

AZ ARTÉRIÁS PULZUSHULLÁM NON-INVAZÍV OSZCILLOMETRIÁS VIZSGÁLATA GYERMEKEKBEN ÉS SERDÜLŐKBEN

PhD tézis

Dr. Hidvégi Erzsébet Valéria



Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szívgyógyászati Klinika
Pécs

2013.

AZ ARTÉRIÁS PULZUSHULLÁM NON-INVAZÍV OSZCILLOMETRIÁS VIZSGÁLATA GYERMEKEKBEN ÉS SERDÜLŐKBEN

PhD tézis

Dr. Hidvégi Erzsébet Valéria

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Koller Ákos, az MTA Doktora

Témavezetők: Dr. Cziráki Attila, PhD

Dr. Illyés Miklós, PhD

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Szívgyógyászati Klinika

Pécs

2013.

1. BEVEZETÉS

Az artériás érfali funkció non-invazív vizsgálatát egyre szélesebb körben alkalmazzák a felnőtt populációban az egyéni szív- érrendszeri betegségekre vonatkozó kockázatbecslés folyamatában, valamint a célszerv károsodások felmérésében. Egyre emelkedik azon közlemények száma, melyek igazolják az artériás érfali funkció károsodását különböző gyermekkori kórképekben is. Sajnos, napjainkig kevés tanulmányban kisszámú egészséges gyermek- és serdülőkorú egyénről közöltek artériás érfali funkciós referencia értékeket, mert az eddig rendelkezésre álló non-invazív vizsgáló módszerek csak korlátozottan alkalmazhatók a gyermekpopulációban. Vizsgálatunk célja az artériás érfali funkció referencia értékeinek meghatározása nagylétszámú egészséges, életkori eloszlás tekintetében jól kiegyensúlyozott populációban egy újonnan kifejlesztett, non-invazív, oklúzív-oszcillometriás elven működő, invazív módon is validált műszerrel (Arteriográf®, TensioMed Kft., Budapest), mely kis mérete miatt hordozható, könnyen kezelhető, a mérési folyamat teljesen automatizált, így felhasználó-független, a mérés gyors és fájdalomtalan. Ezek a tulajdonságok teszik lehetővé a mérések kivitelezését még kisgyermekes esetében is (<6 év), és teszik alkalmassá az eszközt a mindennapi klinikai gyakorlatban való használatra is.

2. CÉLKITŰZÉSEK

a./ Az aorta pulzushullámterjedési sebesség (aortic pulse wave velocity; PWV_{ao}) referencia értékeinek meghatározása egészséges, normális testsúlyú és normális vérnyomású 3-18 éves populációban, az életkorral összefüggő változások élettani okainak elemzése.

b./ Az aorta augmentációs index (aortic augmentation index; Aix_{ao}), valamint az azzal egyidőben mért szisztolés pulzushullám visszatérési idő (return time, RT) referencia értékeinek meghatározása a vizsgált populációban, bizonyítani a testmagasság meghatározó szerepét az Aix_{ao} életkorral összefüggő változásaiban.

c./ Meghatározni ugyanezen populáció centrális szisztolés vérnyomásának (aortic systolic blood pressure; SBP_{ao}) referencia értékeit, összehasonlítani azt a szimultán mért perifériás szisztolés vérnyomás (brachial systolic blood pressure; SBP_{brach}) értékeivel, elemezni az életkorral összefüggő változások hátterét.

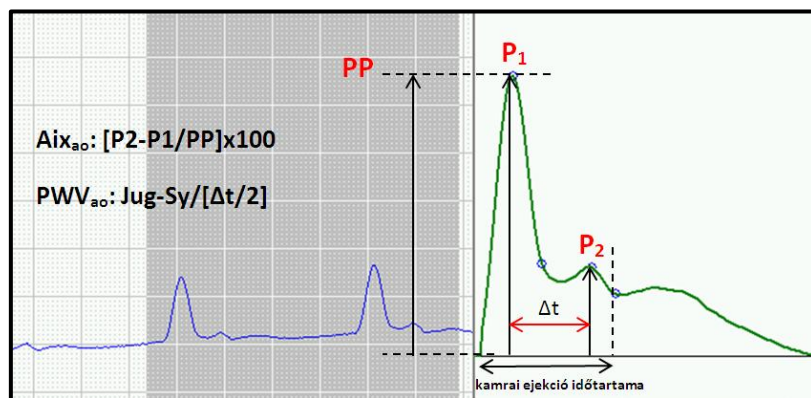
d./ Fiatalkori magasvérnyomás betegségben (juvenile essential hypertension, JEH) szenvedő gyermekek és serdülők centrális és perifériás szisztolés vérnyomásának összehasonlító vizsgálata egészséges egyénékével.

3. VIZSGÁLT EGYÉNEK, BETEGEK ÉS MÓDSZER

A vizsgálatba 3.374 egészséges egyént (1.802 fiú, 1.572 lány, életkor: 3-18 év) vontunk be, akik semmiféle orvosi kezelés alatt nem álltak, nem szedtek gyógyszert. Testtömeg indexük, szisztolés és diasztolés vérnyomás értékük - az alkalmazott idevágó módszertani ajánlások szerint - a korra- és nemre vonatkoztatott 3 és 97 percentilis érték között volt. A mérések magyarországi óvodákban, általános-, és középiskolákban történtek.

A fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegek csoportjában 217 (173 fiú, kor: $15,1 \pm 2,2$ év, hossz: $174,4 \pm 12,8$ cm, súly: $83,1 \pm 20,4$ kg; 44 lány, kor: $14,3 \pm 2,7$ év, hossz: $163,3 \pm 13,3$ cm, súly: $81,6 \pm 20,8$ kg) páciens, valamint a korban és nemből hozzájuk rendelt 217 egészséges kontrollként szolgáló egyén (173 fiú, $15,1 \pm 2,2$ év, hossz: $169,4 \pm 13,8$ cm, súly: $57,9 \pm 13,4$ kg; 44 lány, kor: $14,3 \pm 2,7$ év, hossz: $160,3 \pm 12,4$ cm, súly: $52,2 \pm 13,8$ kg) adatai szerepelnek.

Az artériás funkciós paraméterek mérése Arteriográffal történt. A mérési folyamat gyakorlatilag nem különbözik egy standard digitális vérnyomásméréstől. A módszer a következő élettani jelenségen alapul: a bal kamrai ejekció eredményeként az aorta ascendensben kialakuló elsődleges szisztolés pulzusnyomás hullám (P_1) végighaladva az aortán elsősorban az aorta bifurcatio magasságából visszaverődve másodlagos, vagy visszavert hullám (P_2) formájában még a szisztole ideje alatt megjelenik az aorta gyökben, s "rárakódik", augmentálódik az elsődleges, vagy primer hullámra (1. ábra). Ha a brachialis artériát okkludáljuk az aktuális szisztolés vérnyomás értékét 35-40 Hgmm-rel meghaladó mandzsetta nyomással, akkor a fentebb említett két pulzusnyomás hullám csúcspont (P_1 , P_2) könnyen detektálható, megkülönböztethető és regisztrálható. A két csúcs megjelenése között eltelt idő (Δt) azonos a pulzusnyomás hullámnak az aorta gyöktől az aorta bifurcatióig, illetve az aorta bifurcatiótól az aorta gyökig történő "utazásának" idejével. A jugulum és az os pubis felső szélé közötti távolságot megmérve (jugulum-symphysis távolság [Jug-Sy]) – mely távolság nagyon jó korrelációt mutat a valódi aorta hosszal -, majd elosztva a fenti időtartam felével, az aorta pulzushullámterjedési sebesség kiszámítható: $PWV_{ao} = \text{Jug-Sy} / [\Delta t / 2]$. Az aorta augmentációs index (Aix_{ao}) a $[P_2 - P_1 / PP] \times 100$ képlet alapján kalkulálható. Az aortás pulzusnyomás (PP) a legnagyobb pulzushullám amplitúdójával egyező, a centrális szisztolés nyomás (SBP_{ao}) az artériás középnyomás és az aortás pulzusnyomás együttes értéke.



1. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbe. P_1 ; primer hullám amplitúdója, P_2 ; szekunder hullám amplitúdója, PP; pulzusnyomás, Aix_{ao} ; aorta augmentációs index, PWV_{ao} ; aorta pulzushullámterjedési sebesség, Jug-Sy; jugulum-symphysis távolság, Δt ; visszatérési idő.

A méréseket kényelmes, háton fekvő pozícióban végeztük 2-3 perces pihenést követően. A fiatalkori magasvérnyomás betegség diagnózisát az módszertani ajánlás szerint lege artis állítottuk fel.

Az adatokat átlagukkal és szórásukkal jellemezve adjuk meg. A statisztikai analízist Student-féle független 2 mintás t-próbával végeztük, statisztikailag szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízis SPSS 15.0 programmal történt (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). A PWV_{ao} , Aix_{ao} , RT, SBP_{ao} , SBP_{brach} percentilis értékeit LMS-módszerrel határoztuk meg, melyhez az "LMS Chartmaker" számítógépes programot alkalmaztuk.

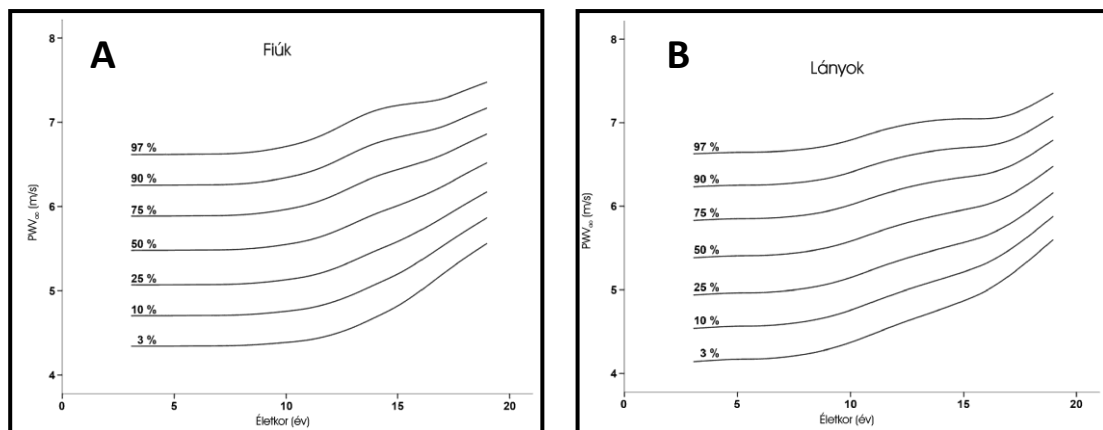
Az artériás funkciós paraméterek (PWV_{ao} , Aix_{ao} , SBP_{ao} , stb...) és az egyéb változók oki kapcsolatának elemzésekor a multivariációs lineáris regressziós analízist az életkor, az antropometriai és a haemodinamikai jellemzők között fennálló nagyfokú multiko-linearitás miatt nem alkalmazhattuk, helyette grafikus elemzést végeztünk.

4. EREDMÉNYEK

A vizsgált populáció az életkori eloszlás tekintetében jól kiegyensúlyozott volt mind a fiúk, mind a lányok esetében. A vizsgált egyének 15%-a nagyon fiatal (3-6 év). A fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegek szignifikánsan magasabbak, nehezebbek voltak a korban és nemből hozzájuk rendelt kontroll egyénekéhez képest.

a./ A PWV_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

A 3-18. életév közötti átlagos PWV_{ao} emelkedés mértéke durván 1 m/s volt mindkét nemből, fiúk esetében $5,5 \pm 0,6$ m/s-ról $6,5 \pm 0,5$ m/s-ra, míg a lányok esetében $5,6 \pm 0,6$ m/s-ról $6,4 \pm 0,5$ m/s-ra nőtt annak értéke. A fiúk és lányok PWV_{ao} értékeinek életévenkénti összehasonlításakor statisztikailag értékelhető különbséget csak a 14 éves és 16 éves korosztály esetében találtunk. Ezeket a különbségeket azonban (mindössze 0,1, illetve 0,2 m/s) klinikailag elhanyagolhatónak tartjuk. A fiúk és lányok PWV_{ao} 3.-97. percentilis görbéit az 2. ábra mutatja.

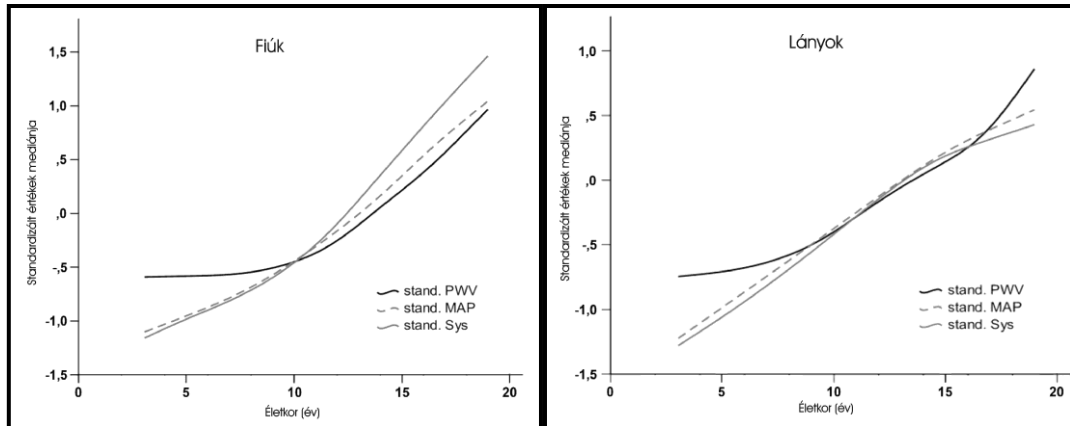


2. ábra

PWV_{ao} 3-97 percentilis görbéi az életkor függvényében fiúk (A) és lányok (B) esetében.

A fiúk és lányok medián (50. percentilis) PWV_{ao} görbéjének vizsgálatakor látjuk, hogy az életkor előrehaladásával történő PWV_{ao} emelkedés nem egyenletes, értékei egyik nemből sem változnak lényegesen a 3. életév és a pubertás kezdete között (mely a lányoknál korábban jelentkezik), míg azt követően jelentős emelkedést látunk mindkét nemnél.

A PWV_{ao} és a brachialis (SBP_{brach}), valamint az artériás középnyomás (MAP) standardizált mediánjainak életkorral összefüggő változásait elemezve azt találtuk, hogy gyermekkorban a MAP és SBP_{brach} folyamatos emelkedése mellett a PWV_{ao} lényegében változatlan, míg a serdülőkor kezdete után valamennyi vizsgált paraméter egymással arányos és egyenletes emelkedést mutat.



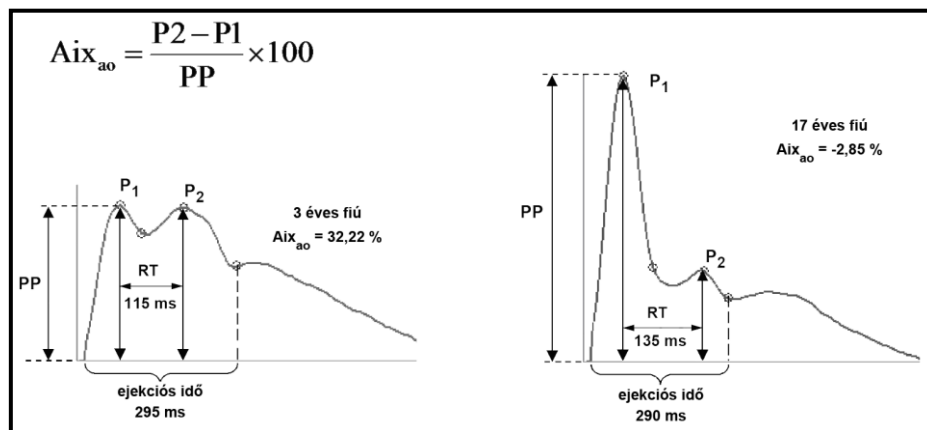
3. ábra

A PWV_{ao}, SBP_{brach}, MAP standardizált mediánjai az életkor függvényében fiúk (A) és lányok (B) esetében.

b./ Az Aix_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

Ismertes, hogy kisgyermekekben az aorta augmentációs index (Aix_{ao}) a felnőttekben különböző kórképekben látott emelkedett értékhez hasonlóan magas. Ez a hipotézis azonban eddig közvetlenül még nem nyert bizonyítást, mert a korábbi tanulmányokban a szerzők csak az Aix_{ao}-t és a testmagasságot mérték, de nem vizsgálták – vagy nem közölték – egyidejűleg a szisztolés hullámreflexió idejét (return time, RT), amelynek életkorral és testmérettel összefüggő változása bizonyítaná a fenti teóriát. Abban az esetben, ha az RT kora gyermekkorban sokkal rövidebb, mint a serdülőkor végén - amely időpontok között a gyermekek magassága több mint egy méterrel lesz nagyobb -, továbbá ha az RT arányosan emelkedik a testmagasság növekedésével, bizonyítottnak tekinthetjük a testmagasság, azaz az aorta hossz növekedésének meghatározó szerepét az Aix_{ao} élettani csökkenésében.

Az Aix_{ao} és az RT életkori változását a 3. ábra szemlélteti, amelyen látható, hogy igen markáns különbség van a kisgyermekkorban, illetve a serdülőkorban mért Aix_{ao} között. A reflektált, szekunder systolés hullám amplitúdója nagymértékben csökken a serdülőkorra a kisgyermekkori állapothoz viszonyítva, a RT viszont kisgyermekkorban jóval rövidebb, mint serdülőkorban.



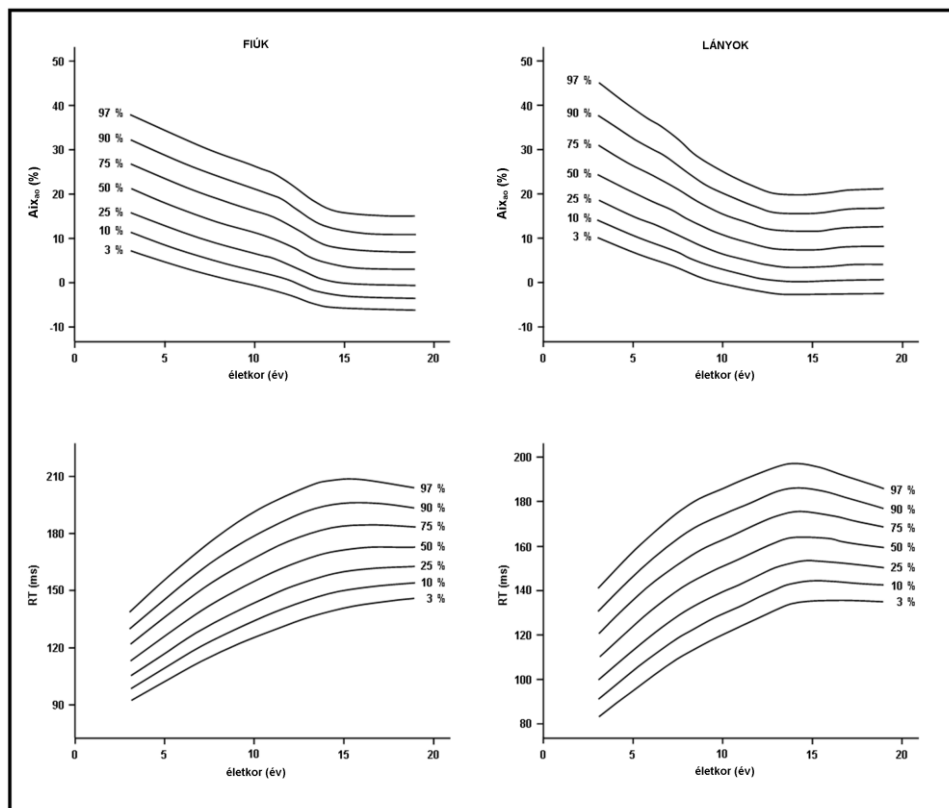
3. ábra

Arterigráf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbék 3 éves (bal oldali), és 17 éves (jobb oldali) fiú esetében.

A fentiekben leírt jelenség kimutatható volt a populációs életkori átlagértékek alapján is, hiszen az Aix_{a0} a fiúk esetében $18,6 \pm 8,7$ százalékról $4,7 \pm 4,3$ százalékra, lányok esetében $20,6 \pm 11,7$ százalékról $8,3 \pm 5,0$ százalékra csökkent. A két nem átlagértékei között tendenciózus különbséget a 14. évtől kezdve észleltünk, amikor is a lányok esetében a fiúkéhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb volt az Aix_{a0} .

Az Aix_{a0} -hoz hasonló markáns változás volt megfigyelhető az RT esetében is, amely a 3 éves korban észlelt $114,4 \pm 17,1$ msec-ről 18 éves korra $166,3 \pm 20,7$ msec-ra nőtt fiúk esetében, míg a 3 éves korban észlelt $106,2 \pm 21,3$ msec-ről a 18. életévre $158,2 \pm 15,8$ msec-ra nőtt lányok esetében (14. táblázat). A nemek között szignifikáns differencia a 15. életévtől kezdve volt megfigyelhető, az RT a fiúk esetében volt magasabb.

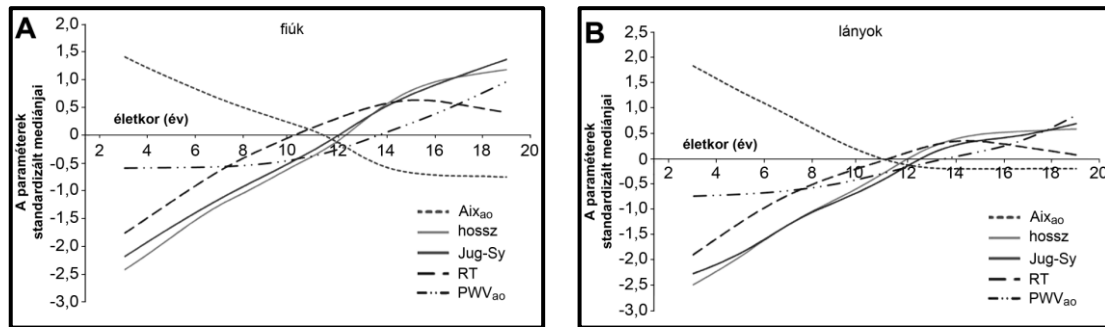
Az Aix_{a0} és az RT percentilis görbéit a 4. ábra mutatja. Látható, hogy az életkor előrehaladtával az Aix_{a0} értéke fokozatosan csökkent mindkét nemben, de ennek a csökkenésnek a mértéke jelentősen lelassul a pubertás kezdetekor. Ugyanez észlelhető (természetesen fordított előjellel) a RT vonatkozásában, azaz az RT növekedésének üteme igen jelentősen lelassul, gyakorlatilag megszűnik a pubertás kezdete után.



4. ábra

Aix_{a0} (felső grafikonok) és RT (alsó grafikonok) 3-97 percentilis görbéi az életkor függvényében fiúk (bal oldali grafikonok) és lányok (jobb oldali grafikonok) esetében. Aix_{a0} ; aorta augmentációs index, RT; return time

Az Aix_{ao} , az RT, a PWV_{ao} , valamint az egyéb változók (életkor, testmagasság, jugulum-symphysis távolság) oki kapcsolatának grafikus elemzését mutatja az 5. ábra.



5. ábra

A standardizált medián Aix_{ao} , testmagasság, Jug-Sy, RT, PWV_{ao} értékek életkorral összefüggő változása fiúk (A), és lányok (B) esetén. Aix_{ao} : aorta augmentációs index, Jug-Sy; jugulum-symphysis távolság, RT; return time, PWV_{ao} : aorta pulzushullámterjedési sebesség.

Látható, hogy a PWV_{ao} értéke változatlan a pubertáskor kezdetéig, így az RT növekedését, a következményes Aix_{ao} csökkenést a testmagasság növekedése okozza. A serdülőkor kezdete után – bár a testmagasság tovább nő, azonban a PWV_{ao} is emelkedik, így az RT növekedés, Aix_{ao} csökkenés lelassul. Így bizonyítottnak tekinthetjük, hogy kisgyermekekben az emelkedett Aix_{ao} hátterében az alacsony testmagasság (rövid aorta hossz), nem pedig a kórosan emelkedett aortás falmervség áll.

c./ A centrális és perifériás szisztolés vérnyomás vizsgálata egészséges populációban és fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegeknél

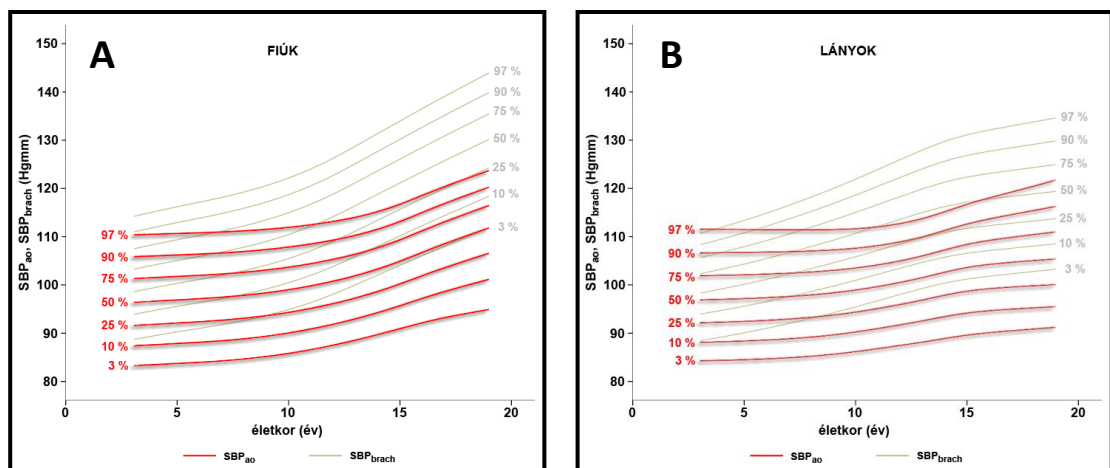
Az SBP_{ao} a fiúk esetében 3 és 18 éves kor között $96,8 \pm 7,1$ Hgmm-ről $110,1 \pm 7,3$ Hgmm-re, a lányoknál $97,5 \pm 7,8$ Hgmm-ről $105,0 \pm 7,5$ Hgmm-re emelkedett, míg az SBP_{brach} a fiúknál $103,0 \pm 5,5$ Hgmm-ről $128,2 \pm 8,3$ Hgmm-re, a lányok esetében $102,5 \pm 5,1$ Hgmm-ről $118,8 \pm 8,6$ Hgmm-re nőtt.

A fiúk esetében mind az SBP_{brach} , mind az SBP_{ao} tekintetében nagyobb mértékű az emelkedés, mint a lányoknál, hiszen az életkori átlagok alapján az SBP_{brach} 25,2 Hgmm-t, míg az SBP_{ao} 13,3 Hgmm-t emelkedett abszolút értékben ($p < 0,001$) a fiúknál, míg a lányoknál az SBP_{brach} 15,3 Hgmm-t, és az SBP_{ao} csupán 8,0 Hgmm-t emelkedett ($p < 0,001$).

A két nem között statisztikailag értékelhető különbséget SBP_{brach} tekintetében a 13. életévtől, míg az SBP_{ao} tekintetében a 16. életévtől észleltünk, mindkét esetben a lányok vérnyomás értékei az alacsonyabbak.

Az SBP_{ao} és az ezzel párhuzamosan mért SBP_{brach} életkor függvényében ábrázolt 3-97-es percentilis görbéit a 6. ábra mutatja. Figyelemre méltó, hogy sem a perifériás, sem a centrális szisztolés vérnyomás emelkedése nem lineáris egyik nemben sem.

A SBP_{ao} a fiúk esetében alig változik a 3-10 éves kor között, mely kor után annak emelkedése egyenesnek tűnik. A lányoknál az SBP_{ao} előbb leírt stagnáló periódusa valamivel tovább tart (11 év), mint a fiúknál, és a 15. életévtől – ellentétben a fiúknál látható folyamatos emelkedéssel - lényegében már nem változik.



6. ábra

A centrális (SBP_{ao}) (piros vonal) és perifériás (SBP_{brach}) (szürke vonal) szisztolés vérnyomás 3-97 percentilis értékei az életkor függvényében fiúk (A) és lányok (B) esetében.

A fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő fiúk és lányok perifériás és centrális vérnyomásának, valamint a hozzájuk korban és nemből hozzárendelt kontroll egyének adatait mutatja a 1. táblázat.

1. táblázat Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás átlagértékei JEH betegek és egészséges kontrollok esetében

	FIÚK			LÁNYOK		
	JEH	kontroll	Student t-próba	JEH	kontroll	Student t-próba
n (fő)	173	173	-	44	44	-
SBP_{brach} (Hgmm)	147,79 ± 12,11	121,72 ± 8,84	p < 0,001	147,32 ± 15,00	117,95 ± 6,99	p < 0,001
SBP_{ao} (Hgmm)	127,84 ± 10,43	106,12 ± 7,27	p < 0,001	129,38 ± 14,36	104,59 ± 6,36	p < 0,001

JEH; juvenilis esszenciális hipertónia, SBP_{brach} ; perifériás szisztolés vérnyomás, SBP_{ao} ; centrális szisztolés vérnyomás.

Mind a hipertóniás fiúknak, mind a hipertóniás lányoknak magasabb mind a perifériás, mind a centrális szisztolés vérnyomása a kontroll egyénekéhez képest.

5. MEGBESZÉLÉS

Először alkalmaztuk az újonnan kifejlesztett non-invazív oklúzív-oszcillometriás vizsgálati módszert (Arteriográf) gyermekek és serdülők artériás funkciós paramétereinek mérésére. Vizsgálatunk legnagyobb értékének azt tartjuk, hogy e módszer alkalmazásával rövid idő alatt képesek voltunk a napjainkig valaha is közölt legnagyobb adatbázist létrehozni az artériás funkció (PWV_{ao} , Aix_{ao} , RT, SBP_{ao} , SBP_{brach}) referencia értékeire vonatkozóan.

Ez egy gyors és fájdalom nélküli mérési módszer, ezért még a legfiatalabb kisgyermekek is jól tolerálják. Az eszköz kisméretű, hordozható, így könnyen kitelepülhettünk óvodákba,

iskolákba a mérések elvégzése céljából. Mindemellett a vizsgálati folyamat teljesen automatizált, vizsgálófüggetlen. Tapasztalataink alapján a technológia alkalmas a mindennapi gyermekgyógyászati gyakorlatban való széleskörű alkalmazásra is.

a./ A PWV_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

Az átlagos PWV_{ao} értékek növekedése a vizsgált életkori szakaszban a két nemben gyakorlatilag egyforma volt, csak biológiailag jelentéktelen különbséget észleltünk. Mindez arra utal, hogy ebben az életkori periódusban nincs jelentős különbség az aortafal szerkezetében a két nem között.

A PWV_{ao} referencia értékei az életkor előrehaladtával nem egyenletesen emelkednek: 3 éves kor és a pubertás kezdete között az átlagos PWV_{ao} értékek gyakorlatilag változatlanok mindkét nemben. A PWV_{ao} emelkedés kezdetének időpontja a két nemben eltérő (fiúk: 12,1 év, lányok: 10,4 év).

Figyelemreméltó, hogy míg gyermekkorban a PWV_{ao} gyakorlatilag nem változik, a vérnyomás – mind a MAP, mind az SBP_{brach} – egyenletesen emelkedik. Ez a tény különböző élettani kérdéseket vet fel. Feltételezhetjük, hogy ebben a nagyon fiatal életkorban az aortafal annyira rugalmas, hogy a vérnyomás emelkedése nem okoz következményes aortafal feszülést, illetve azt is, hogy a későbbi, 10-18 éves kor közötti periódusban az aorta fokozatosan elveszti ezt a rugalmas tulajdonságát – hiszen a standardizált PWV_{ao}, a MAP és a SBP_{brach} értékek ebben az időszakban gyakorlatilag egyformán emelkednek. Ennek az elméletnek az igazolásához azonban további, speciálisan ennek a kérdésnek a bizonyítására megtervezett vizsgálatra lenne szükség.

Több szerző bizonyította, hogy már nagyon korai életkorban változik az aortafal szerkezete, illetve biokémiai összetétele, mely azt eredményezheti, hogy az életkor előrehaladtával az aortafal fokozatosan elveszti elasztikus tulajdonságait.

Lehetséges, hogy a 3-8 éves kor között egyenletesen emelkedő vérnyomás folyamatosan emelkedő oldalirányú feszülést okoz az aortafalban. Így 10-12 éves kor körül, illetve a későbbi életkorban ezt a feszülést az aortafal már nem tudja úgy kompenzálni, mint korábban, így az aortafal fokozottabb feszülése elkerülhetetlen lesz, a PWV_{ao} értékek emelkednek.

Annak megválaszolása, hogy egy egyénen belül a PWV_{ao} hirtelen emelkedése (pl. pár éven belül 25-ről 90 percentilisére) lehet-e prediktora a szív- érrendszeri morbiditásnak, mortalitásnak, további, elsősorban longitudinális vizsgálatokat igényel.

b./ Az Aix_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

Elsőként közöljük az Aix_{ao}, valamint az Aix_{ao}-val egyidőben mért systolés hullámreflexiók idő (RT) 3-97 percentilis értékeit. A nemekre vonatkozó adatbázisok létrehozása lehetőséget adott a nemek közötti eltérések felismerésére, nevezetesen, hogy az Aix_{ao} 14 éves kortól szignifikánsan magasabb lányokban, mint fiúkban és ez a differencia még kifejezettebbé válik a későbbi életévekben.

Az RT ismeretében bizonyítanai tudtuk a bevezetésben felvázolt hipotézisünket, miszerint a serdülőkorig észlelt lineáris testmagasság (Jug-Sy) növekedésével szinkronban ugyancsak lineárisan és arányosan növekszik az RT, és csökken az Aix_{ao}. Az Aix_{ao} változását tehát a fentiek alapján az okozza, hogy a folyamatosan növekvő RT miatt a reflektált késői szisztolés hullám az első szisztolés hullám leszálló ágának egyre alacsonyabb pontján augmentálódik, így az Aix_{ao} ennek megfelelően csökken. Új felismerés, hogy a serdülőkor kezdetét követően -

bár a testmagasság (és ezzel együtt a Jug-Sy távolság) folyamatosan és lineárisan növekszik -, ezt azonban az RT és Aix_{ao} változás trendje nem követi, ezen paraméterek változása gyakorlatilag megáll.

Méréseink egyedülállóak abban a tekintetben is, hogy rendelkezünk a szimultán mért PWV_{ao} értékekkel, melynek életkori trendje mindkét nemben változatlan a serdükor kezdetéig. Ez azt jelenti, hogy az aortás pulzushullám állandó sebességgel terjed a gyermekkorban, majd a pubertás kezdetét követően mindkét nemben emelkedő tendenciát mutat.

A serdülőkorig változatlan PWV_{ao} arra utal, hogy a RT növekedése, következésképpen az Aix_{ao} a fentiekben leírt okok miatt bekövetkező arányos csökkenése csak és kizárólag a gyermek magasságának növekedésével arányos aorta hossz növekedése miatt jön létre. A pubertás kezdete után észlelt változások, azaz a testmagasság (Jug-Sy) folyamatos egyenletesen emelkedő trendjéhez viszonyítottan kisebb mértékű - sőt ellapuló - RT növekedés a PWV_{ao} emelkedésének a következménye.

A vizsgált jelenség (alacsony kisgyermek - magas Aix_{ao} ; magas serdülő - alacsony Aix_{ao}) élettani jelentőségét tekintve elképzelhető, hogy az újszülött, csecsemő, kisdudorban perzisztáló kifejezetten emelkedett Aix_{ao} a szív bal kamráját fokozott munkavégzésre készíti, így a bal kamrai izomtömeg növekedésének, a bal kamrai teljesítmény fokozásának triggere lehet.

c./ A centrális és perifériás szisztolés vérnyomás vizsgálata egészséges populációban és fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegekben

Ez az első vizsgálat, mely leírja a centrális szisztolés vérnyomás nemekre vonatkoztatott referencia értékeit és viszonyát a szimultán mért perifériás szisztolés vérnyomáshoz 3-18 éves korú egészséges populációban.

A centrális szisztolés vérnyomás átlagos értékeinek növekedése a 3. és 15. életév között a két nemben gyakorlatilag nem különbözött, a 16. életévben volt tapasztalható először szignifikáns különbség a nemek között (lányoké alacsonyabb), mely ezt követően is fennállt: míg a lányok átlagos centrális szisztolés vérnyomása lényegében változatlan volt a 15-18. életév közötti időszakban, addig a fiúk folyamatosan emelkedett. Miután a centrális szisztolés vérnyomás meghatározó tényezője a perctérfogat, valamint a PWV_{ao} által jellemezhető aorta falmerevség (stiffness), úgy tűnik, a két nemben nincs jelentős különbség a serdülő korig sem a perctérfogat, sem pedig az aortafal szerkezetének tekintetében. Az ezt követő időszakban a fiúk magasabbak, arányosan nehezebbek, mint a lányok, így feltételezésünk szerint a nagyobb testtömeg igényeinek kielégítését szolgáló megnövekedett perctérfogat okozhatja a fentiekben ismertetett nemek közötti különbséget.

Vizsgálatunk egyedülálló abban a tekintetben is, hogy szimultán mérésrel elsőként határoztuk meg - nemekre vonatkoztatva is - a centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egymáshoz való viszonyát. Az SBP_{brach} értékek mind a fiúk, mind a lányok esetében magasabbak az egész vizsgálati periódusban, mint az SBP_{ao} értékek, és előbbiek emelkedése az életkor előrehaladtával jelentősebb, és egyenletes.

Munkánk egyik legérdekesebb és legértékesebb felfedezésének azt tartjuk, hogy megismertük az SBP_{ao} és SBP_{brach} egymáshoz való viszonyát a fiatalkori esszenciális magasvérnyomás betegségben szenvedő serdülők esetében, nevezetesen, hogy - míg a hagyományos felkaros mandzsettás vérnyomásmérés során emelkedett szisztolés vérnyomást mérünk -, a szimultán mért, és a szív-érrendszeri megbetegedések és halálozás szempontjából meghatározó szerepet játszó centrális szisztolés vérnyomás ebben az életkorban mindkét nemben a korra és nemre vonatkoztatott normális tartományban van.

Jelen doktori értekezés olyan élettani jelenségek (artériás funkciós paraméterek, így PWV_{ao} , Aix_{ao} , SBP_{ao} változása a gyermekek és serdülők növekedése során) részletes leírását adja, melyekről elenyésző számú adat ugyan napjainkig is ismert volt, azonban nemekre vonatkoztatott percentilis adatok készítéséhez ezek elégtelenek voltak.

Az artériás funkció életkorral összefüggő élettani változásainak elemzése során kiderült, hogy a megfigyelt jelenségek magyarázatára számos esetben nem találtunk irodalmi adatokat. Remélhetően az általunk leírt élettani jelenségek ismeretében új kutatások indulnak majd a fenti kérdések megválaszolására.

Ugyanakkor a közölt referencia értékek lehetőséget adnak a kutatók és klinikusok számára a gyermek- és serdülő korban károsodott artériás funkcióval járó különböző kórképek kórélettani hátterének feltárására.

6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEGZÉSE

1. Első ízben alkalmaztuk az artériás funkció mérésére újonnan kifejlesztett és validált non-invazív, oklúzív-oszcillometriás mérési módszert (Arteriográf) gyermekekben és serdülőkben.
2. Létrehoztuk és közöltük az eddigi legnagyobb PWV_{ao} referencia adatbázist. Elsőként írtuk le a PWV_{ao} referencia értékek életkorral összefüggő változásainak jellemzőit, nevezetesen azt, hogy a PWV_{ao} nagyon fiatal életkorban a fokozatosan növekvő vérnyomás ellenére gyakorlatilag változatlan marad, míg a serdülőkorban a PWV_{ao} értékek a vérnyomás emelkedésével arányosan együtt emelkednek.
3. Létrehoztuk az eddigi legnagyobb Aix_{ao} – és az ezzel párhuzamosan mérhető - hullámvisszaverődési idő (RT) referencia adatbázisokat. Elsőként bizonyítottuk, hogy az Aix_{ao} érték kialakulásában a testmagasság (aorta hossz) játszik meghatározó szerepet. Gyermekekben a reflektált hullám az alacsonyabb testmagasság, rövidebb aorta hossz miatt tér vissza korábban az aorta gyökbe, nem pedig a rigidebb, merevebb aortafal miatt.
4. Elsőként írtuk le a centrális (aorta) szisztolés vérnyomás referencia értékeit és azok viszonyát a szimultán mért perifériás szisztolés vérnyomáshoz 3-18 éves egészséges populációban. Elsőként közöltük, hogy a centrális szisztolés vérnyomás a kisgyermek-, gyermekkorban lényegében változatlan, majd a serdülőkor kezdetén jelentős emelkedést mutat, mely emelkedés fiúk esetében a 18. életévig tart, lányokban a 15 életévtől kezdve megáll.
5. Elsőként közöltünk jelentős létszámú fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegekben szimultán mért perifériás és centrális szisztolés vérnyomás adatokat, bizonyítva, hogy e betegek centrális szisztolés vérnyomása – hasonlóan az egészséges kontrollokhoz – lényegesen alacsonyabb, mint a perifériás.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm prof. dr. KOLLER ÁKOS-nak, az MTA doktorának, hogy kutatómunkámat az általa vezetett Ph.D. program keretei között végezhettem.

Hálásan köszönöm dr. CZIRÁKI ATTILA Tanár Úr segítségét, aki útmutatásával, hasznos tanácsaival segítette munkámat a kutatás, az eredmények közzétevése, az értekezés megírása során.

Hálás köszönettel tartozom dr. ILLYÉS MIKLÓS-nak, aki megismertetett az általa feltalált műszerrel, az Arteriográffal, bevezetett az artériák működésének élettanába, biztatott a Ph.D. fokozat megszerzésére, megtanított a tudományos kutatás, az adatfeldolgozás, a közzétevése alapjaira. Példaképemnek tekintem őszinte, nyílt személyisége, rendkívüli tárgyi tudása, mindenre nyitott elméje, a munkában megkövetelt igényessége, precizitása miatt.

Köszönöm MOLNÁR FERENC mérnök, statisztikusnak, hogy elvégezte adataink statisztikai elemzését, - miközben igyekezett megvilágítani a különböző statisztikai eljárások hátterét. Örülök, hogy számos alkalommal hallhattam mérnöki álláspontot tükröző véleményét egy-egy keringésélettani kérdés megvitatása során.

Köszönöm HUBERT JÁNOS-nak, JÁKLI GYÖRGYI-nek, KELEMEN ILONÁ-nak, KLEMENCZ HAJNALKÁ-nak az adatgyűjtésben, ÉRSEK GÁBOR-nak az adatfeldolgozásban nyújtott szíves segítségét.

Köszönöm családom valamennyi tagjának, hogy biztattak, támogattak, minden segítséget megadtak számomra a Ph.D. képzés ideje alatt.

A tanulmány az OTKA 78480. számú támogatásával készült.