

**AZ ARTÉRIÁS PULZUSHULLÁM NON-INVAZÍV OSZCILLOMETRIÁS  
VIZSGÁLATA EGÉSZSÉGES EGYÉNEKEN, VALAMINT COPD-S BETEGEKEN**

**Ph.D. Tézis**

**Dr. Böcskei Renáta Marietta**

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, az MTA doktora

Programvezető: Prof. Dr. Szokodi István, az MTA doktora

Témavezetők: Prof. Dr. Cziráki Attila Ph.D.

Dr. Illyés Miklós Ph.D.



Pécsi Tudományegyetem

Szívgyógyászati Klinia Pécs

2020

# 1 Bevezetés

A kardiovaszkuláris (CV) rizikóbecslés részeként a szubklinikus célszervkárosodás fontosságát számos tanulmány bizonyítja. Az aorta rugalmatlansága (aortic stiffness) különösen az aorta pulzushullám terjedési sebessége (PWVao) egyre inkább elismert biomarkerré vált a CV rizikóbecslésben. A korai célszervkárosodás, a szubklinikus ateroszklerózis egészséges populáción történő vizsgálata nagy jelentőséggel bír a prevenció szempontjából, hiszen a tünetmentes szubklinikus ateroszklerózis már fiatal korban is gyakori jelenség, melyre mind a koreai mind a vietnámi háborúban meghalt fiatal katonákon végzett tanulmányok is rámutattak. Ismert, hogy a szívroham és a stroke szempontjából veszélyeztetett, tünetmentes betegek felismerésében igen nagy szerepe van a carotis ultrahang vizsgálatnak, hiszen direkt módon képes kimutatni a tünetmentes carotis ateroszklerózis jelenlétét és mértékét.

A krónikus, légúti obstrukcióval járó tüdő betegség (COPD) világszerte a vezető halálokok közé tartozik. Jellemzője a kislégúti obstrukció, a krónikus gyulladás, az exacerbációk és a progresszív kimenetel. A COPD-s betegek jelentős része szív és érrendszeri betegségben hal meg, így ezen betegcsoportban is nagy jelentősége van a szubklinikus ateroszklerózis kimutatásának. Az artériás stiffness, az érfali rugalmatlanság az elmúlt évtizedben került a szív-érrendszeri prevencióval foglalkozó szakemberek érdeklődésének középpontjába. Az érlelmeszesedés legkorábbi stádiumában, amikor az artériák falán morfológiai eltérés még nem igazolható, funkcionális vizsgálómódszerekkel már kimutatható az érfalak csökkent tágulékonyasága. Egyik legjellemzőbb paramétere, a PWVao, mely a hagyományos rizikófaktoroktól független, erős prediktora a későbbi szív-érrendszeri eseményeknek, köztük a halálozásnak. Alkalmazása, mérésének beillesztése a rutin kardiovaszkuláris kockázatbecslés módszerei közé segíti a kockázat pontosítását, a tünetmentes egyének rizikójának reklasszifikálását. COPD-ben további előnyt nyújt az artériás stiffness vizsgálata, hiszen segíthet igazolni a kardiovaszkuláris komorbiditások fennállását, már igen korai, akár szubklinikus stádiumban is, ezáltal beazonosítani a nagy kockázatú egyéneket.

## 2 Célkitűzések

Kutatásunk célja egészséges középkorú populáció szubklinikus ateroszklerózisának meghatározása a carotis ateroszklerózis tükrében, valamint a világszerte népegészségügyi problémaként jelen lévő COPD-s betegek korai kardiovaszkuláris rizikójának vizsgálata non-invazív módon meghatározható artériás stiffness paraméterek detektálásával, a gyulladásos paraméterek tükrében.

### 2.1 Az aorta pulzushullám terjedési sebesség (PWVao) és a szubklinikus carotis ateroszklerózis vizsgálata egészséges, középkorú egyéneknél.

1. Szubklinikus carotis ateroszklerózis (ACA) és az aorta pulzushullám terjedési sebesség kapcsolatának vizsgálata, egészséges egyéneknél. ACA jelenlétében milyen különbség figyelhető meg a stiffness paraméterekben az ACA negatív egyénekhez képest.
2. Az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis független markereinek meghatározása.

3. Az PWVao szenzitivitásának, specificitásának, prediktív értékeinek meghatározása az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis kimutatására egészséges egyéneken.

## **2.2 A szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR) és az artériás stiffness paraméterek vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegeknél (COPD) és egészséges kontroll egyéneknél.**

1. COPD-s és egészséges egyének gyulladási markereinek összehasonlítása, valamint egy új, mind gyulladást mind ateroszklerózist előre jelző marker a suPAR szint két csoport közti összehasonlítása, ezzel a COPD-ben jelenlévő alacsony szintű gyulladás és a korai ateroszklerózis összefüggésének vizsgálata.
2. A COPD-s és az egészséges populáció közötti artériás stiffness markerek meghatározása és a két csoport közti különbségek meghatározása.
3. COPD során kialakult FEV1 veszteséggel, tüneti pontszámokkal való összefüggések meghatározása a suPAR függvényében.
4. Dohányzás és a korai ateroszklerózis közti összefüggés vizsgálata, az egészséges egyének és az egészséges dohányosok artériás stiffness paramétereinek és gyulladási markereinek meghatározása, suPAR szintjük tükrében.

## **3 Az aorta pulzushullám terjedési sebesség (PWVao) és a szubklinikus carotis ateroszklerózis vizsgálata egészséges, középkorú egyéneknél**

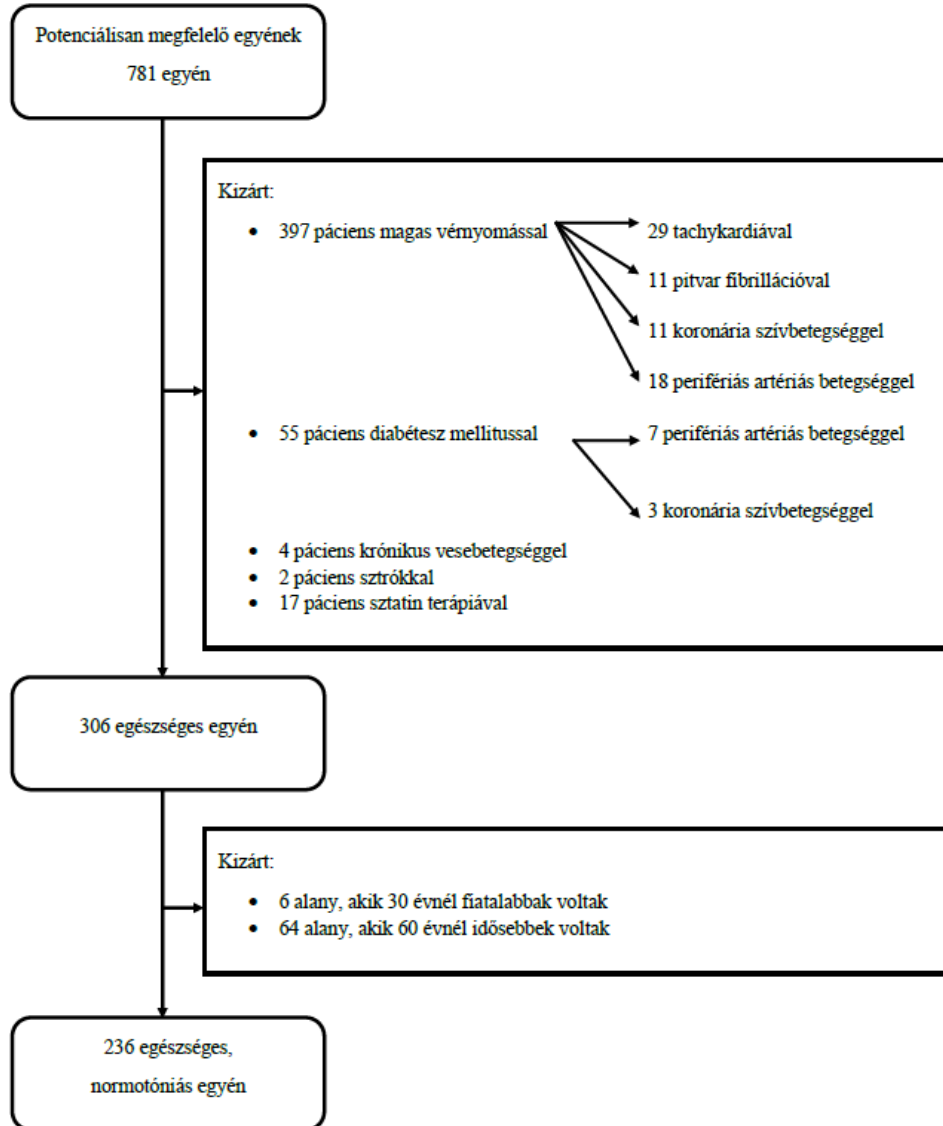
### **3.1 Beteganyag és Módszerek**

#### **3.1.1 Beteganyag**

A carotis ateroszklerózis és az artériás stiffness közötti összefüggés keresztmetszeti vizsgálata során 781 egyént vizsgáltunk, akik kardiovaszkuláris szűrővizsgálat miatt keresték fel a Pécsi Tudományegyetem Szívgyógyászati Klinikáját. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága elfogadta (PTE KK RIKEB—5111/2013), minden beteg írásos beleegyezést adott.

236 középkorú, egészséges 30-60 év közötti, panasz-és tünetmentes egyén került be a vizsgálatba, akiknek semmilyen anamnesztikus adatuk nem volt szív és érrendszeri megbetegedésre és sztrókra. A keresztmetszeti vizsgálat kizárási kritériumai a következők voltak: szívkoszorúér-betegség, magas vérnyomás, pitvarfibrilláció, tachycardia (pulzus 90 ütés / perc felett), sztrók, perifériás artériás betegség, krónikus vesebetegség, diabetes mellitus és sztatin használat. Kizárásra kerültek azon egyének, akiknek szívkoszorúér-betegségük volt (pozitív kórtörténet vagy diagnosztizált angina pectoris, vagy angiográfiával vagy cardio CT vizsgálattal igazolt koszorúér szűkület). A magas vérnyomással rendelkező egyének kizárási kritériuma a szisztolés vérnyomás  $\geq 140$  Hgmm, diasztolés vérnyomás  $\geq 90$  Hgmm, vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata. A cukorbetegséget az orális antidiabetikus

gyógyszerek, az inzulin használat vagy az egyén önbevallása szerint zártuk ki. A krónikus vesebetegséget, anamnesztikus adatok alapján és laboratóriumi paraméterek szerint határoztuk meg (GFR alacsonyabb, mint 60 ml / perc / 1,73 m<sup>2</sup>). Az 1. ábra mutatja a vizsgálat kizárási folyamatát.



1. ábra A vizsgálatba kerülő egyének, kizárási kritériumok előfordulása.

Fentiek alapján 236 tünetmentes, egészségesnek látszó egyén (átlagéletkoruk  $47 \pm 8$  év, 52% nő) került a vizsgálatba, akiknek nem volt ismert szív-érrendszeri betegségük.

### 3.1.2 Az artériás funkció, az artériás stiffness paraméterek meghatározása

A szimultán meghatározott PWV<sub>ao</sub> és vérnyomás értékek fekvő helyzetben, 10 perc pihenést követően, külön helyiségben, állandó szobahőmérsékleten, non-invazív módon,

oszcillometriás módszerrel lettek meghatározva, az invazív módon validált Arteriográffal (TensioMed Kft. Budapest, Magyarország).

Az oszcillometriás felkari mandzsettával történő mérés során, a műszer szimultán detektálja a szisztolés vérnyomást (SBP) a diasztolés vérnyomást (DBP) az átlagos középnyomást (MAP), pulzus nyomást (PP) és az aorta pulzushullám terjedési sebességet (PWVao) valamint a pulzushullám visszatérési (utazási) idejét (RT).

### **3.1.3 A Carotis Ultrahangos vizsgálata**

Carotis Ultrahang vizsgálatát (UH-ot) HP Sonos 2000 készüléken, 7,5 MHz lineáris transzducerrel (Hewlett Packard Ltd. Andover, Massachusetts U.S.A.) végeztük. Az UH-ot a stiffness paraméterek meghatározásával egy napon, külön helyiségben végeztük. Teljes, mindkét oldali extrakraniális carotis rendszert vizsgáltuk az Amerikai Echocardiographiás Társaság ajánlása szerint. Aszimptomatikus carotis ateroszklerózis-t (ACA) a Mannheimi Konszenzus alapján határoztuk meg. ACA definíciója tehát minden olyan fokális képződmény, amely az artéria lumenébe legalább 0,5mm-nyire bedomborodik, vagy a környező IMT szövet 50%-át meghaladóan betüremkedik, illetve a media-adventicia felszín és az intima-lumen felszín közötti távolság a plakknak köszönhetően meghaladja 1,5 mm-t.

### **3.1.4 Statisztikai módszerek**

Az adatokat a középérték  $\pm$  SD (standard deviáció) -val fejeztük ki. A folyamatos változók csoportos átlagait független Student-féle t-teszttel hasonlítottuk össze, míg a kategorikus változók csoportjait a Khí-négyzet ( $\chi^2$ ) teszttel elemeztük. Stepwise logisztikus regressziót alkalmaztunk az ACA jelenlétének bináris eredményére vonatkozó prediktív változók meghatározására. ROC (receiver operating characteristic) analízist alkalmaztunk a PWVao küszöbértékeinek az ACA-hoz viszonyított becslése céljából. A valószínűségi változó (p)  $<0,05$  értéket szignifikánsnak tekintettük. Az adatokat SPSS 16.0 statisztikai programmal analizáltuk (SPSS Inc., Chicago, Illinois U.S.A.).

## **3.2 Eredmények**

236 aszimptomatikus normotenzív egyént vizsgáltunk, átlagéletkoruk  $47 \pm 8$  év, 52%-uk volt nő. A vizsgált egyének deskriptív statisztikáját szemlélteti az 1. táblázat.

ACA 51%-ban volt igazolható. Nem volt különbség a nem, a testtömeg index (BMI), az összkoleszterin szint és a szívfrekvencia (HR) tekintetében. Azonban az életkor, a dohányzási szokások, SBP, PWVao esetén magasabb értékek voltak detektálhatók azon betegcsoportban, ahol ACA igazolódott, az ACA negatívakhoz képest. ( $50 \pm 8$  vs.  $47 \pm 8$  év,  $p = 0,009$ ; 29% vs. 8,3%,  $p < 0,001$ ;  $128 \pm 9$ Hgmm vs.  $125 \pm 10$  Hgmm,  $p=0,048$ ;  $9 \pm 2$  m/s vs.  $8 \pm 1$  m/s,  $p < 0,001$ ).

	N	Össz	Carotis ateroszklerózis		P
			Negatív	Pozitív	
N		236	185	51	
Életkor (év)	236	47 ± 8	47 ± 8	50 ± 8	0,009
Súly (kg)	236	76,0 ± 16,0	75,5 ± 15,7	77,9 ± 17,1	0,344
Magasság (cm)	236	172 ± 10	171 ± 9	173 ± 11	0,295
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	236	25,7 ± 4,1	25,6 ± 4,1	25,8 ± 3,9	0,735
Szérum összkoleszterin (mmol/l)	134	5,6 ± 1,3	5,6 ± 1,3	5,9 ± 1,5	0,240
SBP (Hgmm)	236	125 ± 10	125 ± 10	128 ± 9	0,048
DBP (Hgmm)	236	75 ± 8	75 ± 8	76 ± 7	0,671
MAP (Hgmm)	236	92 ± 7	92 ± 8	93 ± 7	0,228
PP (Hgmm)	236	50 ± 8	50 ± 8	52 ± 8	0,049
HR (ütés per perc)	236	70 ± 9	70 ± 9	71 ± 10	0,380
PWV <sub>ao</sub> (m/s)	236	8,2 ± 1,5	7,9 ± 1,3	9,3 ± 1,6	<0,001
Nő / Férfi	236	122 / 114	98 / 87	24 / 27	0,45
Dohányos / Nem dohányos	236	30 / 206	15 / 170 8,3%	15 / 36 29%	<0,001

1. táblázat A vizsgálatban résztvevő egészséges egyének klinikai jellemzői, a carotis ateroszklerózis függvényében

BMI: body mass index, SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás, MAP: artériás középnyomás, PP: pulzus nyomás, HR: szívfrekvencia, PWV<sub>ao</sub>: aorta pulzushullám terjedési sebesség, az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve.

Stepwise logisztikus regresszió segítségével az aszimptomatikus ateroszklerózis független markereit határoztuk meg, melyet a 2. táblázat mutat.

	Odds ratio és 95% konfidencia intervallum	p
PWVao (m/s)	1,88 [1,44; 2,50]	<0,001
Dohányzás	3,79 [1,56; 9,22]	0,003
SBP (Hgmm)	1,05 [1,001; 1,10]	0,046
DBP (Hgmm)	0,94 [0,89; 0,99]	0,038

2. táblázat Az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis független markerei.

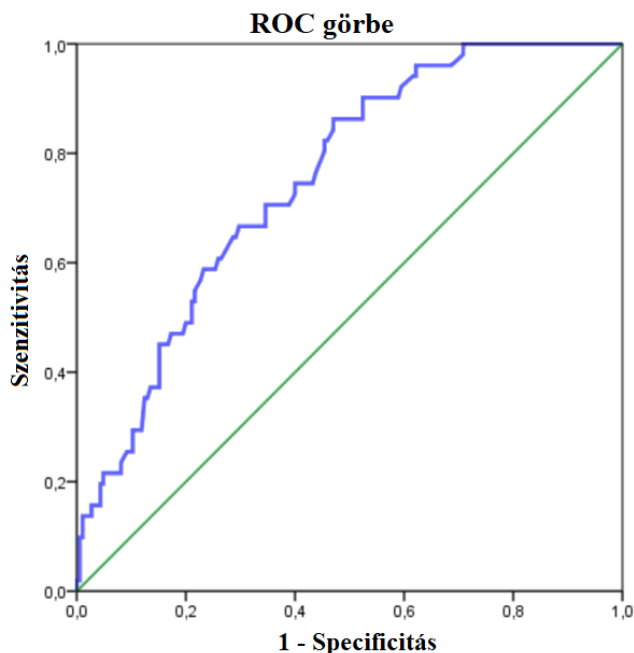
Stepwise logisztikus regresszió segítségével határoztuk meg az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis független markereit. A PWVao, dohányzási szokások, SBP és DBP értékek bizonyultak az ACA független markereinek.

PWVao: aorta pulzushullám terjedési sebesség; SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás.

A stepwise logisztikus regresszió segítségével vizsgáltuk az életkort, nemet, BMI-t, dohányzási szokásokat, SBP, DBP értékeket, HR-t és a PWVao-t. A PWVao, dohányzási szokások, SBP és DBP értékek bizonyultak az ACA független markereinek. Az életkor nem bizonyult az ACA független markerének. A kalkulált odds ratio (OR: 1,88) és (SD: 1,6 m/s) mellett a PWVao 1 SD-vel való növekedése megduplázza (98%) az esélyét az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis előfordulásának abban az esetben, amennyiben a többi paraméter változatlan.

A PWVao szenzitivitását és specificitását, prediktív értékeit az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis kimutatására, a receiver operating characteristic (ROC) analízissel határoztuk meg, melyet a 2. ábra mutat. Ez a vágószám 8,3 m/s -nak bizonyult.

A görbe alatti terület AUC: 0,751 az optimális vágószám PWVao 8,3 m/s, a szenzitivitás 0,71, a specificitás 0,65.



2. ábra A PWVao értékekre vonatkoztatott ROC-görbe a szubklinikus carotis ateroszklerózis kimutatására.

A görbe alatti terület (AUC): 0,751 az optimális vágószám PWVao 8,3 m/s-nak bizonyult, a szenzitivitás 0,71, a specificitás 0,65

A szenzitivitás és a specificitás a 8,3 m/s-os PWVao vágószám segítségével jelzi az aszimptomatikus carotis ateroszklerózist látszólag egészséges egyéneknél. Ezzel az értékkel határoztuk meg a vizsgálat szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értékét és az odds ratiót (0,71; 0,65; 0,36; 0,89; 2,04; 4,54;), melyet a 3. táblázatban jelenítünk meg.

Az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis 22%-ban fordult elő a vizsgált fiatal egészségesnek látszó populációban.

	Érték	95% CI
Szenzitivitás	0,71	0,56 – 0,83
Specificitás	0,65	0,58 – 0,72
Pozitív prediktív érték	0,36	0,27 – 0,46
Negatív prediktív érték	0,89	0,82 – 0,94
Relatív rizikó	2,04	1,56 – 2,66
Odds Ratio	4,54	2,31 – 8,91

3. táblázat Az PWVao cut-off értékének szenzitivitása és specificitása az ACA kimutatására a konfidencia intervallum (CI) feltüntetésével



### 3.3 Megbeszélés

A kutatás legfontosabb megállapítása, hogy az oszcillometriás, Arteriográffal mért PWV<sub>ao</sub> bizonyíthatóan független markere az aszimptomatikus carotis ateroszklerózisnak (ACA). Nagyon fontos kihangsúlyozni, ebben a korcsoportban az életkor nem tűnt az aszimptomatikus ateroszklerózis független prediktorának. Habár azon egyének, akiknek ACA-juk volt idősebbek voltak azoknál, akiknek nem volt ACA-juk, a különbség (3,3 év) elhanyagolható. Az ACA prevalenciája 22% volt, ami meglepően magas ebben a viszonylag fiatal és egészséges populációban.

Kutatásunkban a PWV<sub>ao</sub> nem mutatott szignifikáns összefüggést az életkorral az ACA igazolására, ami kiemelkedő jelentőséggel bír, mivel a kardiovaszkuláris kockázati tényezők nagy része életkorfüggő. Következésképpen sok idős embernek magas a CV kockázata. Azonban a fiatalok a hagyományos rizikófaktorokon alapuló CV rizikóbecslés során, mint például a SCORE kockázatbecslés során az életkoruk miatt, alacsony vagy közepes CV kockázatba sorolódnak, így a kockázatbecslő rendszerekkel alábecsült lesz ezen fiatalok CV rizikója. Tehát a terápiás megelőzést nem lehet időben megkezdeni, mely akár végzetes következménnyel is járhat. Jóllehet, számos kutatás bebizonyította, hogy az ateroszklerotikus folyamat már igen korai életkorban elkezdődhet. Ezenkívül hangsúlyozni kell, hogy a szív- és érrendszeri és cerebrovaszkuláris események csaknem 60% -a alacsony kockázatú betegek körében fordul elő, a lakosság háromnegyed részénél, ahol a hagyományos rizikó faktorok nem azonosítják a páciensek többségét, akiknél kardiovaszkuláris megbetegedés fejlődik ki a következő 10 évben. Következésképp a PWV<sub>ao</sub> oszcillometriás mérése látszólag egészséges, középkorú populációban nagy klinikai jelentőséggel bírhat, hiszen ezen egyének között meg tudjuk találni az aszimptomatikus ateroszklerózisban szenvedő egyéneket, akik a korai, megfelelő, agresszív kezelésnek köszönhetően elkerülhetik akár a halálos CV eseményeket.

A középkorú, egészséges, normotenzív populációban az ROC görbét vizsgálva a PWV<sub>ao</sub> vágószámának 8,3 m/s értéket kaptunk, ahol az ACA szenzitivitása 71% volt. Ez a szenzitivitási érték elfogadhatónak mondható. Véleményünket alátámasztja, az a tény, hogy a rutin szerűen végzett széles körben elterjedt EKG vizsgálatnak a koronária megbetegedés diagnosztizálására 45-50%-os a szenzitivitása a 2013-as European Society of Cardiology (ESC) irányelv stabil koronária artéria megbetegedés kezelésére vonatkozó része szerint. Következésképp az Arteriográf gyors, felhasználó független és könnyű alkalmazhatósága miatt ez a magasabb szenzitivitás érték megfelelő szűrési módszere lehet az aszimptomatikus ateroszklerózisnak, hiszen a közepes és nagyerek szubklinikus ateroszklerózisa az artériák intima rétegének szisztémás betegsége, amely hosszú, látens szubklinikus fázis során érintheti az artéria carotist és koronáriákat is.

A megfigyelt 36%-os relatív alacsony pozitív prediktív érték az ACA-pozitív esetek alacsony prevalenciájából adódhat ebben a vizsgálati populációban. Azonban a magas negatív prediktív érték viszont azt jelenti, hogy a vizsgált egyének többségének, akiknek a PWV<sub>ao</sub> értéke kisebb mint 8,3 m/s, valószínűleg nincs ACA-ja. A relatív rizikó és az esélyhányados a vizsgálatban 2,04 és 4,54 azt jelzi, hogy a PWV<sub>ao</sub> mérése egészséges egyénekben megfelelő szűrővizsgálati módszernek tűnik az ACA kimutatására.

Vizsgálatunkban a PWV<sub>ao</sub> vágószáma 8,3 m/s-nak bizonyult az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis (ACA) kimutatására, ami az ESC és az Európai Hypertónia Társaság (ESH) közös iránymutatásában meghatározott 10m/s-os értéknél alacsonyabb. Mivel a kutatásunkban egészséges, középkorú egyéneket vizsgáltunk, így ezzel magyarázható az általunk kapott alacsonyabb érték, hiszen az európai ajánlásban hypertóniás betegek rizikóbecsléseként javasolja az aorta rugalmatlanságának, így a mögöttes korai arterioszklerózisnak az igazolását az ESC és

ESH közös irányelve, a közepes rizikócsoporthoz tartozó egyének CV rizikójának pontosabb besorolására. Azt is fontos megjegyezni, hogy ez a magasabb vágószám, melyet az iránymutatás javasol nem csak az ACA-ra vonatkozik.

A relatív alacsony életkor a mi kutatásunkban rámutathat arra, hogy az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis jelen lehet már abban az esetben is, ha a PWV<sub>ao</sub> kis mértékben emelkedett értéket mutat. Következésképp a nemzetközileg meghatározott 10 m/s-os artériás érfalmerevséget jelző CV rizikóbecslésre használt PWV vágószám nem egyformán értékelhető a különböző korcsoportokban. Fentiekből látható, hogy a korcsoportok szerinti vágószámok meghatározása szükséges lenne a minél pontosabb CV rizikóbecslés érdekében.

Eredményeink rámutatnak arra, hogy az Arteriográffal, mint könnyen alkalmazható, oszcillometriás, non-invazív módszerrel lehetőségünk nyílik a PWV<sub>ao</sub> egyszerű, gyors meghatározására a rutin klinikai gyakorlatban. Különösen hasznos lehet a kardiovaszkuláris kockázati tényezők pontosabb előrejelzésének meghatározásához az alapellátásban, ahol az egyszerűség, a felhasználói függetlenség és a gyorsaság kötelező követelmények, így jelentősen javítható az egyének pontosabb rizikóbecslése.

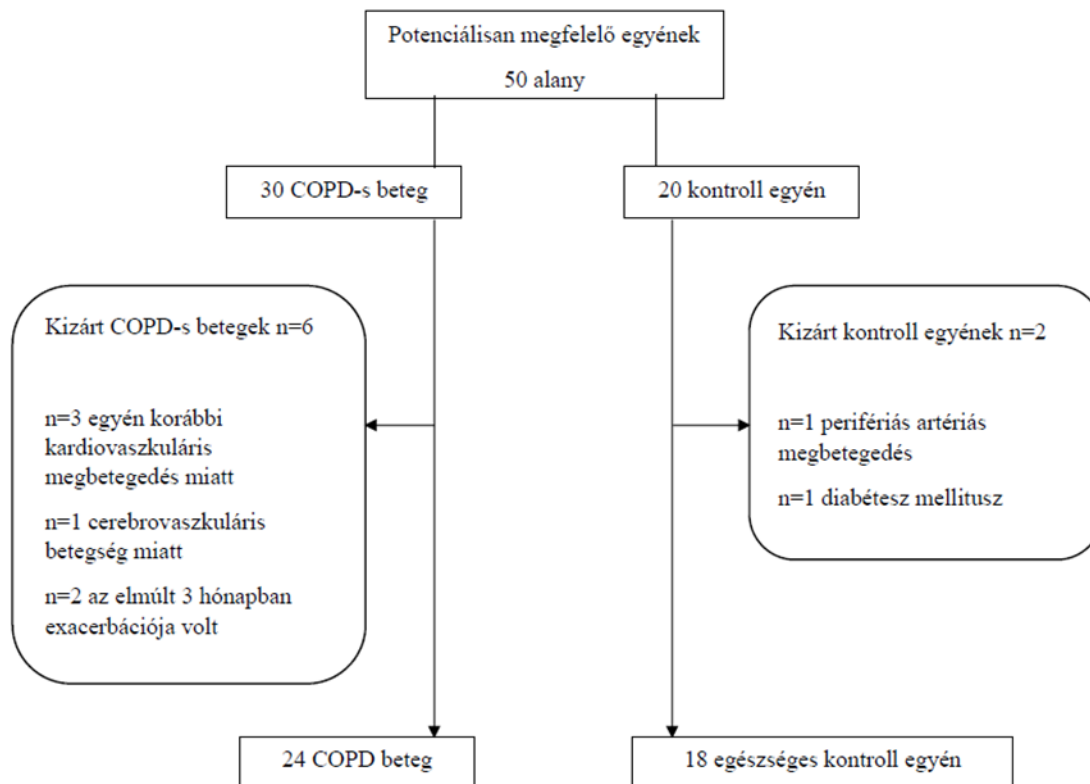
## **4 A szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR) és az artériás stiffness paraméterek vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegeknél (COPD) és egészséges kontroll egyéneknél.**

### **4.1 Beteganyag és Módszerek**

#### **4.1.1 Beteganyag**

Összesen 42 középkorú egyént vizsgáltunk (n=19 férfit átlagéletkoruk 59±11 év), az alábbi folyamatára mutatja a vizsgálatból kizárt egyéneket (3. ábra).

24 COPD-s beteget és 18 egészséges kontroll egyént vontunk be a vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika ambulanciáján. A vizsgálatban résztvevő egyéneknek nem volt ismert kardiovaszkuláris, szív és érrendszeri, cerebrovaszkuláris betegsége, sem cukorbetegsége, valamint nem volt daganatos betegségük. A COPD-t a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ajánlás alapjául szolgáló posztbronhodilatátoros FEV<sub>1</sub>/FVC < 70% segítségével határoztuk meg. A betegeket ABCD alcsoportokba soroltuk a GOLD 2017-nek megfelelően. Meghatároztuk a tüneti skórokat (CAT, mMRC). A bevonás előtti 12 hónapos időszakra határoztuk meg az exacerbációk számát a GOLD ajánlás szerint. Gyakori exacerbátornak minősült az, akinek ≥2 exacerbációja volt az elmúlt 1 évben. A bevont COPD-s betegek közül senkinek nem volt a bevonás előtt 3 hónappal, sem a vizsgálatkor exacerbációja. Kontroll csoportot a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika dolgozói közül egészséges önkéntesek biztosították. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága elfogadta (SOTE-TUKEB 131/2017), minden beteg írásos beleegyezést adott.



3. ábra A vizsgálatba került COPD-s és kontroll egyének kizárási folyamatábrája.

#### 4.1.2 Az artériás funkció, az artériás stiffness paraméterek meghatározása

A szimultán meghatározott artériás stiffness paraméterek és vérnyomás értékek fekvő helyzetben, 10 perc pihenést követően, külön helyiségben, állandó szobahőmérsékleten, non-invazív módon, oszcillometriás módszerrel lettek meghatározva, az invazív módon validált Arteriográf segítségével (TensioMed Kft. Budapest, Magyarország).

Az oszcillometriás felkari mandzsettával történő mérés során, a műszer szimultán detektálja a szisztolés vérnyomást (SBP) a diasztolés vérnyomást (DBP) az átlagos középnyomást (MAP), pulzus nyomást (PP) a centrális vérnyomást (SBPao), az aorta pulzushullám terjedési sebességet (PWVao) az augmentációs indexet (Aix) valamint a pulzushullám visszatérési (utazási) idejét (RT). Meghatároztuk még a pulzushullám amplifikációt, azaz a felkari vérnyomás és a centrális vérnyomásból származó különbséget (SBPao-SBPbr).

#### 4.1.3 Légzésfunkciós vizsgálat

Légzésfunkciós paramétereket a testpletizmográf PPD-301/s (Piston Kft. Budapest, Magyarország) segítségével határoztuk meg, az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság és a GOLD 2017 ajánlása szerint. A légzésfunkció a 3 mérésből a legjobb technikai eredmény figyelembevételével lett kiválasztva. Meghatároztuk a betegek FVC, FEV1, FEV1/FVC, értékeit. Ezek mellett artériás vérgáz vizsgálat is történt.

#### 4.1.4 Keringő biomarkerek

Mindegyik vizsgált gyulladással és ateroszklerotikus markert a kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kitékkel mértük, a gyártók utasításai szerint. A perifériás vénából nyert vért EDTA-val antikoagulált vérvételi csövekbe gyűjtöttük. A plazmát centrifugálással szeparáltuk, és a mérésekig  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. suPAR szintet suPARnostic Flex ELISA Kit (ViroGates A/S, Birkerød, Dánia), plazma endothelin-1 szintet Endothelin (1-21) Elisa Kit (Biomedica, Medizinprodukte GmbH & Co KG, Bécs), a hsCRP-t (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Németország) segítségével határoztuk meg. Interleukin-6 szintet az Immulite 2000 immunvizsgálat (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Németország) segítségével határoztuk meg.

#### 4.1.5 Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez a GraphPad Prism 5.03-as (GraphPad Software, La Jolla, CA, US) szoftvert használtuk. Az adat normalitását (szabályszerűségét) a Shapiro-Wilk teszttel értékeltük. A COPD és kontroll csoportokat párosítatlan (un-paired) t-teszttel, Mann-Whitney és Kí-négyzet ( $\chi^2$ ) tesztekkel hasonlítottuk össze. A plazma suPAR szintek és a klinikai változók, beleértve a keringő biomarkerek közötti kapcsolatokat Pearson és Spearman tesztekkel vizsgáltuk. Az adatokat középérték  $\pm$  standard eltérésként fejeztük ki paraméteres és medián / tartomány / nem-paraméteres változók esetén. A  $<0,05$  p értéket szignifikánsnak tekintettük.

Az esetszámot úgy terveztük, hogy különbséget találjunk a COPD és a kontroll csoport között 0,90 nagysággal, 0,80 erősséggel és 0,05 hibával. Ezeket a számadatokat a plazma suPAR értékek eloszlására alapoztuk. A post hoc szenzitivitási analízisekkel biztosítottuk, hogy 0,54 (–0,40 és 0,40, minimális és maximális) kritikus r értékkel tudjunk korrelációkat kimutatni a suPAR és a klinikai változók között 0,8-as hatáserelességgel és 0,05-ös alfa hibával.

## 4.2 Eredmények

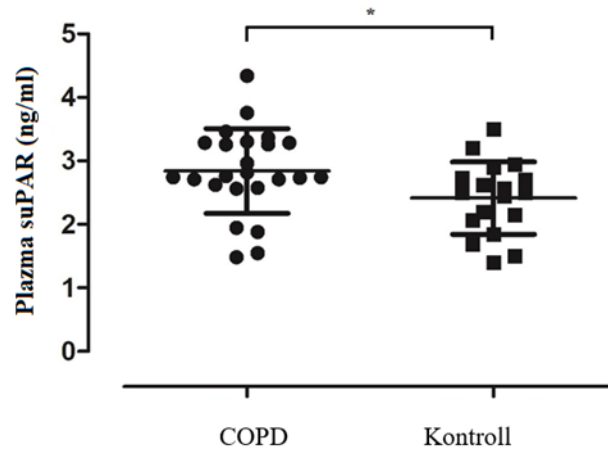
Keresztszeti vizsgálatunk során 24 COPD-s és 18 kontroll egyént vontunk be vizsgálatunkba. A vizsgált egyének artériás stiffness paramétereit, plazma suPAR szintjét, endothelin-1, hsCRP, IL-6 szintjét mértük, a légzésfunkciós paraméterek, dohányzási szokások, exacerbációk és a tüneti skórok tükrében (Medical Research Council Dyspnoea Scale: mMRC, COPD Assessment Test: CAT). A 4. táblázat a COPD-s és a kontroll csoport összehasonlítását mutatja.

	<b>COPD (n=24)</b>	<b>Kontroll (n=18)</b>	<b>p</b>
Életkor (év)	60,9±5,3	58,4±6,5	0,16
Nem (férfi%)	54%	33%	0,18
Dohányzás (valaha/soha)	23/1	9/9	<0,01
Dohányos (dohányos/volt/soha)	9/14/1	8/1/9	<0,01
Cigaretta doboz / év	33,9±18,2	11,4±15,2	<0,01
Gyakori exacerbátorok száma	12	NA	NA
FEV <sub>1</sub> (L)	1,43±0,67	2,81±0,67	<0,01
FEV <sub>1</sub> (% pred)	47,8±22,4	101±19,9	<0,01
FVC (L)	2,7±0,83	3,6±0,9	<0,01
FVC (% pred)	69,7±23,3	107,6±18,2	<0,01
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	51,9±12,7	78,2±3,9	<0,01
RV (L)	4,2±1,6	2,2±0,8	<0,01
TLC (L)	7,3±1,8	5,9±1,6	0,018
RV/TLC (%)	57,3±11,9	36,7±8,4	<0,01
Raw (kPa*s/l)	0,48±0,2	0,28±0,1	<0,01
pO <sub>2</sub> (Hgmm)	65,1±7,4	76,8±8,1	<0,01
pCO <sub>2</sub> (Hgmm)	41,1±4,7	38,9±2,7	0,13
CAT	18,5±7,2	7,8±2,7	<0,01
mMRC	1,8±0,8	0,2±0,4	<0,01
Összkoleszterin (mmol/L)	5,4±0,8	5,1±0,8	0,42
Triglycerid (mmol/L)	1,3±1,0	1,9±1,5	0,18
HDL-C (mmol/L)	1,7±0,3	1,4±0,25	0,04
LDL-C (mmol/L)	2,9±1,0	3,0±0,5	0,67
hsCRP (mg/l)	2,50 /0,50-7,80/	1,65 /0,5-4,9/	0,14
IL-6 (pg/ml)	4,29 /2,61-13,63/	3,47 /1,65-5,75/	0,03
suPAR (ng/ml)	2,8±0,7	2,4±0,6	0,03
ED-1 (fmol/ml)	1,3 /0,0-10,1/	0,8 /0,0-6,1/	0,18

4. táblázat Deszkriptív statisztika COPD-s és kontroll egyének esetén.

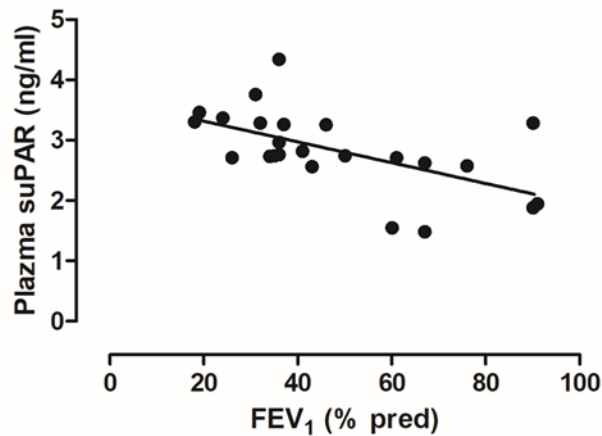
COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, FEV<sub>1</sub>: forszírozott kilégzési térfogat 1 másodperc alatt, FVC: forszírozott vitál kapacitás, RV: reziduális volumen, TLC: teljes tüdő kapacitás, Raw: légúti áramlási ellenállás, CAT: COPD állapot felmérő teszt, mMRC: Dyspnoe kérdőív, HDL-C: HDL-koleszterin, LDL: LDL-koleszterin, hsCRP: magas szenzitív C-reaktív protein, IL-6: interleukin-6, suPAR: szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor, ED-1: endothelin-1. Az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve.

A plazma suPAR szintje szignifikánsan magasabb értéket mutatott a COPD-s betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest (2,84 ± 0,67 ng/ml vs. 2,41 ± 0,57 ng/ml, p = 0,03) 4. ábra.



4. ábra: Plazma suPAR szint COPD-s és kontroll csoportban  
 Szignifikánsan magasabb plazma suPAR szintet mértünk a COPD-s betegeknél (\* $p=0,03$ ). Az adatok átlag  $\pm$  SD formában vannak feltüntetve.

A plazma suPAR szintje, a COPD súlyossága és aktivitása közötti összefüggéseket határoztuk meg. Szignifikáns kapcsolat igazolódott a plazma suPAR szint és a FEV<sub>1</sub> (%) csökkenés mértéke között ( $r=-0,65$ ,  $p<0,01$ ) 5. ábra.



5. ábra: A plazma suPAR szint és a légzésfunkció kapcsolata  
 A plazma suPAR szint és a FEV<sub>1</sub> (%) csökkenés mértéke közötti szignifikáns összefüggés ( $r=-0,65$ ,  $p<0,01$ ).

Szignifikáns összefüggés igazolódott a plazma suPAR szint és a nehézlégzés foka (mMRC) között ( $r=0,55$ ,  $p<0,01$ ). 6. ábra.



6. ábra Plazma suPAR szint és a tüneti pontszám (mMRC) közti szignifikáns kapcsolat ( $r=0,55$ ,  $p<0,01$ ).

A plazma suPAR szintje emelkedett tendenciát mutatott a gyakori exacerbátorok között ( $3,09 \pm 0,39$  ng/ml vs.  $2,58 \pm 0,79$  ng/ml,  $p = 0,058$ ). Ezzel ellentétben nem találtunk összefüggést a plazma suPAR szint és az FVC, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, Raw, RV, TLC, RV/TLC és CAT között (összes  $p > 0,05$ ).

Megvizsgáltuk a COPD-s és az egészséges populáció artériás stiffness paramétereit közötti különbséget (5. táblázat). Szignifikáns volt a különbség a PWV<sub>ao</sub>, SBP<sub>ao</sub>, SBP<sub>ao</sub>-SBP<sub>br</sub>, és a RT (összes  $p < 0,05$ ) tekintetében, melyek a korai szubklinikus ateroszklerózis jeleként emelkedett érfalmereségre utalnak COPD-ben.

	<b>COPD (n=24)</b>	<b>Kontroll (n=18)</b>	<b>p</b>
<b>SBP<sub>br</sub> (Hgmm)</b>	135±12,4	130±9,6	0,18
<b>DBP (Hgmm)</b>	85±10,9	77±7,3	0,02
<b>HR (perc)</b>	72±16	69±13,7	0,59
<b>PP (Hgmm)</b>	53,5±10,5	51,6±6,4	0,50
<b>SBP<sub>ao</sub> (Hgmm)</b>	143 /106-156/	123 /98-148/	<0,01
<b>SBP<sub>ao</sub>-SBP<sub>br</sub> (Hgmm)</b>	4 /-16-11/	-4 /-11-7/	<0,01
<b>Aix%</b>	10,1±30,6	-7,4±20,3	0,06
<b>ED (ms)</b>	308,5±36,5	320,6±28,7	0,25
<b>PWV<sub>ao</sub> (m/s)</b>	10,6±1,9	8,8±1,3	<0,01
<b>RT (ms)</b>	99,6±20,6	115,2±20,2	<0,01

5. táblázat COPD-s és kontroll csoport vérnyomás és artériás stiffness paramétereinek deskriptív statisztikája

SBP<sub>br</sub>: brachiális szisztolés vérnyomás, DBP: brachiális diasztolés vérnyomás, HR: szívfrekvencia, PP: pulzus nyomás, SBP<sub>ao</sub>: centrális vérnyomás, SBP<sub>ao</sub>-SBP<sub>br</sub> pulzus amplifikáció, Aix: augmentációs index, ED: ejekciós tartam, PWV<sub>ao</sub>: aorta pulzushullám terjedési sebesség, RT: visszaverődési idő. Az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve.

A stiffness paraméterek vizsgálata során az összes egyén bevonásakor, szignifikáns korreláció volt kimutatható a plazma suPAR szintje és az ED ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,04$ ), PWV<sub>ao</sub> ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,01$ ) és RT ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,04$ ) között, azonban nem volt korreláció az Aix%, PP és a SBP<sub>ao</sub> (összes  $p > 0,05$ ) között.

Dohányzás és a korai ateroszklerózis közti összefüggést vizsgáltuk, az egészséges nem dohányzó egyének, az egészséges dohányosok artériás stiffness paramétereinek és gyulladási markereinek és suPAR szintjének meghatározásával. Szignifikáns korreláció volt az éves cigaretta fogyasztása és a plazma suPAR szintje között ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ).

A gyulladási markerek és az egyének klinikai jellemzőit mutatja a 6. táblázat kontroll csoportban a dohányzási szokások tükrében.

	<b>Kontroll nem dohányzó (n=9)</b>	<b>Kontroll dohányzó (n=9)</b>	<b>p</b>
<b>Életkor (évek)</b>	56,9±4,7	59,9±7,8	0,19
<b>Nem (férfiak%)</b>	33%	33%	
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>	3,1±0,68	2,5±0,54	0,05
<b>FEV<sub>1</sub> (% pred)</b>	103,8±21,5	99,3±19,9	0,28
<b>FVC (L)</b>	4,1±0,9	3,2±0,7	0,02
<b>FVC (% pred)</b>	112,3±19,1	102,9±17,0	0,3
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	76,8±3,8	79,6±3,7	0,13
<b>RV (L)</b>	2,56±0,9	1,9±0,67	0,17
<b>TLC (L)</b>	6,8±1,8	5,1±0,8	0,11
<b>RV/TLC (%)</b>	37,1±6,3	36,4±10,22	0,74
<b>Raw (kPa*s/l)</b>	0,26±0,8	0,31±0,4	0,27
<b>hsCRP (mg/l)</b>	1,4 /0,50-3,8/	1,9 /0,7-4,9/	0,18
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	3,3 /2,55-4,13/	3,7 /1,65-5,75/	0,29
<b>suPAR (ng/ml)</b>	2,1±0,5	2,7±0,5	0,08
<b>ED-1 (fmol/ml)</b>	0,29 /0,0-3,1/	1,17 /0,3-6,1/	0,11

6. táblázat A kontroll csoport deszkriptív statisztikája, nem dohányzó és a dohányzó csoportosítás szerint  
hsCRP: magas szenzitív C-reaktív protein, IL-6: interleukin-6, suPAR: szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor, ED-1: endothelin-1. Az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve

A kontroll csoportban (n=9) az artériás stiffness paraméterek közül a PWV<sub>ao</sub> értékében szignifikánsan magasabb értéket találtunk, míg csökkent RT, FEV<sub>1</sub> és FVC volt igazolható a dohányzó egészséges kontroll csoportban a nem dohányzó kontroll egyénekhez képest (6. táblázat és 7. táblázat).



	<b>Kontroll nem dohányzó (n=9)</b>	<b>Kontroll dohányzó (n=9)</b>	<b>p</b>
<b>SBPbr (Hgmm)</b>	129±11,1	131±8,4	0,76
<b>DBP (Hgmm)</b>	78±8,6	76±6,4	0,71
<b>HR (perc)</b>	67±8,6	71±17,8	0,52
<b>PP (Hgmm)</b>	51,1±6,9	52,0±6,1	0,78
<b>SBPao (Hgmm)</b>	122 /98-142/	129 /113-148/	0,71
<b>SBPao-SBPbr (Hgmm)</b>	-5 /-10-2/	-1,1 /-11-7/	0,18
<b>Aix%</b>	-12,2±23,6	-2,6±33,0	0,49
<b>ED (ms)</b>	320,0±25,9	321,1±33,1	0,94
<b>PWVao (m/s)</b>	8,1±0,9	9,5±1,3	0,03
<b>RT (ms)</b>	127,7±15,8	102,7±16,3	<0,01

7. táblázat: Nem dohányzó és dohányzó kontroll csoport vérnyomás és artériás stiffness paramétereinek deskriptív (leíró) statisztikája

SBPbr: brachiális szisztolés vérnyomás, DBP: brachiális diasztolés vérnyomás, HR: szívfrekvencia, PP: pulzus nyomás, SBPao: centrális vérnyomás, SBPao-SBPbr pulzus amplifikáció, Aix: augmentációs index, ED: ejekciós tartam, PWVao: aorta pulzushullám terjedési sebesség, RT: visszaverődési idő. Az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve.

A keringő biomarkerek: suPAR, IL-6, endothelin-1, hsCRP közötti kapcsolat vizsgálatokor, szignifikáns összefüggés igazolódott a suPAR és az IL-6 ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ), suPAR és hsCRP ( $r=0,47$ ,  $p<0,01$ ), suPAR és endothelin-1 ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ) között az összes egyén vizsgálatokor. COPD-s betegek esetén a suPAR szignifikáns összefüggést mutatott a hsCRP ( $r=0,53$ ,  $p<0,01$ ) és az endothelin-1 ( $r=0,54$ ,  $p<0,01$ ) vonatkozásában. A kapcsolat IL-6 esetén csak tendenciát jelzett ( $r=0,4$ ,  $p=0,051$ ).

### 4.3 Megbeszélés

Társbetegségek nélküli COPD-s betegeken vizsgáltuk az új gyulladási biomarkert, a suPAR plazmaszintjét. Emelkedett suPAR szintet találtunk COPD-s egyéneknél, amely szorosan korrelált a légzésfunkció csökkenésével és a tünetek erősödésével.

Szignifikáns összefüggést találtunk az emelkedett suPAR szint és az artériás érfalmerevség között, ami arra utalhat, hogy ez a molekula szerepet játszhat az ateroszklerózis kialakulásában a COPD-ben szenvedő betegeknél.

A kardiovaszkuláris komorbiditások, beleértve az ateroszklerózist magas prevalenciával fordulnak elő COPD-ben. Az igazolt ateroszklerózissal rendelkező betegek nagy százalékánál fordul elő COPD. Az emelkedett artériás stiffness paraméterek mint, az emelkedett PWVao már a preklinikus ateroszklerózist is jelezhetik, így kiemelhetővé válnak ebben a betegcsoportban is a magasabb rizikójú egyének. COPD-s egyéneknél a vizsgálatunk megerősítette az endothel diszfunkciót, a szubklinikus ateroszklerózis jelenlétét, hiszen szignifikánsan magasabb PWVao és SBPao értékeket találtunk a COPD-s csoportban a kontroll csoporthoz képest, mely ezen populáció fokozott érfalmerevségére vezethető vissza. A COPD-t és az ateroszklerózist összekapcsoló patomechanizmus összetett és magába foglal olyan általános kockázati tényezőket, mint a dohányzás, a környezetszennyezés, a férfi nem, az öregedés és a szisztémás gyulladás. A pro-inflammatorikus citokinek, például az IL-6 vagy a TNF- $\alpha$  szintje megemelkedik a COPD-s

beteg vérmeintáiban, és indukálhatják a CRP és a prokoaguláns mediátorok felszabadulását a májból, mindemellett közvetlen hatással lehetnek az endotheliumra is. Az IL-6 és a TNF- $\alpha$  szintén indukálhatják a suPAR képződését a monocitákból és a limfocitákból, amelyek meghatározó szerepet játszanak az ateroszklerózis kialakulásában, hisz ez a folyamat hozzájárul a fehérvérsejtek adhéziójához és migrációjához és végül az ateroszklerotikus plakk kialakulásához vezethet.

A korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a megnövekedett plazma suPAR szint összefüggést mutat a szubklinikus carotis ateroszklerózis, valamint a carotis plakk és a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásával. A suPAR prognosztikai értéke független volt a hagyományos kockázati tényezőktől (azaz életkortól, nemtől, dohányzástól, magas vérnyomástól, diszlipidémiától, cukorbetegségtől) és a hsCRP-től. Ezen felül a suPAR szorosabb összefüggést mutat az endothel diszfunkcióval és az ateroszklerózissal, mint a hsCRP.

A tüdőfunkciók széles skálájával rendelkező betegeket vontunk be a vizsgálatunkba, és szignifikáns összefüggést találtunk a légáramlás korlátozottságának mértéke és a magasabb suPAR szint között.

A COPD-s páciensek megnövekedett suPAR szintjének valószínűbb magyarázata az IL-6 emelkedése, amely összhangban van a szakirodalommal. Az IL-6 fokozza a suPAR termelését, amelyet ezen két molekula közti szignifikáns összefüggés támasztott alá vizsgálatunkban. A vérplazmában megjelenő IL-6 indukálja az endotheliumot a leukociták és az adhéziós molekulák kemotaktikus ágenseinek felszabadítására, az IL-6 magas plazmaszintje összefügg a COPD-s betegek kardiovaszkuláris komorbiditásával. Az IL-6 által indukált suPAR-nak közvetlenebb hatása van az ateroszklerotikus plakkok kialakulására, mint más keringő mediátornak, ezért specifikusabb biomarkere lehet az endothel diszfunkciónak COPD-ben. A suPAR szív- és érrendszeri betegségek biomarkereként való alkalmazásának klinikai szerepét már meghatározták. A jelenlegi tanulmányunk arra utal, hogy ez a molekula hasznos lehet a COPD és az ahhoz kapcsolódó ateroszklerózis felismerésében.

A légzésfunkción kívül a suPAR-t az mMRC-vel mért tüneti pontszámmal is társítottuk, amelynek során a testmozgásra jelentkező nehézlégzés fokozódása korrelált a plazma suPAR szint emelkedésével. Valószínű, hogy ez az asszociáció nem független a tüdőfunkciótól, de az alanyok alacsony száma miatt ezt nem tudtuk megvizsgálni.

Magasabb suPAR szint volt igazolható a gyakori exacerbátor COPD-s betegeknél. Ez összhangban van az ECLIPSE kohorsz tanulmány megállapításaival, miszerint a tartós szisztémás gyulladás összefüggésben áll az exacerbációk gyakoriságával. A suPAR prediktív erejét a gyakoribb exacerbációknak kitett betegek detektálására, későbbiekben független betegcsoportban kellene kiértékelni a pontos összefüggés meghatározása végett. Érdekes módon nem találtunk semmilyen összefüggést a plazma suPAR szintje és a vérgáz paraméterek között, ami arra enged következtetni, hogy a hypoxiának nincs nagy jelentősége a suPAR termelés szempontjából.

Korábbi tanulmányok igazolták a COPD-ben megjelenő hypoxaemia és az oxidatív stressz jelentőségét az endothel diszfunkció kialakulásában, hiszen emelkedett endothelin-1 szintet igazoltak a kardiovaszkuláris komorbiditásokkal jelentkező hypoxemias COPD-s betegeknél. Az endothel diszfunkció nem csak a tüdőszövetet, hanem az egyén teljes vaszkulaturáját is érinti. A mi vizsgálatunkban újonnan igazoltuk, hogy már a korai ateroszklerózis megjelenésével emelkedik az endothelin-1 plazmaszintje a társbetegségek nélküli COPD-s egyéneknél.

A kontrollcsoportba nem dohányzó és dohányzó egyéneket válogattunk. A korábbi vizsgálatok magasabb suPAR-szintről számoltak be a dohányosoknál, amelyet a mi vizsgálatunk is megerősített. A dohányzó csoport egyéneinél alacsonyabb légzésfunkciós paramétereket és

magasabb artériás stiffness paramétereket igazoltunk a PWVao és RT tekintetében. Ez a különbség a suPAR tekintetében valószínűsíthetően a dohányzással függhet össze.

Összegezve: társbetegségek nélküli COPD-s betegeknél szignifikánsan magasabb plazma suPAR szintet igazoltunk, mely a csökkent légzésfunkcióval és az emelkedett artériás stiffness paraméterekkel is összefügg. A plazma suPAR szint potenciális kapcsolat lehet a COPD és a kardiovaszkuláris megbetegedések között.

## **5 Konklúzió**

Magyarország a magas CV-rizikójú országok közé tartozik. Első és legfontosabb teendőnk lakossági szinten csökkenteni a CV-betegségek előfordulását. A kardiovaszkuláris prevenció stratégiájának másik fő prioritása a nagy kardiovaszkuláris kockázatú egyének korai felismerése és a prevenció terápia megkezdése. Olyan, elsősorban nem invazív vizsgálatok elvégzése javasolt, amelyek nagy populáción is egyszerűen elvégezhetők, nem igényelnek drága képzett szak személyzetet, egyszerűek, nem drágák, reprodukálhatók és nincs mellékhatásuk. Olyan módszereket kell választani, amelyek esetében nagy populáció vizsgálatához kellő, könnyen alkalmazható eszköz is rendelkezésre áll.

### **5.1 Az aorta pulzushullám terjedési sebesség (PWVao) és a szubklinikus carotis ateroszklerózis vizsgálata egészséges, középkorú egyéneknél**

Kutatásunk alapján az emelkedett aorta pulzushullám terjedési sebesség igen szoros összefüggést mutatott az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis jelenlétével egészséges középkorú egyéneknél, mely nagy jelentőséggel bír a tünetmentes egészségesnek vélt egyének közül a CV szempontból vulnérabilis egyének kiemelésében.

A PWVao mérésére szolgáló oszcillometriás módszer egyszerűsége, felhasználói függetlensége és gyorsasága miatt vizsgálatunk alapján a szív- és érrendszeri kockázatbecslés javításához nyújt segítséget még viszonylag fiatal, középkorú, látszólag egészséges populációban is. Az Arteriográf segítségével non-invazív módon meghatározott PWVao alkalmas funkcionális szűrővizsgálatnak tűnik a preklinikus ateroszklerózis kimutatására.

### **5.2 A szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR) és az artériás stiffness paraméterek vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegeknél (COPD) és egészséges kontroll egyéneknél.**

Vizsgálatunk során emelkedett plazma suPAR szintet, gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket és emelkedett artériás stiffness paramétereket igazoltunk a COPD-s populációban a kontroll csoporthoz képest. A komorbiditásoktól mentes, középkorú COPD-s egyéneknél non-invazív oszcillometriás módszerrel emelkedett artériás stiffness paramétereket mértünk, mellyel igazoltuk a korai szubklinikus ateroszklerózis jelenlétét, a magasabb kardiovaszkuláris rizikót. Az emelkedett suPAR szint potenciális markere lehet az emelkedett PWVao mellett a COPD-s betegek kardiovaszkuláris társbetegségének, a szubklinikus ateroszklerózisnak.

Munkánk nemcsak a kutatás terén nyújt újdonságot, hanem a mindennapok orvosi munkájában is segítséget jelent. Ma, amikor az egészségügy egyik kiemelt pillére a prevenció, a figyelem a szűrővizsgálatok prioritására irányul. Lényeges, hogy megtaláljuk és alkalmazzuk azokat az eddig fel nem ismert lehetőségeket, amelyek a morbiditást és mortalitást csökkentik. Felfedezzük azokat a pácienseket, akik még tünetmentesek, magukat egészségesnek vallják, de már szubklinikus stádiumban vannak. Hol nyílik erre lehetőség? Ott, ahol nagyobb számban jelentkeznek a páciensek, tehát a háziorvosi praxisban, az orvosi alkalmassági és üzemorvosi vizsgálatok keretein belül. Az érfalmerevség szűréssel kiemelt egyéneknél az életmód váltással, vagyis a táplálkozási szokások megváltoztatásával, a rendszeres mozgás, testedzés, bevezetésével, valamint a korai gyógyszeres kezelés elkezdésével remény van a folyamat esetleges megfordíthatóságára, de mindenképpen lehetőség nyílik a progresszió lassítására.

## 6 Új eredmények összegzése

1. Elsőként határoztuk meg egészséges, középkorú egyéneken, hogy az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis (ACA) szoros összefüggést mutat a non-invazív oszcillometriás módszerrel meghatározott emelkedett aorta pulzushullám terjedési sebességgel (PWV<sub>ao</sub>) és meghatároztuk, hogy az Arteriográffal mért PWV<sub>ao</sub>, szisztolés- és diasztolés vérnyomásértékek, valamint a dohányzási szokások bizonyulnak az aszimptomatikus carotis ateroszklerózis független markereinek.
2. Elsőként határoztuk meg egészséges csoportban a PWV<sub>ao</sub> optimális vágószámát az ACA detektálására, mely 8,3 m/s -nak bizonyult, mely vágószám mellett elsőként határoztuk meg a PWV<sub>ao</sub> szenzitivitását, specificitását, pozitív prediktív értékét, negatív prediktív értékét.
3. Elsőként igazoltuk komorbiditásoktól mentes, középkorú COPD-s egyéneknél, non-invazív oszcillometriás módszerrel a szignifikánsan emelkedett artériás stiffness paramétereket (PWV<sub>ao</sub>-t, SBP<sub>ao</sub>-t, és csökkent RT-t), az egészséges kontroll csoporthoz képest, mellyel igazoltuk a korai szubklinikus ateroszklerózis jelenlétét és a magasabb kardiovaszkuláris rizikót.
4. Elsőként igazoltuk a plazma suPAR szint szignifikánsan magasabb értékét stabil, CV-betegségektől mentes COPD-s betegeknél, kontroll csoporthoz képest.
5. A FEV<sub>1</sub> vesztes mértéke szignifikáns összefüggést mutatott a suPAR szint emelkedésével komorbiditásoktól mentes COPD-s egyéneknél, mellyel elsőként igazoltuk, hogy a COPD súlyosságával a fokozott gyulladás és ateroszklerózis valószínűsíthető már azon COPD-s betegeknél is, akik nem rendelkeznek CV társbetegséggel.
6. A terhelésre jelentkező nehézlégzés mértékének (mMRC) fokozódásával szignifikánsan emelkedő suPAR szintet igazoltuk a középkorú társbetegségekkel még nem rendelkező COPD-s betegcsoportban.

## 7 Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények, könyv fejezet, kongresszusi összefoglalók jegyzéke

### 7.1 Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. **Böcskei RM**, Benczúr B, Müller V, Bikov A, Székely A, Kahan T, Lenkey Zs, Husznai R, Cziráki A and Illyés M. Oscillometrically Measured Aortic Pulse Wave Velocity Reveals Asymptomatic Carotid Atherosclerosis in a Middle-Aged, Apparently Healthy Population. *Biomed Res Int.* 2020; 16,2020:8571062. **IF:2,276**
2. **Böcskei RM**, Benczúr B, Losonczy Gy, Illyés M, Cziráki A, Müller V, Bohács A, Bikov A. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor and Arterial Stiffness in Patients with COPD. *Lung.* 2019;197(2):189-197. **IF:2,231**
3. **Böcskei RM**, Benczúr B. Az érfali rugalmatlanság jelentősége COPD-ben. *Medicina Thoracalis.* 2017. 70.évf. 3.sz.
4. Illyés M, **Böcskei RM**. Egyszerű, gyors, automatikus, nem-invazív módszer a vérnyomás, az artériás stiffness és más hemodinamikai paraméterek egyidejű mérésére. *Érbetegségek.* 2006/4.13-21.

### 7.2 Az értekezés alapjául szolgáló könyv fejezet

1. Jatoi NA, Benczur B, **Böcskei RM**, Sabivic M, Scadale G, Dimitrov G, Al-Baker W, Skrabal F, Catalano M. VAS European Book on Angiology/Vascular Medicine. Reference Book for European Trainig, Courses and UEMS European Exam. Chapter 5. *Arterial stiffness.* 2018 ISBN 104399/97888255105228, page 81-96

### 7.3 Értekezés alapjául szolgáló, poszterek

1. **Böcskei RM**, Benczúr B, Bikov A, Husznai R, Böcskei Cs, Bohács A, Cziráki A. 24h Arterial stiffness measurement on healthy and COPD patients. *Artery Society 19. Congress.* Budapest. 2019.09.10-12. poszter előadás
2. **Böcskei RM**. Cardiovascular risk detection in COPD. *Erupean Respiratory Socitey Congress* Madrid, Spain. 2019.09.28-10.02 poszter előadás
3. **Böcskei RM**, Husznai R, Benczúr B, Böcskei Cs, Müller V, Cziráki A. ABPM és 24h artériás stiffness vizsgálata COPD-s és egészséges egyéneknél. *Magyar Kardiológiai Társaság Kongresszusa.* Balatonfüred. 2019.05.03-05. poszter előadás
4. **Böcskei RM**, Benczúr B, Cziráki A. Determinants of brachial-ankle pulse wave velocity. *Artery Congress.* 2018.10.18. Guimares, poszter előadás
5. **Böcskei RM**. Arterial stiffness and systemic inflammation in COPD patients. *Artery Congress.* 2016 Koppenhága, poszter előadás
6. **Böcskei RM**, Inflammatory markers suPAR and arterial stiffness parameters in COPD patients. *European Respiratory Society Congress.* 2016 London, poszter előadás
7. **Böcskei RM**. Correlation between aortic pulse wave velocity and asymptomatic carotid atherosclerosis in apparently healthy individuals. *Artery.* 2015. Krakkó, poszter előadás
8. **Böcskei RM**. Is Aortic pulse wave velocity a marker of atherosclerosis? *ECCR.* 2015. okt. Garda tó Poszter előadás

9. Kahan T, **Böcskei RM**, Illyés M, Cziráki A. Aortic pulse wave velocity but not augmentation index is associated with asymptomatic carotid. *Artery Research*. 2013 szept.; 7(s 3–4):112, poszter előadás
10. **Böcskei RM**, Tamási L, Bohács A, Illyés M, Cziráki A, Tünetmentes célszervkárosodások, a carotis atherosclerosis és az artériás stiffness kapcsolata. *Magyar Tudógyógyász Társaság 57. Nagygyűlése és 100 éves Centenáriumi Emlékülése*. Budapest. 2012. június 14-16. poszter előadás.
11. **Böcskei RM**, Benczúr B, Cziráki A, Molnár F, Illyés M. Correlation Between the Central and Brachial Blood Pressure and Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. *Artery Research* 2009 január; 3(4):185-185. Poszter előadás
12. Benczúr B, **Böcskei RM**, Illyés M. Reference values for arterial stiffness measured with Arteriograph. *Artery 9 Congress*. 2009. 09. 10–12; Cambridge, poszter előadás.
13. **Böcskei RM**, Benczúr B, Molnár F, Illyés M. Correlation between aortic pulse wave velocity and asymptomatic carotid atherosclerosis. *Artery 8 Congress*. 2008.09.25-27; Gent, poszter előadás.
14. Benczúr B, **Böcskei RM**, Illyés M. Reference values for arterial stiffness measured with Arteriograph. *Artery 8 Congress*. 2008.09.25-27; Gent, poszter előadás.
15. **Böcskei RM**, Benczúr B, Illyés M. Az aorta pulzushullám terjedési sebességének prediktív értéke a tünetmentes carotis atherosclerosis kimutatásában. *Magyar Hypertonia Társaság XV. Kongresszusa és VI. Nemzetközi Továbbképző Kurzusa*. 2007. december 5-8; Budapest, poszter előadás.
16. Benczúr B, Baulmann J, Mengden T, Cziráki A, **Böcskei R**, Illyés M. New oscillometric method for assessment of arterial stiffness - comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *Magyar Hypertonia Társaság XV. Kongresszusa és VI. Nemzetközi Továbbképző Kurzusa*. 2007. december 5-8; Budapest, poszter előadás.

#### 7.4 Az értekezés alapjául szolgáló előadások

1. **Böcskei RM**. Cardiovascular risk detection in COPD. *European Respiratory Society Congress*. 2019.09.28-10.02; Madrid, előadás
2. **Böcskei RM**. Endothel dysfunkció, artériás stiffness vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegségben a gyulladáshoz kapcsolódó markerek tükrében. *MKT-MTT Kardiopulmonális Szekció 23. ülése és MTT Légzésrehabilitációs szekcióülése*. 2019.09.18-19; Tapolca, előadás
3. **Böcskei RM**. Gyulladáshoz kapcsolódó markerek (hsCRP, IL-6, suPAR), endothel dysfunctio, artériás stiffness vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegségben. *MTT 2016 Nagygyűlés MPA beszámoló*. 2016, Budapest. előadás
4. **Böcskei RM**. Az aorta oszcillometriásan meghatározott pulzushullám terjedési sebességének szerepe a szív és érrendszeri kockázatbecslésben. *MKT*. 2016 június; Pécs, előadás
5. **Böcskei RM**. PWVao és carotis atherosclerosis kapcsolata. *Magyar Artériás Stiffnes Társaság Éves Kongresszusa*. 2016. április; Szeged, előadás
6. **Böcskei RM**. Artériás stiffness jelentősége a Pulmonológiában. *Magyar Artériás Stiffnes Társaság Éves Kongresszusa*. 2016. április; Szeged, előadás
7. **Böcskei RM**. Az emelkedett artériás stiffness szenzitív markere a korai, aszimptomatikus carotis ateroszklerózisnak. *Magyar Kardiológiai Társaság Kongresszusa*. 2015.05.08; Balatonfüred, előadás

8. **Böcskei RM.** Az aorta pulzushullám terjedési sebesség és a tünetmentes carotis atherosclerosis kapcsolata. *Magyar Artériás Stiffness Társaság IX. Kongresszusa.* 2014. április 11-12; Győr, előadás
9. **Böcskei RM,** Illyés M. 24 órás monitorozás szerepe az artériás funkció (artériás stiffness) megítélésében. Az artériás funkció napszaki ritmusa. A vérnyomásmonitorozás új aspektusai. *A Magyar Artériás Stiffness Társaság szimpóziuma.* 2012. november 9; Szolnok, előadás
10. **Böcskei RM.** Tünetmentes célszervkárosodások, a carotis atherosclerosis és az artériás stiffness kapcsolata. *7. Nemzetközi Artériás Stiffness Szimpózium és a Magyar Artériás Stiffness Társaság 5. Kongresszusa.* 2011. 04.17-19; Debrecen, előadás.
11. **Böcskei RM.** Az aorta pulzushullám terjedési sebességének prediktív értéke a korai aszimptomatikus carotis atherosclerosis kimutatásában. *6. Nemzetközi Arterial Stiffness Szimpózium és a Magyar Artériás Stiffness Társaság 4. Kongresszusa.* 2010. 04.15-17; Pécs, előadás
12. **Böcskei RM.** COPD és az artériás stiffness kapcsolata. *Háziorvosi Továbbképző Tanfolyam.* 2008.03.22; Pásztó, előadás
13. **Böcskei RM.** Összefüggés az aorta PWV és az aszimptomatikus carotis atherosclerosis között. *4. Nemzetközi Arterial Stiffness Szimpózium és a Magyar Artériás Stiffness Társaság 2. Kongresszusa.* 2008.02.22; Budapest, előadás
14. **Böcskei RM.** Új non-invazív módszer az érlemezésedés korai kimutatására címmel „Az egészséges fejlődés feltételeinek biztosítása a fogamzástól a felnőttkorig”. *Nemzeti Népegészségügyi program jegyében.* 2006. okt.19; Budapest Parlament, előadás

## 8 A szerző egyéb eredeti közleményei, könyv részlete

### 8.1 A szerző egyéb eredeti közleményei

1. **Böcskei RM,** Meszaros M, Tarnoki A, et al. Circulating Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Obstructive Sleep Apnoea. *Medicina.* 2020;56(2):77. 14. doi:10.3390/medicina56020077. **IF: 1,467**
2. Molnár V, Nagy A, Tamási L, Gálffy G, **Böcskei RM,** Bikov A, Czaller I, Csoma Zs, Krasznai M, Csáki Cs, Zsigmond Gy et al. From genomes to diaries: a 3-year prospective, real-life study of ragweed-specific sublingual immunotherapy. *Immunotherapy.* 2017;9(15):1279-1294. doi:10.2217/imt-2017-0093 **IF:3,46**
3. Südi A, Bohács A, Bikov A, Czaller I, **Böcskei RM,** Rigó J, Losonczy Gy, Tamási L. A keringő complement 5a és complement factor H szintek és a betegségkontroll kapcsolata asztmás betegekben. *Medicina Thoracalis.* 2017 70. évf.6. sz .339.-345.o
4. Bohács A, Bikov A, Ivancsó I, Czaller I, **Böcskei RM,** Müller V, Rigó J. Relationship of Circulating C5a and Complement Factor H Levels With Disease Control in Pregnant Women With Asthma. *Respir Care.* 2016 Apr;61(4):502-9. doi: 10.4187/respcare.04339. **IF:1,733**
5. Benczúr B, Illyés M, Cziráki A, **Böcskei RM.** Tisztelt Szerkesztőség! *Orv Hetil.* 2015;156(25):1026-8.

6. Lenkey Zs, Illyés M, **Böcskei RM**, Husznai R, Sárszegi Z, Meiszterics Z, Molnár FT, Hild G, Cziráki A, Gaszner B. Comparison of arterial stiffness parameters in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus using Arteriograph. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2014; **IF: 1,53**
7. Bikov A, **Böcskei RM**, Eszes N, Bohács A, Losonczy Gy, Rigo J, Horváth I, Tamási L. Circulating survivin levels in healthy and asthmatic pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014; 12(1):93. **IF: 2,226**
8. Tamási L, **Böcskei RM**. Asztmás betegek fluticason-salmeterolrol extrafinom részecskés beclometason-formoterolterápiára történő átállításának klinikai- és költséghatékonyság vizsgálata: retrospektív, illesztett, összehasonlító való élet vizsgálat. *Medicina Thoracalis*. 2014; 367-370
9. Hidvégi EV, Illyés M, Molnár FT, **Böcskei RM**, Benczúr B, Lenkey Zs, Cziráki A. Az aorta pulzushullám terjedési sebesség referencia értékei gyermekben és serdülőknél. *Gyermekgyógyászat*. 2013; 64. évf. 6.sz 287-291
10. Ivancsó I, **Böcskei RM**, Müller V, Tamási L. Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma. *J Asthma Allergy*. 2013; 6;6:69-80. doi: 10.2147/JAA.S25415. Print 2013.PMID: 23776339 **IF:2,45**
11. **Böcskei RM**, Pápay J, Agócs L, Rényi Vámos F, Losonczy Gy, Tamási L. Endobronchialis eltérés Asztma hátterében. *Medicina Thoracalis*. 2013;:218-224.
12. Ivancsó I, **Böcskei RM**, Müller V, Tamási L. Extrafinom részecskeméretű inhalációs corticosteroid-terápia az asztma kezelésében. *Medicina Thoracalis*. 2013; 235-238.
13. Tamási L, **Böcskei RM**, Ivancsó I. Erlotinib EGFR mutáns és EGFR vad pulmonaris adenocarcinoma kezelésében. *Onkológia*. 2013; 5.sz. 3. évfolyam p. 201-205.
14. Hidvégi EV, Illyés M, Benczúr B, **Böcskei RM**, Rátgéber L, Lenkey Zs, Molnár FT, Cziráki A. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *Journal of Hypertension*. 2012; **IF: 3,806**
15. Böcskei Cs, Viczián M, **Böcskei RM**, Horváth I. The influence of gastroesophageal reflux disease and its treatment on asthmatic cough. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*. 2005; 183(1):53-62. **IF: 0,857**
16. Gadó J, Schlick B, Bárány O, Németh J, Müller J, Csóka M, Constantin T, Vonnák E, **Böcskei RM**, Hauser P, Kovács G. The function of the immune system after the treatment of pediatric malignant diseases. *Orv Hetil*. 2006; 10;147(36):1731 8.PMID: 17087017 Hungarian. **IF: 0,25**

## 8.2 Szerző egyéb könyvrészlete

1. **Böcskei RM**, Kovalszky I, Pápay J, Süttő Z SpringMed Orvosi Esettanulmányok Onkopulmonológia. szerkesztette: Szalai ZS, Gálffy GG; II. fejezet / 19. ALK pozitív tüdő adenokarcinómás beteg másodvonalbeli crizotinib kezelésének esetismertetése. *SpringMed kiadó: ISBN:978-615-5166-66-2; ISSN:2498-6305*. 2017;134-138.

## 8.3 Szerző egyéb kongresszusi poszterei,

1. Böcskei RM, Benczúr B, Cziráki A, Müller V, Bohács A. Arterial stiffness measurement on lung transplanted patients. *Artery Society Congress*. 2017; Pisa, poszter előadás



2. Böcskei RM, Benczúr B, Müller B, Losonczy Gy, Bohács A, Cziráki A. Endothelial dysfunction measurement on lung transplanted patients. *ERS*. 2017; Milan, poszter előadás
3. Böcskei RM, Artériás stiffness vizsgálata tüdőtranszplantált betegeken. *Magyar Transzplantációs Alapítvány kongresszusa*. 2016; Eger, poszter előadás

#### 8.4 A szerző egyéb előadásai

1. Böcskei RM. Sequencing Approach in Patient Treated with Multiple ALKi. *Case presentation Future Lider Training* 2019; Pozsony, felkért előadás
2. Böcskei RM. Mikor gondoljon a tüdőgyógyász immundeficienciára? *Tüdőgyógyászati, Allergológiai És Immunológiai Megbetegedések” (TAIM) Nemzetközi Alapítvány XIII. Szakmai Továbbképzése*. 2019; DOTE, Debrecen, előadás
3. Böcskei RM. Treatment sequencing in ALK+ NSCLC and the influence on overall survival. *10th Regional Oncology Forum*. 2019; Tallin, előadás
4. Böcskei RM, Eszes N, Pápay J, Balázs Gy, Sax B, Bohács A. Gyógyszer indukálta organizáló pneumónia és pneumomediastinum szívtranszplantált betegnél. *BRONKO. Tata*, 2016, előadás
5. Böcskei RM. Dohányzás és a Tüdőbetegségek Kapcsolata. *Dohányzás Mentés Világnap*. 2015; Tata, előadás
6. Böcskei RM. Autoimmun kórképek pulmonológiai vonatkozásai. *Pulmonológia Szakvizsga Előkészítő Kötelező Tanfolyam*. 2015; Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest előadás
7. Böcskei RM. A COPD okozta reggeli és éjszakai tünetek gyakoriságának és súlyosságának felmérése. *LÉT konferencia*. 2015; Velence, előadás
8. Böcskei RM. A Nem kontrollált asztma meglepő okai. *Semmelweis Egyetem Továbbképző tanfolyam*. 2014; Budapest, előadás
9. Böcskei RM. Légzésfunkciós vizsgálatok. A légzésfunkciós vizsgálatok módszerei, kivitelezése. *GYEMSZI Szakdolgozói Továbbképző Tanfolyam*. 2014; Budapest, előadás
10. Böcskei RM, Tamási L. Az asztma és szénanátha kezelése a terhesség alatt. *19. Tavaszi Amega Fórum*. 2014; Pécs előadás
11. Böcskei RM. Az asztma exacerbációk jelentősége. *19. Tavaszi Amega Fórum*. 2014 ; Pécs, előadás
12. Böcskei RM. COPD ellátási protokoll. *Semmelweis Egyetem Továbbképző tanfolyam*. 2013; Budapest, előadás
13. Böcskei RM, Bohács A, Markóczy Zs, Balázs Gy, Lang Gy, Losonczy Gy, Müller V. Mi állhat a 21 éves férfi pulmonalis kerekárnyékainak hátterében? *Magyar Tüdőgyógyász Társaság Epidemiológiai és Gondozási Szekciójának rendezvénye*. 2013; Gárdony, előadás
14. Böcskei RM. Dilemmák a COPD-s beteg mindennapi ellátásában. *Amega fórum*. 2013; Budapest, előadás
15. Böcskei RM. Rosszul kooperáló haemoptoés beteg ritka kórképe. *Fiatal pulmonológusok kazuistikai fóruma*. 2013; Debrecen, előadás
16. Böcskei RM. Asztmás beteg endobronchialis elváltozása. *BRONCO*. 2012; Zalakaros, előadás

17. Böcskei RM. A centrális vérnyomás monitorozásának módszerei és jelentősége a háziorvosi gyakorlatban. (artériás stiffness vizsgálata). *Háziorvosi Kötelező Szinttartó Továbbképzés*. 2011; Tapolca, előadás
18. Böcskei RM. Tarts ki a gyanúd mellett! *MTT. Epidemiológiai és Gondozási Szekció Kazuisztikai Fórum*. 2011; Szarvas, előadás

## 9 Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Dr. Bogár Lajosnak, hogy az általa vezetett Ph.D. program keretei között végezhettem kutatásomat.

Köszönöm Prof. Dr. Szokodi Istvánnak, hogy kutatómunkámat programvezetése mellett végezhettem, támogatásával, biztatásával segített az előrehaladásban.

Hálásan köszönöm Prof. Dr. Cziráki Attila segítségét, aki útmutatásával, hasznos tanácsaival segítette munkámat a kutatás, az eredmények közzlése, az értekezés megírása során.

Köszönettel tartozom Dr. Illyés Miklósnak, aki megismertetett az általa feltalált műszerrel, az Arteriográffal, megtanított a tudományos kutatás, az adatfeldolgozás, a közzlés alapjaira, felkeltette érdeklődésemet az artériák működésének élettana iránt. Bátorított a tudományos munkánk nemzetközi prezentációjára és biztatott a Ph.D. fokozat megszerzésére.

Köszönöm Prof. Dr. Müller Veronikának és Prof. Dr. Losonczy Györgynek, hogy támogattak, hogy a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján párhuzamosan végezhessem az érfalmerevséggel kapcsolatos kutatásaimat tüdőbetegeken is. Dr. Bohács Anikó docens asszonynak, aki támogatott és újabb kutatásokra biztatott, statisztika alapjaival megismertetett, pozitív hozzáállásával, rendkívüli akaraterejével örök példaképemmé vált.

Köszönöm Dr. Bikov Andrásnak, aki fiatal kora ellenére hatalmas kutatási tapasztalatával, statisztikai tudásával segített az adatok feldolgozásában.

Legnagyobb és legkitartóbb támogatóm a családom volt ezen hosszú és göröngyökkel teli kutatómunka alatt. Köszönöm családom valamennyi tagjának férjemnek Németh Tamásnak, gyermekeimnek Boglárkának és Patriknak és Szüleimnek hogy a Ph.D. képzés ideje alatt biztattak, támogattak, minden segítséget megadtak számomra.