

AZ ARTÉRIÁS PULZUSHULLÁM NON-INVAZÍV OSZCILLOMETRIÁS VIZSGÁLATA GYERMEKEKBEN ÉS SERDÜLŐKBEN

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Dr. Hidvégi Erzsébet Valéria

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

Témavezető: Dr. Cziráki Attila Ph.D.

Dr. Illyés Miklós Ph.D.



Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Szívgyógyászati Klinika

2013.

TARTALOMJEGYZÉK

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Bevezetés	4
3. Elméleti háttér az artériás funkció vizsgálatához	7
a. Artériás falmerevség, pulzushullám-terjedési sebesség	7
b. Hullámreflexió, augmentációs index	13
c. Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás	18
4. Az artériás funkció non-invazív vizsgálata	23
a. PWV mérés	25
b. Aix mérés	26
c. SBP _{ao} , PP _{ao} mérés	28
5. Az Arteriográf	29
6. Célkítűzések	39
7. Vizsgált egyének, betegek és módszer	40
a. Vizsgált egyének	40
b. Módszer	41
c. Statisztikai elemzés	41
8. Eredmények	42
a. Az aorta pulzushullám terjedési sebesség referenciaértékei 3-18 éves populációban	46
b. Az aorta augmentációs index referencia értékei 3-18 éves populációban	50
c. A centrális és perifériás szisztolés vérnyomás vizsgálata egészséges populációban és fiatalkori magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegekben	60
9. Megbeszélés	69

a. Az artériás funkció mérése az újonnan kifejlesztett, non-invazív, okkluzív- oszcillometriás eszközzel, az Arteriográffal	69
b. PWV_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban	69
c. Aix_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban	72
d. Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egészséges gyermekekben és serdülőkben, valamint fiatalkori magasvérnyomás-betegségben	74
10. Új eredményeink összegzése	77
11. Köszönetnyilvánítás	78
12. A szerző Ph.D. disszertációjának alapjául szolgáló közlemények	79
13. Irodalomjegyzék	81

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM	-	24 órás vérnyomás monitorizálás (Ambulatory Blood Pressure Monitoring)
ACC	-	Arteria carotis communis
ACD	-	Arteria carotis dextra
ADAM	-	Az atherosclerosis kiváltó tényezőinek agresszív csökkentése (Aggressive Decrease of Atherosclerosis Modifiers)
a. fem.	-	Arteria femoralis
a. fem. d.	-	Arteria femoralis dextra
AG	-	Arteriográf
Aix _{ao}	-	Aorta augmentációs index
BMI	-	Testtömeg index (Body Mass Index)
BSA	-	Testfelszín (Body Surface Area)
cIMT	-	Arteria carotis intima-media vastagság (carotis Intima-Media Thickness)
CVD	-	Szív- érrendszeri megbetegedés (CardioVascular Disease)
CW	-	Folyamatos hullámú doppler echográfia (Continuous Wave)
DAI	-	Diasztolés görbe alatti terület (Diastolic Area Index)
DBP _{brach}	-	Perifériás diasztolés vérnyomás (brachial Diastolic Blood Pressure)
DRA	-	Diasztolés reflexiós idő (Diastolic Reflexion Area)
ED	-	Ejekciós idő (Ejection Duration)
EVA	-	Korai érrendszeri öregedés (Early Vascular Aging)
FMD	-	Áramlás indukálta értágulat (Flow-Mediated Vasodilation)
HDL	-	Nagy sűrűségű lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HR	-	Percenkénti pulzusszám (Heart Rate)

IUGR	-	Méhenbelüli elmaradás a fejlődésben (Intrauterine Growth Restriction)
LDL	-	Alacsony sűrűségű lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MAP	-	Artériás középnyomás (Mean Arterial Pressure)
MS	-	Manubrium Sterni
JEH	-	Fiatalkori magasvérnyomás betegség (Juvenile Essential Hypertension)
Jug	-	Jugulum
Jug-Sy	-	Jugulum-symphysis távolság
PP _{ao}	-	Centrális (aortás) pulzusnyomás (aortic Pulse Pressure)
PW	-	Időszakosan működő doppler echográfia (Pulsatile Wave)
PWV _{ao}	-	Aorta pulzushullámterjedési sebesség (aortic Pulse Wave Velocity)
RT	-	Pulzushullám visszatérési (utazási) ideje (Return Time)
SAI	-	Szisztolés görbe alatti terület (Systolic Area Index)
SBP _{ao}	-	Centrális (aorta) szisztolés vérnyomás (aortic Systolic Blood Pressure)
SBP _{brach}	-	Perifériás (brachialis) szisztolés vérnyomás (brachial Systolic Blood Pressure)
TEM	-	A mérés technikai hibája (technical error of measurement)
TPR	-	Teljes perifériás érellenállás (Total Peripheral Resistance)
TSH	-	Pajzsmirigyműködést serkentő hormon (Thyreoidea Stimuláló Hormon)

Mottó:

...“Deterioration in endothel function and arterial stiffness are early events in the development of cardiovascular diseases. In adults, noninvasive measures of atherosclerosis have become established as valid and reliable tools for refining cardiovascular risk to target individuals who need early intervention. With limited pediatric data, the use of these techniques in children and adolescents largely has been reserved for research purpose. Therefore, this scientific statement was written in order to ... (3) stimulate further research whith a goal of developing valid and reliable techniques with normative data for noninvasive clinical evaluation of atherosclerosis in pediatric patients.”...

Urbina E et al. *Hypertension*. 2009; 54:919-950. [1]

2. 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 [2].

Vizsgálható az artériás falmerevség (aortic stiffness) – mely az aorta pulzushullámterjedési sebességgel (aortic pulse wave velocity, PWV_{ao}) jellemezhető; mérhető a teljes perifériás érellenállás – mely az aorta augmentációs indexszel (aortic augmentation index, Aix_{ao}) írható le; valamint kalkulálható a centrális (aortás) szisztolés vérnyomás (aortic systolic blood pressure, SBP_{ao}), és a centrális pulzusnyomás (aortic pulse pressure, PP_{ao}) is. Valamennyi említett paraméter önálló, erős, független prediktora a szív- érrendszeri morbiditásnak és mortalitásnak a felnőtt populációban [3-6].

Egyre emelkedik azon közlemények száma, melyek igazolják az artériás érfali funkció károsodását különböző gyermekkori kórképekben is, így pl: korai atherosclerosis [7], obesitás [8], familiáris hypercholesterinaemia [9-10], I. típusú diabetes mellitus [11-12], juvenilis hypertonia [13], egyes congenitalis vitiumok [14-15], végstádiumú vesebetegségek [16], HIV-fertőzés [17], Kawasaki-betegség [18], neurofibromatosis [19], vasculitisek [20], koraszülöttség [21], IUGR-betegek [22], valamint elsődleges horkolás [23] eseteiben.

Ezen betegségek befolyásolhatják az artériás érfali funkciót, így a PWV_{ao} , Aix_{ao} , SBP_{ao} mérése hasznos információt nyújthat a gyermekbetegek állapotának felmérésében is. A különböző kórállapotokban mért érfali funkciós adatok értékeléséhez, az életkorral összefüggő dinamikus változások megítéléséhez, az egyes kórképek előrehaladásakor tapasztalt változások helyes értelmezéséhez szükséges lenne ismerni e paraméterek nemre-, korra vonatkoztatott 3-97-es percentilis referencia értékeit.

Sajnos, napjainkig kevés tanulmányban kisszámú egészséges gyermek- és serdülőkorú egyénről közöltek artériás érfali funkciós referencia értékeket, ugyanis csupán kontrollként szolgáltak a vizsgált betegcsoportokhoz, ezen túl a mérések különböző módszerrel történtek, és az adatok az életkori eloszlás tekintetében sem voltak kiegyensúlyozottak.

Ennek az az oka, hogy az eddig rendelkezésre álló non-invazív vizsgáló módszerek (pl.: applanációs tonometria, doppler-ultrahang, a carotis intima-media rétegének vastagság mérése [carotis intima-media thickness; cIMT], áramlás-indukálta vazodilatáció [flow-mediated vasodilation; FMD]) csak korlátozottan alkalmazhatók a gyermekpopulációban [1].

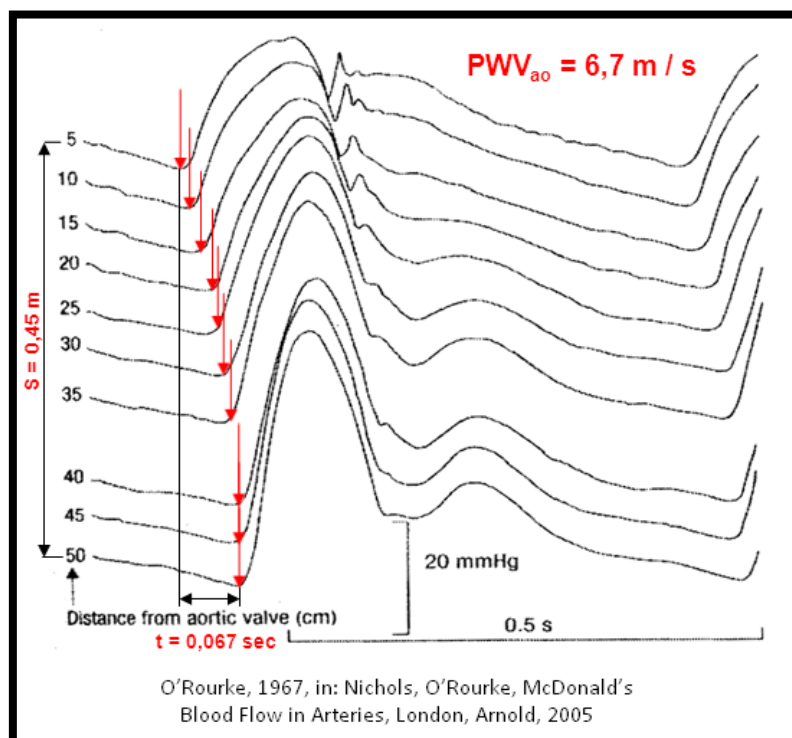
Vizsgálatunk célja az artériás érfali funkció referencia értékeinek meghatározása nagylétszámú egészséges, életkori eloszlás tekintetében jól kiegyensúlyozott populációban egy újonnan kifejlesztett, non-invazív, oklúzív-oszcillometriás elven működő, invazív módon is validált műszerrel (Arteriográf®, TensioMed Kft., Budapest), mely kis mérete miatt hordozható, könnyen kezelhető, a mérési folyamat teljesen automatizált, így felhasználófüggetlen, 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.

3. ELMÉLETI HÁTTÉR AZ ARTÉRIÁS FUNKCIÓ VIZSGÁLATÁHOZ

a./ Artériás falmerevség, pulzushullámterjedési sebesség

Az artériás falmerevség (arterial stiffness) – mely a pulzushullám terjedési sebességgel jellemezhető - az aorta, illetve a nagyartériák dinamikus tulajdonsága, melyet az érfal szerkezete, az érfali funkció, valamint a vérnyomás határoz meg [1].

O'Rourke állatkísérletben (wombat, emlős) invazív módon igazolta, hogy a szív bal kamrai ejekciójának eredményeként az aorta ascendensben megemelkedett nyomás pulzushullám formájában végighalad az aortán (1. ábra) [24].



1. ábra

Az ábra másolat a fent jelzett tankönyvből. Emlős állatban (wombat) az aorta billentyű síkjától 5 cm-enként disztális irányba haladva 10 ponton rögzített pulzusnyomás görbék összegzett ábrája.

A kísérlet során az aorta billentyű síkjától disztális irányba haladva 5 centiméterenként pozícionálta a nyomásmérő katétert, és minden egyes ponton rögzített egy-egy pulzusnyomás görbét. Az ábráról leolvasható, hogy minél távolabbi ponton történt a mérés, a nyomásemelkedés annál később kezdődik (piros nyilak). Ha ismert a pulzusnyomás hullám által megtett út (jelen esetben $s=0,45 \text{ m}$), illetve az út megtételéhez szükséges idő (jelen

esetben $t=0,067$ sec), akkor a pulzushullám terjedési sebesség út/idő hányadosként kiszámítható ($PWV_{ao}=6,7$ m/sec).

Egészséges fiatal felnőttben az invazív módon mért PWV_{ao} érték – attól függően, hogy mely aorta szakaszra (pl. ascendens, thorcalis, abdominalis) vonatkozóan mérték - 3,9-6,5 m/s közötti (1. táblázat) [25]. A táblázat első sorában szereplő „carotid-femoral artery” távolság a valódi aorta hosszát meghaladja, így már nem csak az aortára vonatkozik.

1. táblázat – Egészséges fiatal felnőttekben invazív módon mért PWV_{ao} normál értékek

Artery	Species	Wave velocity (cm/s)	Reference
Carotid-femoral artery	Human	730	Van der Heijden-Spek <i>et al.</i> (2000)
Ascending aorta	Human	520	Luchsinger <i>et al.</i> (1964)
	Human	387	Merillon <i>et al.</i> (1976)
	Human	545	Merillon <i>et al.</i> (1980)
	Human	440	Latham <i>et al.</i> (1985)
Thoracic aorta	Human	550–650	Wezler and Boger (1939)
	Human	400	Luchsinger <i>et al.</i> (1964)
	Human	530	Latham <i>et al.</i> (1985)
Abdominal aorta	Human	500	Luchsinger <i>et al.</i> (1964)
	Human	570	Latham <i>et al.</i> (1985)

Eredeti táblázat részletének másolata a fent jelzett tankönyvből. Egészséges fiatal felnőttekben az aorta különböző szakaszaira vonatkozó invazív módon mért PWV értékek. A „carotid-femoral artery” távolság a teljes valódi aorta hosszát meghaladó érszakaszt jelent. A táblázatban szereplő hivatkozások az idézett tankönyv irodalomjegyzékében találhatóak meg.

A természetes öregedés során az aorta falat túlnyomó részben alkotó elasztikus rostok – melyek féléletideje 45-50 év [26] - feltöredeznek, új rostok nem képződnek, helyüket az elasztinnál 100x rigidebb kollagén veszi át [27]. Ezért az aortafal fizikai tulajdonságai megváltoznak, a fal merevebbé, rigidebbé válik. Mindezek következtében a PWV_{ao} értéke az életkor előrehaladtával emelkedik egészséges emberekben is [28-30].

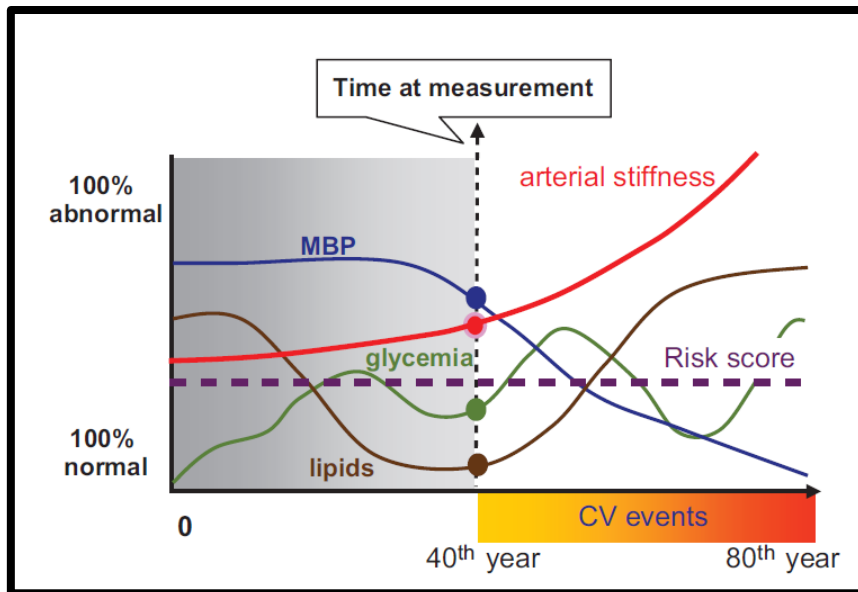
Ha a természetes öregedés folyamata mellett atherosclerosis is fennáll – melynek során az aortafalon először „zsírcsíkok”, majd „fibrózus plakkok” jelennek meg, melyek a folyamat előrehaladtával „komplikált plakká” (bevérzés, thrombusképződés) alakulhatnak, később az aortafal kifekélyesedhet, meszesedhet [31] (2. ábra) – az artériás stiffness, és ezzel együtt a PWV_{ao} sokkal kifejezettebben nő [32].



2. ábra

A bal oldali fényképen egészséges human aorta ascendens (alul a zsebes billentyűk részlete, balról a. coronaria szájadék), míg a jobb oldali fényképen előrehaladott atherosclerosis (kifekélyesedés, meszesedés) makroszkópos jeleit mutató human aorta descendens belső felszíne látható. Forrás: www.google scholar.com

Rendkívül figyelemreméltó a Nilsson és *mtsai* által az „EVA és ADAM” vizsgálat [33] tanulságait taglaló szerkesztőségi kommentárban felvázolt elmélete, miszerint ...„the arterial stiffness is a cumulative measure of the damage effects of CV risk factors on the arterial wall with aging” ..., vagyis, az artériás falmerevség az életünk során a szív- érrendszeri betegségek rizikófaktorai által az aortafalra gyakorolt károsító hatásának összegzett, halmozott mértékét fejezi ki [34]. Mindezt kiválóan szemlélteti a 3. ábra. A szerzők szerint az ún. változó („circulating”) biomarkerek (pl. a vérnyomás, a vércukor-, a vérzsír-szint, a C-reaktív protein-szint, stb...) mérése az egyén életének egy időpontjában csak egy „pillanatfelvételt” ad az aktuális kardiovaszkuláris kockázatról – mely az adott pillanatban lehet akár ideális is -, de semmiképpen nem fejezi ki az egyén addigi élete során esetlegesen elszenvedett érfali károsodásának összegzett mértékét. Éppen ezért a kockázatbecslés során sokkal fontosabbnak, elsődlegesnek tartják az ún. szöveti („tissue”) biomarkerek (PWV_{ao}, SBP_{ao}, cIMT, endothel funkció) mérését a korábban említett ún. változó biomarkerekkel szemben.



3. ábra

Eredeti ábra másolata Nilsson és mtsi [34] közleményéből. Az egyén élete során az ún. „változó” biomarkerek (MBP; vérnyomás, glycemia; vércukorszint, lipids; vérzsír-szint) szintje folyamatosan változik, lsd. kék, zöld, barna folyamatos vonalakat. Az élet során különböző időpontokban (pl. „Time at measurement” által jelzett pontban) történő mérésük, és összegzésük változatlan kockázati szintet („Risk score”) eredményezhet. Ezzel szemben az ún. „szöveti” biomarker (arterial stiffness; artériás falmerevség) a szív- érrendszeri betegségek rizikófaktorai által okozott tényleges falkárosodást jelzi. Vízszintes tengely: életkor (évek), függőleges tengely: a szív- érrendszeri betegség rizikója (%), CV events; szív- érrendszeri esemény.

Napjainkig 3 jelentős kemény végpontú populációs vizsgálat eredményét publikálták, melyek igazolták, hogy a fokozott artériás falmerevség (aorta pulzushullámterjedési sebesség) önálló, független, erős prediktora a szív- érrendszeri események kialakulásának. Az első a „Rotterdam Study” (2.835 egyén, átlagos életkor >70 év, átlagos követési idő 4,1 év) [35], második a „Copenhagen Study” (1.678 egyén, életkor 40-70 év, átlagos követési idő 9,4 év,) [36], míg a harmadik a „Framingham Heart Study” (2.232 egyén, átlagos életkor: 63 év, átlagos követési idő: 7,8 év) [37].

Legújabban 2013-ban Milánóban, a 23. Európai Hypertonia Kongresszuson mutatták be minden idők legnagyobb ilyen tárgyú populációs vizsgálatának eredményeit, mely vizsgálat Magyarországon történt (4.217 egyén, életkor 35-75 év, átlagos követési idő: 4,5 év) [38]. Az oklúzív-oszcillometriás módszerrel (Arteriográf) mért artériás falmerevség (aorta pulzushullámterjedési sebesség) és a szív- érrendszeri események előfordulási gyakorisága között szoros összefüggést találtak.

Ismeretes, hogy az atherosclerosis folyamata nemcsak felnőtt korban, hanem annál sokkal korábban is megkezdődhet [39-41]. A korai életkorban kezdődő atherosclerosis epidemiológiáját leíró egyik legismertebb tanulmány az ún. „P-DAY”-Study (Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth) [42]. Az Amerikai Egyesült Államokban 1987-1994 között zajó prospektív vizsgálatban 15 orvosegyetemi centrum kórbonctani osztályain azonos módszerrel vizsgálták az adott terület valamennyi 15-34 éves korú külső ok miatt (baleset, öngyilkosság, gyilkosság) elhunyt személy aortáját és jobb oldali szív-koszorú erét, és rögzítették az atherosclerosis morfológiai jegyeinek (zsírcsík, fibrózus plakk, komplikált plakk, meszes plakk) előfordulási gyakoriságát, melyet a 2. táblázat mutat.

2. táblázat Atherosclerosis makroszkópos morfológiai jegyeinek előfordulási gyakorisága 15-34 éves korú külső ok miatt elhunyt személyek mellkasi, hasi aortáján

Age, y	Thoracic Aorta				Abdominal Aorta					
	No. of Cases	Prevalence, %			No. of Cases	Prevalence, %				
		Fatty Streak	Fibrous Plaque	Complicated		Calcified	Fatty Streak	Fibrous Plaque	Complicated	Calcified
White Men										
15-19	210	100	3.3	0.5	0.5	206	100	13.1	0	1.4
20-24	253	100	3.6	0	0	251	100	18.3	0	0.4
25-29	295	99.7	9.8	0	0	292	100	37.3	1.4	3.8
30-34	250	99.6	21.2	0.4	0.8	247	100	65.2	0.8	12.6
Black Men										
15-19	255	100	3.9	0	0	250	100	4.8	0	0
20-24	335	100	4.2	0	0	331	100	16.3	0	0.3
25-29	332	100	8.7	0	0.6	328	100	40.9	0.6	4.0
30-34	229	100	18.3	0.4	1.3	227	100	57.3	2.2	16.7
White Women										
15-19	75	100	0	0	0	73	100	6.8	0	0
20-24	98	100	4.1	0	0	97	100	15.5	0	0
25-29	103	100	3.9	0	0	103	100	37.9	0	2.9
30-34	91	100	15.4	0	1.1	91	100	61.5	3.3	13.2
Black Women										
15-19	68	100	1.5	0	0	68	100	2.9	0	0
20-24	77	100	5.2	0	0	76	100	18.4	0	0
25-29	98	100	9.2	0	0	98	100	29.6	0	3.1
30-34	87	100	23.0	1.1	1.1	85	100	55.3	3.5	8.2

Eredeti táblázat másolata Strong és *mtsi* közleményéből [42]. Külső okok (baleset, öngyilkosság, gyilkosság) miatt elhunyt 15-34 éves korú fehér és színesbőrű férfiak és nők thoracalis és abdominális aortáján az atherosclerosis morfológiai jegyeinek (zsírcsík, fibrózus plakk, komplikált plakk, meszes plakk) előfordulási gyakorisága az esetek százalékában.

A táblázatból leolvasható, hogy mind a fehér-, mind a színesbőrű tizenévesek 100 százalékában találtak zsírscíkokat az aortában. Ennél döbbenetesebb az az adat, mely szerint a fehérbőrű 15-19 éves korú férfiak között 13,1 %-os, míg a fehérbőrű 15-19 éves korú nők között 6,8 %-os volt a fibrózus plakk előfordulási gyakorisága az aorta abdominális szakaszán.

Hasonlóan megdöbbentő adatot közölt Tuzcu 262 szívtranszplatáción átesett beteg utánkövetése során végzett intravaszkuláris ultrahangos vizsgálatai eredményeként [43]. A szívatültetést követő 30. postoperatív napon mind a jobb, mind a bal szívkoszorúeret vizsgálták, az atherosclerotikus plakkok előfordulási gyakoriságát a 20 év alatti donorok között 17%-nak mérték. Ez azt jelenti, hogy minden „egészséges”, tünet- és panaszmentes 6 tizenéves fiatal közül 1 esetében már kialakult szívkoszorúér atherosclerosis.

Jelentős klinikai vizsgálatok bizonyítják tehát a népbetegségnek számító érelmeszesedés korai, serdülőkori kezdetét, mely tény felveti a non-invazívan mérhető, a betegség súlyosságát, az esetleges kezelések eredményességét jelző köztes végpont megtalálását, validálását. Ilyen „biomarker” lehet a PWV_{ao}.

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó PWV_{ao} referencia értékeket közlő publikációkat a 3. táblázat foglalja össze.

Látható, hogy napjainkig mindössze 1.512 0,2-20 éves korú egyénről közöltek PWV_{ao} referencia értéket. A tanulmányok túlnyomó többségében az egészséges populáció kisszámú (n<140), ugyanis csupán kontrollként szolgáltak a vizsgált betegcsoportokhoz, és az adatok az életkori eloszlás tekintetében sem kiegyensúlyozottak.

3. táblázat Napjainkig közölt gyermek-, serdülőkori PWV_{ao} referencia értékek

életkor, évek	n	módszer	távolságmérés helye	PWV _{ao} , m/s	hivatkozás
11	30	“pressure transducer”	ACC - a. fem.	6,5 ± 1,2	Tedesco [19]
12,9 ± 0,2	110	Applanatiós tonometria	ACD - a. fem. d.	4,1 – 8,2	Ahimastos [44]
0,2 - 20	125	Doppler ultrahang	ACC - a. fem.	4,4 – 7,9	Avolio [28]
3 - 20	108	Doppler ultrahang	ACC - a. fem. MS - a. fem	6,2 – 10,2	Avolio [29]
6 - 23	133	Applanatiós tonometria	ACC - Jug + Jug - a. fem	5,02 ± 0,89	Kis [45]
6 - 20	495 M 513 F	Applanatiós tonometria	ACC - Jug – Jug - a. fem	M 4,34 – 5,71 F 4,34 – 5,50	Reusz [46]

ACC, a. carotis communis; a. fem, a. femoralis; ACD, a. carotis dextra; a. fem. d., a. femoralis dextra; MS, manubrium sterni; Jug, jugulum; M, fiú; F, leány;

Mindössze egy tanulmányban vizsgáltak nagyobb populációt (1.008 páciens, 6-20 év), azonban az életkori eloszlás ebben a csoportban sem kiegyensúlyozott, hiszen a páciensek jelentős többsége (68,1%) 15-20 év közötti életkorú [46].

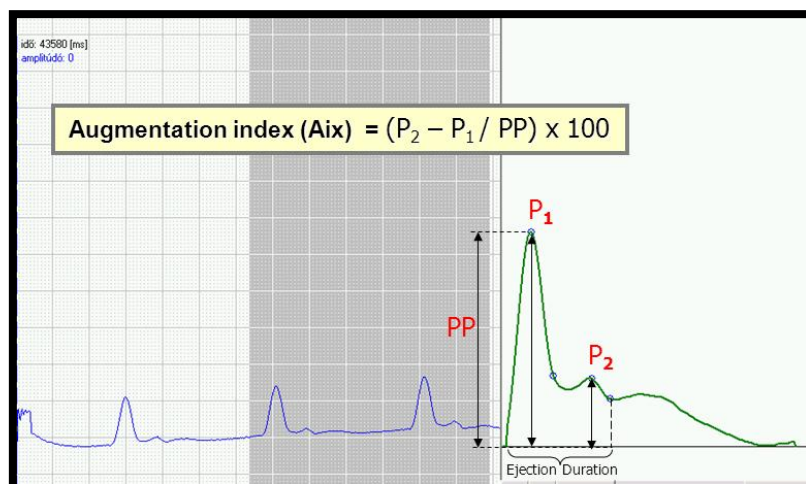
Ugyanakkor ezekben a vizsgálatokban a PWV_{ao} értékeit részben doppler-ultrahang segítségével, részben applanációs tonometriával határozták meg, mely vizsgálati módszerek csak korlátozottan alkalmazhatók a gyermekpopulációban.

Vizsgálatunk célja volt a PWV_{ao} referencia értékeinek meghatározása jelentős létszámú, egészséges, életkori eloszlás tekintetében jól kiegyensúlyozott populációban egy újonnan kifejlesztett, non-invazív, oklúzív-oszcillometriás elven működő, invazív módon is validált, könnyen kezelhető műszerrel.

b./ Hullámreflexió, augmentációs index

A bal kamrai ejekció eredményeként az aorta ascendensben kialakuló primer pulzusnyomás hullám (P_1) végigfut az aortán, majd visszaverődik – elsősorban – az aorta bifurkáció magasságából, és még a szisztole ideje alatt visszaér az aorta gyökbe, ahol reflektált, vagy szekunder (P_2) hullám formájában rarakódik, „augmentálódik” a primer hullámra (4. ábra).

Az augmentációs index (Aix) kiszámítása az ábrán feltüntetett formula ($Aix=[P_2-P_1/PP] \times 100$) alapján történik, ahol P_1 a primer hullám amplitúdója (nyomás, Hgmm), P_2 a szekunder, vagy reflektált hullám amplitúdója, míg PP a pulzusnyomás.

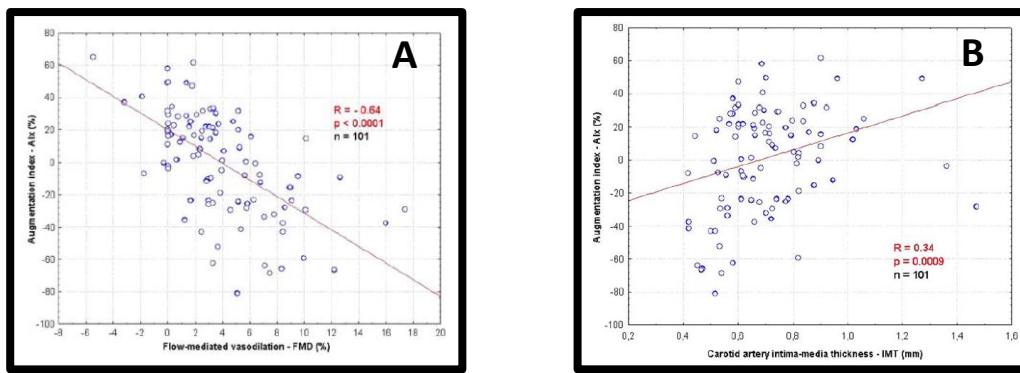


4. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbe egészséges, 12 éves fiú esetében. Az augmentációs index (augmentation index; Aix) számítási formulája: $Aix=(P_2-P_1/PP) \times 100$, ahol P_1 az elsődleges pulzusnyomás hullám amplitúdója (Hgmm), P_2 a szekunder, vagy visszavert hullám amplitúdója (Hgmm), míg PP a pulzusnyomás (Hgmm). Ejection duration; a bal kamrai ejekció időtartama.

Az Aix a rezisztencia erek (kisartériák, arteriolák) által kialakított aktuális perifériás rezisztenciáról (teljes perifériás érellenállás; total peripheral resistance; TPR) ad információt [4].

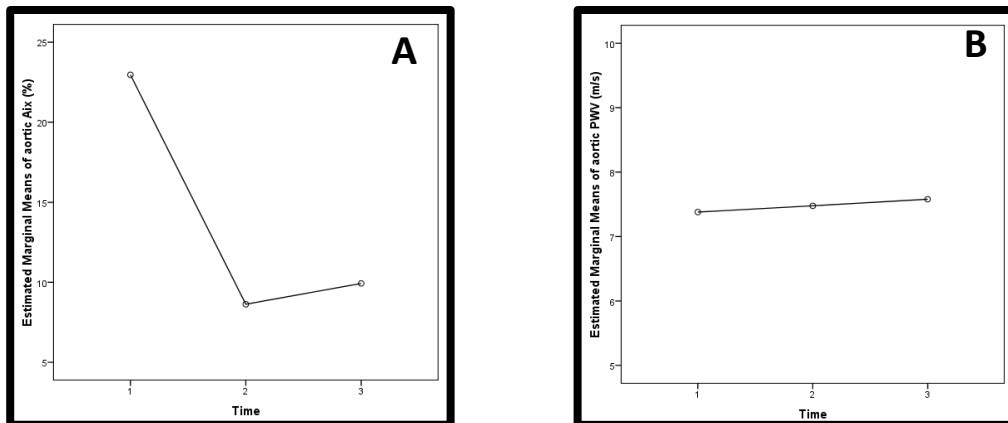
Soltész és *mtsi* [47] szisztémás autoimmun betegségben szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatban igazolták, hogy az Arteriográffal non-invazív módon mért Aix értékek sokkal erősebb összefüggést mutattak az endothel funkciót mérő FMD vizsgálat eredményeivel, mint az atherosclerosis mértékét jelző cIMT értékkel. Ez arra utal, hogy az Aix nem „stiffness” paraméter(5. ábra A, B).



5. ábra

Eredeti grafikonok másolata Soltész és *mtsi* közleményéből [47]. Az Aix értékek sokkal erősebb összefüggést mutattak a szisztémás autoimmun kórképbén szenvedő betegekben(n=101) mért FMD értékekkel (R=-0,64, p<0,0001)(A), mint a cIMT értékekkel (R=0,34, p=0,0009)(B).

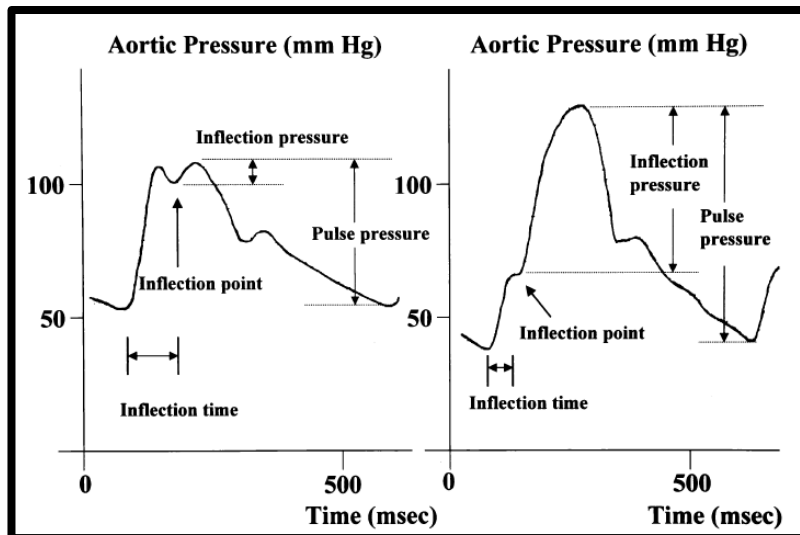
Az Aix egy egészséges egyénen belül jelentős ingadozást mutathat az aktuális élettani állapottól függően. Illyés és *mtsi* szellemes kísérletet végeztek ennek igazolására [nem publikált adat, személyes közlés]. 9 egészséges, tünetmentes önkéntes (6 férfi, életkor 29-61 év) artériás funkciós értékét (PWV, Aix) mérték meg oklúzív-oszcillometriás eszközzel (Arteriográf) közvetlenül étkezés (ebéd) előtt (Time 1), majd az annak elfogyasztását követő 30. (Time 2) és 90. percben (Time 3) (6. ábra A és B). Látható, hogy míg az átlagos PWV érték gyakorlatilag változatlan volt, addig az átlagos Aix érték kifejezett csökkenést mutatott az étkezés kiváltotta izolált szplanknikus vazodilatáció eredményeként, mely később lassú emelkedést mutatott.



6. ábra

Illyés és mtsi, eddig nem közölt adat, Illyés Miklós szívességéből. Étkezés (izolált szplanknikus vazodilatáció) hatása non-invazív módon mért átlagos Aix (A), átlagos PWV (B) értékekre. Időpontok (vízszintes tengely) 1.; közvetlenül étkezés előtt, 2.; étkezés után 30 perccel, 3.; étkezés után 90 perccel.

A természetes öregedés során az Aix emelkedik [4]. Ennek oka azonban nem a TPR emelkedése, hanem az aortafal természetes öregedése miatt bekövetkező falmerevség („stiffness”) fokozódása, ami PWV emelkedést jelent. Emelkedett PWV esetén a pulzushullám visszatérési ideje (return time; RT) lerövidül, így a szekunder, reflektált pulzushullám hamarabb ér vissza, és a primer hullám leszálló szárára időben korábban, magasabb nyomásponton augmentálódik, minek következtében a szekunder hullám amplitúdója megnő, az Aix megemelkedik. Mindezt jól szemlélteti Hayashi invazív vizsgálata [48] (7. ábra). Mindösszesen 190 mellkasi fájdalomra panaszkodó, átlagosan 57,7 (később nem bizonyult szívkoszorúér betegnek), illetve 62,5 (később szívkoszorúér betegnek bizonyult) éves beteg – akik kórelőzménye megelőzően szív- érrendszeri esemény szempontjából negatív volt – szívkatéteres vizsgálata, s ennek során az aorta ascendens nyomásmérése, valamint mindkét oldali koszorúér festése történt. Vizsgálták, hogy az Aix, illetve az ún. „inflection time” – a mi fogalmaink szerinti „return time”; RT – milyen összefüggést mutat a definitív szívkoszorúér betegség előfordulási gyakoriságával. Azt találták, hogy emelkedett Aix erős pozitív, illetve a rövidült „inflection time” erős negatív összefüggést mutatott a szívkoszorúér megbetegedés incidenciájával.

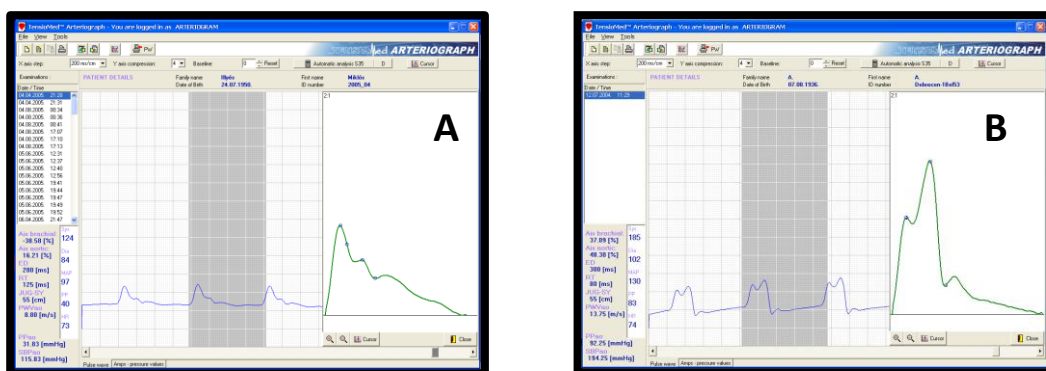


7. ábra

Eredeti ábra másolata Hayashi és mtsi közleményéből [48]. Invazív módon regisztrált pulzusnyomás görbék szívkoszorúér betegségtől mentes (bal oldali regisztrátum), illetve szívkoszorúér beteg esetében (jobb oldali regisztrátum). Látható, hogy a szívkoszorúér beteg csoportban a korai hullámviszaverődés miatt az aortás pulzusnyomás kifejezetten megemelkedett.

Ugyanezt a jelenséget demonstrálja két eredeti Arteriográf által regisztrált pulzusnyomás görbe (8. ábra A és B). Az 53 éves tünetmentes férfi esetében (A) a PWV_{ao} normális, ezért nincs korai hullámviszaverődés, így az RT: 125 msec, az Aix_{brach} : - 38,58 %, normális, a PP_{ao} : 31,83 Hgmm, normális. A 68 éves magasvérnyomás betegségben szenvedő férfi esetében (B) a PWV_{ao} kórosan emelkedett (13,75 m/s), ezért az RT jelentősen lerövidült: 80 msec, az Aix_{brach} (37,09%), és ezzel együtt a PP_{ao} (92,25 Hgmm) kórosan emelkedett.

Az Aix és a szív- érrendszeri rizikó összefüggését kemény végpontú klinikai vizsgálatokban igazolták felnőttekben [4, 48-49].

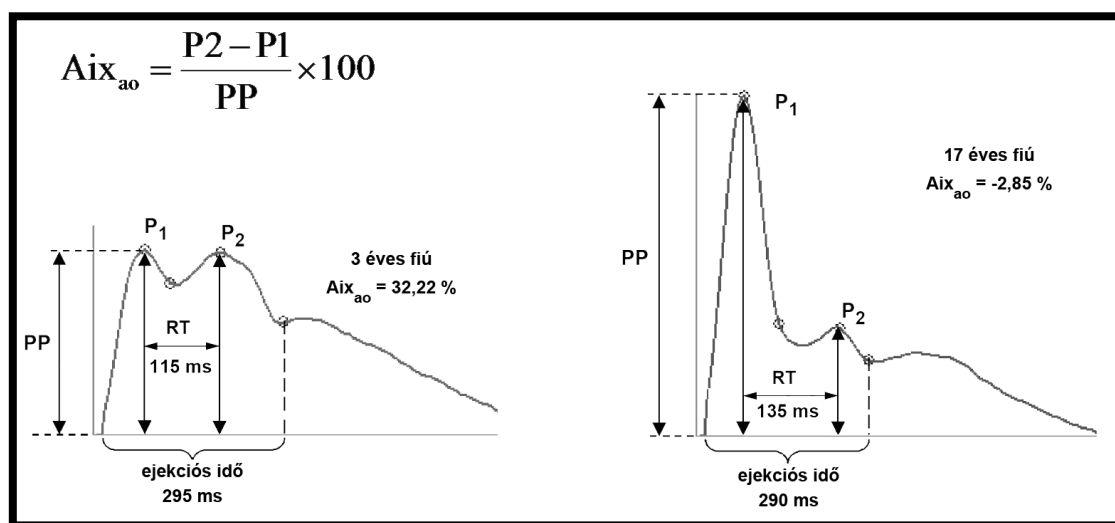


8. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbék 53 éves tünetmentes (A), és 68 éves magasvérnyomás betegségben szenvedő férfi (B) esetében.

Jól ismert jelenség, hogy korai gyermekkorban az aorta augmentációs index (Aix_{ao}) igen magas és hasonló a felnőttekben különböző kórképekben látott emelkedett értékhez [50-53].

A jelenséget a legtöbb szerző azzal magyarázza, hogy a kisgyermekben a rövidebb felsőtest, rövidebb aorta hossz következtében a reflektált szisztolés nyomáshullám korábban ér vissza az aortagyökbe, hamarabb augmentálódik, így magasabban pozicionálódik a primer szisztolés hullám lecsengő, descendáló szárára, következésképpen az Aix_{ao} emelkedett lesz [50, 53] (9. ábra).



9. ábra

Arterigráf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbék 3 éves (bal oldali), és 17 éves (jobb oldali) fiú esetében. Az ábra bal felső sarkában az Aix_{ao} kiszámítási képlete látható, ahol P1 az elsődleges pulzusnyomás hullám amplitúdója (Hgmm), P2 a reflektált pulzusnyomás hullám amplitúdója (Hgmm), míg PP a pulzusnyomás. Látható, hogy gyakorlatilag azonos ejekciós idő (bal kamrai szisztole időtartama) mellett az alacsony 3 éves fiú esetében a hullámvisszaverődés időtartama (RT) lényegesen rövidebb (115 msec), mint a magas 17 éves fiú esetében (RT=135 msec). Ennek következtében a reflektált hullám korábban és magasabban augmentálódik a 3 éves fiú esetében, s az Aix_{ao} következményesen emelkedett lesz: a 3 éves fiú esetében 32,22%, a 17 éves fiú esetében -2,85%.

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.

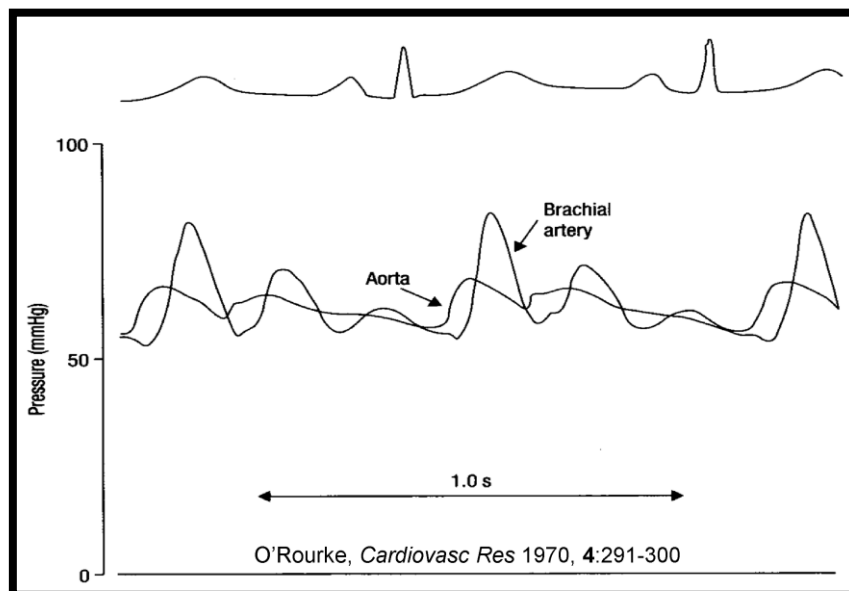
Abban az esetben, ha az RT kora gyermekkorban sokkal rövidebb, mint a serdülőkor végén - amely időpontok között a gyermekek magassága több mint egy méterrel lesz nagyobb -, továbbá ha az RT arányosan emelkedik a testmagasság növekedésével, bizonyítottnak tekinthetjük a testmagasság, azaz az aorta hossz növekedésének meghatározó szerepét az Aix_{ao} élettani csökkenésében.

Egészséges gyermek és serdülő populációban kórosan emelkedett perifériás artériás tónus - amely esetleg növelné az Aix_{ao} értékét - élettani körülmények között nagy valószínűséggel kizárható. Következésképpen a megfigyelt változások háttérében a fentiekben leírt körülmények hatása feltételezhető.

Munkánk célja ezért az volt, hogy meghatározzuk 3-18 éves kor között jelentős létszámú, életkorban, nemben jól kiegyensúlyozott egészséges populáción mérve az Aix_{ao} percentilis értékeit, továbbá az Aix_{ao} -val egyidőben mért szisztolés hullámreflexió idő (RT), valamint jugulum-symphysis közötti távolság (Jug-Sy) elemzésével bizonyítsuk, vagy elveszük a fentiekben vázolt teóriát.

c./ Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás

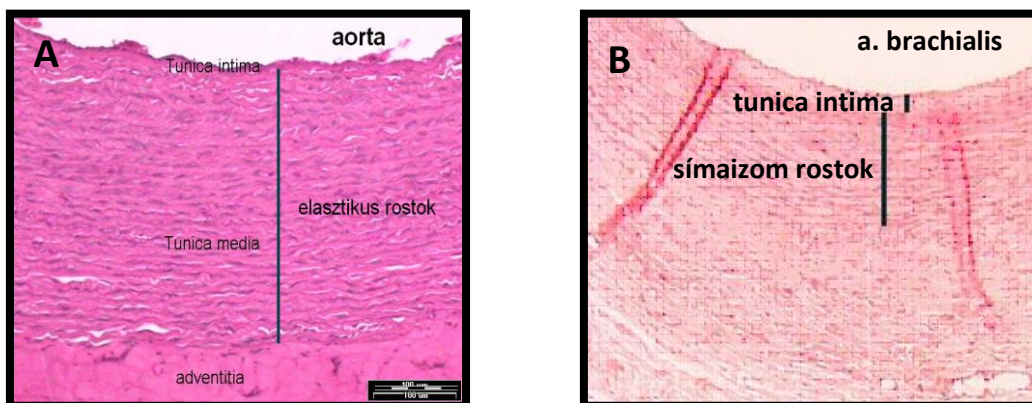
O'Rourke invazív módon – az aorta ascendens, valamint az arteria brachialis szimultán végzett direkt nyomásmérésével – igazolta, hogy egészséges fiatal felnőtt emberben a centrális (aorta gyökben mérhető) szisztolés vérnyomás (aortic systolic blood pressure, SBP_{ao}) lényegesen alacsonyabb, mint a perifériás (pl. az arteria brachialisban mérhető) szisztolés vérnyomás (brachial systolic blood pressure, SBP_{brach}) [54] (10. ábra).



10. ábra

Eredeti ábra másolata O'Rourke közleményéből [54]. Fiatal egészséges felnőttben szimultán, az aorta ascendensben (Aorta), valamint az arteria brachialisban (Brachial artery) pozicionált katéterek segítségével rögzített pulzusnyomás görbék. Az ábra felső sorában az egyén St. II elvezetésű EKG-ja.

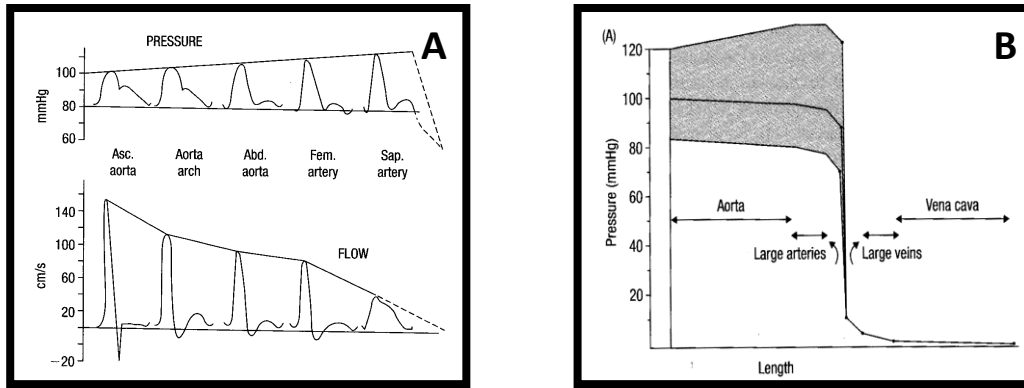
A jelenség oka az aortafal és a perifériás muskuláris típusú nagyartériák eltérő falszerkezetéből adódik. Az aortafal szinte kizárólag csak rugalmas elasztikus rostokból áll, símaizmot gyakorlatilag nem tartalmaz (11. ábra A), ezért rendkívül tágulékony, a töltő verőterefogat hatására elsősorban tágul, a térfogatát növeli, a nyomás az éren belül csak kismértékben emelkedik. A muskuláris típusú perifériás nagyartériák ugyanakkor jelentős mennyiségű símaizom rostot tartalmaznak (11. ábra B), mely miatt faluk sokkal merevebb, rigidebb, kevésbé tágulékony, a töltő verőterefogat hatására csak kismértékben tágul, így a nyomás az éren belül kifejezettebben emelkedik.



11. ábra

Human aorta ascendens (A), valamint arteria brachialis (B) falának fénymikroszkópos szövettani képe, HE festés, 15x nagyítás. Az aortafalban rendezett sorokban egymás mellé fekvő elasztikus rostokat látunk, símaizmot gyakorlatilag nem. A brachialis artéria jelentős mennyiségű símaizom rostot tartalmaz. Forrás: www.google scholar.com

Mindez azt eredményezi, hogy míg az artériás középnyomás (mean arterial pressure, MAP) az artériás rendszerben gyakorlatilag változatlan, addig a pulzusnyomás az aorta ascendenstől kezdve a periféria felé haladva egyre nő. A jelenséget *pulzusnyomás amplifikációnak* nevezik, melyet O'Rourke humanban invazív módon bizonyított [55] (12. ábra A) és magyarázott [56] (12. ábra B).

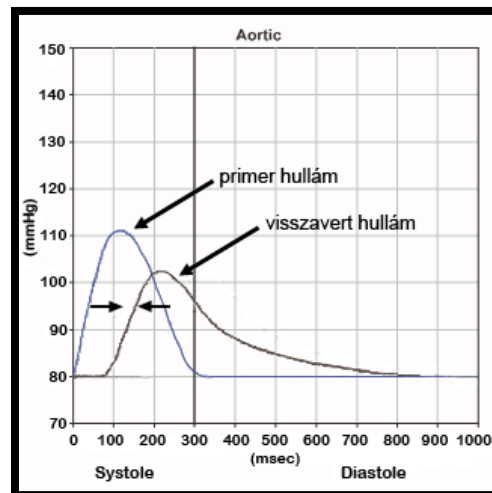


12. ábra

Eredeti ábrák másolata O'Rourke közleményeiből [55] (A), [56] (B). Egészséges fiatal felnőttben direkt mérésrel rögzített nyomásgörbék (felső sor) valamint az azokkal egyidőben rögzített áramlási görbék (alsó sor) az aorta ascendens-től disztális irányba haladva. Míg az artériás középnyomás az artériás rendszeren végighaladva alig esik, addig a pulzusnyomás kb. duplájára nő. Ugyanakkor az áramlási sebesség pontról-pontra jelentősen csökken (A). Nyomásváltás a bal kamra és jobb pitvar között az egész érrendszeren keresztül. A pulzusnyomás kb. 2x nagyobb a muskularis artériákban, mint a centrális aortában. Az artériás középnyomás (MAP) az arteriolák szintjén drámaian lecsökken (B).

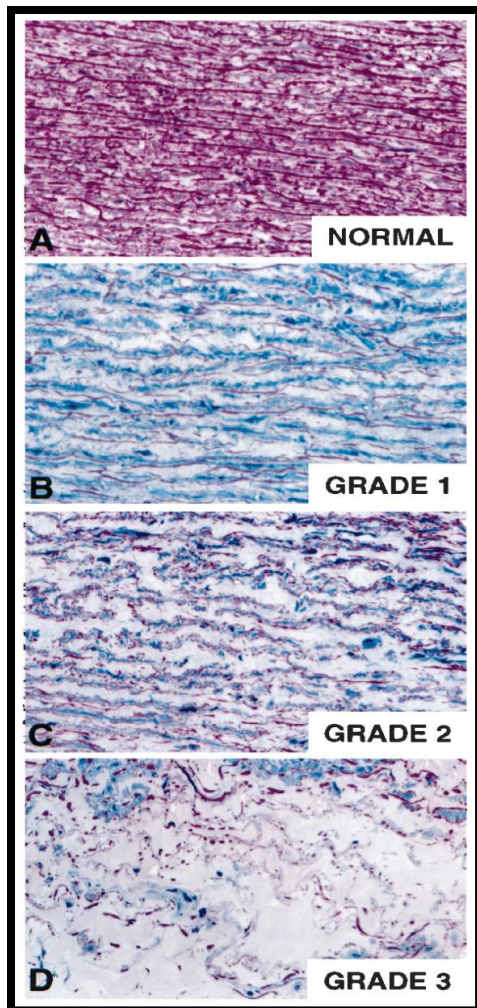
Milyen az aorta ascendens pulzusnyomás görbéje egészséges fiatal felnőttben, és „egészséges” (atherosclerosisban nem szenvedő, rizikó faktoroktól mentes, egészséges életmódot folytató) idős emberben?

Egészséges fiatal felnőttben – ahol az aortafal rugalmas – a PWV_{ao} normális, a visszavert, szekunder hullám amplitúdója lényegesen alacsonyabb, a primer hullám amplitúdójánál (13. ábra).



13. ábra

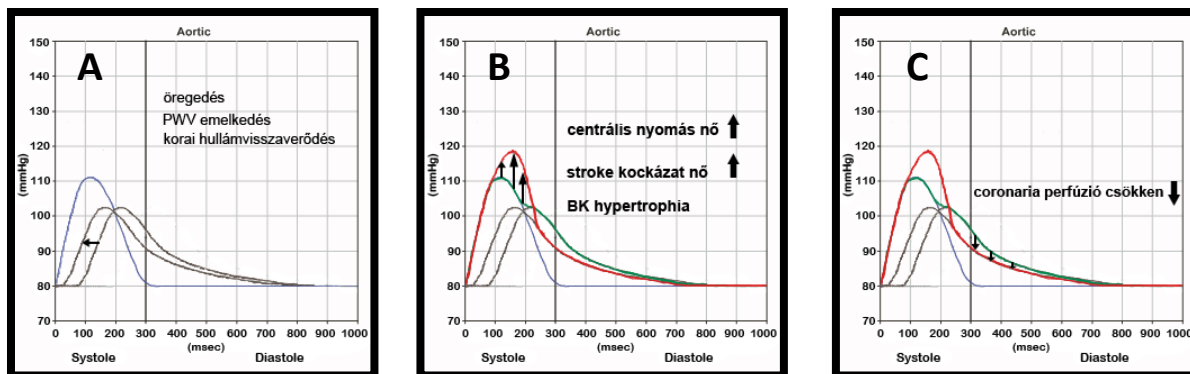
Primer és visszavert, szekunder pulzusnyomás hullám egészséges fiatal felnőttben. Forrás: www.google scholar.com



14. ábra

Eredeti ábra másolata Niwa és *mtsi* [27] közleményéből. Az ábra az aortafal természetes öregedésének stádiumait mutatja (fénymikroszkópos 10x nagyítás, Gieson-féle elasztin-festés). Látható, hogy az egészséges aortafal tunica mediája szabályos sorokba rendeződő, szorosan egymáshoz simuló elasztikus rostokat tartalmaz (A). Az öregedés során a rostok folytonossága megszakad, a helyenként látható halvány, elmosódott foltoszerű területek jelzik az elasztikus rostok szakadását (B). A folyamat progresszióját láthatjuk a következő mezőben: kiterjedt elasztikus rost fragmentáció (C). A végső stádiumban az elasztikus rostok teljes pusztulását láthatjuk, az elasztikus rostok helyét a világos színű, habos szerkezetű kollagén foglalja el (D).

Az aortafal azonban egészséges – sem atherosclerosisban, sem egyéb, az érfalat károsító betegségben nem szenvedő – emberekben is „öregszik” az életkor előrehaladtával, melynek során a fal rugalmasságát biztosító elasztikus rostok feltöredeznek, korábban szabályos, párhuzamos elrendezésük rendezetlenné válik, az újra nem képződő rostok helyét kollagén szövet veszi át, mely fizikai tulajdonságát tekintve kb. 100x merevebb, rigidebb szövet, mint amilyen az elasztin [27] (14. ábra).



15. ábra

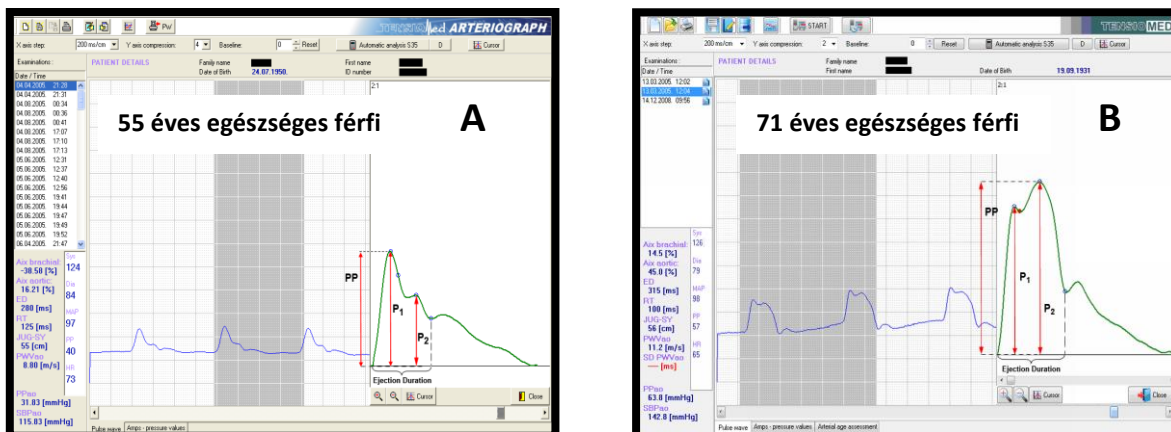
Az aortafal természetes öregedése miatt kialakuló korai hullámviszaverődés (A), és annak következményeit (megemelkedett centrális szisztolés vérnyomás, agyvérzés, bal kamrai hypertrophia kialakulásának megnőtt kockázata) (B), valamint következményesen csökkent szív koszorúér perfúzió (C) magyarázó ábrája. Forrás: www.google scholar.com.

Az aortafal fentiekben bemutatott természetes öregedése miatt az érfal fizikai tulajdonságai megváltoznak, a fal merevebbé, rigidebbé válik, a PWV_{ao} emelkedik, a visszavert hullám hamarabb ér vissza az aortagyökbe (korai hullámviszaverődés) (15. ábra A), korábban augmentálódik a primer hullám descendáló szárára, torzítja a centrális nyomásgörbét annak minden következményével: megnő a centrális szisztolés vérnyomás, mely növeli az agyvérzés kialakulásának kockázatát, illetve a bal kamrai utóterhelés növekedése miatt bal kamra hipertrófia kialakulásához vezet (15. ábra B). A korai hullámviszaverődés miatt diasztolében csökken a szív koszorú ereinek perfúziós nyomása, mely növeli a szívizom elhalás kockázatát (15. ábra C).

Napjaink klinikai gyakorlatában a magasvérnyomás betegség diagnózisát az SBP_{brach} mérése alapján állítjuk fel. A háziorvosok, klinikusok többsége nem ismeri, nem használja a centrális szisztolés vérnyomás fogalmát. Ennek részben az az oka, hogy napjainkig annak non-invazív mérése csak laboratóriumi körülmények között volt megoldható.

Ugyanakkor egyre nagyobb számú klinikai vizsgálat bizonyítja, hogy a szív- érrendszeri halálozás szempontjából az SBP_{ao} sokkal inkább meghatározó jelentőségű, mint a SBP_{brach} [5-6, 57-58].

Az általunk használt új, non-invazív, oklúzív-oszcillometriás eszköz (Arteriogáf, TensioMed Kft., Budapest) alkalmas az SBP_{ao} és SBP_{brach} szimultán mérésére, így a mindennapi klinikai gyakorlatban gyorsan és egyszerűen hozzájuthatunk ehhez az információhoz, melyet 2 eredeti Arteriográffal készült regisztrátumon szemléltetünk a 16. ábra A és B részén.



16. ábra

Arteriográf által rögzített eredeti pulzusnyomás görbék 55 éves egészséges, tünetmentes (A) és 71 éves egészséges, tünetmentes férfi (B) esetében. P1; az elsődleges pulzusnyomás hullám-, P2; a szekunder, reflektált pulzusnyomás hullám amplitúdója (Hgmm), PP; pulzusnyomás.

Az 55 éves egészséges férfi perifériás szisztolés vérnyomása 124 Hgmm, PWV_{a0} -ja normális, 8,8 m/s, centrális pulzusnyomás görbéje normális, centrális szisztolés vérnyomása 118,8 Hgmm (A). Ugyanakkor az „egészséges”-nek gondolt 71 éves férfi – akinek perifériás szisztolés vérnyomása szintén normális, 126 Hgmm - PWV_{a0} -ja kifejezetten emelkedett, (11,2 m/s), s a korai hullámvisszaverődés következtében a centrális pulzusnyomás görbéje kóros, a centrális szisztolés vérnyomása kifejezetten emelkedett (142,8 Hgmm) (B).

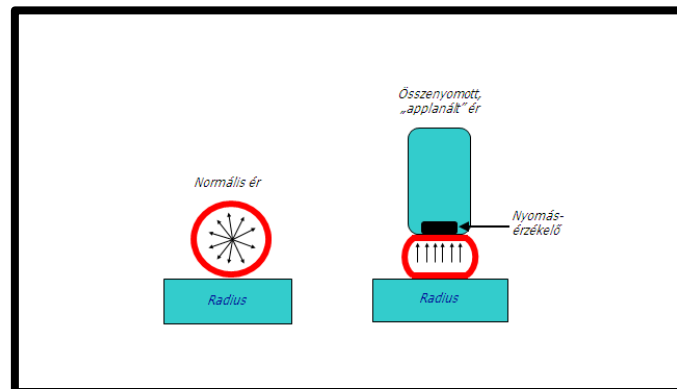
Gyermekek és serdülők esetében nem rendelkezünk referencia értékekkel a centrális szisztolés (SBP_{a0}) vérnyomásra vonatkozóan, illetve nem ismerjük azok viszonyát az egyidejűleg mérhető perifériás szisztolés (SBP_{brach}) vérnyomáshoz.

Vizsgálatunk célja volt meghatározni e referencia értékeket nagylétszámú egészséges gyermek és serdülő populációban, valamint összehasonlítani a fiatalkori esszenciális magasvérnyomás betegségben szenvedő betegek centrális és perifériás vérnyomását egészséges kortársaikéval.

4. AZ ARTÉRIÁS FUNKCIÓ NON-INVÁZÍV VIZSGÁLATA

Napjainkig, az általunk alkalmazott új, non-invazív oklúzív-oszcillometriás módszer bevezetése előtt a következő három mérési módszert alkalmazták leggyakrabban az artériás funkció non-invazív mérésére: applanációs tonometria (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney,

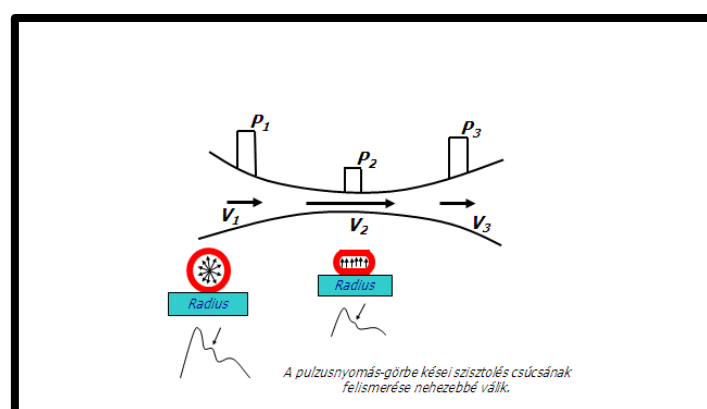
Australia), piezoelektromos módszer (Complior, Artech Medical, Pantin, France), valamint doppler-ultrahangos áramlásmérés. Közülük valamennyi vizsgált artériás funkciók paraméter (PWV, Aix, SBPao) mérésére egyedül az applanációs tonometria alkalmas. A módszer fő működési elvét a 17. ábra mutatja: a csontos alap (radius) felett elhelyezkedő a. radialist (bal oldali kép) finoman összenyomják, „szétlapítják”, „aplanálják” a nyomásérzékelő vizsgáló fejjel (jobb oldali kép), mely eközben regisztrálja a pulzusnyomás változásait.



17. ábra

Illyés Miklós szívességéből. Az applanációs tonometria működési elve.

A vizsgált ér (jelen esetben az a. radialis) applanációja következtében a Bernoulli-törvény értelmében megváltozik az érben az áramlási sebesség, a „normális érállapot” esetén mérhető sebesség az átáramlási felület csökkenésével négyzetesen arányosan fog emelkedni (18. ábra). A megnőtt sebesség miatt azonban a reflektált szisztolés pulzusnyomás hullám csúcsa a korábbi állapothoz képest kevésbé lesz megkülönböztethető, nehezebben lehet azt detektálni.



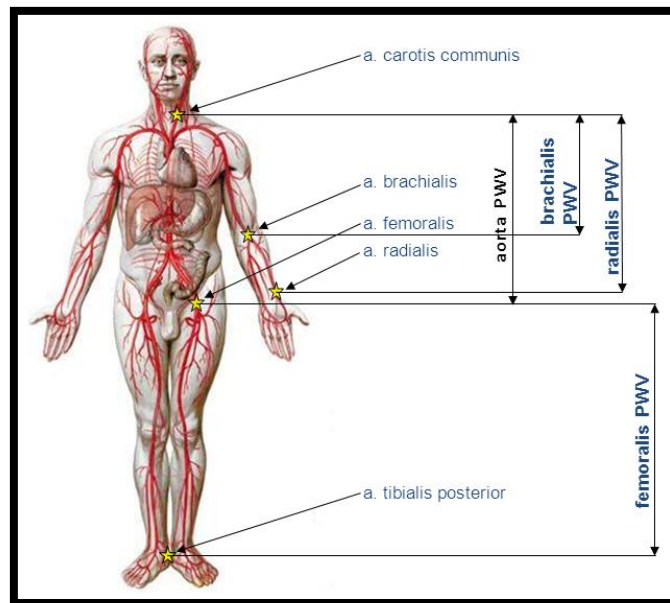
18. ábra

Illyés Miklós szívességéből. Az applanációs tonometria során alkalmazott applanáció miatt az eredeti áramlási sebesség (V_1) a Bernoulli-törvény szerint az átáramlási keresztmetszet csökkenésével négyzetesen arányosan fog emelkedni (V_2).

a./ PWV mérés

Mindhárom módszert alkalmazzák mérésére.

A PWV non-invazív mérésének lényege, hogy valamely két testfelszínhez közeli artéria felett (pl. a. carotis communis, a. brachialis, a. radialis, a. femoralis, a. tibialis posterior) felvesznek egy-egy pulzusnyomás görbét EKG-kapuzással. A két ponton való mérés történhet szekvenciálisan (applanációs tonometria, doppler-ultrahang), és egyidejűleg (piezo-elektromos módszer). A mérési pontok lehetséges helyét mutatja a 19. ábra.



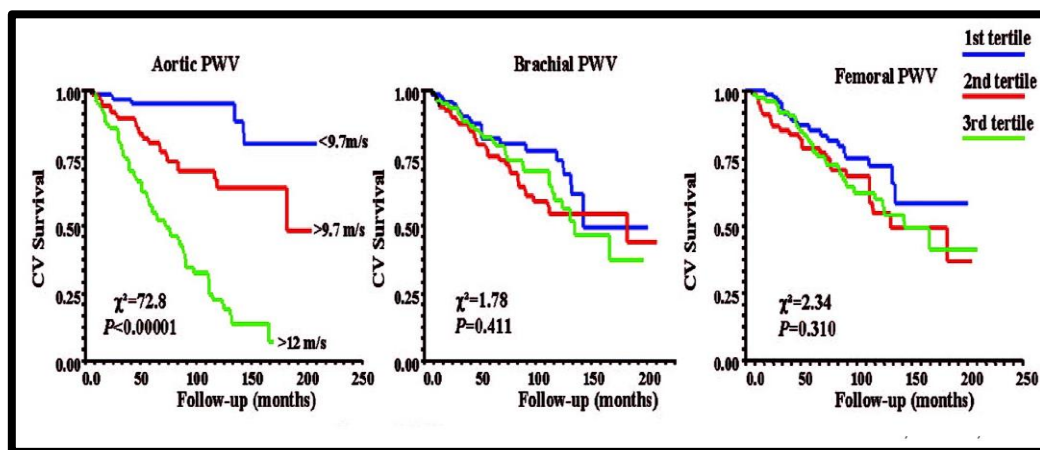
19. ábra

Az artériás funkció non-invazív vizsgálata során alkalmazott mérési pontok (csillagok) és a vizsgált artériák megnevezései. Az ábra jobb oldalán látható megnevezések a vizsgált két pont közötti érszakasz PWV-jét jelölik.

A két mérési pont közötti távolság mérését követően kiszámítják a két pont felett rögzített görbe nyomásemelkedési pontja közötti ún. „késési időt” (EKG kapuzás), majd út/idő hányadosaként meghatározzák a mért artériás szakasz PWV-jét. A PWV elnevezése jelzi, hogy mely érszakasz pulzushullámterjedési sebességét mérték, így az aorta PWV az a. carotis communis és az a. femoralis között található teljes aorta szakasz falmerevségéről, a brachialis PWV az a. carotis communis és az a. brachialis mérési pont közötti a. brachialis szakasz rigiditásáról ad információt, és így tovább... (19. ábra).

Bármely non-invazív mérési módszert is alkalmazzuk, felmerül a kérdés, hogy vajon a szív-érrendszeri halálzás szempontjából mely artériás érszakasz PWV-je képes előre jelezni szív-érrendszeri morbiditást, mortalitást?

Pannier és munkatársai végstádiumú vesebetegekben bizonyították, hogy a szív- érrendszeri halálozást kizárólag az aorta PWV volt képes előre jelezni, ellentétben a muscularis típusú artériákban mért brachialis, illetve femoralis PWV-vel [59] (20. ábra). A dialízis program kezdetén valamennyi betegnél (n=305) megmérték mind az aorta, mind a brachialis, mind a femoralis PWV-t, az eredmények alapján 3 tercilis csoportba osztották őket. Az átlagos követési idő 70±49 hó. Egyedül az aorta PWV bizonyult prediktornak, a legjobb túlélési rátát az alacsony (≤9,7 m/s) aorta PWV-s csoport mutatta.



20. ábra

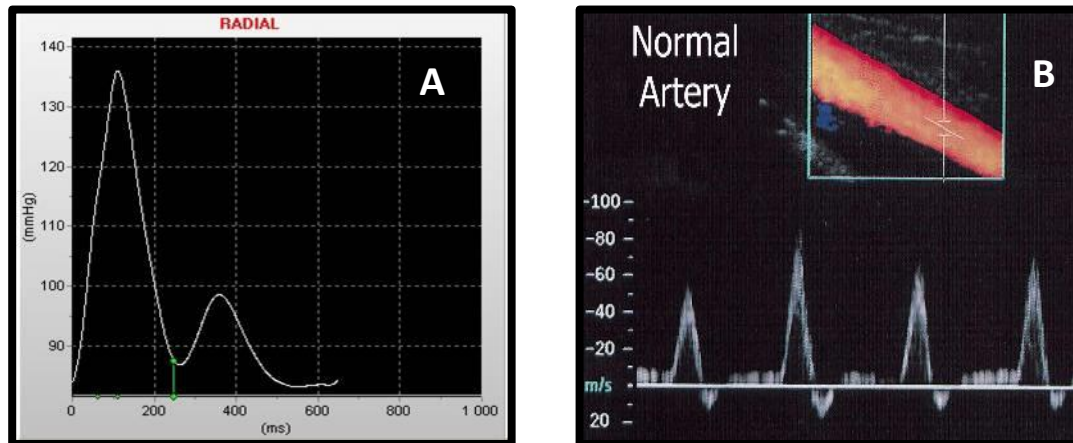
Eredeti ábra másolata Pannier és mtsi [59] közleményéből. Végstádiumú vesebetegek szív- érrendszeri halálozástól mentes túlélési valószínűsége az aorta, brachialis és femoralis PWV értékek függvényében.

Ezeket a vizsgálatokat a mindennapi klinikai (pl. háziorvosi) gyakorlatban azonban nem lehet alkalmazni, hiszen nagy értékű műszer szükséges a vizsgálathoz, annak kezelésében jártas személyzet igényelnek, időigényesek és nagyfokú fegyelmezettséget követelnek a vizsgálandó betegtől. Nyilvánvaló, hogy gyermekekben – különösen 6 éves kor alatt – nem alkalmazhatók.

b./ Aix mérés

Augmentációs index fogalmát, illetve számítási módját a 4. ábrán mutattuk be. Látható, hogy ez az artériás funkciós paraméter csak abban az esetben kalkulálható, ha mérni tudjuk az egymástól jól megkülönböztethető elsődleges (P1), és a reflektált, vagy másodlagos szisztolés pulzusnyomás hullám (P2) amplitúdóját. Az artériás funkció non-invazív mérésére leggyakrabban alkalmazott három mérési módszer közül az Aix mérésére sem a piezo-elektromos (Complior), sem a doppler-ultrahangos technika nem alkalmas, mert az ezen

eszközökkel rögzített szisztolés pulzusnyomás görbén, illetve a doppler áramlásgörbén az elsődleges, illetve a reflektált pulzusnyomás hullám csúcsait nem lehet megkülönböztetni (21. ábra A és B).

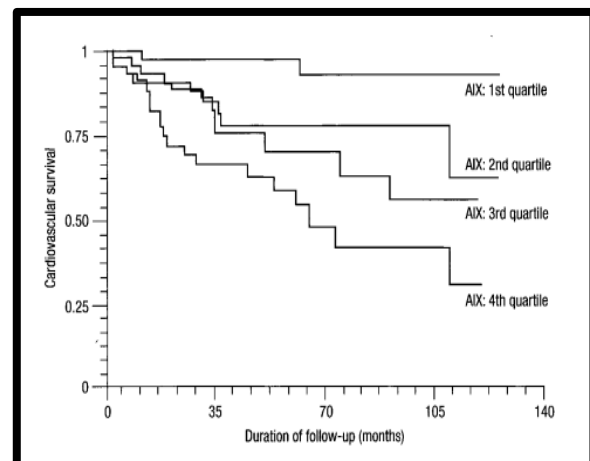


21. ábra

Egészséges felnőttekben piezo-elektromos módszerrel rögzített szisztolés pulzusnyomás görbe (A), valamint doppler-ultrahang készülékkel regisztrált áramlás görbe (B). Egyik esetben sem jelenik meg a primer és reflektált szisztolés nyomáshullám csúcsa. Forrás: www.google scholar.com

Így a fent említett három non-invazív technika közül csak az applanációs tonometriás módszer alkalmas az Aix mérésére.

Az Aix – hasonlóan a PWV-hez - kalkulálható különböző típusú artériákra (aorta, muskuláris típusú nagyartériák). A non-invazívan mért kórosan emelkedett Aix képes előrejelezni a szív- érrendszeri morbiditást [4], mortalitást [60]. London és *mtsi* 180 végstádiumú vesebeteg átlagosan 10 éves követése után azt találták, hogy a legjobb szív- érrendszeri halálozástól mentes túlélési valószínűséget a legalacsonyabb carotid Aix értéket mutató betegek mutatták (22. ábra).



22. ábra

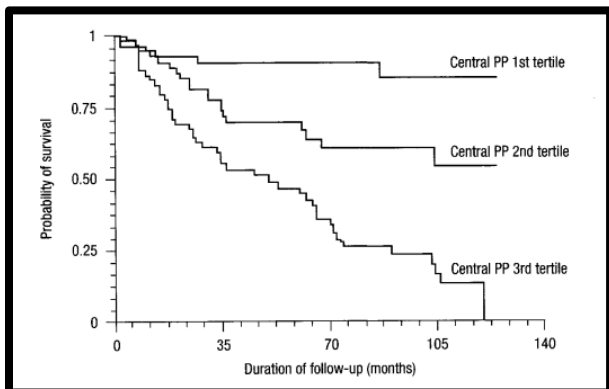
Eredeti ábra másolata London és *mtsi* [60] közleményéből. Végstádiumú vesebetegek szív- érrendszeri halálozástól mentes túlélési valószínűsége a carotis Aix quartilisainak függvényében.

c./ SBP_{ao}, PP_{ao} mérés

Centrális szisztolés vérnyomást, centrális pulzusnyomást a fent említett három non-invazív eljárás közül csak az applanációs tonometriás módszerrel lehet mérni.

Roman és *mtsi* nagy populációban történt kemény végpontú klinikai vizsgálatban („Strong Heart Study”, n=3520, átlagéletkor a vizsgálat kezdetekor: 58,1 év, átlagos követési idő: 7,6 év) igazolták, hogy az SBP_{ao} sokkal szorosabb összefüggést mutat a szív- érrendszeri halálozással, mint az SBP_{brach} [5].

Safar és *mtsi* végstádiumú vesebetegek centrális pulzusnyomásának és a szív-érrendszeri halálozásnak az összefüggését vizsgálva (n=180, átlagos életkor a vizsgálat kezdetekor: 51,6±16,3 év, átlagos követési idő: 52±36 hó) azt találták, hogy a legmagasabb centrális PP-t mutató betegek csoportnak (3. tercilis) volt a legrosszabb a túlélési valószínűsége [6] (23. ábra).



23. ábra

Eredeti ábra másolata Safar és *mtsi* [6] közleményéből. Végstádiumú vesebetegek szív-érrendszeri halálozástól mentes túlélési valószínűsége a centrális pulzusnyomás (PP) terciliseinek függvényében.

5. AZ ARTERIOGRÁF

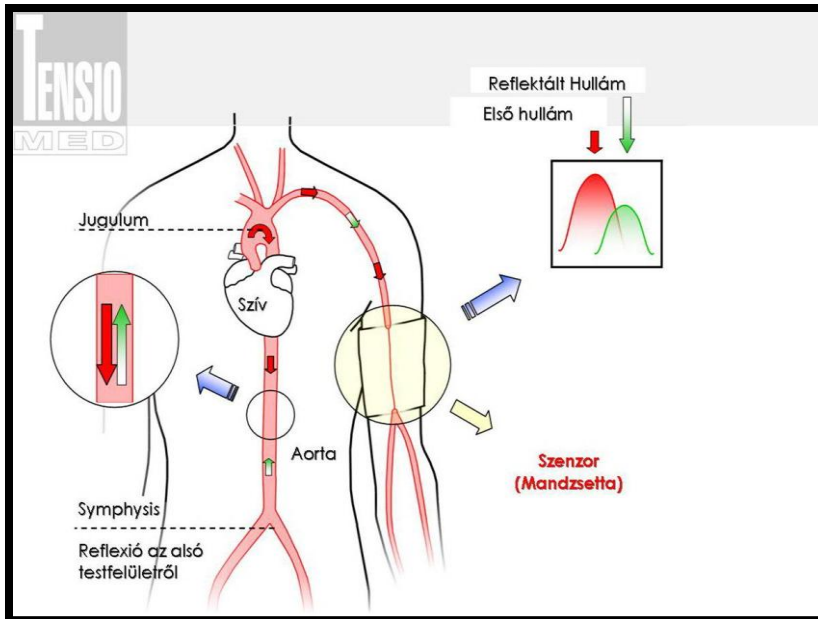
Az artériás funkció mérésére újonnan kifejlesztett non-invazív oklúzív-oszcillometriás elven működő eszköz az Arteriográf (TensioMed Kft., Budapest, Magyarország), mely világszabadalom alatt áll, a kereskedelmi forgalomba 2004-ben vezették be. Részei: hordozható személyi számítógép, azzal vezetékes összeköttetés nélkül kommunikáló oszcillometriás egység, felkaros mandzsetta sorozat. (24. ábra). Az eszköz kisméretű, hordozható, alkalmazása nem igényel laboratóriumi körülményeket.



24. ábra

Az Arteriográf.

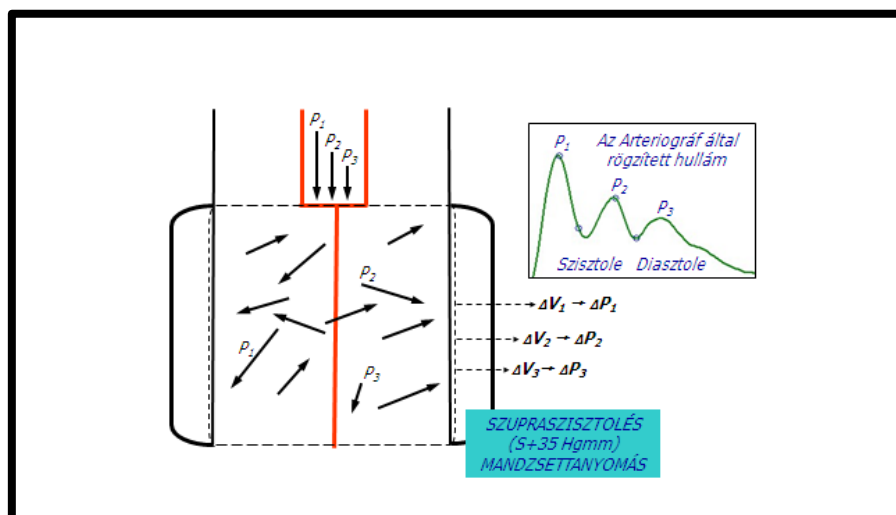
A mérési folyamat gyakorlatilag nem különbözik egy standard digitális vérnyomásméréstől. A módszer a következő élettani jelenségen alapul: a bal kamrai ejekció eredményeként az aorta ascendensben kialakuló elsődleges szisztolés pulzusnyomás hullám (P_1) végighaladva az aortán elsősorban az aorta bifurcatio 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. Ha a brachialis artériát oklúdáljuk az aktuális szisztolés vérnyomás értékét 35 Hgmm-rel meghaladó mandzsettanyomással, akkor a fentebb említett két pulzusnyomás hullám csúcspont (P_1 , P_2) könnyen detektálható, megkülönböztethető és regisztrálható [61] (25. ábra).



25. ábra

Illyés Miklós szívességéből. Az Arteriográf mérési elve. Az elsődleges szisztolés pulzusnyomás hullám (piros nyilak) az aorta bifurkáció szintjéről visszaverődik (zöld nyilak), végül mindkét hullám csúcsa detektálható a szupraszisztolés nyomású szenzorként működő felkaros mandzsettában.

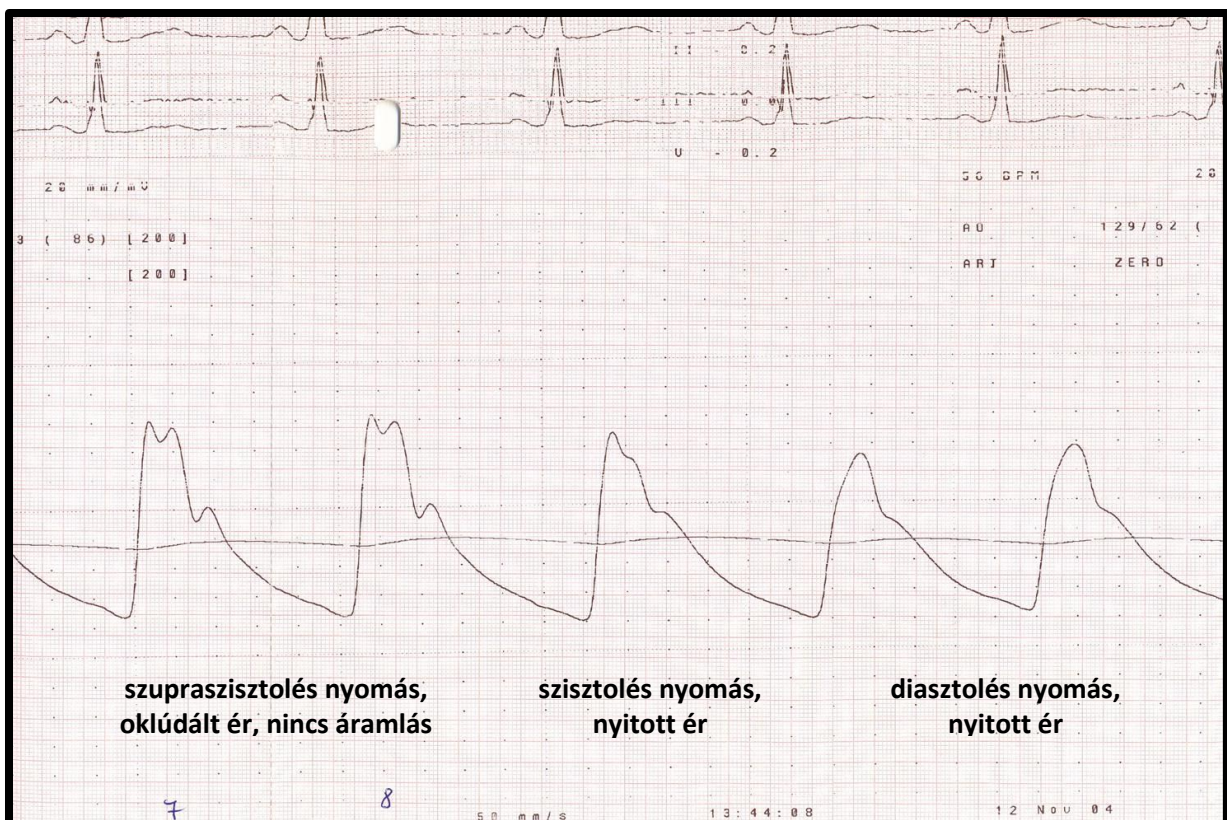
A szupraszisztolés nyomású felkaros mandzsetta működési elvét a 26. ábra mutatja. A páciens aktuális szisztolés vérnyomása +35 Hgmm-es mandzsetta nyomás az a. brachialist (piros színnel jelölve) teljesen okludálja, az érben áramlás nincs. Az aorta felől érkező pulzusnyomás hullámok (P_1 = elsődleges pulzushullám amplitúdója, P_2 = reflektált hullám amplitúdója, P_3 = diasztolés hullám amplitúdója) a folyadékok összenyomhatatlansága miatt a nyomással arányos térfogatváltozásokat okoznak a felkarban (ΔV_1 , ΔV_2 , ΔV_3), végül e térfogatváltozások okozta, azokkal arányos nyomásváltozásokat (ΔP_1 , ΔP_2 , ΔP_3) detektálja, regisztrálja a szenzorként működő mandzsetta.



26. ábra

Illyés Miklós szívességéből. A szupraszisztolés nyomású felkaros mandzsetta működési elve. A páciens aktuális szisztolés vérnyomása +35 Hgmm-es mandzsetta nyomás az a. brachialist (piros színnel jelölve) teljesen okludálja, az érben áramlás nincs. Az aorta felől érkező pulzusnyomás hullámok (P_1 = elsődleges pulzushullám amplitúdója, P_2 = reflektált hullám amplitúdója, P_3 = diasztolés hullám amplitúdója) a folyadékok összenyomhatatlansága miatt a nyomással arányos térfogatváltozásokat okoznak a felkarban (ΔV_1 , ΔV_2 , ΔV_3), végül e térfogatváltozások okozta, azokkal arányos nyomásváltozásokat (ΔP_1 , ΔP_2 , ΔP_3) detektálja, regisztrálja a szenzorként működő mandzsetta.

Ezt a működési elvet támasztja alá Illyés és *mtsi* ezideig nem publikált invazív vizsgálata [Illyés Miklós, személyes közlés] (27. ábra). A vizsgált beteg felkarjára helyezett szupraszisztolés nyomású mandzsetta proximális szélé mellé illesztett nyomásmérő katéterrel rögzítették az a. brachialisban az aktuális pulzusnyomás görbét a./ szupraszisztolés mandzsetta nyomás (oklúdált, teljesen zárt a. brachialis, áramlás nincs az érben) (balról az 1. és 2. hullám), b./ szisztolés mandzsetta nyomás (nyitott a. brachialis) (3. hullám), c./ diasztolés mandzsetta nyomás (nyitott a. brachialis) (4. és 5. hullám) esetén.



27. ábra

Illyés Miklós szívességéből. Illyés és *mtsi*, eddig nem publikált adat, személyes közlés. A vizsgált beteg felkarjára helyezett szupraszisztolés nyomású mandzsettájának proximális szélénél pozicionált nyomásmérő katéterrel rögzítették az aktuális pulzusnyomás görbét a./ szupraszisztolés mandzsetta nyomás (oklúdált a. brachialis, áramlás nincs az érben) (balról az 1. és 2. hullám), b./ szisztolés mandzsetta nyomás (nyitott a. brachialis) (3. hullám), c./ diasztolés mandzsetta nyomás (nyitott a. brachialis) (4. és 5. hullám) esetén.

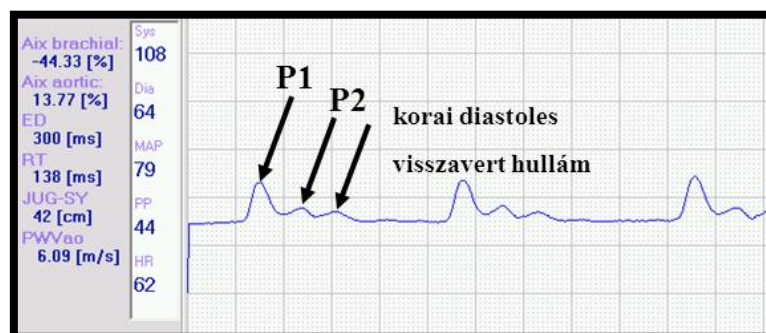
A regisztrátum meggyőzően demonstrálja, hogy az elsődleges és a reflektált szisztolés pulzusnyomás hullám csúcsai legmarkánsabban az a. brachialis oklúdált, teljesen zárt állapota esetén (27. ábra balról 1. 2. hullám) volt megkülönböztethető.

A korábban ismertetett applanációs tonometria (24. oldal) során a 27. ábra balról 3. hullámjához hasonló görbét nyernek, ahol a két szisztolés csúcs megkülönböztethető, de a

különbség a teljesen okludált állapotban regisztrált hullámokhoz képest kevésbé markáns. Ráadásul az applanációs tonometria során a vizsgáló személy által az érre gyakorolt nyomás a vizsgálat közben változhat, mely csökkentheti, növelheti az applanált érben az áramlási sebességet, következésképpen a „jelerősség” pillanatról-pillanatra változhat. Ezzel együtt is azonban - amíg valamely módszerrel lehet regisztrálni két, egymástól megkülönböztethető szisztolés pulzusnyomás hullámot -, addig PWV, Aix, SBP_{ao}, kalkulálható.

A 27. ábra megmagyarázza az okát annak a ténynek, hogy a korábban ismertetett piezoelektromos módszer (27. oldal) miért nem alkalmas Aix, SBP_{ao} mérésére: az alkalmazása során regisztrált görbe a 4. és 5. hullámnak megfelelő (nyitott ér, diasztolés nyomás), ahol a görbén nincsenek egymástól megkülönböztethető szisztolés pulzusnyomáshullám csúcsok, így sem Aix, sem SBP_{ao} nem számolható.

A 28. ábra egy egészséges 10 éves fiú Arteriográf által regisztrált pulzusnyomás görbét mutatja, ahol az elsődleges (P₁), valamint a reflektált (P₂) pulzusnyomás hullám csúcsai jól megkülönböztethetők, hasonlóan a korai diasztolés visszavert hullámhoz.



28. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbe 10 éves egészséges fiú esetében. Mind az elsődleges (P₁), mind a reflektált (P₂) pulzusnyomás hullám csúcsa jól megkülönböztethető, hasonlóan a korai diasztolés visszavert hullámhoz.

Az Arteriográf által regisztrált pulzusnyomás hullám görbe két csúcsának (P₁ és P₂) megjelenése között eltelt idő azonos az pulzusnyomás hullámnak az aorta gyöktől az aorta bifurcatióig, illetve az aorta bifurcatiótól az aorta gyökig történő „visszatérési” idejével (visszatérési idő; return time [RT]). 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 [62] -, majd elosztva a fenti időtartam felével az aorta pulzushullámterjedési sebesség kiszámítható; (PWV_{ao}= jugulum-symphysis távolság/RT/2).

Az Arteriográf az Aix kiszámítását a 4. ábrán feltüntetett módon végzi, mely értelemszerűen a PP és SBP_{ao} meghatározását is jelenti.

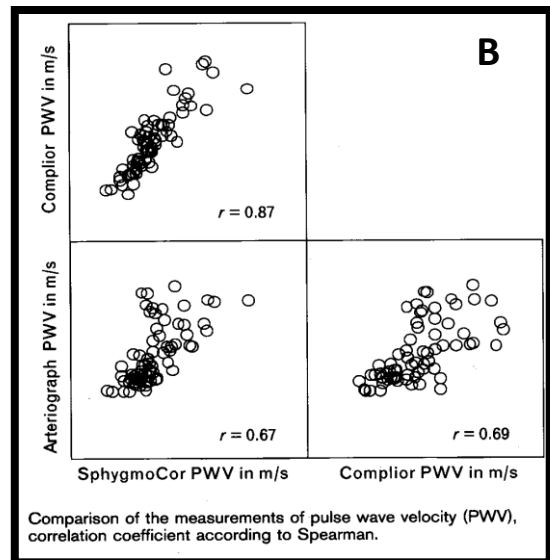
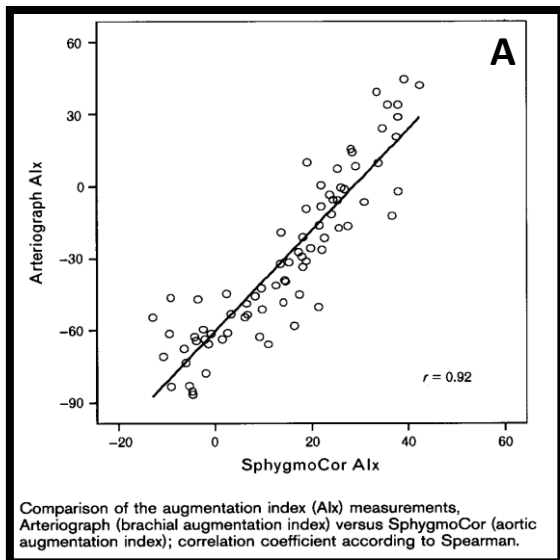
Az Arteriográf a következő élettani mutatókat méri:

- Szisztolés és diasztolés vérnyomás (SBP_{brach} , DBP_{brach}), artériás középnyomás (MAP)
- Percenkénti pulzusszám (heart rate; HR)
- Ejekciós idő (a mechanikus szisztole időtartama, ejection duration; ED)
- Pulzushullám visszatérési ideje (return time; RT)
- Aorta pulzushullámterjedési sebesség (PWV_{ao})
- Centrális szisztolés vérnyomás és pulzusnyomás (SBP_{ao} , PP)
- Szisztolés, diasztolés görbe alatti terület (systolic, diastolic area index; SAI, DAI)
- A diasztolés görbe alatti területet és a diasztole idejét együttesen leíró „diasztolés reflexiós idő” (diastolic reflection area; DRA), mely a bal a. coronaria töltőnyomásáról ad információt.

Pitvarfibrilláció, nagyfokú bradycardia, szívritmuszavar fennállása esetén az Arteriográf nem alkalmazható.

Az Arteriográf validálása megtörtént mind a korábban leggyakrabban alkalmazott non-invazív módszerekkel szemben (applanációs tonometria, piezo-elektromos módszer) [63], mind invazív módon [64].

A non-invazív módszerekkel szembeni összehasonlító vizsgálatot Baulmann és *mtsi* végezték [63], melynek eredményét a 29. ábra mutatja.



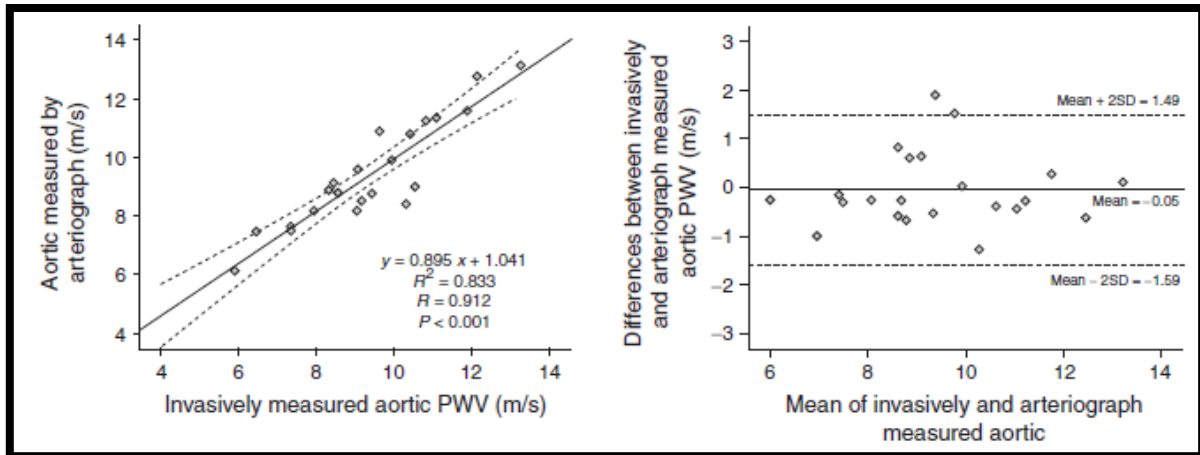
29. ábra

Eredeti ábrák másolata Baulmann és *mtsi* [63] közleményéből. Az Arteriográf (Aix_{brach}) és az SphygmoCor (Aix_{ao}) által mért augmentációs index összehasonlítása (A). Az Arteriográf, a SphygmoCor, valamint a Complior által mért PWV értékek összehasonlítása (B). r ; Spearman szerinti korrelációs együttható.

Látható, hogy mind az Aix (29. ábra A), mind a PWV (29. ábra B) tekintetében rendkívül erős hasonlóság volt igazolható az Arteriográf, illetve a SphygmoCor és a Complior által mért értékek között. Ezen túl, a PWV-re vonatkoztatott variabilitás és reprodukálhatóság az Arteriográf esetén bizonyult a legjobbnak, majd a Complior, és végül a SphygmoCor következett.

Hasonló eredménnyel zárult Rajzer és *mtsi* [65], valamint Jatoi és *mtsi* [66] magasvérnyomás betegségben szenvedő felnőttek körében végzett összehasonlító vizsgálatai is.

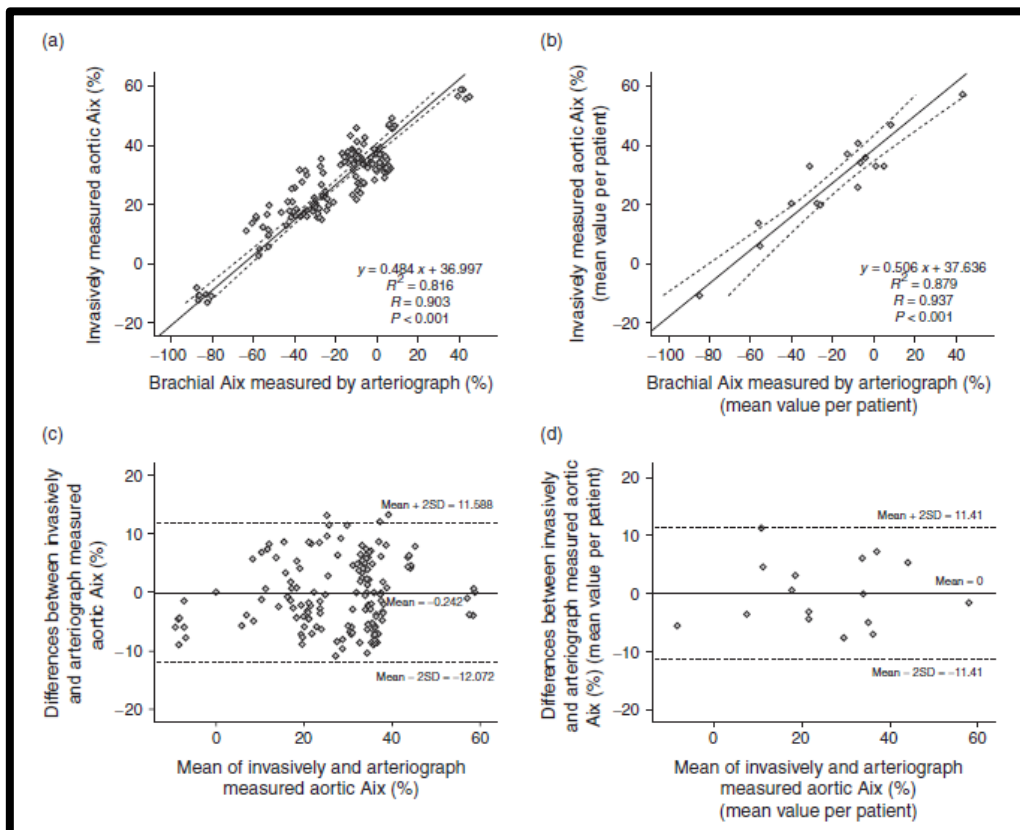
A Horváth és *mtsi* [64] által végzett invazív validációs vizsgálatban 93 páciens vett részt. A vizsgálat során azt találták, hogy az Arteriográf által mért PWV_{ao} értékek rendkívül szoros korrelációt ($R=0,912$, $p<0,001$) mutattak az invazív módon mért értékekkel, míg a szórás a megengedett hibahatáron belül volt (30. ábra).



30. ábra

Eredeti ábra másolata Horváth és mtsi [64] közleményéből. Az invazívan (vízszintes tengely) és az Arteriográf által (függőleges tengely) mért PWV_{ao} értékek összefüggése (bal oldali grafikon), valamint a Bland-Altman plot (jobb oldali grafikon).

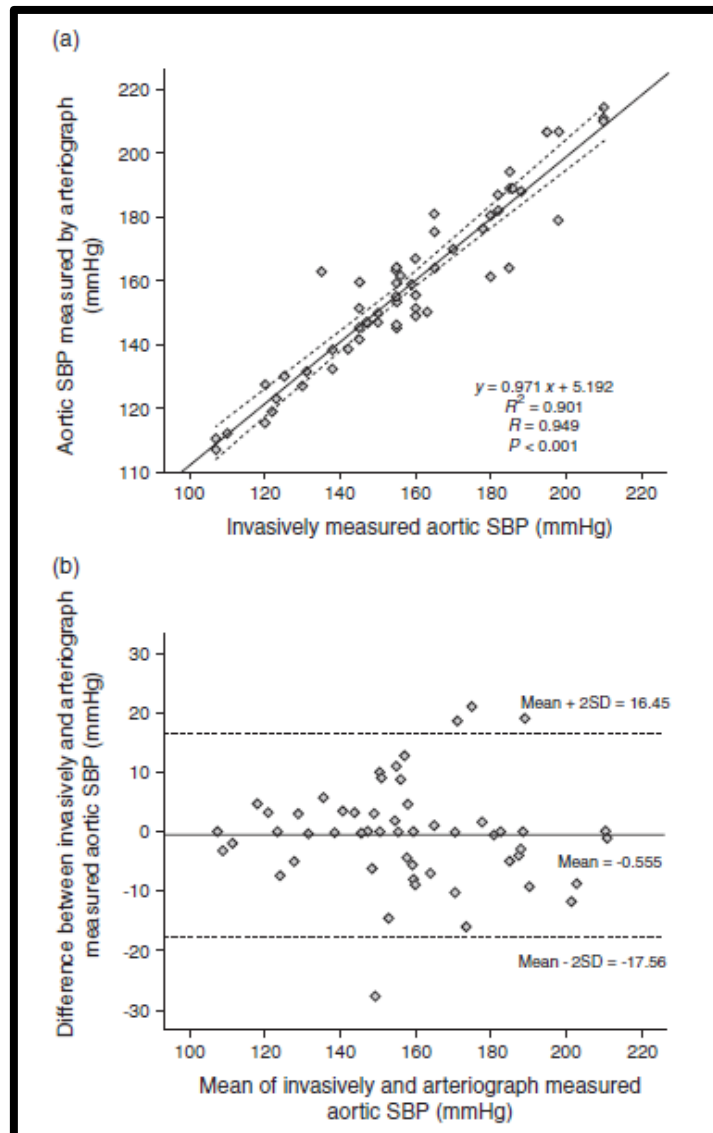
Hasonlóan nagyon szoros korrelációt ($R=0,903$, $p<0,001$) találtak az invazívan mért aorta Aix (Aix_{ao}), és az Arteriográf által mért brachialis Aix (Aix_{brach}) tekintetében is (31. ábra).



31. ábra

Eredeti ábra másolata Horváth és mtsi [64] közleményéből. Az invazívan mért Aix_{ao} (függőleges tengely) és az Arteriográf által mért Aix_{brach} (vízszintes tengely) értékek összefüggése („a” grafikon), valamint a Bland-Altman plot („c” grafikon). A „b” és „d” grafikonok a páciensek átlagértékeit mutatják.

Az Arteriográf által, valamint az invazívan mért SBP_{ao} közötti összefüggés hasonlóan nagyon szorosnak bizonyult ($R=0,949$, $p<0,001$)(32. ábra).



32. ábra

Eredeti ábra másolata Horváth és mtsi [64] közleményéből. Az invazívan (vízszintes tengely) és az Arteriográf által (függőleges tengely) mért SBP_{ao} értékek összefüggése („a” grafikon), valamint a Bland-Altman plot („b” grafikon).

Az újonnan kifejlesztett non-invazív oklúzív-oszcillometriás eszköz „validációja” kemény végpontú klinikai vizsgálatban is megtörtént, melyet már korábban idéztünk [38].

Az Arteriográfot kereskedelmi forgalomba történő bevezetése óta (2004.) a világ számos pontján alkalmazzák az artériás funkció non-invazív mérésére. Az új eszközzel kapcsolatos első nemzetközi közlemény 2008-ban jelent meg [63], melyet számos, az Arteriográf segítségével mért eredményeket bemutató publikáció követett [64-66]. Az artériás funkció

vizsgálata iránt érdeklődő kutatók, klinikusok, a tekintélyes folyóiratok szerkesztői a témában közölt eredmények alapján több alkalommal végeztek összehasonlító elemzést a napjainkban alkalmazott mérési technikákkal kapcsolatosan. A Boutouyrie és *mtsi* által 2009-ben a *Journal of Hypertension*-ban megjelentetett szerkesztőségi közleménye [67] – összehasonlítva a SphygmoCor, a Complior, és az Arteriográf alkalmazásának előnyeit és hátrányait (4. táblázat) megállapította, hogy – bár az Arteriográf sokkal több előnyös tulajdonsága miatt alkalmas a mindennapi klinikai gyakorlatban való használatra is -, de az akkor még hiányzó longitudinális kemény végpontú klinikai vizsgálatok hiánya miatt „... the ‘gold standard’ in this field still needs to be identified...”, vagyis egyelőre egyik módszer sem tekinthető „arany standard” metodikának.

4. táblázat Az artériás falmerevség mérésére alkalmazott 3 különböző módszer előnyeinek korlátainak összefoglalása

Table 1 Summary of main advantages and limitations of three different techniques for arterial stiffness evaluation

Device	Advantages	Limitations
Complior	<ul style="list-style-type: none"> The delay in pulse transit time between two arteries sites is taken simultaneously using a 'foot to foot' waveform method Numerous data on the prognostic value of cf-PWV so obtained are available 	<ul style="list-style-type: none"> Operator's skill dependency Carotid tonometry is difficult Necessity to undress and expose the groin Possibility of technical errors in obese patients Uncertainty and approximation in measurement of distance between the two arterial sites Theoretical risk of carotid plaque rupture by probe (never reported) Patients with atrial fibrillation cannot be evaluated Unable to allow PWA Underestimation of elevated PWV by built-in algorithm
SphygmoCor	<ul style="list-style-type: none"> PWA is available allowing assessment of augmentation index and central BP through a transfer function application Numerous data on the prognostic value of the parameters so obtained are available 	<ul style="list-style-type: none"> Operator's skill dependency Carotid tonometry is difficult Necessity to undress and expose the groin Possibility of technical errors in obese patients Uncertainty and approximation in measurement of distance between the two arterial sites Theoretical risk of carotid plaque rupture by probe (never reported) Patients with atrial fibrillation cannot be evaluated Debate regarding the validity of the generic transfer function used Need of a precise BP calibration for PWA, currently not available The PWV transit time delay is calculated using reference ECG signals obtained at different times, respectively, for carotid and femoral pulse waveforms sequentially recorded
Arteriograph	<ul style="list-style-type: none"> The technique only needs access to the patient's upper arm (no need to undress) It is based on an easy methodology (largely operator-independent method) It is a time-saving method. This fast assessment of arterial stiffness parameters is particularly suitable to population studies Higher reproducibility of parameters, as compared with the other two methods Potentially adaptable to ambulatory arterial stiffness assessment 	<ul style="list-style-type: none"> Scarce data on its validation and on the prognostic value of parameters so obtained are available Patients with atrial fibrillation or marked bradycardia cannot be evaluated

BP, blood pressure; cf-PWV, carotid–femoral pulse wave velocity; PWA, pulse wave analysis.

Eredeti táblázat másolata Boutouyrie és *mtsi* [67] közleményéből. BP; vérnyomás, cf-PWV; carotid-femorális pulzushullámterjedési sebesség, PWA; pulzushullám elemzés.

Az ezt követően eltelt 4 évben több új non-invazív mérési eljárást (pl.: Vicorder, Mobil-O-Graph) dolgoztak ki a kutatók, illetve szaporodtak a mérési eredményeket bemutató közlemények is. Hidvégi és *mtsi* 2012-ben közzétették a világ eddigi legnagyobb PWV_{ao} referencia adatbázisát [68], melyet 3.374 (1.802 fiú) 3-18 éves egészséges gyermek és serdülő Arteriográfal történt vizsgálatának eredményeként hoztak létre, bizonyítva ezzel,

hogy az arteriográfia könnyen alkalmazható vizsgáló eljárás még akár kisgyermek korban (<6 év) is. Mindamellett – ahogyan azt már az „Elméleti háttér/Artériás falmerevség” c. fejezetben (10. oldal) már bemutattuk - közölték a világ eddigi legnagyobb létszámú populációjára (n=4.217, 35-75 év) vonatkozó longitudinális kemény végpontú klinikai vizsgálat eredményeit, melyben az Arteriográf által mért valamennyi artériás funkciók paramétere önálló prognosztikai faktornak bizonyult a szív-érrendszeri események és halálozás bekövetkeztének előrejelzésében [38].

Az artériás funkció non-invazív mérésére napjainkban alkalmazott mérési eljárások legfrissebb elemző összehasonlítása Laurent és *mtsi* [69] által történt, eredményét az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat Az egyes artériás szakaszok falmerevségét pulzushullámterjedési sebesség mérésével non-invazívan meghatározó módszerek és eszközök

Table. Devices and Methods Used for Determining Noninvasively Regional Arterial Stiffness Through Pulse Wave Velocity

Description of the Method (Year of First Publication)	Device	Method	Arterial Pathway	Predictive Value for CV Events (Year of First Publication)
1984	Complior	Mechanotransducer	Carotid-femoral	Yes (1999)
1990	Sphygmocor	Tonometer	Carotid-femoral	Yes (2011)
1994	QKD	ECG + Korotkoff sounds	Aorta + brachial	Yes (2005)
1997	Cardiov. Eng. Inc	Tonometer	Carotid-femoral	Yes (2010)
2002	Doppler probes	Doppler probe	Aortic arch + descending aorta	Yes (2002)
2002	VP-1000 Omron	Brachial and ankle pressure cuffs	Aorta + brachial + lower limbs	Yes (2005)
2004	PulsePen	Tonometer	Carotid-femoral	No
2006	CAVI-VaSera	ECG + Brachial and ankle pressure cuffs	Aorta + brachial + lower limbs	No
2008	Arteriograph	Arm pressure cuff	Aorta + brachial	No
2009	MRI-ArtFun	MRI	Aortic arch	No
2009	Vicorder	Cuffs	Carotid-femoral	No
2010	Mobil-O-Graph	Arm pressure cuff	Aorta	No

2013

CAVI-VaSera indicates Cardio-Ankle Vascular Index measured with VaSera VS-1500N; and MRI, magnetic resonance imaging. Arterial pathways and predictive values are indicated.

Eredeti táblázat másolata Laurent és *mtsi* [69] közleményéből. CAVI-VaSera; VaSera VS-1500N által mért Szív-Boka Ér Index, MRI; mágneses rezonancia vizsgálat. Piros számmal jeleztük az Arteriográfval a tárgykörben végzett longitudinális kemény végpontú klinikai vizsgálat eredményének közlési évszámát.

Látható, hogy a Boutouyrie és *mtsi* [67] említett „arany standard” jelző elhódításáért folytatott küzdelemben az Arteriográf nem esélytelen, hiszen 2013-ban bemutatták annak a vizsgálatnak az eredményét, mely bizonyította az Arteriográf által mért artériás funkciók paraméterek prediktív értékét szív- érrendszeri események és halálozás előrejelzésében.

6. CÉLKITŰZÉSEK

- a. Az aorta pulzushullám-terjedési sebesség 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 referencia értékeinek meghatározása a vizsgált populációban, bizonyítani a testmagasság meghatározó szerepét az Aix_{ao} életkorral összefüggő változásaiban.
- c. Meghatározni ugyanezen populáció centrális szisztolés vérnyomásának referencia értékeit, összehasonlítani azt a szimultán mért perifériás szisztolés vérnyomás értékeivel, elemezni az életkorral összefüggő változások hátterét, összefüggéseit.
- d. Fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő gyermekek és serdülők centrális és perifériás szisztolés vérnyomásának összehasonlító vizsgálata egészséges egyénekével.

7. VIZSGÁLT EGYÉNEK, BETEGEK ÉS MÓDSZER

a. / Vizsgált egyének

A vizsgálatba 3.374 egészséges egyént (1.802 fiú, 1.572 lány, életkor: 3-18 év) vontunk be, akik semmilyen 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 [70-71]. A mérések magyarországi óvodákban, általános-, és középiskolákban történtek (33. ábra). A szülők – részletes tájékoztatást követően - írásos beleegyezést adtak a vizsgálatához. A vizsgálati protokollt a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága áttekintette, azt elfogadta.



33. ábra

Arteriográfiás mérés óvodában. A vizsgálatról való félelem oldásának érdekében a vizsgálatra váró gyerekek az óvónő jelenlétében (cipőjének orra a kép bal szélén látható) végignézhették társaik vizsgálatát. A vizsgált gyermekek arca a képen felismerhető, annak a jelen dolgozatban való megjelenéséhez a szülők írásban hozzájárultak.

A fiatalos magyasvérnyomás betegségben szenvedő betegek csoportjában 217 (144 fiú, 44 lány) páciens, valamint a hozzájuk korban és nemben rendelt 217 egészséges kontrollként szolgáló egyén adatai szerepelnek.

b. / Módszer

A PWV_{ao} , Aix_{ao} , SBP_{ao} , SBP_{brach} mérése egy újonnan kifejlesztett non-invazív oklúzív oszcillometriás elven működő eszközzel történt (Arteriográf[®], TensioMed Kft., Budapest, Magyarország). A módszer részletes ismertetése, valamint az eszköz non-invazív, invazív validációs eredményeinek bemutatása korábban már megtörtént [61, 63-64].

A méréseket kényelmes, háton fekvő pozícióban végeztük 2-3 perces pihenést követően.

A jugulum-symphysis távolság mérésének vizsgálón belüli és vizsgálok közötti eltéréseinek eredményeit (abszolút és relatív technikai mérési hiba [TEM])[72] – melyek a megengedett határon belül voltak – a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat Távolságmérés abszolút és relatív technikai hibája

	Vizsgálón belüli					Vizsgálok közötti									
Vizsgáló (k)	1	2	3	4	5	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
TEM (cm)	0.23	0.31	0.26	0.28	0.20	0.27	0.27	0.34	0.30	0.30	0.32	0.32	0.32	0.27	0.30
Relatív TEM (%)	0.5	0.7	0.5	0.6	0.4	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6	0.6

TEM, Technical error of measurement, a mérés technikai hibája;

A fiatalkori magasvérnyomás betegség diagnózisát a következő módon állítottuk fel: részletes családi anamnézis felvétele szülők vérnyomására, kardio-vaszkuláris, illetve bármilyen egyéb jelentős egészségügyi történésre való tekintettel; előzetes hasi ultrahang vizsgálat (rejtett vese-, mellékvese-, májbetegség feltárása céljából), előzetes laboratóriumi vizsgálat (vérkép, ionok, vércukor, vese-, májfunkció, vérzsírok – össz koleszterin, LDL, HDL, triglycerid -, valamint TSH szint meghatározása). A diagnózis felállítása fizikális vizsgálat, 12 elvezetési EKG, pulzoxymetria, BMI mérés, 4 végtagon történő doppler vérnyomás mérés, Arteriográfia, 2DE, M-mód, color-doppler, PW,CW doppler echocardiográfia, valamint 24-órás vérnyomás-monitorizálás (ABPM) alapján történt.

c. / Statisztikai elemzés

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 [73] határoztuk meg, melyhez az "LMS Chartmaker" számítógépes programot [74] alkalmaztuk.

A módszer a változó eloszlását a Box-Cox hatvánnyal leírt ferdeséggel (skewness, L), a mediánnal (M) és a relatív szórással (coefficient of variation, S) jellemzi. Ezen változók életkori változásait harmadfokú spline-okkal simítja, mely spline-ok megfelelő paramétereit büntetett likelihood technikával optimalizálja.

8. EREDMÉNYEK

A populációs vizsgálatban (referencia értékek meghatározása) résztvevő egyének klinikai jellemző adatait az 7. és 8. táblázatban foglaltuk össze. A populáció az életkori eloszlás tekintetében jól kiegyensúlyozott mind a fiúk, mind a lányok esetében. A vizsgált egyének 15%-a nagyon fiatal (3-6 év).

A várakozásoknak megfelelően valamennyi vizsgált élettani jellemző (testsúly, testmagasság, testtömeg index [BMI], testfelszín [BSA], artériás középnyomás [MAP], perifériás systolés vérnyomás [SBP_{brach}], perifériás diastolés vérnyomás [DBP_{brach}], jugulum-symphysis távolság [Jug-SY]) emelkedést mutatott az életkor előrehaladtával – kivéve a percenkénti szívverések számát [HR], mely fokozatosan csökkent.

A fiatalkori magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek antropológiai adatait az 9. és 10. táblázat mutatja. Látható, hogy a fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő fiúk és lányok magasabbak, nehezebbek, testtömeg indexük magasabb, testfelszínük nagyobb volt a korban és nemben hozzájuk rendelt kontroll egyénekéhez képest. Az eltérés a kontrollokhoz képest szignifikáns.

9. táblázat JEH betegek és kontrollok élettani jellemzői

FIÚK			
	JEH	kontroll	Student t-próba
n (fő)	173	173	-
kor (év)	15,11 ± 2,23	15,11 ± 2,23	NS
hossz (cm)	174,35 ± 12,85	169,40 ± 13,75	p < 0,001
súly (kg)	83,10 ± 20,42	57,92 ± 13,40	p < 0,001
BMI (%)	27,17 ± 6,02	19,88 ± 2,65	p < 0,001
BSA (m ²)	1,99 ± 0,30	1,64 ± 0,25	p < 0,001

JEH; juvenilis esszenciális hipertónia, BMI; body mass index, testtömegindex, BSA; body surface area, testfelszín

10. táblázat JEH betegek és kontrollok élettani jellemzői

LÁNYOK			
	JEH	kontroll	Student t-próba
n (fő)	44	44	-
kor (év)	14,30 ± 2,70	14,30 ± 2,70	NS
hossz (cm)	163,25 ± 13,27	160,32 ± 12,36	NS
súly (kg)	81,59 ± 20,83	52,23 ± 13,84	p < 0,001
BMI (%)	30,22 ± 5,86	19,96 ± 3,77	p < 0,001
BSA (m ²)	1,91 ± 0,32	1,52 ± 0,25	p < 0,001

JEH; juvenilis esszenciális hipertónia, BMI; body mass index, testtömegindex, BSA; body surface area, testfelszín

7. táblázat Populációs vizsgálatban résztvevő fiúk élettani jellemzése

kor (év)	n	hossz (cm) ± SD	súly (kg) ± SD	BSA (m ²) ± SD	BMI (%) ± SD	SBP _{brach} (mmHg) ± SD	DBP _{brach} (mmHg) ± SD	MAP (mmHg) ± SD	HR (1/min) ± SD	JUG-SY (cm) ± SD
3	44	104,4 ± 6,7	16,2 ± 2,5	0,7 ± 0,1	14,8 ± 1,9	103,0 ± 5,5	61,8 ± 7,3	76,5 ± 7,5	98,7 ± 11,1	32,0 ± 2,5
4	53	108,6 ± 7,6	17,5 ± 2,7	0,7 ± 0,1	14,8 ± 1,6	104,1 ± 7,7	61,5 ± 7,5	76,9 ± 8,5	92,5 ± 13,0	33,1 ± 2,9
5	80	115,5 ± 6,8	19,7 ± 2,9	0,8 ± 0,1	14,8 ± 1,7	106,4 ± 7,2	62,7 ± 6,3	78,3 ± 7,8	91,5 ± 13,4	35,0 ± 2,2
6	120	123,2 ± 6,2	22,4 ± 3,5	0,9 ± 0,1	14,7 ± 1,6	104,5 ± 6,8	62,0 ± 6,3	76,3 ± 6,4	86,6 ± 11,5	37,2 ± 2,7
7	85	127,8 ± 6,8	25,2 ± 4,2	0,9 ± 0,1	15,4 ± 1,8	107,8 ± 7,2	63,8 ± 6,3	78,8 ± 6,7	83,7 ± 13,1	39,0 ± 2,7
8	74	132,9 ± 8,0	27,9 ± 4,7	1,0 ± 0,1	15,8 ± 1,8	106,9 ± 7,1	62,8 ± 5,3	77,4 ± 5,4	79,9 ± 13,2	40,0 ± 2,9
9	92	138,5 ± 7,4	31,2 ± 5,9	1,1 ± 0,1	16,1 ± 1,9	109,3 ± 6,9	64,8 ± 6,8	79,2 ± 6,1	79,7 ± 13,5	42,0 ± 3,3
10	81	144,5 ± 6,6	36,1 ± 6,5	1,2 ± 0,1	17,2 ± 2,2	111,2 ± 7,3	64,7 ± 5,5	80,5 ± 5,7	78,7 ± 12,3	44,0 ± 3,4
11	80	148,4 ± 8,2	38,9 ± 7,8	1,3 ± 0,2	17,5 ± 2,4	111,5 ± 7,5	65,2 ± 5,7	80,7 ± 5,9	73,7 ± 11,5	44,3 ± 3,3
12	101	155,3 ± 9,6	44,3 ± 9,3	1,4 ± 0,2	18,2 ± 2,5	115,0 ± 7,5	65,3 ± 6,3	82,1 ± 6,1	77,5 ± 13,8	47,2 ± 4,2
13	169	163,1 ± 9,5	50,8 ± 9,3	1,5 ± 0,2	19,0 ± 2,3	117,2 ± 7,8	64,8 ± 6,3	82,3 ± 6,1	76,3 ± 12,6	49,2 ± 3,7
14	187	169,0 ± 9,8	55,5 ± 9,8	1,6 ± 0,2	19,3 ± 2,4	119,5 ± 7,4	65,7 ± 5,4	83,7 ± 5,2	76,2 ± 13,2	51,0 ± 3,4
15	171	174,1 ± 7,6	59,9 ± 9,2	1,7 ± 0,2	19,7 ± 2,4	121,1 ± 8,0	67,5 ± 6,2	85,4 ± 6,0	71,3 ± 12,8	51,8 ± 3,4
16	162	175,9 ± 7,1	64,3 ± 11,2	1,8 ± 0,2	20,7 ± 2,8	124,5 ± 8,5	68,6 ± 6,2	87,3 ± 6,2	72,5 ± 14,3	53,1 ± 3,3
17	197	178,0 ± 7,2	67,5 ± 10,2	1,8 ± 0,2	21,3 ± 2,7	126,3 ± 8,6	68,8 ± 6,5	88,0 ± 6,2	69,9 ± 11,9	54,5 ± 3,4
18	106	179,6 ± 6,9	69,6 ± 8,7	1,9 ± 0,1	21,6 ± 2,4	128,2 ± 8,3	67,4 ± 7,3	87,7 ± 6,4	70,3 ± 13,2	55,3 ± 3,5

Az adatokat átlag ± szórás formátumban közöljük. BSA, body surface area, testfelszín; BMI, body mass index, testtömeg index; SBP_{brach}, systolic blood pressure, szisztolés vérnyomás; DBP_{brach}, diastolic blood pressure, diasztolés vérnyomás; MAP, mean arterial pressure, artériás középnyomás; HR, heart rate, percenkénti pulzusszám, JUG-SY; jugulum és sympathysis közötti távolság

8. táblázat Populációs vizsgálatban résztvevő lányok élettani jellemzése

kor (év)	n	hossz (cm) ± SD	súly (kg) ± SD	BSA (m ²) ± SD	BMI (%) ± SD	SBP _{brach} (Hgmm) ± SD	DBP _{brach} (Hgmm) ± SD	MAP (Hgmm) ± SD	HR (1/min) ± SD	JUG-SY (cm) ± SD
3	35	102,2 ± 6,3	15,5 ± 2,4	0,7 ± 0,1	14,8 ± 1,2	102,5 ± 5,1	61,1 ± 9,4	75,4 ± 8,1	101,1 ± 14,4	30,9 ± 1,9
4	43	107,1 ± 6,4	17,1 ± 2,9	0,7 ± 0,1	14,8 ± 1,8	103,3 ± 5,2	60,0 ± 5,2	75,2 ± 4,9	92,4 ± 11,6	31,8 ± 2,8
5	44	114,5 ± 7,4	18,8 ± 3,3	0,8 ± 0,1	14,3 ± 1,7	103,7 ± 6,3	61,7 ± 7,2	76,1 ± 6,9	93,7 ± 11,7	33,4 ± 2,1
6	68	123,0 ± 6,6	22,2 ± 4,0	0,9 ± 0,1	14,6 ± 1,7	105,0 ± 6,9	62,1 ± 5,8	76,8 ± 6,7	87,3 ± 13,3	35,9 ± 2,4
7	72	128,6 ± 10,3	25,2 ± 7,1	0,9 ± 0,2	15,0 ± 2,3	106,4 ± 7,3	63,2 ± 5,6	77,7 ± 6,0	86,5 ± 12,5	38,2 ± 3,3
8	39	133,9 ± 7,1	28,1 ± 5,7	1,0 ± 0,1	15,6 ± 2,4	107,6 ± 7,3	63,6 ± 4,6	78,3 ± 5,0	83,2 ± 11,1	39,2 ± 2,3
9	64	138,6 ± 8,1	31,9 ± 6,5	1,1 ± 0,1	16,5 ± 2,3	109,6 ± 6,4	64,8 ± 5,8	79,3 ± 5,4	84,9 ± 11,7	40,8 ± 3,1
10	63	144,0 ± 7,1	34,4 ± 6,6	1,2 ± 0,1	16,5 ± 2,3	111,1 ± 7,3	64,8 ± 5,5	80,2 ± 5,5	82,5 ± 9,4	42,4 ± 3,2
11	49	150,8 ± 9,8	39,5 ± 8,4	1,3 ± 0,2	17,2 ± 2,5	112,1 ± 6,8	65,4 ± 5,0	81,0 ± 5,0	80,1 ± 9,4	44,2 ± 3,7
12	85	156,8 ± 7,8	44,6 ± 8,8	1,4 ± 0,2	18,0 ± 2,5	113,4 ± 7,5	65,6 ± 5,4	81,5 ± 5,6	79,5 ± 12,8	46,2 ± 3,5
13	195	160,8 ± 7,7	49,6 ± 7,9	1,5 ± 0,1	19,1 ± 2,6	115,1 ± 7,6	65,4 ± 6,2	82,0 ± 5,9	78,6 ± 13,8	47,8 ± 3,0
14	189	163,7 ± 6,5	52,3 ± 8,3	1,5 ± 0,1	19,5 ± 2,6	117,6 ± 8,2	67,0 ± 6,2	83,8 ± 6,3	77,7 ± 14,2	48,7 ± 2,8
15	181	164,8 ± 8,0	54,8 ± 9,3	1,6 ± 0,2	20,1 ± 2,7	117,2 ± 7,6	68,5 ± 5,8	84,7 ± 5,9	77,1 ± 12,3	48,6 ± 3,4
16	174	164,9 ± 6,7	55,8 ± 8,5	1,6 ± 0,1	20,5 ± 2,7	117,8 ± 7,4	69,2 ± 5,4	85,4 ± 5,5	74,4 ± 11,7	49,1 ± 3,2
17	175	165,9 ± 6,3	56,2 ± 9,3	1,6 ± 0,1	20,4 ± 2,9	117,7 ± 8,0	68,0 ± 6,0	84,5 ± 6,1	74,7 ± 10,2	49,8 ± 3,1
18	96	166,3 ± 6,6	57,5 ± 8,4	1,6 ± 0,1	20,8 ± 2,8	118,8 ± 8,6	68,2 ± 6,0	85,1 ± 6,3	77,0 ± 11,0	51,2 ± 2,8

Az adatokat átlag ± szórás formátumban közöljük. BSA, body surface area, testfelszín; BMI, body mass index, testtömeg index; SBP_{brach}, systolic blood pressure, szisztolés vérnyomás; DBP_{brach}, diastolic blood pressure, diasztolés vérnyomás; MAP, mean arterial pressure, artériás középnyomás; HR, heart rate, percenkénti pulzusszám, JUG-SY; jugulum és symphysis közötti távolság

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

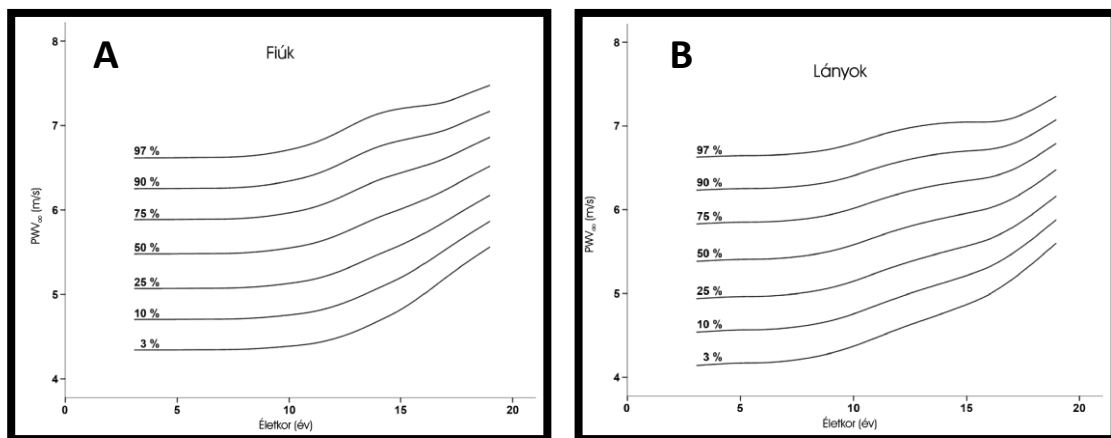
A PWV_{ao} életkorral összefüggő változásait az 11. táblázat összegzi. A 3-18. életév közötti átlagos PWV_{ao} emelkedés mértéke durván 1 m/s volt mindkét nemben. Ez az érték 5,5±0,3 m/s-ról 6,5±0,3 m/s-ra (p<0,05) emelkedett fiúknál, míg 5,6±0,3 m/s-ról 6,4±0,3 m/s-ra (p<0,05) emelkedett a lányoknál. 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.

11. táblázat PWV_{ao} átlagos értékei az életkor függvényében fiúk és lányok esetében

kor (év)	Fiúk		Lányok		t-próba
	n	PWV _{ao} (m/s) ± SD	n	PWV _{ao} (m/s) ± SD	
3	44	5,5 ± 0,6	35	5,6 ± 0,6	NS
4	53	5,5 ± 0,6	43	5,3 ± 0,6	NS
5	80	5,5 ± 0,6	44	5,4 ± 0,8	NS
6	120	5,4 ± 0,7	68	5,3 ± 0,7	NS
7	85	5,5 ± 0,5	72	5,5 ± 0,6	NS
8	74	5,4 ± 0,6	39	5,4 ± 0,6	NS
9	92	5,6 ± 0,6	64	5,5 ± 0,6	NS
10	81	5,5 ± 0,7	63	5,7 ± 0,7	NS
11	80	5,6 ± 0,7	49	5,7 ± 0,7	NS
12	101	5,8 ± 0,7	85	5,8 ± 0,5	NS
13	169	5,8 ± 0,6	195	5,9 ± 0,6	NS
14	187	6,0 ± 0,7	189	5,9 ± 0,6	p < 0,05
15	171	6,0 ± 0,6	181	6,0 ± 0,6	NS
16	162	6,2 ± 0,6	174	6,0 ± 0,5	p < 0,004
17	197	6,3 ± 0,6	175	6,2 ± 0,5	NS
18	106	6,5 ± 0,5	96	6,4 ± 0,5	NS

PWV_{ao}; aorta pulzushullámterjedési sebesség, SD; standard deviáció

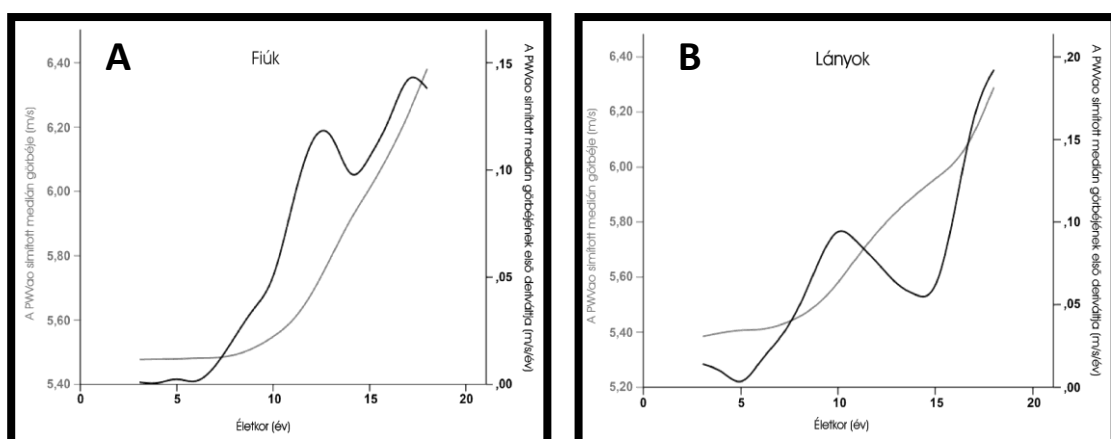
A fiúk és lányok PWV_{ao} 3., 10., 25., 50., 75., 90., 97. percentilis görbéit a 34. ábra, míg a PWV_{ao} megfelelő percentilis értékeit a 12. és 13. táblázat mutatja.



34. ábra

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

A fiúk és lányok medián (50. percentilis) PWV_{ao} görbéjének vizsgálatakor látjuk, hogy az életkor előrehaladásával történő PWV_{ao} emelkedés nem egyenletes, annak dinamikája összetettebb (34. ábra). A PWV_{ao} értékei egyik nemből sem változnak lényegesen a 3. és 8. életév között, míg azt követően jelentős emelkedést látunk mindkét nemnél. A PWV_{ao} 50. percentilis görbéjének első deriváltja – mely a dinamikus változások sebességét mutatja meg – az első jelentős emelkedési pontot fiúk esetében 12,1 éves, míg lányok esetében 10,4 éves korban jelzi (35. ábra).



35. ábra

PWV_{ao} 50. percentilis görbéje (szürke vonal), valamint annak első deriváltja (fekete vonal) az életkor függvényében fiúk (A) és lányok (B) esetében. PWV_{ao} ; aorta pulzushullámterjedési sebesség

12. táblázat PWV_{ao} percentilis értékek egészséges fiúkban

kor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
N	44	53	80	120	85	74	92	81	80	101	168	187	171	162	197	106	
L	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
M	5,477	5,478	5,479	5,482	5,483	5,492	5,514	5,549	5,599	5,683	5,796	5,911	6,010	6,116	6,240	6,382	
S	0,110	0,110	0,110	0,110	0,110	0,111	0,111	0,111	0,112	0,113	0,113	0,110	0,105	0,097	0,089	0,083	
PWV_{ao} percentilisértékek (m/s)	3.	4,27	4,27	4,27	4,27	4,27	4,28	4,29	4,31	4,34	4,40	4,49	4,61	4,74	4,93	5,13	5,32
	10.	4,67	4,67	4,67	4,67	4,68	4,68	4,70	4,72	4,76	4,82	4,92	5,04	5,17	5,32	5,50	5,68
	25.	5,07	5,08	5,08	5,08	5,08	5,09	5,11	5,14	5,18	5,25	5,36	5,48	5,59	5,72	5,87	6,03
	50.	5,48	5,48	5,48	5,48	5,48	5,49	5,51	5,55	5,60	5,68	5,80	5,91	6,01	6,12	6,24	6,38
	75.	5,88	5,88	5,88	5,89	5,89	5,90	5,92	5,96	6,02	6,11	6,23	6,35	6,43	6,51	6,61	6,73
	90.	6,28	6,29	6,29	6,29	6,29	6,30	6,33	6,37	6,44	6,54	6,67	6,78	6,85	6,91	6,98	7,09
	97.	6,69	6,69	6,69	6,69	6,69	6,71	6,74	6,79	6,86	6,97	7,11	7,22	7,28	7,31	7,35	7,44
	hossz (cm)	104,4	108,6	115,5	123,2	127,8	132,9	138,5	144,5	148,4	155,3	163,1	169,0	174,1	175,9	178,1	179,6
súly (kg)	16,2	17,5	19,7	22,4	25,2	27,9	31,2	36,1	38,9	44,3	50,8	55,5	59,9	64,3	67,6	69,6	

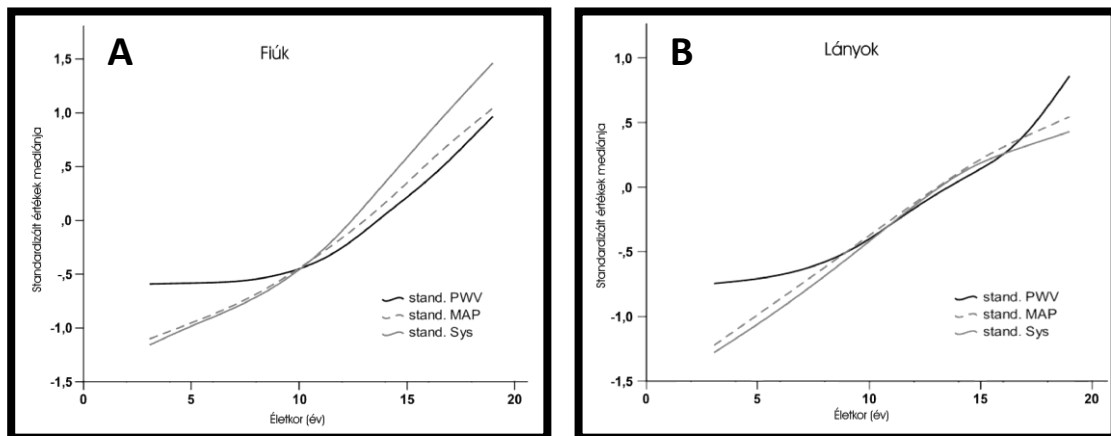
PWV_{ao}; aorta pulzushullámterjedési sebesség

13. táblázat PWV_{ao} percentilis értékek egészséges lányokban

kor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
N	35	43	44	68	72	39	64	63	49	85	196	189	181	174	175	96	
L	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
M	5,384	5,398	5,407	5,411	5,426	5,456	5,506	5,581	5,675	5,763	5,838	5,901	5,957	6,019	6,126	6,290	
S	0,123	0,122	0,122	0,122	0,121	0,120	0,118	0,115	0,113	0,109	0,106	0,102	0,097	0,091	0,084	0,077	
PWV_{ao} percentilisértékek (m/s)	3.	4,06	4,08	4,09	4,09	4,11	4,15	4,21	4,29	4,40	4,50	4,60	4,70	4,80	4,92	5,10	5,32
	10.	4,50	4,52	4,53	4,53	4,55	4,59	4,64	4,72	4,82	4,92	5,01	5,10	5,18	5,29	5,44	5,64
	25.	4,94	4,96	4,97	4,97	4,99	5,02	5,07	5,15	5,25	5,34	5,43	5,50	5,57	5,65	5,78	5,97
	50.	5,38	5,40	5,41	5,41	5,43	5,46	5,51	5,58	5,68	5,76	5,84	5,90	5,96	6,02	6,13	6,29
	75.	5,83	5,84	5,85	5,85	5,86	5,89	5,94	6,01	6,10	6,18	6,25	6,30	6,34	6,38	6,47	6,61
	90.	6,27	6,28	6,29	6,29	6,30	6,33	6,37	6,44	6,53	6,60	6,66	6,70	6,73	6,75	6,81	6,94
	97.	6,71	6,72	6,72	6,73	6,74	6,76	6,80	6,87	6,95	7,02	7,08	7,11	7,12	7,11	7,15	7,26
hossz (cm)	102,2	107,1	114,5	123,0	128,6	133,9	138,6	144,0	150,8	156,8	160,8	163,7	164,8	164,9	165,9	166,3	
súly (kg)	15,5	17,1	18,8	22,2	25,2	28,1	31,9	34,4	39,5	44,6	49,5	52,3	54,8	55,8	56,2	57,5	

PWV_{ao}; aorta pulzushullámterjedési sebesség

A PWV_{ao} és az egyéb változók oki kapcsolatának elemzésekor a multivariációs lineáris regressziós analízist nem alkalmazhattuk az életkor, az antropológiai és hemodinamikai paraméterek között fennálló nagyfokú multi-kolinearitás miatt, helyette grafikus analízist végeztünk. A 36. ábrán a PWV_{ao} , az artériás középnyomás (MAP), valamint a perifériás systoles vérnyomás (SBP_{brach}) standardizált medián értékeinek életkorral összefüggő változását láthatjuk fiúk, illetve lányok esetében. Meglepő, hogy a PWV_{ao} , a MAP, valamint az SBP_{brach} változásának trendjében jelentős különbség tapasztalható a 3 és 8 éves kor közötti időintervallumban: miközben a vérnyomás folyamatosan és egyenletesen emelkedik, addig a PWV_{ao} gyakorlatilag változatlan marad ebben az életkori szakaszban. Ugyanakkor a 9. életévtől kezdve a vérnyomás (MAP, SBP_{brach}) és az aortás falmerevség (PWV_{ao}) trendje gyakorlatilag egymással párhuzamosan emelkedik mindkét nemben.



36. ábra

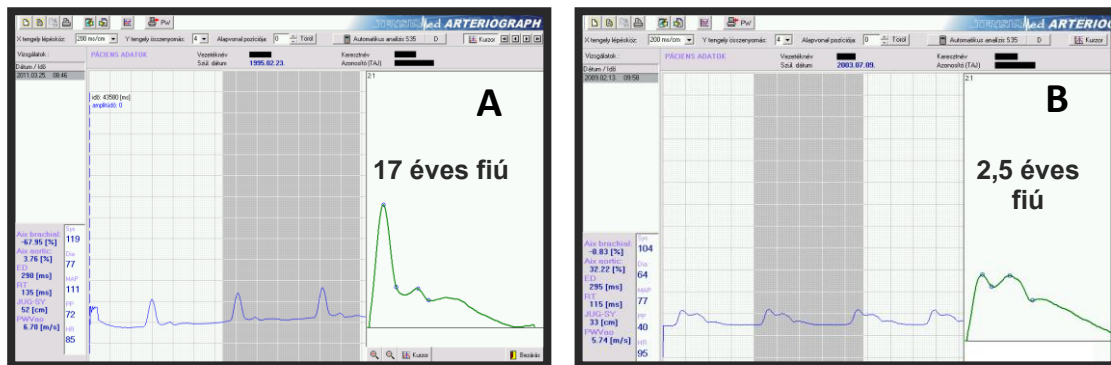
Az aorta pulzushullámterjedési sebesség (PWV_{ao}), az artériás középnyomás (MAP), valamint a perifériás szisztolés vérnyomás (SBP_{brach}) standardizált medián értékeinek életkorral összefüggő változását láthatjuk fiúk (A), illetve lányok (B) esetében.

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

A tanulmányozott populációt leíró adatokat az 7. és 8. táblázatban foglaltuk össze.

Az Aix_{ao} és a RT életkori változását a „Bevezetés” című fejezetben található 9. 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.

Ezt a jelenséget illusztrálja az alábbi két eredeti Arteriográffal készült regisztrátum is (37. ábra).



37. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbék 17 éves egészséges (A), valamint 2,5 éves egészséges (B) fiú esetén. 17 éves fiú vérnyomása 119/77 Hgmm, Jug-Sy: 52 cm, RT: 135 msec, Aix_{a0} : 3,76%. 2,5 éves fiú vérnyomása: 104/64 Hgmm, Jug-Sy: 33 cm, RT: 115 msec, Aix_{a0} : 32,22%. Jug-Sy; jugulum-symphysis távolság, RT; return time

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 (14. táblázat). 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} .

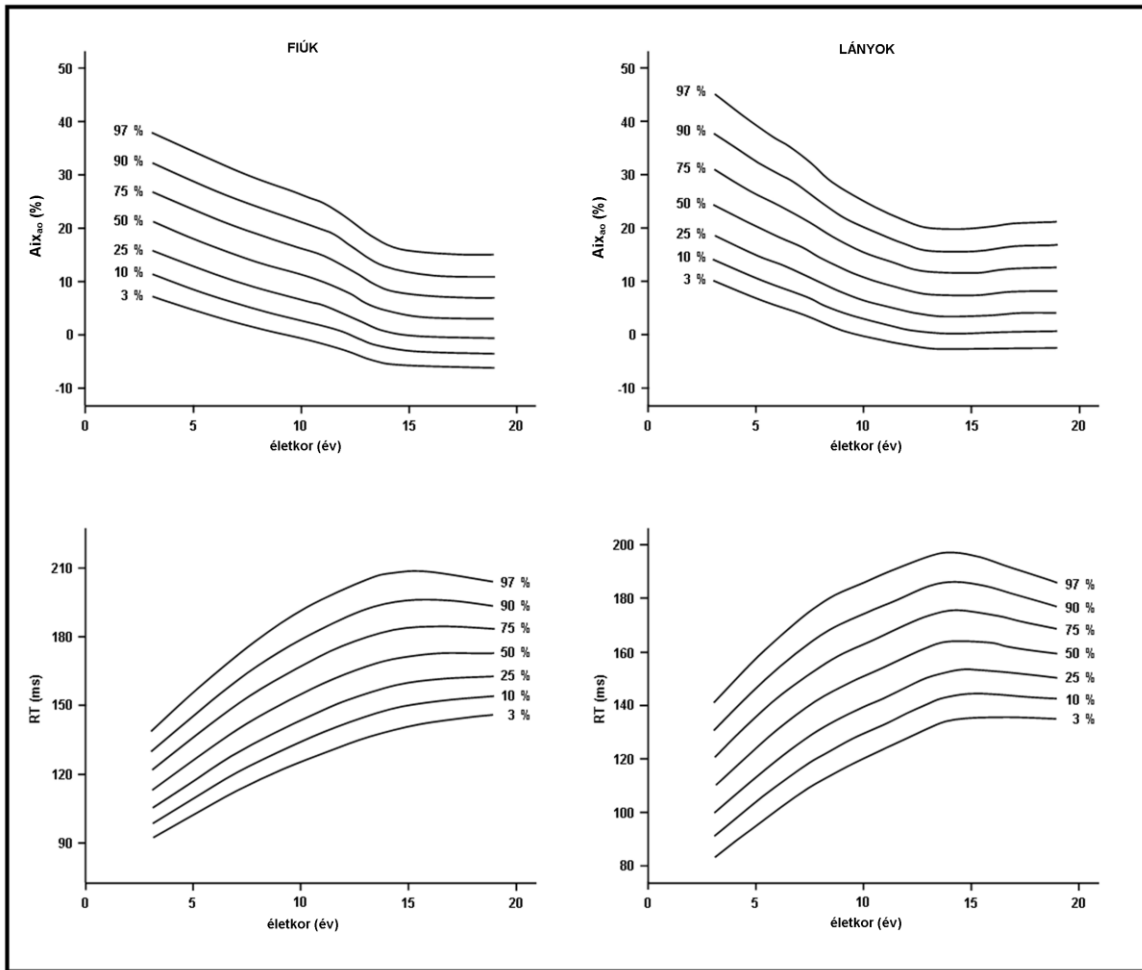
Az Aix_{a0} -hoz hasonló markáns változás volt megfigyelhető az RT esetében is, amely a 3 éves korban észlelt $114,4 \pm 17,1$ msec-ről 18 éves korra $166,3 \pm 20,7$ msec-ra nőtt fiúk esetében, míg a 3 éves korban észlelt $106,2 \pm 21,3$ msec-ről a 18. életévre $158,2 \pm 15,8$ msec-ra nőtt lányok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

14. táblázat Az Aix_{ao} és az RT átlagos értékei fiúk és lányok esetében

kor (év)	Aix _{ao} (%) ± SD				Student t-próba	RT (ms) ± SD		
	n	fiúk	n	lányok		fiúk	lányok	Student t-próba
3	44	18,6 ± 8,7	35	20,6 ± 11,7	NS	114,4 ± 17,1	106,2 ± 21,3	NS
4	53	15,2 ± 5,9	43	18,7 ± 5,9	p < 0,01	119,8 ± 12,3	117,5 ± 20,0	NS
5	80	15,6 ± 5,9	44	17,3 ± 6,6	NS	126,7 ± 18,7	127,4 ± 20,2	NS
6	120	13,5 ± 5,2	68	16,1 ± 6,9	p < 0,01	136,7 ± 20,5	132,5 ± 27,3	NS
7	85	12,8 ± 7,1	72	14,2 ± 7,9	NS	140,2 ± 20,2	136,3 ± 20,2	NS
8	74	12,2 ± 6,0	39	12,4 ± 5,7	NS	148,3 ± 18,1	143,7 ± 29,6	NS
9	92	10,8 ± 5,8	64	11,1 ± 5,5	NS	150,4 ± 20,7	150,0 ± 19,1	NS
10	81	9,5 ± 6,3	63	11,3 ± 7,4	NS	160,4 ± 17,3	147,1 ± 25,0	p < 0,001
11	80	11,3 ± 6,7	49	9,1 ± 7,2	NS	157,2 ± 23,2	155,0 ± 21,5	NS
12	101	8,2 ± 6,7	85	9,9 ± 7,4	NS	163,8 ± 20,0	158,3 ± 24,8	NS
13	169	6,6 ± 7,7	195	8,0 ± 6,4	NS	170,2 ± 21,1	161,5 ± 21,9	p < 0,001
14	187	5,6 ± 8,0	189	7,4 ± 5,8	p < 0,02	168,6 ± 22,8	165,9 ± 18,9	NS
15	171	4,6 ± 5,5	181	8,2 ± 5,7	p < 0,001	172,5 ± 22,8	162,0 ± 19,3	p < 0,001
16	162	4,3 ± 5,3	174	8,4 ± 5,4	p < 0,001	167,8 ± 22,0	161,2 ± 18,9	p < 0,001
17	197	4,8 ± 5,0	175	8,8 ± 5,9	p < 0,001	168,4 ± 21,6	160,5 ± 15,0	p < 0,001
18	106	4,7 ± 4,3	96	8,3 ± 5,0	p < 0,001	166,3 ± 20,7	158,2 ± 15,8	p < 0,003

Aix_{ao}; aorta augmentációs index, RT; visszatérési idő

Az Aix_{ao} és az RT percentilis görbét a 38. ábra mutatja, míg az Aix_{ao} percentilis értékeit a 15. (fiúk) és 16. (lányok) táblázat, az RT percentilis értékeit a 17. (fiúk) és 18. (lányok) táblázat tartalmazza. Látható, hogy az életkor előrehaladtával az Aix_{ao} 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. Ugyanakkor az 50-es percentilis görbét vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a két nemből nem ugyanabban az életkorban következik be ez a fordulat. Míg a fiúk esetében az évenkénti változás mértéke szignifikánsnak bizonyult a 15. életévig, utána az már statisztikailag nem értékelhető, addig a lányok esetében az Aix_{ao} és RT életkorral összefüggő szignifikáns változása már a 12. életévben megállt.



38. 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

15. táblázat Aix_{ao} percentilis értékek egészséges fiúkban

életkor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
n	44	53	80	120	85	74	92	81	80	101	168	187	171	162	197	106
L	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557	0,557
M	21,309	19,717	18,091	16,520	15,026	13,699	12,477	11,282	10,041	8,273	6,075	4,466	3,674	3,302	3,139	3,101
S	0,380	0,406	0,435	0,468	0,504	0,543	0,586	0,636	0,699	0,812	1,031	1,326	1,570	1,726	1,806	1,825
Aix_{ao} percentilisértékek (%)																
97.	39,10	37,32	35,47	33,64	31,85	30,27	28,79	27,34	25,79	23,39	20,22	17,88	16,76	16,24	16,01	15,96
90.	32,82	31,10	29,32	27,57	25,88	24,37	22,98	21,61	20,17	17,98	15,15	13,06	12,06	11,59	11,38	11,34
75.	26,89	25,23	23,52	21,86	20,27	18,85	17,54	16,26	14,91	12,94	10,43	8,59	7,69	7,28	7,09	7,05
50.	21,31	19,72	18,09	16,52	15,03	13,70	12,48	11,28	10,04	8,27	6,08	4,47	3,67	3,30	3,14	3,10
25.	16,08	14,57	13,03	11,55	10,16	8,93	7,80	6,69	5,56	3,99	2,08	0,70	0,00	-0,32	-0,46	-0,50
10.	11,22	9,79	8,34	6,97	5,68	4,55	3,51	2,50	1,47	0,09	-1,53	-2,71	-3,30	-3,59	-3,71	-3,74
3.	6,73	5,38	4,04	2,77	1,60	0,56	-0,38	-1,29	-2,21	-3,40	-4,76	-5,74	-6,24	-6,48	-6,58	-6,61
hossz (cm)	104,4	108,6	115,5	123,2	127,8	132,9	138,5	144,5	148,4	155,3	163,1	169,0	174,1	175,9	178,1	179,6
súly (kg)	16,2	17,5	19,7	22,4	25,2	27,9	31,2	36,1	38,9	44,3	50,8	55,5	59,9	64,3	67,6	69,6

Aix_{ao}; aorta augmentációs index

16. táblázat Aix_{ao} percentilis értékek egészséges lányokban

életkor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
n	35	43	44	68	72	39	64	63	49	85	196	189	181	174	175	96
L	0,115	0,169	0,225	0,279	0,335	0,390	0,442	0,486	0,522	0,555	0,583	0,597	0,604	0,620	0,632	0,635
M	24,387	22,374	20,285	18,533	16,678	14,459	12,378	10,823	9,538	8,398	7,555	7,430	7,478	7,765	8,099	8,180
S	0,375	0,394	0,418	0,442	0,472	0,514	0,567	0,619	0,675	0,737	0,796	0,808	0,806	0,789	0,770	0,766
Aix_{ao} percentilisértékek (%)																
97.	46,89	43,86	40,68	38,02	35,16	31,71	28,46	26,03	24,01	22,21	20,88	20,69	20,77	21,23	21,77	21,90
90.	38,37	35,78	33,07	30,80	28,37	25,42	22,64	20,56	18,83	17,29	16,16	16,00	16,07	16,48	16,95	17,07
75.	30,91	28,65	26,30	24,32	22,22	19,68	17,28	15,49	14,01	12,69	11,71	11,57	11,64	11,99	12,39	12,49
50.	24,39	22,37	20,28	18,53	16,68	14,46	12,38	10,82	9,54	8,40	7,56	7,43	7,48	7,77	8,10	8,18
25.	18,70	16,86	14,97	13,38	11,72	9,75	7,92	6,55	5,43	4,43	3,70	3,57	3,60	3,82	4,08	4,14
10.	13,75	12,05	10,31	8,83	7,30	5,53	3,90	2,68	1,68	0,80	0,14	0,02	0,03	0,17	0,35	0,39
3.	9,45	7,85	6,22	4,83	3,40	1,79	0,31	-0,80	-1,71	-2,49	-3,09	-3,23	-3,24	-3,18	-3,07	-3,05
hossz (cm)	102,2	107,1	114,5	123,0	128,6	133,9	138,6	144,0	150,8	156,8	160,8	163,7	164,8	164,9	165,9	166,3
súly (kg)	15,5	17,1	18,8	22,2	25,2	28,1	31,9	34,4	39,5	44,6	49,5	52,3	54,8	55,8	56,2	57,5

Aix_{ao}; aorta augmentációs index

17. táblázat RT percentilis értékek egészséges fiúkban

életkor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
n	44	53	80	120	85	74	92	81	80	101	168	187	171	162	197	106
L	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029
M	112,76	119,18	125,98	132,65	138,98	144,73	149,92	154,77	159,25	163,28	166,80	169,55	171,38	172,36	172,72	172,76
S	1,10E-01	1,10E-01	0,111339	1,12E-01	1,13E-01	1,13E-01	1,13E-01	1,13E-01	1,12E-01	1,11E-01	1,10E-01	1,08E-01	1,05E-01	1,01E-01	9,75E-02	9,32E-02
RT percentilisértékek (ms)																
97.	138,50	146,63	155,23	163,66	171,64	178,82	185,24	191,12	196,43	201,03	204,83	207,45	208,65	208,50	207,38	205,75
90.	129,73	137,28	145,26	153,09	160,50	167,19	173,19	178,72	183,75	188,17	191,88	194,56	196,00	196,25	195,66	194,63
75.	121,40	128,40	135,79	143,05	149,93	156,16	161,76	166,96	171,72	175,95	179,57	182,30	183,94	184,56	184,45	183,95
50.	112,76	119,18	125,98	132,65	138,98	144,73	149,92	154,77	159,25	163,28	166,80	169,55	171,38	172,36	172,72	172,76
25.	104,71	110,62	116,86	122,98	128,81	134,11	138,93	143,45	147,67	151,49	154,91	157,67	159,66	160,94	161,72	162,22
10.	97,94	103,42	109,20	114,87	120,28	125,21	129,70	133,95	137,94	141,60	144,91	147,67	149,78	151,30	152,40	153,28
3.	91,69	96,76	102,11	107,38	112,40	116,98	121,18	125,17	128,95	132,45	135,66	138,41	140,61	142,33	143,72	144,92
hossz (cm)	104,4	108,6	115,5	123,2	127,8	132,9	138,5	144,5	148,4	155,3	163,1	169,0	174,1	175,9	178,1	179,6
súly (kg)	16,2	17,5	19,7	22,4	25,2	27,9	31,2	36,1	38,9	44,3	50,8	55,5	59,9	64,3	67,6	69,6

RT; visszatérési idő

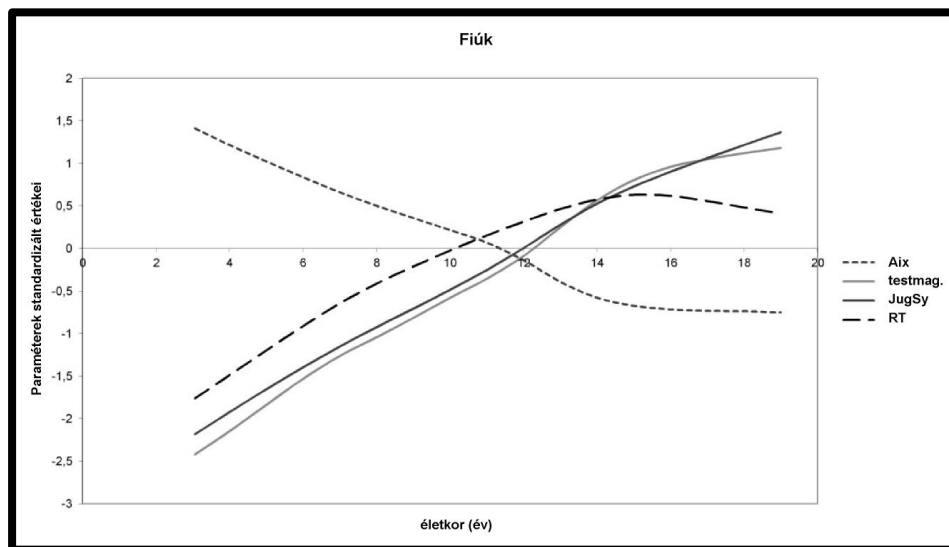
18. táblázat RT percentilis értékek egészséges lányokban

életkor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
n	35	43	44	68	72	39	64	63	49	85	196	189	181	174	175	96
L	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413	0,413
M	109,56	116,71	124,04	130,94	137,15	142,54	147,03	150,86	154,49	158,31	161,81	163,94	164,14	163,20	161,85	160,55
S	1,41E-01	1,38E-01	0,134101	1,31E-01	1,27E-01	1,24E-01	1,20E-01	1,16E-01	1,13E-01	1,09E-01	1,06E-01	1,02E-01	9,88E-02	9,53E-02	9,18E-02	8,83E-02
97.	140,92	149,25	157,67	165,45	172,25	177,94	182,44	186,06	189,38	192,89	195,94	197,31	196,34	194,02	191,23	188,51
90.	130,42	138,37	146,44	153,94	160,56	166,16	170,67	174,37	177,81	181,44	184,65	186,29	185,71	183,86	181,56	179,32
75.	120,27	127,84	135,55	142,77	149,20	154,71	159,21	162,98	166,52	170,25	173,61	175,49	175,30	173,89	172,06	170,27
50.	109,56	116,71	124,04	130,94	137,15	142,54	147,03	150,86	154,49	158,31	161,81	163,94	164,14	163,20	161,85	160,55
25.	99,43	106,17	113,11	119,71	125,69	130,95	135,41	139,28	142,98	146,88	150,49	152,85	153,41	152,91	152,01	151,15
10.	90,80	97,18	103,78	110,10	115,88	121,01	125,43	129,32	133,07	137,02	140,72	143,26	144,11	143,97	143,46	142,98
3.	82,72	88,76	95,03	101,07	106,64	111,65	116,02	119,91	123,69	127,68	131,44	134,14	135,27	135,47	135,31	135,18
hossz (cm)	102,2	107,1	114,5	123,0	128,6	133,9	138,6	144,0	150,8	156,8	160,8	163,7	164,8	164,9	165,9	166,3
súly (kg)	15,5	17,1	18,8	22,2	25,2	28,1	31,9	34,4	39,5	44,6	49,5	52,3	54,8	55,8	56,2	57,5

RT; visszatérési idő

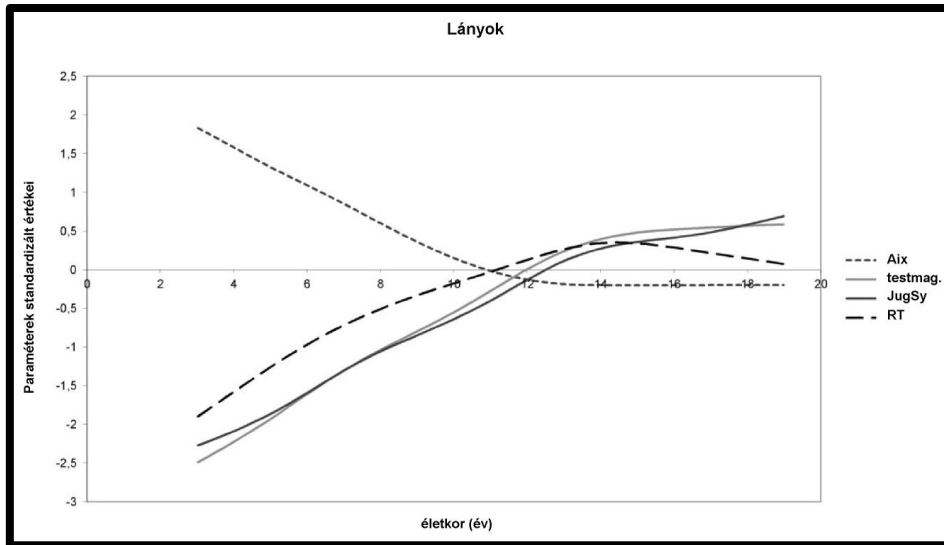
Az Aix_{a0} és az RT, valamint az egyéb változók (életkor, testmagasság, jugulum-symphysis távolság) oki kapcsolatának elemzésekor a multivariációs lineáris regressziós analízist nem alkalmazhattuk az életkor, az antropológiai és hemodinamikai paraméterek között fennálló nagyfokú multi-kolinearitás miatt, helyette grafikus analízist végeztünk.

A standardizált medián Aix_{a0} , az RT, a testmagasság, valamint a jugulum-symphysis távolság értékeinek életkorral összefüggő változásait a 39. (fiúk) és 40. (lányok) ábra mutatja. Ezek az ábrák jól szemléltetik az előzőekben leírtakat, nevezetesen, hogy az Aix_{a0} és a RT változása a pubertás kezdete körül lelassul, majd megszűnik. Ugyanakkor egy másik érdekes jelenség is észlelhető ezeken az ábrákon: míg a testmagasság és a Jug-Sy növekedése egészen a 18. életévig fennáll (a lányok esetében ugyan kisebb mértékben), ezt a testmagasság és Jug-Sy növekedést azonban már nem követi az Aix_{a0} és RT szimultán változása, mint azt láttuk lányoknál a 12-ik, fiúknál a 15-ik életévig. Mi több, mindkét nemben az említett életkorokon túl a RT mérsékelt csökkenése figyelhető meg, gyakorlatilag változatlan Aix_{a0} mellett.



39. ábra

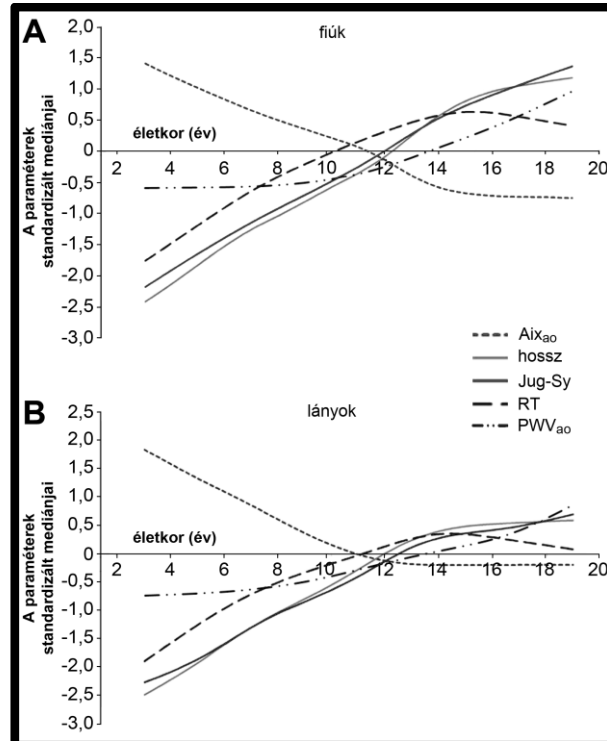
A standardizált medián Aix_{a0} , testmagasság, Jug-Sy, valamint RT értékek életkorral összefüggő változása fiúk esetén. Aix_{a0} ; aorta augmentációs index, Jug-Sy; jugulum-symphysis távolság, RT; return time.



40. ábra

A standardizált medián Aix_{ao} , testmagasság, Jug-Sy, valamint RT értékek életkorral összefüggő változása lányok esetén. Aix_{ao} ; aorta augmentációs index, Jug-Sy; jugulum-symphysis távolság, RT; return time.

E jelenség magyarázatát adhatja, ha a fenti ábrákon bemutatott standardizált medián görbék mellé beillesztjük a jelen populációban mért PWV_{ao} értékek standardizált medián görbéjét is (41. ábra), mely a pubertás kezdetéig változatlan, majd midkét nemben emelkedni kezd.



41. 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.

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

A tanulmányozott populációt leíró adatokat az 7. és 8. táblázatban foglaltuk össze.

A centrális (SBP_{ao}) és perifériás (SBP_{brach}) szisztolés vérnyomás életévenkénti átlagos értékeit a 24. táblázat mutatja fiúk és lányok esetében. Mind a SBP_{ao}, mind a SBP_{brach} emelkedik az életkor előrehaladtával mindkét nemben. Fiúk esetében 3 és 18 éves kor között 96,8±7,1 Hgmm-ről 110,1±7,3 Hgmm-re, míg a lányoknál 97,5±7,8 Hgmm-ről 105,0±7,5 Hgmm-re emelkedik az SBP_{ao}. Az SBP_{brach} a fiúknál 103,0±5,5 Hgmm-ről 128,2±8,3 Hgmm-re, míg a lányok esetében 102,5±5,1 Hgmm-ről 118,8±8,6 Hgmm-re emelkedik 3 és 18 éves kor között.

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 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.

24. táblázat A centrális és perifériás szisztolés vérnyomás életévenkénti átlagos értékei fiúk és lányok esetében

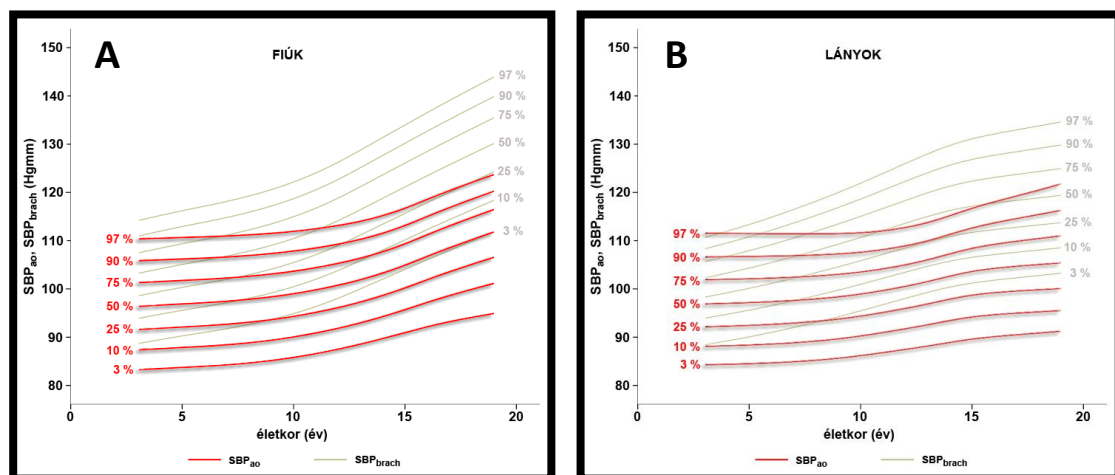
kor (év)	n	Fiúk		Lányok		Student t-próba nemek összehasonlítása		
		SBP _{brach} (Hgmm) ± SD	SBP _{ao} (Hgmm) ± SD	n	SBP _{brach} (Hgmm) ± SD	SBP _{ao} (Hgmm) ± SD	SBP _{brach}	SBP _{ao}
3	44	103,0 ± 5,5	96,8 ± 7,1	35	102,5 ± 5,1	97,5 ± 7,8	NS	NS
4	53	104,0 ± 7,8	95,5 ± 8,3	43	103,3 ± 5,2	96,9 ± 6,9	NS	NS
5	80	106,4 ± 7,2	97,7 ± 7,8	44	103,7 ± 6,3	96,0 ± 7,9	p < 0,05	NS
6	120	104,5 ± 6,8	95,3 ± 6,9	68	105,0 ± 6,9	96,3 ± 7,3	NS	NS
7	85	107,8 ± 7,2	98,2 ± 8,1	72	106,4 ± 7,3	97,1 ± 7,1	NS	NS
8	74	107,0 ± 7,1	96,5 ± 7,3	39	107,6 ± 7,3	97,6 ± 7,5	NS	NS
9	92	109,3 ± 6,9	98,8 ± 7,8	64	109,6 ± 6,4	98,3 ± 5,8	NS	NS
10	81	111,2 ± 7,3	99,9 ± 7,5	63	111,1 ± 7,3	100,0 ± 6,5	NS	NS
11	80	111,5 ± 7,5	100,3 ± 7,0	49	112,1 ± 6,8	99,9 ± 6,7	NS	NS
12	101	115,0 ± 7,5	101,9 ± 6,8	85	113,5 ± 7,5	101,3 ± 6,4	NS	NS
13	169	117,2 ± 7,8	102,5 ± 6,7	195	115,1 ± 7,7	101,7 ± 6,9	p < 0,01	NS
14	187	119,5 ± 7,4	104,0 ± 6,8	189	117,6 ± 8,2	103,7 ± 7,6	p < 0,03	NS
15	171	121,1 ± 8,0	105,3 ± 7,1	181	117,2 ± 7,6	104,0 ± 6,9	p < 0,001	NS
16	162	124,5 ± 8,5	107,8 ± 7,2	174	117,8 ± 7,4	104,8 ± 6,8	p < 0,001	p < 0,001
17	197	126,3 ± 8,6	109,1 ± 7,4	175	117,7 ± 8,0	104,2 ± 7,7	p < 0,001	p < 0,001
18	106	128,2 ± 8,3	110,1 ± 7,3	96	118,8 ± 8,6	105,0 ± 7,5	p < 0,001	p < 0,001

SBP_{brach}; perifériás (brachialis) szisztolés vérnyomás, SBP_{ao}; centrális (aorta) szisztolés vérnyomás

Az SBP_{ao} és az ezzel párhuzamosan mért SBP_{brach} életkor függvényében ábrázolt 3-97-es percentilis görbéit a 42. ábrán, míg a vonatkozó percentilis értékeket mutató adatokat a 25., 26. (SBP_{ao} fiúk, lányok), valamint a 27., és 28. (SBP_{brach} , fiúk, lányok) táblázatok mutatják. Mindkét nemből mindkét típusú szisztolés vérnyomás emelkedik a növekvő életkorral. Azonban a vizsgált életkori szakaszban az SBP_{brach} végig magasabb, mint a SBP_{ao} , és az emelkedés mértéke is nagyobb a SBP_{brach} esetében, mint az SBP_{ao} -nál.

Figyelemre méltó, hogy sem a perifériás, sem a centrális szisztolés vérnyomás emelkedése nem lineáris egyik nemből sem.

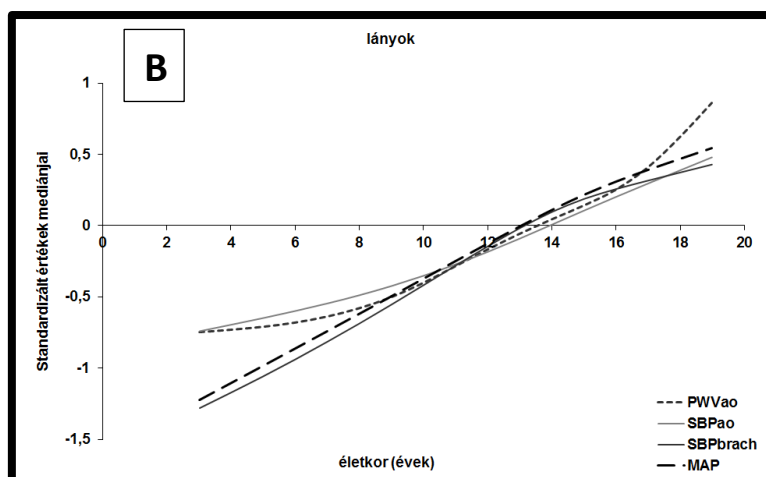
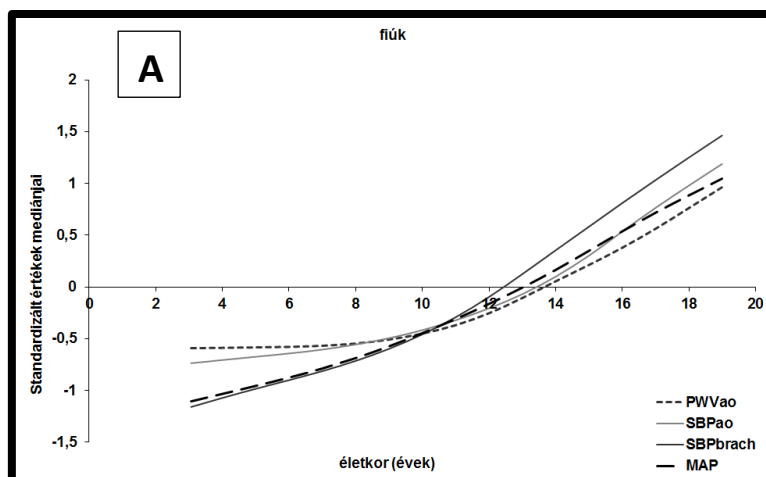
A SBP_{ao} a fiúk esetében alig változik a 3-10 éves kor között, mely kor után annak emelkedése egyenletesnek tűnik. A lányoknál az SBP_{ao} előbb leírt stagnáló periódusa valamivel tovább tart (11 év), mint a fiúknál, és a 15. életévtől – ellentétben a fiúknál látható folyamatos emelkedéssel - lényegében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



42. 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.

Az SBP_{ao} és az egyéb változók oki kapcsolatának elemzésekor – a korábbiakkal egyezően - a multivariációs lineáris regressziós analízist nem alkalmazhattuk az életkor, az antropológiai és hemodinamikai paraméterek között fennálló nagyfokú multi-kolinearitás miatt, grafikus analízis történt (43. ábra A és B).



43. ábra

Az SBP_{ao} , az SBP_{brach} , a MAP és a PWV_{ao} standardizált mediánjai az életkor függvényében fiúk (A), valamint lányok (B) esetében. SBP_{ao} ; centrális szisztolés vérnyomás, SBP_{brach} ; perifériás szisztolés vérnyomás, MAP; artériás középnyomás, PWV_{ao} ; aorta pulzushullámterjedési sebesség.

Az ábrán a PWV_{ao} , az artériás középnyomás (MAP), valamint a perifériás (SBP_{brach}) és a centrális (SBP_{ao}) szisztolés vérnyomás standardizált medián értékeinek életkorral összefüggő változásait láthatjuk fiúk (A) és lányok (B) esetében. Korábban már leírtuk (ld.: „Eredmények – PWV_{ao} ” fejezet), hogy míg a MAP és az SBP_{brach} lineárisan emelkedik a teljes vizsgált életkori szakaszban, addig a PWV_{ao} 3 és 10 éves kor között gyakorlatilag nem változik, értéke állandó. Az SBP_{ao} standardizált mediánjának életkorral történő változásait vizsgálva megállapítható, hogy annak változása a PWV_{ao} változásának trendjével lényegében egyező, 3 és 10 éves kor között értéke nem változik, majd a többi vizsgált változóval együtt arányos és egyenletes emelkedést mutat.

25. táblázat SBP_{ao} percentilis értékek egészséges fiúkban

kor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
N	44	53	80	120	85	74	92	81	80	101	168	187	171	162	197	106
L	0,566	0,621	0,680	0,738	0,809	0,901	1,017	1,162	1,337	1,543	1,783	2,060	2,371	2,706	3,049	3,393
M	96,38	96,62	96,87	97,12	97,42	97,82	98,33	98,98	99,78	100,74	101,87	103,24	104,86	106,68	108,45	110,12
S	7,45E-02	7,40E-02	0,073595	7,31E-02	7,26E-02	7,19E-02	7,10E-02	6,98E-02	6,85E-02	6,72E-02	6,58E-02	6,48E-02	6,43E-02	6,43E-02	6,45E-02	6,48E-02
SBP_{ao} percentilisértékek (Hgmm)																
97.	110,29	110,43	110,57	110,72	110,89	111,13	111,44	111,85	112,38	113,06	113,94	115,10	116,63	118,45	120,25	121,95
90.	105,77	105,95	106,14	106,33	106,57	106,87	107,27	107,78	108,42	109,22	110,21	111,47	113,06	114,92	116,76	118,48
75.	101,28	101,49	101,72	101,94	102,21	102,57	103,04	103,62	104,36	105,25	106,32	107,66	109,28	111,15	112,98	114,70
50.	96,38	96,62	96,87	97,12	97,42	97,82	98,33	98,98	99,78	100,74	101,87	103,24	104,86	106,68	108,45	110,12
25.	91,60	91,84	92,10	92,36	92,67	93,09	93,62	94,30	95,13	96,11	97,27	98,62	100,17	101,87	103,50	105,03
10.	87,38	87,62	87,87	88,13	88,44	88,85	89,38	90,05	90,88	91,85	92,97	94,26	95,68	97,18	98,59	99,88
3.	83,30	83,53	83,76	84,00	84,30	84,69	85,19	85,83	86,61	87,53	88,57	89,73	90,94	92,14	93,20	94,09
hossz (cm)	104,4	108,6	115,5	123,2	127,8	132,9	138,5	144,5	148,4	155,3	163,1	169,0	174,1	175,9	178,1	179,6
súly (kg)	16,2	17,5	19,7	22,4	25,2	27,9	31,2	36,1	38,9	44,3	50,8	55,5	59,9	64,3	67,6	69,6

SBP_{ao}: centrális (aortás) szisztolés vérnyomás

26. táblázat SBP_{ao} percentilis értékek egészséges lányokban

kor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
N	35	43	44	68	72	39	64	63	49	85	196	189	181	174	175	96
L	-0,056	0,021	0,108	0,222	0,372	0,558	0,784	1,042	1,306	1,542	1,705	1,713	1,518	1,194	0,817	0,414
M	96,93	97,05	97,20	97,38	97,64	97,96	98,40	98,97	99,70	100,55	101,55	102,66	103,63	104,27	104,72	105,07
S	7,44E-02	7,40E-02	0,073497	7,29E-02	7,20E-02	7,10E-02	6,97E-02	6,83E-02	6,72E-02	6,65E-02	6,66E-02	6,76E-02	6,92E-02	7,10E-02	7,29E-02	7,48E-02
SBP_{ao} percentilisértékek (Hgmm)																
97.	111,55	111,52	111,49	111,46	111,44	111,43	111,48	111,66	112,06	112,74	113,76	115,17	116,70	118,03	119,25	120,47
90.	106,65	106,69	106,74	106,81	106,92	107,06	107,27	107,63	108,17	108,94	109,98	111,30	112,62	113,68	114,58	115,43
75.	101,92	102,02	102,12	102,26	102,45	102,70	103,05	103,53	104,18	105,01	106,04	107,27	108,41	109,24	109,89	110,45
50.	96,93	97,05	97,20	97,38	97,64	97,96	98,40	98,97	99,70	100,55	101,55	102,66	103,63	104,27	104,72	105,07
25.	92,19	92,33	92,48	92,69	92,97	93,32	93,80	94,41	95,15	95,99	96,91	97,90	98,73	99,25	99,59	99,85
10.	88,14	88,27	88,42	88,61	88,88	89,23	89,70	90,29	91,00	91,77	92,59	93,47	94,21	94,69	95,01	95,28
3.	84,32	84,43	84,56	84,73	84,96	85,27	85,69	86,22	86,84	87,51	88,19	88,95	89,64	90,14	90,54	90,90
hossz (cm)	102,2	107,1	114,5	123,0	128,6	133,9	138,6	144,0	150,8	156,8	160,8	163,7	164,8	164,9	165,9	166,3
súly (kg)	15,5	17,1	18,8	22,2	25,2	28,1	31,9	34,4	39,5	44,6	49,5	52,3	54,8	55,8	56,2	57,5

SBP_{ao}: centrális (aortás) szisztolés vérnyomás

27. táblázat SBP_{brach} percentilis értékek egészséges fiúkban

év (kor)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
N	44	53	80	120	85	74	92	81	80	101	168	187	171	162	197	106
L	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296	3,296
M	103,27	104,16	105,07	105,92	106,82	107,83	109,02	110,46	112,16	114,16	116,43	118,78	121,12	123,46	125,73	127,96
S	6,35E-02	6,35E-02	0,063537	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02	6,35E-02
97.	114,22	115,20	116,20	117,15	118,14	119,26	120,58	122,17	124,05	126,26	128,77	131,38	133,96	136,54	139,06	141,53
90.	111,00	111,95	112,92	113,84	114,81	115,90	117,18	118,72	120,54	122,70	125,13	127,67	130,18	132,69	135,14	137,53
75.	107,50	108,42	109,36	110,25	111,19	112,24	113,48	114,97	116,74	118,83	121,19	123,64	126,07	128,51	130,88	133,20
50.	103,27	104,16	105,07	105,92	106,82	107,83	109,02	110,46	112,16	114,16	116,43	118,78	121,12	123,46	125,73	127,96
25.	98,61	99,46	100,32	101,14	101,99	102,96	104,10	105,47	107,09	109,01	111,17	113,42	115,65	117,88	120,06	122,19
10.	93,93	94,74	95,56	96,34	97,15	98,08	99,16	100,47	102,01	103,83	105,90	108,04	110,16	112,29	114,36	116,39
3.	88,72	89,48	90,26	90,99	91,76	92,64	93,66	94,89	96,35	98,07	100,02	102,04	104,05	106,06	108,01	109,93
hossz (cm)	104,4	108,6	115,5	123,2	127,8	132,9	138,5	144,5	148,4	155,3	163,1	169,0	174,1	175,9	178,1	179,6
súly (kg)	16,2	17,5	19,7	22,4	25,2	27,9	31,2	36,1	38,9	44,3	50,8	55,5	59,9	64,3	67,6	69,6

SBP_{brach}; perifériás (brachialis) szisztolés vérnyomás

28. táblázat SBP_{brach} percentilis értékek egészséges lányokban

kor (év)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
N	35	43	44	68	72	39	64	63	49	85	196	189	181	174	175	96
L	5,661	5,394	5,113	4,820	4,514	4,196	3,867	3,530	3,189	2,856	2,540	2,259	2,034	1,863	1,718	1,578
M	102,30	103,28	104,33	105,46	106,68	107,94	109,27	110,68	112,13	113,59	115,00	116,23	117,15	117,80	118,35	118,87
S	5,28E-02	5,38E-02	0,054959	5,61E-02	5,74E-02	5,86E-02	5,99E-02	6,13E-02	6,26E-02	6,40E-02	6,52E-02	6,64E-02	6,73E-02	6,79E-02	6,85E-02	6,91E-02
SBP_{brach} percentilisértékek (Hgmm)																
97.	110,69	111,97	113,36	114,86	116,48	118,18	119,99	121,92	123,93	125,97	127,96	129,74	131,10	132,11	132,96	133,79
90.	108,33	109,52	110,80	112,18	113,67	115,23	116,88	118,62	120,44	122,27	124,06	125,63	126,83	127,70	128,43	129,14
75.	105,68	106,76	107,93	109,19	110,55	111,97	113,46	115,03	116,67	118,31	119,90	121,29	122,34	123,10	123,73	124,34
50.	102,30	103,28	104,33	105,46	106,68	107,94	109,27	110,68	112,13	113,59	115,00	116,23	117,15	117,80	118,35	118,87
25.	98,32	99,19	100,13	101,14	102,24	103,38	104,57	105,84	107,16	108,48	109,76	110,87	111,70	112,29	112,78	113,26
10.	93,94	94,74	95,61	96,55	97,56	98,63	99,75	100,95	102,20	103,46	104,68	105,76	106,55	107,13	107,60	108,06
3.	88,43	89,21	90,06	91,00	92,02	93,09	94,24	95,46	96,73	98,02	99,28	100,38	101,21	101,81	102,31	102,79
hossz (cm)	102,2	107,1	114,5	123,0	128,6	133,9	138,6	144,0	150,8	156,8	160,8	163,7	164,8	164,9	165,9	166,3
súly (kg)	15,5	17,1	18,8	22,2	25,2	28,1	31,9	34,4	39,5	44,6	49,5	52,3	54,8	55,8	56,2	57,5

SBP_{brach}; perifériás (brachialis) szisztolés vérnyomás

A fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő fiúk és lányok perifériás és centrális vérnyomásának, valamint a hozzájuk korban és nemben hozzárendelt kontroll egyének adatait mutatja a 29. és 30. táblázat.

29. táblázat Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás átlagértékei JEH beteg fiúk és egészséges kontrollok esetében

FIÚK			
	JEH	kontroll	Student t-próba
n (fő)	173	173	-
SBP _{brach} (Hgmm)	147,79 ± 12,11	121,72 ± 8,84	p < 0,001
SBP _{ao} (Hgmm)	127,84 ± 10,43	106,12 ± 7,27	p < 0,001

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

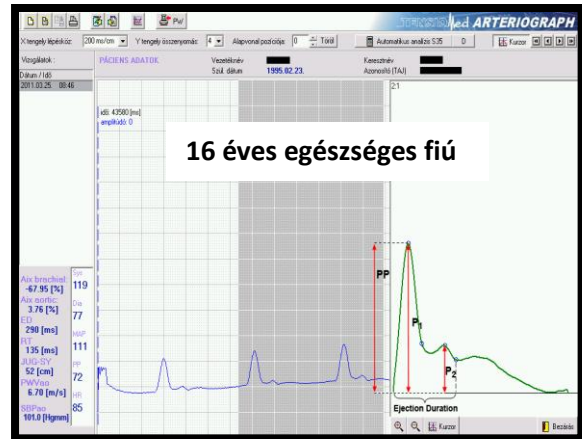
30. táblázat Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás átlagértékei JEH beteg lányok és egészséges kontrollok esetében

LÁNYOK			
	JEH	kontroll	Student t-próba
n (fő)	44	44	-
SBP _{brach} (Hgmm)	147,32 ± 15,00	117,95 ± 6,99	p < 0,001
SBP _{ao} (Hgmm)	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.

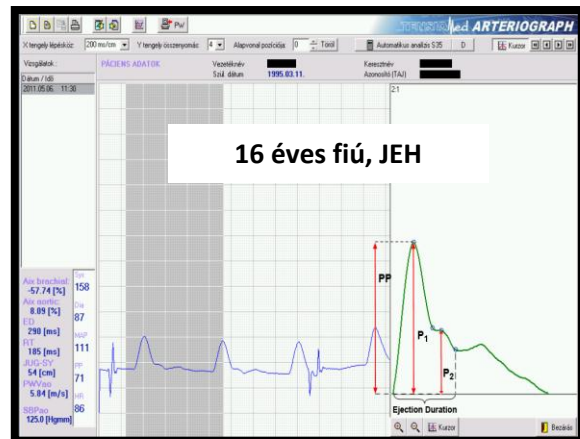
Mind a hipertóniás fiúknak, mind a hipertóniás lányoknak magasabb mind a perifériás, mind a centrális szisztolés vérnyomása a kontroll egyénekéhez képest. Ugyanakkor figyelemre méltó, hogy mindkét nem esetében a hipertóniás betegek centrális vérnyomása lényegesen alacsonyabb, mint amit a periférián mérhetünk (p<0,001), sőt, a különbség a centrális és perifériás nyomás között kifejezettebb mindkét nemben, mint a kontrolloknál. A hipertóniás fiúknál a centrális-perifériás szisztolés vérnyomás különbsége 19,95 Hgmm, míg a kontrolloké 15,60 Hgmm (p<0,001), a hipertóniás lányoknál a különbség 17,94 Hgmm, míg a kontroll lányoknál 13,36 Hgmm (p<0,001).

A 44. és 45. ábra két eredeti Arteriográffal készült regisztrátumot ábrázol, melyek közül az első egy egészséges 16 éves, míg a második egy fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő 16 éves fiú esetében végzett vizsgálat eredménye. Az ábrák bal oldaláról leolvasható, hogy az egészséges fiú esetében a perifériás szisztolés nyomás 119 Hgmm, a PWV_{ao} 6,78 m/s, a centrális szisztolés vérnyomás 101,0 Hgmm, míg a JEH beteg fiú esetében a perifériás szisztolés nyomás 158 Hgmm, a PWV_{ao} azonban teljesen normális, 5,84 m/s – hiszen fiatal serdülőről, akinek normális még az aortafal szerkezete, ezért az nagyon tágulékony -, s a centrális szisztolés vérnyomása csak 125,0 Hgmm.



44. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbe 16 éves egészséges fiú esetében.



45. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbe 16 éves JEH beteg fiú esetében. JEH; juvenilis esszenciális hipertónia

9. MEGBESZÉLÉS

a./ Az artériás funkció mérése az újonnan kifejlesztett non-invazív oklúzív- oszcillometriás eszközzel, az Arteriográffal.

A világon 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.

Az egészséges egyénekből álló 3-18 éves korú vizsgált populáció jól kiegyensúlyozott mind a nem, mind az életkor tekintetében. Kiemelendő, hogy ebben a referencia adatbázisban nagyszámú nagyon fiatal egyén (<6 év) vizsgálati adatai szerepelnek, mely azt igazolja, hogy az általunk alkalmazott módszer még ebben a – más módszerrel gyakorlatilag vizsgálhatatlan – speciális korcsoportban is könnyen kivitelezhető.

Az eszköz mérési folyamata valójában nem különbözik a standard digitális vérnyomásmérés folyamatától, és mindössze 2 percig tart. Ez egy gyors és fájdalom nélküli mérési módszer, ezért még a legfiatalabb kisgyermekek is jól tolerálják.

Az eszköz kisméretű, hordozható, így könnyen kitelepelhettünk 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.

b./ PWV_{ao} referencia értékei nagy, egészséges 3-18 éves korú populációban

Az általunk alkalmazott mérési módszer azon a feltételezésen alapul, hogy az elsődleges szisztolés aorta pulzushullám visszaverődési helye az aorta bifurcatiója. Horváth és *mtsi* [64] egyértelműen igazolták, hogy az invazív módon és az általunk alkalmazott oklúzív-oszcillometriás eszközzel non-invazívan meghatározott PWV_{ao} értékek gyakorlatilag egymással egyezők (<0,1 m/s), mely összefüggés arra utal, hogy a visszaverődés helye nem lehet más, mint az aorta bifurcatiója. Felmerülhet, hogy az aorta bifurcatió pozíciója a

növekedés során esetleg változhat az általunk alkalmazott külső mérési pontokhoz (jugulum, illetve az os pubis felső széle) képest. Az irodalomban azonban semmiféle adatot nem találtunk arra vonatkozóan, hogy az aorta bifurcatiának a gerinccsigolyákhoz viszonyított pozíciója változna a 3-18 éves kor közötti növekedés során. Az anatómiai tankönyvekben az aorta különböző szakaszait és azok pozícióját (thoracalis, abdominális, lumbalis) a megfelelő csigolyák (thoracalis, abdominális, lumbalis) számával és pozíciójával definiálják. Az aorta bifurcatió pozíciójának a gerinccsigolyákhoz viszonyított minimális változása elméletileg nem zárható ki. Ugyanakkor az ebből adódó lehetséges mérési hiba ugyanúgy jelentkezhet akkor is, ha más non-invazív mérési módszert - ahol a távolságmérés pl. az a. carotis és az a. femoralis között történik - alkalmaznak.

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

Figyelemreméltó, hogy a PWV_{ao} referencia értékei az életkor előrehaladtával nem egyenletesen, nem lineárisan emelkednek. A nagyon fiatal életkorban (3 és 8 év között) az átlagos PWV_{ao} értékek gyakorlatilag változatlanok mindkét nemből.

Vizsgálatunk második jelentős – korábban nem ismert - eredményének a PWV_{ao} percentilis görbéinek speciális, grafikus elemzésével nyert adatokat tartjuk. A PWV_{ao} medián (50. percentilis) görbéjének első deriváltja azt mutatja, hogy a PWV_{ao} értékek első jelentős emelkedése a két nemből eltérő időpontban történik, hiszen azt a fiúknál a 12,1 éves, míg a lányoknál 10,4 éves életkorban látjuk. Ez az újonnan felismert jelenség feltételezésünk szerint a pubertás kezdetének a két nem esetében tapasztalható eltérő időpontjával magyarázható.

További érdekes jelenségeket figyelhetünk meg az aorta pulzushullámterjedési sebesség, az artériás középnyomás és a perifériás (brachiális) systolés vérnyomás (PWV_{ao} , a MAP és a SBP_{brach}) ún. standardizált átlagos értékeinek összevetésekor. Míg 3-8 éves kor között 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 eredményezi, hogy az életkor előrehaladtával az aortafal fokozatosan elveszti elasztikus tulajdonságait [75-78].

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.

A napjainkig más szerzők által közölt és az általunk oklúzív-oszcillometriás módszerrel mért átlagos PWV_{ao} értékek jól egyeznek mind az abszolút értékeket, mind az életkorral történő változásokat tekintve. Sajnos, a különböző vizsgálók által közölt átlagos PWV_{ao} értékek részletesebb összehasonlítása nem lehetséges, mert a szerzők nem közölték sem a távolságmérési pontokat, sem a mért távolságokat, sem az „utazási időket” (RT).

Ebből a szempontból az általunk mért átlagos PWV_{ao} értékek és azok változása 3-18 éves kor között (5,5-6,5 m/s fiúkban, 5,6-6,4 m/s lányokban), a legjobb egyezést a korábban a Reusz és *mtsi* [46] által közölt adatokkal mutatnak, bár munkacsoportjuk 6-20 év közötti - tehát az általunk vizsgált egyéneknél idősebb - korosztályt vizsgált. Az általunk alkalmazott távolságmérés ([a. femoralis – jugulum] mínusz [a. carotis – jugulum]) jelentősen különbözik az általunk végzett távolságméréstől. A két távolságmérési módszer pontos összevetése céljából végeztünk egy összehasonlító vizsgálatot saját beteganyagunkon (n=56, 28 fiú, 3-18 év). Mind az 56 egyén esetében mindkét módszerrel elvégeztük a távolságmérést. Azt

találtuk, hogy az általunk alkalmazott módszerrel (jugulum – os pubis felső széle) a távolság átlagosan 4,6 cm-rel hosszabbnak adódott, mint a Reusz és *mtsi* által alkalmazott mérési módszer esetén. Úgy gondoljuk, hogy az eltérő távolságmérési módszer az oka a *Reusz és mtsi* [46], valamint az általunk mért PWV_{a0} referencia értékek közötti – kb. 1 m/s – különbségnek.

c./ Aix referencia értékei nagy, egészséges 3-18 éves korú populációban

Vizsgálatunk legjelentősebb eredményének tartjuk, hogy elsőként közöljük az Aix_{a0} nemekre vonatkoztatott 3-97 percentilis görbéit és értékeit tekintélyes létszámú, egészséges, 3-18 éves, nemben és életkorban jól kiegyensúlyozott populációban mért adatbázis alapján.

Vizsgálatunk egyedülálló abban a tekintetben is, hogy először kerülnek közlésre az Aix_{a0} -val egyidőben mért systolés hullámreflexiós idő (RT) 3-97 percentilis értékei.

Elsőként közlünk nemre vonatkozott adatokat az Aix_{a0} és RT vonatkozásában. A nemekre vonatkozó adatbázisok létrehozása lehetőséget adott a nemek közötti eltérések felismerésére, nevezetesen, hogy az Aix_{a0} 14 éves kortól szignifikánsan magasabb lányokban, mint fiúkban és ez a differencia még kifejezettebbé válik a későbbi életévekben. Ugyanakkor különbség mutatkozott a nemek között az RT esetében is, a 15. életévtől fiúkban statisztikailag magasabb volt, mint a lányoknál. Ezenkívül – bár a változások trendje a két nemben egyező volt (Aix_{a0} lineárisan csökkent, RT lineárisan nőtt a gyermekkorban, majd a serdülőkor kezdetén e folyamatok lelassultak) –, a lineáris változások lassulásának időpontja is különbözött.

Új felismerés, hogy a serdülőkor kezdetét követően - bár a testmagasság (Jug-Sy) folyamatosan és lineárisan növekszik -, ezt azonban az RT és Aix_{a0} változás trendje nem követi, ezen paraméterek változása gyakorlatilag megáll.

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_{a0} . Az Aix_{a0} 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 pontjára augmentálódik, így az Aix_{a0} ennek megfelelően csökken (9. ábra).

Méréseink egyedülállóak abban a tekintetben is, hogy rendelkezünk a szimultán mért PWV_{ao} értékkel, melynek életkori trendje mindkét nemben változatlan a serdűkor kezdetéig. Ez azt jelenti, hogy az aortás pulzushullám állandó sebességgel terjed a gyermekkorban, majd a pubertás kezdetét követően mindkét nembem emelkedő tendenciát mutat (41. ábra).

A fentiekben leírt megfigyelések alapján bizonyítható, hogy a kisgyermekkorban észlelt magasabb Aix_{ao} értékeket egyértelműen a rövidebb aorta hossz következtében kialakuló alacsonyabb RT okozza, azaz a reflektált szisztolés pulzusnyomás hullám korai visszatérése miatt a primer hullám leszálló ágának magasabb pontján augmentálódik, következésképpen magasabb lesz az Aix_{ao} .

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.

Az Aix_{ao} csökkenésének lassulása, az RT növekedésének mérséklődése, valamint a PWV_{ao} emelkedésének kezdete mindkét nembem egyszerre, de életkor tekintetében különböző időpontban történt. A lányoknál ez az időpont 13, a fiúknál 14 év volt. Ez a nemek szerinti differencia feltehetően a pubertás kezdetének eltérő időpontjával magyarázható.

A pubertást követő trendek változását ugyan már *Murakami* [53] is leírta, de az RT és a PWV_{ao} értékek ismeretének hiányában nem tudott a jelenség fiziológiai hátterének tisztázása irányába tovább lépni. Az általunk 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 növekvő PWV_{ao} ugyanakkor arra utal, hogy az aortafal karakterisztikája megváltozik, azaz az aorta falmerevsége fokozódik.

Lényeges kérdés, hogy az aortafal karakterisztikájának változása vajon minek a következménye? Ennek a kérdésnek a részletes elemzése a korábbi fejezetben már megtörtént (71. oldal). Röviden összefoglalva: a serdülőkortól kezdődő emelkedő aorta falmerevség – egyéb faktorok szerepét nem kizárva – elsősorban a perctérfogat növekedésének következtében fellépő fokozott aortafal feszülés miatt léphet fel. Ennek bizonyítása további vizsgálatokat igényel. 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 triggerje lehet.

d./ Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egészséges gyermekekben és serdülőkben, valamint fiatalkori magasvérnyomás-betegségben

Ez az első vizsgálat, mely leírja a centrális szisztolés vérnyomás 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 serdülőkorig 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.

Figyelemreméltó, hogy az SBP_{ao} referencia értékei az életkor előrehaladtával nem lineárisan emelkednek: 3 és 10 éves kor között az átlagos SBP_{ao} értékek gyakorlatilag változatlanok mindkét nemben, majd a serdülőkor kezdetén – mely a lányoknál korábban (~10 év), fiúknál később (~12 év) jelentkezik – jelentős mértékű egyenletes emelkedés kezdődik, mely a fiúknál egészen a 18. életévig tart, míg a lányoknál a 15. életévben megáll. Ezt a jelenséget úgy értelmezhetjük, hogy – bár a kisgyermek-, gyermekkorban is fokozatosan és egyenletesen nő a testtömeg, és ezzel együtt a perctérfogat – azonban a nagyon fiatal aortafal tágulékonyasága olyan nagy, hogy az ilyen mértékű perctérfogat növekedést képes a fal jeletősebb feszülése – következményes nyomásemelkedés – nélkül, csupán térfogatnövekedéssel kompenzálni.

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. Ezen eredmény magyarázatául a dolgozat bevezetésében bemutatott „pulzusnyomás amplifikáció” (21. oldal) [55] szolgál.

További érdekes jelenségeket figyelhetünk meg a PWV_{ao} , a MAP, valamint az SBP_{ao} és SBP_{brach} ún. standardizált átlagos értékeinek összevetésekor. Míg a gyermekkorban a PWV_{ao} és az SBP_{ao} gyakorlatilag nem változik egyik nemben sem, addig mind a MAP, mind az SBP_{brach} egyenletesen emelkedik. A jelenség feltételezett magyarázatát a fentiekben megadtuk.

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 [5, 58] ebben az életkorban mindkét nemben a korra és nemre vonatkoztatott normális tartományban van.

Feltételezésünk szerint a fiatalkori esszenciális magasvérnyomás betegség a serdülőkorra jellemző excesszív testtömeg növekedés igényeit kiszolgáló kifejezett perctérfogat növekedése miatt alakul ki, melyet az egészséges, rugalmas aortafal képes térfogatnövekedéssel kompenzálni, a perifériás muskuláris típusú nagyartériákban (pl. a. brachialis) azonban az érfal fokozott rigiditása miatt elsősorban a nyomás fog emelkedni.

Egyre szaporodnak azok a közlemények, melyek felvetik a kérdést, vajon szükséges-e ezeket a fiatalokat kezelni? [79]. A kérdés megválaszolásához nyilvánvalóan további kutatások szükségesek.

Ugyanakkor a JEH betegek vizsgálata során nyert eredményeink felvillantják az arteriográfia klinikai alkalmazásának egyfajta perspektíváját, hiszen a normális értékhatárok ismerete, valamint a centrális szisztolés vérnyomás mérésére alkalmas új, egyszerű mérőmódszer

elérhetősége új távlatokat nyithat a JEH háttérében álló hemodinamikai mechanizmusok jobb megismeréséhez.

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 képzéséhez ezek elégtelenek voltak.

A tény, hogy az új, non-invazív oszcillometriás-oklúzív eszközzel rövid időn belül lehetséges volt egy tekintélyes létszámú populáció mérését elvégezni, egyfajta választ adhat az értekezés mottójaként idézett „felhívásra”, miszerint szükség van újonnan kifejlesztett, gyermekeken is alkalmazható non-invazív mérőeszközök kifejlesztésére és használatukhoz referencia értékek megadására.

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 háttérének feltárására.

10. ÚJ EREDMÉNYEINK ÖSSZEGZÉSE

1. Első ízben alkalmaztuk a világon az artériás funkció mérésére újonnan kifejlesztett és validált non-invazív, oklúzív-oszcillometriás mérési módszert (Arteriográf) gyermekekben és serdülőkben.
2. Létrehoztuk és közzétettük 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 vérnyomással 3-18 éves egészséges populációban. Elsőként közzétettük, 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 közzétettük 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.

11. 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.

12. A SZERZŐ PhD DISSZERTÁCIÓJÁNAK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Közlemény:

1. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés, Béla Benczúr, Renáta M. Böcskei, László Rátgéber, Zsófia Lenkey, Ferenc T. Molnár, Attila Cziráki. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertension*. 2012; 30:2314-21. **(IF: 4.021)**
2. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés, Zsófia Lenkey, Ferenc Tamás Molnár, Attila Cziráki. Reference Values of Aortic Pulse Wave Velocity in a Large Healthy Population Aged between 3 and 18 Years – Reply. *J Hypertension*. 2013; 31:422-427. **(Letter; IF: 4.021)**
3. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés, Ferenc T. Molnár, Attila Cziráki. Evidence about the Determining Role of the Body Height in the Characteristics of the Aortic Augmentation Index in Childhood. *J Hypertension*. **(IF: ~4.021, submitted)**
4. László Rátgéber, Zsófia Lenkey, Ádám Németh, **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Zsófia Verzár, Miklós Illyés, József Bódis, Attila Cziráki. The effect of physical exercise on arterial stiffness parameters in young sportsmen. *Acta Cardiologica*. **(IF: 0,604, under revision)**
5. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós, Molnár T. Ferenc, Böcskei M. Renáta, Benczúr Béla, Lenkey Zsófia, Cziráki Attila. Az aorta pulzushullámterjedési sebesség referencia értékei nagy egészséges 3-18 éves korú populációban. *Gyermekgyógyászat*. *(elfogadva: 2013. 07. 26., nyomtatás alatt)*
6. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Illyés M, Lenkey Zs, Molnár FT, Cziráki A. Reference Values of Aortic Pulse Wave Velocity in a Large Healthy Population Aged between 3 and 18 Years. *Pediatric Pharmacology*. 2013; 10:64-71, angol nyelvű, 72-79, orosz nyelvű

Nyomtatásban megjelent előadáskivonatok:

1. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Az Arteriográf alkalmazása gyermekkorban. *Hypertonia és Nephrologia*. 2006; 10(S5):169.

2. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Huberth J, Jákli Gy, Kelemen I, Klemencz H, Illyés M. First database of arterial function (PWV_{ao}, Aix_{brach}, SBP_{ao}) from healthy children and adolescents measured by a new non-invasive oscillometric method (Arteriograph). **5th World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Cairns, Australia** 2009; Abstract Book
3. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Huberth J, Jákli Gy, Kelemen I, Klemencz H, Illyés M. The reference values of aortic pulse wave velocity (PWV_{ao}) in a healthy population aged 3-18 years and the plausible physiological background of the observed changes. **Cardiology in the Young**. 2010; 20(Suppl.2.):S67-68. **(IF: 0.858)**
4. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Az aorta PWV referencia értékei nagy 3-18 éves korú egészséges populációban. **Gyermekgyógyászat**. 2010; 61(5):154.
5. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egészséges gyermekekben és serdülőkben valamint juvenilis esszenciális hipertóniás betegekben. **Gyermekgyógyászat**. 2011; 62(5):197.
6. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés. Central and Peripheral Systolic Blood Pressure in Healthy Children and Adolescents and in Patients with Juvenile Hypertension. **Cardiology in the Young**. 2011; 21(Suppl.1.):S51-52. **(IF: 0.759)**
7. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Aorta pulzushullámterjedési sebesség referencia értékei 3-18 éves populációban. **Cardiologia Hungarica**. 2012; 42(Suppl.A):S44
8. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés. Reference Values of Aortic Augmentation Index in a Large Healthy Population Aged 3-18 Years. **Cardiology in the Young**. 2012; 22(Suppl.1.):S44-45 **(IF: 0.759)**
9. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós, Cziráki Attila. Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egészséges gyermekekben és serdülőkben valamint juvenilis esszenciális hipertóniás betegekben. **Cardiologia Hungarica**. 2013; 43(Suppl.B):S33.

Recenziók:

Doyon A, Kracht D, Bayazit A, Deveci M, Duzova A, Krmar R et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents: Reference Values and Role of Body Dimensions. **(Hypertension, accepted)(IF: 6.207)**

13. IRODALOMJEGYZÉK

1. Urbina E, Williams R, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. on behalf of the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2009; 54:919-951.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25:1751-1762.
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K and Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC*. 2010; 55:1318-1327.
4. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R et al. Arterial stiffness, wave reflection and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004; 109:184-189.
5. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; 50:197-203.
6. Safar M, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002; 39:735-738.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340:1111-1115.
8. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vaso-dilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006; 117:1560-1567.

9. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004; 363:369-370.
10. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40:250-257.
11. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:661-665.
12. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004; 109:1750-1755.
13. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszyz P, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:767-774.
14. de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Donald A, Zadinello M, Wallace S, et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:2259-2265.
15. Ou P, Celermajer DS, Rasky O, Jolivet O, Buyens F, Herment A, et al. Angular (Gothic) aortic arch leads to enhanced systolic wave reflection, central aortic stiffness, and increased left ventricular mass late after aortic coarctation repair: evaluation with magnetic resonance flow mapping. *J Thor and Cardiovasc Surg*. 2008; 135:62-68.
16. Sheth RD, Perez MD, Goldstein SL. Cardiovascular calcifications in paediatric patients receiving maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18:810-813.
17. Charakida M, Donald AE, Green H, Storry C, Clapson M, Caslake M, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*. 2005; 112:103-109.
18. Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Non-invasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics*. 2001; 107:1095-1099.

19. Tedesco MA, Di Salvo G, Ratti G, Natale F, Calabrese E, Grassia C, et al. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in young patients with neuro-fibromatosis type 1. *Am J Hypertens*. 2001; 14:559-566.
20. Cheung YF, Brogan PA, Pilla CB, Dillon MJ, Redington AN. Arterial distensibility in children and teenagers: normal evolution and the effect of childhood vasculitis. *Arch Dis Child*. 2002; 87:348-351.
21. McEniery CM, Bolton CE, Fawke J, Hennessy E, Stocks J, Wilkinson IB, et al. Cardiovascular consequences of extreme prematurity: the EPICure study. *J Hypertens*. 2011; 29:1367-1373.
22. Tauzin L, Rossi P, Giusano B, Gaudart J, Boussuges A, Fraise A, et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res*. 2006; 60:592-596.
23. Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest*. 2003; 123:1561-1566.
24. O'Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *J Applied Physiology*. 1967; 23:139-49.
25. In: McDonald's, Blood flow in arteries, Fifth Edition, Hodder Arnold, pp.89.
26. Shapiro SD, Endicott SK, Province MA, Pierce JA and Campbell EJ. Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. *J Clin Invest*. 1991; 87:1828-1834.
27. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation*. 2001; 103:393-400.
28. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985; 71:202-210.
29. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983; 68:50-58.

30. Hickson ss, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio A, McEniery MC *et al.* The relationship of age regional aortic stiffness and diameter. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 3:1247-55.
31. Simionescu M, Sima AV. Morphology of atherosclerotic lesions. Chapter 2. Pp. 20-37. In: Wick G, Grundtman C. *Inflammation and Atherosclerosis.* Springer-Verlang, Wien, 2012.
32. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertension patients. *Hypertension.* 1999; 33:1111-1117.
33. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens.* 2008; 26:1049-1057.
34. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging. A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension.* 2009; 54:3-10.
35. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA *et al.* Arterial stiffness and risk coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation.* 2006; 113:657-63.
36. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppersen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006; 113:664-670.
37. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121:505-511.
38. Kahan T, Boutouyrie P, Cziráki A, Illyés M, Laurent S, Molnár F, Schillaci G, Viigima M. Aortic stiffness measured by a novel oscillometric method independently predicts cardiovascular morbidity and mortality: a study of 4.146 subjects. *J Hypertens.* 2013; eSupplA:e102.
39. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G *et al.* Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1997; 100:2680-2690.
40. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early

- atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999; 354: 1234-41.
41. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *New Engl J Medicine*. 1998; 338:1650-1656.
 42. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF, Phil D. for the „Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study” Research Group. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999; 28:727-735.
 43. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001; 103:2705-2710.
 44. Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, Kingwell BA. Gender differences in large artery stiffness pre- and post-puberty. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003; 88:5375-5380.
 45. Kis E, Cseprekal O, Horvath Zs, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, Szabó A, Szabó AJ, Fekete A, Reusz GyS. Pulse wave velocity in end-stage renal disease: influence of age and body dimensions. *Pediatr Res*. 2008; 63:95-98.
 46. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis É, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*. 2010; 56:217-224.
 47. Soltész P, Dér H, Kerekes Gy, Szodoray P, Szűcs G, Dankó K, Shoenfeld Y, Szegedi Gy, Szekanez Z. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:655-662.
 48. Hayashi T, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Ueda H. Reflection in the arterial system and the risk of coronary heart disease. *Am J Hypertens*. 2002; 15:405-409.
 49. London G, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001; 38:434-8.

50. Shieh KY, O'Rourke MF, Avolio AP, Doherty B, Kelly RP, Chen Y. Pressure wave contour in the ascending aorta of children – paradoxical similarity to the elderly. *Aust NZ J Med.* 1989; 19:555.
51. Kelly R. Hayward C. Avolio AP. O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation.* 1989; 80(6):1652-9
52. Gevers M. van Genderingen HR. Lafeber HN. Hack WW. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement in critically ill neonates with reference to the arterial pressure wave shape. *Intensive Care Medicine.* 1996; 22(3):242-8
53. Murakami T. Takeda A. Takei K. Ueno M. Yakuwa S. Yamazawa H. Furukawa T. Aortic pressure wave reflection in children. *Hypertension Research - Clinical & Experimental.* 2010; 33(3):225-8
54. O'Rourke MF. Influence of ventricular ejection on the relationship between central aortic and brachial pressure pulse in man. *Cardiovasc Research.* 1970; 26/27 (Suppl II):123-33.
55. O'Rourke MF. Contours of pressure and flow waves in arteries. In: McDonalds's, Blood flow in arteries, Fifth Edition, Hodder Arnold, 2005. pp.165.
56. O'Rourke MF: Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill Livingstone. In: McDonalds's, Blood flow in arteries, Fifth Edition, Hodder Arnold, 2005. pp. Introduction 4.
57. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruikshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H for the CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principle results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006; 113:1213-25.
58. Choi CU, Kim EJ, Kim SH, Shin SY, Choi U-J, Kim JW et al. Differing effects of aging on central and peripheral blood pressures and pulse wave velocity: a direct intraarterial study. *J Hypertens.* 2010; 28:1252-1260.
59. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005; 45:592-596.
60. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension.* 2001; 38:434-438.

61. Illyés M, Böcskei RM. Egyszerű, gyors, autamatikus módszer a vérnyomás, az artériás stiffness és más paraméterek egyidejű mérésére. *Érbetegségek*. 2006; XXIII. évf. 4:113-121.
62. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008; 1:739-748.
63. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyés M, Cziráki A, Nickening G, Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens*. 2008; 26:523-528.
64. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziráki A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2010; 28:2068-2075.
65. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klicek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques : Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008; 26:2001-2007.
66. 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; 27:2186-2191.
67. Boutouyrie P, Revera M, Parati G. Obtaining arterial stiffness indices from single arm cuff measurements : the holy grail? *J Hypertens*. 2009 ; 27 :2159-2161.
68. Hidvégi EV, Illyés M, Benczúr B, Böcskei RM, Rátgéber L, Lenkey Zs, Cziráki A. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertens*. 2012; 30:2314-21.
69. Laurent S, Mousseaux E, Boutouyrie P. Arterial stiffness as an imaging biomarker: Are all pathway equal? *Hypertension*. 2013; 62:10-12.
70. Rosario AS, Kurth BM, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H. Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(4):341-349.
71. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation,

- and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114(2 Suppl 4th Report):555-576.
72. Mueller WH, Martorell R. Anthropometric Standardisation Reference Manual. Reliability and accuracy of measurement. In Lohman TG, Roche AF, Martorell R, (editors). Champaign, IL: *Human Kinetics Books*; 1988. pp. 83–86
73. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalised likelihood. *Statist Med*. 1992; 11:1305-1319.
74. Pan H, Cole TJ. LMS Chartmaker, a programme to construct growth references using the LMS method. Version 2.43. <http://www.healthforallchildren.co.uk/>; 2010.
75. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997; 350:953-955.
76. Glukhova MA, Frid MG, Koteliansky VE. Phenotypic changes of human aortic smooth muscle cells during development and in the adult vessel. *Am J Physiol*. 1991; 261(4 Suppl):78-80.
77. Van Meurs-Van Woezik H, Klein HW, Markus-Silvis L, Krediet P. Comparison of the growth of the tunica media of the ascending aorta, aorta isthmus and descending aorta in infants and children. *J Anat*. 1983; 136:273-281.
78. Senzaki H, Akagi M, Hishi T, Ishizawa A, Yanagisawa M, Masutani S, et al. Age-associated changes in arterial elastic properties in children. *Eur J Pediatr*. 2002; 161:547-551.
79. O'Rourke MF, Adyi A. Guideline on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*. 2013; 31:649-654.