

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**VASZKULÁRIS REAKTIVITÁS, ÉRFALI JELLEMZŐK ÉS KOGNITÍV
FUNKCIÓ VIZSGÁLATA PRIMER HIPERTÓNIA B A N**

Dr. Czuriga-Kovács Katalin Réka

Témavezető: **Dr. Csiba László**



DEBRECENI EGYETEM

Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2014

VASZKULÁRIS REAKTIVITÁS, ÉRFALI JELLEMZŐK ÉS KOGNITÍV FUNKCIÓ VIZSGÁLATA PRIMER HIPERTÓNIÁBAN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Czuriga-Kovács Katalin Réka okleveles neurológus szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája keretében

Témavezető: Prof. Dr. Csiba László, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Dr. Szabó Zoltán, PhD
Dr. Valikovics Attila, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Neurológiai Klinika
2014. december 22. 11:00.

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Páll Dénes, az MTA doktora
Prof. Dr. Járai Zoltán, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Páll Dénes, az MTA doktora
Prof. Dr. Járai Zoltán, PhD
Dr. Szabó Zoltán, PhD
Dr. Valikovics Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati
Intézet, „A” épületének tanterme
2014. december 22. 13:00.

1. Bevezetés és Irodalmi Áttekintés

1.1. Hipertónia

A hipertónia, a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek egyik legfontosabb, befolyásolható kockázati tényezője, mely súlyos célszerv-károsodásokat okozhat. Az emelkedő vérnyomásértékek már a normál tartományon belül is folyamatosan növelik a kardiovaszkuláris betegségek megjelenésének kockázatát.

A vérnyomásértékek és a kardiovaszkuláris megbetegedés kockázata közötti összefüggés 115-120/75-80 Hgmm és 140/90 Hgmm között lineáris és folytonos, e fölött pedig exponenciálissá válik. A hipertóniás betegek terápiás célértéke 140/90 Hgmm. A hipertónia definíciójában közölt vérnyomás-határérték fölött a kezelés előnyei meghaladják a kezelés kockázatát és költségeit.

Magyarországon a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek előfordulási gyakorisága a nemzetközi adatokhoz viszonyítva is nagy. Az elmúlt évtizedek epidemiológiai vizsgálatainak alapján ismertté vált, hogy bár a kardiovaszkuláris megbetegedések klinikai megjelenése döntően a felnőttkorra tehető, a hipertónia gyakran serdülőkorban kezdődik.

A felnőttkori hipertónia prevalenciája Európában és Amerikában is nagy, életkortól, nemtől és földrajzi helyzettől függően 28-36% között változik. A 18-35 évesek között a magasvérnyomás-betegség előfordulása 10% alatti, az 50-59 éves korcsoportban megközelíti a 40%-ot, míg 70 éves kor felett meghaladja a 60%-ot. A Debreceni Hipertónia tanulmányban a serdülőkori hipertónia prevalenciáját a 15-18 éves életkori csoportban 2,53%-nak találták. A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) II felmérése szerint 50 éves kor alatt a férfiaknál magasabb, az 55-64 év közötti populációban a két nem között kiegyenlített, míg 65 év felett a nőknél magasabb a hipertónia prevalenciája. Ezt a magyar hipertóniaregiszter adatai is alátámasztották.

A hipertónia az agyi nagy- és kiserek károsítása révén a cerebrovaszkuláris betegségek (akut stroke, hipertenzív encephalopathia és vaszkuláris dementia) leggyakoribb kockázati tényezője. Míg a major klinikai események, mint pl. a stroke vagy a szívinfarktus rendszerint hosszú ideje fennálló, kezeletlen magas vérnyomás esetén alakulnak ki, a kevésbé riasztó tüneteket öltő célszerv-károsodások, mint pl. a bal kamra hipertrófia, mikroalbuminuria vagy az enyhébb kognitív diszfunkció már a hipertónia okozta cerebro- és kardiovaszkuláris megbetegedések korai szakában megjelenhetnek.

Klinikai tanulmányok, valamint megfigyeléses vizsgálatok is azt bizonyítják, hogy a vérnyomás 140/90 Hgmm alá csökkentése azon túl, hogy javítja a morbiditási és mortalitási mutatókat, a kognitív funkció megőrzésével javítja az életminőséget. A vérnyomás-kontroll egy másik fontos előnye, hogy csökkenti a dementia és kognitív hanyatlás kockázatát is a stroke kockázatának csökkentésén keresztül. Noha a tartósan fennálló magas vérnyomás okozta súlyos szövődmények jól ismertek és dokumentáltak, a hipertónia által okozott korai változásokról kevesebb adat áll rendelkezésre.

1.2. Hiperlipidémia

A hipertónia mellett a cerebro- és kardiovaszkuláris megbetegedések egy másik gyakori, befolyásolható kockázati tényezője a hiperlipidémia. Régi megfigyelés, hogy amennyiben a két major rizikófaktor, a hipertónia és a hiperlipidémia valamelyike egy beteg esetében megjelenik, akkor a másik rizikófaktor jóval gyakrabban és fiatalabb életkorban csatlakozik hozzá, mint a rizikófaktorral nem terhelt esetekben.

A hazai vizsgálatok adatai szerint a felnőtt lakosság kétharmada 5,2 mmol/l feletti összkoleszterin szinttel rendelkezik. Korábbi tanulmányok igazolták, hogy a koleszterinszint csökkentése mind a primer, mind a szekunder prevenció során kedvezően befolyásolja az össz-, valamint a kardiovaszkuláris halálozást. Más tanulmányok arra hívták fel a figyelmet, hogy az összkoleszterinen kívül

más lipidfrakcióknak is szerepük van az érlemezés kialakulásában. A Helsinki Heart Study az elsők között jelezte, hogy a magas denzitású lipoprotein koleszterin (high-density lipoprotein cholesterol – HDL–C) emelkedése jelentős mértékben hozzájárul a betegek kardiovaszkuláris eseményeinek csökkentéséhez. Ismert továbbá, hogy az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (low-density lipoprotein cholesterol – LDL–C) szint és a koszorúér betegség kockázata között olyan pozitív korreláció áll fenn, mely folytonos az LDL–C szint széles skáláján.

Az emelkedett LDL–C szintben megnyilvánuló diszlipidémia központi jelentőségű az ateroszklerózis kialakulásában és progressziójában, mely a szív- és érrendszeri betegségek létrejöttének patofiziológiai alapját képezi. A magas koleszterinszint gyakran előfeltétele az ateroszklerotikus plakk kialakulásának. Korábbi megfigyelések szerint az ateroszklerózis előrehaladott lehet a panasz és tünetmentes hiperlipidémiás betegekben is. Következésképpen az ateroszklerózis és a diszlipidémia a cerebro- és kardiovaszkuláris megbetegedések megelőzésére irányuló beavatkozási stratégiák elsődleges célpontjait képezik. Számos vizsgálat igazolta, hogy a statinok az LDL–C szint mérséklésével csökkentik a bármely okból eredő, valamint a koronáriabetegségek halálozását, a szívinfarktus, koronária-revaszkularizáció és az iszkémiás stroke kockázatát.

Megjegyzendő, hogy korábbi nagy, populációs vizsgálatok azt igazolták, hogy a hiperlipidémia, és ezen belül főleg a hiperkoleszterinémia összefügg a később megjelenő kognitív hanyatlás fokozott kockázatával különösen a középkorúak körében.

1.3. Cerebro- és kardiovaszkuláris reaktivitás

Annak ellenére, hogy az emberi agy a test súlyának mindössze 4,5%-a, a test vértartalmának 15-20%-t igényli. Az agyi vérátáramlásnak az artériás középnyomás széles határai (50-150 Hgmm) közötti állandóságát a cerebrális

autoreguláció biztosítja. Az agyi vérátáramlásban a különböző értágító (légzésvisszatartás, szén-dioxid-belégzés, acetazolamid intravénás adása) vagy érszűkítő (hiperventilláció) ingerekre bekövetkező változást cerebrovaszkuláris reaktivitásnak nevezzük. A provokációs tesztek által előidézett vérátáramlási sebességváltozás a bazális agyi artériákban transzkraniális Dopplerrel (transcranial Doppler – TCD) kvantitatív módon mérhető. Tartósan fennálló hipertónia következtében az agyi artériák szerkezete átalakul („remodelling”), merevségük fokozódik, ez a cerebrális autoreguláció károsodását okozza. Korábban többen is vizsgálták az agyi mikrovaszkuláris rendszer károsodását tünetmentes hipertóniás betegekben. Míg egyesek a cerebrovaszkuláris reaktivitás csökkenését találták, mások nem észleltek különbséget hipertóniás betegek és kontroll egyének között. A cerebrovaszkuláris reaktivásban bekövetkezett változások felismerésének fontosságát hangsúlyozza az a tény is, hogy a hipertónia korai stádiumában a megfelelő vérnyomáscsökkentő kezelés normalizálhatja a korábban károsodott cerebrális vazoreaktivitást.

A kardiovaszkuláris reaktivitás definíció szerint a vérnyomás, szívfrekvencia és az egyéb hemodinamikai paraméterek fizikai vagy mentális stimulusra bekövetkező változását jelenti. Laboratóriumi körülmények között a kardiovaszkuláris reaktivitás tanulmányozása számos módszerrel lehetséges: fizikai aktivitással, testhelyzet változtatással, szimultán szellemi és fizikai megterheléssel, stb. A billenőasztal vizsgálatot (head-up tilt table test – HUTT) 1986-ban írták le először a vazovagális szinkópe diagnosztikus tesztjeként. Ezt követően használata széles körben elterjedt a kutatásban is, manapság már gyakran használt az autonóm idegrendszer és a cerebrális autoreguláció vizsgálatára. A HUTT során a normális választ a billentést követő 30. másodperctől fél óráig terjedő időszakban a viszonylag stabil vérnyomás- és szívfrekvencia értékek jelentik.

1.4. Az érfal morfológiai és funkcionális jellemzői

Az emelkedett vérnyomás bizonyítottan fokozza a kis- és nagyér elváltozások kialakulásának kockázatát, ugyanakkor számos adat utal arra, hogy az érrendszer elsődleges és másodlagos funkcionális és strukturális elváltozásai megelőzhetik, vagy akár kiváltó okai is lehetnek a magasvérnyomásnak. A hipertóniás nagyérvárosodás két jellemző típusa az ateroszklerózis és az artériás merevség (elterjedt angol nevén a „stiffness”).

1.4.1. Az intima-media vastagság, mint az érfal morfológiai jellemzője

Az ateroszklerózis szempontjából fontos vaszkuláris markerek lehetővé teszik az érlemezésedés már szubklinikai stádiumában történő felismerését. Lehetőség van az érfal közvetlen, non-invazív vizsgálatára nagyfelbontású B-módú ultrahanggal, mely egyike a legjobb korai ateroszklerózis kimutatására szolgáló eszközöknek, ugyanis azonnal alkalmazható, könnyen hozzáférhető és az érfal szerkezetét jobb felbontásban ábrázolja minden egyéb technikánál (pl. mágneses rezonancia).

A megnövekedett intima-media vastagság (intima-media thickness – IMT) kimutatása a vaszkuláris remodelling korai fázisát igazolja. A 0,9 mm feletti IMT több ajánlásban is nagy kockázatra hajlamosító markerként szerepel. Az intima-media vastagodás folyamata felgyorsul és fokozódik ateroszklerotikus kockázati tényezők, különösen a hipertónia jelenlétében.

A carotis artéria IMT, mint az érfali szerkezet egyik jellemzője, továbbá a hipertenzív célszerv-károsodás mutatója, a cerebro- és kardiovaszkuláris betegségek egy további, jól körülírt indirekt jelzőjeként szolgál a diszlipidémia mellett. A nagyobb IMT értékeket nemcsak a koszorúér betegség, hanem a stroke magasabb prevalenciájával és incidenciájával is összefüggésbe hozzák.

Az IMT növekedése a különböző cerebro- és kardiovaszkuláris megbetegedésekkel mutatott összefüggéseken túl kapcsolatba hozható a későbbi

kognitív hanyatlással is egészséges, vaszkuláris betegségben szenvedő, valamint stroke-on átesett betegekben.

1.4.2. Stiffness paraméterek, mint az érfal funkcionális jellemzői

Az artériás stiffness az artériák falának merevségét jellemző paraméterek összefoglaló neve, melyet a kardiovaszkuláris-, valamint összmorbiditás és mortalitás független előrejelzőjének tekintenek. Az érfali tágulékonyság vizsgálata az elmúlt évtizedben a klinikai érdeklődés középpontjába került, amit egyrészt a mindennapi gyakorlatban alkalmazható mérőmódszerek elterjedése, másrészt az érfali tágulékonyság egyes paramétereinek önálló prognosztikus értékéről szerzett új ismereteink magyarázhatnak. A számos módszer közül az artériás funkció meghatározása terjedt el legjobban, amely alatt az augmentációs index (AIx), valamint a pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity – PWV) mérését értik. A témában megjelent több száz publikáció alapján ma már megalapozott, hogy az artériás stiffness fokozódása és ennek non-invazív módon mérhető jellemzői (pl. az AIx növekedése és a PWV emelkedése) megelőzik az érlemezés megjelenését, és ezen paraméterek önálló, a klasszikus rizikófaktoroktól független jelzői az érlemezés okozta kardiovaszkuláris megbetegedéseknek.

AIx alatt az artériás pulzushullámon látható két szisztolés hullámcsúcs, azaz az ejekció okozta direkt (korai szisztolés) hullám (P1) és a második, visszaverődő (késői szisztolés) hullám (P2) amplitúdója közötti különbségnek a pulzusnyomás (pulse pressure – PP) százalékában kifejezett arányát értjük: $AIx = [(P2 - P1) / PP] * 100 (\%)$.

Az AIx értékét az artériák rugalmassága mellett elsősorban a rezisztenciaerek (kisartériák, arteriolák) aktuális perifériás vaszkuláris rezisztenciája határozza meg. Minél alacsonyabb a teljes perifériás rezisztencia, annál alacsonyabb az AIx és fordítva.

PWV az artériás nyomáshullám terjedési sebessége két artériás pont között. M/s értékben fejezik ki, és minél merevebb az érszakasz, annál gyorsabban terjed az artériás nyomáshullám, azaz annál nagyobb értékű a PWV. A PWV értéke korfüggő, egészséges fiatal személyekben 5–6 m/s, míg időskorban, illetve az érfali tágulékonyt jelentősen csökkentő kórállapotokban (pl. veseelégtelenségben) 12–17 m/s is lehet.

A PWV a kardiovaszkuláris morbiditás erős és független előrejelzője hipertóniában és 2-es típusú diabetes mellitusban, valamint az összhalálozásnak hipertóniás betegekben, végstádiumú vesebetegekben és az átlag populációban is. Ezért az Európai Hipertónia Társaság (European Society of Hypertension – ESH) és az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology – ESC) magasvérnyomás kezelésére vonatkozó szakmai irányelveiben javasolja a PWV meghatározását kockázatbecslés céljából.

Noha az aorta merevség és a vaszkuláris események közötti kapcsolat folyamatos, 2007-ben az ESH/ESC irányelveiben a 12 m/s-os PWV küszöbértéket javasolták az aorta funkció jelentős elváltozását jelző rizikóbecslésre hipertóniában szenvedő középkorúakban. Egy, a közelmúltban lezajlott szakértői konszenzus alapján ezt a küszöbértéket 10 m/s-ra csökkentették a közvetlen carotis-femorális távolságot használva, figyelembe véve a pulzushullám által megteendő 20%-al rövidebb anatómiai távolságot.

Az IMT és a PWV életkor-specifikus meghatározásával, így a kronológiai és vaszkuláris életkor közötti különbség kiszámításával tovább finomítható a kardiovaszkuláris prevencióban alkalmazott kockázat-meghatározás, és korábban elkezdhető az életmód-változtatás, valamint szükség esetén a gyógyszeres kezelés is.

1.5. Kognitív funkció, szorongás és depresszió

Köztudott, hogy a hipertónia, melyet a leggyakoribb befolyásolható stroke kockázati tényezőként tartanak számon, összefüggést mutat a kognitív hanyatlás

gyakoribb előfordulásával. Az időskori magas vérnyomás neuropszichológiai teljesítményre kifejtett hátrányos hatása jól ismert. Korábbi közlemények alapján azonban a fiatalabb hipertenzív egyének – hasonlóképp az idős korosztályhoz – ugyancsak fogékonyak bizonyulnak a magas vérnyomáshoz társuló kognitív hanyatlásra. A magasvérnyomás és kognitív funkcióromlás közötti kapcsolatot a hipertónia okozta csökkent agyi vérátáramlási sebességgel és csökkent agyi metabolizmussal (csökkent glükóz felhasználás), illetve a neurokémiai átvitel zavarával magyarázzák. Az erek endotheliumának károsítása révén a vér-agy gát is károsodhat, melynek kapcsán káros anyagok juthatnak az agyba. A hipertónia következtében a nagyerekben létrejövő ateroszklerotikus elváltozások mellett a kiserek is érintettek lehetnek, mely néma infarktuszok és fehérállományi leziók (leukoaraiosis) létrejöttében nyilvánul meg. A strukturális eltéréseken túl a hipertónia feltehetően önmagában is a kognitív hanyatlás független kockázati tényezője.

Hasonlóképp, a szorongás és a hipertónia közötti összefüggés is intenzíven kutatott témakör. Ezt bizonyítja a kettő közötti kapcsolatot kutató nagyszámú eset-kontroll vizsgálat is. Egyes vizsgálatokban pszichológiai tüneteket hasonlítottak össze hipertóniás betegekben és kontroll egyéneknél, más tanulmányok a vérnyomást vizsgálták különböző pszichiátriai betegségek esetén. Egy közelmúltban megjelent közleményünk alapján a szorongásnak a szív autonóm szabályzásának befolyásolásán keresztül lehet szerepe a hipertónia kialakulásában. Míg a NHANES I epidemiológiai követéses vizsgálatban a szorongás és a depresszió egyaránt előrejelezte a későbbi hipertónia kialakulását, egy másik vizsgálatban a depresszió nem függött össze, azonban a szorongás kapcsolatot mutatott a magas vérnyomás fokozott kockázatával. Noha ezek a megállapítások nem teszik lehetővé a szorongás és hipertónia közötti ok-okozati összefüggések megerősítését, azt sugallják, hogy a szorongó betegek különböző viselkedésmintáinak (életmód, étkezés, alkoholfogyasztás, dohányzási és egyéb szokások) szerepe lehet a hipertónia kialakulásában. Azt is

kimutatták, hogy a pszichoszociális stresszorok ugyancsak emelik a vérnyomást, illetve szorongást is okoznak. A szorongás hipertóniát okozhat a fokozott szimpatikus aktivitás révén is. A szorongás és vegetatív idegrendszer kapcsolatát tanulmányozó szakirodalomban számos adat található a pszichológiai jellemzők és a vaszkuláris rendszer viszonyára vonatkozóan. A pszichológiai tényezők közül a düh és a szorongás azok, melyeket a leggyakrabban hoztak összefüggésbe a hipertóniával.

2. Célkitűzések

Tudományos munkám során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg:

1. Tanulmányunk első felében frissen felfedezett hipertóniás betegekben vizsgáltam a különböző kardio- és cerebrovaszkuláris paramétereket, illetve azok változását billenőasztal vizsgálat során. Ezt követően a kognitív funkciót mértem fel ebben a betegcsoportban.

2. Tanulmányunk második felében az érfal morfológiai és funkcionális jellemzőiben bekövetkezett változásokat vizsgáltam frissen felfedezett hipertóniás betegekben a neuropszichológiai funkció meghatározása mellett. Arra a kérdésre is kerestem a választ, hogy amennyiben a hipertóniához hiperlipidémia is társul, súlyosabbak lesznek-e az eltérések.

3. Metodikák

3.1. Vizsgálati alanyok

Tanulmányunkba 81 frissen felfedezett hipertóniás beteget válogattunk be (HT). A betegek átlag életkora $43,5 \pm 10,2$ év [átlag \pm standard deviáció (SD)], a betegcsoporton belüli férfi/nő arány pedig 1,07 volt. Beválogatott betegeink közül senki nem szenvedett diabetes mellitusban, illetve egyéb krónikus betegségben (tumor, veseelégtelenség, stb.). A vizsgálatok elvégzésekor a betegek kétharmada még kezeletlen hipertóniás volt. A kezelt betegek több mint

felénél 1 héten belül indították a kezelést, és a maradék kezelt betegek esetében sem volt 2 hónapnál régebben indított terápia. A kontroll csoportot (K) 94, egészséges egyén alkotta, átlagéletkoruk $44 \pm 9,4$ év (átlag \pm SD) volt. A férfi/nő arány ebben a csoportban 1,13 volt. Vizsgálatunk második részében a hipertóniás betegcsoportot tovább szűkítettük kizárva azokat, akiknél valószínűleg hosszabb ideje állhatott fenn a hipertónia. Erre a célszervkárosodások szűrésére irányuló vizsgálatok eredményeiből következtettünk (szívultrahang: bal kamra hipertrófia, vizeletvizsgálat: mikro- vagy makroalbuminuria, szemfenékvizsgálat: előrehaladott retinopátia, koponya computer tomográfias vizsgálat: néma agyi infarktus). Az anamnesztikus adatok részletes feldolgozását követően a kontroll csoportból szintén kizártuk azon egyéneket, akiknél felmerült társbetegség lehetősége. Végül 79 hipertóniás betegünk, valamint 87 kontroll személyünk maradt. Tanulmányunk második részében a hipertónián túl a hiperlipidémia hatásait is vizsgáltuk. Azoknál a statisztikai elemzéseknél, ahol az LDL-C értéket is figyelembe vettük, csak azon 72 hipertóniás beteggel (átlagéletkor \pm SD: $43,60 \pm 10,17$ év, férfi/nő arány: 0,95) és 85 kontroll egyénnel (átlagéletkor \pm SD: $43,56 \pm 8,95$ év, férfi/nő arány: 1,13) számoltunk, akiknek LDL-C értéke is rendelkezésre állt. A szérum LDL-C szint alapján (\leq vagy $>$ mint $3,4$ mmol/l – a központi laboratórium által meghatározott normál tartomány felső határa) az eredeti két csoportot további alcsoportokra bontottuk: 1) teljesen egészséges kontroll személyek (K, $n=44$, átlagéletkor \pm SD: $42,5 \pm 9$ év, férfi/nő arány: 1); 2) magas LDL-C szinttel rendelkező normotenzív egyének (LDL, $n=41$, átlagéletkor \pm SD: $44,71 \pm 8,86$ év, férfi/nő arány: 1,28); 3) normális LDL-C szinttel rendelkező hipertóniás betegek (HT, $n=49$, átlagéletkor \pm SD: $41,67 \pm 10,29$ év, férfi/nő arány: 0,75); 4) magas LDL-C szinttel rendelkező hipertóniás betegek (HT+LDL, $n=23$, átlagéletkor \pm SD: $47,70 \pm 8,79$ év, férfi/nő arány: 1,56).

A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá. A betegeket és kontroll egyéneket a vizsgálatok jellegéről felvilágosítottuk, majd ezt követően azok írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez.

3.2. Vizsgálatok

Az alábbi vizsgálatokat végeztük el: laborvizsgálatok, általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálat, billenőasztal vizsgálat, neuropszichológiai vizsgálat, intima-media vastagság mérés, artériás stiffness mérés.

3.2.1. Laborvizsgálatok

Az alábbi vizsgálatokra történt éhgyomri vérvétel: vérkép, biokémiai vizsgálatok (vércukor, HbA_{1C}, vérzsírok, májenzimek, vesefunkció), hemosztázis. Vizeletvizsgálatra az esetleges mikro- vagy makroalbuminuria kimutatása céljából küldtünk mintát.

3.2.2. Általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálat

Tájékoztató jellegű általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálatot végeztünk a tanulmányba beválogatott összes személynél. A vizsgálat során a vérnyomást oszcillometriás elven működő vérnyomásmérővel mértük adatgyűjtés céljából.

3.2.3. Intima-media vastagság mérés

Az artéria carotis communisok (ACC) IMT mérését SonoSite MicroMaxx készülékkel (SonoSite Inc., Bothell, WA, USA) és 7,5 MHz-es lineáris transzducerrel végeztük. Mindkét oldali ACC-on meghatároztuk az IMT-t, a méréseket az ACC-on az oszlástól 10 mm-re proximálisan, plakkmentes szakaszon végeztük a transzducertől távolabb eső érfalon, végdiasztolében. A vizsgálat során R-hullám triggerelt hosszanti B-módú képeket regisztráltunk és mentettünk későbbi offline elemzésre. Az IMT-t a definíció szerint az intima-érlumen és media-adventitia határfelületek között mértük. Mindkét oldalon 6-6

mérést végeztünk, majd a statisztikai elemzés során a két oldal eredményeit átlagoltuk.

3.2.4. Artériás stiffness paraméterek meghatározása

Az artériás stiffness paramétereket oszcillometriás elven működő validált mérőműszerrel határoztuk meg (TensioClinic Arteriográf, TL1, TensioMed Ltd. Hungary). A vizsgálat során a domináns felkarra vérnyomásmérő mandzsettát helyeztünk. A mérés elvét az alábbiakban részletezem: a készülék oszcillometriás elven képes detektálni az artériás rendszerben keletkező nyomáshullámokat. A bal kamrai ejekció által létrehozott első, direkt hullámot P1, míg az alsó testfélről visszaverődő reflektált hullámot P2 jelzésekkel illetik. A reflektált hullám amplitúdója főként az aktuális perifériás rezisztenciától függ. A két hullám amplitúdója közötti különbség, valamint a pulzusnyomás ismeretében kiszámítható az AIx. A PWV szintén meghatározható a jugulum-symphysis távolságból, valamint az Arteriográf által detektált reflexiós időből. A generált nyomáshullámok sebességét az aorta aktuális rugalmassága befolyásolja

3.2.5. Billenőasztal vizsgálat

A billenőasztal vizsgálat során a Task Force Monitor (CNSystems, Graz, Austria) orvosdiagnosztikai készülékkel regisztráltuk és követtük a különböző hemodinamikai paramétereket a készülékhez tartozó elektrokardiográf (EKG), impedancia kardiográf (IKG), hagyományos (oszcillometriás elven működő) és folyamatos (úgynevezett „beat-to-beat”) vérnyomásmérők segítségével. A különböző kardiális paraméterekkel párhuzamosan mindkét oldali artéria cerebri media-ban követtük az agyi vérátáramlási sebességet (cerebral blood flow velocity - CBFV) a Task Force Monitor készülékhez csatlakoztatott TCD segítségével. A vizsgálat 25 percig tartott. A kezdeti, nyugalmi 10 percben (pre-tilt) a vizsgálati alanyok a billenőasztalon feküdtek. Ezt követően az ágyat 70°-

os szögben billentettük, ekkor a személyek passzív ortosztázisba kerültek (tilt). Újabb 10 perc után a vizsgálati ágyat az alannal együtt újra vízszintes állapotba hoztuk és 5 percig ebben a pozícióban folytattuk méréseinket. A cerebrovaszkuláris paraméterek közül a jobb és bal oldali artéria cerebri mediában mért CBFV-t (cm/s) regisztráltuk. A vérnyomást (Hgmm), a készülék két módszerrel mérte. A jobb felkarra helyezett mandzsetta oszcillometriás elven működő hagyományos vérnyomásmérő segítségével 2 percenként mérte a vérnyomást. Ezzel egyidőben a bal alkarra helyezett folyamatos („beat-to-beat”) vérnyomásmérő minden szív ciklus alatt meghatározott egy vérnyomásértéket. A szívfrekvenciát folyamatos, három elvezetéses EKG segítségével regisztráltuk. Az IKG segítségével a következő kardiovaszkuláris paramétereket regisztráltunk: teljes perifériás rezisztencia [(TPR (dyn*sec/cm⁵)], pulzustérfogat [(stroke volume – SV (ml)], perctérfogat [(cardiac output – CO (l/perc)], valamint ezeknek a testfelületre számított indexe: TPR index (TPRI), stroke index (SI), cardiac index (CI).

A statisztikai számolás során minden paraméter esetében a vizsgálat különböző időszakában (kezdeti nyugalmi 10 perc, billentés utáni 10 perc) regisztrált értékek átlagait használtuk. A cerebrovaszkuláris reaktivitást az agyi vérátáramlási sebességben, a kardiovaszkuláris reaktivitást a különböző kardiális hemodinamikai paraméterekben billentés hatására bekövetkező változásként definiáltuk.

3.2.6. Neuropszichológiai vizsgálatok

Minden vizsgálati alany 1 órási (± 10 perc) neuropszichológiai teszten vett részt, mely során vizsgáltuk a reakcióidőt, a rövid távú memóriát, figyelmet, végrehajtó működést, pszichomotoros gyorsaságot, vizuális-térbeli képességet, valamint a szorongás és depresszió mértékét.

A reakcióidő mérés során a választásos és szelektív reakcióidőn túl rögzítettük a kihagyott, a hibás valamint a késve adott válaszokat. A verbális

tanulás és memória felmérésére a Rey auditoros verbális tanulási teszt (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT) magyar változatát használtuk. Az első felismerés (First Recognition) során a figyelmet vizsgáltuk. A Pieron teszt a figyelem-koncentrációt, a szelektív figyelmet, továbbá a figyelmi fluktuációt mérte. A figyelem fenntartásának képességét és a kognitív feldolgozás gyorsaságát a szám-összekötés teszttel (Trail Making Test, A rész) mértük. A számismétlés teszt (Digit Span Test) szintén a figyelmet és a rövid távú hallási memóriát, a közvetlen megjegyző képességet vizsgálta. A vizuális-térbeli érzékelést valamint a motoros készséget a mozaik próba (Block Design Test) során vizsgáltuk. A számszimbólum teszt (Digit Symbol Test) az általános pszichomotoros tempót és a vizuo-motoros koordinációt mérte. A Spielberger State-Trait szorongás kérdőívek (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) külön-külön vizsgálták az állapot- (state) és vonás- (trait) szorongást. Az állapotszorongást átmeneti érzelmi válasszal járó kellemetlen érzésként, feszültségként és nyugtalanító gondolatokként lehet definiálni, míg a vonásszorongás egy adott személy azon jellemzője, mely szerint az illető szorongásra hajlamos. A depresszió fokát a Beck depresszió kérdőív (Beck Depression Inventory) segítségével mértük.

3.2.7. Adatelemzés, statisztikai analízis

A vizsgálataink első felében a laboratóriumi és HUTT vizsgálatok eredményeinek elemzésekor először korrigálatlan összehasonlításokat végeztünk kétmintás t-próbával, valamint Wilcoxon-féle rangösszeg-próbával. Ezt követően nemre, életkorra, dohányzási szokásra (igen/nem) és szérum triglicerid szintre korrigált számításokat végeztünk. A HUTT során a különböző paraméterekben bekövetkező változásokat százalékban fejeztük ki. A két csoport egyes paramétereiben bekövetkező változások közötti különbséget varianciaanalízissel határoztuk meg. Amennyiben a csoportok kiindulási változóiban különbség volt, az elemzést a kimeneteli változók kovariancia-

analízisével egészítettük ki. A neuropszichológiai tesztek esetében a korábban említett módszereket alkalmaztuk, a korrekciós faktorokat kiegészítve az iskolai végzettséggel (felsőfokú iskolai végzettség: igen/nem). A neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszámot (SSTS) a billenőasztal vizsgálat különböző időszakaiban (nyugalmi és billentés utáni időszak) mért átlagvérnyomás értékek (szisztolés, diasztolés, artériás középnyomás) és a Spielberger féle állapot- és vonásszorongás függvényében is modelleztük egyszerű lineáris regressziót alkalmazva. Tanulmányunk második felében a vaszkuláris és neuropszichológiai paraméterek leíró statisztikai mutatóit az általánosan használt módszerekkel számítottuk ki. Korrigálatlan összehasonlításokat parametrikus vagy nem parametrikus próbákkal végeztünk. A különböző tényezők és kimeneteli változók közötti összefüggéseket többszörös lineáris regresszióval vizsgáltuk korra, nemre, dohányzási szokásra (az összes paraméter esetében), iskolai végzettségre (neuropszichológiai tesztek esetében), artériás középnyomásra (amennyiben a vérnyomás nem magyarázó vagy kimeneteli változó volt) és szérum LDL-C értékre (amennyiben az LDL-C nem magyarázó vagy kimeneteli változó volt) korrigálva. A kategorikus változók hatását a kimeneteli változó kategóriák közötti különbség várható értéke és 95%-os konfidencia-intervalluma, valamint P-érték formájában adtuk meg. A folytonos változók hatását az egységnyi emelkedésükkel kapcsolatos, a kimeneteli változóban beálló változás várható értékének pont- és intervallumbecslésével fejeztük ki.

4. Eredmények I.

4.1. A hipertóniás betegek és kontroll egyének klinikai jellemzői

A két csoport között nem volt jelentős különbség az életkorban, a nembeli eloszlásban, a dohányzási szokásban, valamint a legtöbb laboratóriumi paraméter tekintetében sem. A hipertóniás csoportban jelentősen magasabb volt

a testtömeg index ($P=0,0072$), és alacsonyabb volt a szérum karbamid szint a kontroll csoporthoz képest ($P=0,0006$). A hipertóniás csoportban kevesebb egyén rendelkezett felsőfokú végzettséggel a kontrollokhoz képest ($P=0,001$).

4.2. A billenőasztal vizsgálat eredményei

A magasabb vérnyomásértékek mellett (szisztolés, diasztolés vérnyomás, artériás középnyomás) a hipertóniás betegek TPRI értéke jelentősen nagyobb volt a kontroll egyénekhez képest a vizsgálat nyugalmi időszakában és a billentést követő passzív ortosztázis alatt is. A vizsgálat során mindvégig magasabb volt a hipertóniás betegek szívfrekvenciája és jelentősen alacsonyabb azok SI értéke a kontroll személyekhez képest. Az agyi vérátáramlási sebességek átlagában (jobb és bal oldali CBFV) nem volt különbség sem a nyugalmi, sem a billentés utáni időszakban.

A különböző paraméterekben billentés hatására bekövetkező %-ban kifejezett változás szempontjából nem mutatkozott különbség a két csoport között. A CI és CBFV értékek kivételével a többi paraméter kiindulási értékeiben különbséget találtunk a két csoport összehasonlításakor. Ezért a vizsgálat billentés utáni időszakában mért paraméterek kovariancia-analízise során korrigáltunk a kiindulási értékekre is. Az elemzés a két csoport között jelentős különbséget tárt fel a szisztolés ($P=0,0085$), diasztolés vérnyomás ($P=0,0032$) és artériás középnyomás értékek ($P=0,0006$), valamint a TPRI ($P=0,0189$) billentés utáni értékeiben.

4.3. Kognitív teljesítmény, szorongás és depresszió

4.3.1. A neuropszichológiai tesztek eredményei

A hipertóniás betegek jelentősen rosszabbul teljesítettek a kontroll egyénekhez képest a rövid távú memóriát vizsgáló számismétlés teszt során ($P<0,0001$). A RAVLT során a hipertónia és a felsőfokú végzettség között interakciót észleltünk, azaz a teszteredményekben a hipertóniás betegek és a kontroll

személyek között levő különbség más és más mértékűnek mutatkozott attól függően, hogy milyen iskolai végzettségű egyének rétegéről van szó. Ezért a két csoport összehasonlítását a felsőfokú végzettséggel rendelkezők, illetve nem rendelkezők rétegére specifikusan is elvégeztük. A teszt során elért pontszám szignifikánsan alacsonyabb volt a felsőfokú végzettséggel nem rendelkező hipertóniás betegekben a kontroll egyénekhez képest ($P=0,0012$). A felsőfokú végzettséggel rendelkezők esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. Noha statisztikai szempontból nem volt szignifikáns különbség a csoportok között, a hipertóniás betegek rosszabbul teljesítettek a választásos reakcióidő mérése során, a figyelmet (első felismerés, Pieron és számösszekötés teszt), valamint az általános pszichomotoros tempót (számszimbólum teszt) vizsgáló tesztek során. A neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám (SSTS) jelentősen alacsonyabb volt a hipertóniás betegekben kontroll egyénekhez képest, a felsőfokú végzettséggel rendelkezők és nem rendelkezők alcsoportjaiban egyaránt ($P<0,0001$ mindkét alcsoport esetében).

4.3.2. A szorongást és depressziót mérő kérdőívek eredményei

Míg a hipertóniás betegek jelentősen magasabb pontszámot értek el az állapot- és vonásszorongást felmérő kérdőívek során kontrollok egyénekhez képest ($P=0,0432$ illetve $P=0,0006$) a két csoport között nem volt jelentős különbség a depresszió tekintetében.

4.3.3. A neuropszichológiai tesztek összefüggése a vérnyomással és szorongással

Egyszerű lineáris regresszió során az egyre magasabb vérnyomásértékek egyre alacsonyabb pontszámot eredményeztek a neuropszichológiai tesztek összesítő SSTS értékében, negatív korrelációt eredményezve a SSTS és a billenőasztal vizsgálat során mért szisztolés, diasztolés vérnyomásértékek és az artériás

középnomás között ($P < 0,0001$ mindhárom paraméter esetében a nyugalmi és billentés utáni időszakokra). Hasonlóképp, a szorongást mérő kérdőívek során elért egyre magasabb pontszámok is egyre alacsonyabb SSTS értékekhez vezettek, negatív korrelációt eredményezve az SSTS és az állapot- ($P = 0,0148$) valamint vonásszorongás ($P < 0,0001$) között.

5. Eredmények II.

5.1. A hipertóniás betegek és kontroll egyének klinikai jellemzői

A négy csoport között nem találtunk különbséget a nemre, dohányzási szokásra, éhgyomri vércukorra és a kreatinin szérumban szintre vonatkozóan. A csoportok között különbség volt a testtömeg indexben, vérnyomásértékekben (szisztolés, diasztolés vérnyomás, artériás közepnyomás), a különböző lipidfrakciókban valamint a felsőfokú végzettséggel rendelkezők arányában is.

5.2. Intima-media vastagság mérési eredményei

Az IMT értéke mind a négy csoportban a normál tartományon belül volt. Ennek ellenére a korrigálatlan összehasonlítások során az IMT értéke jelentősen magasabb volt a HT csoportban a K ($P = 0,0005$) vagy LDL csoportokhoz képest ($P = 0,0142$). Ha a magas vérnyomáshoz magas LDL-C szint is társult, az IMT értékének további emelkedését figyeltük meg.

A hiperlipidémiás (LDL, HT+LDL) és normolipidémiás (K, HT) egyének értékeinek összehasonlításakor, a becslést korra, nemre, dohányzási szokásra és az artériás közepnyomás értékére korrigálva, nem találtunk különbséget az IMT tekintetében. Amikor azonban a hipertóniás (HT, HT+LDL) és normotóniás (K, LDL) egyének IMT értékeit hasonlítottuk össze, a becslés korra, nemre, dohányzási szokásra és szérumban LDL-C szintre történő korrigálását követően is jelentős volt a különbség ($P < 0,0001$). Míg az LDL-C szint korrigált hatásának vizsgálatakor az egységnyi (1 mmol/l) LDL-C szint emelkedés nem eredményezett jelentős változást az IMT várható értékében, az artériás

középnomás korrigált hatásának vizsgálatakor az egységnyi (1 Hgmm) vérnyomás emelkedés az IMT várható értékében jelentős, 0,0019 mm-nyi emelkedést eredményezett ($P=0,0038$).

5.3. Artériás stiffness paraméterek mérésének eredményei

A nyers adatok összehasonlítása jelentősen magasabb AIX értékeket eredményezett a HT és LDL csoportokban a K csoporthoz képest ($P=0,0284$ illetve $P=0,0311$). A hipertóniához társuló hiperlipidémia (HT+LDL) tovább növelte az AIX értékét, így a HT+LDL és K csoportok összehasonlítása még nagyobb statisztikai különbséget eredményezett ($P=0,0026$). A hiperlipidémiás és normolipidémiás egyének összehasonlításakor a becslés korrigálása után nem találtunk jelentős különbséget az AIX értékeiben. Ezzel ellentétben, amikor a hiper- és normotenzív egyének AIX értékeit hasonlítottuk össze, a becslések korrigálását követően is jelentős volt a különbség ($P=0,0023$).

A PWV esetében a korrigálatlan elemzés során jelentős különbség volt a K és HT csoportok PWV értékei között ($P=0,0029$). A HT+LDL csoport K és LDL csoportokkal történő összehasonlítása további szignifikáns különbségeket eredményezett ($P<0,0001$ illetve $P=0,0019$). Amikor a hiper- és normolipidémiás egyének eredményeit hasonlítottuk össze a becslések korrigálása után nem találtunk jelentős különbséget a csoportok között. Ezzel ellentétben, amikor a hiper- és normotenzív egyének közötti különbséget vizsgáltuk a becslések korrigálását követően jelentősen nagyobb PWV értékeket figyeltünk meg a hipertenzív csoportban ($P<0,0001$). Míg az LDL-C szintnek az artériás stiffness paraméterekre kifejtett korrigált hatása nem bizonyult szignifikánsnak, az artériás közepnyomás korrigált hatásának vizsgálatakor egységnyi vérnyomás emelkedés (1 Hgmm) az AIX várható értékében 0,50%-os emelkedést ($P=0,0004$), a PWV várható értékében pedig 0,058 m/sec-os emelkedést eredményezett ($P<0,0001$).

5.4. Neuropszichológiai teljesítmény

A négy csoport nyers adatainak elemzésekor szignifikáns különbséget találtunk bizonyos csoportok között a választásos reakcióidő, az első felismerés, a Pieron, a számösszekötés, a számismétlés és a számszimbólum tesztek során. A normo- vs. hipertóniás csoportok összehasonlítása során a becslések korrigálása után jelentős különbséget találtunk a választások reakcióidőben ($P=0,0405$) valamint a számismétlés teszt során ($P=0,0002$). A neuropszichológiai tesztek eredményét összesítő standardizált pontszám (SSTS) korrigálatlan elemzése során jelentős különbség volt a K vs. HT vagy HT+LDL csoportok között ($P=0,0285$ illetve $P=0,0413$). Noha a normo- vs. hipertóniás csoportok eredményeinek összehasonlításakor a becslések korrigálása után nem volt jelentős különbség a csoportok között, az artériás középnyomás korrigált hatásának vizsgálatakor azt figyeltük meg, hogy az egységnyi (1 Hgmm) vérnyomás emelkedés a várható SSTS pontszámában jelentős mértékű csökkenést (0,1169) okoz ($P<0,0001$). Sem a normo- vs. hiperlipidémiás csoportok összehasonlítása, sem az LDL-C szint korrigált hatásának vizsgálata nem eredményezett a csoportok között jelentős különbséget vagy szignifikáns hatást.

A Spielberger állapotsszorongást (Spielberger State Anxiety) felmérő kérdőív során nem volt jelentős különbség a csoportok között sem a korrigálatlan, sem a korrigált elemzések során. A Spielberger vonásszorongást (Spielberger Trait Anxiety) mérő kérdőívek során a nyers elemzések jelentősen magasabb pontszámot eredményeztek a HT csoportban a K csoporthoz képest ($P=0,0005$). Amikor a hipertóniához magas szérum LDL-C szint is társult, a pontszámok további emelkedése volt megfigyelhető [HT+LDL vs. K ($P=0,0009$) illetve HT+LDL vs. LDL ($P=0,0456$)]. A Spielberger vonásszorongást mérő kérdőív során, amikor a hiper- és normotenzív egyéneket hasonlítottuk össze a becslések korrigálását követően, a hipertóniás személyek jelentősen magasabb pontszámot értek el ($P=0,0014$) a szorongás skálán.

Noha a két rizikófaktorral rendelkező betegek érték el a legmagasabb pontszámot a Beck féle depressziót mérő kérdőív során, a csoportok között nem volt jelentős különbség sem a korrigálatlan, sem a korrigált elemzések során. Az artériás középnyomás és a szérum LDL-C szintnek a szorongásra és depresszióra kifejtett hatása jelentéktelennek bizonyult.

6. Megbeszélés

6.1. Vaszkuláris reaktivitás és neuropszichológiai teljesítmény primer hipertóniás betegekben

Vizsgálataink első feléből származó eredmények újszerűsége abban rejlik, hogy a vérnyomás és a neuropszichológiai teljesítmény kapcsolatát a hipertónia korai szakában vizsgáltuk, mindemellett ugyanebben a betegcsoportban mértük a szorongás fokát, valamint a kardio- és cerebrovaszkuláris reaktivitást is. Főbb észrevételeink a következők: 1) míg a két csoport cerebrovaszkuláris paramétereiben nem volt szignifikáns különbség billenőasztal vizsgálat során, bizonyos kardiovaszkuláris paraméterekben jelentős különbség adódott a hipertóniás betegek és a kontroll egyének között; 2) a neuropszichológiai tesztek eredményeit összesítő standardizált pontszám (SSTS) jelentősen alacsonyabb volt a hipertóniás betegekben; 3) az állapot- és vonásszorongás vizsgálata során a hipertóniás betegek szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a kontroll személyekhez képest; 4) a kognitív funkció negatívan korrelált a vérnyomással és a szorongás súlyosságával egyaránt.

Billenőasztal vizsgálat során a billentés hatására bekövetkező vérnyomás és szívfrekvencia változásokat nemcsak a szinkópe diagnosztizálására, hanem a magasvérnyomás-betegség vizsgálatára is használják. A hipertóniás betegek kardiovaszkuláris reaktivására vonatkozó adatok ellentmondásosak. Naschitz és mtsai a vérnyomás és szívfrekvencia kóros stabilitását figyelték meg hipertóniás betegek billentése során. Ezzel szemben Matthews és mtsai a

vérnyomás fokozott reaktivitását írták le hipertóniás betegekben, továbbá olyan személyekben is, akikben fokozott volt a magasvérnyomás kialakulásának kockázata. Tikkakoski és mtsai a következő változásokat figyelték meg hipertóniás betegek kardiovaszkuláris paramétereiben billentés hatására: megnövekedett perctérfogat, alacsonyabb szívfrekvencia emelkedés, alacsonyabb SI csökkenés és nagyobb TPRI emelkedés.

Tanulmányunk során újonnan diagnosztizált hipertóniás betegekben magasabb vérnyomást, szívfrekvenciát, TPRI értéket, valamint alacsonyabb SI értéket észleltünk a billenőasztal vizsgálat nyugalmi helyzetében, valamint a billentést követő passzív ortosztázis során is a kontroll egyénekhez képest. A billentés hatására kisebb szívfrekvencia emelkedés, kisebb SI csökkenés és nagyobb TPRI emelkedés volt a hipertóniás csoportban a normotóniásokhoz képest. Ez a megfigyelés hangsúlyozza a hipertónia korai diagnózisának, valamint az időben elkezdett, hatékony kezelés célszerv-károsodások megelőzésére irányuló szerepének fontosságát, mivel a fenti funkcionális kardiovaszkuláris paraméterek már idejekorán megváltoznak a hipertónia kialakulását követően. Ezen változásokkal ellentétben a cerebrovaszkuláris paraméterekben nem találtunk különbséget a két csoport összehasonlításakor. Fenti eredményeink összhangban vannak korábbi irodalmi adatokkal, melyek azt igazolják, hogy az agyi vérátáramlási sebességben neurológiai betegségben nem szenvedő hipertóniás és normotóniás egyének esetében nincs különbség. Lipsitz és mtsai idősebb normotóniás, valamint kezelt hipertóniás betegekben azt figyelték meg, hogy az ortosztázis hatására bekövetkező vérnyomáscsökkenés ellenére az agyi vérátáramlási sebesség relatíve megtartott marad, ami az agyi autoreguláció épségét bizonyítja. Továbbá Eames és mtsai középkorú és idősebb személyeket vizsgálva sem találtak bizonyítékot a tartósan fennálló, de kezeletlen hipertónia dinamikus vagy statikus cerebrális autoregulációra kifejtett káros hatására vonatkozóan. Noha a hipertónia felelőssé tehető meglehetősen korai kardiovaszkuláris eltérésekért, a relatíve sokáig

megőrzött agyi autoreguláció magyarázattal szolgálhat arra nézve, hogy a hipertóniás betegek agyi vérátáramlási sebességeiben nem fedezhető fel változás egészséges kontroll egyénekhez képest.

A neuropszichológiai teljesítmény vizsgálatok Blumenthal és mtsai azt találták, hogy a hipertóniás betegek rosszabbul teljesítenek az információfeldolgozás sebességét, valamint a rövid távú memóriát vizsgáló tesztekben (számszimbólum teszt – Digit Symbol Test, számismétlés teszt – Digit Span Test, reakcióidő) normotenzív egyénekhez képest. Ezzel összhangban az általunk vizsgált hipertóniás betegek is rosszabbul teljesítettek a legtöbb neuropszichológiai teszt során, jelentős különbséget tapasztalva a számismétlés teszt, valamint a RAVLT során kontroll egyénekhez képest. A tesztek összesítő standardizált teszteredmény is csökkent teljesítményt igazolt a hipertónia már ezen korai szakában. Noha ezek az enyhe változások az egyének mindennapi élete során nem feltétlenül fedezhetőek fel, azok a kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt hipertónia okozta későbbi kognitív hanyatlás előjeleként értelmezhetőek.

Waldstein és mtsai 2001-ben írta le a vérnyomásértékek és a kognitív teljesítmény közötti negatív korrelációt hipertóniás betegekben. Hasonlóképp, mi is fordított korrelációt találtunk ezen két paraméter között az általunk vizsgált betegcsoportban. 2007-ben Vetere és mtsai primer hipertóniás betegeket vizsgálva azt találták, hogy ebben a csoportban magasabb a szorongás foka a nem hipertóniás kontroll egyénekhez képest. Az általunk vizsgált hipertóniás betegek szintén magasabb pontszámokat értek el a szorongás fokát mérő tesztek során. Ezen állapot- és vonásszorongást jellemző magasabb pontszámok igazolják a betegek affektívitasában bekövetkezett, már a hipertónia korai szakában fellépő változásokat. Nem meglepő, hogy a szorongás és a neuropszichológiai teljesítmény közötti kapcsolat vizsgálatok is negatív korrelációt találtak.

Összefoglalva elmondható, hogy újonnan diagnosztizált hipertóniás betegekben jelentős különbség észlelhető a kardiovaszkuláris paraméterek vizsgálatakor, nincs ugyanakkor eltérés a cerebrovaszkuláris paraméterekben kontroll egyénekhez képest. A neuropszichológiai tesztek során a hipertóniás betegek jelentősen rosszabbul teljesítettek a kontroll egyénekhez képest. Ezek a kezdeti változások a magasvérnyomás-betegség hosszútávú hatásainak első tünetei lehetnek, ezért az időben elkezdett és megfelelő kezelés elengedhetetlen a további károsodások megelőzése érdekében. A kognitív funkciónak a szorongással, valamint a vérnyomással mutatott összefüggései felvetik a hipertónia és a neuropszichológiai teljesítmény közötti, egyelőre még nem teljesen tisztázott kapcsolatot, mely háttérben a hipertónia okozta érfali morfológiai eltéréseken túl az agyi metabolizmus és/vagy a neurokémiai átvitel zavara egyaránt állhat. További vizsgálatok szükségesek ezen megfigyelések mögötti mechanizmusok, valamint a kialakult változások időbeli sorrendiségének tisztázása érdekében.

6.2. A hipertónia és hiperlipidémia együttes hatása az érfal morfológiai és funkcionális jellemzőire valamint a kognitív funkcióra

Tanulmányunk második felében a hipertónián túl a hiperlipidémia érfali jellemzőkre és neuropszichológiai teljesítményre kifejtett hatásait is vizsgáltuk. Ezen mérési eredményekből származó főbb megfigyeléseink a következők: 1) a hipertónia korai szakában már felfedezhetőek az érfali jellemzőkben bekövetkező finom változások, ugyanis az artériás középnyomás korrigált hatásainak vizsgálata során fény derült arra, hogy az egyre magasabb vérnyomásértékekkel párhuzamosan az IMT, az AIX és a PWV értékek is fokozatosan emelkednek; 2) a kognitív teljesítmény tekintetében egyértelmű tendenciát figyeltünk meg a SSTS értékelésekor, mely szerint az egészséges egyének érték el a legmagasabb, míg a mindkét kockázati tényezővel rendelkező betegek a legalacsonyabb pontszámot; 3) a rizikó faktorok jelenlétében a

szorongás foka is egyre kifejezettebb volt; 4) noha a hiperlipidémia önmagában nem rontott a fenti paraméterek értékein, amikor az a hipertóniához társult, a vizsgált változóiban kifejezettebb eltérések voltak észlelhetők.

Serdülő korban lévő hipertóniások vizsgálatakor Páll és mtsai azt találták, hogy az ACC-ok IMT-je már ezen fiatal betegcsoportban is kifejezettebbé válik a kontroll egyénekéhez képest, ami zajló szubklinikus célszerv-károsodásra utal. Hasonlóképp, a negyvenes éveik derekán járó hipertóniás betegeinkben szintén magasabb IMT értékeket találtunk egészséges kontroll egyénekhez képest. Ezen túlmenően Amer és mtsai idősebb hipertóniás populációt vizsgálva azt találták, hogy a magas vérnyomás időtartama pozitívan korrelál az IMT-vel. Ezen eredmények arra utalnak, hogy a magasvérnyomás-betegség minden korosztályban növeli az érfal IMT értékét.

Vizsgálati csoportjainkban a növekvő számú kockázati tényezők egyre kifejezettebb eltéréseket eredményeztek. Pusztán az LDL-C szint korrigált hatásainak vizsgálatakor azonban nem volt jelentős különbség a csoportok között. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy bár a hiperlipidémia hozzájárulhat az érrendszerben észlelt károsodások kialakulásához, önmagában az nem okoz kimutatható eltéréseket a betegség ezen korai szakában. Eredményeinkkel némileg ellentétben Vladimirova-Kitova és mtsai súlyos hiperkoleszterinémiában szenvedő tünetmentes, kezeletlen betegek vizsgálatakor azt találták, hogy gyakoribb a kóros IMT értékek előfordulása, főleg, ha ezen betegekben endothel diszfunkció is kimutatható. Az ellentmondásos eredmények háttérében eltérő szérum vérzsírszintek állhatnak, ugyanis amíg az általunk vizsgált betegekben viszonylag mérsékelt volt az LDL-C szint emelkedés, addig Vladimirova-Kitova és mtsai betegei súlyos hiperlipidémiában szenvedtek. Li és mtsai normotenziós, carotis ateroszklerózisban szenvedő betegek átlag 10,7 éves utánkövetése során azt figyelték meg, hogy az iszkémiás stroke kockázata háromszoros volt az ateroszklerózisban nem szenvedő egyénekhez képest. Ezen megfigyelések rámutatnak az IMT ellenőrzés

fontosságára, ugyanis a magasabb értékek megnövekedett stroke kockázatra hívhatják fel a figyelmet már az ateroszklerózis korai szakában is.

Az artériás stiffnessre vonatkozóan Nürnberger és mtsai ateroszklerózisban nem szenvedő populációt vizsgálva azt figyelték meg, hogy az AIX összefüggést mutat az életkorral, a diasztolés vérnyomással, a szívfrekvenciával, a magassággal és a nemmel. Hasonlóképp, az AIX korrelált – az életkor kivételével – az összes felsorolt paraméterrel ateroszklerózisban szenvedő betegek esetében is. Hipertóniás betegeinkben életkorra, nemre, szérumban LDL-C szintre és dohányzási szokásra történő korrigálást követően mi is magasabb AIX értékeket regisztráltunk a normotenzív egyénekhez képest. A szérumban lipidértékek és az artériás stiffness közötti kapcsolatra vonatkozó korábbi adatok már nem ennyire egyértelműek. Wilkinson és mtsai hiperkoleszterinemiás betegekben merevebb falú artériákat találtak illesztett kontroll egyénekhez képest, a két csoportban mért hasonló perifériás vérnyomásértékek ellenére. Míg az előző tanulmányban az artériás stiffness és az LDL-C szint között független korreláció igazolódott, Nürnberger és mtsai nem találtak szignifikáns összefüggést a koleszterin szint és az AIX között. Ez utóbbi szerzők eredményeivel összhangban mi sem tudtuk következetesen bemutatni a szérumban LDL-C szint AIX-re gyakorolt szignifikáns hatását.

Safar és mtsai 2002-ben megállapították, hogy a megnövekedett aorta PWV a kardiovaszkuláris kockázat erős és önálló előrejelzőjeként szolgál, függetlenül attól, hogy oki szereplőként vagy a már meglévő vaszkuláris megbetegedés markereként van jelen. Egy másik tanulmányban kimutatták, hogy a PWV minden életkorban lineáris összefüggésben áll a szisztolés vérnyomással, valamint szimmetrikus összefüggésben minden vérnyomásértékkel, és arányos az életkor négyzetével. Az életkor négyzetére és a vérnyomásra történő korrigálás után azt is leírták, hogy a dohányzási szokás és a lipid státusz nem befolyásolja jelentősen a PWV-t, és a nemek közti különbségek is elhanyagolhatóak. Hasonlóképpen, vizsgálataink során mi is azt találtuk

(többszörös lineáris regressziót alkalmazva, valamint korra, nemre, dohányzási szokásra és szérum LDL-C szintre történő korrigálást követően), hogy a PWV jelentősen magasabb a hipertóniás betegekben normotenzív egyénekhez képest. Ugyanakkor a normo- és hiperlipidémiás egyének összehasonlításakor (korra, nemre, dohányzási szokásra és artériás középnyomásra történő korrigálás után) nem volt jelentős különbség a csoportok között. Ezen megfigyelések alapján valószínűsíthető, hogy a hipertóniával és az öregedéssel összefüggő fokozott vaszkuláris stiffness megjelenése független a hiperlipidémia tényétől. Korábbi tanulmányok felvetették, hogy a hipertónia és/vagy az öregedés kapcsán kialakuló érfali merevség hátterében inkább a kollagén- vagy Ca^{2+} -lerakódás okozta érelváltozások szerepelhetnek.

Fontos megjegyezni, hogy korábbi tanulmányok alapján a hipertóniás populációban észlelt IMT, AIX és PWV változások különböző antihipertenzív kezeléssel mérsékelhetőek.

A hipertónia és kognitív funkció közötti kapcsolatot többen is vizsgálták. DeBette és mtsai a prospektív Framingham Offspring vizsgálatban dementiában nem szenvedő, korábban vaszkuláris rizikónak kitett egyénekből elemezték a kognitív hanyatlás kockázatát. Azt találták, hogy a középkorú populációban megjelenő hipertónia összefügg a rosszabbodó végrehajtó teljesítménnyel. Knecht és mtsai szintén dementiában nem szenvedő középkorú egyéneket vizsgálva azt találták, hogy körülbelül 11%-ban a szisztolés vérnyomás tehető felelőssé a kognitív teljesítmény változásáért és talán a későbbi demencia fokozott kockázatáért. Egy másik tanulmányban Vicario és mtsai azt igazolták, hogy az általuk vizsgált hipertóniás betegek kognitív hanyatlása során főleg a figyelem, a memória és a végrehajtó funkció károsodik. Ezekkel a megállapításokkal összhangban állnak saját eredményeink, ugyanis hipertóniás betegeink főleg a memóriát és a figyelmet felmérő tesztekben teljesítettek rosszabbul.

Annak ellenére, hogy vizsgálatunk során nem tudtuk bizonyítani az LDL-C szint kognitív funkcióra kifejtett szignifikáns hatását, az összesített standardizált teszteredmény kiszámításakor a hipertóniás betegek egyértelműen rosszabbul teljesítettek, továbbá az elért pontszám még alacsonyabb volt, ha a hipertóniához hiperlipidémia is társult. Noha a neuropszichológiai teljesítményben észlelt finom eltérések nem feltétlenül nyilvánulnak meg az adott személy mindennapi életében, azok a kognitív hanyatlás kezdetét vetíthetik előre már a hipertónia korai szakában.

A hipertóniához kapcsolódó neuropszichológiai teljesítmény-romlás magyarázatára korábban már több pathomechanizmus szerepe is felmerült: extracelluláris ödémához vezető morfológiai érrendszeri változások, vér-agy gát károsodása, érelzáródáshoz és ezáltal iszkémiához vezető krónikus kortikális deafferentáció, elégtelen agyi vérátáramlás, agyi anyagcserében, autoregulációban vagy neurokémiai folyamatokban észlelt zavarok, fokozott kardiovaszkuláris reaktivitás, szorongás. A hiperlipidémiával összefüggő kognitív hanyatlás kórélettanára vonatkozóan is számos vélemény látott napvilágot: β -amiloid képződés, τ -hiperfoszforiláció, cerebrális gyulladásos folyamatok. Mindezek ellenére máig sem teljesen tisztázott a kognitív károsodás és ezen két fontos cerebro- és kardiovaszkuláris rizikótényező pontos kapcsolata. Hangsúlyozandó, hogy korábbi tanulmányok eredményei alapján a fiatal hipertóniás egyéneknél észlelt korai kognitív károsodás megfelelő vérnyomáscsökkentő terápiával visszafordítható.

A magas vérnyomás és a szorongás kapcsolatát számos eset-kontroll tanulmányban vizsgálták. Vetere és mtsai a szorongás magasabb előfordulási arányát találták hipertóniás betegpopulációban kontroll egyénekhez képest. Tanulmányunkban a hipertóniás betegek szintén magasabb pontszámot értek el a szorongást felmérő kérdőívek kitöltésekor a kontroll csoporthoz viszonyítva. Egy korábbi tanulmányban Paterniti és mtsai azt találták, hogy míg a depresszió nem, a szorongás összefüggött a magasabb hipertónia kockázattal. A hipertónia

és a szorongás közötti kapcsolat kissé hasonlít a tyúk-tojás dilemma meg nem válaszolható kérdéséhez. Nehéz eldönteni melyik volt előbb. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a hipertóniás betegek hajlamosabbak-e szorongani, vagy a szorongó típusú egyéneknél fejlődik ki nagyobb eséllyel hipertónia.

Összefoglalva elmondható, hogy eredményeink rávilágítanak a frissen diagnosztizált hipertónia és hiperlipidémia okozta korai vaszkuláris és kognitív károsodásokra. Bemutattuk, hogy az újonnan diagnosztizált hipertóniás betegekben már korai, diszkrét változások találhatók az érfal morfológiai és funkcionális jellemzőiben, valamint a kognitív teljesítményben; ezek előhírnökei lehetnek a hipertónia okozta hosszútávú szövődményeknek. Az érrendszeri eltérések még kifejezettebbé válnak, ha a hipertóniához hiperlipidémia is társul. Ez a megfigyelés rávilágít ezen kockázati tényezők mielőbbi felismerésének és korai kezelésének fontosságára. Eredményeink üzenete a klinikai gyakorlatban is kiaknázható, ahol a mindennapi rutin során a vérnyomás és szérumszint LDL-C értékek normáltartományhoz közeli változásainak gyakran nem tulajdonítunk kellő jelentőséget. Jelen munkánk arra is felhívja a figyelmet, hogy a magasvérnyomás és hiperlipidémia szűrésére irányuló vizsgálatokat érdemes lenne nemcsak kockázati tényezőkkel rendelkező betegekben, hanem látszólag egészséges, tünetmentes egyéneknél is elvégezni. Ezen egyének megfelelő tájékoztatása elősegítheti a már meglévő kockázati tényezőik tudatosítását, ez a lépés nemcsak az életmódbeli változtatásban játszhat kulcsfontosságú szerepet, de hozzájárulhat a sikeres kezeléshez, valamint a további károsodások megelőzéséhez is.

7. Összefoglalás

A tartósan fennálló, kezeletlen magasvérnyomás-betegség, valamint a magas koleszterinszint súlyos szövődményekkel jár, azonban ezen rizikófaktorok által okozott korai, aszimptomás eltérések kevésbé dokumentáltak.

Vizsgálataink során frissen felfedezett, döntően kezeletlen hipertóniás betegekben tanulmányoztuk a kardio- és cerebrovaszkuláris paraméterekben, kognitív funkcióban, valamint az érfali morfológiában (intima-media vastagság) és funkcióban (arteriás stiffness) bekövetkező változásokat. Arra a kérdésre is kerestük a választ, ha hipertóniához hiperlipidémia is társul, kifejezettebbé válnak-e az eltérések.

Vizsgálataink során az alábbi új megállapításokat tettük: 1) a cerebrovaszkuláris paraméterekben nem, de bizonyos kardiovaszkuláris paraméterekben már szignifikáns változások figyelhetők meg frissen felfedezett hipertóniás betegekben kontroll egyénekhez képest billenőasztal vizsgálat során; 2) ezen betegek szorongásra való hajlama nagyobb, neuropszichológiai teljesítménye pedig rosszabb, továbbá a kognitív funkcióromlás összefügg a vérnyomással és a szorongás súlyosságával is; 3) finom változások fedezhetők fel a betegek érfali morfológiáját és funkcióját jellemző paraméterekben már a hipertónia korai szakában; 4) ha a hipertóniához hiperlipidémia is társul, a szorongásban, kognitív teljesítményben, valamint érfali jellemzőkben megfigyelhető eltérések tovább súlyosbodnak.

A betegeinkben megfigyelt eltérések nemcsak a hipertónia és hiperlipidémia korai észlelésének, valamint időben elkezdett, megfelelő terápiájának fontosságára hívják fel a figyelmet, hanem a kognitív károsodások mérésének szükségességére is, mindemellett igazolják a korai és komplex szűrés jelentőségét.

8. Saját közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



Iktatószám: DEENKÉTK/260/2014.
Tételszám:
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Czuriga-Kovács Katalin Réka
Neptun kód: I9XIMP
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola
Mtmt azonosító: 10038990

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kovács, K.R.**, Bajkó, Z., Szekeres, C.C., Csapó, K., Oláh, L., Magyar, M.T., Molnár, S., Czuriga, D., Kardos, L., Burainé Bojtör, A., Bereczki, D., Soltész, P., Csiba, L.: Elevated LDL-C combined with hypertension worsens subclinical vascular impairment and cognitive function. *J. Am. Soc. Hypertens.* 8 (8), 550-560, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.04.007>
IF:2.68 (2013)
2. **Kovács, K.R.**, Szekeres, C.C., Bajkó, Z., Csapó, K., Molnár, S., Oláh, L., Magyar, M.T., Bereczki, D., Kardos, L., Soltész, P., Burainé Bojtör, A., Csiba, L.: Cerebro- and cardiovascular reactivity and neuropsychological performance in hypertensive patients. *J. Neurol. Sci.* 299 (1-2), 120-125, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.022>
IF:2.167

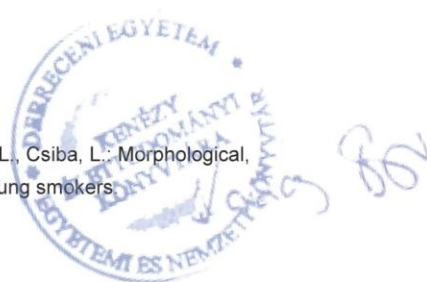


Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu



További Közlemények

3. Fülesdi, B., **Kovács, K.R.**, Bereczki, D., Bágyi, P., Fekete, I., Csiba, L.: Computed Tomography and Transcranial Doppler Findings in Acute and Subacute Phases of Intracerebral Hemorrhagic Stroke.
J. Neuroimaging. 24 (2), 124-130, 2014.
IF:1.818 (2013)
4. Csiba L., **Kovács K.R.**: A hypertonia és a kezelés hatása tünetmentes hypertóniások kognitív teljesítményére.
Ideggyogy. Szle. 66 (5-6), 205-206, 2013.
IF:0.343
5. **Kovács, K.R.**, Czuriga, D., Bereczki, D., Bornstein, N.M., Csiba, L.: Silent brain infarction: A review of recent observations.
Int. J. Stroke. 8 (5), 334-347, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00851.x>
IF:4.029
6. Mezei, Z., Oláh, L., Kardos, L., **Kovács, K.R.**, Csiba, L., Csépany, T.: Cerebrovascular hemodynamic changes in multiple sclerosis patients during head-up tilt table test: Effect of high-dose intravenous steroid treatment.
J. Neurol. 260 (9), 2335-2342, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6977-0>
IF:3.841
7. Nagy-Baló, E., Tint, D., Clemens, M., Beke, I., **Kovács, K.R.**, Csiba, L., Édes, I., Csanádi, Z.: Transcranial Measurement of Cerebral Microembolic Signals during Pulmonary Vein Isolation: A Comparison of Two Ablation Techniques.
Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 6 (3), 473-480, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.112.971747>
IF:5.417
8. Léránt, B., Straesser, C., **Kovács, K.R.**, Oláh, L., Kardos, L., Csiba, L.: Morphological, hemodynamic and stiffness changes in arteries of young smokers.
Perspectives in Medicine. 1 (1-12), 152-155, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.permed.2012.02.061>





9. Bajkó, Z., Szekeres, C., **Kovács, K.R.**, Csapó, K., Molnár, S., Soltész, P., Nyitrai, E., Magyar, M.T., Oláh, L., Bereczki, D., Csiba, L.: Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension.
J. Neurol. Sci. 317 (1-2), 112-116, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.014>
IF:2.243
10. Borók J., **Kovács K.R.**, Molnár S.: A Transcranialis Doppler klinikai alkalmazásai, az embólia-detektálás jelentősége.
IME. 10 (7), 45-49, 2011.
11. Csiba L., **Kovács K.R.**: Antithromboticus kezelés szívbetegek elsődleges és másodlagos stroke prevenciójában.
Orv. Hetil. 150 (5), 195-202, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2009.28414>
12. Csiba L., **Kovács K.R.**: Hitek és tévhitek az akut stroke ellátásában.
LAM 18 (4), 288-291, 2008.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 22,538

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
4,847

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.09.16.



Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Csiba László Professzor Úrnak a lehetőségért, hogy bekapcsolódhattam a Neurológiai Klinikán zajló tudományos kutatómunkába. Hálával tartozom tanácsaiért, útbaigazításaiért, továbbá a kutatásom során elérem táruló lehetőségeikért.

Köszönöm Dr. Bajkó Zoltánnak és Dr. Szekeres Csillának, hogy kitartó munkájukkal kikövezték annak a tanulmánynak az ösvényét, melyen 2008-ban én is elindultam.

Hálával tartozom Borók Józsefnének, Ildinek, a vizsgálatok elvégzésében és a technikai akadályok elhárításában nyújtott készséges segítségéért, valamint azért, hogy megtanulhattam tőle a carotis ultrahang és transzkraniális Doppler vizsgálatok technikai kivitelezését.

Köszönettel tartozom Dr. Molnár Sándornak, Dr. Csapó Krisztinának, Dr. Oláh Lászlónak, valamint Dr. Magyar Tündének kutatásaim során nyújtott szakmai tanácsaikért.

Hálával tartozom Soltész Pál Professzor Úrnak a tanulmányunkba bevont betegekért, valamint munkám során nyújtott segítségéért, útmutatásáért.

A kontroll személyek toborzásáért továbbá köszönettel tartozom Burainé Bojtor Andreának is, aki a pszichológiai tesztek elvégzéséért volt felelős.

Köszönet illeti Dr. Kardos Lászlót a statisztikai elemzésben nyújtott fáradhatatlan munkájáért és szíves útbaigazításaiért.

Végül legnagyobb hálával Családomnak tartozom: Anyukámnak a folyamatos bátorításért és azért, hogy továbbtanulásomat támogatta, Anyósomnak önzetlen segítségéért, Apósomnak hasznos tanácsaiért. Nem tudom szavakban eléggé kifejezni köszönetemet és hálámat Férjemnek, akinek a kitartó biztatása és önzetlen segítése nélkül ma nem biztos, hogy itt tartanék.