

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A SERDÜLŐKORI FEHÉRKÖPENY HYPERTONIA ÉS A
CEREBRALIS CÉLSZERVKÁROSODÁSOK KAPCSOLATA**

Dr. Lengyel Szabolcs

Témavezető: Dr. Páll Dénes, PhD



**DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2012

A SERDÜLŐKORI FEHÉRKÖPENY HYPERTONIA ÉS A CEREBRALIS CÉLSZERVKÁROSODÁSOK KAPCSOLATA

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: dr. Lengyel Szabolcs, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája
(„Anyagcsere és endokrin betegségek megelőzése és kontrollja” programja)
keretében

Témavezető: Dr. Páll Dénes, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Katona Márta, kandidátus
Dr. Novák László, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2012. október 17. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Csiky Botond, PhD
Dr. Sándor János, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balázs Margit, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Katona Márta, kandidátus
Dr. Novák László, PhD
Dr. Csiky Botond, PhD
Dr. Sándor János, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2012. október 17. 13 óra

1. BEVEZETÉS

1.1 Serdülőkori hypertonia

Egyre több adat bizonyítja a serdülőkori és a felnőttkori vérnyomás közötti szoros kapcsolatot: a serdülőkori hypertoniások nagy valószínűséggel felnőttkorban is magasvérnyomás-betegek lesznek. Az amerikai ajánlás a serdülőkori hypertonia gyakoriságát 1-3% közöttinek becsli, míg hazánkban a Debrecen Hypertension Study alapján a serdülőkori hypertonia prevalenciája 2,53 %.

A serdülőkori hypertonia jelentőségét növeli, hogy már ilyen életkorban is bizonyítható összefüggés a hypertonia és az atherosclerosis, a bal kamra hypertrophia, illetve az artéria carotis intima-media vastagság között. A követéses vizsgálatokban összefüggés mutatható ki a serdülőkori vérnyomásértékek és a kardiovaszkuláris mortalitás között.

1.2 Fehérköpeny hypertonia

Fehérköpeny hypertóniának nevezzük azt a jelenséget, amikor a rendelőben mért vérnyomás kórosan magas, míg otthoni környezetben normális értékek észlelhetők. A jelenség hátterében az aktuális stresszhelyzet okozta, fokozott szimpatikus izgalom áll, melyet fehérköpeny hatásnak hívnak.

Az ajánlásnak megfelelően elvégzett vérnyomásmérések mellett a rendelői környezetben hypertóniásnak észleltek mintegy 20 %-a fehérköpeny hypertóniás. Korábban a fehérköpeny hypertóniát ál-pozitív jelenségnek tartották. Az utóbbi évtizedekben derült arra fény, hogy ez a jelenség a normotensióhoz képest emelkedett kockázattal járó állapot.

1.3 Fehérköpeny hypertonia serdülőkorban

A serdülőkori fehérköpeny hypertonia előfordulási gyakorisága - az eltérő kritériumok és módszerek miatt - igen eltérő: 1-41% közötti. Több vizsgálat már

serdülőkorban igazolta a fehérvköpeny hipertonia és az endothel dysfunkció közötti kapcsolatot. Serdülőkori fehérvköpeny hipertóniában pozitív korrelációt észleltek a bal kamrai izomtömeeggel, illetve a carotis intima-media vastagsággal. A serdülőkori fehérvköpeny hipertóniások kardiovaszkuláris rizikója a normotóniásoknál egyértelműen magasabb, de a manifeszt hipertóniásokénál alacsonyabb.

2. CÉLKITŰZÉS

Munkánk fő célkitűzése a serdülőkori fehérvköpeny hipertonia részletesebb tanulmányozása, az eredmények összevetése a normotóniások és az ABPM-mel igazolt hipertóniások csoportjában kapott eredményekkel. A fenti csoportokban az alábbi paramétereket vizsgáltuk:

- antropometriai jellemzők
- az eseti mérések és az ABPM során észlelt vérnyomásértékek
- laboratóriumi jellemzők (vércukor, vérzsírok, nitrogén-monoxid, szérum homocisztein)
- cerebrális célszerv-károsodások (carotis intima-media vastagság, cerebrovaszkuláris reaktivitás)
- a szérum homocisztein és a carotis intima-media vastagság összefüggése.

Munkánk során igyekeztünk választ keresni arra a kérdésre, hogy a serdülőkori fehérvköpeny hipertonia mennyire tekinthető ártalmatlan jelenségnek, vagy fennállása esetén mennyire észlelhetőek a manifeszt hipertóniára jellemző eltérések, elsősorban cerebrális szubklinikai célszerv-károsodások.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 A Debrecen Hypertension Study

Munkacsoportunk korábban - Debrecen Hypertension Study elnevezés alatt - a 15-18 éves korosztályban populáció-alapú, reprezentatív vizsgálatot végzett. Debrecen 26 középiskolájából összesen 10359 serdülő (5262 fiú és 5097 lány, átlagéletkor: $16,6 \pm 1,0$ év) vett részt az epidemiológiai vizsgálatban. Korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportokban meghatároztuk a systolés és diastolés vérnyomás normális és kóros percentilis értékeit. Amennyiben a fiatal systolés és/vagy diastolés vérnyomása meghaladta az adott alcsoport 90 percentilis értékét, akkor 2 további időpontban 3-3 újabb vérnyomásmérés történt. A 3x3 mérés alapján 216 fiatal átlagos vérnyomása haladta meg a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilisét, vagyis náluk volt felállítható a serdülőkori hipertonia diagnózisa.

3.2 A vizsgált populáció

Az ismételt eseti mérések alapján a serdülőkori hipertóniás 216 fő közül 133 fiatal esetében volt lehetőség további vizsgálatok elvégzésére. Nyolc esetben secunder hipertóniára derült fény. Öt esetben az ABPM adatai technikailag nem voltak értékelhetőek. Jelen vizsgálatunkban a 120 primer hipertóniás fiatal (63 fiú és 57 lány) további vizsgálatát végeztük, akiknél ABPM segítségével erősítettük meg a hipertonia diagnózisát. Az igazolt hipertóniás és a fehérvörmény hipertóniás csoportot egy normotóniás kontroll csoport (59 serdülő: 29 lány és 30 fiú) adataival hasonlítottuk össze.

3.3 A 24-órás vérnyomás-monitorozás

A 24-órás ambuláns vérnyomás-monitorozást (ABPM) a British Hypertension Society és az amerikai Association for the Advancement of Medical Instrumentation

által is validált ABPM-04 (Meditech Ltd. Budapest, Hungary) eszközzel végeztük. ABPM-mel akkor tekintettük igazoltnak az eseti mérések alapján véleményezett hypertóniát, ha a nappali és/vagy az éjszakai, illetve a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás átlaga meghaladta az ajánlás adott személyre vonatkoztatott 95 percentilis értékét. Fehérköpeny hypertóniásnak véleményeztük a serdülőt, ha mind a négy fenti paraméter átlaga alacsonyabb volt, mint az ajánlás 95 percentilis értéke.

3.4 Laboratóriumi vizsgálatok

A rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása mellett nitrogén-monoxid és szérum homocisztein szint meghatározást is végeztünk standardizált és validált módszerekkel. Az aktív nitrogén-monoxid (NO) mérését plazma nitrogén-monoxid ($\text{NO} = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$) meghatározásával végeztük, Green módszerének módosításával. A szérum homocisztein szint meghatározása enzim-kolorimetriás assay-vel történt, ami az enzimatis reakció során felszabaduló hidrogén-szulfid kromogén szubsztrátjának mérésén alapul.

3.5 Az artéria carotis communis intima-media vastagság meghatározása

Az artéria carotis communis intima-media vastagságának mérése Hewlett-Packard Sonos 2000 készülék 7,5 MHz-es transzducerével történt. Mindkét carotis communisban 3-3 mérést végeztünk vég-diaistoléban, mely alapján kiszámoltuk a lumen-intima és a media-adventitia közötti távolságok átlagát.

3.6 Transzkraniális ultrahang vizsgálat

A transzkraniális Doppler vizsgálatot a Rimed Digilite Transcranial Doppler sonograph (Rimed Ltd, Israel) készülékkel, rögzített transzducerrel végeztük: a temporális csontablakon keresztül mindkét oldali artéria cerebri mediát (ACM) tanulmányoztuk.

A légzés-visszatartásos teszt során 30 másodperces légzésvisszatartást követően ismételt mérést végeztünk, és az átlagos vérátáramlási sebességben bekövetkező változásokat vizsgáltuk.

3.7 A cerebrovaszkuláris reaktivitás számítása

A provokációs teszt, a légzés-visszatartás hatására megváltozik az artéria cerebri mediában a vérátáramlás sebessége. A változás mértékének a kifejezésére a cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) fogalmát alkalmaztuk.

$$\text{CVR} = (\text{ACMV}_{\text{teszt}} - \text{ACMV}_{\text{nyugalmi}}) / \text{ACMV}_{\text{nyugalmi}} \times 100$$

Az $\text{ACMV}_{\text{nyugalmi}}$: az artéria cerebri mediában nyugalomban észlelt átlagos vérátáramlási sebesség. Az $\text{ACMV}_{\text{teszt}}$: az artéria cerebri mediában légzés-visszatartásos teszt során észlelt átlagos vérátáramlási sebesség.

3.8 Az eredmények statisztikai értékelése

Az adatok elemzése során a Statistica for Windows (Statsoft, Tulsa, USA) programot használtuk. Minden paraméter esetében meghatároztuk a középértéket és a standard deviációt, majd normalitásvizsgálattal (Shapiro-Wilk teszt vizuális megtekintéssel kiegészítve) megállapítottuk, hogy a vizsgált paraméter normális eloszlást (Gauss) követ, vagy nem normális eloszlásról van szó. A normál eloszlást mutató paraméterek esetében t-próbát, míg a nem normál eloszlású paraméterek esetén Kruskal-Wallis-próbát alkalmaztunk. A nemek összehasonlítására Chi^2 próbát alkalmaztunk. A homocisztein szint és a carotis intima-media vastagság közötti összefüggést Spearman-korrelációval vizsgáltuk. A transzkraniális Doppler vizsgálattal kapott eredmények esetében egytényezős ANOVA tesztet használtunk, Bonferroni korrekció mellett. A szignifikancia szintet minden esetben 5%-ban határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A hypertóniás fiatalok csoportosítása

A 120, eseti mérések alapján hypertóniás fiatalnál 24 órás vérnyomás-monitorozás segítségével különítettük el a manifeszt, valamint a fehérköpeny hypertóniát. A fiatalok 61%-ánál (73 fő) az ambuláns vérnyomás-monitorozás megerősítette az eseti mérések eredményét, míg 39%-ban (47 fő) fehérköpeny hypertóniát igazoltunk.

A két csoport vérnyomásértékei között az ABPM alapján szignifikáns különbséget észleltünk: a manifeszt hypertóniások systolés vérnyomása 5-6 Hgmm-rel meghaladta a fehérköpeny hypertóniásokét. A 24 órás vérnyomásátlag manifeszt hypertonia esetén $130,8 \pm 9,5$ Hgmm, míg a fehérköpeny hypertóniás fiataloknál $125,2 \pm 9,3$ Hgmm volt ($p < 0,01$). Hasonló különbséget észleltünk a nappali ($137,2 \pm 10,0$ Hgmm vs. $131,3 \pm 9,1$ Hgmm; $p < 0,001$) és az éjszakai vérnyomásátlagok ($118,7 \pm 11,1$ Hgmm vs. $112,3 \pm 9,8$ Hgmm; $p < 0,001$) vonatkozásában is. A két csoport átlagos 24 órás, nappali illetve éjszakai diastolés vérnyomásértékei, valamint pulzusszámai nem különböztek.

Az ABPM-mel igazolt serdülőkori hypertonia fiúknál volt gyakoribb (44 fiú, 29 lány), míg fehérköpeny hypertonia lányoknál fordult elő több esetben (28 lány, 19 fiú).

4.2 A vizsgált személyek antropometriai jellemzői

A továbbiakban a 47 fehérköpeny hypertóniás és a 73 manifeszt hypertóniás serdülő eredményeit egy 59 fős normotóniás kontroll csoportéval (30 fiú, 29 lány) hasonlítottuk össze. A három csoport átlagos életkora hasonló volt ($15,8 \pm 0,6$ év vs. $16,3 \pm 1,1$ év vs. $16,5 \pm 1,0$ év; $p = \text{NS}$).

A manifeszt hypertóniások magasabbak voltak és testtömegük meghaladta mind a fehérköpeny hypertóniások, mind a normotóniásokét. A testtömeg index (BMI: body mass index) vonatkozásában is különbséget észleltünk a három csoport között. A BMI a legmagasabb igazolt hypertonia esetén volt ($23,4 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$), mely érték szignifikánsan meghaladta a fehérköpeny hypertóniásokét ($21,8 \pm 3,25 \text{ kg/m}^2$) és a kontrollcsoport BMI-jét ($20,2 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$). Az utóbbi két csoport BMI-je közötti különbség is statisztikailag számottevő volt ($p < 0,001$).

4.3 Az eseti vérnyomás-, vércukor- és vérzsír-értékek

Az ismételt rendelői systolés és diastolés vérnyomások átlaga mindkét hypertóniás csoportban jelentősen meghaladta a kontrollcsoportét. Az ismételt eseti mérések során a fehérköpeny és az igazolt hypertóniások vérnyomása között $6,5 \text{ Hgmm}$ systolés vérnyomás különbséget észleltünk, mely különbség szignifikáns volt ($138,3 \pm 11,4 \text{ Hgmm}$ vs. $144,8 \pm 11,1 \text{ Hgmm}$; $p = 0,002$). A fehérköpeny és az igazolt hypertóniások eseti diastolés vérnyomásátlaga is megegyezett. A három vizsgált csoport éhomi vércukorszintje és lipid paraméterei között sem találtunk szignifikáns különbséget.

4.4 A nitrogén-monoxid szintek

A normotóniás serdülők nitrogén-monoxid szintjéhez ($38,8 \pm 7,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$) képest mind fehérköpeny hypertonia ($30,6 \pm 11,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$), mind ABPM-mel igazolt hypertonia esetén ($28,7 \pm 22,4 \text{ } \mu\text{mol/l}$) szignifikánsan alacsonyabb értékeket észleltünk (mindkét esetben $p < 0,001$). A manifeszt és fehérköpeny hypertóniások NO szintje között statisztikailag értékelhető különbség nem mutatkozott.

4.5 A homocisztein szintek

A normotóniás serdülőhöz homocisztein szintjéhez ($9,8 \pm 3,1 \text{ } \mu\text{mol/l}$) képest a fehérköpeny hypertóniás ($11,6 \pm 6,8 \text{ } \mu\text{mol/l}$) és a manifeszt hypertóniás ($12,1 \pm 7,0$

$\mu\text{mol/l}$) fiataloknál egyaránt magasabb értékeket észleltünk (mindkét esetben $p < 0,05$). Az utóbbi két csoport homocisztein szintjei nem különböztek.

4.6 A carotis intima-media vastagság

Az artéria carotis intima-media vastagság mérése során a normális vérnyomású fiatalokhoz képest ($0,048 \pm 0,008$ cm) szignifikánsan nagyobb vastagságot észleltünk fehérköpeny hypertonia esetén ($0,056 \pm 0,01$ cm; $p < 0,01$). A manifeszt hypertóniások intima-media vastagsága is meghaladta a normotóniás kontroll csoportét ($0,054 \pm 0,001$ cm vs. $0,048 \pm 0,008$ cm; $p < 0,01$). A fehérköpeny és a manifeszt hypertóniások között nem észleltünk szignifikáns különbséget.

4.7 Az intima-media vastagság és a homocisztein szint

A két hypertóniás csoportban a szérum homocisztein szint és az artéria carotis intima-media vastagsága között szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk ($r = 0,43$, $p < 0,01$), míg a normotóniásoknál csak laza, tendenciaszerű, nem szignifikáns összefüggést találtunk ($r = 0,2$; $p = 0,06$).

4.8 A nyugalmi és a légzés-visszatartásos teszt eredményei

A transzkraniális Doppler vizsgálat segítségével meghatároztuk az artéria cerebri mediában észlelhető vérátáramlási sebességet. A normotóniás fiatalok nyugalmi vérátáramlási sebességéhez ($64,4 \pm 4,8$ cm/s) képest a fehérköpeny hypertóniások nyugalmi vérátáramlási sebessége szignifikánsan nem különbözött ($70,2 \pm 5,3$ cm/s), míg manifeszt hypertonia esetén magasabb nyugalmi sebességet észleltünk ($77,3 \pm 4,4$ cm/s; mindkét csoporthoz képest $p < 0,001$).

Harminc másodperc légzés-visszatartást követően valamennyi csoportban megnövekedett a vérátáramlás sebessége. Ezen provokációs tesztet követően is az ABPM-mel igazolt hypertóniások esetén detektáltuk a legnagyobb sebességet ($84,6 \pm 5,4$ cm/s), mely szignifikánsan meghaladta mind a fehérköpeny hypertóniás

(73,9±6,9 cm/s; $p<0,001$), mind a kontrol csoportét (72,3±6,6 cm/s; $p<0,001$). A provokációs tesztet követően a fehéreköpeny hipertóniás és a normotóniás csoport artéria cerebri mediában mért vérátáramlási sebessége nem különbözött.

4.9 A cerebrovaszkuláris reaktivitás vizsgálata

A légzés-visszatartást követően valamennyi vizsgálati csoportban megnőtt az artéria cerebri vérátáramlásának sebessége. A cerebrovaszkuláris reaktivitás a változás százalékos formában történő kifejezése, mely fontos paraméter az erek alkalmazkodó képessége szempontjából. Az egészséges, normotóniás fiatalok CVR-a $12,1\pm 2,2\%$ volt. Mind fehéreköpeny, mind manifeszt hipertóniában beszűkült választ, csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitást észleltünk ($5,3\pm 3,1\%$ illetve $9,5\pm 2,6\%$). Az egészséges kontrolhoz képest a különbség mindkét esetben szignifikánsnak bizonyult (mindkét esetben $p<0,001$). Érdekes módon a fehéreköpeny hipertóniás csoport CVR-je bizonyult a legalacsonyabbnak.

5. MEGBESZÉLÉS

Munkánk során arra kerestünk választ, hogy a 15-18 éves, serdülő fehéreköpeny hipertóniás fiatalok esetén észlelhető-e eltérés a rizikófaktorok, a társbetegségek és a célszerv-károsodások vonatkozásában, illetve jellemzőik a normotóniás vagy a manifeszt hipertóniás csoporthoz hasonlítanak-e.

5.1 Az antropometriai adatok és rutin laborvizsgálatok

A fehéreköpeny és a manifeszt hipertóniások testmagassága, testtömege, BMI-e meghaladta a kontroll csoportét, legmagasabb értéket manifeszt hipertonia esetén észleltük. A három vizsgálati alcsoportban az éhomi vércukor szint és a zsírsanyagcsere paraméterei nem különböztek egymástól.

5.2 A 24 órás vérnyomás-monitorozás

A nemzetközi ajánlásnak megfelelően elvégzett, ismételt eseti vérnyomásmérések alapján serdülőkori hipertóniásnak véleményezett fiataloknál 24-órás ambuláns vérnyomás-monitorozást végeztünk a diagnózis megerősítése, illetve annak pontosítása céljából. Az ABPM segítségével a fiatalok 61%-ánál sikerült egyértelműen megerősíteni a hipertonia diagnózisát. Az ABPM alapján a serdülők 39%-ánál határérték hypertóniát vagy normotóniát véleményeztünk, mely eredményünk illeszkedik a különböző nemzetközi tanulmányok során észlelt 1-41 % közötti értékkel. Az ABPM során a manifeszt hypertóniások systolés vérnyomása meghaladta a fehérköpeny hypertóniásokét, míg a két csoport diastolés vérnyomása nem különbözött.

5.3 A nitrogén-monoxid jelentősége

A nitrogén-monoxid szint mérése során a normotóniás kontrollcsoporthoz képest mindkét hypertóniás csoportban alacsonyabb értékeket észleltünk. A fehérköpeny és a manifeszt hypertóniás csoport NOx szintje között nem volt szignifikáns különbség.

A nitrogén-monoxid az emberi szervezetben az értónus kialakításának meghatározó eleme, az endothel által termelt legfőbb vazodilatátor anyag. Az általunk észlelt alacsonyabb nitrogén monoxid szint háttérben károsodott endothel funkció állhat. Munkacsoportunk korábban serdülőknél igazolta a nitrogén monoxid szint és a carotis intima-media vastagság közötti negatív kapcsolatot. A nitrogén monoxid többek között gátolja a vazokonstriktor hatású endothelin-1 termelődését is. A NO / endothelin-1 egyensúly felborulása, a vazokonstriktió fokozódása gyorsítja az atherosclerosis folyamatát. Felnőtt fehérköpeny hypertóniásoknál néhány szerző a normotóniásoktól szignifikánsan eltérő nitrogén monoxid illetve endothelin-1 szintet

észlelt, de a manifeszt hypertoniásoknál kisebb különbségekkel, míg más munkacsoportok nem észleltek ilyen eltérést. Serdülőkori fehérköpeny hypertoniában sikerült igazolnunk a csökkent, manifeszt hypertoniához hasonló NO szintet.

5.4 A szérumban homocisztein jelentősége

Vizsgálatunk során a normotóniásokhoz képest emelkedett szérumban homocisztein szintet mértünk mind a fehérköpeny, mind a manifeszt hypertoniás serdülőkben. Jól ismert a szérumban homocisztein és az atherosclerosis közötti pozitív korreláció: a magasabb szérumban homocisztein szint fokozza az érlemezés progresszióját. Ismert az összefüggés a szérumban homocisztein és az obezitás, illetve a vérnyomás (elsősorban a systolés érték) között. Vizsgálatunk részben megerősíti a szérumban homocisztein és a hypertonia között felismert korrelációt. Másrészt serdülőkön sikerült igazolnunk, hogy nem csak a manifeszt, hanem a fehérköpeny hypertoniásoknál is magasabb szérumban homocisztein szint észlelhető. Korábban csak felnőtt fehérköpeny hypertoniások esetén igazolták a magasabb szérumban homocisztein értékeket. Nem észleltünk különbséget a serdülő fehérköpeny és a manifeszt hypertoniások szérumban homocisztein szintje között, mely felveti, hogy az emelkedett szérumban homocisztein serdülőkori hypertoniában akár önállóan is fokozhatja a kardiovaszkuláris rizikót.

5.5 Az artéria carotis intima-media vastagság jelentősége

A carotis IMT a szubklinikus atherosclerosis markere, mely jelzi a kardiovaszkuláris események valószínűségét. Mindössze néhány vizsgálat tanulmányozta serdülők IMT-át, akik nagyobb vastagságot észleltek magasvérnyomás-betegség jelenlétében.

Serdülőkön végzett vizsgálatunkban a normotóniás kontrollcsoporthoz képest megnövekedett IMT-t észleltünk mindkét hypertoniás csoportban: nemcsak manifeszt

hypertonia, hanem fehérköpeny hypertonia esetén is. A serdülőkori fehérköpeny hypertonia esetén észlelt IMT megegyezett a manifeszt hypertoniásoknál mért értékekkel.

5.6 A homocisztein és a carotis intima-media vastagság összefüggése

Korábban felnőtteknél végzett vizsgálatok a szérum homociszteint a carotis intima-media vastagság független rizikófaktorának találták, míg más vizsgálatok ezt a megfigyelést nem tudták igazolni. Litwin és munkatársai frissen felismert primer hypertoniás gyermekeket és serdülőket, illetve egészséges kontrolcsoportot vizsgált. Bár a homocisztein és a carotis IMT között pozitív korrelációt észleltek, a regressziós analízist követően a homocisztein kórijósló hatása eltűnt az IMT vonatkozásában. Ugyanakkor a homocisztein az artéria femorális szempontjából bizonyult prediktívnek. A serdülő hypertoniások esetében - mind manifeszt, mind fehérköpeny hypertoniásoknál - egyértelmű pozitív korrelációt bizonyítottunk a homocisztein szint és az IMT között.

5.7 Vérátáramlás az arteria cerebri mediában

Transzkraniális Doppler segítségével tanulmányoztuk az artéria cerebri media nyugalmi vérátáramlási sebességét: ABPM-mel igazolt serdülőkori hypertonia esetén a normotóniásoknál és a fehérköpeny hypertoniásoknál szignifikánsan magasabb értékeket észleltünk.

A normális agyi működéshez elengedhetetlen a konstans vérátáramlás, melyet simaizom konstriktó illetve dilatáció szabályoz. Az artéria cerebri mediában mért vérátáramlási sebesség az ér tágasságától, valamint az ettől perifériásan lévő erek, leginkább az arteriolák átmérőjétől függ. A hypertoniásoknál fennálló magasabb szisztémás vérnyomás következtében a rezisztencia arteriolák - az állandó agyi vérátáramlás fenntartása miatt - vazokonstriktóval reagálnak. A serdülő manifeszt

hypertóniásoknál észlelt nagyobb vérátáramlási sebesség háttérében elsősorban a nagyobb erekben is bekövetkező vazokonstriktió állhat.

5.8 A cerebrovaszkuláris reaktivitás

A széndioxid agyi erekre kifejtett vazodilatációs hatása jól ismert jelenség. A széndioxid által kiváltott vazoreaktív hatás kemoreguláció útján valósul meg, mely a termelődő nitrogén-monoxidnak az erek simaizmaira kifejtett vazodilatációját eredményezi. Vizsgálatunkban a légzés-visszatartásos teszt során azt észleltük, hogy az egészségesekhez képest a manifeszt és a fehérköpeny hypertóniások esetében is a hypercapnia szignifikánsan kisebb vazodilatációt képes kiváltani. A fehérköpeny hypertóniásokban a vazodilatáció mértéke a manifeszt hypertóniásokét is meghaladta.

Felnőttek hypertóniások esetén a légzés-visszatartásos teszt segítségével mért cerebrovaszkuláris reaktivitást a normotóniásoknál rosszabbnak találták, míg – meglepő módon – a legkedvezőtlenebb eredményt fehérköpeny hypertonia esetén észleltük. Sharma és munkatársai hypertóniás gyerekek vizsgálata során szintén csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitást észlelt.

Az agyi erek széndioxid által kiváltott vazodilatációjában nem teljesen tisztázott a neuronális illetve az endotheliális NO aránya. Újabb eredmények alapján az endothel által termelt NO jelentősége a kifejezettebb. Az általunk vizsgált fehérköpeny hypertóniás serdülőknél elsősorban endothel dysfunkció állhat a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás háttérében.

5.9 A serdülőkori fehérköpeny hypertonia jelentősége

Az emelkedett vérnyomásérték érkárosító hatása már serdülőkori fehérköpeny hypertóniában is kimutatható: csökken a nitrogén-monoxid szintézis, nő az endothelin-1 szint. Részben fentiek miatt romlik az endothel által is befolyásolt

cerebrovaszkuláris reaktivitás is. A homocisztein szint növekedése fokozza az atherosclerosis mértékét. A funkcionális károsodás mellett már strukturális károsodás is megjelenik, melyet a carotis intima-media vastagság növekedése jelez. A korábban benignus elváltozásnak tekintett fehérvörmény hypertonia már serdülőkorban is fokozott kardiovaszkuláris kockázattal járó állapot, mely további követést tesz szükségessé.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Az ismételt eseti mérések alapján hypertóniásnak véleményezett serdülők 61%-ánál erősítettük meg a hypertonia diagnózisát ABPM segítségével. A továbbiakban 73 ABPM-mel igazolt hypertóniás fiatal adatait hasonlítottuk össze 47 fehérvörmény hypertóniás és 59 normotóniás serdülő eredményeivel.

A fehérvörmény hypertóniás serdülők testtömeg indexe meghaladta a normotóniás csoportét. Legmagasabb BMI-t manifeszt hypertonia esetén észleltünk. Az ABPM alapján manifeszt hypertóniások systolés vérnyomása meghaladta a fehérvörmény hypertóniásokét, míg a diastolés érték nem különbözött.

A normotóniás kontrolhoz képest mindkét hypertóniás csoport nitrogén monoxid szintje alacsonyabb volt. Mind fehérvörmény, mind manifeszt hypertóniában magasabb homocisztein szintet észleltünk. A két hypertóniás csoport nitrogén monoxid és homocisztein szintje nem különbözött.

A fehérvörmény hypertóniás serdülők IMT-a meghaladta a normotóniásokét és megegyezett a manifeszt hypertóniásokéval. A hypertóniás serdülők homocisztein szintje és IMT-je között pozitív korrelációt észleltünk.

A manifest hypertóniás serdülők artéria cerebri mediában mért nyugalmi vérátáramlási sebessége meghaladta a másik két csoportét. Légzés-visszatartás hatására valamennyi csoportban fokozódott a vérátáramlási sebesség. A fehérköpeny hypertóniás serdülők cerebrovaszkuláris reaktivitása károsodott volt.

A serdülőkori fehérköpeny hypertonia nem ártalmatlan jelenség, számos paraméter esetén a manifest hypertóniásokéhoz hasonló eltérések észlelhetők.

Iktatószám: DEENKÉTK/161/2012.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Lengyel Szabolcs

Neptun kód: CV9UZ8

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

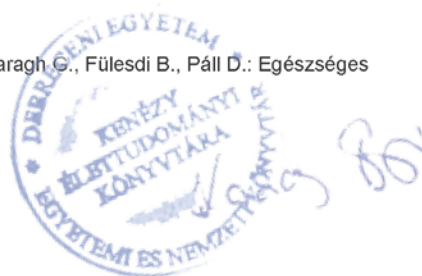
A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lengyel, S.**, Katona, É., Zatik, J., Molnár, C., Paragh, G., Fülesdi, B., Páll, D.: The impact of serum homocysteine on intima-media thickness in normotensive, white-coat and sustained hypertensive adolescents.
Blood Press. 21 (1), 39-44, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2011.575577>
IF:1.256 (2010)
2. **Lengyel S.**, Szántó I., Katona É., Paragh G., Fülesdi B., Páll D.: A fehérvérnyomás-hypertonia jelentősége serdülőkorban.
Hypert. Neph. 15 (6), 255-260, 2011.
3. Páll, D., **Lengyel, S.**, Komonyi, É., Molnár, C., Paragh, G., Fülesdi, B., Katona, É.: Impaired cerebral vasoreactivity in white coat hypertensive adolescents.
Eur. J. Neurol. 18 (4), 584-589, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03209.x>
IF:3.765 (2010)



További Közlemények

4. Katona, É., Zrínyi, M., **Lengyel, S.**, Komonyi, É., Paragh, G., Zatik, J., Nagy, G., Fülesdi, B., Páll, D.:
The prevalence of adolescent hypertension in Hungary: The Debrecen hypertension study.
Blood Press. 20 (3), 134-139, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2010.538987>
IF:1.256 (2010)
5. Katona, É., Zrínyi, M., Komonyi, É., **Lengyel, S.**, Paragh, G., Zatik, J., Fülesdi, B., Páll, D.: Factors
influencing adolescent blood pressure: The Debrecen Hypertension Study.
Kidney Blood Press. Res. 34 (3), 188-195, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000326115>
IF:1.5 (2010)
6. Páll D., Komonyi É., **Lengyel S.**, Paragh G., Katona É.: Az antihipertenzív szerek hatása a centrális
vényomásra.
Hypert. Nephrol. 15 (1), 273-279, 2011.
7. Páll, D., Juhász, M., **Lengyel, S.**, Molnár, C., Paragh, G., Fülesdi, B., Katona, É.: Assessment of
target-organ damage in adolescent white-coat and sustained hypertensives.
J. Hypertens. 28 (10), 2139-2144, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833cd2da>
IF:3.98
8. Páll D., Juhász M., **Lengyel S.**, Fülesdi B., Paragh G., Katona É.: Új ismeretek a serdülőkori
hypertoniáról.
Hypert. Nephrol. 14 (1), 17-21, 2010.
9. Komonyi É., **Lengyel S.**, Juhász M., Katona É., Zatik J., Paragh G., Fülesdi B., Páll D.: Egészséges
fiatalok augmentációs indexének napszaki változása.
Metabolizmus 7 (3), 147-152, 2009.
10. Komonyi É., **Lengyel S.**, Juhász M., Katona É., Zatik J., Paragh G., Fülesdi B., Páll D.: Egészséges
fiatalok perifériás és centrális vényomása.
Hypert. Nephrol. 13 (3), 127-133, 2009.



11. Páll D., Juhász M., Katona É., **Lengyel S.**, Komonyi É., Fülesdi B., Paragh G.: Az ambuláns vérnyomás-monitorozás jelentősége serdülőkorban.
Orv. Hetilap. 150 (49), 2211-2217, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2009.28732>

Összesített impakt faktor: 11.757

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 5.021

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.06.08

