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy a serdülőkori primer hypertonia kialakulásában és fenntartásában milyen szerepük van a fenti tényezőknél.

Korábban igazolták, hogy felnőttkori hypertonia esetén az intima-media vastagság megnő, illetve az agyi erek reaktivitása is megváltozik. A serdülőkort érintő hasonló eredmények vizsgálatunk megkezdésének időpontjáig nem álltak rendelkezésre.

A korábbi vizsgálati eredmények ellentmondóak voltak az angiotenzin-convertáló-enzim gén DD genotípusa és a hypertonia [25], illetve a célszerv-károsodások (bal kamra hypertrophia [25], intima-media megvastagodás [17] közötti összefüggés vonatkozásában [26, 27].

Munkacsoportunk korábban igazolta, hogy már serdülőkori hypertoniában is kimutatható az arteria carotisok intima-media vastagságának és a szívizom bal kamrai izomtömeg indexének növekedése. A további vizsgálatok során arra törekedtünk, hogy megvizsgáljuk, az irodalmi adatokból ismert, a hypertonia kialakulásában szerepet játszó faktorok közül melyek tehetők felelőssé az agyi erekben és a szívizomzatban kimutatható célszerv-károsodások létrejöttéért.

Munkánk során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Hogyan változik a nitrogén monoxid és az endothelin szint serdülőkori hipertóniában?
2. Kimutatható-e korreláció a plazma nitrogén monoxid (NOx) és endothelin-1 (ET-1) szintjei között?
3. Korrelál-e serdülőkorban a plazma NOx és ET-1 koncentrációja a vérnyomás értékekkel?
4. Milyen tényezők játszanak szerepet a célszerv-károsodások (az artéria carotis intima-media vastagság, valamint a bal kamrai izomtömeg index) kialakulásában? Szerepet játszik-e a folyamatban a NOx és az ET1?
5. Miként alakul a serdülőkori hipertóniások nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebessége? Hogyan változik a hipertóniás fiatalok cerebrovascularis reaktivitása vazodilatátor illetve vazokonstriktor stimulusra?
6. Kimutatható-e kapcsolat az endotheliális faktorok és a nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebesség között? Észlelhető-e kapcsolat a NOx / ET-1 és az agyi erek CO₂-dal szembeni vazoreaktivitása között?
7. Tapasztalható-e összefüggés az ACE gén polimorphismus és a célszerv-károsodások súlyossága között serdülőkori hipertóniás betegek esetén?

II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az elmúlt évtizedek kutatási eredményei igazolták, hogy az endothelium kulcsszerepet tölt be az erek homeosztázisában. Az egészséges endothelium funkcióit [28] és a hozzájuk kapcsolódó endotheliális mediátor anyagokat az **1. táblázatban** foglaljuk össze.

1. táblázat: Az endotheliumhoz köthető funkciók és mediátoraik

Endothel funkció	Mediátor
Vasoregulatio	Nitrogén monoxid Endotheliumhoz kötött hyperpolarizáló faktor (EDHF) Prostaglandin I2 (PGI2) Endothelin-1 (ET-1) Angiotensin-II (AT-II) Thromboxan A2 (TXA2)
Coagulatio	Prostaglandin I2 (PGI2) Thromboxan A2 (TXA2) von Willebrand faktor (vWF) Fibrinogén Thrombomodulin Szöveti faktor (TF)
Fibrinolysis	Szöveti plasminogen aktivátor (t-PA) Plasminogen aktivátor-inhibitor (PAI-1)
Gyulladásos folyamatok szabályozása	P- és E- szelektin
Erythrocyta adherencia	Integrinek
Permeabilitás fenntartása	Glikációs végtermék receptorok (RAGE)
Angiogenesis elősegítése	Vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) Thrombocyta eredetű növekedési faktor (PDGF) Szöveti növekedési faktor-beta (TGF-beta)

Az endotheliumnak az értónus szabályozásában betöltött szerepére először Furchgott és Zawadzki hívta fel a figyelmet [29]. Megfigyelték, hogy a norepinephrinnel előkezelt aortafal-szegmentumot az acetil-kolin csak akkor tudja ellazítani, ha az endothelium szerkezeti és funkcionális egysége megtartott. Az acetil-kolin hatására az endotheliumból felszabaduló anyagot endotheliumhoz kötött relaxáló faktornak (EDRF) nevezték el, melyről csak később igazolódott, hogy kémiai struktúráját tekintve a nitrogén monoxiddal azonos. Az érfal tónusát ellenkező irányban befolyásoló endothelint 1988-ban Yanagisawa izolálta, aki később bizonyította azt is, hogy bolusban alkalmazva tartósan emelkedett vérnyomást okoz [30]. Az elmúlt két évtizedben számos közleményben vetették fel a nitrogén monoxid - endothelin rendszer megváltozott egyensúlyának pathogenetikai szerepét hypertóniában és egyéb vascularis betegségben.

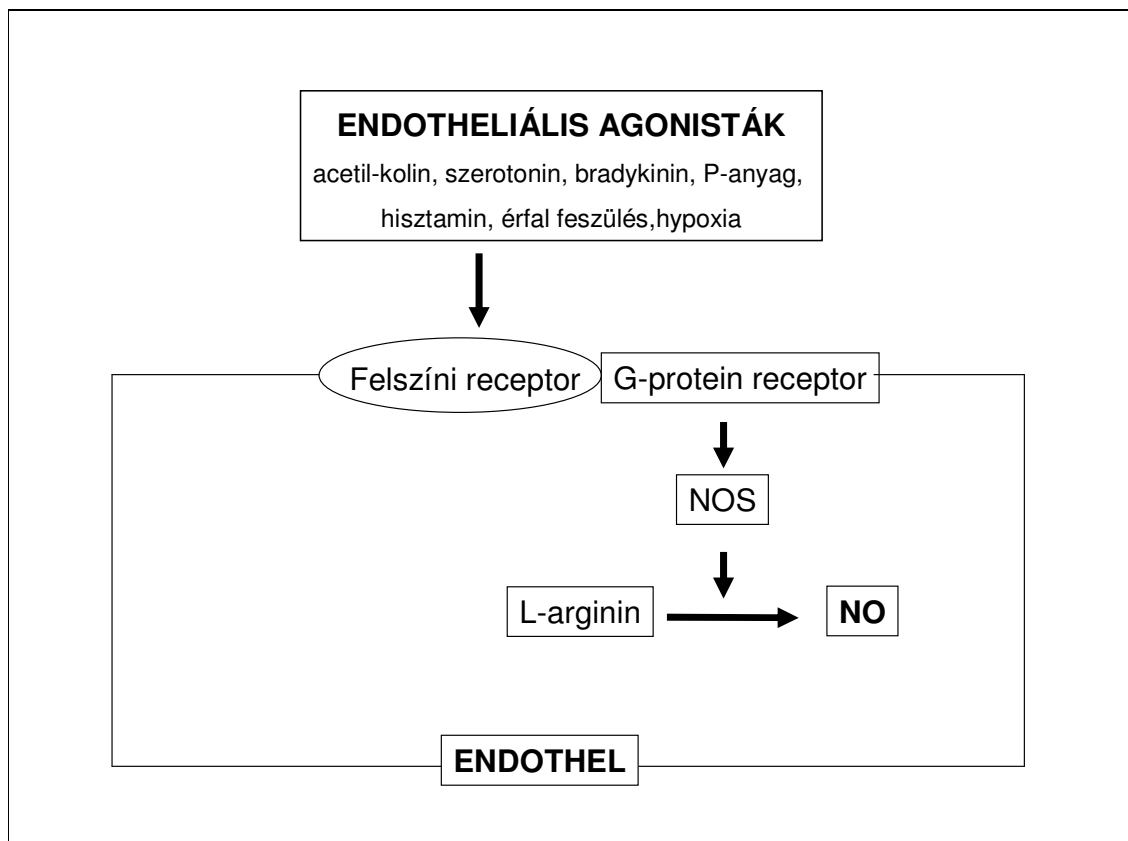
Az alábbiakban a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján összefoglaljuk a nitrogén monoxid és az endothelin szerepét a magasvérnyomás-betegség kialakulásában, és igyekszünk választ keresni arra a kérdésre, hogy van-e kapcsolat az endothelium megváltozott funkciója és a hypertóniás célszerv-károsodások súlyossága között.

1. A nitrogén monoxid termelődése, hatásai, befolyásoló tényezők

A nitrogén monoxid L-argininből keletkezik a nitrogén-oxid-szintáz (NOS) hatására úgy, hogy az átalakulás végterméke a NO és az L-citrullin. A szervezetben jelenleg 3 NOS izoenzim ismert: a.) A neuronális (NOS-I) a neuronokban található. b.) Az ún. indukálható NOS (iNOS, NOS-II) a citokinek és a leucotriének indukciós hatására aktiválódik, többek között szívelégtelenségben szenvedő betegek vázizom sejtjeiben [31]. A reakció eredményeképpen, az elhúzódó termelődés következtében

tartósan nagy mennyiségű NO keletkezik. A hatására létrejövő vasodilatatio nagy valószínűséggel szerepet játszik a sepsisben és septikus shockban létrejövő haemodinamikai változásokban is. c.) A NOS III vagy eNOS hatására az endotheliumban folyamatosan termelődik egy bizonyos mennyiségű NO. Kísérletes vizsgálatok eredményei és humán tanulmányok szerint az erek nyugalmi tónusának meghatározásáért elsősorban a NO felelős [32], de több olyan faktort is ismerünk, melyek a bazális tónust módosíthatják. Többek között ilyen az érfal feszülése [33], az endothelin [34], az angiotensin-II [35], valamint a prostaciklinek [36]. A NOS aktiválódását általában valamilyen, ún. endothelium-agonista inger indítja el, amely a felszíni receptorokhoz kötődve aktiválja a G-proteinhez kötött intracelluláris jelátviteli rendszert (1. ábra).

1. ábra: A nitrogén-oxid-szintáz aktiválódásának folyamata



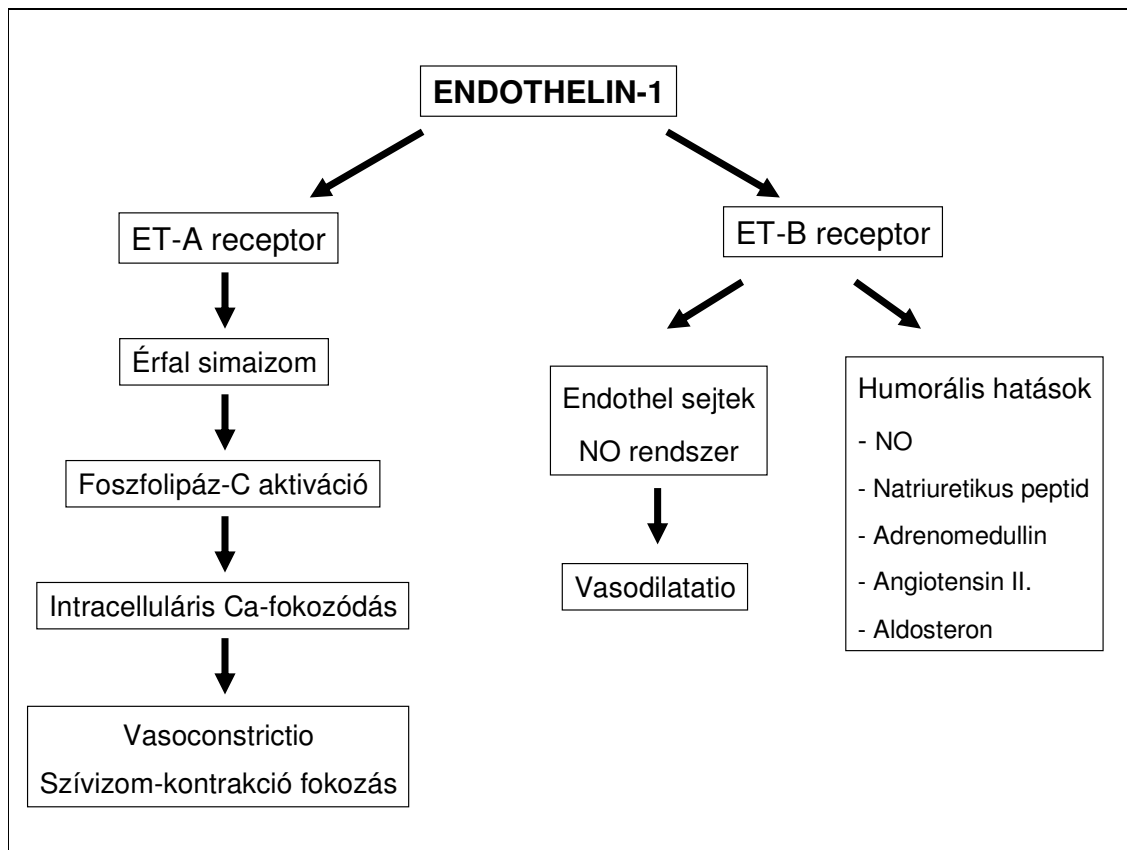
Az enzimek megfelelő működéséhez jelenlegi ismereteink szerint számos szubsztrátumnak (NADP, Ca-calmodulin komplex és tetrahydrobiopterin) is rendelkezésre kell állni. Az endothelium felszíni receptorainak ingerlésével induló komplex jelátviteli rendszerben a NO keletkezéséig számos olyan elváltozás valószínűsíthető, melyek - legalábbis részben - a magasvérnyomás-betegség kialakulásának és tartós fennállásának a magyarázatául szolgálhatnak.

2. Az endothelin keletkezése és biológiai hatásai

Az endothelinnek jelenlegi ismereteink szerint 3 izoformja van. A humán szervezetben az endothelialis diszfunkció szempontjából az 1-es számú isoform, az endothelin-1 (ET-1) jelentős, ezért részleteiben ennek tárgyalására szorítkozunk.

Az endothelin-1 huszonegy aminosavból álló peptid molekula, amely az endotheliumban a pro-endothelin nevű prekursorból keletkezik három lépésben. Az endothelin-1 hatásait két receptor típuson fejtheti ki, melyeket a **2. sz. ábrán** foglaltunk össze.

2. ábra: Az endothelin biológiai hatásai



Az ún. A-receptor a simaizomzatban a foszfolipáz-C aktiválása és az intracelluláris calcium-szint növelése révén az érfali simaizom illetve a fibroblastok proliferációját eredményezi, valamint vasoconstrictiót okoz. Vannak olyan feltételezések is, melyek szerint az érösszehúzó hatás nem is az ET-1- ET-A receptor komplex közvetlen következménye, hanem a NO/endothelin-1 arány megváltozása következtében alakul ki [37]. Az endothelin-B receptor az endothel sejteken - a NO rendszeren keresztül - vasodilatatiót okoz. Farmakológiai alapon feltételezhető, hogy az érfali simaizmokon is expresszálódik egy ún. endothelin-B2 receptor altípus, amely vasoconstrictiót okoz. Mindezek mellett megemlíthető, hogy az ET-1 további hatása humorális anyagok (mediátorok, hormonok) felszabadításával kapcsolatos, amelyet az ET-B receptorra kifejtett hatásnak

tulajdonítanak [38]. Önmagában az ET-A receptor blokádjá nem elegendő az endothelin által okozott vasoconstrictio kivédésére, ahhoz az ET-B receptor befolyásolása is szükséges [39]. Az endothelin-B receptor a NO felszabadulást serkenti. A komplex szabályozásra jellemző, hogy az így keletkezett NO gátolja az endothelin termelődését. Ugyanakkor az ET-B receptor ingerülete a NO termelődés serkentése mellett a prepro ET-1 gén regulációja útján fokozza az endogén ET-1 termelődését is.

3. A nitrogén monoxid - endothelin rendszer és a hypertonia kapcsolata

Az a tény, hogy a NO-endothelin rendszerben többszörös, egymást a receptor rendszereken serkentő és gátló hatások figyelhetők meg, arra utal, hogy egészséges, nem hypertoniás személyekben a két említett endothelialis faktor között egyensúlyi állapot áll fenn, amely a vasodilatatív és a vasoconstrictív ingerek egymást ellensúlyozó hatásával jellemezhető. Jelenleg egyre több adat szól amellett, hogy a hypertonia mellett számtalan egyéb kórállapotban - egyebek között hypercholesterinaemiában, diabetes mellitus-ban is - indokolt endothel diszfunkcióról, mint az ereket károsító közös kórélettani folyamat által okozott szindrómáról beszélni [40-43]. A folyamat közös jellemzője az endothelium-függő relaxáció zavara és ennek következtében a vasoconstrictiós folyamatok túlsúlyba kerülése [36]. Egészséges emberben a bazális NO termelés alapvetően meghatározza az erek tónusát. A feltételezések szerint különböző érkárosodással jellemezhető állapotokban a bazális vazodilatációs tónus csökkenése okozza a vasoconstrictió túlsúlyát [44]. A továbbiakban azokat a - mai ismereteink szerint - elsődlegesnek tartott tényezőket foglaljuk össze, amelyek hypertoniában hozzájárulhatnak az egyensúly felborulásához. A lehetséges okokat a **2. táblázat**ban foglaltuk össze.

A hypertonia hátterében feltételezett legfontosabb három pathomechanizmus a NO szintézis zavara, a biológiai aktivitás csökkenése / fokozott degradáció és a NO termelést befolyásoló egyéb faktorok szerepe.

2. táblázat A NO aktivitás csökkenését magyarázó eltérések hypertóniában

Hatás	Ok
A NO szintézis zavara	<ul style="list-style-type: none"> • Nem áll rendelkezésre elegendő szubsztrátum (L-arginin) a képződéshez • A G-protein receptor zavara • A receptorról a sejtbe történő jelátvitel zavara
A biológiai aktivitás csökkenése / fokozott degradáció	<ul style="list-style-type: none"> • Super-oxid anionok hatása
A NO termelést befolyásoló egyéb faktorok	<ul style="list-style-type: none"> • Ciklooxygenáz • Endothelin • Ösztadiol • Érfal feszülés (shear stress)

A NO szintézis zavarát illetően, az egyik elméletben lehetséges magyarázat, hogy a szubsztrátum (L-arginin) korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre. Egészséges személyekben igazolták, hogy L-arginin infúzió javítja az endothel-függő relaxációt [45]. Hasonló jelenséget figyeltek meg hypercholesterinaemiában és atherosclerosisban is [46]. Ugyanakkor a hypertóniás betegeknek adott L-arginin nem javította az endothel-függő relaxációt [47], ami arra utal, hogy magasvérnyomás-betegségben nem a szubsztrátum hiánya az elsődleges probléma. Olyan feltételezések is voltak, hogy az átlagosnál nagyobb mennyiségű só-bevitel azáltal okoz hypertóniát, hogy gátolja az L-arginin endothelialis transzportját [48]. Felmerült az is, hogy az endothelium-agonisták hatása és a NOS aktiválás közötti

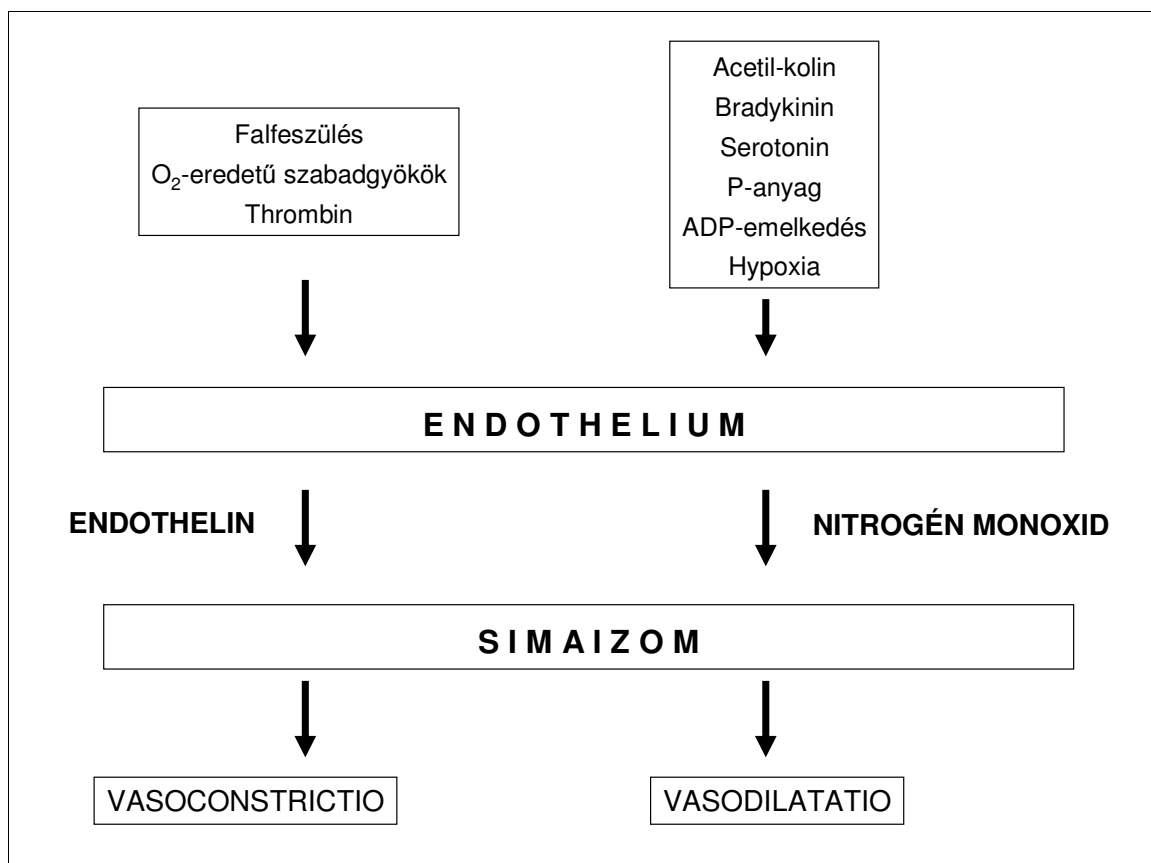
többlépcsős folyamat valamelyik lépésében bekövetkező molekuláris defektus lehet a felelős, amint azt atherosclerosisban leírták [49]. Ezt a mechanizmust hipertóniában szintén nem tudták megerősíteni [50]. A harmadik lehetséges magyarázat a jelátvitel zavara a G-protein receptorról az intracelluláris molekuláris struktúrák (NOS) felé. Az eddigi vizsgálatok azonban a G-protein-intracelluláris szignálátadás zavara ellen szólnak [45]. Ugyanakkor azt sikerült igazolni, hogy a NOS aktivációjának az acetilkolin - muszkarin receptor - G-protein - foszfo-inozitol útja hipertóniás betegekben károsodott [51].

A NO csökkent biológiai hatásának másik lehetséges magyarázata a fokozott bomlás, amelyért döntően a superoxid ionok felelősek. E pathomechanizmus oki szerepe azonban a jelenleg rendelkezésre álló adatok szerint nem valószínű, mivel a superoxid-képződés blokkolását követően az endothelhez kötött vasodilatatio érdemlegesen nem változik [52].

A következő, a NO biológiai hatását jelentősen befolyásoló tényező az egyéb endothelialis faktorok (ciklooxygenáz, endothelin, oestradiol, falfeszülés) szerepe. Humán vizsgálatok során igazolódott, hogy a ciklooxygenázt gátló indomethacin az erek vasodilatációs készségét fokozza [47]. Másik oldalról szemlélve ez azt is jelenti, hogy a ciklooxygenáz által termelt prostanoidoknak minden bizonnyal vasoconstrictor hatásuk lehet, hiszen a ciklooxygenáz gátlása, a rendelkezésre álló NO mennyiséget növeli [53]. Az endothelin és a NO kapcsolatáról már korábban szoltunk. Az oestradiol NO-val kapcsolatos biológiai szerepére először az a megfigyelés hívta fel a figyelmet, hogy a basalis NO felszabadulás férfiakban alacsonyabb, mint nőkben [54]. Kapcsolat van a keringő oestradiol szint, valamint a NO felszabadulása között, mely utóbbi menstruációs ciklusfüggő ingadozást is mutat [55]. Az is igazolódott, hogy az oestradiol fokozza az eNOS expresszióját és ezáltal az erek dilatációját

okozza [54]. Állatkísérletes adatokból ismert, hogy a falfeszülés endotheliális mediátorok felszabadulásához vezet [33]. Humán vizsgálatok igazolták, hogy atherosclerosisban az endothelium-függő vazodilatációt okozó hatás károsodik [56], melynek hátterében - legalábbis részben - a NO szintézis csökkenése áll [57]. Feltételezik, hogy hipertóniában a NO aktivitás csökkenésének következtében károsodik a vazodilatáció [41]. A két legfontosabb endotheliális faktornak az érfal simaizomzatára kifejtett hatását vázlatosan a **3. ábra** szemlélteti.

3. ábra: A NO-endothelin egyensúly szerepe az érfalak constrictiójában és dilatációjában.



4. A NO - endothelin egyensúly felbomlásának klinikai megnyilvánulásai

Számos olyan élettani és kórélettani folyamat ismert, melyben az erek endothelium függő relaxációja zavart szenved. A hipertonia [40] mellett ide sorolható a diabetes mellitus [43], a hypercholesterinaemia [42], a krónikus dohányzás [58] és az életkor előrehaladtával [59] megfigyelhető endotheliális diszfunkció is. Valamennyi esetben a relaxáció zavara miatt a vasoconstrictor hatású endothelin kerül előtérbe, amely a későbbiekben az erek morfológiai elváltozását is eredményezi.

Állatkísérletekben és humán vizsgálatokban egyaránt kimutatták az erek endothel-függő relaxációjának zavarát mind a nagyerekben, mind pedig a rezisztencia-erekben [40]. A középnagy artériák vonatkozásában kezdetben az erek intima-rétegének megvastagodását eredményezi az endothelium-függő vasodilatatio csökkenése. A háttérben több szerző nem elsősorban a NO szint csökkenését, hanem inkább az endothelin-1 aktivitás fokozódását teszi felelőssé [24]. Az elváltozást a coronariák mellett az agyat ellátó artéria carotis communisokban is kimutatták [60]. Ez utóbbi esetben nem invazív módszerekkel (pl. B-mód ultrahang) az intima-media vastagsága mérhető, ami a későbbiekben a folyamat progressziójának követését is lehetővé teszi [61].

A rezisztencia-erek tónusának fokozódása a perifériás érellenállás növekedéséhez vezet, amely hipertóniás betegeken egyértelműen kimutatható [62]. A relaxációs zavar érintheti a periféria ereit is: az artéria brachialis endothelium-függő relaxációjának zavara hyperhomocysteinaemiában igazolt [63].

A rezisztencia-erek vonatkozásában a hipertóniás célszerv-károsodások egyik legjobban vizsgált területe az agy arterioláinak funkciója, illetve ezek összefüggése a NO-endothelin rendszer egyensúlyzavarával. Hipertóniás betegeken több szerző is beszámolt az agyi rezisztencia-arteriolák hypo-vagy

hypercapniás stimulusra adott csökkent válaszreakciójáról [21] [20]. Hosszú távon a csökkent cerebrovascularis reaktivitás jelentősége rendkívül nagy, mivel a károsodott válaszkészségű betegekben az ischaemiás agyi károsodások kialakulásának valószínűsége nagyobb [64]. Igazolt ugyanakkor az is, hogy a folyamat korai felismerésével és megfelelő antihypertensiv kezeléssel a károsodott vasoreaktivitás helyreállítható [24]. Humán vizsgálatokban a NO aktivitás csökkenésével járó hyperhomocysteinaemia esetén az agyi rezisztencia-erek csökkent reaktivitása figyelhető meg, mely az endotheliális NO-szintáz szubsztrátumának, az L-argininnek adásával felfüggeszthető [65, 66]. A középkorúak és az idősek magasvérnyomás-betegsége esetén kimutatható csökkent vasoreaktivitás fiatal hypertóniásokon még nem észlelhető, mely arra utal, hogy a kóros érreakció kialakulásához tartós expozíció szükséges [67]. Figyelemreméltó, hogy míg a középnagy erekben az intima-media megvastagodásáért elsősorban az endothelin szerepe a meghatározó, addig az agyi arteriolák reaktivitásában szerepe alárendelt a NO-hoz képest [68].

A vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy hypertóniában az atheroscleroticus folyamat első lépése az endotheliális diszfunkció [69]. A nem megfelelően kezelt magasvérnyomás-betegség számottevő szerepet tölt be a folyamat súlyosabbá válásában [70]. Igazolt, hogy a hypertonia mellett az atherosclerosis egyéb rizikófaktora (hypercholesterinaemia, dohányzás és diabetes mellitus) is okoznak endothelium-függő relaxációs zavart, amely hatások az atherosclerosis kialakulása és annak további progressziója szempontjából additív jellegűek [71]. A rizikófaktorok hatékony kezelésével az endothelium funkciója helyreállítható, a cardiovascularis mortalitás csökkenthető [72]. Ugyanakkor manifeszt szív és érrendszeri megbetegedésekben az endothel diszfunkció állandósul [66].

A nitrogén monoxid - endothelin rendszer hypertóniában megfigyelhető egyensúlyzavara nemcsak a magasvérnyomás-betegséget részben magyarázni képes kórélettani folyamat, hanem az atherosclerosis megelőzését célzó fontos kezelési célpont is.

5. Az ACE gén, a vérnyomás, és a célszerv-károsodások közötti kapcsolat

A renin-angiotensin-aldosteron rendszer bizonyos génjei a szív és érrendszeri megbetegedések potenciális aetiológiai tényezői. Az angiotensin-convertáló-enzim (ACE) insertiós / deletiós polymorphismusa erősen összefügg a keringő és a szöveti ACE szinttel, mely az angiotensin II. befolyásolásán keresztül jelentős hatással bírhat egyrészt a vérnyomásra, másrészt a vascularis remodellingre és a célszerv-károsodások kialakulására [73].

Nagy populáció alapú vizsgálatok [74, 75] bizonyították, hogy az ACE gén DD alléljének jelenléte férfiak esetén a hypertonia független rizikófaktora. Ugyanakkor Tamaki vizsgálata alapján az ACE polymorphismus nem áll szignifikáns kapcsolatban a vérnyomással. [76]. A legújabban megjelent epidemiológiai tanulmány eredményei szerint a DD allél jelenléte csökkentette a diastolés vérnyomás fiziológiás, életkor függő mérséklődését 50 év feletti férfiak esetén [77].

Az ACE insertiós / deletiós polymorphismusa, a DD allél jelenléte rizikófaktor lehet különböző cardiovascularis eltérések - mint például a bal kamra hypertrophia, az ischaemiás szívbetegség, az artéria carotis atherosclerosis, cerebrovascularis betegség, perifériás érbetegség és nephropathia - kialakulásában és azok progressziójában [78], bár e kérdés vonatkozásában ellentmondó adatok is napvilágot láttak [79]. Pontremoli adatai szerint az ACE gén D allélje a célszerv-károsodások kialakulásának független rizikófaktora [73]. Korábbi vizsgálatok

bizonyították, hogy az ACE gén DD polymorphismusa esetén a microalbuminuria gyakorisága nagyobb [80].

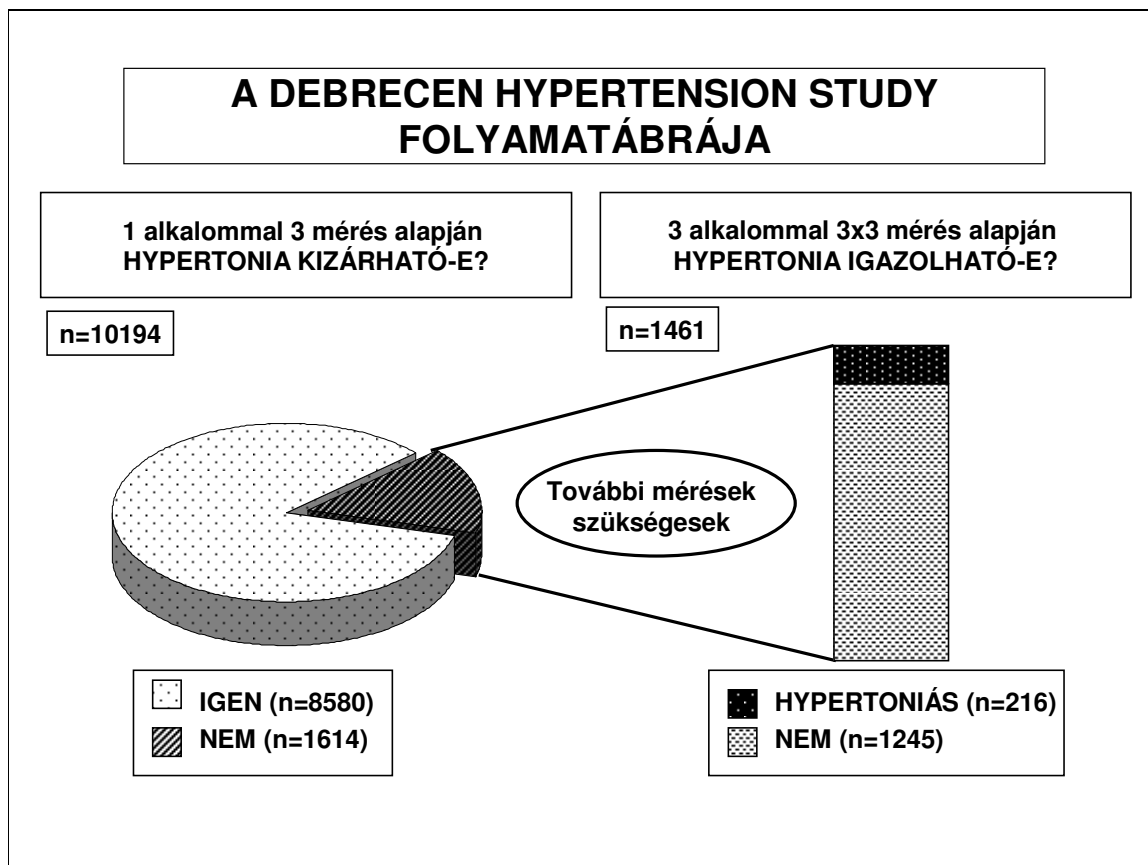
Az ACE gén D allélje és az artéria carotis intima-media vastagság közötti kapcsolat nem egyértelmű: a korai vizsgálatok mind a kaukázusi [81, 82], mind a Japán populációban [83] bizonyították a kapcsolatot, míg mások nem találtak összefüggést az ACE polymorphismus és a IMT között [75, 84]. Huang és mtsai annak ellenére, hogy az ACE allélek és az ACE aktivitás között erős korrelációt észleltek, nem találtak kapcsolatot a különböző genotípusok és a carotis fal vastagsága között [84]. Finn szerzők - bár a DD genotípus esetén magas ACE aktivitást igazoltak, de - nem észleltek kapcsolatot az ACE polymorphismus és a bal kamrai izomtömeg között [85]. Jeng [17] felnőtteken végzett vizsgálata alapján a DD genotípus az a. carotis atherosclerosis szempontjából rizikófaktor, míg a bal kamra hypertrophia szempontjából nem.

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. A Debrecen Hypertension Study populációja

Munkacsoportunk korábban Debrecen város valamennyi középiskolás fiataljára kiterjedő szűrővizsgálatot végzett a magasvérnyomás-betegség szempontjából. A Debrecen Hypertension Study célja, epidemiológiai adatok nyerésén túl, a hazai normális és kóros serdülőkori vérnyomásértékek megalkotása, és a serdülőkori hypertonia pont-prevalenciájának a meghatározása volt [86] [87]. Városunk 26 középiskolájából 10359 15-18 éves fiatalot vontunk be a vizsgálatba, 22 fő utasította el a részvételt. A Debreceni Egyetem OEC Kutatásetikai Bizottság engedélyének birtokában valamennyi fiatalnál többek között 3 alkalommal történt vérnyomásmérés. Összességében 10194 fiatal adatait volt lehetőségünk feldolgozni. A vizsgálat folyamatát a **4. ábra** szemlélteti.

4. ábra: A Debrecen Hypertension Study folyamatábrája



2. A jelen vizsgálatba bevont fiatalok kiválasztása

Hypertoniás csoport: A 3x3 eseti vérnyomásmérés alapján hypertonia igazolódott: az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilis értékét meghaladta az átlagos systolés és/vagy diastolés vérnyomás. A 216 magasvérnyomás-beteg fiatal közül kizártuk a secundaer hypertoniásokat. A nagykorú fiatal, vagy kiskorúsága esetén a szülő, írásos beleegyezését követően, a további vizsgálatokon megjelenő 120 primer hypertoniás fiatalnál a rutin vizsgálatokon túl meghatároztuk az artéria carotis communis intima-media vastagságát, echocardiographia segítségével kiszámítottuk a bal kamrai izomtömeg indexet, illetve elvégeztük az angiotensin-convertáló-enzim gén polymorphismusának

a vizsgálatát. A 120 primer hypertóniás fiatalnál (akiknél a diagnózis felállítása a nemzetközi ajánlás alapján történt) 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) kívántuk megerősíteni a magasvérnyomás-betegség diagnózisát. Közülük 73 esetben az ABPM is egyértelmű hypertóniát bizonyított (további 20 esetben határérték hypertóniát és 27 esetben fehérköpeny hypertóniát észleltünk). A 73 ABPM-sal is igazolt primer hypertóniás fiatal közül 67 esetben volt lehetőségünk a nitrogén monoxid / endothelin-1 plazma koncentrációjának a vizsgálatára. Közülük 61 főnél sikerült a transcranialis Doppler vizsgálatok kivitelezése.

Kontroll csoport: Az egy alkalommal elvégzett 3 vérnyomásmérés alapján biztosan normotóniásnak tartható az a 8580 fiatal, akiknek mind a systolés, mind a diastolés vérnyomása kisebb volt, mint az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értéke. A közülük random módon behívott fiatalok közül azokat vontuk be a további vizsgálatokba, akik, illetve kiskorúságuk esetén szüleik, abba írásban beleegyeztek. A kontroll csoportot nem és életkor szerint illesztettük a hypertóniás vizsgálati csoporthoz. 58 esetben volt lehetőségünk a rutin vizsgálatokon túl az intima-media vastagságának és a szív bal kamrai izomtömeg indexének meghatározására, illetve a NOx és ET-1 plazma koncentráció mellett az angiotensin-convertáló-enzim gén polymorphismus vizsgálatára. Az 58 egészséges, normotóniás fiatal közül 45 esetben került sor az agyi erek vasoreaktivitásának vizsgálatára.

3. Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatok csoportosítása

1. Az NOx és az ET-1 szint és azok korrelációjának vizsgálata. Az NOx és az ET-1 korrelációja az IMT-gal és a LVMI-szel.

2. Az NOx és az ET-1 illetve az a. cerebri media nyugalmi áramlása és vasoreaktivitása közötti kapcsolat elemzése.
3. Az ACE gén polymorphizmus és az IMT, illetve a LVMI közötti kapcsolat vizsgálata.

Az egyes vizsgálatokban résztvevő hypertoniás és egészséges serdülők számát a **3. táblázatban** foglaltuk össze:

3. táblázat: Az egyes vizsgálatokban részt vett fiatalok száma

	Hypertoniás	Kontroll
1. Az NOx és az ET-1 szint és azok korrelációjának vizsgálata. Az NOx és az ET-1 korrelációja az IMT-gal és a LVMI-szel.	67	58
2. Az NOx és az ET-1 illetve az a. cerebri media nyugalmi áramlása és vasoreaktivitása közötti kapcsolat elemzése.	61	45
3. Az ACE gén polymorphismus és az IMT, illetve a LVMI közötti kapcsolat vizsgálata.	120	58

4. Módszerek

A. Vérnyomásmérés

A méréseket a nemzetközileg elfogadott irányelvek szerint végeztük. Tíz perc nyugalmat követően, a jobb felkaron, öt perces időközökkel elvégzett 3 mérés systolés és diastolés értékeinek átlagát vettük figyelembe. Vizsgálatunkhoz validált OMRON M4 digitális oscillometriás manometert (OMRON Healthcare GmbH, Hamburg, Germany) használtunk. A méréseket 8-13 óra között végeztük. A mérésrel kapcsolatos részletes technikai körülményeket munkacsoportunk korábban publikálta

[86] [88] [87]. Mivel jelen értekezés szempontjából a vérnyomásmérés érintőleges jelentőségű, ezért ennek ismételt részletes ismertetésétől eltekintünk.

B. Ultrahangos diagnosztikai módszerek

Az artéria carotis communis intima-media meghatározását és a transcranialis Doppler vizsgálatokat minden esetben ugyanaz a tapasztalt neurosonologus végezte, aki nem volt tudatában annak, hogy az általa vizsgált fiatal hypertoniás vagy egészséges. A transthoracalis echocardiographiát 3 kolléga végezte, azonban ők sem ismerték az adott fiatal vérnyomásértékeit.

a. Az intima-media vastagság (IMT) mérése: Az IMT mérését az arteria carotis communisban, 7 MHz-es lineáris ultrahangszondával végeztük (Hewlett-Packard Sonos 2000, USA). A vizsgálat során a transducert a musculus sternocleidomastoideus mögé helyeztük. Először a carotis bifurcatiot kerestük fel, majd rögzítettük a carotis internát és externát elválasztó septumot, azaz az ultrahangos képen „flow divider”-nek látható területet. Erre azért volt szükség, mert az IMT mérést minden esetben a „flow divider”-től 2 cm-re proximálisan, a szondával átellenes carotis communis szakaszon végeztük. A nemzetközi irodalomban javasoltaknak megfelelően az intima-media vastagságot úgy definiáltuk, mint a lumen-intima határvonal és a media-adventitia határvonal közötti távolságot. A készülék e határvonalak kijelölését követően század mm pontossággal határozta meg az IMT értékét. Minden esetben három mérést végeztünk, ezeket átlagoltuk és az átlagértékeket vettük figyelembe a statisztikai értékelésnél.

b. Transcranialis Doppler vizsgálatok: A mérésekhez DWL- Multidop T (Überlingen, Németország) készüléket használtunk. A 2 MHz-es ultrahangos transducert a temporalis csontra helyeztük és azon a ponton fixáltuk, ahol a

legmegfelelőbb acusticus ablak állt rendelkezésre. Az artéria cerebri media áramlási sebesség értékeit 50 mm-es mélységben regisztráltuk. A készülék a mérés során a sebesség systolés, diastolés és átlag értékének, valamint a perifériás rezisztenciát jellemző pulzációs index folyamatos követésére alkalmas. E paramétereket rögzíti és lehetőséget biztosít az off-line analízisre. A vizsgálatokat minden esetben ugyanaz a személy végezte, aki nem tudta, hogy a vizsgált személy hypertoniás, vagy egészséges-e.

A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata: Két reaktivitási ingert alkalmaztunk: a légzésvisszatartást és a hyperventillatit. A légzésvisszatartás (BH = breath holding) megkezdése előtt részletesen elmagyaráztuk a betegnek a vizsgálat menetét: "Kérem, vegyen normálisan levegőt, majd „most” felszólításra tartsa vissza 30 másodpercig, addig az időpontig, míg azt mondom: jó, ezt követően újra lélegezhet." Azokban az esetekben, ahol a kooperáció nem volt tökéletes és a beteg hamarabb elkezdett újra lélegezni, mint 30 másodperc, a vizsgálatot úgy ismételtük meg, hogy a légzésvisszatartás során 5 másodpercenként informáltuk a beteget a még hátralévő időről. Ily módon az ismételt vizsgálattal valamennyi esetben értékelhető transcranialis Doppler regisztrátumokhoz jutottunk. Öt perc nyugalmi periódust követően (melynek célja a légzés stabilizálódása volt) újabb transcranialis Doppler vizsgálatot végeztünk, ezúttal akaratlagos hyperventillatio (HV) alatt. Ennek során a vizsgált személyt megkértük, hogy 25-28/perc közötti frekvenciával végezzen szapora, mély belégzéseket egy percen keresztül. Az agyi erek reaktivitását (CVR = cerebrovascularis reaktivitás) a BH és a HV végén mért áramlási sebesség értékeknek a nyugalmi sebesség értékhez viszonyított %-ában fejeztük ki.

c. Transthoracalis echocardiographia: Mind a hypertoniás, mind az egészséges fiatalokban transthoracalis M-mode és bidimensionális

echocardiographia történt (2,0-2,2 MHz-es transducer, Hewlett-Packard Sonos 2000 készülék, HP, USA). A bal kamra tömeget a Devereux által javasolt módon [89] az alábbi képlet alapján számítottuk, és grammban fejeztük ki: $0,8 \times [1,04 \times (\text{intraventricularis septum} + \text{bal kamrai vég-diaszolés átmérő} + \text{bal kamrai vég-diaszolés hátsó fal átmérő})^3 - (\text{bal kamrai vég-diaszolés átmérő})^3] + 0,6$. A bal kamrai tömeg indexet úgy származtattuk, hogy a bal kamra tömegét a testfelszínre korigáltuk.

C. Laboratóriumi vizsgálatok

A vérvételeket a reggeli órákban, éhgyomorral végeztük vacutainer vételi technikával (Beckton & Dickinson).

a. A rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása (serum glucose, koleszterin, triglicerid, HDL- és LDL-koleszterin) a klinikai kémiai gyakorlatban alkalmazott, validált automatákkal történt.

b. A plazma endothelin-1 (ET-1) koncentrációjának mérésére szolgáló mintákat a vérvételt követően -70°C -on tároltuk a feldolgozásig. Az ET-1 koncentráció meghatározására a Biomedica (Biomedica Group, Vienna, Austria) által előállított és kereskedelmi forgalomban kapható kit-et alkalmaztuk. Az értékeket fmol/ml-ben fejeztük ki.

c. A hatástanilag aktív nitrogén monoxid (NO) mérése az általunk rendelkezésre álló módszerekkel nem lehetséges. Munkánk során az irodalomban széles körben elfogadott **plazma nitrogén-monoxid** ($\text{NO}_x = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$) szintet mértük, melyet közvetlenül a vérvételt követően határoztuk meg a Green és munkatársai által javasolt módszerrel [90], a munkacsoportunk laboratóriuma által végzett és korábban már ismertetett módosításokkal [91]. Ennek során a fehérjéket a

plazmában előzetesen 100 µl 35 %-os szulfoszalicilsavval precipitálva, majd Eppendorf centrifugával centrifugálva (10 min, 10000 g), 0,4 ml fehérjementes plazmát helyeztünk egy kadmium granulumokat tartalmazó kémcsőbe. Ebben a közegben az NO₃ - NO₂ redukció megtörtént, majd ebből az oldatból 0,3 ml-t kevertünk össze 0,3 ml Griess reagenssel (1 rész 0,1 %-os naftil-etilén-diamid és 1 rész 1 %-os szulfanilamid) és 20 percen át 60 C°-os vízfürdőben inkubáltuk. A minták absorptióját spectrophotométerrel (Hewlett Packard 8453, USA), 546 nm-en határoztuk meg. A plazma NO_x értékeket µmol/l-ben fejeztük ki. Megemlítendő, hogy az így mért NO_x-ben a táplálékkal bevitt nitrát (pld. nagy mennyiségű pácolt hús fogyasztása) kismértékben megjelenhet.

d. Az ACE gén polymorphismus meghatározása: A Huang és munkatársai által korábban részletesen leírt módszert alkalmaztuk [92]. E módszer lényege a DNS rapid extractiója a PCR vizsgálat előtt, melyet Na-dodecyl-sulphat polyacrylamid géll electrophoresis követ.

D. A statisztikai értékelés módszerei

Statistica for Windows (Statsoft, Tulsa, USA) programot használtunk az adatelemzéshez. Minden paraméterre átlagértékeket és standard deviatiót számoltunk. A parametrikus értékeket előbb Shapiro-Wilk teszttel elemeztük, hogy megállapítsuk normális, vagy nem normális eloszlású mintákról van-e szó. A normális eloszlás esetén az adatokat ANOVA teszttel, míg nem normális eloszlás esetén Kruskal-Wallis ANOVA teszttel hasonlítottuk össze. A non-parametrikus adatokat khi-négyzet teszttel dolgoztuk fel. Az intima-media vastagság és a különböző laboratóriumi paraméterek közötti összefüggést lineáris regresszió segítségével, vagy Spearman korrelációval vizsgáltuk.

IV. EREDMÉNYEK

1. A vizsgált fiatalok klinikai és laboratóriumi jellemzői

Összesen 125 serdülőt vizsgáltunk, 67 hypertoniás és 58 egészséges személyt. A vizsgálatba bevont fiatalok legfontosabb klinikai és laboratóriumi jellemzőit a **4. táblázat**ban foglaltuk össze.

4. táblázat: A vizsgált személyek legfontosabb klinikai és laboratóriumi jellemzői. (Átlagértékek és standard deviációk.)

	Hypertoniás (n= 67)	Kontroll (n= 58)	p érték
Nem (lány/fiú)	28/39	29/29	NS
Életkor (év)	16,5 ± 1,1	16,8 ± 0,7	0,12
Testmagasság (cm)	174,5 ± 8,9	170,7 ± 7,6	0,01
Testtömeg (kg)	74,8 ± 16,9	62,0 ± 12,2	< 0,001
Testtömeg index (kg/m²)	23,4 ± 4,4	20,2 ± 2,6	< 0,001
Systolés vérnyomás (Hgmm)	143,8 ± 10,7	115,1 ± 10,1	< 0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	82,8 ± 6,2	66,6 ± 8,9	< 0,001
Artériás középnyomás (Hgmm)	103,0 ± 6,2	82,8 ± 8,2	< 0,001
Glucose (mmol/l)	5,6 ± 1,5	4,7 ± 0,6	< 0,001
Cholesterin (mmol/l)	4,3 ± 0,9	3,9 ± 0,6	0,01
Triglycerid (mmol/l)	1,1 ± 0,7	0,9 ± 0,7	0,22
HDL-cholesterin (mmol/l)	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,39
LDL-cholesterin (mmol/l)	2,4 ± 0,7	2,1 ± 0,5	0,01
Bal kamrai izomtömeg index (g/m²)	107,0 ± 32,4	91,1 ± 25,2	< 0,001
Intima-media vastagság (cm)	0,054 ± 0,01	0,048 ± 0,01	< 0,001

A hypertóniás és a normotóniás fiatalok átlagos életkora, illetve a két csoportban a nemek megoszlása között nem volt szignifikáns különbség. A magasvérnyomás-betegségben szenvedők testmagassága 4 cm-rel, testtömege 13 kg-mal, és ennek megfelelően a testtömeg-index is több mint 3 kg/m^2 -rel meghaladta a kontrollcsoportét. A hypertóniások vérnyomása 29/16 Hgmm-rel volt magasabb a normotóniásokénál, az artériás középnyomások különbsége 20 Hgmm volt.

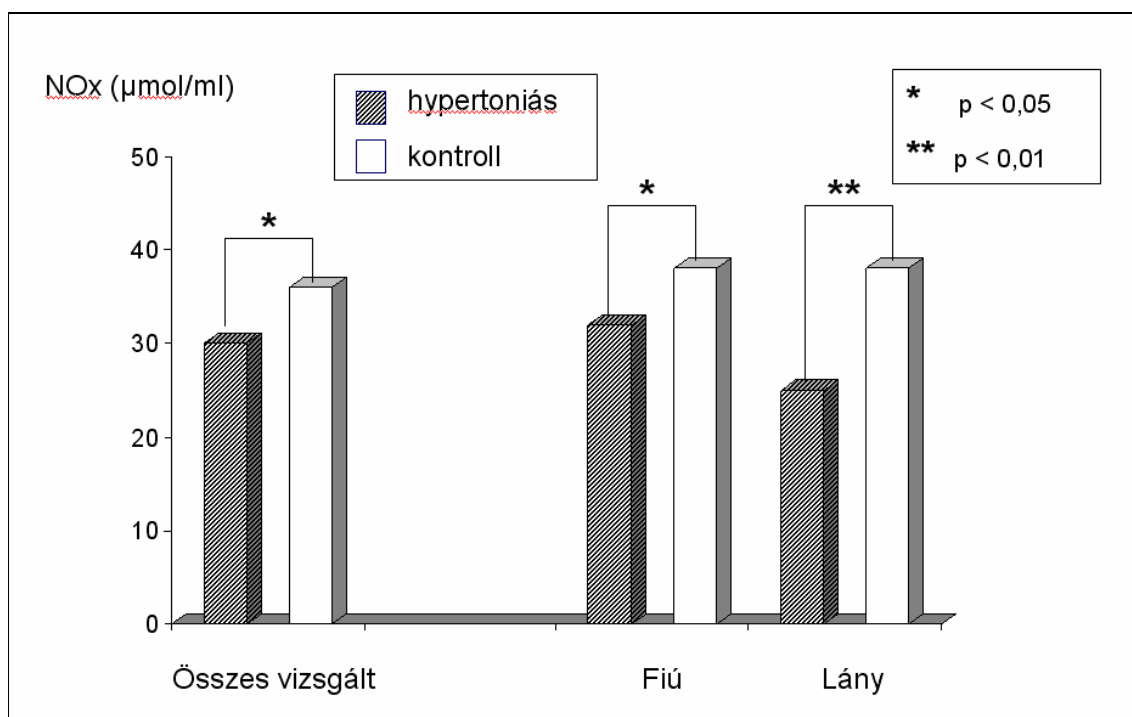
A rizikófaktorok elemzése során megállapítottuk, hogy a hypertóniások esetén a vércukor szint szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,001$), bár mindkét csoport átlagos értéke a normális tartományon belül esett. Hasonló különbséget találtunk a lipid paraméterek vizsgálata során is: az össz-cholesterin szint és az LDL-cholesterin szint szignifikánsan magasabb volt a serdülőkori magasvérnyomás-betegség jelenlétében (mindkét esetben $p < 0,01$). A HDL-cholesterin és a triglicerid vonatkozásában a két csoport között számottevő különbséget nem észleltünk.

A célszerv-károsodások vizsgálata során korábbi munkánkban bizonyítottuk, hogy a serdülő hypertóniások bal kamrai izomtömeg indexe (LVMI) meghaladta a normális vérnyomású fiataloknál észlelt értéket ($p < 0,001$). Hasonló eredményt észleltünk az artéria carotis communis felett mért intima-media vastagság vonatkozásában is: a hypertóniás fiatalok IMT-a szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollcsoport hasonló értéke ($p < 0,001$).

2. A hypertóniás fiatalok NOx és ET-1 szintje

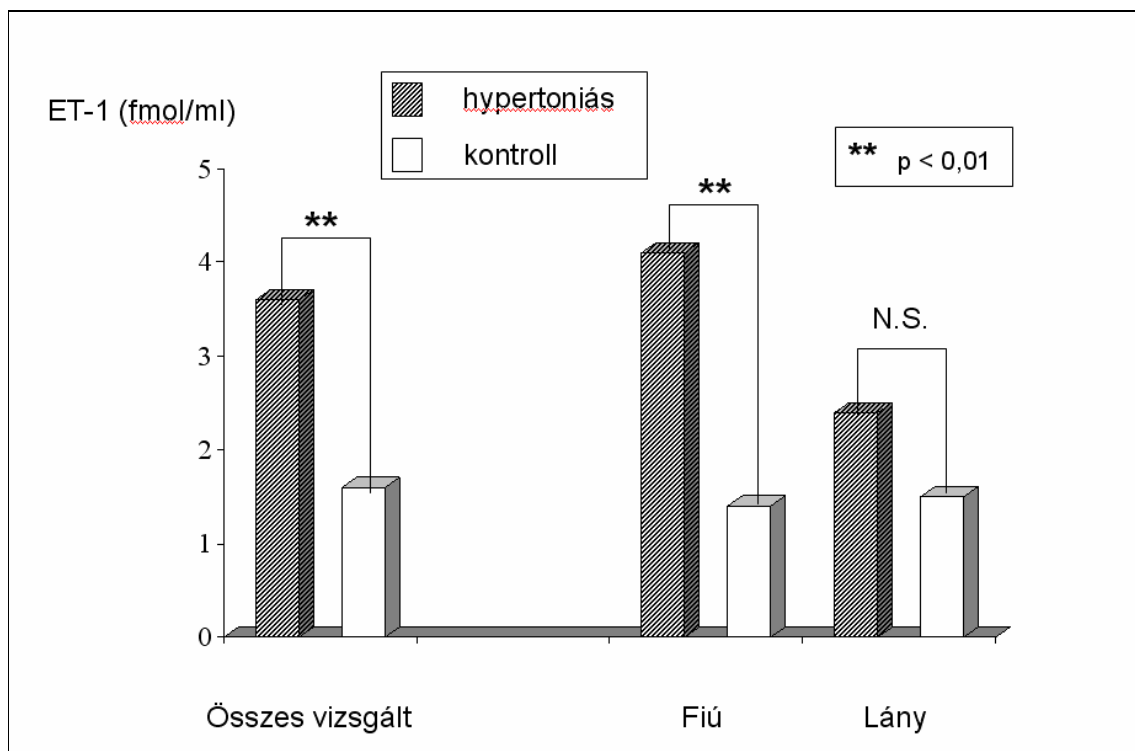
A hypertóniás és a normotóniás serdülő fiataloknál meghatároztuk az endothel funkció szempontjából alapvető jelentőségű nitrogén-monoxid és endothelin-1 szinteket (5. ábra).

5. ábra: A hypertóniás és normotóniás fiatalok nitrogén monoxid szintje



A hypertóniás fiatalok nitrogén monoxid szintje alacsonyabb volt, mint a normális vérnyomású kontrollcsoport hasonló értéke ($27,7 \pm 13,7$ µmol/ml vs. $35,8 \pm 7,0$ µmol/ml; $p < 0,05$). A különbség nemek szerinti bontásban is észlelhető (fiúk: $p < 0,05$; lányok: $p < 0,01$).

6. ábra: A hipertóniás és normotóniás fiatalok endothelin-1 szintje

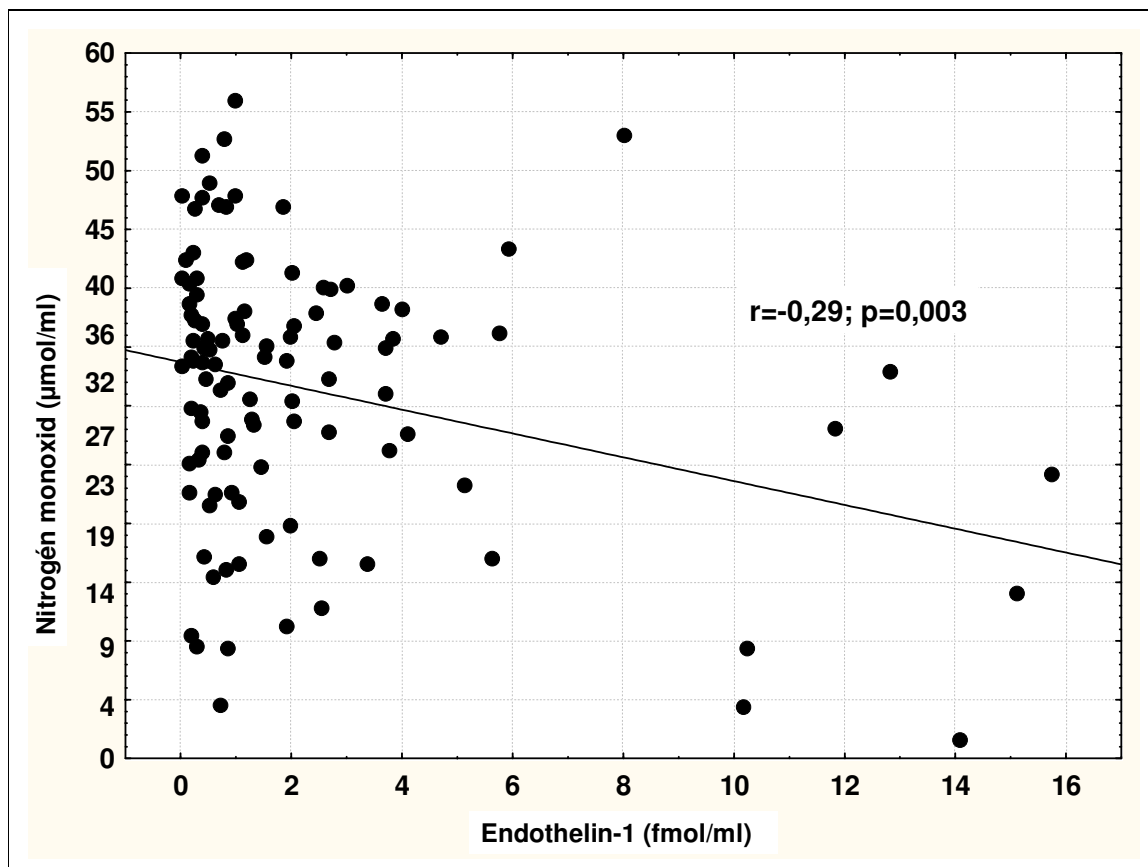


A magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülők serum endothelin szintje szignifikánsan meghaladta a normotóniásokét ($3,1 \pm 3,9$ vs. $1,1 \pm 1,1$; $p < 0,01$). A fiúk alcsoportját külön elemezve hasonló különbséget észleltünk ($p < 0,01$), míg a lányok vonatkozásában nem észleltünk statisztikailag kimutatható eltérést (**6. ábra**).

3. A NOx és az ET-1 plazma koncentrációk korrelációja serdülőkörben

A vizsgált populáció egészében (hypertoniás + normotoniás serdülők) megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a plazma NOx és ET-1 koncentrációi között. A két paraméter között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk. Amennyiben magasabb volt az adott fiatal plazma endothelin-1 koncentrációja, akkor alacsonyabb NOx szint társult hozzá ($r = -0,29$; $p = 0,003$). Az összefüggést a **7. ábrán** mutatjuk be.

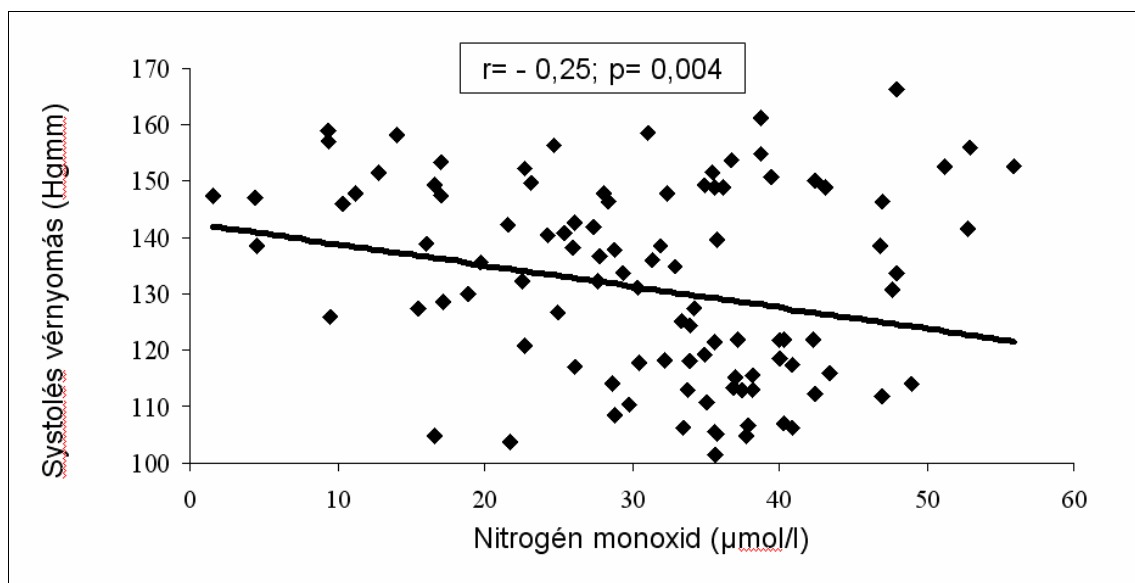
7. ábra: A plazma endothelin-1 és NOx koncentrációja közötti összefüggés



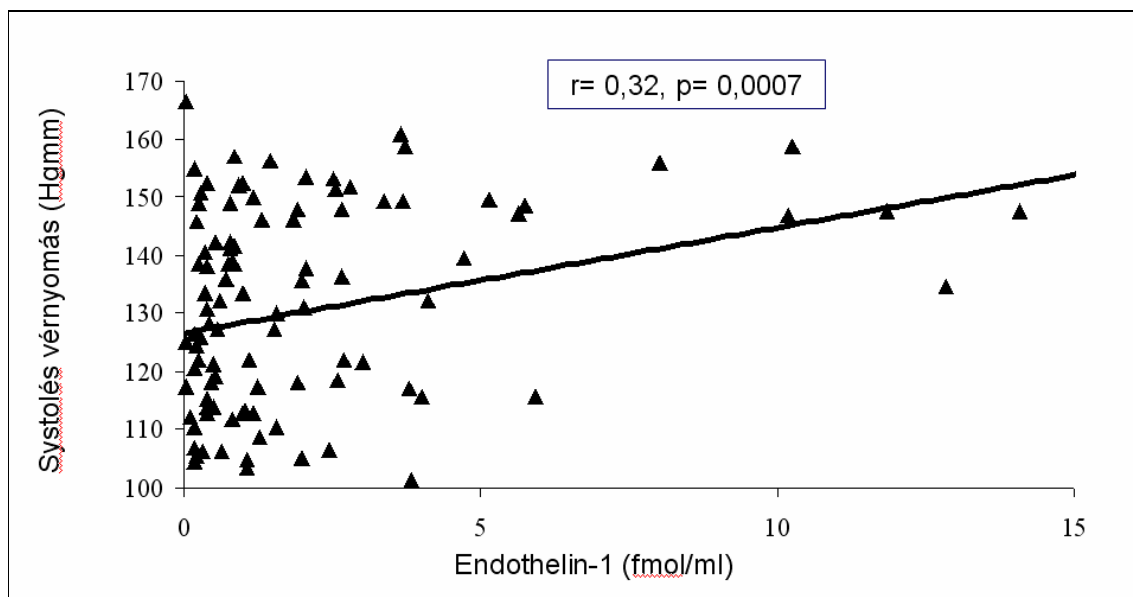
4. A NOx és az ET-1 illetve a vérnyomás korrelációja serdülőkorban

Az adatok további elemzése során arra kerestük a választ, hogy kimutatható-e összefüggés a plazma NOx és ET-1 koncentrációja illetve a vérnyomásértékek között. A systolés vérnyomásérték és a NOx valamint az ET-1 közötti korrelációkat a **8.** és a **9. ábrán**, a diastolés és az artériás középnyomás illetve az endothel funkciót jellemző paraméterek közötti kapcsolatot az **5. táblázatban** szemléltetjük.

8. ábra: A serdülők nitrogén monoxid szintje és a systolés vérnyomás közötti összefüggés



9. ábra: A serdülők endothelin-1 szintje és a systolés vérnyomás közötti összefüggés



5. táblázat: A plazma NOx és ET-1 koncentrációk és a diastolés vérnyomás és artériás középnyomás közötti összefüggés.

	NOx	Endothelin-1
Diastolés vérnyomás	r= -0,22, p=0,01	r=0,18, p=0,06
Artériás középnyomás	r= -0,25, p=0,004	r=0,24, p=0,01

A plazma NOx koncentrációja és a vérnyomásértékek között szignifikáns negatív korreláció áll fenn: vagyis minél alacsonyabb az NOx értéke, annál magasabb a vérnyomásérték. Ezzel szemben a plazma ET-1 koncentrációja és a vérnyomás között pozitív összefüggést sikerült igazolni, azaz az ET-1 koncentrációjának emelkedésekor a vérnyomásértékek növekedése volt megfigyelhető. A systolés vérnyomásérték mind a NOx, mind az ET-1 esetén szorosabb korrelációt mutatott, mint a diastolés tensio.

5. A célszerv-károsodások kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata

A hypertonia leggyakoribb célszerv-károsodásai közül kiemelkedő jelentőséggel bír az artéria carotis communis felett mért intima-media vastagság (IMT) és a bal kamra hypertrophia jellemzője, a bal kamrai izomtömeg index (LVMI). Regressziós analízis segítségével elemeztük, hogy a serdülő fiatalok antropometriai jellemzői, vérnyomásértékei, anyagcsere paraméterei milyen hatással vannak a célszerv-károsodásokra. Eredményeinket a **6. táblázatban** mutatjuk be.

6. táblázat: Az intima-media vastagság (IMT), a bal kamrai izomtömeg index (LVMI) és a klinikai jellemzők, valamint laboratóriumi paraméterek közötti összefüggés vizsgálata. (A táblázatban a regressziós analízis r és p értékei láthatók)

Paraméter	IMT	LVMI
Életkor (év)	r=0,06, p=0,46	r=0,11, p=0,1
Testmagasság (cm)	r=0,18, p=0,03	r=0,30, p=0,005
Testtömeg (kg)	r=0,24, p=0,006	r=0,17, p=0,04
BMI (kg/m ²)	r=0,18, p=0,04	r=0,15, p=0,19
Systolés vérnyomás (Hgmm)	r=0,26, p=0,002	r=0,39, p<0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	r=0,12, p=0,16	r=0,15, p=0,09
Artériás középnyomás (Hgmm)	r=0,24, p=0,005	r=0,24, p=0,006
Glucose (mmol/l)	r=0,04, p=0,65	r=0,03, p=0,73
Cholesterin (mmol/l)	r=0,04, p=0,62	r=0,1, p=0,23
Triglycerid (mmol/l)	r=0,11, p=0,18	r=0,09, p=0,27
HDL-cholesterin (mmol/l)	r=0,14, p=0,11	r=0,20, p=0,02
LDL-cholesterin (mmol/l)	r=0,03, p=0,70	r=0,06, p=0,48

A 15-18 éves fiatalok vizsgálata során a serdülő aktuális életkora nem befolyásolta az IMT-t és a LVMI-et. Az antropometriai paraméterek közül mind a testmagasság, mind a testtömeg szignifikáns szerepet játszott az IMT és a LVMI meghatározásában. Érdekes módon a testtömeg az IMT ($r=0,24$, $p=0,006$), míg a testmagasság a LVMI ($r=0,30$, $p=0,005$) szempontjából bizonyult jelentősebb tényezőnek.

Mindkét általunk vizsgált célszerv-károsodásra jellemző paraméter a systolés vérnyomásértékkel mutatta a legszorosabb korrelációt (IMT: $r=0,26$, $p=0,002$; LVMI: $r=0,39$, $p<0,001$). Bár a diastolés vérnyomás korrelációt nem mutatott, az artériás középnyomás mind az intima-media vastagság ($r=0,24$, $p=0,005$), mind a bal kamrai izomtömeg indexben ($r=0,24$, $p=0,006$) statisztikailag szignifikáns szerepet játszott.

Az anyagcsere paramétereinek elemzése során sem az éhomi serum glucose, sem a különböző lipid paraméterek nem mutattak szignifikáns kapcsolatot az IMT és az LVMI értékeivel.

Külön elemeztük, hogy az endothel diszfunkció kialakulásában jelentős szerepet betöltő tényezők (NOx és ET-1) játszanak-e szerepet a fent említett célszerv-károsodások (IMT és LVMI) kialakulásában.

7. táblázat: A nitrogén monoxid (NOx) és az endothelin-1 (ET-1) valamint az intima-media vastagság (IMT) és a bal kamrai izomtömeg index (LVMI) közötti összefüggés vizsgálata. (A táblázatban a regressziós analízis r és p értékei láthatók.)

Paraméter	IMT	LVMI
NOx	$r=0,11$, $p=0,20$	$r=0,05$, $p=0,55$
ET-1	$r=0,26$, $p=0,006$	$r=0,08$, $p=0,37$

Eredményeink közül kiemelendő, hogy a serum endothelin szint és az a. carotis communis intima-media vastagsága között szignifikáns pozitív korreláció észlelhető. Ilyen kapcsolatot a LVMI esetén kimutatni nem sikerült. Ugyancsak nem észleltünk statisztikailag számottevő kapcsolatot az NOx és a fent említett célszerv-károsodásokra jellemző paraméterek között.

6. A serdülők nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebességének és cerebrovascularis reaktivitásának a vizsgálata

A korábbi vizsgálatainkban részt vett 67 hypertoniás és 58 normotoniás fiatal közül 61 hypertoniás és 45 kontroll személyt (51 lány és 55 fiú) vontunk be a cerebrális vérátáramlási sebesség és vazoreaktivitás vizsgálatába. A legfontosabb klinikai jellemzőket és laboratóriumi adatokat a **8. táblázatban** foglaltuk össze.

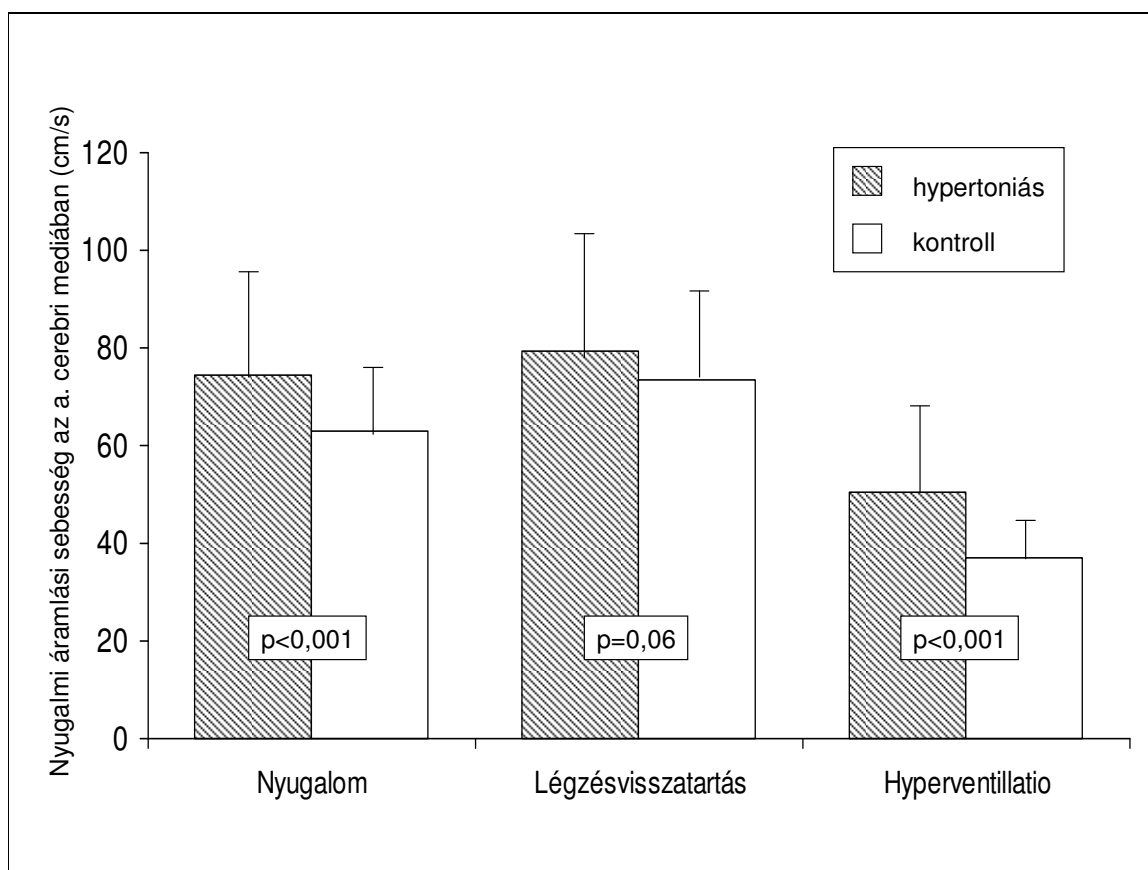
8. táblázat: A vizsgált személyek legfontosabb klinikai és laboratóriumi jellemzői. (Átlagértékek és standard deviációk.)

	Hypertoniás n=61	Kontroll n=45	p-érték
Életkor (év)	16,4±0,9	16,7±0,7	NS
Testmagasság (cm)	174,2±9,0	168,6±7,0	p<0,001
Testtömeg (kg)	74,6±17,2	59,0±10,6	p<0,001
Cholesterin (mmol/l)	4,29±0,94	3,90±0,59	p<0,05
LDL-cholesterin (mmol/l)	2,41±0,77	2,09±0,51	p<0,01
Triglycerid (mmol/l)	1,09±0,69	0,86±0,57	NS
Systolés vérnyomás (Hgmm)	143,7±10,9	113,2±9,5	p<0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	83,1±5,9	66,3±9,5	p<0,001

A két csoport klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlítása során a korábbiakhoz hasonló értékeket észleltünk: a hypertoniás fiatalok testmagassága, testtömege, össz- és LDL-cholesterin szintje meghaladta a normotoniás kontrollcsoport hasonló paramétereit.

A transcranialis Doppler vizsgálat segítségével meghatározható az artéria cerebri media nyugalmi áramlási sebességének abszolút értéke. Vasoregulációt tanulmányozó, provokációs tesztek hatására az a. cerebri media áramlási sebessége megváltozik, az újonnan kialakuló áramlási értékek szintén mérhetőek. Tanulmányoztuk a légzésvisszatartással provokált hypercapniát (vasodilatátor stimulus) és a hyperventillációval előidézett hypocapniát (vasoconstrictor stimulus) követően az a. cerebri media áramlási sebességét. Eredményeinket a **10. ábrán** mutatjuk be.

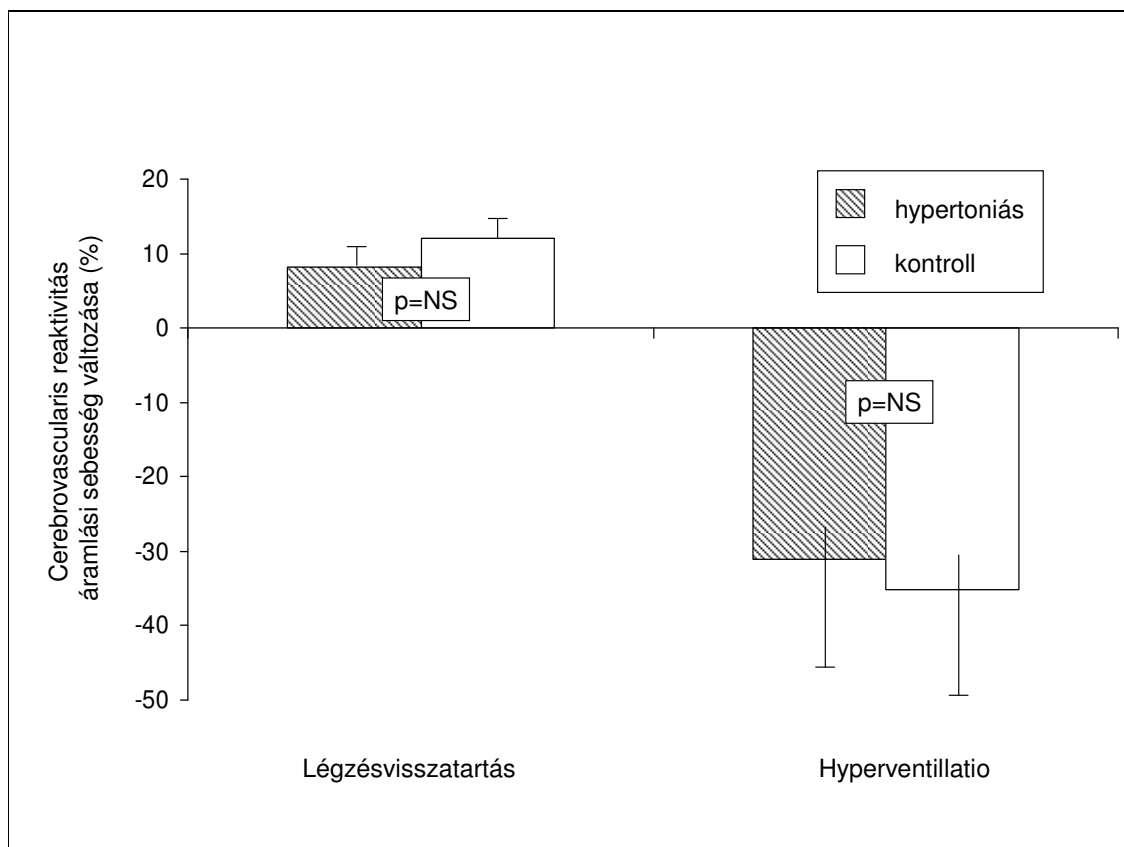
10. ábra Az áramlási sebesség az a. cerebri mediában nyugalomban és légzésvisszatartás, valamint hyperventillatio után.



A transcranialis Doppler segítségével az a. cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség a hypertoniás fiatalokon meghaladta a normotoniásoknál észlelt értéket ($74,5 \pm 22,4$ vs. $62,9 \pm 15,7$; $p < 0,001$). Látható, hogy hypercapnia (légzésvisszatartásos teszt) hatására mind a hypertoniás, mind a normotoniás csoportban növekedett az áramlási sebesség ($79,2 \pm 24,7$ vs. $73,6 \pm 21,3$; $p < 0,05$), míg a hyperventillatio kapcsán kialakuló hypocapnia mindkét csoportban az a. cerebri media áramlási sebességének csökkenését eredményezte ($50,4 \pm 19,9$ vs. $37,2 \pm 9,6$; $p < 0,001$).

A cerebrovascularis reaktivitás (CVR) az áramlási sebesség értékének %-os változása légzésvisszatartás illetve hyperventillatio után (**11. ábra**).

11. ábra: Cerebrovascularis reaktivitás légzésvisszatartást és hyperventillatiót követően hypertoniás és egészséges serdülőknél.

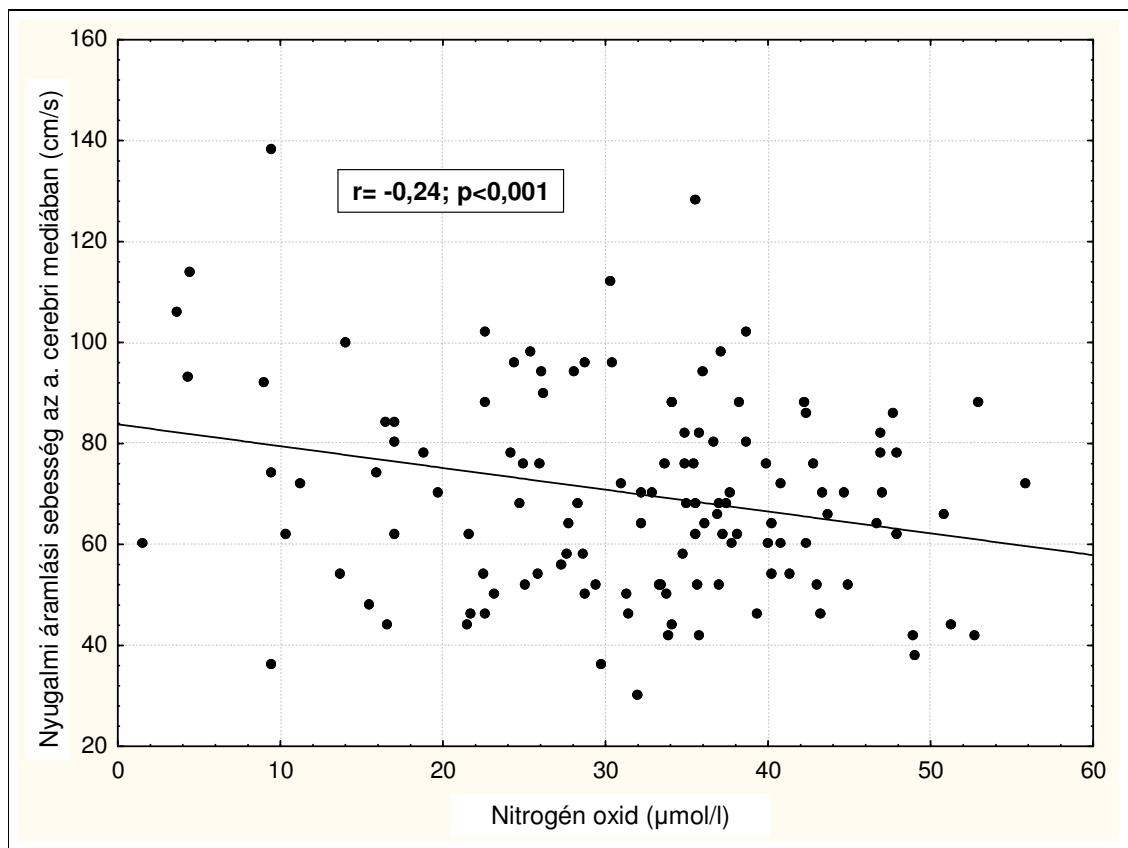


A CVR vizsgálata során a hypertóniás és a normotóniás csoport között szignifikáns különbséget egyik esetben sem észleltünk. A %-os változás légzésvisszatartás után hypertóniások esetén $8,1 \pm 2,1\%$; a kontroll csoportban $12,1 \pm 1,7\%$, míg hyperventillációt követően $31,0 \pm 16,0\%$ illetve $35,1 \pm 15,2\%$.

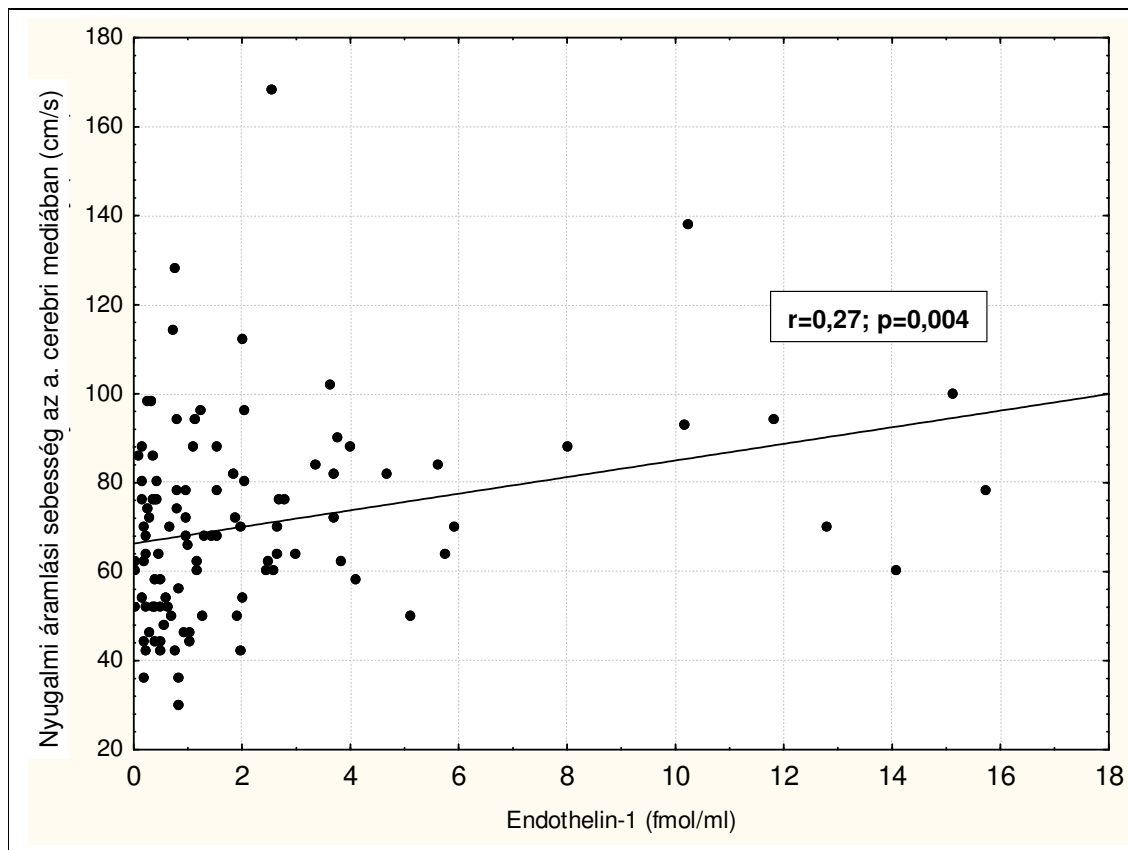
7. Az endotheliális faktorok és a nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebesség közötti kapcsolat

A jelen vizsgálatban részt vett 106 serdülő (61 hypertóniás és 45 normotóniás) NOx és ET-1 koncentrációit és a transcranialis Doppler segítségével észlelt artéria cerebri media nyugalmi vérátáramlási sebességét hasonlítottuk össze (12. és 13. ábra).

12. ábra. Az a. cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség, és a plazma NOx koncentrációi közötti összefüggés



13. ábra. Az a. cerebri mediában mért nyugalmi áramlási sebesség, valamint a plazma ET-1 koncentrációi közötti összefüggés



A plazma NOx szintje és az a. cerebri media nyugalmi áramlási sebessége között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk ($r=-0,24$; $p<0,001$). Ugyanakkor a serum ET-1 szint a nyugalmi cerebrális áramlási sebességgel szignifikáns pozitív korrelációt mutatott ($r=0,27$, $p=0,004$).

A cerebrovascularis reaktivitás (a különböző stimulusokra adott válasz hatására létrejövő %-os áramlási sebesség változása) és az endothel diszfunkció általunk vizsgált jellemző paraméterei (NOx, ET-1) között szignifikáns korrelációt nem észleltünk.

8. Az ACE gén polymorphismus és a célszerv-károsodások súlyossága közötti összefüggés vizsgálata

Az angiotensin-convertáló-enzim gén polymorphismusának vizsgálatára 120 hypertóniás és 58 egészséges serdülő esetén volt lehetőségünk. Az egyes ACE genotípusok megoszlását a **9. táblázatban** részleteztük.

9. táblázat: Az ACE gén alléljeinek megoszlása a vizsgált serdülőkben.

	Hypertóniás (n=120)	Kontroll (n=58)	p érték
DD	23,3%	25,8%	0,77
ID	47,5%	43,2%	0,73
II	29,2%	21%	0,85

A khi-négyzet teszttel összehasonlítva a hypertóniás és a kontroll csoportot egyik genotípus esetén sem találtunk szignifikáns különbséget.

Megvizsgáltuk, hogy a különböző ACE gén polymorphismusok esetén hogyan alakul az intima-media vastagság, és a bal kamrai izomtömeg index, vagyis a célszerv-károsodások kialakulásában – esetleg a vérnyomástól független mechanizmus révén – igazolható-e valamelyik allél szerepe. Eredményeinket a **10. táblázat** részletezi.

10. táblázat: Az IMT és a LVMI a különböző ACE genotípusok esetén

	Hypertonia	Kontroll	p érték
	Intima-media vastagság (mm)		
DD	0,57±0,11	0,46±0,09	0,002
DI	0,54±0,11	0,48±0,07	0,015
II	0,56±0,10	0,49±0,08	0,015
	Bal kamrai izomtömeg index (g/m²)		
DD	107,6±32,4	90,4±25,3	0,062
DI	100,1±32,7	89,5±26,5	0,228
II	104,8±24,5	92,3±23,4	0,093

A hypertóniás fiatalok IMT-a meghaladta a normotóniás kontroll csoportét (hypertóniás: 0,55±0,11 mm, kontroll: 0,48±0,08 mm, $p < 0,001$), mely különbség valamennyi ACE genotípus esetén észlelhető volt.

A bal kamrai izomtömeg indexben is hasonló különbséget észleltünk: az LVMI nagyobb volt a magasvérnyomás-beteg fiataloknál, mint az egészséges serdülők esetén (hypertóniás: 102,7±30,5 g/m², kontroll: 91,1±25,2 g/m², $p = 0,008$). Az ACE gének szerinti alcsoportok bontásában is hasonló különbségeket észleltünk.

11. táblázat: Az IMT és az LVMI a különböző ACE genotípusú serdülő hypertóniások esetén. (Átlagértékek és standard deviációk.)

	ACE genotípus		
	DD (n=28)	DI (n=57)	II (n=35)
IMT (mm)	0,57±0,11	0,54±0,11	0,56±0,1
LVMI (g/m²)	107,6±32,4	100,1±32,7	104,8±24,5

A 3 genetikai alcsoport intima-media vastagságának ANOVA teszt szerinti összehasonlítása az alábbi eredményt adta: DD vs. DI: $p=0,25$; DD vs. II: $p=0,69$, DI vs. II: $p=0,40$. A korrekt statisztikai p értékek a Bonferoni korrekció alapján: 0,75; 2,17 és 1,2. Fentiek alapján megállapítható, hogy a hypertóniás serdülőknél az ACE gén polymorphismus egyetlen allél kombinációja sem meghatározó tényezője az intima-media vastagságnak.

A bal kamrai izomtömeg index-eket összehasonlítva az ANOVA teszt eredménye az alábbi: DD vs. DI: $p=0,55$, DD vs. II: $p=0,62$, DI vs. II: $p=0,88$. A Bonferoni korrekció alapján a p értékek a fentiek háromszorosai. Az IMT-hez hasonlóan az LVMI értéke hypertóniás serdülők esetén független az ACE genotípustól.

V. MEGBESZÉLÉS

1. A NO és az ET-1 szerepe a serdülőkori hypertoniában

A Yanagisawa és munkatársai által felfedezett endothelin [30], illetve a Furchgott és Zawadzki által felismert nitrogén-monoxid (NO) [29] kulcsszerepet játszik a primer hypertonia pathogenesisében. Ismert, hogy az endothelin ET-1 isoformja felelős az emberi érrendszer szabályozásáért, mely hatást a vascularis simaizomzatban a protein szintézis fokozásán keresztül valósítja meg, és végeredményben az érfal hypertrophiájához illetve vasoconstrictióhoz vezet [93]. Az érfali tónus egyensúlyának biztosításában a másik legfontosabb tényező a NO, melynek bazális szintje határozza meg mind a konduktancia, mind a rezisztencia erek alaptónusát [32]. A NO szint az érfal feszülésével párhuzamosan emelkedik [62], illetve primer hypertoniában az endothelium-függő vasodilatatio is károsodik [51, 94]. Hypertoniás betegek esetén számtalan irodalmi adat áll rendelkezésre a plazma NOx és az ET-1 keringő vérszintjére vonatkozóan: a legtöbb vizsgálat a NO szint csökkenését igazolta [50, 95, 96]. Újabb eredmények bizonyították, hogy a hypertonia kezdeti fázisában az NO-szintáz aktivitás emelkedik, majd egy későbbi szakaszban csökken a NO termelődése [97]. A keringő ET-1 szint emelkedését nem minden vizsgálatban tudták igazolni és több esetben csak enyhe növekedést tapasztaltak [98, 99].

Saját vizsgálatunkban serdülőkori hypertonia esetén a plazma NOx szintjének csökkenése mellett a keringő ET-1 mennyiségének emelkedését is megfigyeltük. A két faktornak az értónus szabályozásában kifejtett balanszírozó hatására utal az, hogy fordított összefüggést figyeltünk meg a NOx és az ET-1 koncentrációi között, mely a felnőttkori hypertoniás betegeken végzett mérések eredményeivel teljes mértékben összecseng [94, 97-99]. Az NO/endothelin

egyensúly felborulásának a hipertonia létrejöttében betöltött kulcsszerepét igazolja az az észlelésünk is, hogy a NOx plazmaszintje negatív, míg az ET-1 plazmaszintje pozitív korrelációt mutatott a vérnyomással, különösen a systolés értékkel.

2. A NO / ET-1 rendszer és a carotis IMT illetve LVMI közötti kapcsolat

A felnőttkorban észlelttől eltérően serdülőkori hipertonia esetén a lipid paraméterek nem játszanak igazán meghatározó szerepet a célszerv-károsodások (intima-media vastagság, bal kamra hypertrophia) kialakulásában [100, 101]. Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy serdülőkorban a testtömeg és a systolés vérnyomás az általunk vizsgált célszerv-károsodások két legfontosabb rizikófaktora. A két vasoaktív anyag közül az ET-1-ről igazolódott, hogy emelkedő plazmaszintje és az intima-media vastagság között szoros összefüggés van, mely megfelel a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeinek [72, 102]. A felnőttkorban végzett vizsgálatok eredményeivel ellentétben [103], a serdülő hypertoniásokon nem tudtunk összefüggést igazolni a LVMI és az ET-1 szint között, melynek egyértelmű magyarázatát nem tudjuk. Vélhetően a felnőttekben régebben fennálló hipertonia már olyan mértékű LVMI és ET-1 növekedést okoz, amely lehetővé teszi a két érték statisztikai módszerekkel történő korrelációját.

A serdülő populációban a NOx nem volt meghatározó tényezője sem az intima-media vastagságnak, sem a bal kamrai izomtömeg indexnek. Ez a tény azzal magyarázható, hogy a NO döntően az egészséges személyek bazális értónusának meghatározásában játszik szerepet. Hypertoniás betegeken a NO csökkent termelődése mellett az egyidejűleg fokozódó endothelin aktivitás figyelhető meg, így a NO másodlagos szereplővé válhat [104-106]. Ennek megfelelően azt találtuk, hogy a NOx egészséges személyekben fordítottan volt arányos az intima-media

vastagsággal ($r=-0,42$; $p<0,001$), míg ilyen összefüggés a hipertóniás serdülőkben nem volt megfigyelhető ($r=0,15$; $p=0,2$).

3. A NO / ET-1 rendszer és az agyi erek áramlási sebessége illetve vasoreaktivitása közötti kapcsolat

Az endotheliumhoz kötött faktorok meghatározó szerepet játszanak a szervezet értónusának szabályozásában, így az agyi érrendszerben is. Hypertóniás betegeken a nitrogén monoxidról igazolódott, hogy az agyi erek tónusának kémiai szabályozásában vesz részt, ugyanakkor szerepe a nyomásfüggő értónus szabályozásában elhanyagolható [65, 107]. A vascularis endothelium által termelt NO az agyi ereknek a hyper- és hypocapniával szembeni reakcióit (vasodilatatio illetve vasoconstrictio) befolyásolja [65]: a CO₂-reaktivitási görbét balra tolja. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy hipertóniás betegeken vasoaktív ingerek alkalmazását követően csökkent reaktivitás mérhető [19, 66, 108]. A korábbi megfigyelések során az is igazolódott, hogy egészséges személyekben a NO rendszernek a cerebrovascularis reaktivitásra kifejtett hatása életkorfüggő [108]. Vizsgálatunkig nem állt rendelkezésre információ arra vonatkozóan, hogy serdülőkori hipertóniában az NO/ endothelin egyensúly felbomlása hogyan befolyásolja az agyi erek reaktivitását.

Munkánk során azt találtuk, hogy az a. cerebri mediában nyugalomban mérhető áramlási sebesség a hipertóniás serdülők esetén nagyobb, mint egészséges fiataloknál. További megfigyelésünk volt az is, hogy a nyugalmi áramlási sebesség negatív korrelációban állt a NOx-dal, és pozitív korrelációt mutatott az ET-1 plazmakoncentrációjával. Az a. cerebri mediában mért áramlási sebességet döntően két tényező határozza meg: az adott érterületben az agyi arteriolák, mint rezisztencia

erek tónusa, és a nagyerek - így az a. cerebri media - átmérője. Amennyiben az agyi rezisztencia arteriolák dilatált állapotban vannak, akkor az érellenállás csökken és az adott érterület ellátásáért felelős nagy érben (a. cerebri media) a vérátáramlás sebessége fokozódik. Az agyi vascularis rezisztencia növekedése ugyanakkor az áramlási sebesség csökkenéséhez vezet. Az a. cerebri media áramlási sebességét meghatározó másik fontos tényező a nagyér - azaz az a. cerebri media - átmérője: az érátmérő növekedése az áramlási sebesség csökkenéséhez, míg annak mérséklődése a sebesség fokozódásához vezet.

Vizsgálataink során a hypertoniás serdülőknél az a. cerebri media nyugalmi áramlási sebességének fokozódását és egyidejűleg az ET-1 plazmaszintjének növekedését, valamint a NOx koncentrációjának csökkenését figyeltük meg és igazoltuk statisztikai módszerekkel. Ez arra utal, hogy az általunk vizsgált endothelialis faktorok domináns hatása a nagyobb ereken (az a. cerebri media), nem pedig a rezisztencia arteriolák területén valósul meg. Ez az összefüggés az áramlási sebesség és a NOx, valamint az ET-1 között vasoconstrictor (hyperventillatio) és vasodilatator (légzésvisszatartás) típusú vasoreaktivitás-ingerek esetén is megmarad.

Vizsgálatunk adatai szerint a hyper- és hypocapniával szembeni agyi vasoreaktivitás hypertoniás serdülőknél nem különbözött az egészségesekkel összehasonlítva. Figyelembe véve, hogy a hypo- és a hypercapnia az agyi rezisztencia-erek szintjén valósítja meg érösszehúzó vagy értágító hatását, ez a megfigyelésünk is azt támasztja alá, hogy a NOx és az ET-1 hatása dominánsan a nagyerek területén érvényesül. A korábbi állatkísérletek [109] és humán vizsgálatok [66,108] is amellet szólnak, hogy az agyi vasoreaktivitás csökkenésében a NO-rendszer egyensúlyzavarának szerepe lehet. Ilyen összefüggést fiatal hypertoniás

betegpopulációban nem tudtak igazolni [108, 110]. Ismert, hogy a NO-szintáz gátlása csökkenti az agyi erekben mérhető áramlási sebességet, ugyanakkor nem befolyásolja az agyi erek hypercapniával szembeni hyperaemiás válaszreakcióját [111]. Saját megfigyeléseinket támogató további adat az is, hogy egészséges személyekben hyper- és hypocapnia körülményei között az ET-1 koncentráció változatlan marad [68]. Saját betegpopulációnk életkora alapján vizsgálataink megállapításai legjobban Chao és munkatársainak megfigyeléseit támogatják, akik nem találtak összefüggést fiatal hypertoniás személyekben az NO/endothelin rendszer egyensúlyzavara, valamint az agyi vasoreaktivitás között [108].

Említést kell tennünk vizsgálataink korlátairól is. Az elsőként említendő korlát a transcranialis Doppler vizsgálattal kapcsolatos. A vizsgálat nem az agyi erek vérátáramlását, hanem az ereken belül áramló vörösvértestek áramlási sebességét méri. A korábbi összehasonlító vizsgálatok jó korrelációt mutattak a SPECT-tel, vagy a PET-tel mért véráramlási (CBF) és a transcranialis Dopplerrel mért sebesség értékek között [112], így a módszer az agyi vérátáramlás vizsgálata kapcsán széles körben elfogadottá vált.

A másik metodológiai korlát a légzésvisszatartásos teszttel kapcsolatos. A megfelelő technikájú belégzés, valamint a vizsgált személy kooperációja elengedhetetlen a jó vizsgálati eredményhez. Annak érdekében, hogy a beteg együttműködési készségéből adódó korlátokat minél tökéletesebben kiküszöböljük, a vizsgálatokat szükség szerint megismételtük. A kevésbé kooperáló személyek esetén a hátralevő idő ismertetésével, illetve az időmérőnek a beteg elé helyezésével kíséreltük meg az együttműködési készséget javítani, ahogy azt munkacsoportunk korábbi közleményében leírta [113]. Ebben a közleményben tettük azt a megfigyelést is, hogy a légzésvisszatartás során a kapilláris területen mért $p\text{CO}_2$ nem változik, míg

szignifikánsan csökken 1 perc hyperventillatio alatt. A hyperventillatios és a légzés-visszatartásos teszt az egyéb vasoreaktivitás-tesztekkel összehasonlítva kielégítő szenzitivitással és reprodukálhatósággal rendelkezik [114, 115].

4. Az ACE gén polymorphismus és az IMT illetve a LVMI közötti kapcsolat

Vizsgálatunk során 120 hypertoniás serdülőben nem tudtunk összefüggést kimutatni az ACE genotípus és a hypertoniás célszerv-károsodások (intima-media vastagság, bal kamra hypertrophia) között.

Az ACE gén deletiós / insertiós polymorphismusáról a korábbi vizsgálatok során megállapítást nyert, hogy az angiotensin-convertáló-enzim keringő és szöveti aktivitását befolyásolja [116]. A különböző genotípusok gyakoriságának megoszlása hypertoniás betegekben etnikai és földrajzi tényezőktől is függ. A mi populációnkban kapott genotípus-megoszlás nagyjából megfelel az Olaszországban és Ausztráliában megfigyelt arányoknak, és határozottan különbözik az Ázsiában mért megoszlási adatoktól, ahol a DD típus igen ritka [17]. A Debrecen Hypertension Study fiataljai közül 58 egészséges serdülőnél meghatároztuk a genotípusok %-os megoszlását, mely eredmények megegyeztek a primer hypertoniában szenvedő serdülők genotípus megoszlásával. A serdülők körében végzett ACE gén polymorphismussal foglalkozó irodalmi adatok [117, 118] is hasonló eredményt mutattak.

Az arteria carotis communis intima-media vastagság a cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező betegeken az atherosclerosis kezdeti fázisának megbízható indikátora [16,119-121]. Hypertoniásokban az IMT a normotoniás betegekhez képest nagyobb [16, 122], és kimutatható összefüggés a vérnyomás-emelkedés mértéke valamint az IMT között, különös tekintettel a systolés vérnyomásra [16]. A közelmúltban Jeng és munkatársai összefüggést észleltek az

intima-media megvastagodás mértéke és az ACE genotípusok között: azt találták, hogy magasabb IMT értékek fordulnak elő DD, mint II genotípus esetén [17]. Huang és munkatársai középkorú személyekben hasonló megfigyelést tettek [84].

Saját vizsgálatainkban nem találtunk összefüggést az ACE genotípus és az IMT súlyossági foka között. Meg kell jegyeznünk, hogy a fenti vizsgálókhoz képest a mi populációnk jóval alacsonyabb esetszámot tartalmazott, amely komoly korlátként értékelhető. Egy retrospektív „power analízis” segítségével megállapítható, hogy az IMT szignifikáns különbségeinek kimutatásához szükséges összehasonlítás során a DI és a DD csoport esetén 247, a DD és II csoportnál 1521, míg a DI és II csoport összevetéséhez 499 személy vizsgálata lett volna szükséges. A serdülőkori hypertonia prevalenciáját 2%-nak feltételezve, a legnagyobb esetszámú csoportot figyelembe véve legalább 76050 serdülőt kellett volna bevonnunk vizsgálatunkba ahhoz, hogy az ACE genotípus és az IMT kapcsolatát elég erős statisztikai feltételek között tudjuk vizsgálni. A 230 000 lakosú Debrecen - adott időpontban - valamennyi középiskolása részt vett a vizsgálatban, azonban „csak” 10359 volt a teljes populáció létszáma.

Az esetszám mellett a különbözőségek magyarázatához egyéb szempontokat is figyelembe kell venni, melyek közül talán a legfontosabb a vizsgált személyek életkora. A mi esetünkben az átlagéletkor $16,4 \pm 1,06$ év volt, míg a Jeng munkacsoportja által végzett vizsgálatban ez $55,1 \pm 11,0$ és $58,0 \pm 8,8$ év között változott [17]. Korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy az életkor az IMT egyik meghatározó, független rizikófaktora [17, 18, 123], azaz az életkor előrehaladtával az IMT nő. Mindezek mellett számos egyéb meghatározó tényezőt - hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, glucose koncentráció - is figyelembe kell venni az IMT értékelésénél [16, 17]. A vizsgált fiataloknál az egyéb

cardiovascularis rizikófaktorok alacsony számban és enyhe formában fordultak elő, így az intima-media vastagság növekedéséért szinte kizárólag a hypertonia volt felelőssé tehető. Valószínű, hogy Jeng idősebb populációjában nagyobb lehetett a további rizikófaktorok (lipid-abnormalitások, szénhidrát anyagcserezavar) aránya.

A különbségek harmadik magyarázata az a korábban közölt megfigyelés lehet, hogy az IMT és az ACE gén polymorphismus között alacsony cardiovascularis rizikójú betegek esetén nincs összefüggés [124].

Az ACE gén polymorphismus és a bal kamra hypertrophia közötti oki kapcsolat jelenleg még vita tárgya. Vannak olyan irodalmi adatok, melyek szerint bal kamra hypertrophia gyakrabban fordul elő DD genotípus esetén [25], de más vizsgálatok nem találtak összefüggést az ACE gének polymorphismusa és a hypertonia, valamint a következményes bal kamra hypertrophia között [121, 125]. Saját vizsgálati populációnkban nem találtunk eltérést a különböző ACE genotípussal jellemezhető csoportok bal kamrai izomtömeg index értékei között. Felvetődik a kérdés, hogy csak a rövid ideje fennálló hypertonia miatt még nem jött létre pregnáns bal kamra hypertrophia, vagy valóban nincs összefüggés közte és az ACE gén polymorphismus között. A rendelkezésre álló adatok alapján erre a kérdésre jelenleg nem tudunk egyértelműen válaszolni.

VI. ÖSSZEFOGLALÁS, MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Megállapítottuk, hogy serdülőkori hypertonia esetén a plazma nitrogén monoxid (NOx) koncentrációja csökken, az endothelin-1 (ET-1) koncentrációja nő.
2. Igazoltuk, hogy serdülőkorban a NOx és az ET-1 koncentráció között szignifikáns negatív korreláció áll fenn.
3. Kimutattuk, hogy serdülőkori hypertoniás személyekben mind a NOx, mind az ET-1 plazma koncentrációja korrelál a vérnyomás értékekkel:
 - a. A plazma NOx koncentráció és a vérnyomásértékek között negatív korreláció áll fenn,
 - b. A plazma ET-1 koncentráció és a vérnyomásértékek között pozitív összefüggés mutatható ki.
4. Igazoltuk, hogy hypertoniás serdülőkből az intima-media vastagság és a plazma ET-1 koncentrációja között szignifikáns pozitív korreláció áll fenn.
5. Kimutattuk, hogy serdülőkori hypertonia esetén az artéria cerebri media nyugalmi áramlási sebességei magasabbak, mint normotoniás kontroll esetén.
6. A cerebrovascularis reaktivitás (légzésvisszatartás, hyperventilláció) eredményei a hypertoniás és az egészséges csoportban nem különböztek.
7. A NOx és az ET-1 befolyásolta az agyi erek nyugalmi vérátáramlását, de nem volt hatása az agyi erek CO₂-dal szembeni vasoreaktivitására.
8. Nem találtunk összefüggést az ACE gén polymorphismus és a célszervkárosodások súlyossága között serdülőkori hypertoniás betegekben.

VII. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM = ambuláns vérnyomás-monitorozás

ACE = angiotensin-convertáló-enzim

BH = légzésvisszatartás (breath holding)

BMI = testtömeg index (body mass index)

CBF = agyi vérátáramlás (cerebral blood flow)

CVR = cerebrovascularis reaktivitás

EDRF = endotheliumhoz kötött relaxáló faktor (NO)

ET = endothelin

HV = hyperventillatio

IMT = intima media vastagság (intima-media thickness)

LVMI = bal kamrai izomtömeg index (left ventricular mass index)

NO = nitrogén monoxid

NOS = nitrogén oxid szintáz

NO_x = a plazma mérhető nitrogén monoxid szintje (NO₂ + NO₃)

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Vargáné Hajdú P, Ádány R: Trends of early cardiovascular death in Hungary and in the European Union, 1970-1997. *Orv Hetil*, 141:601-607; 2000.
2. Csiba L, Fülesdi B: Sürgősségi ellátás a neurológiában. B+V Kiadó; 2000.
3. Levy D, Bairey Merz CN, Cody RJ, Fouad-Tarazi FM, Francis CK, Pfeffer MA, Scott NA, Swan HJC, Taylor MP, Weinberger MH: Hypertension Detection, Treatment and Control. *JACC*, 34:1360-1362; 1999.
4. Pickering G: Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med*, 52:570-583; 1972.
5. MacMahon S, Peto R, Cuttler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 335:765-774; 1990.
6. Szegedi J, Valikovics F, Görögh S, Csépké K: A hypertoniabetegség epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. *Forum Medicorum*, 1:5-7; 1998.
7. Bandl E, Boda K, Sonkodi S: Hypertension screening in a dental surgery: a Hungarian study. *J Hum Hypertens*, 4:253-257; 1990.
8. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*, 338:1650-1656; 1998.

9. Berenson GS, Wattigney WA, Bao W, Nicklas TA, Jiang X, Rush JA: Epidemiology of early primary hypertension and implication for prevention: the Bogalusa Heart Study. *J Hum Hypertens*, 8:303-311; 1994.
10. Kádár A, Mózes G, Illyés G, Schönfeld T, Kulka J, Sipos B, Glasz T, Tökés AM, Szik A: World Health Organization and the World Heart Federation pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study (WHO/WHF PBDAY Study) 1986-1996. Histomorphometry and histochemistry of atherosclerotic lesions in coronary arteries and the aorta in a young population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 9:220-227; 1999.
11. Task Force on Blood Pressure Control in Children: Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. *Pediatrics*, 79:1-25; 1987.
12. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 289:2560-2572; 2003.
13. Beckett LA, Rosner B, Roche AF, Guo S: Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood. *Am J Epidemiol*, 135:1166-1177; 1992.
14. Brouhard BH: Hypertension in children and adolescents. *Cleve Clin J Med*, 62:21-28; 1995.
15. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL: Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol*, 136:633-645; 1992.
16. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E: Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical

- practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*, 31:2426-2430; 2000.
17. Jeng JR: Carotid thickening, cardiac hypertrophy, and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens*, 13:111-119; 2000.
 18. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B: Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. *Circulation*, 102:1536-1541; 2000.
 19. Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L: Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound*, 25:383-389; 1997.
 20. Settakis G, Páll D, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B: Cerebrovascular reactivity in hypertensive and healthy adolescents: TCD with vasodilatory challenge. *J Neuroimaging* 13:106-112; 2003.
 21. Magyar MT, Valikovics A, Czuriga I: Changes of cerebral hemodynamics in hypertensives during physical exercise. *J. Neuroimaging*, 15:64-69; 2005.
 22. Cho SJ., Sohn YJ., Kim GW: Blood flow velocity changes in middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J Neurol Sci*, 150:77-80; 1997.
 23. Mayhan WG, Garaci FM, Heistad DD: Impairment of endothelium-dependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Am J Physiol*, 253: 1435-1440; 1987.
 24. Pieniazek W, Dimitrow PP, Jasinski T: Comparison of the effect of perindopril and acebutolol on cerebral hemodynamics in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther*, 15:63-67; 2001.

25. Pontremoli R, Sofia A, Tirotta A, Ravera M, Nicoletta V, Viazzi F, Paolo GP, Birgia L, Bobola N, Ravazzolo, Sacchi G, Deferrari G: The deletion polymorphism of the angiotensin-I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*, 7:2550-2558; 1996.
26. Lindpaintner K, Lee M, LarsonMG, Rao WS, Pfeifer MA, Ordovas JM, Schaefer E, Wilson AF, Wilson PW, Vasan RS, Myers RH, Levy D: Absence association of genetic linkage between the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular mass. *N Eng J Med*, 334:1023-1028; 1996.
27. Kupari M, Perola M, Koskinen P, Virolainen J, Kahunen J: Left ventricular size, mass and function in relation to angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in humans. *Am J Physiol*, 267:1100-1111; 1994.
28. Kékes E: Endothelvédelem hypertóniás betegekénél. *Lege Artis Medicinae*, 14:467-474; 2004.
29. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288:373-376; 1980.
30. Yanagisawa M, Kunhara H, Kimura S: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332:411-415; 1988.
31. Mohácsi A, Lizanecz E: Az endotheldiszfunkció jelentősége és kezelésének lehetőségei krónikus szívelégtelenségben. *Lege Artis Medicinae*, 12:467-473; 2002.
32. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S: Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:3375-3378; 1989.

33. Koller A, Kaley G: Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol*, 260:862-868; 1991.
34. Haynes WG, Ferro CJ, O'Kane KPJ: Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation*, 93:1860-1870; 1996.
35. Sudhir K, MacGregor JS, Gupta M: Effect of selective angiotensin II receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on the coronary vasculature in vivo. Intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound studies. *Circulation*, 87:931-938; 1993.
36. Duffy SJ, Tran BT, New G: Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans. *Am J Physiol* 274:78-83; 1998.
37. Lerman A, Sandok EK, Hildebrand FL: Inhibition of endothelium-derived relaxing factor enhances endothelin-mediated vasoconstriction. *Circulation*, 85:1894-1898; 1992.
38. Seo B, Oemar BS, Siebemann R: Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation*, 89:732-735; 1994.
39. Haynes WG, Strachan FE, Webb DJ: Endothelin ET-A and ET-B receptors mediate vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation*, 92:357-363; 1995.
40. Brush JE, Faxon DP, Salmon S: Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 19:809-815; 1992.

41. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA: Role of nitric oxide in the endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 88:2541-2547; 1993.
42. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR: Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet*, 340:1430-1432; 1992.
43. Williams SB, Cusco J A, Roddy MA: Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 27:567-574; 1996.
44. Dominiczak AF, Bohr DF: Nitric oxide and hypertension in 1995. *Curr Opin Nephrol Hypert*, 5:174-180; 1996.
45. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: Evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol*, 23:1610-1616; 1994.
46. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ: L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*, 90:1248-1253; 1992.
47. Taddei S, Virdis A, Mattei P: Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*, 21:929-933; 1993.
48. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T: Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension. *Circulation*, 101:856-861; 2000.
49. Egashira K, Inou T, Yamada A: Heterogenous effects of the endothelium-dependent vasodilators acetylcholine and substance P on the coronary

- circulation of patients with angiographically normal coronary arteries. *Coron Artery Dis*, 3:945-952; 1992.
50. Panza JA, Casino PR, Badar DM: Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation*, 87:1475-1481; 1993.
 51. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA: Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation*, 97:851-856; 1998.
 52. Garcia CE, Kilcoyne CM, Cardillo C: Effect of copper-zinc superoxide dismutase on endothelium-dependent vasodilation of patients with essential hypertension. *Hypertension*, 26:863-868;1995.
 53. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L: Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension*, 29:274-279;1997.
 54. Cooke JP, Dzau J, Creager A: Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is corrected by L-arginine. *Basic Res Cardiol*, 2:173-181;1991.
 55. Cooke JP, Andon NA, Girerd XJ: Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation*, 83:1057-1062;1991.
 56. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340:1111-1115; 1992.
 57. Joannides R, Haefeli WE, Linder L: Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 91:1314-1319; 1995.

58. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P: Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Eng J Med*, 334:150-154; 1996.
59. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ: Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels in humans. *Hypertension*, 27:849-853; 1996.
60. Pit'ha J, Krajickova D, Cifkova R: Intima-media thickness of carotid arteries in borderline hypertensives. *J Neuroimaging*, 9:19-22; 1999.
61. Páll D, Settakis G, Katona É, Csiba L, Kakuk G, Limburg M, Bereczki D, Fülesdi B: Increased common carotid artery intima-media thickness in adolescent hypertension. - Results from the Debrecen Hypertension Study. *Cerebrovasc Dis*, 15:167-172; 2003.
62. Paniagua OA, Bryant M B, Panza JA: Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature. *Circulation*, 103:1752-1758; 2001.
63. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW: Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*, 98:848-1852; 1998.
64. Silvestrini M, Venieri F, Pasqualetti P: Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 283:2122-2127; 2000.
65. Lavi S, Egbarya R, Lavi R: Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans: chemoregulation versus mechanoregulation. *Circulation*, 107:1901-1905; 2003.

66. Zimmermann C, Haberl RL: L-arginine improves diminished cerebral CO₂ reactivity in patients. *Stroke*, 34:643-647; 2003.
67. Rosengarten B, Osthaus S, Auch D: Effects of acute hyperhomocysteinemia on the neurovascular coupling mechanism in healthy young adults. *Stroke*, 34:446-451; 2003.
68. Jordan W, Decker M, Kamrowski H: Effects of cerebrovascular challenges on plasma endothelin. *Neurosci Res*, 43:127-134; 2002.
69. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT: Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 75:71-74; 1999.
70. Cooke JP, Tsao PS: Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb*, 14:653-655; 1994.
71. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C: Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*, 24:1468-1474; 1994.
72. Migdalis IN, Kalogeropoulou K, Liopoulou V, Varvarigos N, Karmaniolas KD, Mourtos G: Progression of carotid atherosclerosis and the role of endothelin in diabetic patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 108:27-37; 2000.
73. Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, Nicoletta C, Berrutti V, Leoncini G, Giacomelli F, Bezante GP, Sacchi G, Ravazzolo R, Deferrari G: Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int*, 57:561-569; 2000.
74. O'Donnell CJ, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, Ordovas M, Schaefer EJ, Myers RH, Levy D: Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in

- men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 97:1766-1772; 1998.
75. Mannami T, Katsuya T, Baba S, Inamoto N, Ishikawa K, Higaki J, Ogihara T, Ogata J: Low potentially of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism as a useful predictive marker for carotid arterogenesis in a large general population of a Japanese city: The Suita Study. *Stroke*, 32:1250-1256; 2001.
76. Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T, Kita Y, Okamura T, Iwai N, Kinishita M, Ueshima H: Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (The Shigaraki Study). *Hypertens Res*, 25:843-848; 2002.
77. Rudnichi A, Safar ME, Lajemi M, Benetos A: Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and age-related changes in systolic and diastolic blood pressure in subjects with hypertension. *Am J Hypertens*, 17:321-327; 2004.
78. Berglund L: A recurrent theme with a new spin: ACE polymorphism and cardiovascular disease. *J Lab Clin Med*, 131:485-486; 1998.
79. Schunkert H: Controversial association of left ventricular hypertrophy and the ACE I/D polymorphism- is the mist cleaning up? *Nephrol Dial Transplant*, 13:1109-1112; 1998.
80. Kario K, Kanai N, Nishiuma S, Fujii T, Saito K, Matsuo T, Matsuo M, Shimada K: Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17:252-256; 1997.
81. Castellano M, Muiesan ML, Rizzoni D, Beschi M, Pasini G, Cinelli A, Salvetti M, Porteri E, Bettoni G, Kreutz R: Angiotensin-converting enzyme I/D

- polymorphism and arterial wall thickness in a general population. The Vobarno Study. *Circulation*, 91:2721-2724; 1995.
82. Kauma H, Paivansalo M, Savolainen MJ, Rantala AO, Kiema TR, Lilja M, Reunanen A, Kesaniemi YA: Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and carotid atherosclerosis. *J Hypertens*, 14:1183-1187; 1996.
 83. Hosoi M, Nishizawa Y, Kogawa K, Kawagishi T, Konishi T, Maekawa K, Emoto M, Fukumoto S, Shioi A, Shoji T, Inaba M, Okuno Y, Morii H: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with carotid arterial wall thickness in non-insulin-dependent diabetic patients. *Circulation*, 15:704-707; 1996.
 84. Huang XH, Loimaala A, Nenonen A, Mercuri M, Vuori I, Pasanen M, Oja P, Bond G, Koivula T, Hiltunen TP, Nikkari T: Relationship of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism to carotid wall thickness in middle-aged men. *J Mol Med*, 77:853-858; 1999.
 85. Hung J, McQuillan BM, Nidorf M, Thompson PL, Beilby JP: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid wall thickening in a community population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19:1969-1974; 1999.
 86. Páll D, Katona É, Fülesdi B, Zrínyi M, Takács E, Polgár P, Kakuk G: Debrecen középiskolás fiataljainak vérnyomásértékei. A „Debrecen Hypertension Study” lebonyolításának menete, kezdeti eredmények. *Hypertonia és Nephrologia*, 5:237-243; 2001.
 87. Páll D, Katona É, Fülesdi B, Zrínyi M, Zatik J, Bereczki D, Polgár P: Blood pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA. *J Hypertens*, 21:41-47; 2003.

88. Páll D, Katona É, Paragh G, Zrínyi M, Zatik J, Fülesdi B: A 15-18 éves serdülők epidemiológiai adatai és a hipertónia prevalenciája Debrecenben. Debrecen Hypertension Study. *Orv Hetil*, 16:127-132; 2005.
89. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57:450-458; 1996.
90. Green LC, Wagner DA, Glogowsky J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR: Analysis of nitrate, nitrite, and 15 N nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, 126:131-138; 1982.
91. Galli F, Varga Z, Balla J, Ferraro B, Canestrari F, Floridi A: Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 59(Suppl 78):148-154; 2001.
92. Huang XH, Koivula T, Ilveskoski E, Karhunen PJ, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Lehtimäki T: Fast 5-hour determination of angiotensin-converting enzyme genotypes from blood by SDS-PAGE using PhastSystem. *Clin Chim Acta*, 264:57-64; 1997.
93. Alberts GF, Peifley KA, Johns A, Kleha JF, Winkles JA: Constitutive endothelin-1 overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. *J Biol Chem*, 269:112-118; 1994.
94. Panza JA: Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol*, 20(11 Suppl 2):II-26-33; 1997.
95. Zinchuk VV, Pronko TP, Lis MA: Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging*, 24:205-211; 2004.

96. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M: Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension*, 30:405-408; 1997.
97. Kelm M: The L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 5:80-86; 2003.
98. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H: Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 322:205-210; 1990.
99. Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Horio T, Fukui T: Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med*, 88:614-618; 1990.
100. van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC: Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*, 34:2374-2379; 2003.
101. Magyar MT, Paragh G, Katona E, Valikovics A, Seres I, Csiba L: Serum cholesterols have a more important role than triglycerides in determining intima-media thickness of the common carotid artery in subjects younger than 55 years of age. *J Ultrasound Med*, 23:1161-1169; 2004.
102. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutetakis C: Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care*, 21:1004-1007; 1998.
103. Kozakova M, Buralli S, Palombo C, Bernini G, Moretti A, Favilla S: Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension*, 41:230-236; 2003.

104. Goonasekera CD, Dillon MJ: Vascular endothelium and nitric oxide in childhood hypertension. *Pediatr Nephrol*, 12:676-689; 1998.
105. Goddard J, Webb DJ: Plasma endothelin concentrations in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 35:S25-S31; 2000.
106. Hare JM: Nitroso-Redox Balance in the Cardiovascular System. *N Eng J Med*, 351:2112-2114; 2004.
107. Thompson BG, Pluta RM, Girton ME, Oldfield EH: Nitric oxide mediation of chemoregulation but not autoregulation of cerebral blood flow in primates. *J Neurosurg*, 84:71-78; 1996.
108. Chao CL, Lee YT: Impairment of cerebrovascular reactivity by methionine-induced hyperhomocysteinemia and amelioration by quinapril treatment. *Stroke*, 31:2907-2911; 2000.
109. Zhang F, Slungaard A, Vercellotti GM, Ladecola C: Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine. *Am J Physiol*, 274:1704-1711; 1998.
110. Hanratty CG, McAuley DF, McGurk C, Young IS, Johnston GD: Homocysteine and endothelial vascular function. *Lancet*, 351:1288-1289; 1998.
111. White RP, Deane C, Vallance P, Markus HS: Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia. *Stroke*, 29:467-472; 1998.
112. Dahl A, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Mowinckel P: Simultaneous assessment of vasoreactivity using transcranial Doppler ultrasound and cerebral blood flow in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 14:974-981; 1994.

113. Settakis G, Lengyel A, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B: Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging*, 12:252-258; 2002.
114. Stoll M, Seidel A, Treib J: Influence of different techniques of breath holding on the measurement of cerebrovascular reserve in carotid artery disease. *Stroke*, 27:1132-1133; 1996.
115. Totaro R, Marini C, Baldassarre M, Carolei A: Cerebrovascular reactivity evaluated by transcranial Doppler: reproducibility of different methods. *Cerebrovasc Dis*, 9:142-145; 1999.
116. Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F: Angiotensin I-converting enzyme in human peripheral mononuclear cells: main expression in T-lymphocytes under the influence of a genetic polymorphism. *Biochem J*, 290:33-40; 1993.
117. Turner ST, Boerwinkle E, Sing CF: Context-dependent associations of the ACE I/D polymorphism with blood pressure. *Hypertension*, 34:773-778; 1999.
118. Taittonen L, Uhari M, Kontula K, Kainulainen K, Miettinen H TJ, Nuutinen M: Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, angiotensin gene polymorphisms, family history of hypertension and childhood blood pressure. *Am J Hypertens*, 12:858-866; 1999.
119. Suurkula M, Agewall S, Fagerberg B, Wendelhag I, Widgren B, Wikstrand J: Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive patients. *Arterioscler Thromb*, 14:1297-1304; 1994.
120. Burke GL, Webber LS, Shear CL, Zinkgraf SA, Smoak CG, Berenson GS: Sources of error in measurement of children's blood pressure in a large epidemiologic study: Bogalusa Heart Study. *J Chron Dis*, 40:83-89; 1987.

121. Jeng JR, Harn HJ, Jeng CY, Yueh KC, Shieh SM: Angiotensin I converting gene polymorphism in Chinese patients with hypertension. *Am J Hypert*, 10:558-561; 1997.
122. Pauletto P, Palatini P, DaRos S, Pagliara V, Santipolo N, Baccilieri S, Casiglia E, Mormino P, Pessina AC: Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscl Throm Vasc Biol*, 19:1231-1237; 1999.
123. Howard G, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, O'Leary DH: Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke*, 28:1693-1701; 1997.
124. Dessl-Fulgheri P, Catalini R, Sarzani R, Sturbini S, Siragusa N, Guazzarotti F, Offidani M, Tamburrini P, Zingaretti O, Rappelli A: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and carotid atherosclerosis in a low risk population. *J Hypertens*, 1593-1596; 1995.
125. Schmidt S, van Hooft IMS, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E: Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens*, 11:345-348; 1993.

2. A saját közlemények jegyzéke

A. A tézisekben felhasznált saját közlemények jegyzése

1. **Katona É**, Settakis G, Varga Z, Juhász M, Paragh G, Bereczki D, Fülesdi B, Páll D: Both nitric oxide and endothelin-1 influences cerebral blood flow velocity at rest and after hyper-and hypocapnic stimuli in hypertensive and healthy adolescents. **Kidney and Blood Pressure Research**, 29(3):152-158; 2006. **(IF: 2,408)**
2. **Katona É**, Settakis G, Varga Z, Paragh G, Bereczki D, Fülesdi B, Páll D: Target-organ damage in adolescent hypertension. Analysis of potential influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1. **J Neurol Sci**, 247(2):138-143; 2006. **(IF: 2,035)**
3. **Katona É**, Juhász M, Varga Z, Paragh G, Fülesdi B, Páll D: Az NO-endotelin rendszer szerepe és klinikai jelentősége hipertóniában. **Orvosi Hetil**, 147(38):1819-1824; 2006.
4. Páll D, Settakis G, **Katona É**, Zatik J, Kollár J, Limburg M, Fülesdi B: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, carotid intima-media thickness, and left ventricular mass index in adolescent hypertension. **J Clin Ultrasound**, 32(3): 129-135; 2004. **(IF: 0,82)**

B. Egyéb közlemények jegyzéke

1. Páll D, Jenei Z, **Katona É**, Bojti T, Hunyadi B, Zilahi Z, Karányi Z, Polgár P, Kakuk G: Középiskolások vérnyomásmérésénél szerzett kezdeti tapasztalataink. **Magyar Belorvosi Arch**, 52:292-297; 1999.
2. Polgár P, Páll D, Jenei Z, Karányi Z, **Katona É**, Bodor M, Kakuk G: CARD'96 – Cardiovascularis Rizikószűrés, Debrecen. A vizsgálat I. fázisának főbb eredményei. **Magyar Belorvosi Arch**, 52:261-265;1999.
3. Jenei Z, Páll D, **Katona É**, Polgár P, Karányi Z, Bodor M, Kakuk G: A cardiovascularis rizikótényezők alakulása Debrecen város dohányos és nem dohányos lakossága körében. **Magyar Belorvosi Arch**, 53:29-34; 2000.

4. **Katona É**, Páll D, Jenei Z, Polgár P, Karányi Z, Kakuk G: Debrecen túlsúlyos felnőtt lakosainak epidemiológiai adatai, különös tekintettel a cardiovascularis rizikótényezőkre. **Magyar Belorvosi Arch**, 53:239-243; 2000.
5. Jenei Z, Páll D, **Katona É**, Polgár P, Karányi Z, Bodor M, Kakuk G: Prevalence of cardiovascular risk factors of the smokers and non-smokers in the city of Debrecen. **Public Health**, 114:295-299;2000. **(IF: 0,6)**
6. Páll D, **Katona É**, Paragh G, Kakuk G, Polgár P: A hypertonia epidemiológiája, szűrésének és gondozásának aktuális kérdései. **Magyar Alapellátási Arch**, 1-2:257-263; 2001.
7. Páll D, **Katona É**, Fülesdi B, Jenei Z, Paragh G, Polgár P, Kakuk G: A serdülőkori hypertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők. **Orv Hetil**, 142(35):1891-6; 2001.
8. Páll D, **Katona É**, Fülesdi B, Polgár P, Paragh G, Kakuk G: A serdülőkori hypertonia diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései. **Lege Artis Medicinae**, 11(6-7):418-425; 2001.
9. Páll D, **Katona É**, Fülesdi B, Zrínyi M, Takács E, Polgár P, Kakuk G: Debrecen középiskolás fiataljainak vérnyomásértékei. A „Debrecen Hypertension Study” lebonyolításának menete, kezdeti eredmények **Hypertonia és Nephrologia**, 5(4-5):237-243; 2001.
10. Páll D, Settakis G, **Katona É**, Zatik J, Polgár P, Paragh G, Kakuk G, Fülesdi B: Az arteria carotis communisok intima-media vastagságának összehasonlítása hypertóniás és egészséges serdülőkben. **Magyar Belorvosi Arch**, 54:127-130; 2001.
11. Jenei Z, Páll D, **Katona É**, Kakuk G, Polgár P: The epidemiology of hypertension and its associated risk factors in the city of Debrecen, Hungary. **Public Health**, 116(3):138-44; 2002 **(IF: 0,674)**.
12. Páll D, Settakis G, **Katona É**, Hegedűs I, Fülöp T, Kakuk G, Polgár P, Csiba L, Fülesdi B: Az arteria carotis communis intima-media vastagságának, valamint a szív falvastagságának vizsgálata hypertóniás és egészséges serdülőkön. **Cardiologia Hungarica**, 32(3):141-144; 2002.

13. Paragh G, Balogh Z, Katona É, Páll D: Az extended release forma lehetőségei a statinterápiában. **Kardiológus**, 1(4):113-122, 2002.
14. Páll D, Katona É, Fülesdi B, Zrínyi M, Zatik J, Bereczki D, Polgár P, Kakuk G: Blood pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA. **J Hypertens**, 21(1): 41-47, 2003. (IF: 3,572)
15. Páll D, Settakis G, Katona É, Csiba L, Kakuk G, Limburg M, Bereczki D, Fülesdi B: Increased common carotid artery intima-media thickness in adolescent hypertension. - Results from the Debrecen Hypertension Study. **Cerebrovasc Dis**, 15(3):167-172, 2003. (IF: 2,03)
16. Paragh G, Balogh Z, Katona É, Páll D: Az elhúzódó hatóanyag felszabadulást biztosító készítményforma lehetőségei a sztatinterápiában – a Lescol XL. **Current Opinion in Cardiology**, 1(1): 20-24, 2003.
17. Settakis G, Páll D, Ficzer A, Síró P, Katona É, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B: A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata légzés-visszatartásos teszttel hypertoniás és egészséges serdülőkn. **Orv Hetil**, 144(15):709-12, 2003.
18. Paragh G, Balogh Z, Köbling T, Derdák Z, Káplár M, Katona É, Páll D: A metabolikus szindróma és a lipidek. **Diabetologia Hungarica**, 11(2): 87-94, 2003.
19. Zrínyi M, Juhász M, Balla J, Katona É, Ben T, Kakuk G, Páll D: Dietary self-efficacy: determinant of compliance behaviours and biochemical outcomes in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, 18(9):1869-73, 2003. (IF: 2,607)
20. Páll D, Katona É, Juhász M, Paragh G: A balkamra hypertrophia jelentősége és befolyásolásának lehetősége angiotenzin-receptor-blokkolókkal. **Metabolizmus**, 2(3): 1-8; 2004.
21. Páll D, Zrínyi M, Katona É, Paragh G, Zatik J, Fülesdi B. A serdülőkori vérnyomásérték meghatározása többszörös regressziós modell segítségével – Debrecen Hypertension Study. **Magyar Belorv Arch**, 57:71-77; 2004.
22. Páll D, Katona É, Zrínyi M, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B. Debrecen 15-18 éves fiataljainak normális és kóros vérnyomásértékei, az eredmények

- összevetése a nemzetközi ajánlással – Debrecen Hypertension Study. **Hypertonia és Nephrologia**, 8(2):79-86; 2004.
23. Páll D, **Katona É**, Zrínyi M, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B. A serdülőkori vérnyomást befolyásoló tényezők. **Lege Artis Medicinae**, 14(8):591-597; 2004.
24. Paragh G, Páll D, **Katona É**. A hypertonia kezelése metabolikus szindrómában. **Medicus Anonymus**, 13(2):17-19; 2005.
25. Páll D, **Katona É**, Paragh G, Zrínyi M, Zatik J, Fülesdi B. A 15-18 éves serdülők epidemiológiai adatai és a hypertonia prevalenciája Debrecenben. Debrecen Hypertension Study. **Orv Hetil**, 16(146):127-32; 2005.
26. Páll D, **Katona É**, Paragh G: A telmisartan renoprotektív hatása – a DETAIL vizsgálat legfontosabb gondolatai és eredményei. **Metabolizmus**, 3(1):28-31; 2005.
27. Audikovszky M, Pados G, Seres I, Harangi M, Fülöp P, Katona E, Illyés L, Winkler G, **Katona É**, Paragh G. Orlistat increases serum paraoxonase activity in obese patients. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, Jul 10; [Epub ahead of print]; 2006. (IF: 1,482)
28. Páll D, **Katona É**, Juhász M, Paragh G: Komplex célszerv-védelem korszerű vérnyomáscsökkentőkkel. **Orvosi Hetil**, 147(32):1505-1511; 2006.
29. Settakis G, Páll D, Molnár C, **Katona É**, Bereczki D, Fülesdi B: Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents. **Kidney Blood Press Res**, 29(5):306-11; 2006. (IF: 2,408)

AZ 'IN EXTENSO' KÖZLEMÉNYEK IMPAKT FAKTORA: 18,636

IX. TÁRGYSZAVAK

A. TÁRGYSZAVAK

1. hypertonia
2. serdülőkor
3. nitrogén-monoxid
4. endothelin
5. célszerv-károsodás
6. intima-media vastagság
7. bal kamrai izomtömeg index
8. transcranialis Doppler
9. cerebrovascularis reaktivitás
10. angiotensin-convertáló-enzim gén polymorphismus

B. KEY WORDS

1. hypertension
2. adolescence
3. nitric-oxide
4. endothelin
5. target-organ damage
6. intima-media thickness
7. left ventricular mass index
8. transcranial Doppler
9. cerebrovascular reactivity
10. angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism

X. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni korábban intézetvezetőimnek prof. dr. Leövey Andrásnak és prof. dr. Kakuk György egyetemi tanár uraknak, hogy lehetőséget biztosítottak a Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinikán történő munkavégzésre. Köszönettel tartozom jelenlegi intézet- és tanszékvezetőmnek prof. dr. Paragh György egyetemi tanár úrnak, a klinikai tevékenységem irányítójának, aki lehetőséget biztosított és támogatta tudományos munkám végzését, mind az I. Belklinika határain belül, mind azon kívül.

Köszönet illeti korábbi témavezetőmet dr. Polgár Péter tanár urat, akinek munkacsoportjában korábban évekig dolgozhattam. Megkülönböztetett hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek prof. dr. Fülesdi Béla egyetemi tanár úrnak a vizsgálatok megtervezésében, kivitelezésében és kritikus értékelésében nyújtott segítségéért, illetve azért, hogy a tudományos munkában szerzett kiemelkedő tapasztalatát mindvégig önzetlenül osztotta meg velem. Köszönettel tartozom társ-témavezetőmnek dr. Páll Dénes adjunktus úrnak.

Hálásan köszönöm dr. George Settakis kollégának a Neurológia Klinikán elvégzett vizsgálatokban való aktív részvételt, a carotis és a transcranialis Doppler vizsgálatok kivitelezését. Köszönetemet szeretném kifejezni dr. Varga Zsuzsa tanárnőnek és munkatársainak az endothel diszfunkció vizsgálatában nyújtott értékes segítségéért, a mérések precíz kivitelezéséért. Köszönetet szeretnék mondani prof. dr. Bereczki Dániel egyetemi tanár úrnak a konstruktív konzultációkért és dr. Juhász Mária belgyógyász szakorvosnak segítségéért.

Végezetül bár, de legnagyobb hálával szüleimnek és családomnak tartozom, akik szeretete, önzetlen támogatása, kitartó segítése és bátorítása nélkül e munka nem készülhetett volna el.