

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

Írta

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

Témavezetők

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

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

I. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A magasvérnyomás-betegség - noha a klinikai tünetek manifesztációja általában a felnőttkorra tehető - gyakran már a serdülőkorban kialakul, és számos esetben már ebben az életkorban is igazolni lehet a célszerv-károsodások jelenlétét. Bár a serdülőkori hypertonia prevalenciája nem túl magas - irodalmi adatok szerint kb. 1-3% - a korai felismerés és a megfelelő kezelés nagy jelentőségű. Egyértelmű adatok bizonyítják, hogy a serdülőkori vérnyomásértékek prediktívek a felnőttkori magas vérnyomás vonatkozásában.

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

A nagyerek elváltozásai mellett a hypertoniás betegeken az agyi arteriolák funkciózavarát is kimutatták. Feltételezhető, hogy az agy arterioláinak megváltozott reaktivitásáért az ér fal/lumen arányának megváltozása mellett az endothel-függő relaxatio zavara tehető felelőssé. A korábbi vazoreaktivitás-tesztek igazolták, hogy az agyi arteriolák magasvérnyomás-betegség miatt megváltozott reakciókészsége megfelelő antihypertensiv kezelés mellett normalizálódhat.

Évtizedek óta bizonyított, hogy a felnőttkorban manifesztálódó primer hypertonia kialakulásában az endothel dysfunctio, a nitrogén-monoxid (NOx) és az endothelin-1 (ET-1) egyensúlyának megváltozása jelentős szerepet tölt be. Az

irodalmat áttekintve nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy a serdülőkori primer hipertonia kialakulásában és fenntartásában milyen szerepük van a fenti tényezőknek. Korábban igazolták, hogy felnőttkori hipertonia esetén az intima-media vastagság megnő, illetve az agyi erek reaktivitása is megváltozik. A serdülőkort érintő hasonló eredmények vizsgálatunk megkezdésének időpontjáig nem álltak rendelkezésre. A korábbi vizsgálati eredmények ellentmondóak voltak az angiotenzin-konvertáló-enzim gén DD genotípusa és a hipertonia, illetve a célszerv-károsodások (bal kamra hypertrophia, intima-media megvastagodás) közötti összefüggés vonatkozásában.

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

Munkánk során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Hogyan változik a nitrogén monoxid és az endothelin-1 szint serdülőkori hipertóniában? Kimutatható-e korreláció a plazma NOx és ET-1 szintjei között? Korrelál-e serdülőkorban a plazma NOx és ET-1 koncentrációja a vérnyomás értékekkel?
2. Milyen tényezők játszanak szerepet a célszerv-károsodások (az artéria carotis intima-media vastagság valamint a bal kamrai izomtömeg index) kialakulásában? Szerepet játszik-e a NOx és az ET-1?

3. Hogyan alakul a serdülőkori hypertoniások nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebessége? Hogyan változik a hypertoniás fiatalok cerebrovasculáris reaktivitása vazodilatátor illetve vazokonstriktor stimulusra?
4. Kimutatható-e kapcsolat az endotheliális faktorok és a nyugalmi cerebrális vérátáramlási sebesség között? Észlelhető-e kapcsolat a NOx / ET-1 és az agyi erek CO₂-dal szembeni vazoreaktivitása között?
5. Tapasztalható-e összefüggés az ACE gén polimorphismus és a célszervkárosodások súlyossága között serdülőkori hypertoniás betegekben?

II. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. Betegek

A. A „Debrecen Hypertension Study”-ban részt vevő fiatalok

Munkacsoportunk korábban Debrecen város valamennyi középiskolás fiataljára kiterjedő szűrővizsgálatot végzett a magasvérnyomás-betegség szempontjából. A vizsgálatba városunk 26 középiskolájából 10359 15-18 éves fiatalt vontunk be, akik közül 10194 fő adatait tudtuk feldolgozni.

B. A jelen vizsgálatba bevont fiatalok kiválasztása

a. Hypertoniás csoport: A 3x3 eseti vérnyomásmérés alapján hypertonia igazolódott: az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilis értékét meghaladta az átlagos systolés és/vagy diastolés vérnyomás. A 216 magasvérnyomás-beteg fiatal közül kizártuk a secundaer hypertoniásokat. Írásos beleegyezést követően, a további vizsgálatokon megjelenő 120 primer hypertoniás fiatalnál a rutin vizsgálatokon túl meghatároztuk az artéria carotis communis intima-media vastagságát (IMT), echocardiographia segítségével kiszámítottuk a bal kamrai izomtömeg indexet (LVMI), illetve elvégeztük az angiotenzin-konvertáló-enzim (ACE) gén polimorphismusának a vizsgálatát. A 120 primer hypertoniás fiatalnál 24 órás

ambuláns vérnyomás-monitorozást (ABPM) végeztünk a magasvérnyomás-betegség diagnózisának megerősítésére. 73 esetben az ABPM is egyértelmű hypertoniát bizonyított, akik közül 67 esetben volt lehetőségünk a NOx/ET-1 plazma koncentrációjának a vizsgálatára. 61 főnél sikerült a transcranialis Doppler vizsgálatok kivitelezése.

b. Kontroll csoport: Az egy alkalommal elvégzett 3 vérnyomásmérés alapján biztosan normotóniásnak tartható az a 8580 fiatal, akiknek mind a systolés, mind a diastolés vérnyomása kisebb, mint az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 90 percentilis értéke. A random módon behívott fiatalokat nem és életkor szerint illesztettük a hypertóniás csoporthoz. 58 esetben volt lehetőségünk a rutin vizsgálatokon túl az IMT és a szív LVMI meghatározására, illetve a NOx és ET-1 plazma koncentráció mellett az ACE gén polimorphismus vizsgálatára. Az 58 egészséges, normotóniás fiatal közül 45 esetben került sor az agyi erek vazoreaktivitásának vizsgálatára.

2. Módszerek

A. Ultrahangos diagnosztikai módszerek

a. Az intima-media vastagság (IMT) mérése: Az IMT mérését az artéria carotis communisban, 7 MHz-es lineáris ultrahangszondával végeztük (Hewlett-Packard Sonos 2000, USA). A carotis bifurcatio felkeresése után rögzítettük az internát és az externát elválasztó septumot, majd 2 cm-re proximálisan a szondával átellenes carotis communis szakaszon mértünk. Az IMT-ot a lumen-intima határvonal és a media-adventitia határvonal közötti távolságként definiáltuk. Minden esetben három mérést végeztünk és az átlagértékeket vettük figyelembe az értékelésnél.

b. Transcranialis Doppler vizsgálatok: A mérésekhez DWL- Multidop T (Überlingen, Németország) készüléket használtunk. A 2 MHz-es ultrahangos

transducert a temporalis csontra helyeztük és azon a ponton fixáltuk, ahol a legmegfelelőbb acusticus ablak állt rendelkezésre. Az artéria cerebri media áramlási sebesség értékeit 50 mm-es mélységben regisztráltuk. A készülék a mérés során a sebesség systolés, diastolés és átlag értékének, valamint a perifériás rezisztenciát jellemző pulzációs index folyamatos követésére alkalmas.

A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata: Két reaktivitási ingert alkalmaztunk: a légzésvisszatartást és a hyperventillatit. A légzésvisszatartás (BH = breath holding) megkezdése előtt részletesen elmagyaráztuk a betegnek a vizsgálat menetét, majd felszólítottuk, hogy 30 másodpercig ne lélegezzon. Valamennyi esetben sikerült értékelhető transcranialis Doppler regisztrátumhoz jutnunk. Öt perc nyugalmi periódust követően újabb transcranialis Doppler vizsgálatot végeztünk, ezúttal akaratlagos hyperventillatio (HV) alatt (25-28/perc közötti frekvenciával szapora, mély belégzések egy percen keresztül). Az agyi erek reaktivitását (CVR) a BH és a HV végén mért áramlási sebesség értékeknek a nyugalmi sebesség értékhez viszonyított %-ában fejeztük ki.

c. Transthoracalis echocardiographia: M-mode és bidimensionalis echocardiographia történt (2,0-2,2 MHz-es transducer, Hewlett-Packard Sonos 2000 készülék, HP, USA). A bal kamra tömeget a Devereux által javasolt módon számoltuk ki: $0,8 \times [1,04 \times (\text{intraventricularis septum} + \text{bal kamrai vég-diaistolés átmérő} + \text{bal kamrai vég-diatolés hátsó fali étmérő})^3 - (\text{bal kamrai vég-diaistolés átmérő})^3] + 0,6$. A bal kamrai tömeg indexet úgy származtattuk, hogy a bal kamra tömegét a testfelszínre korrigáltuk.

B. Laboratóriumi vizsgálatok

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

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

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

c. A plazma **nitrogén-monoxid** ($\text{NO}_x = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$) szintjét közvetlenül a vérvételt követően határoztuk meg a Green és munkatársai által javasolt módszerrel, a munkacsoportunk laboratóriuma által végzett és korábban már ismertetett módosításokkal. A minták absorptióját spectrophotométerrel (Hewlett Packard 8453, USA), 546 nm-en határoztuk meg. A plazma NO_x értékeket $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki.

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

C. A statisztikai értékelés módszerei

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

különböző laboratóriumi paraméterek közötti összefüggést lineáris regresszió segítségével, vagy Spearman korrelációval vizsgáltuk.

III. EREDMÉNYEK

1. A vizsgált fiatalok klinikai és laboratóriumi jellemzői

Összesen 125 serdülőt vizsgáltunk, 67 hypertoniás és 58 egészséges személyt. A hypertoniás és a normotoniás fiatalok átlagos életkora ($16,5 \pm 1,1$ vs. $16,8 \pm 0,7$ év), illetve a két csoportban a nemek megoszlása között (lány/fiú: 28/39 vs. 29/29) nem volt különbség. A magasvérnyomás-betegségben szenvedők testmagassága 4 cm-rel, testtömege 13 kg-mal, és ennek megfelelően a testtömeg-index is több mint 3 kg/m^2 -rel meghaladta a kontrollcsoportét. A hypertoniások vérnyomása $29/16 \text{ Hgmm}$ -rel volt magasabb a normotoniásokénál, az artériás középnyomások különbsége 20 Hgmm volt. A rizikófaktorok vizsgálata során a hypertoniások vércukor szintje magasabb volt, bár mindkét csoport átlagos értéke a normális tartományba esett ($5,6 \pm 1,5$ vs. $4,7 \pm 0,6 \text{ mmol/l}$; $p < 0,001$). Az összcholesterin szint és az LDL-cholesterin szint szignifikánsan magasabb volt a serdülőkori magasvérnyomás-betegség esetén ($4,3 \pm 0,9$ vs. $3,9 \pm 0,6 \text{ mmol/l}$; $p = 0,01$ ill. $2,4 \pm 0,7$ vs. $2,1 \pm 0,5 \text{ mmol/l}$; $p = 0,01$). A célszerv-károsodások vizsgálata során a hypertoniás fiatalok bal kamrai izomtömeg indexe (LVMI) meghaladta a kontroll csoportét ($107 \pm 32,4$ vs. $91,1 \pm 25,2 \text{ g/m}^2$; $p < 0,001$). Hasonló eredményt észleltünk az artéria carotis communis felett mért intima-media vastagság (IMT) vonatkozásában ($0,54 \pm 0,11$ vs. $0,48 \pm 0,1 \text{ cm}$; $p < 0,001$).

2. A hypertoniás fiatalok NOx és ET-1 szintje illetve azok korrelációja a vérnyomással

A hypertoniás fiatalok nitrogén monoxid szintje alacsonyabb volt, mint a normális vérnyomású kontrollcsoport hasonló értéke ($27,7 \pm 13,7 \text{ } \mu\text{mol/ml}$ vs. $35,8 \pm 7,0$

$\mu\text{mol/ml}$; $p < 0,05$). A különbség nemek szerinti bontásban is észlelhető (fiúk: $p < 0,05$; lányok: $p < 0,01$). A magasvérnyomás-beteg serdülők serum endothelin szintje meghaladta a normotóniásokét ($3,1 \pm 3,9$ vs. $1,1 \pm 1,1$; $p < 0,01$).

A vizsgált populációban (hypertóniás+normotóniás serdülők) megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a plazma NOx és ET-1 koncentrációi között. A két paraméter között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk ($r = -0,29$; $p = 0,003$).

A plazma NOx koncentrációja és a vérnyomásértékek között negatív korreláció áll fenn, míg az ET-1 koncentráció és a vérnyomás között pozitív összefüggést sikerült igazolni. A systolés vérnyomásérték mind a NOx ($r = -0,25$; $p = 0,004$), mind az ET-1 esetén ($r = 0,32$; $p = 0,0007$) szorosabb korrelációt mutatott, mint a diastolés tenzió.

3. A célszerv-károsodások kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata

Regressziós analízis segítségével elemeztük, hogy a serdülő fiatalok antropometriai jellemzői, vérnyomásértékei, anyagcsere paraméterei milyen hatással vannak a célszerv-károsodásokra. A 15-18 éves fiatalok vizsgálata során az aktuális életkor nem befolyásolta az IMT-ot és a LVMI-et. Mind a testmagasság, mind a testtömeg szignifikáns szerepet játszott az IMT és a LVMI meghatározásában. A testtömeg az IMT ($r = 0,24$, $p = 0,006$), míg a testmagasság a LVMI ($r = 0,30$, $p = 0,005$) szempontjából bizonyult jelentősebb tényezőnek. Mind az IMT, mind a LVMI a systolés vérnyomásértékkel mutatta a legszorosabb korrelációt (IMT: $r = 0,26$, $p = 0,002$; LVMI: $r = 0,39$, $p < 0,001$). Az anyagcsere paraméterek nem mutattak kapcsolatot az IMT és a LVMI értékeivel.

Vizsgáltuk, hogy az endothel dysfunctio kialakulásában jelentős szerepet betöltő tényezők (NOx és ET-1) játszanak-e szerepet az IMT és a LVMI kialakulásában. Az ET-1 szint és az IMT között pozitív korrelációt észleltünk ($r = 0,26$;

$p=0,006$). Ilyen kapcsolatot a LVMI esetén, valamint a NO_x és az IMT és LVMI vonatkozásában kimutatni nem sikerült.

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

61 hypertóniás és 45 kontroll személyt vontunk be a cerebrális vérátáramlási sebesség és vazoreaktivitás vizsgálatába. A két csoport klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlítása során a korábbiakhoz hasonló értékeket észleltünk: a hypertóniás fiatalok testmagassága, testtömege, össz- és LDL-cholesterin szintje meghaladta a normotóniás kontrollcsoport hasonló paramétereit.

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

A cerebrovascularis reaktivitás (CVR) az áramlási sebesség értékének %-os változása légzésvisszatartás illetve hyperventillatio után. A CVR vizsgálata során a hypertóniás és a normotóniás csoport között szignifikáns különbséget egyik esetben sem észleltünk.

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

Az a. cerebri media nyugalmi áramlási sebessége és a plazma NO_x szintje között negatív ($r = -0,24$; $p < 0,001$), míg az ET-1 szintje között pozitív korrelációt észleltünk ($r = 0,27$, $p = 0,004$). A cerebrovascularis reaktivitás és az endothel

dysfunctio általunk vizsgált jellemző paraméterei (NOx, ET-1) között szignifikáns korrelációt nem észleltünk.

6. Az ACE gén polimorphismus és a célszerv-károsodások súlyossága közötti összefüggés vizsgálata serdülőkori hypertonia esetén

Az angiotenzin-konvertáló-enzim gén polimorfizmusának vizsgálatára 120 hypertoniás és 58 egészséges serdülő esetén volt lehetőségünk. A khi-négyzet teszttel összehasonlítva a hypertoniás (DD: 23,3%, ID: 47,5% és II: 29,2%) és a kontroll csoportot (DD: 25,8%, ID: 43,2% és II: 21%) egyik genotípus esetén sem találtunk szignifikáns különbséget.

A 3 genetikai alcsoport intima-media vastagságának ANOVA teszt szerinti összehasonlítása az alábbi eredményt adta: DD vs. DI: $p=0,25$; DD vs. II: $p=0,69$, DI vs. II: $p=0,40$. A bal kamrai izomtömeg index-eket összehasonlítva az ANOVA teszt eredménye a következők: DD vs. DI: $p=0,55$, DD vs. II: $p=0,62$, DI vs. II: $p=0,88$. Hypertoniás serdülők esetén mind az IMT, mind a LVMI független az ACE genotípustól.

IV. MEGBESZÉLÉS

1. A nitrogén monoxid és az endothelin-1 szerepe a serdülőkori hypertoniában

Az endothelin és a nitrogén monoxid (NO) kulcsszerepet játszik a primer hypertonia pathogenesisében. Ismert, hogy az endothelin ET-1 isoformja felelős a humán érrendszer szabályozásáért, mely hatást a vascularis simaizomzatban a protein szintézis fokozásán keresztül valósítja meg, amely végeredményben az érfal hypertrophiájához és vasoconstrictiohoz vezet. Az érfali tónus egyensúlyának biztosításában a másik legfontosabb tényező a NO, melynek basalis szintje határozza meg mind a konduktancia, mind a rezisztencia erek alaptónusát. A NO

szint az érfal feszülésével párhuzamosan emelkedik, illetve primer hypertoniában az endothelium-függő vasodilatatio is károsodik. Hypertoniás betegek esetén számtalan irodalmi adat áll rendelkezésre a NOx és az ET-1 keringő vérszintjére vonatkozóan: a legtöbb vizsgálat a NO szint csökkenését igazolta. Újabb eredmények bizonyították, hogy a hypertonia kezdeti fázisában a NO-szintetáz aktivitás emelkedik, majd egy későbbi szakaszban csökken a NO termelődése. A keringő ET-1 szint emelkedését nem minden vizsgálatban tudták igazolni.

Saját vizsgálatunkban serdülőkori hypertonia esetén a NOx plazma szintjének csökkenése mellett a keringő ET-1 mennyiségének emelkedését is megfigyeltük. A két faktornak az értónus szabályozásában kifejtett balanszírozó hatására utal az, hogy fordított összefüggést figyeltünk meg a NOx és az ET-1 koncentrációi között, mely a felnőttkori hypertoniás betegeken végzett mérések eredményeivel teljes mértékben összecseng. Az NO/endothelin egyensúly felbomlásának a hypertonia létrejöttében betöltött kulcsszerepét igazolja az az észlelésünk is, hogy a NOx plazmaszintje negatív, míg az ET-1 plazmaszintje pozitív korrelációt mutatott a vérnyomással, különösen a systolés értékkel.

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

Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy serdülőkorban a testtömeg és a systolés vérnyomás az általunk vizsgált célszerv-károsodások két legfontosabb rizikófaktora. A két vasoaktív anyag közül az ET-1-ről igazolódott, hogy emelkedő plazmaszintje és az IMT között összefüggés van, mely megfelel a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeinek. A felnőttkorban végzett vizsgálatok eredményeivel ellentétben, a serdülő hypertoniásokon nem tudtunk összefüggést igazolni a LVMI és az ET-1 szint között, melynek egyértelmű magyarázatát nem tudjuk. Vélhetően a felnőttekben régebben fennálló hypertonia már olyan mértékű LVMI és ET-1

növekedést okoz, amely lehetővé teszi a két érték statisztikai módszerekkel történő korrelációját.

A serdülő populációban a NO_x nem volt meghatározó tényezője sem az intima-media vastagságnak, sem a bal kamrai izomtömeg index-nek. Ez a tény azzal magyarázható, hogy a NO döntően az egészséges személyek bazális értónusának meghatározásában játszik szerepet. Hypertóniás betegeken a NO csökkent termelődése mellett egyidejűleg fokozódó endothelin aktivitás figyelhető meg, így a NO másodlagos szereplővé válhat. Ennek megfelelően azt találtuk, hogy a NO_x egészséges személyekben fordítottan volt arányos az intima-media vastagsággal ($r=-0,42$; $p<0,001$), míg ilyen összefüggés a hypertóniás serdülőkben nem volt megfigyelhető ($r=0,15$; $p=0,2$).

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

Az endotheliumhoz kötött faktorok meghatározó szerepet játszanak a szervezet értónusának szabályozásában, így az agyi érrendszerben is. Hypertóniás betegeken a nitrogén monoxidról igazolódott, hogy az agyi erek tónusának kémiai befolyásolásában vesz részt, ugyanakkor szerepe a nyomásfüggő értónus szabályozásában elhanyagolható. A vascularis endothelium által termelt NO az agyi ereknek a hyper- és hypocapniával szembeni reakcióit (vasodilatatio illetve vasoconstrictio) befolyásolja: a CO₂-reaktivitási görbét balra tolja. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy hypertóniás betegeken vazoaktív ingerek alkalmazását követően csökkent reaktivitás mérhető. A korábbi megfigyelések során az is igazolódott, hogy egészséges személyekben a NO rendszernek a cerebrovascularis reaktivitásra kifejtett hatása életkorfüggő. Vizsgálatunkig nem állt rendelkezésre

információ arra vonatkozóan, hogy serdülőkori hypertoniában az NO/ endothelin egyensúly felbomlása hogyan befolyásolja az agyi erek reaktivitását.

Munkánk során azt találtuk, hogy az a. cerebri mediában nyugalomban mérhető áramlási sebesség a hypertoniás serdülők esetén nagyobb, mint egészséges fiataloknál. További megfigyelésünk volt az is, hogy a nyugalmi áramlási sebesség negatív korrelációban állt a NOx-dal, és pozitív korrelációt mutatott az ET-1 plazmakoncentrációjával. Az a. cerebri mediában mért áramlási sebességet döntően két tényező határozza meg: az adott érterületben az agyi arteriolák, mint rezisztencia erek tónusa, és a nagyerek - így az a. cerebri media - átmérője. Amennyiben az agyi rezisztencia arteriolák dilatált állapotban vannak, akkor az érellenállás csökken, és az adott érterület ellátásáért felelős nagy érben (a. cerebri media) a vérátáramlás sebessége fokozódik. Az agyi vascularis rezisztencia növekedése ugyanakkor az áramlási sebesség csökkenéséhez vezet. Az a. cerebri media áramlási sebességét meghatározó másik fontos tényező a nagyér, azaz az a. cerebri media átmérője: az érátmérő növekedése az áramlási sebesség csökkenéséhez, míg annak mérséklődése a sebesség fokozódásához vezet.

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

Vizsgálatunk adatai szerint a hyper- és hypocapniával szembeni agyi vazoreaktivitás hipertóniás serdülőkben nem különbözött az egészségesekkel összehasonlítva. Figyelembe véve, hogy a hypo- és a hypercapnia az agyi rezisztencia-erek szintjén valósítja meg érösszehúzó vagy értágító hatását, ez a megfigyelésünk is azt támasztja alá, hogy a NO_x és az ET-1 hatása dominánsan a nagyerek területén érvényesül. A korábbi állatkísérletek és humán vizsgálatok is amellet szólnak, hogy az agyi vazoreaktivitás csökkenésében a NO-rendszer egyensúlyzavarának is szerepe lehet. Ugyanakkor meg kell említenünk, hogy ilyen összefüggést fiatal hipertóniás betegpopulációban nem tudtak igazolni. Olyan eredmény is ismert, hogy a NO-szintetáz gátlása csökkenti az agyi erekben mérhető áramlási sebességet, ugyanakkor nem befolyásolja az agyi erek hypercapniával szembeni hyperaemiás válaszreakcióját. A saját megfigyeléseinket támogató további adat az is, hogy egészséges személyekben hyper- és hypocapnia körülményei között az ET-1 koncentráció változatlan marad. Saját betegpopulációnk életkora alapján vizsgálataink megállapításai legjobban Chao és munkatársainak megfigyeléseit támogatják, akik nem találtak összefüggést fiatal hipertóniás személyekben az NO/endothelin rendszer egyensúlyzavara, valamint az agyi vazoreaktivitás között.

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

A másik metodológiai korlát a légzésvisszatartásos teszttel kapcsolatos. A megfelelő technikájú belégzés, valamint a vizsgált személy kooperációja elengedhetetlen a jó vizsgálati eredményhez. Annak érdekében, hogy a beteg együttműködési készségéből adódó korlátokat minél tökéletesebben kiküszöböljük, a vizsgálatokat szükség szerint megismételtük. Korábbi munkánkban tettük azt a megfigyelést, hogy a légzésvisszatartás során a kapilláris területen mért pCO_2 nem változik, míg szignifikánsan csökken 1 perc hyperventillatio alatt. A hyperventillatios és a légzésvisszatartásos teszt az egyéb vazoreaktivitás-tesztekkel összehasonlítva kielégítő szenzitivitással és reprodukálhatósággal rendelkezik.

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

Az ACE gén deléció/inszerció polimorphizmusáról a korábbi vizsgálatok során megállapítást nyert, hogy az angiotenzin-konvertáló-enzim keringő és celluláris aktivitását befolyásolja. A Debrecen Hypertension Study fiataljai közül 120 primer hypertóniásnál és 58 egészséges serdülőnél meghatároztuk a genotípusok %-os megoszlását. Az általunk vizsgált serdülőkori populációban az egyes ACE genotípusok gyakorisága a két csoport között nem különbözött. A serdülők körében végzett ACE gén polimorphizmussal foglalkozó irodalmi adatok is hasonló eredményt mutattak. A különböző genotípusok gyakoriságának megoszlása hypertóniás betegeken etnikai és földrajzi tényezőktől is függ. A mi populációnkban kapott genotípus-megoszlás nagyjából megfelel az Olaszországban és Ausztráliában megfigyelt arányoknak.

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

Az arteria carotis communis IMT a cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező betegekben az atherosclerosis kezdeti fázisának megbízható indikátora. Hypertóniásokban az IMT a normotóniás betegekhez képest nagyobb, és kimutatható összefüggés a vérnyomás-emelkedés mértéke valamint az IMT között, különös tekintettel a systolés vérnyomásra. A közelmúltban Jeng és munkatársai összefüggést észleltek az intima-media megvastagodás mértéke és az ACE genotípusok között: azt találták, hogy magasabb IMT értékek fordulnak elő DD, mint II genotípus esetén. Huang és munkatársai középkorú személyekben hasonló megfigyelést tettek.

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

Az esetszám mellett a különbözőségek magyarázatához egyéb szempontokat is figyelembe kell venni, melyek közül talán a legfontosabb a vizsgált személyek életkora. Serdülő populációnkhoz képest Jeng és munkacsoportja 55 év körüli

hypertoniásokat vizsgált. Korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy az életkor az IMT egyik meghatározó, független rizikófaktora, azaz az életkor előrehaladtával az IMT nő. Mindezek mellett számos egyéb meghatározó tényezőt - koleszterin, triglycerid szint, glucose koncentráció - is figyelembe kell venni az IMT értékelésénél. Az általunk vizsgált serdülő fiataloknál az egyéb cardiovascularis rizikófaktorok relatíve alacsony számban és enyhe formában fordultak elő, így az IMT növekedéséért szinte kizárólag a hypertonia volt felelőssé tehető. Valószínű, hogy Jeng idősebb populációjában nagyobb lehetett a további rizikófaktorok (lipid-abnormalitások, szénhidrát anyagcserezavar) aránya. A különbségek harmadik magyarázata az a korábban közölt megfigyelés lehet, hogy az IMT és az ACE gén polimorphismus között alacsony cardiovascularis rizikójú betegek esetén nincs összefüggés.

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

V. ÖSSZEFOGLALÁS, MEGÁLLAPÍTÁSOK

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

VI. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. A tézisekben felhasznált saját közlemények jegyzése

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

2. Egyéb közlemények jegyzéke

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

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

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

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

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

CURRICULUM VITAE

Név	DR. KATONA ÉVA MELITTA
Születési hely és idő	Debrecen, 1967. február 2.
Iskolák	Rákóczi Gimnázium, Sáospatak (1981-85) Debreceni Orvostudományi Egyetem ÁOK (1985-91)
Végzettség	Általános orvos (Debrecen, 1991), "cum laude" Belgyógyász szakorvos (Debrecen, 1997), "jeles" Endokrinológus szakorvos (Debrecen, 1999), "jeles" Diabetológus (Budapest, 2002) Lipidológus (Sopron, 2002)
Nyelvismeret	Angol - középfok (1987) Orosz - középfok (1988) Német - középfok (1989)
Munkahely	Debreceni Egyetem OEC Gyógyszertan Intézet (1991-1992) I. sz. Belgyógyászati Klinika (1992-)
Tudományos érdeklődés	diabetes, hypertonia, endothel dysfunctio, rizikófaktor, célszerv-károsodás, autoreguláció vizsgálata
Közlemények	"In extenso": 33 Impakt faktor: 18,636
Társasági tagság	Magyar Diabetes Társaság (1997) Magyar Atherosclerosis Társaság (2002) Magyar Hypertonia Társaság (2003)