

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Vaszkuláris reaktivitás, érfali jellemzők és kognitív funkció vizsgálata primer hipertóniában

Dr. Czuriga-Kovács Katalin Réka

Témavezető: Dr. Csiba László



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2014

Rövidítések jegyzéke

ACC	artéria carotis communis
AIx	augmentációs index
BMI	body mass index (testtömegindex)
CBFV	cerebral blood flow velocity (agyi vérátáramlási sebesség)
CI	cardiac index (perctérfogat index)
CO	cardiac output (perctérfogat)
contBP	continuously measured blood pressure (folyamatosan mért vérnyomásértékek)
DBP	diastolic blood pressure (diasztolés vérnyomás)
EKG	elektrokardiográf
ESC	European Society of Cardiology (Európai Kardiológiai Társaság)
ESH	European Society of Hypertension (Európai Hipertónia Társaság)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol (magas-denzitású lipoprotein koleszterin)
HT	hipertóniás betegek alkotta csoport
HT+LDL	hipertóniás és hiperlipidémiás betegek alkotta csoport
HUTT	head-up tilt table test (billenőasztal vizsgálat)
IKG	impedancia kardiográf
IMT	intima-media thickness (intima-media vastagság)
K	kontroll csoport
LDL	hiperlipidémiás betegek alkotta csoport
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol (alacsony denzitású lipoprotein koleszterin)
MAP	mean arterial pressure (artériás középnyomás)
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
oscBP	oscillometrically measured blood pressure (oszcillometriás módszerrel mért vérnyomásértékek)
PP	pulse pressure (pulzusnyomás)
PWV	pulse wave velocity (pulzushullám terjedési sebesség)

RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey auditoros verbális tanulási teszt)
SBP	systolic blood pressure (szisztolés vérnyomás)
SD	standard deviáció
SEM	standard error of mean (mintaközép hibája)
SI	stroke index (pulzustérfogat index)
SSTS	sum of standardized test scores (neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám)
STAI	State-Trait Anxiety Inventory (állapot-vonászorongás kérdőív)
SV	stroke volume (pulzustérfogat)
TCD	transcranial Doppler (transzkraniális Doppler)
TPR	teljes perifériás rezisztencia
TPRI	teljes perifériás rezisztencia index

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
1.1. Hipertónia	6
1.2. Hiperlipidémia.....	8
1.3. Cerebro- és kardiovaszkuláris reaktivitás	9
1.4. Az érfal morfológiai és funkcionális jellemzői	10
1.4.1. Az intima-media vastagság, mint az érfal morfológiai jellemzője	11
1.4.2. Stiffness paraméterek, mint az érfal funkcionális jellemzői.....	12
1.5. Kognitív funkció, szorongás és depresszió	15
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	17
3. MÓDSZEREK	18
3.1. Vizsgálati alanyok	18
3.2. Vizsgálatok	19
3.2.1. Laborvizsgálatok.....	19
3.2.2. Általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálat.....	19
3.2.3. Intima-media vastagság mérés.....	20
3.2.4. Artériás stiffness paraméterek meghatározása.....	21
3.2.5. Billenőasztal vizsgálat.....	23
3.2.6. Neuropszichológiai vizsgálatok.....	26
3.2.7. Adatelemzés, statisztikai analízis.....	28
4. EREDMÉNYEK I	31
4.1. A hipertóniás betegek és kontroll egyének klinikai jellemzői	31
4.2. A billenőasztal vizsgálat eredményei	32
4.3. Kognitív teljesítmény, szorongás és depresszió.....	34
4.3.1. A neuropszichológiai tesztek eredményei	34
4.3.2. A szorongást és depressziót mérő kérdőívek eredményei.....	35
4.3.3. A neuropszichológiai tesztek összefüggése a vérnyomással és szorongással.....	35
5. EREDMÉNYEK II.....	38
5.1. A hipertóniás betegek és kontroll egyének klinikai jellemzői.....	38
5.2. Intima-media vastagság mérési eredményei.....	38
5.3. Artériás stiffness paraméterek mérési eredményei	41
5.4. Neuropszichológiai teljesítmény	43
6. MEGBESZÉLÉS.....	51
6.1. Vaszkuláris reaktivitás és neuropszichológiai teljesítmény primer	

hipertóniás betegekben	51
6.2. A hipertónia és hiperlipidémia együttes hatása az érfal morfológiai és funkcionális jellemzőire, valamint a kognitív funkcióra	54
7. ÖSSZEFOGLALÁS	60
8. HIVATKOZÁSOK JEGYZÉKE	62
9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	74
10. TÁRGYSZAVAK	77
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	79
12. FÜGGELÉK.....	80

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 [1].

A vérnyomásértékek és a kardiovaszkuláris megbetegedés kockázata közötti összefüggés 140/90 Hgmm-ig lineáris és folytonos, e fölött pedig exponenciálissá válik. A hipertónia terápiás célértékét rugalmasan kell megállapítani, mivel a beteg kardiovaszkuláris kockázatától függően az felvehet kisebb vagy nagyobb értéket is, például diabetes mellitus esetén a diasztolés célvérnyomás 85 Hgmm alatti. A hipertónia definíciójában közölt vérnyomás felső határértéke fölött a kezelés előnyei meghaladják a kezelés kockázatát és költségeit [2-5].

Magyarországon a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek előfordulási gyakorisága a nemzetközi adatokhoz viszonyítva is nagy [2]. Az elmúlt évtizedek epidemiológiai vizsgálatai alapján ismertté vált, hogy bár a kardiovaszkuláris megbetegedések klinikai megjelenése döntően a felnőttkorra tehető, a hipertónia gyakran serdülőkorban kezdődik [6].

A vérnyomás a kor előrehaladtával nő, ez meghatározza a hipertónia gyakoriságát is. 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 hipertónia korszpecifikus prevalenciája az elmúlt évtizedben 3,2%-kal emelkedett [7], melyhez egyrészt a valódi incidencia növekedése másrészt a felismert új esetek számának emelkedése egyaránt hozzájárul. A valódi incidencia emelkedését – főként a nők körében – az egyre gyakoribbá

váló obezitás és diabetes magyarázza [8]. A Debreceni Hipertónia tanulmányban a serdülőkori hipertónia prevalenciáját a 15-18 éves életkori csoportban 2,53%-nak találták [9]. A 18-50 év közötti férfiaknál a hipertónia gyakorisága 37% Magyarországon. 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 [7].

A hipertónia az agyi nagy- és kiserek károsítása révén a cerebrovaszkuláris betegségek (akut stroke, hipertenzív encephalopathia és vaszkuláris dementia) leggyakoribb kockázati tényezője [10]. 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 [11].

A magasvérnyomás-betegség megfelelő kezelésével a kardiovaszkuláris mortalitás 21%-kal csökkenthető. A gyorsabban elért vérnyomáskontroll 45%-kal csökkenti a stroke, 24%-kal a szívinfarktus mortalitását és 34%-kal a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát [7]. 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 [12]. 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 esetén megjelenik, akkor a másik rizikófaktor jóval gyakrabban és fiatalabb életkorban csatlakozik hozzá, mint a rizikófaktorral nem terhelt esetekben [13]. A Framingham Study alapján a hiperkoleszterinémia iszkémiás szívbetegség rizikóját növelő hatása szoros összefüggést mutatott a vérnyomásértékekkel [14].

A hazai vizsgálatok adatai szerint a felnőtt lakosság kétharmada 5,2 mmol/l feletti összkoleszterin szinttel rendelkezik [13]. 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 [15]. Ismert továbbá, hogy az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (low-density lipoprotein cholesterol – LDL-C) magas szérumszintje jelentős mértékben hozzájárul a koszorúér betegség kialakulásához. Az LDL-C szint és a koszorúér betegség kockázata között olyan pozitív korreláció áll fenn, mely folytonos az LDL-C szint széles skáláján [16].

Az emelkedett LDL-C szintben megnyilvánuló diszlipidémia központi jelentőségű az ateroszklerózis kialakulásában és progressziójában, mely a szív- és érrendszeri betegségek létrejöttének patofiziológiai alapját képezi [17]. A magas koleszterinszint gyakran előfeltétele az ateroszklerotikus plakk kialakulásának [18]. Korábbi megfigyelések szerint az ateroszklerózis előrehaladott lehet a panasz és tünetmentes hiperlipidémiás betegekben is

[19]. Következésképpen az ateroszklerózis és a diszlipidémia a cerebro- és kardiovaszkuláris megbetegedések megelőzésére irányuló beavatkozási stratégiák elsődleges célpontjait képezik [20]. 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 [13].

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 [21-23].

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, melynek legfontosabb tényezője az arteriolák tágasságának fizikai, kémiai és idegi szabályozása [24]. 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 [25]. Tartósan fennálló hipertónia következtében az agyi artériák szerkezete átalakul („remodelling”) [26], merevségük fokozódik [27], ez a cerebrális autoreguláció károsodását okozza [28]. Korábban többen is vizsgálták az agyi mikrovaskuláris rendszer károsodását tünetmentes hipertóniás betegekben. Míg egyesek a cerebrovaszkuláris reaktivitás csökkenését találták [29-31], mások nem észleltek különbséget hipertóniás betegek és kontroll egyének között [32]. 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 [33].

A kardiovaszkuláris reaktivitás definíció szerint a vérnyomás, szívfrekvencia és az egyéb hemodinamikai paraméterek fizikai vagy mentális stimulusra bekövetkező változását jelenti [34]. Ennek tanulmányozása az elmúlt két-három évtizedben a kutatások középpontjába került, mely alapján Treiber és mtsai megfogalmazták, hogy a kardiovaszkuláris reaktivitás fokozódása előrevetítheti a szív- és érrendszeri betegségek megjelenését [35]. 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 [36]. Ezt követően használata széles körben elterjedt a kutatásban is, manapság már gyakran alkalmazzák 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 [37].

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 nagyérkárosodás két jellemző típusa az ateroszklerózis és az artériás merevség (elterjedt angol nevén a „stiffness”) [38].

Az ateroszklerotikus vaszkuláris betegség már gyermekkorban elkezdődik, és az évtizedek során egyre súlyosbodik [39]. Évszázadok óta ismert William Osler axiómája: „A man is as old as his arteries” – az ember korát ereinek állapota határozza meg. Ma már ismert az a tény is, hogy a kronológiai és a vaszkuláris életkor nem mindig egyezik meg. Az élet folyamán

változik az artériák struktúrája és funkciója. A legfontosabb változások közé sorolható az érlumen dilatációja, az endothel-diszfunkció megjelenése, az intima-media megvastagodása, a stiffness növekedése és a centrális artériák tágulékonyságának a csökkenése [40].

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-mód ultrahanggal [41], 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) [42].

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 [38]. Az intima-media vastagodás folyamata felgyorsul és fokozódik ateroszklerotikus kockázati tényezők, különösen hipertónia jelenlétében. Az IMT az érlemezésedés folyamatát tükrözi, ezért jól használható a természetes öregedés, valamint a preklinikai ateroszklerózis vizsgálatára is [42].

A carotis artéria IMT, mint az érfali szerkezet egyik jellemzője [43], továbbá a hipertenzív célszerv-károsodás mutatója [44], a cerebro- és kardiovaszkuláris betegségek egy további, jól körülírt indirekt jelzőjeként szolgál a diszlipidémia mellett. Ezen túlmenően az IMT-t a globális ateroszklerózis non-invazív markerének is tekintik [45]. A nagyobb IMT értékeket nemcsak a koszorúér betegség, hanem a stroke magasabb prevalenciájával és incidenciájával is összefüggésbe hozzák [46, 47]. A Cardiovascular Health Study hosszútávú követéses vizsgálat igazolta, hogy az IMT növekedésével a szívinfarktus és stroke incidenciája nagyobb a 65 év feletti, korábban szív- és érrendszeri megbetegedésben nem szenvedő egyéneknél [48]. Egy nagyszámú populáción végzett keresztmetszeti

vizsgálatban (PARC Study) mérsékelt, de szignifikáns korrelációt találtak a Framingham score és az IMT között, amely azt valószínűsíti, hogy az IMT a vaszkuláris események egyik megbízható előrejelzője [49].

Korábbi vizsgálatok során az is kiderült, hogy viszonylag egészséges, de magasabb carotis IMT-vel rendelkező egyéneknél, a későbbiekben észlelt memóriacsökkenés kifejezettebb volt az alacsonyabb IMT-vel rendelkező egyénekhez képest. Továbbá, a vaszkuláris és neurológiai betegségektől mentes egyéneknél az IMT előrejelezte a későbbi, főleg a memóriát érintő kognitív hanyatlást [50]. Egy másik tanulmányban különböző kardiovaszkuláris megbetegedésben szenvedő, nem demens betegekben a nagyobb IMT érték összefüggést jelzett az alacsonyabb figyelem-végrehajtó-pszichomotoros teljesítménnyel [51]. Továbbá, akut stroke-on átesett betegekben a magasabb IMT összefüggött az egy évvel később mért kognitív hanyatlással [52].

A fentiek alapján valószínű, hogy 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 [53]. 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 [54]. 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 érlemeszesedés megjelenését, és ezen paraméterek önálló, a klasszikus rizikófaktoroktól független jelzői az érlemeszesedés okozta kardiovaszkuláris megbetegedéseknek [55]. Bizonyos szempontból mind az AIx, mind a PWV az érfali tágulékonyosság jellemzője, ugyanakkor egymást inkább kiegészítő információt szolgáltatnak az érfalak tulajdonságáról [54]. Manapság egyre több bizonyíték áll rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy a nagy artériák megnövekedett falvastagsága, falmerevsége, valamint az endothelium működészavara az egyéb szempontból egészséges idős emberek esetében, a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek emelkedésével együtt, a klinikai tüneteket megelőző jelenségek pl. a stroke fokozott kockázatát jelentik [40, 56, 57].

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 [58]. Míg a PWV közvetlenül méri a nagyerek tágulékonyságát, addig az AIx a perifériáról visszaverődő hullám hatását is tükrözi, így értéke nemcsak a nagy-, hanem a kiserek állapotáról is információt nyújt [54].

A PWV az artériás nyomáshullám terjedési sebessége két artériás pont között [54]. M/s értékben fejezik ki, és minél merevebb az érszakasz, annál gyorsabban terjed az artériás

nyomáshullám, azaz annál nagyobb értékű a PWV [58]. A PWV értéke korfüggő, egészséges fiatal személyekben 5–6 m/s, míg időskorban, illetve az érfali tágulékonyságot jelentősen csökkentő kórállapotokban (pl. veseelégtelenségben) 12–17 m/s is lehet [59-61]. Az életkor mellett egy másik, meglehetősen változékonnyá élettani paraméter, az átlagvérnyomás is jelentősen befolyásolja a PWV értékét [62].

A PWV a kardiovaszkuláris morbiditás erős és független előrejelzője hipertóniában [56] és 2-es típusú diabetes mellitusban [63], valamint az összhalálozásnak hipertóniás betegekben [56], végstádiumú vesebetegekben [64] és az átlag populációban is [65]. 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 [66]. 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 [67]. Egy másik nagy, európai, populációs tanulmányban standardizált módszerekkel határozták meg a PWV normál- és referencia értékeit. Ez lehetővé tette azon egyének azonosítását, akik kóros PWV értékkel bírnak, és szorosabb követést igényelnek [68]. Emellett oszcillometriás módszerrel meghatározták a PWV referencia értékeit 3 és 18 év közötti egészséges gyermekekben és serdülőkben is [69].

A fentiekből kiderül, hogy az arteriális stiffness jellemző paramétereinek ismerete az ateroszklerózis korai stádiumának kimutatását teszi lehetővé. Az elmúlt évtizedben több non-invazív módszert fejlesztettek ki az artériális stiffness mérésére. Az oszcillometriás módszer

egy felkarra helyezett mandzsettát, mint érzékeny szenzort használ, melyhez egy igen nagy pontosságú és felbontóképességű oszcillometriás tonométer kapcsolódik [70]. Az applanációs tonometria során a radialis artériát (ritkábban a brachialis vagy a carotis artériát) finoman összenyomják, „applanálják” a nyomásérzékelő vizsgáló fejjel, melynek hatására az érben lévő nyomás erővektorai a nyomásszenzorral párhuzamosak lesznek, lehetővé téve a pulzusgörbe érzékelését, így az AIx meghatározását. Az aorta PWV mérése a carotis, valamint a femoralis artériára helyezett nyomásérzékelők segítségével történik [71, 72].

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 [40].

1.5. Kognitív funkció, szorongás és depresszió

Köztudott, hogy a hipertónia, melyet a leggyakoribb befolyásolható stroke kockázati tényezőként tartanak számon [73], összefüggést mutat a kognitív hanyatlás gyakoribb előfordulásával [74, 75]. 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 [76]. 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 [77]. A hipertónia következtében a nagyerekben létrejövő ateroszklerotikus elváltozások mellett a kiserek is érintettek lehetnek, mely néma infarktuszok és fehérállományi leziók (leukoaraiosis)

létrejöttében nyilvánul meg [25]. A strukturális eltéréseken túl a hipertónia feltehetően önmagában is a kognitív hanyatlás független kockázati tényezője [78].

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 [79]. Egy közelmúltban megjelent közleményünk alapján a szorongásnak a szív autonóm szabályzásának befolyásolásán keresztül lehet szerepe a hipertónia kialakulásában [80]. Míg a NHANES I epidemiológiai követéses vizsgálatban a szorongás és a depresszió egyaránt előrejelezte a későbbi hipertónia kialakulását [81], egy másik vizsgálatban a depresszió nem függött össze, azonban a szorongás kapcsolatot mutatott a magas vérnyomás fokozott kockázatával [82]. 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 [82]. Azt is kimutatták, hogy a pszichoszociális stresszorok ugyancsak emelik a vérnyomást [83], illetve szorongást is okoznak. Felvetették, hogy egyéb tényezőknek is szerepe lehet a szorongás és hipertónia közötti kapcsolat kialakulásában, mint például a személyiség [84] vagy a neurotranszmitter diszreguláció [85]. 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 [86]. A pszichológiai tényezők közül a düh és a szorongás azok, melyeket a leggyakrabban hoztak összefüggésbe a hipertóniával [87].

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. Módszerek

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. A betegeket a III. sz. Belgyógyászati Klinika Kardiológiai rendelőjéből, valamint családorvosi rendelőkből irányították hozzánk. A hipertónia diagnózisát a nemzetközi ajánlások alapján állapítottuk meg [67]. 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 célszerv-károsodások szűrésére irányuló vizsgálatok eredményeiből következtettünk (szívultrahang: bal kamra hipertrófia, vizeletvizsgálat: mikro- vagy makroalbuminuria, szemfenékvizsgálat: előrehaladott retinopátia, koponya computer tomográfiás 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. Kutatásaink második részében a hipertónián túl a hiperlipidémia hatásait is vizsgáltuk, így azon 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: 1,0); 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.

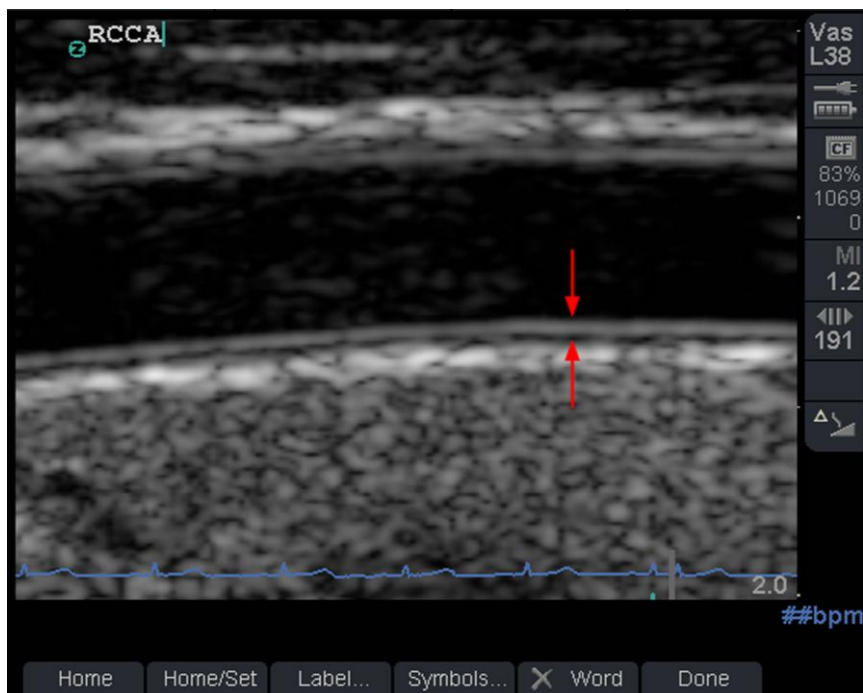
3.2.2. Általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálat

Tájékoztató jellegű általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálatot végeztünk a tanulmányba beválogatott összes személynél. Az eseti vérnyomásmérés oszcillometriás elven működő vérnyomásmérővel tíz perc nyugalmat követően, fekvő helyzetben történt. A vérnyomásmérő mandzsetta alsó széle a jobb artéria brachialis felett 2,5 cm-re végződött. A

vérnyomásmérés az adatgyűjtést szolgálta, a hipertónia diagnózisát korábban a III. sz. Belgyógyászati Klinikán vagy a háziorvosi rendelőben állították fel.

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. A vizsgálat során a betegek hanyatt fekvő helyzetben voltak, a méréseket a vizsgált oldallal ellentétes irányú 45°-os fejtartásban 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 (1. ábra). Mindkét oldalon 6-6 mérést végeztünk, majd a statisztikai elemzés során a két oldal eredményeit átlagoltuk.

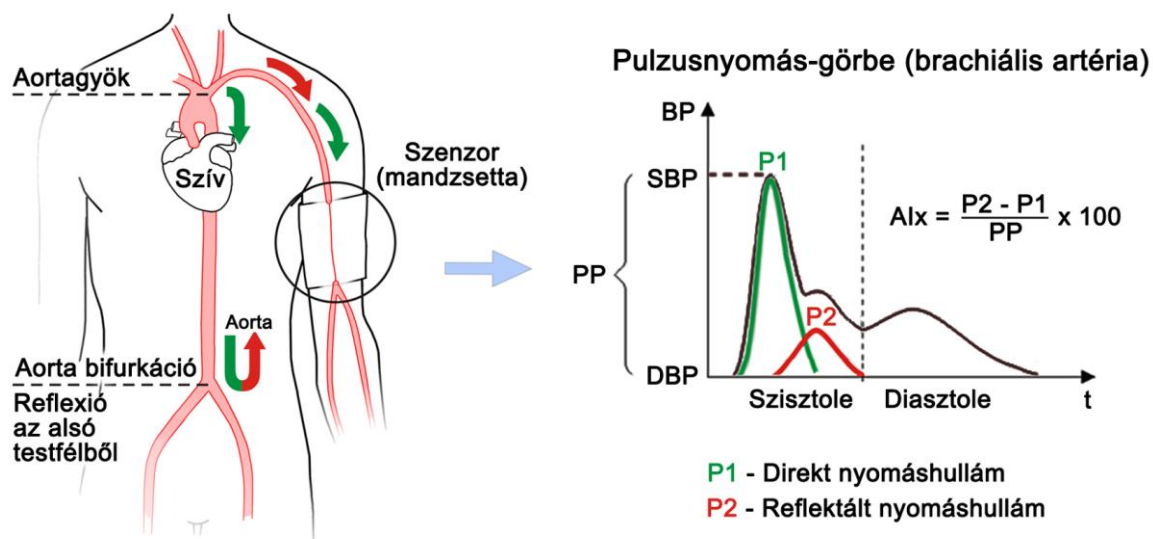


1. ábra. Intima-media vastagság (intima-media thickness - IMT). Az ábrán egy kontroll egyén jobb oldali carotis communis artériájának IMT-je látható. A nyilak az intima-érlumen és media-adventitia határt jelölik.

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 mérés során a vizsgálati alany háton fekvő helyzetben volt. A domináns felkarra helyezett mandzsetta alsó széle a könyökhajlat felett körülbelül 25 mm-re végződött. A mérés elvét az alábbiakban részletezem: a készülék egy vérnyomásmérést követően a mandzsettát az aktuálisan mért szisztolés vérnyomásérték fölé fújja fel (legalább 35 Hgmm-rel). A mérés 8-20 (általában 8) másodpercig tartó időtartamára megszűnik a vér áramlása az artériában, ezáltal megvalósul a brachialis artéria átmeneti okklúziója. Ebben a speciális „stop-flow” állapotban a bal kamra keltette nyomáshullámok a folyadékok összenyomhatatlansága miatt gyakorlatilag torzítatlanul jutnak el a mandzsettáig, ahol egy kis kompressziót okozva térfogat- és nyomásváltozásokat idéznek elő, amelyeket rögzíteni lehet. Ezeket a gyenge változásokat az arteriográf nagy felbontású nyomásérzékelője detektálni képes, ezt követően pedig egy nagy pontosságú és felbontóképességű oszcillometriás tonométer felerősíti és szűri azokat. A tonométer adta jelek vezetékek nélküli, infravörös kapcsolaton keresztül továbbítódnak a számítógéphez. Az adatfeldolgozás automatikusan, az erre a célra fejlesztett szoftverrel történik [88]. A bal kamra által az aortába továbbított szisztolés volumen hozza létre a direkt hullámot, amely az alsó testfélről visszaverődve létrehozza a késői (reflektált) hullámot [88]. A reflektált, valamint a direkt hullám amplitúdójának meghatározásával kiszámítható az AIX. Az arteriográf ezt a paramétert az artéria brachialis 35 Hgmm-es szupraszisztolés nyomással leszorított oszcillometriás adataiból nyeri a bevezetőben tárgyalt képlet felhasználásával [89]. A jugulum-symphysis távolság lemérésével (amely invazív mérésekkel igazoltan megegyezik az aortagyök és az aorta bifurkáció közötti távolsággal) a PWV egyszerűen kiszámolható [88]: a PWV a szegycsont és a szeméremcsont felső széle közötti távolság és a 35 Hgmm-es szupraszisztolés nyomás mellett mért reflexiós idő (RT S35) hányadosa [89].

Az arteriográf a vérnyomás, a brachialis AIx és az aorta PWV mérésén túl egyéb paraméterek regisztrálására is alkalmas. Mivel jelen értekezésben mi csupán a fenti paraméterekre összpontosítottunk, ezért eltekintek az egyéb változók részletezésétől. Az arteriográf működési elvét a 2. ábra illusztrálja.



2. ábra. Az arteriográf működési elve. 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 augmentációs index (AIx) a fenti képlet alapján. A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) szintén meghatározható a jugulum-symphysis távolságból, valamint az arteriográf által detektált reflexiók időből. A generált nyomáshullámok sebességét az aorta aktuális rugalmassága befolyásolja. BP: vérnyomás; SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás; PP: pulzusnyomás; t: idő. (Illyés M, *Érbetegségek*, 2006; 8(4):113-121. alapján módosítva).

3.2.5. Billenőasztal vizsgálat

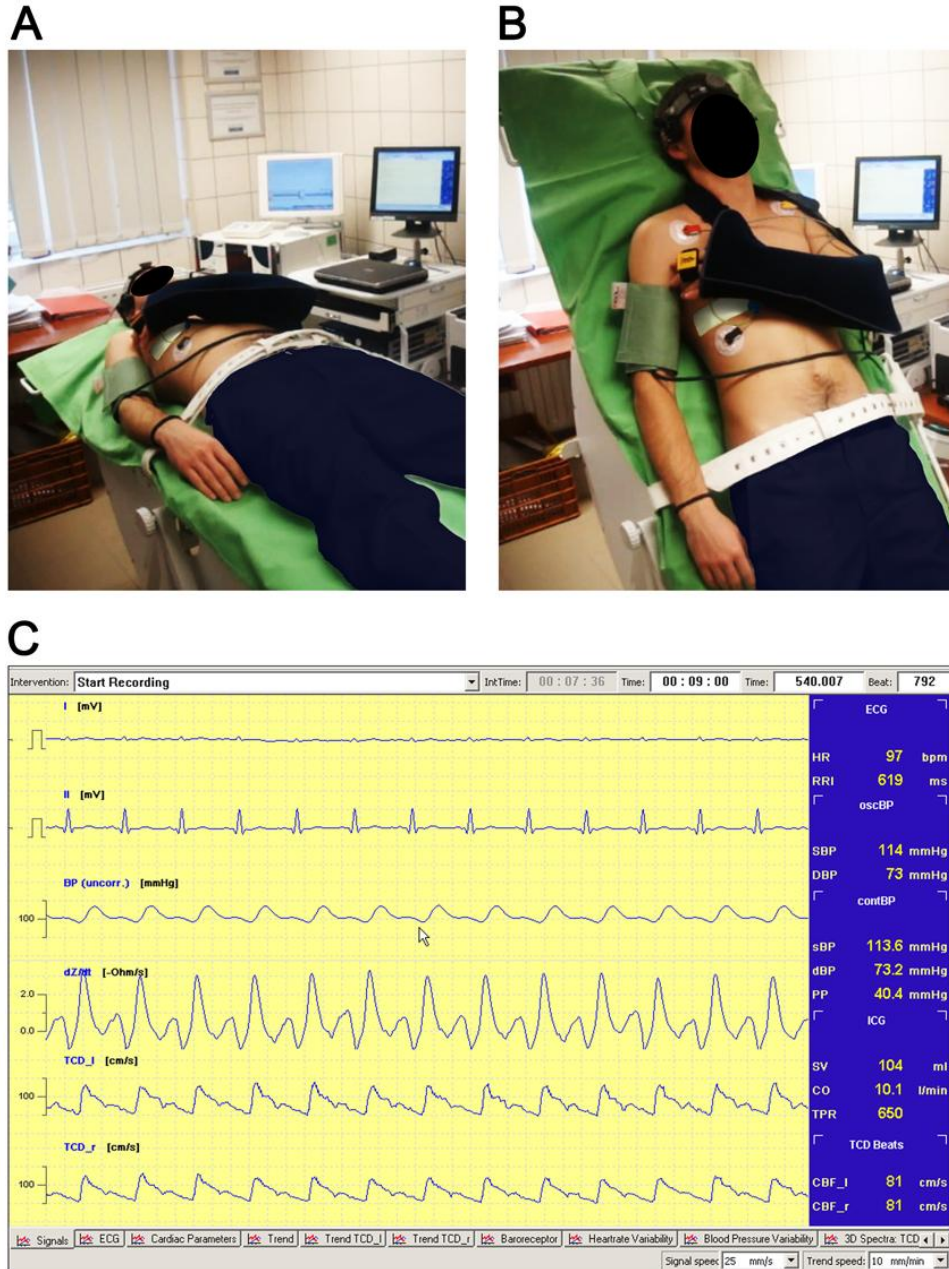
A billenőasztal vizsgálatot minden személy esetében csendes szobában végeztük a napnak azonos szakában (reggel 7:30 és 11 óra között), éhgyomorral. A vizsgálat során a Task Force Monitor (CNSystems, Graz, Austria) orvosdiagnosztikai készülékkel regisztráltuk és követtük a különböző hemodinamikai paramétereket 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 különböző kardiális és cerebrális paramétereket a teljes vizsgálati protokoll alatt folyamatosan rögzítettük. Az alábbi kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris paramétereket regisztráltuk:

- A jobb és bal oldali arteria cerebri media-ban mért CBFV-t, ennek mértékegysége cm/s.
- A vérnyomást, 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 vérnyomásértékek mindkét esetben Hgmm-ben voltak kifejezve.
- A szívfrekvenciát folyamatos, három elvezetéses EKG segítségével regisztráltuk.

- IKG segítségével olyan speciális kardiovaszkuláris paramétereket regisztráltunk, mint a teljes perifériás rezisztencia (TPR), pulzustérfogat (stroke volume – SV), perctérfogat (cardiac output – CO), valamint ezeknek a testfelületre számított indexe: TPR index (TPRI), stroke index (SI), cardiac index (CI).

A TPR a kis- és nagyerekben lévő ellenállást képviseli, ezzel szemben pumpálja a bal kamra a vért. A TPR az artériás középnyomás és perctérfogat függvénye, mértékegysége $\text{dyn}\cdot\text{sec}/\text{cm}^5$. A SV az a vérmennyiség, amelyet a bal kamra egy szisztolé során az érrendszerbe juttat, normális értéke 65-75 ml. A perctérfogatot a pulzustérfogat és a szívfrekvencia szorzata adja meg, ez megfelel annak a vérmennyiségnek, melyet a szív egy perc alatt pumpál az érrendszerbe. Normális értéke 4,5–5 l/perc. A 3. ábra a billenőasztal vizsgálatot illusztrálja, bemutatva a vizsgálat során nyert regisztrátumokat is.

A statisztikai számolás során minden paraméter esetében a vizsgálat különböző időszakaiban (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. ábra. Bilenőasztal vizsgálat (head-up tilt table test - HUTT). **A)** A vizsgálati alany nyugalmi helyzetben. **B)** A billentés utáni passzív ortosztázis. A vizsgálati alany jobb karján látható a hagyományos, oszcillometriás elven működő vérnyomásmérő, míg a bal alkaron a folyamatos („beat-to-beat”) vérnyomásmérő. A vizsgálati személy mellkasán láthatóak az EKG, valamint az IKG elektródák. A beteg fejére fejpánt segítségével rögzítettük a transzkraniális Doppler (TCD) készülék szondáit. **C)** A billenőasztal vizsgálat során regisztrált paraméterek. ECG: elektrokardiogram; HR: szívfrekvencia; RRI: RR-intervallum; oscBP: oszcillometriás módszerrel mért vérnyomásértékek (SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás); contBP: folyamatosan mért vérnyomásértékek (sBP: szisztolés vérnyomás, dBP: diasztolés vérnyomás; PP: pulzusnyomás); ICG: impedancia kardiográfiával mért paraméterek (SV: pulzustérfogat, CO: perctérfogat, TPR: teljes perifériás rezisztencia), TCD Beats: transzkraniális Doppler görbék (CBF_l: agyi vérátáramlási sebesség a bal artéria cerebri mediában, CBF_r: agyi vérátáramlási sebesség a jobb artéria cerebri mediában).

3.2.6. Neuropszichológiai vizsgálatok

Minden vizsgálati alany 1 óra (± 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 vizsgálat kivitelezését és értékelését pszichológus végezte.

Először a választásos és szelektív reakcióidőt mértük. A választásos reakcióidő mérése során a stimulust a piros és sárga szín egyszerre történő felvillanása jelentette, a szelektív reakcióidő mérés során a stimulust vagy a piros és sárga szín egyszerre történő felvillanása, vagy egy hangingerrel kísért zöld szín felvillanása jelentette. A vizsgálati egyénnek az volt a feladata, hogy amint érzékeli akár a két fény, akár a fény- és hanginger egyidejű megjelenését, azonnal nyomjon meg egy gombot. A teszt során a reakcióidőn kívül rögzítettük a kihagyott, a hibás, valamint a késve adott válaszokat is.

A verbális tanulás és memória felmérésére a Rey auditoros verbális tanulási teszt (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT) magyar változatát használtuk. A teszt elején másodpercenként egy szó sebességgel 15 szóból álló listát olvasott fel hangosan a vizsgáló. Ezt követően a vizsgálati alanyak – nem feltétlenül a felolvasás sorrendjében – vissza kellett idéznie a hallott szavakat. A 15 szót a vizsgáló maximum 5 alkalommal olvashatta fel, és végső eredményként a legnagyobb pontszámot jegyezte, amely a vizsgálati alany által visszaidézett legtöbb szó számát jelentette.

Az első felismerés (First Recognition) során a korábban felsorolt 15 szót a vizsgáló egy rövid történetbe foglalta, ennek felolvasása során a vizsgálati alanyak kézzel kellett jelezni minden egyes alkalommal, amikor felismerte a szavak valamelyikét.

A Píeron teszt a figyelem-koncentrációt, a szelektív figyelmet, továbbá a figyelmi fluktuációt méri. A vizsgálati alanyak egységnyi idő alatt meg kellett jelölnie bizonyos mintával ellátott négyzeteket, melyek számos hasonló mintájú négyzetek közé voltak sorolva.

A figyelem fenntartásának képességét és a kognitív feldolgozás gyorsaságát a szám-összekötés teszttel (Trail Making Test, A rész) mértük, melyben a megoldás a vizuo-motoros nyomkövetés függvénye volt. A vizsgálati személynek véletlenszerűen elhelyezett számjegyeket kellett növekvő sorrendben összekötnie minél gyorsabban.

A számismétlés teszt (Digit Span Test) a figyelmet és a rövid távú hallási memóriát, a közvetlen megjegyző képességet vizsgálja. Az egyszerű számismétlés teszt során a vizsgálati alanynak egyre több számból álló számsorokat kellett visszaidézni a prezentált sorrendben, míg a fordított számismétlés teszt során a felolvasott számsorokat fordított sorrendben kellett visszamondania.

A vizuális-térbeli érzékelést, valamint a motoros készséget vizsgáló mozaik próba (Block Design Test) során különböző mintázatú kockákból előre megadott mintákat kellett kirakni meghatározott idő alatt.

A számszimbólum teszt (Digit Symbol Test) az általános pszichomotoros tempót és a vizuo-motoros koordinációt méri. A teljesítményt meghatározza az újonnan kialakult mozgékonyság is. A vizsgálati alanyoknak 90 másodperc alatt, előre meghatározott számjegy-szimbólum kódolási rendszer alapján kellett minél több szimbólumot beírniuk az előre megszámozott négyzetekbe. Az egységnyi idő alatt reprodukált helyes szimbólumok száma adta meg az elért pontszámot.

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 kérdőívek során az elért pontszámok a szorongás mértékét tükrözték.

A depresszió fokát a Beck depresszió kérdőív (Beck Depression Inventory) segítségével mértük fel.

Az alkalmazott neuropszichológiai tesztek összefoglalása az 1. táblázatban található meg.

Vizsgált funkció	Neuropszichológiai tesztek
Reakció idő	Választásos és szelektív reakcióidő
Memória	Rey auditoros verbális tanulási teszt (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT) Számismétlés teszt (Digit Span Test)
Figyelem	Első felismerés (First Recognition) Pieron teszt Számismétlés teszt (Digit Span Test) Számösszekötés teszt (Trail Making Test)
Vizuális-térbeli érzékelés, motoros készség	Mozaik próba (Block Design Test)
Általános pszichomotoros tempó	Számszimbólum teszt (Digit Symbol Test)
Szorongás és depresszió	Spielberger állapot- és vonásszorongás kérdőív (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory) Beck depresszió kérdőív (Beck Depression Inventory)

1. táblázat. A neuropszichológiai tesztek vizsgált funkció szerinti felsorolása.

3.2.7. Adatelemzés, statisztikai analízis

- Vizsgálataink első felében használt statisztikai módszerek:
 - A laboratóriumi vizsgálatok és a HUTT vizsgálatok eredményeinek elemzéséhez használt statisztikai módszerek: a kimeneteli változók leíró statisztikai mutatóit az általánosan használt módszerekkel számítottuk ki. A csoportokat a kimeneteli változók tekintetében hasonlítottuk össze. Először korrigálatlan, majd nemre, életkorra, dohányzási szokásra (igen/nem) és – a normalitás javítása érdekében logaritmikusan transzformált – szérum triglicerid szintre korrigált számításokat végeztük. A korrigálatlan összehasonlításokat a normalitási feltétel fennállásától függően vagy kétmintás t-próbával, vagy Wilcoxon-féle rangösszeg-próbával végeztük. A korrigált összehasonlítások során többszörös lineáris

regressziót használtunk. Statisztikai számításokat végeztünk a billenőasztal vizsgálat különböző időszakaiban (nyugalmi, billentés utáni) mért paraméterekre külön-külön.

b) Kizárólag a HUTT vizsgálat eredményeinek elemzéséhez használt statisztikai módszerek: azonos csoporton belül a különböző paraméterekben billentés hatására bekövetkező változásokat százalékban fejeztük ki. A két csoport különböző paramétereiben bekövetkező változások közötti különbséget varianciaanalízissel határoztuk meg, a vizsgálati stádium és csoport közötti interakciós tényezőt is alkalmazva. Szignifikáns becsült hatású interakciós tényező esetén arra következtettünk, hogy a csoportok a billentés hatása szempontjából heterogének. Kezdetben korrigálatlan, majd korra, nemre, dohányzási szokásra és szérum triglicerid szintre korrigált statisztikai elemzést végeztünk. Amennyiben a csoportok kiindulási változóiban különbség volt, az elemzést kiegészítettük a kimeneteli változók kovariancia-analízisével is, korrigálva a már említett paraméterekre és a kiindulási értékekre.

c) A neuropszichológiai eredmények elemzéséhez használt statisztikai módszerek: az a) és b) pontban ismertetett módszereket – a korrekciós faktorokat kiegészítve az iskolai végzettséggel (felsőfokú iskolai végzettség: igen/nem) – alkalmaztuk a különböző tesztekénél és a tesztek eredményeit összesítő standardizált pontszámánál (sum of standardized test scores – SSTS) is. Utóbbi mutatót az egyes tesztek eredményeinek csoportonkénti standardizálásával, szükség esetén előjel-korrekciójával (a nagyobb számérték mindig jobb teljesítményt jelentsen), majd rekordonkénti összeadásával számítottuk ki. A SSTS-t a billenőasztal vizsgálat különböző időszakaiban (nyugalmi és billentés utáni időszak) mért átlagvérnyomás értékek (szisztolés, diasztolés vérnyomás, artériás középnyomás) és a Spielberger féle állapot- és vonásszorongás függvényében is modelleztük egyszerű lineáris regressziót alkalmazva. A kapott regressziós egyeneseket és a 95%-os konfidencia-sávokat

konzisztencia szempontjából vizuálisan összevetettük az összefüggés lokális regressziós simításos eljárással nyert empirikus trendvonalával.

- A tanulmányunk második felében használt statisztikai módszerek:

A vaszkuláris és neuropszichológiai paraméterek leíró statisztikai mutatóit az általánosan használt módszerekkel számítottuk ki. A csoportok közötti korrigálatlan összehasonlításokat az eloszlás sajátosságainak megfelelően parametrikus vagy nem parametrikus próbákkal végeztük. A különböző tényezők és kimeneteli változók közötti összefüggéseket többszörös lineáris regresszióval vizsgáltuk, korrigálva korra, nemre, dohányzási szokásra (az összes paraméter esetében), iskolai végzettségre (neuropszichológiai tesztek), artériás középnyomásra (ha a vérnyomás nem magyarázó vagy kimeneteli változó volt) és szérum LDL-C értékre (amennyiben az LDL-C nem magyarázó vagy kimeneteli változó volt). A kategorikus változók hatását a kimeneteli változó kategóriák közötti különbségének 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. A hipertónia és hiperlipidémia közötti, illetve hipertónia és iskolai végzettség közötti interakciókat is vizsgáltuk a modell illeszkedésének esetleges javítása céljából.

4. Eredmények I.

4.1. A hipertóniás betegek és kontroll egyének klinikai jellemzői

Az alapvető klinikai jellemzőket a 2. táblázatban foglaltuk össze. 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 [body mass index – BMI (27,18 vs. 25,58 kg/m²; P=0,0072)], és alacsonyabb volt a szérum karbamid szint a kontroll csoporthoz képest (5,04 vs. 5,67 mmol/l; P=0,0006). A hipertóniás csoportban kevesebb egyén rendelkezett felsőfokú végzettséggel a kontrollakhoz képest (44,44% vs. 69,15%; P=0,001).

Változó	HT n=81	K n=94	P érték	2. táblázat. A hipertóniás betegek és kontroll egyének klinikai jellemzői.
Kor (év)	43,5±10,2	44,0±9,4	0,7426	Az adatokat átlag ± standard deviációban, százalékban (a férfi/nő arány esetén) vagy abszolút számértékekben (dohányzás és felsőfokú végzettség) tüntettük fel. HT: hipertóniás betegek; K: kontroll személyek; MAP: artériás középnyomás; LDL-C: alacsony denzitású lipoprotein koleszterin; HDL-C: magas denzitású lipoprotein koleszterin; HbA _{1c} : glikolizált hemoglobin; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; GGT: gamma-glutamil-transzpeptidáz.
Férfi/nő arány (%)	51,9 / 48,1	53,2 / 46,8	0,8605	
Testtömeg index (kg/m ²)	27,18±3,79	25,58±3,93	0,0072	
Nem dohányzó / dohányzó / korábban dohányzó	56 / 20 / 5	70 / 20 / 4	0,708	
Felsőfokú végzettség + / -	36 / 45	65 / 29	0,001	
MAP (Hgmm)	102,8±12,4	90,0±8,9	<0,0001	
Vércukor (mmol/l)	5,17±0,58	5,23±0,63	0,5507	
Összkoleszterin (mmol/l)	5,42±1,05	5,39±0,93	0,8451	
LDL-C (mmol/l)	3,24±0,92	3,35±0,86	0,4512	
HDL-C (mmol/l)	1,50±0,54	1,52±0,43	0,2752	
Triglicerid (mmol/l)	1,56±0,94	1,25±0,62	0,0613	
HbA _{1c} (%)	5,27±0,77	5,43±0,41	0,4462	
Karbamid (mmol/l)	5,04±1,17	5,67±1,18	0,0006	
Kreatinin (umol/l)	70,21±16,24	69,09±16,13	0,9030	
GOT (U/l)	25,12±15,52	22,04±6,41	0,5047	
GGT (U/l)	42,24±46,22	32,13±30,18	0,0654	
Fibrinogén (mg/dl)	3,53±0,77	3,71±0,63	0,1360	

4.2. A billenőasztal vizsgálat eredményei

A magasabb vérnyomásértékek mellett (szisztolés, diasztolés, 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, diasztolés vérnyomás és artériás középnyomás értékek, valamint a TPRI billentés utáni értékeiben. A különböző hemodinamikai paraméterek értékeit a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Változó	HT n=81	K n=94	P érték
SBP (Hgmm)			
nyugalmi helyzet	133,8 ± 16,9	117,9 ± 9,6	<0,0001
billentés után	140,9 ± 16,0	124,4 ± 9,5	<0,0001
változás (%)	5,27	5,54	0,5519; *0,0085
DBP (Hgmm)			
nyugalmi helyzet	91,0 ± 11,7	78,6 ± 8,8	<0,0001
billentés után	100,2 ± 11,4	87,7 ± 7,9	<0,0001
változás (%)	10,05	11,47	0,8317; *0,0032
MAP (Hgmm)			
nyugalmi helyzet	102,8 ± 12,4	90,0 ± 8,9	<0,0001
billentés után	112,1 ± 11,9	98,7 ± 8,1	<0,0001
változás (%)	9,01	9,56	0,4011; *0,0006
Szívfrekvencia (ütés/perc)			
nyugalmi helyzet	73,9 ± 9,2	68,3 ± 8,6	<0,0001
billentés után	84,7 ± 11,2	80,7 ± 11,2	0,0126
változás (%)	14,60	18,11	0,0879; *0,0958
Pulzustérfogat index (ml/m ²)			
nyugalmi helyzet	39,5 ± 10,8	43,8 ± 11,5	0,0298
billentés után	29,5 ± 6,1	32,2 ± 6,2	0,0131
változás (%)	-25,23	-26,42	0,1381; *0,1663
Perctérfogat index (l/min/m ²)			
nyugalmi helyzet	2,91 ± 0,86	2,98 ± 0,84	0,8700
billentés után	2,49 ± 0,57	2,60 ± 0,63	0,5194
változás (%)	-14,41	-12,79	0,7091
TPRI (dyn * sec/cm ⁵)			
nyugalmi helyzet	3019 ± 1015	2566 ± 855	0,0036
billentés után	3733 ± 971	3167 ± 922	0,0002
változás (%)	23,64	23,44	0,1639; *0,0189
átlag CBFV (cm/s)			
nyugalmi helyzet	67,4 ± 12,7	68,5 ± 12,9	0,9971
billentés után	60,4 ± 12,5	60,6 ± 12,0	0,5643
változás (%)	-10,35	-11,51	0,1728

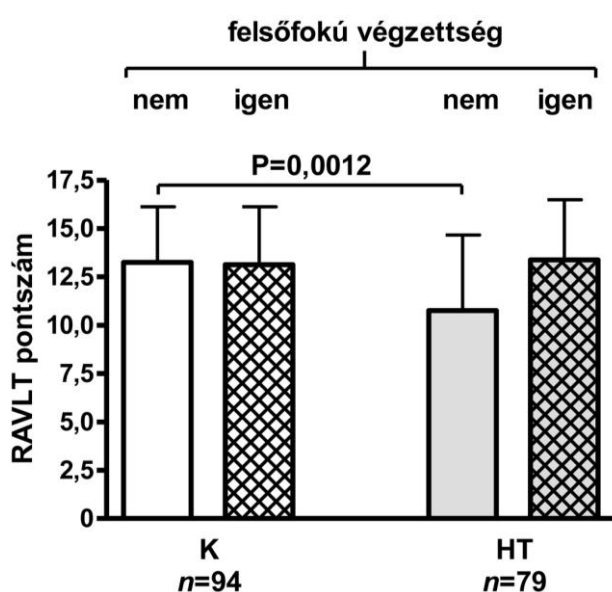
3. táblázat. A billenőasztal vizsgálat során mért hemodinamikai paraméterek.

Az adatokat átlag ± standard deviáció formában jelenítettük meg. HT: hipertóniás betegek; K: kontroll egyének; SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás, MAP: artériás középnyomás, TPRI: teljes perifériás rezisztencia index; átlag CBFV: a jobb és a bal oldali artéria cerebri mediában regisztrált agyi vérátáramlási sebesség. *: a csoportthas szignifikanciája a billentés utáni fázisban mért érték nemre, korra, dohányzási státuszra, triglicerid szintre és a nyugalmi helyzetben mért értékre korrigált kovariancia-analízise alapján.

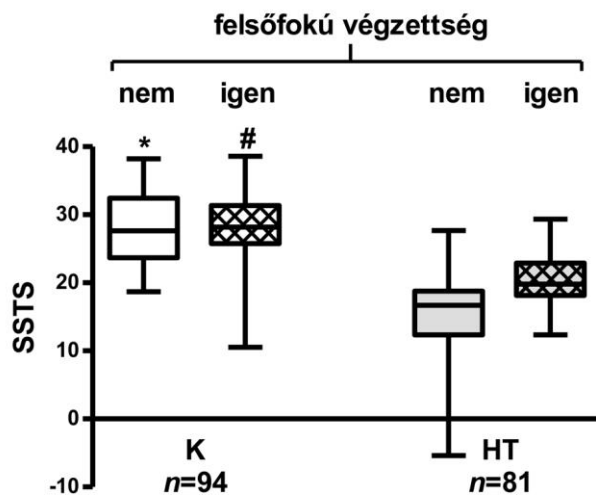
4.3. Kognitív teljesítmény, szorongás és depresszió

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 (4. ábra). 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 pontszám (SSTS) jelentősen alacsonyabb volt a hipertóniás betegekben – a felsőfokú végzettséggel rendelkezők és nem rendelkezők alcsoportjaiban egyaránt – kontroll egyénekhez képest (5. ábra).



4. ábra. *Rey auditoros verbális tanulási teszt pontszám.* Az adatokat átlag $\pm$ standard deviáció formában jelenítettük meg. A teszt során elért pontszám szignifikánsan alacsonyabb a felsőfokú végzettséggel nem rendelkező hipertóniás betegekben a kontroll egyénekhez képest. A felsőfokú végzettséggel rendelkezők esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. K: kontroll egyének, HT: hipertóniás betegek, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test - Rey auditoros verbális tanulási teszt.



5. ábra. A neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám. Az adatokat átlag $\pm$ standard deviáció formában jelenítettük meg. Az elért pontszám a neuropszichológiai tesztek eredményét összesíti. A pontszám a felsőfokú végzettségtől függetlenül szignifikánsan alacsonyabb volt a hipertóniás csoportban kontroll egyénekhez képest. SSTS: sum of standardized test scores — a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám. *: $P < 0,0001$; #: $P < 0,0001$.

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, a két csoport között nem volt jelentős különbség a depresszió tekintetében.

A neuropszichológiai tesztek, valamint a szorongást és depressziót mérő kérdőívek eredményeit a 4. táblázatban foglaltuk össze.

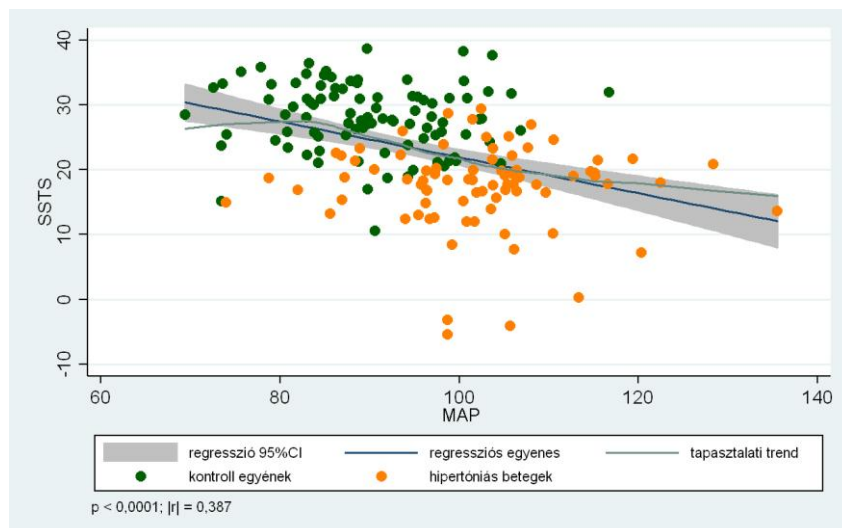
4.3.3. A neuropszichológiai tesztek összefüggése a vérnyomással és szorongással

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 (nyugalmi időszakban: $r = -0,383$, billentés után: $r = -0,390$, $P < 0,0001$ mindkét időszakra), diasztolés vérnyomásértékek (nyugalmi időszakban: $r = -0,412$, billentés után: $r = -0,399$, $P < 0,0001$ mindkét időszakra) és az artériás középnyomás (nyugalmi időszakban: $r = -0,387$, billentés után: $r = -0,374$, $P < 0,0001$ mindkét időszakra) között. A 6. ábra a nyugalmi helyzetben mért artériás középnyomás és a SSTS közötti korrelációt mutatja be. Hasonlóképp, a szorongást

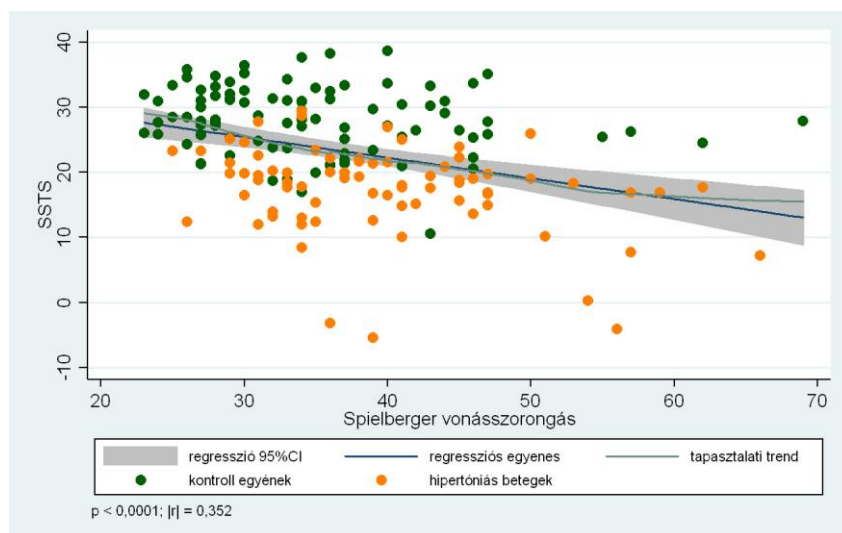
mérő kérdőívek során elért egyre magasabb pontszámok is egyre alacsonyabb SSTS értékekhez vezettek, negatív korrelációt eredményezve a SSTS és az állapot- ($P=0,0148$, $r=-0,170$), valamint vonásszorongás ($P<0,0001$, $r=-0,352$) között. A 7. ábra a vonásszorongás és SSTS közötti korrelációt mutatja be.

Neuropszichológiai teszt	HT <i>n</i> =81	K <i>n</i> =94	P érték
Választásos reakcióidő (s)	0,55±0,08	0,53±0,07	0,4502
Szelektív reakcióidő (s)	0,64±0,11	0,64±0,09	0,8226
RAVLT (felsőfokú végzettséggel rendelkezők)	13,42±2,46	13,16±2,44	0,8324
RAVLT (felsőfokú végzettséggel nem rendelkezők)	10,97±3,42	13,37±2,35	0,0012
Első felismerés	11,79±2,33	12,10±1,90	0,4209
Pieron teszt (%)	90,23±11,25	92,62±6,47	0,3682
Számösszekötés teszt (s)	30,17±12,83	32,57±14,24	0,1215
Számismétlés teszt	9,97±2,20	11,71±2,24	<0,0001
Mozaik próba (s)	25,42±3,80	25,60±3,29	0,9605
Számszimbólum teszt	47,05±10,75	51,06±9,68	0,0706
SSTS (felsőfokú végzettséggel rendelkezők)	20,58±3,77	28,15±5,32	<0,0001
SSTS (felsőfokú végzettséggel nem rendelkezők)	14,81±7,18	27,81±5,34	<0,0001
Spielberger állapotszorongás kérdőív	42,45±9,37	39,46±10,72	0,0432
Spielberger vonásszorongás kérdőív	39,79±8,91	34,97±8,63	0,0006
Beck depresszió kérdőív	6,22±6,20	5,26±5,39	0,2745

4. táblázat. A neuropszichológiai tesztek során elért eredmények a két csoportban. Az adatokat átlag ± standard deviáció formában jelenítettük meg. Az adatokat korra, nemre, dohányzási szokásra, szérum triglicerid szintre és iskolázottságra korrigáltuk. Azon változók esetében, ahol nincs külön feltüntetve mértékegység, az eredmény az adott tesztben elért pontszámban van kifejezve. HT: hipertóniás betegek; K: kontroll egyének; s: másodperc; RAVLT: Rey auditoros verbális tanulási teszt; SSTS: a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám.



6. ábra. Az artériás középnyomás és SST közötti korreláció. Egyszerű lineáris regresszió során fordított korreláció igazolódott a SST és a nyugalmi időszakban (a billenőasztal vizsgálat pre-tilt időszaka) mért artériás középnyomás között. Az x tengelyen a nyugalmi artériás középnyomás értékeit, míg az y tengelyen a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszámokat (SST) tüntettük fel. Az egyre magasabb vérnyomásértékek esetén egyre alacsonyabb SST pontszámok figyelhetők meg ($P < 0,0001$). SST: a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám.



7. ábra. A szorongás és SST közötti korreláció. A SST és a Spielberger vonásszorongás (trait anxiety) között fordított korreláció mutatható ki. Az x tengelyen a Spielberger vonásszorongást mérő kérdőív során elért pontszámokat, míg az y tengelyen a SST értékeit tüntettük fel. A vonásszorongást mérő teszt során elért egyre magasabb pontszámok mellett egyre alacsonyabb pontszámok figyelhetők meg a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszámában ($P < 0,0001$). SST: a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám.

5. Eredmények II.

5.1. A hipertóniás betegek és kontroll egyének klinikai jellemzői

A négy csoportra (K, LDL, HT, HT+LDL) vonatkozó klinikai adatokat az 5. táblázatban foglaltuk össze. A csoportok között nem találtunk különbséget a nemre, dohányzási szokásra, éhgyomri vércukorra, kreatinin szérumszintre vonatkozóan. A hipertóniás betegek (HT, HT+LDL) közül 29,2%, míg a normotóniás egyének (K, LDL) közül 21,2% bizonyult jelenleg is aktív vagy korábban dohányzónak. Az aktív és korábban dohányzó csoportba azokat soroltuk, akik jelenleg is napi rendszerességgel dohányoztak, vagy az elmúlt tizenöt évben hagyták abba a dohányzást, de ezt megelőzően huzamosabb ideig dohányoztak. A hipertóniás betegek 44,4%-a mérsékelt, 5,5%-a rendszeres alkoholfogyasztónak vallotta magát, míg 48,6%-a nem fogyasztott alkoholt. Ezek az arányok a normotóniás csoportban 60%, 11,7% és 24,7% voltak.

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 ($0,60 \pm 0,01$ vs. $0,53 \pm 0,01$ mm; $P=0,0005$) vagy LDL csoportokhoz képest ($0,60 \pm 0,01$ vs. $0,55 \pm 0,01$ mm; $P=0,0142$). Ha a magas vérnyomáshoz magas LDL-C szint is társult, az IMT értékének további emelkedését figyeltük meg ($0,60 \pm 0,01$ vs. $0,67 \pm 0,03$ mm a HT és HT+LDL csoportokban; $P=0,0505$) (8. ábra, A panel).

A hiperlipidémiás (LDL, HT+LDL) és normolipidémiás (K, HT) egyének értékeinek összehasonlításakor, a becslést korra, nemre, dohányzási szokásra és az artériás középnyomás értékére korrigálva, nem találtunk különbséget az IMT tekintetében ($0,59 \pm 0,02$ vs. $0,57 \pm 0,01$ mm a hiper- és normolipidémiás egyéneknél; $P=0,6761$). 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 ($0,62 \pm 0,01$ vs. $0,54 \pm 0,01$ mm a hiper- és normotenzív egyéneknél; $P < 0,0001$). 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 középnyomás korrigált hatásának vizsgálatakor az egységnyi (1 Hgmm) vérnyomás emelkedés az IMT várható értékében jelentős, 0,0019 mm-nyi emelkedést eredményezett ($P = 0,0038$).

Változó	K n=44	LDL n=41	HT n=49	HT+LDL n=23	P érték
Kor (év)	42,5±1,36 ^a	44,71±1,38	41,67±1,47 ^b	47,70±1,83 ^{a,b}	^a 0,0271, ^b 0,0181
Férfi/Nő (%)	50/50	56,1/43,9	42,9/57,1	60,9/39,1	NS
BMI (kg/m ²)	24,49±0,60 ^{a,b,c}	26,23±0,57 ^a	26,90±0,55 ^b	27,95±0,71 ^c	^a 0,0396, ^b 0,0039, ^c 0,0007
Nem/aktív vagy korábban dohányzó	35/9	31/9	32/17	19/4	NS
Felsőfokú végzettség + / –	31/13 ^{a,b}	29/12 ^{c,d}	20/29 ^{a,c}	8/15 ^{b,d}	^a 0,006, ^b 0,009, ^c 0,006, ^d 0,008
MAP (Hgmm)	92,21±1,48 ^{a,b}	93,48±1,29 ^{c,d}	102,40±1,69 ^{a,c,e}	108,36±2,35 ^{b,d,e}	^{a,b,d} <0,0001, ^c 0,0001, ^e 0,047
SBP (Hgmm)	126,60±2,01 ^{a,b}	126,5±2,13 ^{c,d}	138,81±2,34 ^{a,c}	143,82±3,14 ^{b,d}	^{a,c} 0,0002, ^{b,d} <0,0001
DBP (Hgmm)	75,09±1,41 ^{a,b}	76,98±1,32 ^{c,d}	84,17±1,58 ^{a,c,e}	90,64 ±2,16 ^{b,d,e}	^a 0,0001, ^{b,d} <0,0001, ^c 0,001, ^e 0,0215
Vércukorszint (mmol/l)	5,05±0,10	5,25±0,08	5,10±0,08	5,33±0,12	NS
Összkoleszterin szint (mmol/l)	4,77±0,09 ^{a,b}	6,18±0,11 ^{a,c}	4,78±0,11 ^{c,d}	6,37±0,11 ^{b,d}	^{a,b,c,d} <0,0001
LDL–C szint (mmol/l)	2,68±0,07 ^{a,b}	4,09±0,08 ^{a,c}	2,69±0,08 ^{c,d}	4,18±0,10 ^{b,d}	^{a,b,c,d} <0,0001
HDL–C szint (mmol/l)	1,62±0,07 ^a	1,48±0,07	1,48±0,09 ^a	1,56±0,10	^a 0,0237
Triglicerid szint (mmol/l)	1,04±0,09 ^{a,b,c}	1,52±0,11 ^{a,d}	1,38±0,13 ^{b,d}	1,59±0,17 ^c	^a <0,0001, ^b 0,0318, ^c 0,0004, ^d 0,0356
Kreatinin szint (umol/l)	70,98±2,08	68,55±2,52	67,98±2,10	72,77±3,61	NS

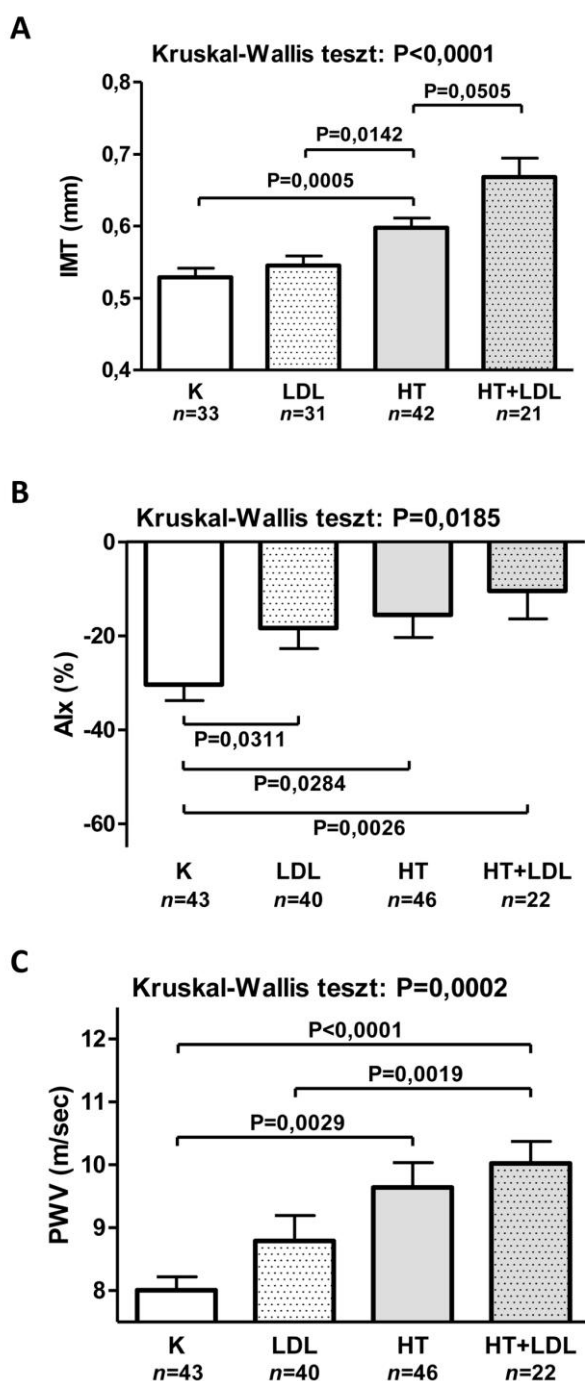
5. táblázat: A négy csoport klinikai jellemzői. Az adatokat átlag ± SEM formában, százalékban (férfi/nő arány) vagy abszolút értékben (dohányzási szokás, felsőfokú végzettség) tüntettük fel. K: egészséges kontroll egyének; LDL: magas LDL–C szinttel rendelkező egyének; HT: hipertóniás betegek; HT+LDL: magas LDL–C szinttel rendelkező hipertóniás betegek; BMI: testtömeg index; MAP: artériás középnyomás; SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás; LDL–C: alacsony denzitású lipoprotein koleszterin; HDL–C: magas denzitású lipoprotein koleszterin; NS: nem szignifikáns; A P értékekhez rendelt "a, b, c, d, e" jelzések a megegyező betűkkel jelölt csoportok közötti statisztikai szignifikanciát jelölik.

5.3. Artériás stiffness paraméterek mérési eredményei

A nyers adatok összehasonlítása jelentősen magasabb AIx értékeket eredményezett a HT és LDL csoportokban a K csoporthoz képest [$-30,37 \pm 3,39\%$ vs. $-18,36 \pm 4,36\%$ ($P=0,0311$) vagy $-15,50 \pm 4,85\%$ ($P=0,0284$) a K és LDL vagy HT csoportokban]. A hipertóniához társuló hiperlipidémia (HT+LDL) tovább növelte az AIx értékét, így a HT+LDL és K csoportok összehasonlítása még nagyobb statisztikai különbséget eredményezett ($-10,43 \pm 5,97\%$ vs. $-30,37 \pm 3,39\%$; $P=0,0026$) (8. ábra, B panel). A hiperlipidémiás és normolipidémiás egyének összehasonlításakor, a becslést korra, nemre, dohányzási szokásra és az artériás középnyomás értékére korrigálva, nem találtunk jelentős különbséget az AIx értékeiben ($-15,55 \pm 3,53\%$ vs. $-22,69 \pm 3,1\%$ a hiper- és normolipidémiás egyéneken; $P=0,1033$). Ezzel ellentétben, amikor a hiper- és normotenzív egyének AIx értékeit hasonlítottuk össze, a becslésben korra, nemre, dohányzási szokásra és szérum LDL-C szintre történő korrigálást követően is jelentős különbség adódott ($-14,39 \pm 3,61\%$ vs. $-24,12 \pm 2,76\%$ a hiper- és normotenzív egyéneken; $P=0,0023$).

A PWV értéke a K csoportban volt a legalacsonyabb, míg a HT+LDL csoportban a legmagasabb. Azon személyek esetén, akiknél egy kockázati tényező állt fenn, köztes PWV értékeket mértünk. A korrigálatlan elemzés során jelentős különbség volt a K és HT csoportok PWV értékei között ($8,00 \pm 0,21$ vs. $9,64 \pm 0,40$ m/sec; $P=0,0029$). A HT+LDL csoport K és LDL csoportokkal történő összehasonlítása további szignifikáns különbségeket eredményezett ($10,02 \pm 0,35$ vs. $8,00 \pm 0,21$ m/sec ($P<0,0001$) vagy $8,79 \pm 0,41$ m/sec ($P=0,0019$) a HT+LDL és K vagy LDL csoportban) (8. ábra, C panel). Amikor a hiper- és normolipidémiás egyének eredményeit hasonlítottuk össze korra, nemre, dohányzási szokásra és az artériás középnyomás értékére korrigálva, nem találtunk jelentős különbséget a csoportok között ($9,23 \pm 0,3$ vs. $8,85 \pm 0,24$ m/sec; $P=0,7106$). Ezzel ellentétben, amikor a hiper- és normotenzív egyének közötti különbséget vizsgáltuk korra, nemre, dohányzási szokásra és szérum LDL-C

szintre korrigálva a becslést, jelentősen nagyobb PWV értékeket figyeltünk meg a hipertenzív csoportban ($9,74 \pm 0,28$ vs. $8,46 \pm 0,23$ m/sec; $P < 0,0001$). Míg az LDL-C szintnek az artériás stiffness paraméterekre kifejtett korrigált hatása nem bizonyult szignifikánsnak, az artériás középnyomás 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 ($P < 0,0001$).



8. ábra. Az érfali morfológiai és funkcionális jellemzők korrigálatlan összehasonlítása a négy csoportban.

A) Intima-media vastagság. Összehasonlításaink során az IMT értéke jelentősen magasabb volt a HT csoportban a K vagy LDL csoportokhoz képest. A mindkét rizikófaktorral rendelkező betegeknél további IMT növekedés volt megfigyelhető. **B)** Augmentációs index. Az Aix értéke magasabb volt a HT és LDL csoportokban a K csoporthoz képest. Mindkét rizikófaktor jelenlétében az Aix értékében további növekedést észleltünk. **C)** Pulzushullám terjedési sebesség. Összehasonlításaink során jelentős különbség volt a K és a HT csoportok PWV értékei között. A HT+LDL csoportban további növekedés figyelhető meg a K és LDL csoportokhoz képest. Eredményeinket oszlopdiagramokon, átlag $\pm$ SEM formájában tüntettük fel. K: egészséges kontroll egyének; LDL: magas LDL-C szinttel rendelkező egyének; HT: hipertóniás betegek; HT+LDL: magas LDL-C szinttel rendelkező hipertóniás betegek; n: esetszám.

5.4. Neuropszichológiai teljesítmény

A négy csoport neuropszichológiai tesztek során elért eredményeit a 6. táblázatban mutatjuk be.

Reakció idő: A választásos reakcióidő mérés során a hipertóniás betegek reakcióideje jelentősen hosszabb volt a kontroll egyénekhez képest [$0,52 \pm 0,01$ vs. $0,56 \pm 0,01$ ($P=0,0105$) vagy $0,56 \pm 0,02$ ($P=0,011$) a K és HT vagy HT+LDL csoportokban]. Míg a normo- vs. hiperlipidémiás csoportok összehasonlításakor nem volt jelentős különbség, a normo- vs. hipertóniás egyének összehasonlításakor szignifikáns különbséget találtunk ($0,53 \pm 0,01$ vs. $0,56 \pm 0,01$; $P=0,0405$). Az artériás középnyomás választásos reakcióidőre gyakorolt korrigált hatásának vizsgálatakor azt találtuk, hogy egységnyi (1 Hgmm) vérnyomás emelkedés jelentős (0,0018 mp) reakció idő megnyúlást eredményez ($P=0,0008$), ugyanakkor az LDL-C szint korrigált hatásának vizsgálatakor nem igazolódott jelentős hatás.

A szelektív reakcióidő mérés során olyan tendencia volt megfigyelhető, mely szerint a kockázati tényezővel rendelkezők reakció ideje hosszabb a kontroll egyénekhez képest.

Memória: A rövid távú memóriát a számismétlés tesztel (Digit Span Test) vizsgáltuk, mely során a korrigálatlan összehasonlítások jelentős különbségeket igazoltak a csoportok között. Iskolai végzettségre, korra, nemre, dohányzási szokásra és szérum LDL-C szintre történő korrigálást követően jelentős különbséget találtunk a hiper- és normotenzív csoportok összehasonlításakor ($9,97 \pm 0,25$ vs. $11,83 \pm 0,26$; $P=0,0002$). Ezen túlmenően, az artériás középnyomás korrigált hatását vizsgálva azt figyeltük meg, hogy egységnyi vérnyomás emelkedés (1 Hgmm) jelentős (0,0727) csökkenést eredményez a teszt várható pontszámában ($P<0,0001$). Noha a mindkét kockázati tényezővel rendelkező egyének teljesítettek legrosszabbul a RAVLT során, a nyers adatok alapján nem volt jelentős különbség a csoportok között. Ezzel szemben az artériás középnyomás korrigált hatásának elemzésekor azt találtuk, hogy egységnyi vérnyomás emelkedés (1 Hgmm) jelentős pontszámcsökkenést

(0,0537) okoz a teszt várható eredményében ($P=0,012$). A memóriát vizsgáló tesztek során sem a korrigált normo- vs. hiperlipidémiás csoportok között, sem az LDL-C szint korrigált hatásának vizsgálatakor nem találtunk jelentős különbséget.

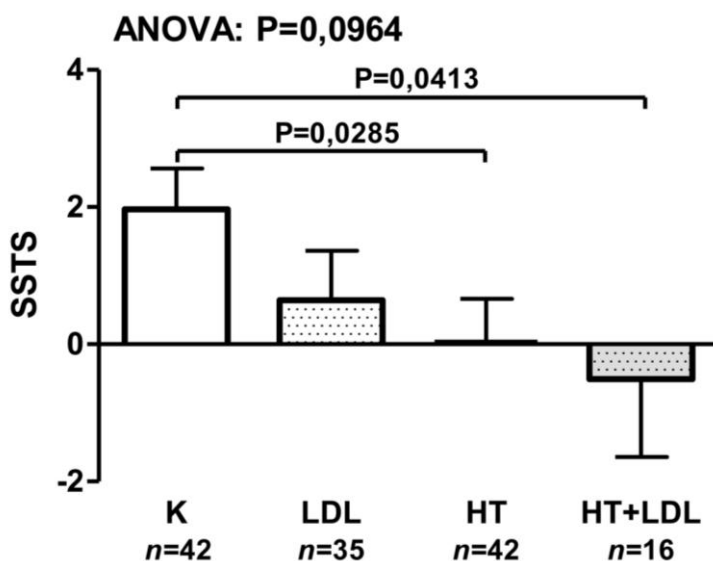
Figyelem: A számösszekötés teszt (Trail Making Test) során a nyers eredmények alapján a mindkét rizikó faktorral rendelkező betegek rosszabbul teljesítettek a normális LDL-C szinttel rendelkező hipertóniás betegekkel szemben ($27,51 \pm 1,67$ vs. $35,95 \pm 3,00$ a HT és HT+LDL csoportban; $P=0,0153$). A Pieron teszt során, mely szintén a figyelmet vizsgálja, a korrigálatlan elemzések során jelentős különbség volt az LDL vs. HT+LDL csoportok [$93,46 \pm 0,87$ vs. $86,12 \pm 3,08$ az LDL és HT+LDL csoportokban, ($P=0,0146$)], illetve a HT vs. HT+LDL csoportok között [$92,59 \pm 1,2$ vs. $86,12 \pm 3,08$ ($P=0,0174$)]. Az első felismerés (First Recognition) esetén a korrigálatlan elemzés során a K és LDL csoportok között volt szignifikáns különbség. Bár az LDL-C szint korrigált hatásának vizsgálatakor nem észleltünk jelentős különbséget a normo- vs. hipertóniás csoportok között, az artériás középnyomás korrigált hatásának vizsgálatakor az egységnyi (1 Hgmm) vérnyomás emelkedés jelentős fokú csökkenést (0,0401) okozott az első felismerés teszt várható eredményében ($P=0,0181$). A számismétlés teszt (Digit Span Test) eredményeit a memóriát vizsgáló teszteknel már említettük.

Vizuális-térbeli érzékelés és motoros készség: A mozaik próba (Block Design Test) esetében a korrigálatlan elemzések nem mutattak jelentős különbséget a csoportok között. A normo- vs. hiperlipidémiás egyének, valamint a normo- vs. hipertóniás egyének összehasonlításakor, továbbá az artériás középnyomás és az LDL-C szint korrigált hatásának vizsgálatakor sem volt szignifikáns eltérés.

Az **általános pszichomotoros tempót** a számszimbólum teszt (Digit Symbol Test) mérte. A korrigálatlan becslés alapján a mindkét kockázati tényezővel rendelkező egyének rosszabbul teljesítettek az K és HT csoportokhoz képest [$44,33 \pm 2,69$ vs. $52,77 \pm 1,50$,

($P=0,0051$,) vagy $50,60 \pm 1,34$ ($P=0,0238$) a HT+LDL és K vagy HT csoportban]. Az artériás középnyomás korrigált hatásának vizsgálatakor az egységnyi vérnyomás emelkedés (1 Hgmm) a teszt során elérhető pontszámban jelentős csökkenést ($0,2290$) okozott ($P=0,0009$).

A fenti neuropszichológiai **tesztek eredményét összesítő standardizált pontszám (SSTS)** elemzésekor a következőket figyeltük meg: a kockázati tényezőkkel nem rendelkező kontroll személyek érték el a legmagasabb, míg a mindkét kockázati tényezővel rendelkezők a legalacsonyabb pontszámot. A másik két csoportban köztes értékek voltak megfigyelhetők. A korrigálatlan elemzés során jelentős különbség volt a K vs. HT vagy HT+LDL csoportok között [$1,97 \pm 0,59$ vs. $0,02 \pm 0,64$ ($P=0,0285$) vagy $-0,51 \pm 1,13$ ($P=0,0413$)] (9. ábra). Noha a normo- vs. hipertóniás csoportok eredményeinek összehasonlításakor, a becslések korra, nemre, dohányzási szokásra, szérum LDL-C szintre és iskolázottságra történő 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 pontszámban 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 jelentős különbséget a csoportok között vagy szignifikáns hatást a különböző változók várható értékében.



9. ábra. A neuropszichológiai tesztek összesítő pontszám (SSTS) a négy csoportban.

A korrigálatlan összehasonlítások során jelentős különbség volt a K vs. HT vagy HT+LDL csoportok között. Eredményeinket oszlopdiagramokon ábrázoltuk átlag $\pm$ SEM-ben kifejezve. K: egészséges kontroll egyének; LDL: magas LDL-C szinttel rendelkező egyének; HT: hipertóniás betegek; HT+LDL: magas LDL-C szinttel rendelkező hipertóniás betegek; n: esetszám.

Szorongás és depresszió: A Spielberger állapotszorongást (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 ($39,56 \pm 1,27$ vs. $33,42 \pm 1,10$; $P=0,0005$). Amikor a hipertóniához magas szérum LDL-C szint is társult, a pontszámok további emelkedése volt megfigyelhető [$41,38 \pm 2,03$ vs. $33,42 \pm 1,10$ ($P=0,0009$) vagy $37,11 \pm 1,62$ ($P=0,0456$) a HT+LDL és K vagy LDL csoportokban]. A Spielberger vonásszorongást mérő kérdőív során, amikor a hiper- és normotenzív egyéneket hasonítottuk össze korra, nemre, dohányzási szokásra, LDL-C értékre és iskolázottságra történő korrigálást követően, a hipertóniás személyek jelentősen magasabb pontszámot értek el ($39,68 \pm 1,04$ vs. $35,15 \pm 0,97$; $P=0,0014$) a szorongás skálán.

Noha a két rizikófaktorral rendelkező betegek érték el a legmagasabb pontszámot a Beck féle, depressziót felmérő 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.

A könnyebb átláthatóság kedvéért az artériás középnyomás érték és a szérum LDL-C szint különböző változókra kifejtett korrigált hatását a 7. táblázatban foglaltuk össze, a normo- vs. hipertóniás, illetve a normo- vs. hiperlipidémiás egyének korrigált összehasonlítását pedig a 8. táblázat tartalmazza.

Neuropszichológiai teszt	K n=43	LDL n=39	HT n=46	HT+LDL n=22	P érték
Választási reakcióidő (s)	0,52±0,01 ^{a,b}	0,54±0,01	0,56±0,01 ^a	0,56±0,02 ^b	^a 0,0105, ^b 0,011
Szelektív reakcióidő (s)	0,62±0,01	0,65±0,01	0,65±0,02	0,64±0,03	NS
RAVLT	13,19±0,38	13,05±0,42	12,28±0,44	11,48±0,86	NS
Első felismerés	12,55±0,30 ^a	11,69±0,32 ^a	11,67±0,33	11,82±0,59	^a 0,0117
Pieron teszt (%)	91,61±1,16	93,46±0,87 ^a	92,59±1,20 ^b	86,12±3,08 ^{a,b}	^a 0,0146, ^b 0,0174
Számösszekötés teszt (A rész) (s)	32,25±2,11	33,11±2,49	27,51±1,67 ^a	35,95±3,00 ^a	^a 0,0153
Számisméltés teszt*	11,70±0,31 ^{a,b}	11,97±0,42 ^{c,d}	10,07±0,30 ^{a,c}	10±0,54 ^{b,d}	^a 0,0006, ^b 0,0011, ^c 0,0003, ^d 0,0034
Mozaik próba (s)	26,07±0,53	25,28±0,53	25,67±0,58	24,9±0,83	NS
Számszimbólum teszt	52,77±1,50 ^a	49,63±1,43	50,60±1,34 ^b	44,33±2,69 ^{a,b}	^a 0,0051, ^b 0,0238
Spielberger állapotszorongás	39,47±1,58	39,55±1,86	42,09±1,31	42,36±2,16	NS
Spielberger vonásszorongás	33,42±1,10 ^{a,b}	37,11±1,62 ^c	39,56±1,27 ^a	41,38±2,03 ^{b,c}	^a 0,0005, ^b 0,0009, ^c 0,0456
Beck depresszió	5,14±0,68	5,32±1,02	5,89±0,96	7,09±1,46	NS

6. táblázat. A neuropszichológiai tesztek összehasonlítása a négy csoportban. Az adatokat átlag ± SEM-ben fejeztük ki. Azon változók esetében, ahol nincs külön feltüntetve mértékegység, az eredményt az adott tesztben elért pontszámban fejeztük ki. K: egészséges kontroll egyének; LDL: magas LDL-C szinttel rendelkező egyének; HT: hipertóniás betegek; HT+LDL: magas LDL-C szinttel rendelkező hipertóniás betegek; RAVLT: Rey auditoros verbális tanulási teszt; s: másodperc. *: A pontszám az egyszerű és fordított számisméltés teszt összesített eredményét mutatja be. A P értékekhez rendelt "a, b, c, d, e" jelzések a megegyező betűkkel jelölt csoportok közötti statisztikai szignifikanciát jelölik.

Változó	Az artériás középnyomás korrigált hatása (különbség: +1 Hgmm)			Az LDL-C szint korrigált hatása (különbség: +1 mmol/l)		
	Hatás	95% CI	P érték	Hatás	95% CI	P érték
IMT (mm)	0,0019	0,0006 – 0,0032	0,0038	0,0078	–0,0094 – 0,0249	0,3715
AIx (%)	0,5047	0,2302 – 0,7793	0,0004	3,0808	–0,6266 – 6,7882	0,1027
PWV (m/s)	0,0580	0,0308 – 0,0853	<0,0001	0,1356	–0,2321 – 0,5033	0,4673
Választásos reakcióidő (s)	0,0018	0,0008 – 0,0029	0,0008	0,0046	–0,0086 – 0,0178	0,4931
Szelektív reakcióidő (s)	0,0009	–0,0007 – 0,0025	0,2687	0,0037	–0,0167 – 0,0241	0,7192
RAVLT	–0,0537	–0,0953 – –0,0120	0,012	0,1320	–0,3917 – 0,6558	0,6189
Első felismerés	–0,0401	–0,0732 – –0,0070	0,0181	0,0397	–0,3781 – 0,4574	0,8514
Pieron teszt (%)	–0,0985	–0,2314 – 0,0343	0,1447	0,0157	–1,6380 – 1,6696	0,985
Számösszekötés teszt (s)	0,0739	–0,1305 – 0,2783	0,4756	1,7883	–0,7541 – 4,3306	0,1665
Számismétlés teszt*	–0,0727	–0,1052 – –0,0402	<0,0001	0,3781	–0,0315 – 0,7877	0,0701
Mozaik próba (s)	–0,0434	–0,0946 – 0,0079	0,0966	–0,4259	–1,0733 – 0,2215	0,1955
Számszimbólum teszt	–0,2290	–0,3620 – –0,0960	0,0009	–0,6031	–2,2576 – 1,0515	0,4721
SSTS	–0,1169	–0,1715 – –0,0623	<0,0001	–0,1351	–0,8147 – 0,5446	0,6947
Spielberger állapot szorongás	0,0724	–0,0841 – 0,2290	0,3619	–0,5793	–2,5609 – 1,4023	0,5641
Spielberger vonásszorongás	0,0823	–0,0579 – 0,2224	0,2477	0,7739	–1,0001 – 2,5478	0,3898
Beck depresszió	0,0294	–0,0619 – 0,1208	0,5248	0,6410	–0,5295 – 1,8116	0,2807

7. táblázat. Az artériás középnyomás és a szérum LDL-C szint korrigált hatásai a különböző változókra. Azon változók esetében, ahol nincs külön feltüntetve a mértékegység, az eredményt adott tesztben elért pontszámban fejeztük ki. LDL-C: alacsony denzitású lipoprotein koleszterin; 95% CI: 95%-os konfidencia intervallum; IMT: intima-media vastagság; AIx: augmentációs index; PWV: pulzushullám terjedési sebesség; RAVLT: Rey auditoros verbális tanulási teszt; SSTS: a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám; s: másodperc. *: A pontszám az egyszerű és fordított számismétlés teszt összesített eredményét mutatja be.

Változó	Hipertóniás (HT) vs. normotóniás (NT) csoportok					Hiperlipidémiás (HL) vs. normolipidémiás (NL) csoportok				
	HT átlag ± SEM (n)	NT átlag ± SEM (n)	különb-ség	95% CI	P	HL átlag ± SEM (n)	NL átlag ± SEM (n)	különb-ség	95% CI	P
IMT (mm)	0,62 ± 0,01 (69)	0,54 ± 0,01 (64)	0,0793	0,0534 - 0,1052	<0,0001	0,59 ± 0,02 (52)	0,57 ± 0,01 (75)	0,0064	-0,0240 - 0,0369	0,6761
AIx (%)	-14,39 ± 3,61 (73)	-24,12 ± 2,76 (85)	9,8971	3,5894 - 16,2047	0,0023	-15,55 ± 3,53 (62)	-22,69 ± 3,08 (89)	5,3766	-1,1054 - 11,8587	0,1033
PWV (m/s)	9,74 ± 0,28 (73)	8,46 ± 0,23 (85)	1,3952	0,7813 - 2,0091	<0,0001	9,23 ± 0,3 (62)	8,85 ± 0,24 (89)	0,1211	-0,5227 - 0,7649	0,7106
Választásos reakcióidő(s)	0,56 ± 0,01 (74)	0,53 ± 0,01 (81)	0,0248	0,0011 - 0,0486	0,0405	0,55 ± 0,01 (59)	0,54 ± 0,01 (89)	0,0072	-0,0163 - 0,0306	0,5458
Szelektív reakcióidő (s)	0,65 ± 0,01 (75)	0,63 ± 0,01 (81)	0,0086	-0,0268 - 0,0440	0,6316	0,65 ± 0,01 (60)	0,64 ± 0,01 (89)	0,0004	-0,0358 - 0,0366	0,9817
RAVLT	12,04 ± 0,38 (74)	13,12 ± 0,28 (82)	-0,8663	-1,7948 - 0,0622	0,0672	12,5 ± 0,41 (60)	12,72 ± 0,29 (89)	0,1954	-0,7374 - 1,1281	0,6794
Első felismerés	11,72 ± 0,28 (75)	12,14 ± 0,22 (81)	-0,3584	-1,1091 - 0,3922	0,3468	11,74 ± 0,29 (61)	12,09 ± 0,23 (88)	-0,2582	-0,9997 - 0,4833	0,4922
Pieron teszt (%)	90,09 ± 1,34 (74)	92,49 ± 0,74 (82)	-1,1101	-4,0145 - 1,7943	0,4512	90,81 ± 1,31 (61)	92,11 ± 0,83 (88)	-0,4992	-3,4410 - 2,4426	0,7377
Számösszekötés teszt (s)	29,82 ± 1,48 (74)	32,65 ± 1,61 (79)	-3,6772	-8,1797 - 0,8252	0,1086	34,17 ± 1,91 (59)	29,80 ± 1,35 (87)	3,4446	-1,0855 - 7,9748	0,1350
Számisméltés teszt*	9,97 ± 0,25 (75)	11,83 ± 0,26 (82)	-1,4125	-2,1312 - -0,6938	0,0002	11,26 ± 0,35 (61)	10,85 ± 0,23 (89)	0,6980	-0,0285 - 1,4245	0,0595
Mozaik próba (s)	25,46 ± 0,44 (72)	25,70 ± 0,38 (82)	0,0449	-1,0941 - 1,1840	0,9379	25,15 ± 0,44 (59)	25,86 ± 0,39 (88)	-0,9356	-2,0885 - 0,2173	0,1109
Számszimbólum teszt	48,48 ± 1,29 (67)	51,30 ± 1,05 (81)	-1,2394	-4,2775 - 1,7988	0,4212	47,93 ± 1,33 (56)	51,69 ± 1,01 (85)	-2,6250	-5,5879 - 0,3380	0,0820
SSTS	-0,27 ± 0,59 (65)	1,37 ± 0,46 (77)	-1,0518	-2,3135 - 0,2099	0,1015	0,28 ± 0,61 (51)	1 ± 0,45 (84)	-0,2895	-1,5339 - 0,9549	0,6460
Spielberger állapotszorongás	42,20 ± 1,10 (74)	39,51 ± 1,20 (81)	2,2471	-1,1704 - 5,6646	0,1958	40,58 ± 1,42 (60)	40,81 ± 1,03 (88)	0,6678	-2,8726 - 4,2081	0,7097
Spielberger vonásszorongás	39,68 ± 1,04 (73)	35,15 ± 0,97 (81)	4,9440	1,9432 - 7,9449	0,0014	38,63 ± 1,29 (59)	36,56 ± 0,90 (88)	2,0890	-1,0669 - 5,2448	0,1927
Beck depresszió	6,32 ± 0,75 (74)	5,22 ± 0,59 (81)	0,6772	-1,3219 - 2,6763	0,5042	5,97 ± 0,84 (60)	5,52 ± 0,59 (88)	0,9756	-1,0733 - 3,0245	0,3480

8. táblázat. A különböző változók korrigált összehasonlítása a hipertóniás és normotóniás, illetve a hiperlipidémiás és normolipidémiás csoportokban. Az adatokat átlag $\pm$ SEM-ben fejeztük ki. Azon változók esetében, ahol nincs külön feltüntetve mértékegység, az eredményt az adott tesztben elért pontszámban fejeztük ki. Az IMT, AIx és PWV esetében, amikor a hipertóniás (HT, HT+LDL) vs. normotóniás (K, LDL) egyéneket hasonlítottuk össze, az adatokat korra, nemre, dohányzási szokásra és szérum LDL-C szintre korrigáltuk. A hiperlipidémiás (LDL, HT+LDL) vs. normolipidémiás (K, HT) egyének összehasonlításakor korra, nemre, dohányzási szokásra és artériás középnyomásra korrigáltunk. A neuropszichológiai tesztek esetében a hipertóniás vs. normotóniás egyének összehasonlításakor iskolázottságra, korra, nemre, dohányzási szokásra, szérum LDL-C szintre, míg a hiperlipidémiás vs. normolipidémiás egyének összehasonlításakor iskolázottságra, korra, nemre, dohányzási szokásra és artériás középnyomásra korrigáltunk. 95% CI: 95%-os konfidencia-intervallum; IMT: intima-media vastagság; AIx: augmentációs index; PWV: pulzushullám terjedési sebesség; RAVLT: Rey auditoros verbális tanulási teszt; s: másodperc; SSTS: a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám. *: A pontszám az egyszerű és fordított számisméltés teszt összesített eredményét mutatja be.

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, mint a kontroll személyek; 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 [90]. A hipertóniás betegek kardiovaszkuláris reaktivitására vonatkozó adatok ellentmondásosak. Naschitz és mtsai [37] a vérnyomás és szívfrekvencia kóros stabilitását figyelték meg hipertóniás betegek billentése során. Ezzel szemben Matthews és mtsai [91] 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 [92].

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 sebesség neurológiai betegségben nem szenvedő hipertóniás és normotóniás egyének esetében nem jelez különbséget [32]. 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 [93]. 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 [94]. 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 [95] azt találták, hogy a hipertóniás betegek rosszabbul teljesítenek az információ-feldolgozás 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 különbségeket tapasztaltunk a számismétlés teszt, valamint a RAVLT során kontroll egyénekhez képest. A tesztek összesítő standardizált pontszám 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 mtsa [96] 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. Ez a tény felveti a kardiovaszkuláris rendszer eltérései és a kognitív diszfunkció patomechanizmusa közötti lehetséges összefüggést. 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 [97]. 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 affektivitásában bekövetkezett, már a hipertónia korai szakában fellépő változásokat. Nem meglepő, hogy a szorongás és a neuropszichológiai teljesítmény közötti kapcsolat vizsgálatakor is negatív korrelációt találtunk.

Összefoglalva elmondható, hogy újonnan diagnosztizált hipertóniás betegekben jelentős különbség észlelhető a kardiovaszkuláris paraméterek vizsgálatakor, nincs ugyanakkor eltérés a cerebrovaszkuláris paraméterekben egészséges 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 hátterében 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 hatásának 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 változókban 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 [98]. 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 [45]. 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 betegeknél endotel diszfunkció is kimutatható [99]. Az ellentmondásos eredmények háttérében eltérő szérumszintek állhatnak, ugyanis amíg az általunk vizsgált betegeknél viszonylag mérsékelt volt az LDL-C szint emelkedés [$4,13 \pm 0,06$ mM (átlag $\pm$ SEM)], addig Vladimirova-Kitova és mtsai betegei súlyos hiperlipidémiában szenvedtek. Li és mtsai normotenziós (RR < 140/90 Hgmm), carotis ateroszklerózisban [definíció szerint $\geq 0,81$ mm-es átlag IMT és/vagy plakk jelenléte (IMT > 1,2 mm)] szenvedő betegek átlag 10,7 éves utánkövetése során azt figyelték meg, hogy az iszkémiás stroke kockázata háromszoros volt az ateroszklerózisban nem szenvedő egyénekhez képest. A különbség jelentős maradt korra, nemre, vérnyomásra, szérumszintek koleszterin- és éhgyomri vércukor szintre, valamint a dohányzási szokásra történő korrigálás után is [100]. 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 [101]. Hipertóniás betegeinkben életkorra, nemre, szérumszintre és dohányzási szokásra történő korrigálást követően mi is magasabb AIx értékeket regisztráltunk a normotenzív egyénekhez képest. A szérumszintek és az artériás stiffness közötti kapcsolatra vonatkozó korábbi adatok már nem ennyire egyértelműek. Wilkinson és mtsai hiperkoleszterinémias betegeinkben 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 [102], Nürnberger és mtsai nem találtak szignifikáns összefüggést a koleszterinszint és az AIx között [101]. Ez utóbbi szerzők eredményeivel összhangban mi sem tudtuk következetesen bemutatni a szérumszint 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 [103]. 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 [68]. Hasonlóképpen, vizsgálataink során mi is azt találtuk (többszörös lineáris regressziót

alkalmazva, valamint korra, nemre, dohányzási szokásra és szérumban 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 közepnyomásra 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 érfa merevség hátterében inkább a kollagén- vagy Ca^{2+} -lerakódás okozta érelváltozások szerepelhetnek [104-106].

Fontos megjegyezni, hogy korábbi tanulmányok alapján a hipertóniás populációban észlelt IMT, AIx és PWV változások különböző antihipertenzív kezeléssel mérsékelhetőek [107-110].

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 egyénekben elemezték a kognitív hanyatlás kockázatát. Azt találták, hogy a középkorú populációban megjelenő hipertónia összefügg a rosszabbodó végrehajtó teljesítménnyel [111]. 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 dementia fokozott kockázataért [112]. 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 [113]. 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, a neuropszichológiai tesztek összesítő standardizált pontszám 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 [114], elégtelen agyi vérátáramlás [115, 116], agyi anyagcserében, autoregulációban vagy neurokémiai folyamatokban észlelt zavarok, fokozott kardiovaszkuláris reaktivitás [116, 117], szorongás [118]. A hiperlipidémiával összefüggő kognitív hanyatlás kórélettanára vonatkozóan is számos vélemény látott napvilágot: β -amiloid képződés, τ -hiperfoszforiláció, cerebrális gyulladásos folyamatok [119, 120]. 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 [121-124].

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 [97]. 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 [90]. 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, aszimptómás 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.

Summary

The serious complications of long-standing, untreated high blood pressure and high cholesterol level are well known, however, the early, asymptomatic changes caused by these risk factors are less documented.

During our investigations we evaluated possible alterations in a variety of cardio- and cerebrovascular parameters, cognitive function, and vascular morphology (intima-media thickness) and function (arterial stiffness) in newly diagnosed hypertensive patients. We also sought for potential worsening of the detectable changes in the setting of hypertension combined with hyperlipidemia.

During our investigations we made the following key observations: 1) while there are no differences in cerebrovascular parameters, significant differences can be observed in certain cardiovascular parameters of newly diagnosed hypertensive patients compared to control individuals during head-up tilt table testing; 2) patients were found to have a greater susceptibility to anxiety, perform worse on neuropsychological testing, while the changes in the cognitive battery correlate both with blood pressure values and level of anxiety; 3) subtle changes in the morphological and functional characteristics of the patient's vascular wall can already be detected at this early stage of hypertension; 4) further impairment in affectivity, cognitive performance and vascular features can be observed when hyperlipidemia is associated with hypertension.

The above observations highlight not only the importance of early detection and prompt, adequate management of hypertension and hyperlipidemia, but they also point out the importance of cognitive impairment evaluation, as well as the significance of early and complex screening.

8. Hivatkozások jegyzéke

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*, 2003; **24**(17): 1601-1610.
2. Szegedi J, Kékes E, Kiss I, Sonkodi S. A hypertónia definíciója és epidemiológiája. Megjelent: *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*, Szerkesztette: Farsang C. 2013; Medintel Könyvkiadó: Budapest. 1-22.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; **360**(9349): 1903-1913.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003; **289**(19): 2560-2572.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2001; **345**(18): 1291-1297.
6. Berenson GS, Srinivasan SR, Hunter SM, Nicklas TA, Freedman DS et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*, 1989; **298**(3): 141-151.
7. Kiss I. A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Megjelent: *Kardiológiai Útmutató Klinikai Irányelvek Kézikönyve*, Szerkesztette: Merkely B, Czuriga I, Jánosi A, Kiss RG. 2012; Medition Kiadó: Hungary. 34-142.
8. Farsang C. Hipertónia. Megjelent: *Kardiológia Alapok és irányelvek*, Szerkesztette: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B. 2010; Medicina Könyvkiadó: Budapest. 651-671.
9. Katona E, Zrinyi M, Lengyel S, Komonyi E, Paragh G et al. The prevalence of adolescent hypertension in Hungary - the Debrecen hypertension study. *Blood Press*, 2011; **20**(3): 134-139.

10. Bereczki D, Vastagh I. A perifériás és a centrális vérnyomás klinikai jelentősége a neurológus szemszögéből. *Hypertonia és Nephrologia*, 2011; **15**(1): 11-15.
11. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*, 2007; **370**(9587): 591-603.
12. Papademetriou V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. *Geriatrics*, 2005; **60**(1): 20-22, 24.
13. Pados G, Simonyi G, Bedros JR. Hypertonia és hyperlipoproteinaemia. Megjelent: *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*, Szerkesztette: Farsang C. 2013; Medintel Könyvkiadó: Budapest. 322-330.
14. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1961; **55**: 33-50.
15. Paragh G, Pados G, Karádi I, Romics L, Szollár L. Zsírsanyagcsere-zavarok (Dyslipidaemiák). Megjelent: *Kardiológiai Útmutató Klinikai Irányelvek Kézikönyve*, Szerkesztette: Merkely B, Czuriga I, Jánosi A, Kiss RG. 2012; Medition Kiadó: Hungary. 259-271.
16. Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation*, 2005; **112**(20): 3184-3209.
17. Badimon L, Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann N Y Acad Sci*, 2012; **1254**: 18-32.
18. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL cholesterol: the lower the better. *Med Clin North Am*, 2012; **96**(1): 13-26.
19. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*, 2007; **297**(12): 1344-1353.
20. Lewis SJ. Lipid-lowering therapy: who can benefit? *Vasc Health Risk Manag*, 2011; **7**: 525-534.
21. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*, 2001; **56**(12): 1683-1689.

22. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 2005; **64**(2): 277-281.
23. Dufouil C, Richard F, Fievet N, Dartigues JF, Ritchie K et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology*, 2005; **64**(9): 1531-1538.
24. Szirmai I. Az agyi vérkeringés zavarai. Megjelent: *Neurológia*, Szerkesztette: Szirmai I. 2011; Medicina Könyvkiadó Hungary. 259-315.
25. Bereczki D. Hypertonia és az agy. Megjelent: *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*, Szerkesztette: Farsang C. 2013; Medintel Kiadó: Budapest. 253-271.
26. Baumbach GL, Heistad DD. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension. *Hypertension*, 1988; **12**(2): 89-95.
27. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004; **287**(2): H435-446.
28. Cho SJ, Sohn YH, Kim GW, Kim JS. Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J Neurol Sci*, 1997; **150**(1): 77-80.
29. Fujishima S, Ohya Y, Sugimori H, Kitayama J, Kagiya S et al. Transcranial doppler sonography and ambulatory blood pressure monitoring in patients with hypertension. *Hypertens Res*, 2001; **24**(4): 345-351.
30. Settakis G, Pall D, Molnar C, Katona E, Bereczki D et al. Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents. *Kidney Blood Press Res*, 2006; **29**(5): 306-311.
31. Magyar MT, Valikovics A, Czuriga I, Csiba L. Changes of cerebral hemodynamics in hypertensives during physical exercise. *J Neuroimaging*, 2005; **15**(1): 64-69.
32. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension. *Neth J Med*, 1995; **47**(4): 180-184.
33. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*, 1998; **159**(1): 115-119.

34. Light KC, Girdler SS, Sherwood A, Bragdon EE, Brownley KA et al. High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. *Hypertension*, 1999; **33**(6): 1458-1464.
35. Treiber FA, Kamarck T, Schneiderman N, Sheffield D, Kapuku G et al. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states. *Psychosom Med*, 2003; **65**(1): 46-62.
36. Tan MP, Duncan GW, Parry SW. Head-up Tilt Table Testing: a state-of-the-art review. *Minerva Med*, 2009; **100**(4): 329-338.
37. Naschitz JE, Sabo E, Gaitini L, Ahdoot A, Ahdoot M et al. The Haemodynamic Instability Score (HIS) for assessment of cardiovascular reactivity in hypertensive and normotensive patients. *J Hum Hypertens*, 2001; **15**(3): 177-184.
38. Farkas K, Járai Z. Hypertonia és az erek. Megjelent: *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*, Szerkesztette: Farsang C. 2013; Medintel Könykiadó: Budapest. 219-236.
39. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; **20**(3): 836-845.
40. Vértés A. A vascularis életkor meghatározásának szerepe és jelentősége a cardiovascularis prevenció kockázati rétegezésében. *LAM*, 2011; **21**(6-7): 425–431.
41. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002; **16**(4): 341-351.
42. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*, 2012; **34**(4): 290-296.
43. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARTERial disease). *Circulation*, 1999; **100**(9): 951-957.

44. Sierra C, de la Sierra A. Early detection and management of the high-risk patient with elevated blood pressure. *Vasc Health Risk Manag*, 2008; **4**(2): 289-296.
45. Amer MS, Elawam AE, Khater MS, Omar OH, Mabrouk RA et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with carotid artery intima-media thickness in hypertensive older adults. *J Am Soc Hypertens*, 2011; **5**(5): 395-400.
46. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; **55**(15): 1600-1607.
47. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007; **115**(4): 459-467.
48. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999; **340**(1): 14-22.
49. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Arterielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*, 2007; **192**(2): 363-369.
50. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*, 2009; **40**(10): 3180-3185.
51. Haley AP, Forman DE, Poppas A, Hoth KF, Gunstad J et al. Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. *Int J Cardiol*, 2007; **121**(2): 148-154.
52. Talelli P, Ellul J, Terzis G, Lekka NP, Gioldasis G et al. Common carotid artery intima media thickness and post-stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2004; **223**(2): 129-134.
53. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens*, 2009; **27**(11): 2186-2191.

54. Tislér A, Fekete CB, El Hadj Othmane T, Egresits J, Kiss I. Az érfali tágulékonyság mérésének gyakorlata és klinikai jelentősége. *Hypertonia és Nephrologia*, 2005; **9**(3-4): 157–164.
55. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2004; **109**(2): 184-189.
56. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001; **37**(5): 1236-1241.
57. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006; **27**(21): 2588-2605.
58. Monos E. A perifériás érrendszer fiziológiás és kóros hemodinamikája. Megjelent: *Vascularis Medicina*, Szerkesztette: Vaskó É. 2004; Therápia Kiadó: Budapest. 45-54.
59. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*, 2002; **15**(5): 426-444.
60. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*, 2002; **15**(12): 1101-1108.
61. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis*, 2005; **45**(6): 965-977.
62. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. *Curr Hypertens Rep*, 2004; **6**(6): 436-441.
63. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*, 2002; **106**(16): 2085-2090.
64. Blacher J, London GM, Safar ME, Mourad JJ. Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *J Hypertens*, 1999; **17**(2): 237-244.

65. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, 2006; **113**(5): 657-663.
66. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; **25**(6): 1105-1187.
67. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013; **34**(28): 2159-2219.
68. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*, 2010; **31**(19): 2338-2350.
69. Hidvegi EV, Illyes M, Benczur B, Bocskei RM, Ratgeber L et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertens*, 2012; **30**(12): 2314-2321.
70. Nemcsik J, Egresits J, El Hadj Othmane T, Fekete BC, Fodor E et al. Validation of arteriograph - a new oscillometric device to measure arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Blood Press Res*, 2009; **32**(3): 223-229.
71. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*, 1998; **16**(12 Pt 2): 2079-2084.
72. Othmane Tel H, Nemcsik J, Fekete BC, Deak G, Egresits J et al. Arterial stiffness in hemodialysis: which parameter to measure to predict cardiovascular mortality? *Kidney Blood Press Res*, 2009; **32**(4): 250-257.
73. Saini M, Shuaib A. Blood pressure lowering and stroke. *Expert Rev Neurother*, 2010; **10**(2): 225-241.
74. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*, 1998; **31**(3): 780-786.

75. Sepe-Monti M, Pantano P, Vanacore N, De Carolis A, Bianchi V et al. Vascular risk factors and white matter hyperintensities in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand*, 2007; **115**(6): 419-424.
76. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*, 2004; **44**(5): 631-636.
77. Waldstein SR. The relation of hypertension to cognitive function. *Current Directions in Psychological Science*, 2003; **12**: 9-12.
78. Elias MF, D'Agostino RB, Elias PK, Wolf PA. Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure, and age: the Framingham Heart Study. *Exp Aging Res*, 1995; **21**(4): 369-391.
79. Pilgrim JA. Psychological aspects of high and low blood pressure. *Psychol Med*, 1994; **24**(1): 9-14.
80. Bajko Z, Szekeres CC, Kovacs KR, Csapo K, Molnar S et al. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension. *J Neurol Sci*, 2012; **317**(1-2): 112-116.
81. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med*, 1997; **6**(1): 43-49.
82. Paterniti S, Alperovitch A, Ducimetiere P, Dealberto MJ, Lepine JP et al. Anxiety but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med*, 1999; **61**(1): 77-83.
83. Schnall PL, Landsbergis PA, Baker D. Job strain and cardiovascular disease. *Annu Rev Public Health*, 1994; **15**: 381-411.
84. Shapiro D, Goldstein IB, Jamner LD. Effects of cynical hostility, anger out, anxiety, and defensiveness on ambulatory blood pressure in black and white college students. *Psychosom Med*, 1996; **58**(4): 354-364.
85. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry*, 1985; **142**(9): 1017-1031.
86. Berntson GG, Cacioppo JT. Heart rate variability: stress and psychiatric conditions. Megjelent: *Dynamic electrocardiography*, Szerkesztette: Malik MC, A.J. 2007; Blackwell Publishing. 57-64.

87. Friedman R, Schwartz JE, Schnall PL, Landsbergis PA, Pieper C et al. Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosom Med*, 2001; **63**(1): 19-31.
88. Illyés M, Böcskei R. Egyszerű, gyors, automatikus, nem-invazív módszer a vérnyomás, az artériás stiffness és más hemodinamikai paraméterek egyidejű mérésére. *Érbetegségek*, 2006; **8**(4): 113-121.
89. Dér H, Kerekes G, Veres K, Szomják E, Soltész P. Artéria brachialis flow-mediált vasodilatáció, carotis intima-media vastagság és augmentációs index (AIx) összehasonlító vizsgálata. *Érbetegségek*, 2006; **3**: 79-86.
90. Naschitz JE, Fefer F, Boyer S, Mazov I, Sabo E et al. Comparison of the 10-minute supine-30-minute tilt test with 24-hour ambulatory blood pressure for the diagnosis of diastolic systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1995; **76**(5): 366-369.
91. Matthews KA, Woodall KL, Allen MT. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension*, 1993; **22**(4): 479-485.
92. Tikkakoski AJ, Tahvanainen AM, Leskinen MH, Koskela JK, Haring A et al. Hemodynamic alterations in hypertensive patients at rest and during passive head-up tilt. *J Hypertens*, 2013; **31**(5): 906-915.
93. Lipsitz LA, Gagnon M, Vyas M, Iloputaife I, Kiely DK et al. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension*, 2005; **45**(2): 216-221.
94. Eames PJ, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Cerebral autoregulation indices are unimpaired by hypertension in middle aged and older people. *Am J Hypertens*, 2003; **16**(9 Pt 1): 746-753.
95. Blumenthal JA, Madden DJ, Pierce TW, Siegel WC, Appelbaum M. Hypertension affects neurobehavioral functioning. *Psychosom Med*, 1993; **55**(1): 44-50.
96. Waldstein SR, Katzel LI. Hypertension and cognitive function. Megjelent: *Neuropsychology of Cardiovascular Disease*, Szerkesztette: Waldstein SR, Elias MF. 2001; Lawrence Erlbaum Associates: Mahwah. 15–36.
97. Vetere G, Ripaldi L, Ais E, Korob G, Kes M et al. [Prevalence of anxiety disorders in patients with essential hypertension]. *Vertex*, 2007; **18**(71): 20-25.

98. Pall D, Settakis G, Katona E, Csiba L, Kakuk G et al. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study. *Cerebrovasc Dis*, 2003; **15**(3): 167-172.
99. Vladimirova-Kitova L, Terzieva D, Marinov B. Intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in asymptomatic subjects with newly detected severe hypercholesterolemia. *Echocardiography*, 2009; **26**(9): 1060-1068.
100. Li C, Engstrom G, Berglund G, Janzon L, Hedblad B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis*, 2008; **26**(3): 297-303.
101. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002; **20**(12): 2407-2414.
102. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002; **39**(6): 1005-1011.
103. Safar H, Mourad JJ, Safar M, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2002; **95**(12): 1215-1218.
104. Sekikawa A, Shin C, Curb JD, Barinas-Mitchell E, Masaki K et al. Aortic stiffness and calcification in men in a population-based international study. *Atherosclerosis*, 2012; **222**(2): 473-477.
105. Lemarie CA, Tharaux PL, Lehoux S. Extracellular matrix alterations in hypertensive vascular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*, 2010; **48**(3): 433-439.
106. Jiang L, Zhang J, Monticone RE, Telljohann R, Wu J et al. Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis. *Hypertension*, 2012; **60**(5): 1192-1199.
107. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N et al. Telmisartan improves morphologic and functional changes in both left ventricular myocardium and carotid arterial wall in patients with hypertension: assessment by tissue Doppler imaging and carotid ultrasonography. *Echocardiography*, 2010; **27**(7): 864-872.
108. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, Crimi E, de Nigris F et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly

- diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J*, 2008; **156**(6): 1154 e1151-1158.
109. Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, Takemitsu T, Itoh H. Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007; **49**(3): 161-166.
 110. Jekell A, Malmqvist K, Wallen NH, Mortsell D, Kahan T. Markers of inflammation, endothelial activation, and arterial stiffness in hypertensive heart disease and the effects of treatment: results from the SILVHIA study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013; **62**(6): 559-566.
 111. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, 2011; **77**(5): 461-468.
 112. Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Berger K, Ringelstein EB. How much does hypertension affect cognition?: explained variance in cross-sectional analysis of non-demented community-dwelling individuals in the SEARCH study. *J Neurol Sci*, 2009; **283**(1-2): 149–152.
 113. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005; **7**(10): 598-604.
 114. Frishman WH. Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data. *Heart Dis*, 2002; **4**(6): 380-386.
 115. Gupta R, Solanki RK, Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry*, 2008; **9**(1): 43-50.
 116. Waldstein SR. Hypertension and neuropsychological function: a lifespan perspective. *Exp Aging Res*, 1995; **21**(4): 321-352.
 117. Fredrikson M, Matthews KA. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Annals of Behaviorul Medicine*, 1990; **12**: 30–39.
 118. Waldstein SR, Manuck SB, Ryan CM, Muldoon MF. Neuropsychological correlates of hypertension: review and methodologic considerations. *Psychol Bull*, 1991; **110**(3): 451-468.

119. Park SH, Kim JH, Choi KH, Jang YJ, Bae SS et al. Hypercholesterolemia accelerates amyloid beta-induced cognitive deficits. *Int J Mol Med*, 2013; **31**(3): 577-582.
120. Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, Capurso C, Santamato A et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2010; **9**(4): 399-417.
121. Hajjar I, Hart M, Chen YL, Mack W, Novak V et al. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*, 2013; **61**(2): 194-201.
122. Miller RE, Shapiro AP, King HE, Ginchereau EH, Hosutt JA. Effect of antihypertensive treatment on the behavioral consequences of elevated blood pressure. *Hypertension*, 1984; **6**(2 Pt 1): 202-208.
123. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L, Goch JH, Nadhazi Z et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens*, 2008; **26**(8): 1642-1650.
124. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*, 2013; **31**(6): 1073-1082.

9. 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

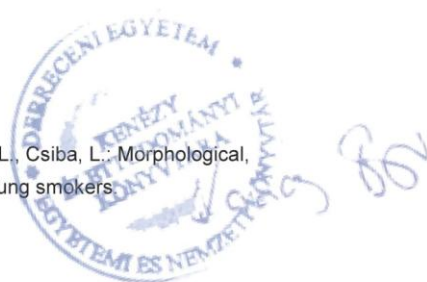


Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu



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>





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



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.



10. Tárgyszavak

Hipertónia

Hiperlipidémia

Vaszkuláris reaktivitás

Billenőasztal vizsgálat

Intima-media vastagság

Artériás stiffness

Kognitív funkció

Neuropszichológiai teljesítmény

Szorongás

Keywords

Hypertension

Hyperlipidemia

Vascular reactivity

Head-up tilt table test

Intima-media thickness

Arterial stiffness

Cognitive function

Neuropsychological performance

Anxiety

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Csiba László Professzor Úrnak a lehetőségért, hogy bekapcsolódhattam a Neurológiai Klinikán zajló kutatómunkába. Hálával tartozom azért, amiért bevezetett a tudományos tevékenység folyamatába, tanácsaiért, útbaigazításaiért, továbbá a munkám során elérem táruló lehetőségekért.

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 Dr. Soltész Pál Tanár Úrnak a tanulmányunkba bevont betegekért, valamint munkám során nyújtott segítségéért, útmutatásáért.

A kontroll személyek toborzásáért továbbá köszönettel tartozom Burai 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.

12. Függelék

A függelék az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények különlenyomatait tartalmazza: