

ARTÉRIÁS STIFFNESS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA
OSCILLOMETRIÁS ESZKÖZ SEGÍTSÉGÉVEL

Ph.D. Tézis

Dr. Lenkey Zsófia

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Programvezető: Dr. Szokodi István

Témavezetők: Prof. Dr. Cziráki Attila, Dr. Gaszner Balázs

Pécsi Tudományegyetem, Szívgyógyászati Klinika

2015

1. BEVEZETÉS

Számos tanulmány bizonyítja a szubklinikus célszervkárosodás felmérésének fontosságát az egyén individuális cardiovascularis (CV) rizikójának meghatározásában. Az artériás érfali merevséget leíró paraméterek (aorta pulzushullám terjedési sebesség – PWV_{ao}, aorta augmentációs index – AIX_{ao}) az érlemezésedés során fellépő strukturális és funkcionális érfali változások detektálásán keresztül adnak képet a szív-érrendszeri kockázatról.

Az artériás stiffness paraméterek végzetes kimenetű stroke-ra, össz-és CV mortalitásra, fatális és nem-fatális kimenetű acut coronaria syndromára vonatkozó független prediktív értékét már korábban bizonyították hypertoniás, diabeteses, végstádiumú veseelégtelen, valamint idős betegeknél éppúgy, mint az átlagpopuláció egyéneinél. Ennek ellenére, ezen paraméterek meghatározása máig nem vált a mindennapi klinikai rutin vizsgálatok részévé.

A regionális, aorta stiffness paraméterek vizsgálata mellett egyidejűleg lehetséges a lokális, arteria carotison detektálható stiffness értékek mérése. Az arteria carotison mérhető érfali merevség jelentőségét az adja, hogy ezen éren különösen gyakori az atherosclerosis, különösen koszorúér-betegségben (CAD) szenvedő pácienseknél.

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) szintén nagy cardiovascularis kockázatot jelent, így az artériás stiffness paraméterek vizsgálata T2DM-ben épp úgy fontos része a rizikóbecslésnek, mint CAD-ben.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Célul tűztük ki, hogy igazoljuk, az Arteriograph (ARG) által mért artériás stiffness paraméterek megbízhatóan jelzik a szubklinikus érkárosodást.

2.1. Az Arteriograph invazív validációja

Célunk volt az Arteriograph által mért haemodinamikai paraméterek (systolés vérnyomás – SBP, augmentációs index – AIX, pulzushullám terjedési sebesség – PWV) invazív validációja elektív coronarographián átesett betegek esetében.

2.2. Az aortán és arteria carotison mért stiffness paraméterek összehasonlítása igazolt koszorúér-betegeknél

Célkitűzés: két non-invazív módszer segítségével a regionális (aorta érfali merevséget jelző), valamint a lokális, arteria carotison mérhető artériás stiffness paraméterek összehasonlítása igazolt koszorúér-betegeknél. Célunk volt továbbá annak vizsgálata, az így kapott értékek milyen összefüggést mutatnak a SYNTAX Score-ral. A lokális érfali merevséget leíró paraméterek vizsgálata carotis color Doppler echo-tracking rendszer segítségével történt (Aloka SSD-5500, Tokyo, Japan), míg a regionális stiffness értékek meghatározását ezzel egyidőben oscillometriás eszközzel végeztük (Arteriograph, TensioMed, Budapest, Hungary).

2.3. Artériás stiffness paraméterek vizsgálata Arteriograph segítségével koszorúér-betegeknél és diabetes mellitusban

Célkitűzés: artériás stiffness paraméterek (PWV_{ao}, AIX_{ao}) vizsgálata Arteriograph segítségével két nagy CV rizikóval rendelkező csoportban, igazolt koszorúér-betegeknél, valamint diabetes mellitusban. Célul tűztük ki továbbá e két

betegcsoportban a PWV_{ao} és AIX_{ao} értékekre vonatkozó specificitás és sensitivitás meghatározását, valamint cut-off értékek definiálását.

3. BETEGPOPULÁCIÓ

Az Arteriograph invazív validációja elektív coronarographián átesett betegek bevonásával történt.

A további két tanulmány elkészültekor összesen 186 koszorúér-, 152 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget, valamint 186 egészséges, panasz-és tünetmentes, gyógyszeres kezelésben nem részesülő, 40 és 84 év közötti személyt vizsgáltunk. Kizáró tényezőt jelentett szívritmuszavar, jelentős billentyű-elégtelenség és szívelégtelenség fennállása {New York Heart Association (NYHA) III-IV}.

A vizsgálati protokollt a helyi Etikai Bizottság hagyta jóvá. A betegek aláírásukkal járultak hozzá a vizsgálatban való részvételhez.

A koszorúér-betegség diagnózisát elektív coronarographia szolgáltatta (Integris, Philips). Három független invazív kardiológus végezte az angiographiás felvételek értékelését, akik nem ismerték az artériás stiffness paraméterek mérésekor kapott eredményeket. A CAD diagnózisának felállításakor legalább 50%-os stenosis vagy minimum 75%-os áramlás-csökkenést definiáltunk szignifikáns koszorúér-betegségnek. Igazolt coronaria-betegeink a vonatkozó szakmai ajánlásoknak megfelelő gyógyszeres kezelésben részesültek (angiotenzin konvertáló enzim inhibitor – ACEI, angiotensin receptor blokkoló – ARB, statin, aspirin, béta-blokkoló – BB).

A T2DM csoportban lévő, orális antidiabetikummal és egyéb gyógyszerekkel (ACEI, ARB, calcium-csatorna blokkoló – CCB, statin, aspirin) kezelt betegek kórelőzményében nem szerepelt igazolt coronaria-betegség. A diabetes mellitus diagnózisát az emelkedett hemoglobin A1C ($\geq 6.5\%$) és éhomi vércukorszint (≥ 7.0 mmol/l), vagy kóros vércukor terheléses teszt (OGTT) alapján állítottuk fel (a 2. órában mért vércukor szint 11.1 mmol/l vagy afeletti), amennyiben az anamnézisben nem szerepelt már kezelt diabetes mellitus.

Az életkorban és nemben illesztett, gyógyszert nem szedő, tünetmentes kontroll személyek kiválasztása korábbi adatbázisunkból történt.

4. AZ ARTERIOGRAPH INVAZÍV VALIDÁCIÓJA

4.1. Módszerek

4.1.1. Invazív mérések

Az invazív mérések a PTE Szívgyógyászati Klinika (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar), valamint a római La Sapienza Egyetem Hemodinamikai Laborjában történtek (University of Rome 'La Sapienza', Polo Pontino, Olaszország).

A korai és késői systolés nyomáshullámok detektálására standard (5 French) pigtail katétert használtunk.

4.1.1.1. Az intraaortikus (Aix-ao) és az ARG által az arteria brachialison mért augmentatios index (Aix-br) összehasonlítása

16 betegnél az aortagyökben elhelyezett katéter, valamint ARG segítségével a felkarra helyezett vérnyomásmérő mandzsetta felhasználásával szimultán néztük az intraaortikus és brachialis augmentatios indexet. Összesen 154 egymással identikus pulzushullámot rögzítettünk és hasonlítottunk össze, az Aix-ao esetében -13% és 58.9% közötti tartományban.

4.1.1.2. Az invazív módon és ARG által mért centrális systolés vérnyomás összehasonlítása

55 beteg bevonásával szimultán invazív és non-invazív módon végeztük a centralis systolés vérnyomás (SBPao) meghatározását.

4.1.1.3. Az invazív módon az aortagyök és bifurcatio aortae között, valamint az ARG által mért pulzushullám terjedési sebesség összehasonlítása

22 beteg esetében hasonlítottuk össze az invazív és non-invazív módon mérhető PWVao értékeket. 13 esetben a PWVao meghatározása egy katéter segítségével történt. A katéter aortagyöktől a bifurcatio aortae-ig történő visszahúzása közben EKG-kapuzás mellett mértük a pulzushullám utazási idejét. 9 betegnél arteria radialis és arteria femoralis behatolásból az aortagyökben és a bifurcatio aortae magasságában elhelyezett két katétert használtunk. E két pont között határoztuk meg a pulzushullám tranzit idejét.

4.1.2. Statisztikai analízis

Az invazív és non-invazív vizsgálatok deskriptív statisztikai adatait szemlélteti az 1. táblázat.

	AIX (n=16)	PWV (n=22)	SBPao (n=55)
Életkor (év)	56 ± 10	62 ± 8	66 ± 9
Férfi, n (%)	8 (50)	12 (55)	43 (74)
Testtömeg (kg)	82 ± 14	82 ± 13	78 ± 14
Testmagasság (cm)	170 ± 10	169 ± 9	168 ± 7
SBP (Hgmm)	150 ± 27	152 ± 25	154 ± 24
DBP (Hgmm)	88 ± 15	87 ± 14	93 ± 12
Hypertonia, ^a n (%)	10 (63)	16 (73)	43 (74)
HR (1/min)	77 ± 14	68 ± 11	71 ± 12
PP	62 ± 16	65 ± 17	61 ± 15

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek klinikai jellemzői.

AIX: aorta augmentatios index; DBP: diastoles vérnyomás; HR: szívfrekvencia; PP: pulzusnyomás; PWV: pulzushullám terjedési sebesség; SBP: systolés vérnyomás; az adatok átlag ± SD formájában vannak feltüntetve. ^aHa SBP >140 Hgmm.

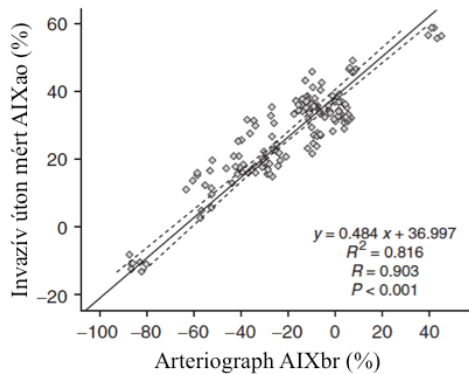
Bland-Altman analízist végeztünk a két módszer összehasonlíthatóságának meghatározására. Lineáris regressio módszerével vizsgáltuk a két metodika közötti kapcsolatot. A folyamatos változók leírása átlag \pm SD, míg a kategorikus változók feltüntetése % formában történt. $P < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4.2. Eredmények

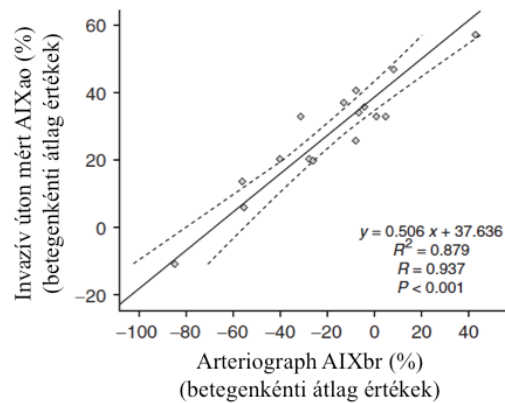
4.2.1. Az intraaortikus (Aix-ao) és az ARG által az arteria brachialison mért augmentatios index (Aix-br) összehasonlítása

Szignifikáns összefüggést találtunk az invazív módon mért és az ARG által az arteria brachialison meghatározott AIX között az egymással identikus szívciklusok között ($R=0.9$; $P < 0.001$), valamint a tanulmányban résztvevő egyes betegek összehasonlításakor is ($R=0.94$; $P < 0.001$) (1/A és 1/B ábra), mely miatt lehetővé vált az aorta AIX számítása a non-invazív módon mért értékből az alábbi egyenlet segítségével: $y=0.5062x+37.636$. A Bland-Altman plot kiváló egyezést mutatott a két metodika között (1/C és 1/D ábra).

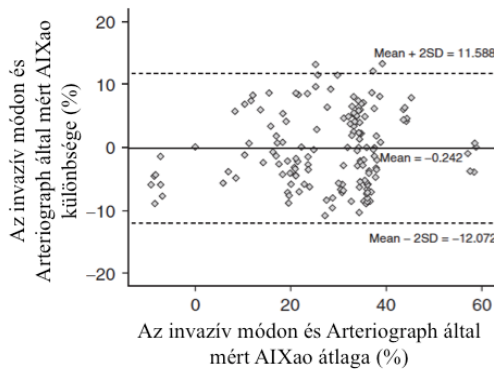
A)



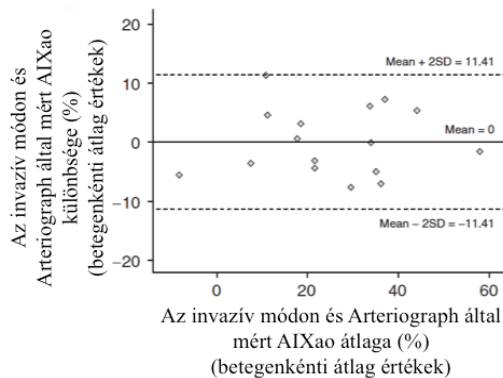
B)



C)



D)



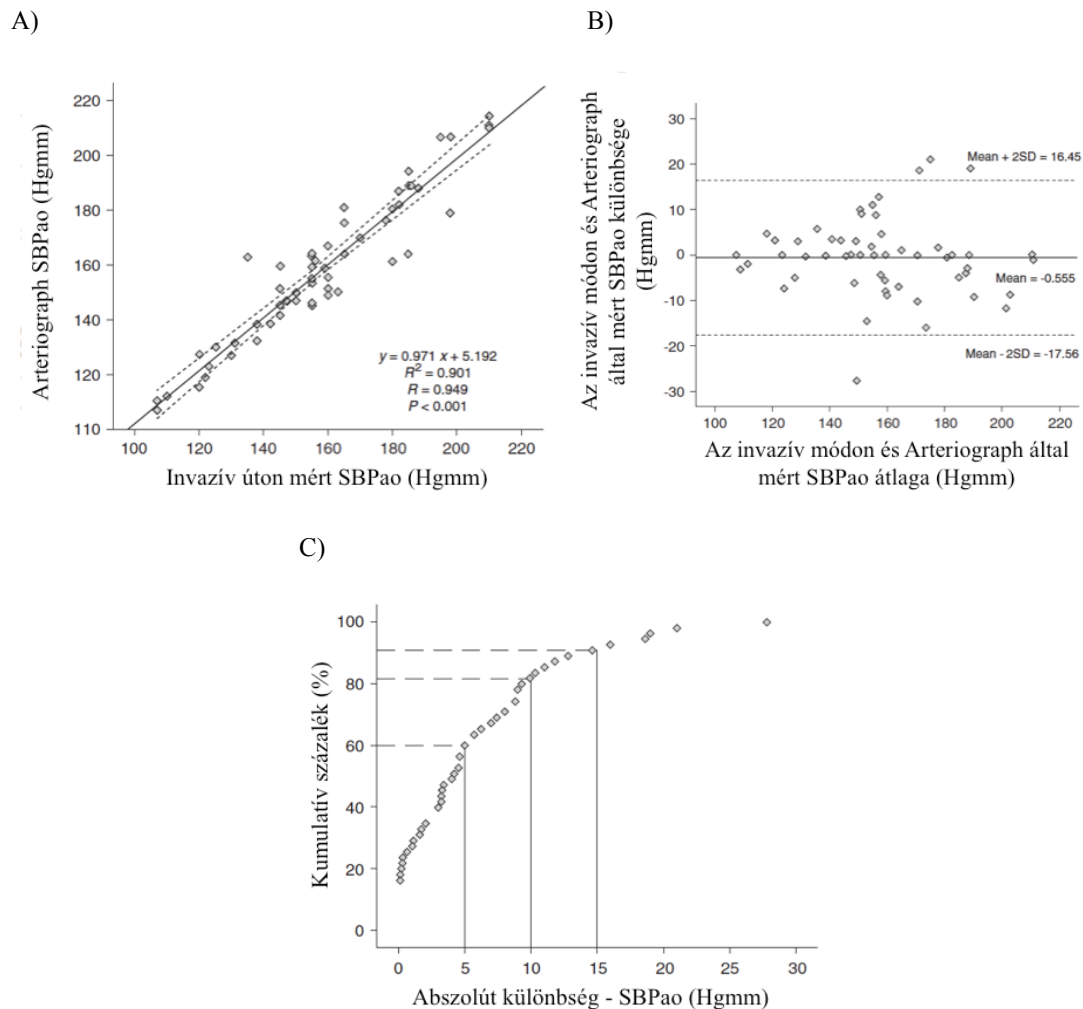
1.ábra. Az invazív módon mért intraaortikus, valamint az Arteriograph által az arteria brachialison mért augmentatios index összehasonlítása.

A) Az Arteriograph által az arteria brachialison és invazív módon az aortagyökben mért AIX közötti összefüggés (identikus szív ciklusok vizsgálata) B) Az Arteriograph által az arteria brachialison és invazív módon az aortagyökben mért AIX közötti kapcsolat (egyes betegek összehasonlítása) C) Bland-Altman plot az invazív és non-invazív módon mért AIX átlag értékek illetve ezek különbségének ábrázolására (identikus szív ciklusok vizsgálata) D) Bland-Altman plot az invazív és non-invazív módon mért AIX átlag értékek illetve ezek különbségének ábrázolására (egyes betegek összehasonlítása)

Aix: aorta augmentatios index.

4.2.2. Az invazív módon és ARG által mért centrális systolés vérnyomás összehasonlítása

Erős korrelációt igazoltunk az invazív és ARG által meghatározott SBPao értékek között ($R=0.95$; $P<0.001$) (2/A ábra). A vizsgálatban résztvevő 55 beteg esetében invazív úton mért SBPao átlag értéke 158.1 ± 26.4 Hgmm, míg az ARG által meghatározott SBPao átlaga 158.6 ± 26.9 Hgmm volt ($P=0.63$). A Bland-Altman plot (2/B ábra) kiváló egyezőséget mutatott a két metodika között: az értékpárok több, mint 90%-a a kétszeres szórás tartományon belül volt, az átlagok közötti különbség pedig csak 0.56 Hgmm-nek adódott. A Bland-Altman plot sávszélessége (limit of agreement) ± 17 Hgmm volt; azonban az átlagértékek közötti különbségek 91%-a 15, 82%-a 10, 60%-a pedig 5 Hgmm-en belül volt (2/C ábra).

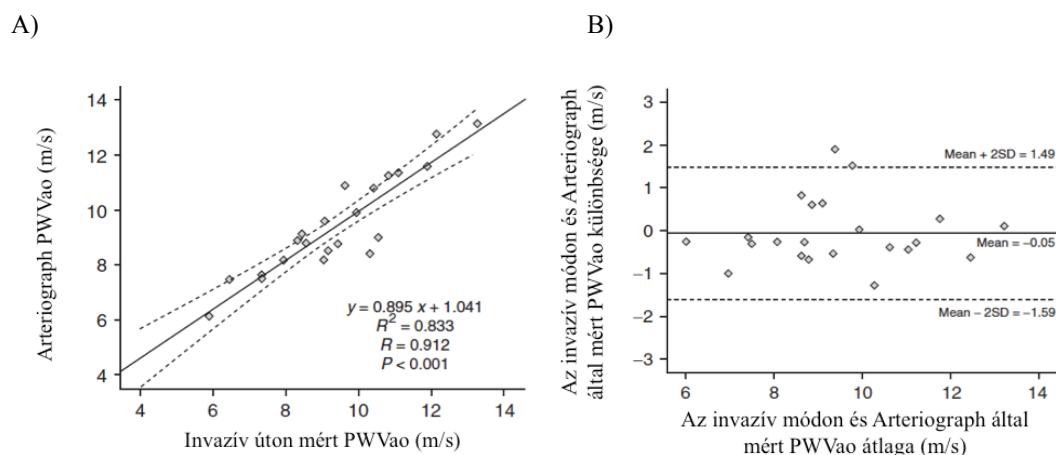


2.ábra. Az invazív módon mért, illetve Arteriograph által meghatározott centralis 7ifurcat vérnyomás.

A) Az invazív úton mért és ARG által meghatározott SBPao közötti összefüggés. B) Bland-Altman plot az átlag értékek, valamint az átlagok különbségének bemutatására. C) A centralis systoles vérnyomások átlag értékeinek abszolút különbsége. British Hypertension Society B szintű kritérium. SBP: systolés vérnyomás

4.2.3. Az invazív módon az aortagyök és 7ifurcation aortae között, valamint az ARG által mért pulzushullám terjedési sebesség összehasonlítása

Az invazív úton mért 9.41 ± 1.8 m/s-os és az ARG által meghatározott 9.46 ± 1.8 m/s-os átlagos pulzushullám terjedési sebesség között nem volt szignifikáns különbség ($P=0.77$), míg jelentős lineáris korrelációt tudtunk kimutatni az értékek között ($R=0.91$; $P<0.001$) (3/A ábra). A Bland-Altman statisztika szerint az átlagok különbségének 90.9%-a a kétszeres szóráson belül volt, a két módszer közötti egyezőség pedig a teljes mért PWVao tartományon belül hasonló volt (3/B ábra).



3.ábra. Az invazív módon intraaortikus katéterrel az aortagyök és bifurcatio aorta között meghatározott és Arteriograph segítségével oscillometriás módszerrel mért pulzushullám terjedési sebesség.

A) Az invazív (manuálisan és automata módszerrel) és non-invazív módon meghatározott aorta PWV közötti összefüggés. B) Bland-Altman statisztika.
PWV: pulzushullám terjedési sebesség

4.3. Megbeszélés

Vizsgálataink során szignifikáns korrelációt igazoltunk az invazív módon és Arteriograph segítségével meghatározott eredmények között az aorta AIX, centralis SBP és aorta PWV tekintetében. Eredményeink alapján lehetséges a centrális (aorta) AIX meghatározása a mindennapi klinikai gyakorlatban is, bonyolult matematikai modellek alkalmazása nélkül (generalizált transzfer funkció – GTF).

A Bland-Altman statisztika szerint az SBPao esetében is észlelt erős korreláció ellenére a 2SD tartomány viszonylag nagy tartományt ölel fel, ± 17 Hgmm. Eredményeink alapján azonban az Arteriograph pontossága a vérnyomás mérés tekintetében eléri a British Hypertension Society B fokozatát, amely megfelelő a klinikai gyakorlat számára.

Az oscillometriás elven működő ARG pontosabban méri a centralis systolés vérnyomást, mint az applanációs tonometria, melynek magyarázata a két metodika közötti különbségben keresendő. Applanációs tonometria során az arteria radialisra kézzel egy nyomásérzékelőt helyeznek, amellyel az artériát kissé összenyomják, azaz applanálják, amivel azonban életbe lép a Bernoulli-törvény. Az Arteriograph segítségével történő mérés folyamán alkalmazott suprasystolés vérnyomás miatt az arteria brachialis oclusioja valósul meg ('stop-flow condition'), így a kapott pulzusnyomás görbét nem befolyásolja a Bernoulli-hatás.

Vizsgálatunk fontos eredménye az Arteriograph segítségével mért, valamint invazív módon meghatározott aorta PWV között észlelt erős korreláció, mely összefüggés még jelentősebb, mint a korábban az oscillometriás módszert az applanációs tonometriával (SphygmoCor) illetve piezoelektromos módszerrel (Complior) összehasonlító tanulmányok eredményei.

Az ok, ami miatt az invazív és Arteriograph által mért PWVao közötti korreláció erősebb, mint a korábban az oscillometriás módszer által meghatározott PWVao és carotis-femoralis PWV (c-f PWV) közötti összefüggés az, hogy a suprasystolés nyomás által létrehozott arteria brachialis oclusio során ábrázolódó két systolés hullámcúcs közötti időkülönbség a korai és visszaverődött pulzushullám detektálása közt eltelt időt reprezentálja, következésképp a mérést kizárólag az aorta fal

tulajdonságai befolyásolják. A c-f PWV meghatározása esetén a kapott eredményt nagy mértékben befolyásolja az egyéb artériák, az arteria carotis, arteria iliaca és femoralis érfali merevsége.

A c-f PWV és PWV_{ao} közötti kapcsolatot eddig csak néhány publikáció vizsgálta. Weber és munkatársai hasonlították össze az invazív úton mért aorta PWV-t a SphygmoCorral meghatározott c-f PWV-vel, viszont a mérések különböző időpontban történtek. Egy másik tanulmány igazolt coronaria-betegeknél és kontroll személyeknél szimultán vizsgálta invazív módon a PWV és Complior segítségével a carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebességet. Az összes adatot figyelembe véve a korrelációs koefficiens értéke 0.7-nek adódott, azonban a két betegcsoportot külön vizsgálva, jelentős különbséget találtak (koszorúér-beteg csoport: $R=0.74$; kontroll csoport: $R=0.46$). Eredményeik alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az invazív módon meghatározott aorta PWV és c-f PWV egymással nem helyettesíthető. A vizsgálatunkban az invazív mérési módszer és az ARG által meghatározott PWV_{ao} közötti elhanyagolható különbség miatt lehetőség van arra, hogy vizsgáljuk az aortába lökött térfogat által keltett nyomáshullám visszaverődésének helyét. Az aortagyökben és a bifurcatio aortae magasságában elhelyezett egy-egy katéter segítségével módunkban állt EKG-kapuzás mellett ugyanazon szív ciklusban regisztrálni. Az ezzel a módszerrel vizsgált 9 betegnél észlelt erős korreláció ($R=0.9$; $P<0.001$) alapján elmondhatjuk, a nyomáshullám utazási ideje az aortagyök és a bifurcatio aortae között gyakorlatilag megegyezik az Arteriograph által rögzített direkt és reflektált hullámcsúcs közt eltelt idővel. Mindezek alapján úgy gondoljuk, a visszaverődés helye nagy valószínűséggel a bifurcatio aortae területe.

5. AZ AORTÁN ÉS ARTERIA CAROTISON MÉRT STIFFNESS PARAMÉTEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA IGAZOLT KOSZORÚÉR-BETEGEKNÉL

5.1. Módszerek

5.1.1. Betegek

125 igazolt koszorúér-beteg (átlag életkor: 62 ± 10 év) és 125, életkorban és nemben illesztett egészséges kontroll személy bevonásával végeztük vizsgálatainkat. A vizsgálatok szimultán az arteria carotison végzett echo-tracking módszerrel (Aloka SSD-5500, Tokyo, Japán) és az oscillometriás eszköz (Arteriograph, TensioMed, Budapest) segítségével történtek.

5.1.2. Carotis stiffness (echo-tracking)

A 7.5 MHz-es lineáris ultrahang vizsgálófejjel rendelkező Aloka rendszert használtuk az arteria carotison detektálható nyomáshullámok regisztrálására. A vérnyomást felkarra rögzített mandzsettával manuálisan határoztuk meg az echo-tracking méréssel párhuzamosan. A rendszer a systolés és diastolés vérnyomás alapján kalkulálta az ér minimális és maximális tágulását. A software az artéria ugyanazon pontján négy szív ciklus alatt átlagolja az egyes pulzusnyomás görbéket. Méréseinket a lokális PWV_{car} és AIX_{car} meghatározására a jobb oldali arteria carotis communison végeztük, 2 cm-rel a bifurcatio alatt.

5.1.3. A koszorúér-betegség diagnózisának felállítása és a SYNTAX Score

A SYNTAX Score számítása egy interaktív számítógépes program segítségével történt, a coronaria anatómia, az arteria coronaria léziók számának és kiterjedésének figyelembevételével. Vizsgálatunkban minden olyan, legalább 1.5 mm-es átmérőjű epicardialis ér esetén számoltuk a SYNTAX Score-t, ahol legalább 50%-os szűkület volt megfigyelhető. A két éven belüli kemény végpontú cardiovascularis esemény kockázata alapján soroltuk betegeinket a kapott SYNTAX Score érték tükrében alacsony (0-22; n=64), közepes (23-32; n=18) illetve nagy kockázatú (≥ 33 ; n=43) csoportba. A Score során kapott értékeket korreláltattuk a lokális és regionális artériás stiffness paraméterekkel.

5.1.4. Statisztikai analízis

Az eredményeket átlag \pm szórás formájában tüntettük fel. Regressziós analízist használtunk a lokális és regionális artériás stiffness paraméterek közötti kapcsolat vizsgálatára, Spearman-féle korrelációs koefficiens jelzi a két változó közötti kapcsolatot. A CAD és kontroll csoport stiffness értékeinek összehasonlítása kétmintás t-próba segítségével történt. $P < 0.05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

5.2. Eredmények

A 2. táblázat mutatja a CAD és kontroll betegeink klinikai jellemzőit.

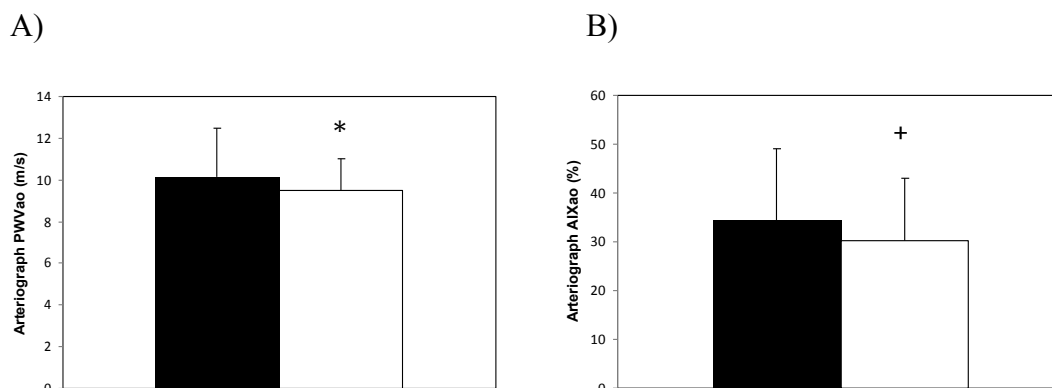
	Kontroll csoport (n=125)	CAD csoport (n=125)	p-érték
Eletkor (év)	62 \pm 10	62 \pm 10	
Férfi, n (%)	97 (78)	97 (78)	
Testtömeg (kg)	82.1 \pm 15.3	84.4 \pm 15.2	0.020
Testmagasság (cm)	171 \pm 9	170 \pm 8	0.379
BMI (kg/m²)	28.2 \pm 4.4	29.3 \pm 4.3	<0.01
SBP (Hgmm)	139 \pm 18	135 \pm 21	0.056
DBP (Hgmm)	83 \pm 10	80 \pm 14	0.034
MAP (Hgmm)	101 \pm 12	98 \pm 15	0.029
HR (1/min)	73 \pm 12	70 \pm 12	<0.01

2. táblázat. Koszorúér-betegeink és a vizsgálatban résztvevő egészséges kontroll személyek klinikai jellemzői.

Az adatok átlag \pm SD formájában vannak feltüntetve.

BMI: body mass index; SBP: systoles vérnyomás; DBP: diastolés vérnyomás; MAP: artériás középnyomás; HR: szívfrekvencia.

A CAD csoportban szignifikánsan magasabb volt az Arteriograph segítségével meghatározott PWV_{ao} (10.1 ± 2.3 m/s vs. 9.6 ± 1.5 m/s; $p=0.019$) és AIX_{ao} értéke ($34.2 \pm 14.6\%$ vs. $30.9 \pm 12\%$, $p=0.05$), összehasonlítva az életkorban és nemben illesztett kontroll csoporttal (4.ábra).



4.ábra

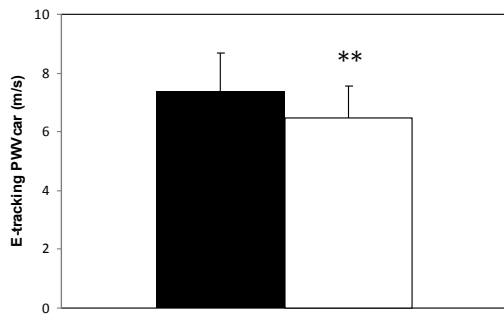
A) Az Arteriograph segítségével meghatározott aorta pulzushullám terjedési sebesség a CAD- és kontroll csoportban. **B)** Az Arteriograph segítségével meghatározott aorta augmentációs index a CAD és kontroll csoportban.

= CAD csoport (n= 125)
 = kontroll csoport (n= 125)

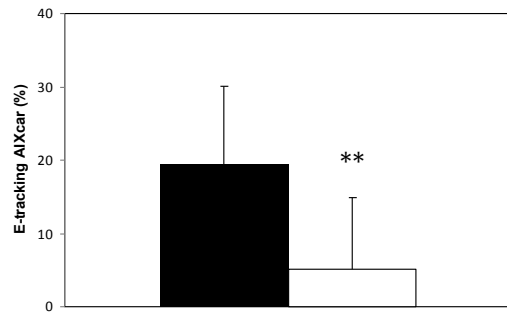
Az adatok átlag \pm SD formában vannak feltüntetve. * = $p < 0.05$; + = $p = 0.05$

35 beteg esetében az Arteriograph-os mérésekkel egyidőben az arteria carotison echo-tracking vizsgálattal történt a lokális stiffness paraméterek meghatározása. Koszorúér-betegeinknél az egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva jelentősen magasabb PWV_{car} (7.4 ± 1.3 m/s vs. 6.5 ± 1.1 m/s; $p < 0.01$) és AIX_{car} értékeket ($19.4 \pm 10.7\%$ vs. $5.1 \pm 9.8\%$; $p < 0.01$) detektáltunk (5. ábra).

A)





B)



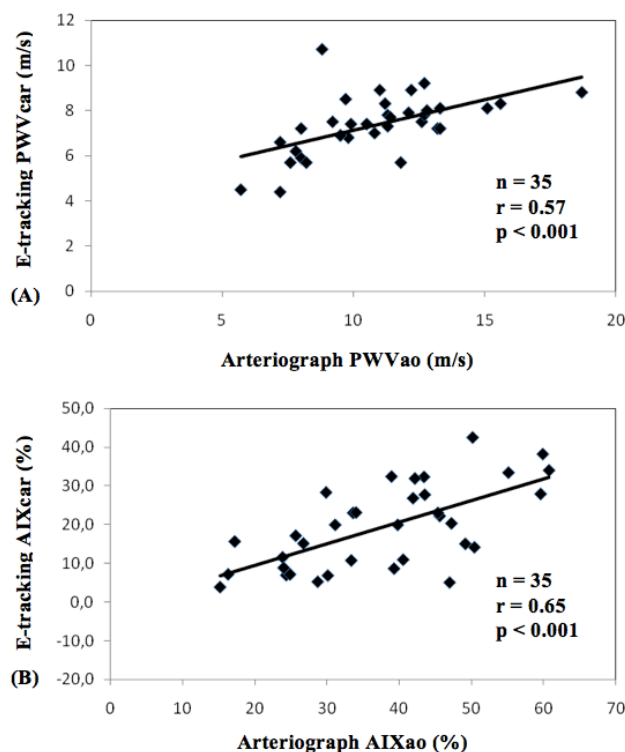
5. ábra

A) Az echo-tracking vizsgálattal meghatározott lokális (carotis) pulzushullám terjedési sebesség koszorúér-betegek és egészséges kontroll személyek esetén. **B)** Az echo-tracking vizsgálattal meghatározott lokális (carotis) augmentációs index koszorúér-betegek és egészséges kontroll személyek esetén.

 = CAD csoport (n= 35)
 = kontroll csoport (n= 35)

Az adatok átlag \pm SD formában vannak feltüntetve. ** = $p < 0.01$

A 6.ábra mutatja a lokális és regionális artériás stiffness paraméterek közötti összefüggést igazolt koszorúér-betegeknél. Mind a PWV ($r=0.57$, $p < 0.001$), mind az AIX tekintetében ($r=0.65$, $p < 0.001$) szignifikáns pozitív korreláció mutatkozott az ARG és echo-tracking segítségével meghatározott értékek között.



6. ábra

A) Az Arteriograph segítségével meghatározott regionális (aorta) és e-tracking módszerrel mért lokális (carotis) pulzushullám terjedési sebesség közötti összefüggés igazolt coronaria-betegek esetében. **B)** Az Arteriograph segítségével meghatározott regionális (aorta) és e-tracking módszerrel mért lokális (carotis) augmentatios index közötti összefüggés igazolt coronaria-betegek esetében.

A SYNTAX Score meghatározása során kapott értékek nem mutattak összefüggést sem a regionális, sem a lokális stiffness paraméterekkel.

5.3. Megbeszélés

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy koszorúér-betegek esetében mind az Arteriograph segítségével meghatározott regionális, mind az e-trackinggel mért lokális stiffness paraméterek szignifikánsan magasabbak az életkorban és nemben illesztett, egészséges kontroll személyekhez képest. Eredményeink arra utalnak, hogy a PWVao és PWVcar is fontos információt hordoz a károsodott artériás funkcióról ischaemiás szívbetegségben.

Vizsgálatunk másik fontos eredménye a két különböző non-invazív módszer között észlelt erős pozitív korreláció.

A CAD csoportban megfigyelt emelkedett AIX célszerv károsodást jelző szerepét már korábbi tanulmányok is igazolták. A centrális AIX független prediktora a mortalitásnak hipertóniában, végstádiumú veseelégtelenségben és percutan coronaria intervention átesett betegek esetében. A carotis intima-media vastagság és pulzushullám terjedési sebesség közötti kapcsolatot szintén többféle beteganyagban tanulmányozták már korábban.

Vizsgálataink során Doppler echo-tracking módszerrel végeztük a lokális PWVcar és AIXcar meghatározását, mely módszer alkalmas az artériák funkcionális állapotának leírására, míg az intima-media vastagság mérése önmagában erre nem képes.

Bár a lokális és regionális stiffness paraméterek között szignifikáns korreláció igazolódott, ezek a mutatók egymással nem helyettesíthetők. Ennek egyik oka az aorta és arteria carotis közötti morfológiai különbség, másrésről pedig az eddigi irodalmi adatok azt igazolják, a kemény végpontok tekintetében csak az aorta PWV-nek van prediktív szerepe.

Az általunk vizsgált koszorúér-beteg csoportban a stiffness paraméterek és a SYNTAX Score között nem volt szignifikáns kapcsolat. Eredményeinkből arra következtetünk, hogy bár az emelkedett stiffness értékek jelzik a károsodott artériás funkciót a CAD-csoportban, azonban a koszorúér-hálózatban megfigyelhető szűkület mértékéről nem adnak képet. Mindazonáltal, az artériás érfali merevség mértéke az endothelium kóros működését jelzi, így nehezen következtethetünk belőle a coronaria-betegség súlyosságára.

6. ARTÉRIÁS STIFFNESS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA ARTERIOGRAPH SEGÍTSÉGÉVEL KOSZORÚÉR- BETEGEKNÉL ÉS DIABETES MELLITUSBAN

6.1. Módszerek

6.1.1. Betegek

Vizsgálatunkba 186 koszorúér-beteget (40-84 éves; átlag életkor: 61 ± 9 év) és 186 életkorban és nemben illesztett, vérnyomás és szívfrekvencia tekintetében is egyező értékekkel bíró tünetmentes, egészséges kontroll személyt vontunk be.

152, 2-es típusú diabetes mellitus miatt kezelt betegünk (40-82 éves; átlag életkor: 61 ± 9 év) vizsgálatakor 152 életkorban és nemben illesztett, vérnyomás és szívfrekvencia tekintetében is egyező értékekkel bíró tünetmentes, egészséges személyt szolgáltatott a kontroll csoportot.

5.1.2. Statisztikai analízis

Az adatok átlag \pm szórás formában vannak feltüntetve. Páros t-próbával történt az egyes betegcsoportok összehasonlítása, $p < 0.05$ esetén tekintettük az eredményt szignifikánsnak. Többszörös regressziós analízissel vizsgáltuk az artériás stiffness paraméterek, klinikai jellemzők és a gyógyszeres kezelés közötti összefüggést. A pulzushullám terjedési sebességre és augmentatios indexre vonatkozó diszkriminációs képességet a CAD és diabeteses betegcsoportban a görbe alatti terület (ROC) meghatározásával kalkuláltuk. 1-es érték kiváló diszkriminációs erőt jelez, míg a 0.5 a diszkriminációs képesség hiányát jelenti.

6.2. Eredmények

A 3. táblázat összegzi a vizsgált betegcsoportok klinikai jellemzőit.

	Kontroll csoport (n=186)	CAD csoport (n=186)	p-érték	T2DM csoport (n=152)	p-érték
Életkor (év)	61±9	61±9		61±9	
Férfi, n (%)	138 (74)	138 (74)		112 (74)	
Testtömeg (kg)	81±15	84±15	0.050	88±16	0.020
Testmagasság (cm)	171±9	170±8	0.379	171±9	0.870
BMI (kg/m ²)	27.6±4.1	29.12±4.28	<0.05	30±4.5	<0.05
Dohányos, n (%)	12 (7)	39 (21)	0.001	18 (12)	0.010
SBP (Hgmm)	136.7±17.0	136.7±21.2	0.940	136.8±17.4	0.930
DBP (Hgmm)	81.3±10.1	81.2±13.1	0.910	81.4±11.5	0.920
MAP (Hgmm)	99.8±11.5	99.7±15.4	0.940	99.9±12.0	0.930
HR (1/min)	69.2±11.4	69.1±12.4	0.900	69.3±10.8	0.940
Hypertonia (%)	0	59	<0.001	44	<0.001
Vércukorszint (mmol/l)	5.3 (4.3-5.9)	5.6 (4.2-6.3)	0.390	6.9 (3.7-9.9)	<0.001
HbA1c (%)				7.1±1.5	
Creatinin (μmol/l)	68.3±16.5	69.3±17.5	0.077	73.8±19.5	0.035
eGFR (ml/min)	92.3±21.5	89.3±20.5	0.067	85.9±24.5	0.020
TC (mmol/l)	5.4±0.9	5.6±1.2	0.202	5.7±0.8	0.123
HDL-C (mmol/l)	1.5±0.3	1.4±0.4	0.306	1.3±0.3	0.050
LDL-C (mmol/l)	3.3±0.4	3.5±0.5	0.060	3.6±0.8	0.020
Triglyceride (mmol/l)	1.3 (0.7-1.8)	1.3 (0.8-1.9)	0.522	1.6 (0.6-2.7)	0.009
Kezelés					
BB (%)	0	76	<0.001	48	<0.001
ACEI/ARB (%)	0	74	<0.001	51	<0.001
ASA (%)	0	80	<0.001	19	<0.001
Statin (%)	0	75	<0.001	33	<0.001
CCB (%)	0	34	<0.001	13	<0.001
Nitrát (%)	0	40	<0.001	4	<0.005
Per os antidiabetikum (%)	0	0		68	

3. táblázat. A vizsgálatban részt vevő egészséges kontroll személyek, koszorúér-betegek és 2-es típusú diabetes mellitus miatt kezelt páciensek klinikai jellemzői.

Az adatok átlag ± szórás, vagy medián formában vannak feltüntetve. A szignifikancia szintek a kontroll csoporttal való összehasonlítás eredményét tükrözik. SBP: systolés vérnyomás; DBP: diastolés vérnyomás; MAP: artériás középnyomás; HR: szívfrekvencia; eGFR: becsült glomerularis filtrációs ráta; TC: összkoleszterin; HDL-C: HDL-koleszterin; LDL-C: LDL-koleszterin; BB: béta-blokkoló; ACEI: angiotenzin konvertáló enzim inhibitor; ARB: angiotenzin-receptor blokkoló; CCB: calcium-csatorna blokkoló

A kontroll csoporthoz viszonyítva a CAD csoportban jelentősen magasabb volt a PWV_{ao} és AIX_{ao} átlag értéke (4. táblázat). A T2DM csoportban a PWV_{ao} szignifikánsan emelkedettebb volt az egészséges személyek eredményeihez képest, míg az AIX_{ao} értékek tekintetében nem volt jelentős különbség. A CAD és T2DM csoport összehasonlításakor a PWV_{ao} értékében nem volt jelentős különbség ($p=0.10$), míg az AIX_{ao} jelentősen alacsonyabbnak mutatkozott a T2DM csoportban ($p<0.001$) (4. táblázat).

	Kontroll csoport (n=186)	CAD csoport (n=186)	p-érték	T2DM csoport (n=152)	p-érték
PWV _{ao} (m/s)	9.3±1.5	10.2±2.3	<0.001	9.7±1.7	<0.05
AIX _{ao} (%)	31.9±12.8	34.9±14.6	<0.05	29.3±13.0	0.10

4. táblázat. Artériás stiffness paraméterek a kontroll, koszorúér-beteg és diabetese betegcsoportban.

Az adatok átlag ± szórás formában vannak feltüntetve.

Vizsgáltuk az antihypertensív, lipid-csökkentő és antidiabetikus gyógyszeres kezelés (ACEI/ARB, BB, CCB, nitrát, statin, szulfanilurea, metformin) artériás stiffness paraméterekre gyakorolt hatását is. Az ACEI/ARB volt az egyetlen gyógyszeres csoport, mely szignifikánsan befolyásolta ezen értékeket (5. táblázat).

	PWV _{ao} r	PWV _{ao} p	AIX _{ao} r	AIX _{ao} p
Életkor	0.39	<0.001	0.26	<0.001
Szívfrekvencia	0.21	<0.001	-0.35	<0.001
SBP	0.41	<0.001	0.10	0.35
ACEI/ARB	-0.16	0.03	-0.13	0.04

5. táblázat. Többszörös regressziós analízis a PWV_{ao} és AIX_{ao} értékét befolyásoló faktorok vizsgálatára.

A korrelációs koefficiens (r) és a szignifikancia értéke csak a szignifikáns mértéket elérő esetekben van feltüntetve.

SBP: systolés vérnyomás; ACEI/ARB: angiotenzin konvertáló enzim inhibitor/angiotenzin-receptor blokkoló

A PWV_{ao} tekintetében cut-off értéknek a 10.2 m/s adódott a CAD és kontroll csoport vizsgálatakor megfelelő AUC, specificitás és szenzitivitás mellett (6. táblázat).

	CAD csoport				T2DM csoport	
	PWVao (m/s) *		AIXao (%) **		PWVao (m/s) ***	
	Érték	95 % CI	Érték	95 % CI	Érték	95 % CI
AUC	0.61	0.54-0.67	0.57	0.51-0.62	0.57	0.52-0.61
Szenzitivitás	0.66	0.55-0.72	0.58	0.50-0.66	0.62	0.52-0.7
Specifititás	0.57	0.51-0.66	0.58	0.52-0.68	0.55	0.51-0.61
Pozitív prediktív érték	0.65	0.56-0.72	0.63	0.56-0.69	0.63	0.54-0.70
Negatív prediktív érték	0.6	0.53-0.68	0.61	0.55-0.67	0.57	0.51-0.65
Relatív rizikó	1.53	1.2-1.79	1.48	1.21-1.89	1.43	1.1-1.71
Esélyhányados	2.30	1.4-3.34	2.3	1.49-3.54	2.10	1.35-3.02

6. táblázat. Artériás stiffness paraméterek cut-off értékeinek specifitása és szenzitivitása a koszorúér-beteg és kontroll csoport vizsgálatokor

CI: konfidencia intervallum

* PWVao cut-off értéke: 10.20 m/s

** AIXao cut-off értéke: 33.23 %

*** PWVao cut-off értéke: 10.21 m/s

Ha csak azon koszorúér-beteget vizsgáltuk, akik nem részesültek ACEI/ARB kezelésben, a szenzitivitás és specifititás szignifikánsan javult (7.táblázat).

	PWVao (m/s) *		AIXao (%) **	
	Érték	95 % CI	Érték	95 % CI
AUC	0.66	0.56-0.77	0.60	0.51-0.70
Szenzitivitás	0.69	0.58-0.74	0.61	0.54-0.7
Specifititás	0.61	0.54-0.69	0.61	0.54-0.7

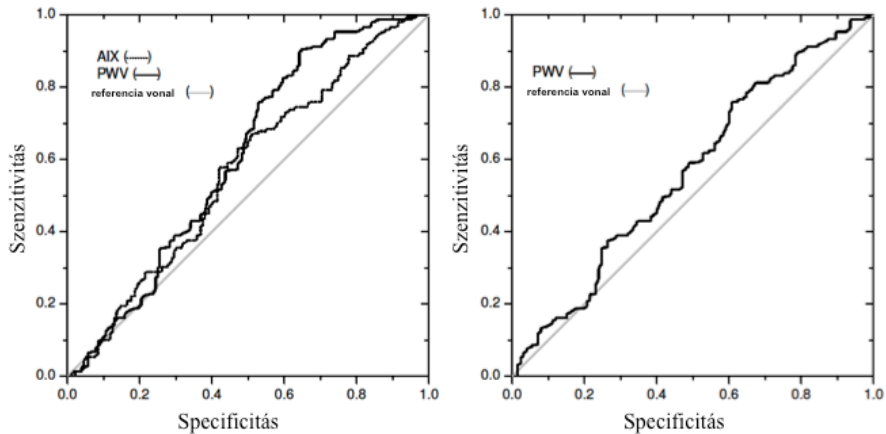
7. táblázat. Artériás stiffness paraméterek cut-off értékeinek specifitása és szenzitivitása ACEI/ARB kezelésben nem részesülő koszorúér-betegek esetében

CI: konfidencia intervallum

* PWVao cut-off értéke: 10.20 m/s

** AIXao cut-off értéke: 33.23 %

A T2DM vs. kontroll csoport vizsgálatokor a PWVao cut-off értékeként meghatározott 10.2 m/s-os érték megfelelő specifitással és szenzitivitással bír (7.ábra).



7. ábra.

A PWV_{ao} és AIX_{ao} értékekre vonatkoztatott ROC-görbe a koszorúér-beteg és az életkorban, nemben, vérnyomás-értékekben és szívfrekvencia tekintetében illesztett kontroll csoport vizsgálatokor, valamint a diabetezes és egészséges kontroll csoport összehasonlításokor.

6.3. Megbeszélés

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél jelentősen magasabb az aorta pulzushullám terjedési sebesség és augmentatio index az életkorban és nemben illesztett, vérnyomás és szívfrekvencia tekintetében is egyező értékekkel bíró kontroll személyekhez képest, mely jelzi a coronaria-betegségben megfigyelhető károsodott artériás funkciót. Weber és mtsai hasonlóan erős összefüggést találtak az AIX_{ao} emelkedett volta és a coronarographiával kimutatható CAD között. A coronaria atherosclerosis és PWV_{ao} közötti kapcsolatot Kullo munkacsoportja vizsgálta a coronaria CT során meghatározott calcium score és a c-f PWV segítségével a saját beteganyagunkéhoz hasonló átlag életkorú betegpopuláción.

Vizsgálatunk másik fontos eredménye, hogy kimutattuk, 2-es típusú diabetes mellitusban a PWV_{ao} hasonlóan emelkedett, mint a koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél, míg diabetezes betegeinknél az AIX_{ao} szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a CAD csoportban. Az egyes betegcsoportok életkor, nem, vérnyomás és szívfrekvencia alapján történő illesztése következtében ezen faktorok artériás stiffnesst befolyásoló hatása kiküszöbölhető. Figyelembe véve, hogy az emelkedett PWV_{ao} a magasabb cardiovascularis rizikó jele, a diabetezes csoportban megfigyelhető kóros aorta pulzushullám terjedési sebesség utalhat arra, hogy a T2DM már önmagában is oly mértékű szív-érrendszeri kockázatot jelent, mint az ischaemiás szívbetegség. A CAD-csoporttal összehasonlítva a diabetezes betegeknél megfigyelhető alacsonyabb AIX_{ao} legfőbb oka a cukorbetegségben gyakran megfigyelhető hyperinzulinaemia által okozott sympatikus tónusfokozódás. A gyógyszeres terápia AIX csökkentő ereje szintén nem kizárható; jól ismert az ACEI/ARB csoport, statinok, CCB-k, vazodilatátorok és BB-k PWV_{ao}-ra és AIX-ao-ra kifejtett hatása. Eredményeink alapján az ACEI/ARB csoport szignifikánsan befolyásolja az artériás stiffness paramétereket.

Az ROC analízis alapján koszorúér-betegeink esetén 10.2 m/s-os cut-off érték rendelkezik a klinikai gyakorlat szempontjából is megfelelő specificitással és szenzitivitással, mely megegyezik a carotis-femorális PWV-re vonatkozó ajánlás által meghatározott értékkel.

7. MEGBESZÉLÉS

7.1. Az Arteriograph invazív validációja

A módszerek, melyeket eddig használtak az artériás érfali merevséget leíró paraméterek meghatározására, bonyolultságuk folytán nem váltak a mindennapos klinikai gyakorlat részévé. Az Arteriograph viszont gyakorlatilag egy vérnyomásmérés ideje alatt és annak egyszerűségével ad képet az artériás stiffnessről. Vizsgálataink során kimutattuk, az oscillometriás módszer az applanációs tonometria feletti hatékonysággal méri a centralis systolés vérnyomást.

Fontos eredményünk, hogy az Arteriograph által meghatározott aorta pulzushullám terjedési sebesség gyakorlatilag megegyezik az invazív úton mért PWV_{ao}-gel. A két módszer közötti nagymértékű egyezés következtében lehetőségünk van arra, hogy becsljük a pulzushullám visszaverődési helyét is, mely kutatásaink alapján nagy valószínűséggel a bifurcatio aortae területén van.

7.2. Az aortán és arteria carotison mért stiffness paraméterek összehasonlítása igazolt koszorúér-betegeknél

Igazoltuk, hogy egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva koszorúér-betegeknél mind az Arteriograph segítségével meghatározott regionalis, mind az echo-tracking módszerrel mért lokális artériás stiffness paraméterek kórosan emelkedettek.

Kimutattuk, hogy szignifikáns pozitív korreláció áll fenn az arteria brachialison és arteria carotison mért, érfali merevséget leíró adatok között. Az echo-tracking segítségével pedig – a carotis IMT során meghatározott pusztán strukturális információn túl – az ér funkcionális állapotáról is képet kapunk.

Nem találtunk összefüggést a stiffness paraméterek és a coronaria SYNTAX Score értékei között, mely azt sugallja, a PWV és AIX emelkedett volta nem jelzi a coronaria-betegség súlyosságát.

7.3. Artériás stiffness paraméterek vizsgálata Arteriograph segítségével koszorúér-betegeknél és diabetes mellitusban

Az irodalmi adatokkal egyezően, a CAD csoportban szignifikánsan magasabb PWV_{ao} és AIX_{ao} értékeket mértünk az életkorban és nemből illesztett, vérnyomás és szívfrekvencia tekintetében is egyező egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva. Fontos eredményünk, hogy diabeteses betegeinknél a CAD-csoportban mérthez képest hasonlóan emelkedett aorta pulzushullám terjedési sebességet detektáltunk, mely jelzi az erre a betegcsoportra is jellemző magasabb cardiovascularis rizikót. A ROC analízis alapján megállapított aorta pulzushullám terjedési sebességre vonatkozó 10.2 m/s-os cut-off érték megfelelő szenzitivitással és specificitással jól közelíti a carotis-femoralis PWV-re vonatkozó legújabb ajánlást.

8. KONKLÚZIÓ

Vizsgálataink során igazoltuk, hogy az Arteriograph által non-invazív módon meghatározott paraméterek (augmentatio index, pulzushullám terjedési sebesség, centralis systolés vérnyomás) jól közelítik az invazív módszerrel mért értékeket, a PWV_{ao} pedig jó egyezést mutat a valódi, katéteres úton az aortában mérhető pulzushullám terjedési sebességgel.

Szignifikáns korrelációt találtunk az Arteriograph segítségével meghatározott regionális és az echo-tracking módszerével számított lokális stiffness paraméterek között.

Bemutattuk, hogy 2-es típusú diabetes mellitusban az aorta pulzushullám terjedési sebesség hasonló mértékben emelkedett, mint igazolt koszorúér-betegeknél, mely jelzi az előbbi betegcsoportnál is megfigyelhető magasabb cardiovascularis rizikót és korai érfali károsodást. Az Arteriograph által mért PWV_{ao} esetén meghatározott cut-off érték jól közelíti a c-f PWV-re vonatkozó ajánlást. Jelen tanulmányunkban ugyanakkor azt láttuk, hogy az AIX_{ao} szerepe 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nem jelentős.

Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy az artériás funkció és artériás stiffness paraméterek mérésének egyértelműen van létjogosultsága a mindennapi klinikai gyakorlatban igazolt koszorúér-betegeknél és 2-es típusú diabetes mellitus miatt kezelt pácienseknél éppúgy, mint tünetmentes egyének ischaemiás szívbetegség irányába történő szűrővizsgálata során.

9. ÚJ EREDMÉNYEK

1. Validáltuk az Arteriographot, mely oscillometriás elv alapján, non-invazív módon végzi az artériás stiffness paraméterek meghatározását.
2. Nagy létszámú beteganyagon igazoltuk, hogy az Arteriograph által non-invazív módon mért stiffness paraméterek jól közelítik az invazív úton, szívkatóterezés során meghatározott értékeket.
3. Bemutattuk, hogy az oscillometriás elv alapján mért aorta pulzushullám terjedési sebesség jól egyezik az invazív módon rögzített PWVao-val.
4. Szoros összefüggést találtunk az Arteriograph által meghatározott regionalis és az echo-tracking módszerrel detektált lokális stiffness paraméterek között.
5. Vizsgálataink alapján nincs szignifikáns korreláció a stiffness paraméterek és a SYNTAX Score között, mely alapján arra következtethetünk, hogy az érfali merevséget leíró értékek nem adnak információt a koszorúerekben kialakult érfali károsodás mértékéről és kiterjedéséről.
6. Arteriograph segítségével igazoltuk, hogy mind koszorúér-betegségben, mind diabetes mellitusban jelentősen emelkedett a pulzushullám terjedési sebesség.
7. Meghatároztuk a PWVao cut-off értékét, mely hasonló a carotis-femoralis PWV-re vonatkozó cut-off értékhez.

10. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

Eredeti közlemények impakt faktora: **23.446**

10.1. Tézissel összefüggő eredeti közlemények

Zsófia Lenkey, Miklós Illyés, Renáta Böcskei, Róbert Husznai, Zsolt Sárszegi, Zsófia Meiszterics, Ferenc Tamás Molnár, Gábor Hild, Attila Cziráki and Balázs Gaszner. Comparison of arterial stiffness parameters in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus using Arteriograph. **Physiol Res.** 2014; 63:429-37. **IF: 1.487**

B. Gaszner, Zs. Lenkey, M. Illyés, Zs. Sárszegi, I.G. Horváth, B. Magyar, F. Molnar, A. Cziráki. Comparison of aortic and carotid arterial stiffness parameters in patients with verified coronary artery disease. **Clin Cardiol.** 2012; 35:26-31. **IF: 1.834**

Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Zs, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziraki A. Invasive Validation of Arteriograph – a New Oscillometric Device For Measuring Augmentation Index, Central and Brachial Blood Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity Simultaneously. **J Hypertens.** 2010; 28:2068-75. **IF: 3.98**

Ratgéber L, Lenkey Zs, Németh Á, Hidvégi E, Husznai R, Verzár Zs, Illyés M, Bódis J, Cziráki A. The effect of physical exercise on arterial stiffness parameters in young sportsmen. **Acta Cardiologica** 2015; 70(1):59-65 **IF: 0.561**

10.2. Tézissel összefüggő levelek

Horvath IG, Lenkey Z, Cziraki A. Validation of the Arteriograph working principle: questions still remain. **J Hypertens.** 2011; 29:620. **IF: 4.021**

Horvath, Ivan G.; Lenkey, Zsófia; Cziráki, Attila: Reply to the letter of B. Trachet et al. **J Hypertens** 2011; 29:1663-1664. **IF : 4.021**

10.3. Tézissel nem összefüggő eredeti közlemények

Aradi D, Vorobcsuk A, Lenkey Zs, Horváth IG, Komócsi A. Low platelet disaggregation predicts poor response to 150 mg clopidogrel in patients with elevated platelet reactivity. **Platelets.** 2010; 21:1-10. **IF: 2.117**

Ajtay Zénó, Cziráki Attila, Németh Ádám, Lenkey Zsófia, Horváth Iván, Szabados Sándor. Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) változása koronáriabetegekben revaszkularizáció során. **Gyermekgyógyászat** 2010; 61. évfolyam 6. szám

Attila Cziráki, Zénó Ajtay, Ádám Németh, Zsófia Lenkey, Endre Sulyok, Sándor Szabados, Nasri Alotti, Jens Martens-Lobenhoffer, Csaba Szabó, Stefanie M. Bode-Böger. Effects of coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass on plasma levels of asymmetric dimethylarginine. **Coronary Artery Disease** 2011; 22:245-52. **IF: 1.237**

Erzsebet Hidvegi, Miklos Illyes, Bela Benczur, Renata M Bocskei, Ratgeber Laszlo, Zsófia Lenkey, Ferenc T Molnar, Attila Cziraki. Reference Values of Aortic Pulse Wave Velocity in a Large Healthy Population aged between 3 and 18 Years. **J Hypertens** 2012; 30:2314-21. **IF: 3.806**

Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költö G, Czirják L. The impact of cardio-pulmonary manifestations on the mortality of systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Rheumatology** 2012; 51:1027-1036. **IF: 4.212**

Ádám Németh, László Hejjel, Zénó Ajtay, Lóránd Kellényi, Andor Solymos, Imre Bártfai, Norbert Kovács, Zsófia Lenkey, Attila Cziráki, Sándor Szabados. The assessment of neural injury following open heart surgery by physiological tremor analysis. **Archives of Medical Sci** 2013; 9:40-6. **IF: 1.89**

Hidvégi EV, Illyés M, Molnár TF, Böcskei MR, Benczúr B, Lenkey Zs, Cziráki A. Az aorta pulzushullámterjedési sebesség referencia értékei nagy egészséges 3-18 éves korú populációban. **Gyermekgyógyászat** 2014; 64:287-291.

Varga-Szemes A, Simor T, Lenkey Z, van der Geest RJ, Kirschner R, Toth L, Brott BC, Elgavish A, Elgavish GA. Infarct density distribution by MRI in the porcine model of acute and chronic myocardial infarction as a potential method transferable to the clinic. **International Journal of Cardiovascular Imaging** 2014; 30:937-948. **IF: 2.322**

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani mentoraimnak, Cziráki Attila Professor Úrnak és Gaszner Balázs Tanár Úrnak, akik mindvégig támogattak PhD tanulmányaim során.

Köszönettel tartozom Dr. Illyés Miklósnak, aki megismertetett az Arteriograph módszerével és útmutatást adott a tudományos közlemények megírása során.

Köszönetet szeretnék mondani Ajtay Zénó Főorvos Úrnak. TDK-s éveim alatt mentorként Ő ismertette és szerettette meg velem a kardiológiát és a kardiológiai témájú kutatást.

Hálámat szeretném kifejezni a Szívgyógyászati Klinika vezetőjének, Szabados Sándor Professor Úrnak, aki lehetővé tette, hogy a klinikai munka mellett a tudományos kutatásban is részt vehessek.

Köszönettel tartozom Horváth Iván Tanár Úrnak és a Szívgyógyászati Klinika Hemodinamikai Labor munkatársainak az Arteriograph invazív validációs vizsgálatainak elvégzéséért.

Szeretnék köszönetet mondani az útmutatásokért Róth Erzsébet Professor Asszonynak és Koller Ákos Professor Úrnak.

Köszönet illeti a Szívgyógyászati Klinikán dolgozó kollégáimat.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönetet szeretnék mondani családomnak a támogatásukért.