Az érfalrugalmasság mérése egészséges és vesetranszplantált gyermekeknél – Pulzushullám terjedési sebesség gyermekkori normál értékeinek meghatározása

Doktori értekezés

Dr. Csepreká l Orsolya

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Reusz György MTA doktora egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr Wágner László PhD egyetemi adjunktus
Dr Csiky Botond PhD egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rosivall László MTA doktora egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. med habil Kiss István PhD egyetemi tanár
Dr. med habil Szabó László PhD egyetemi tanár

Budapest
2011

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke **4**

I. Bevezetés **8**

1. Előszó 8

2. Az artériás rendszer komplex fiziológiája és patofiziológiája 11

2.1. Fiziológia 13

2.1.1. Aorta bemeneti impedancia, mint modell 13

2.1.2. Elaszticitás 14

2.1.3. Az artériás rendszer funkciója 15

2.1.4. Hogyan mérjük az érfali tágulékonyságot? 18

2.1.5. Hogyan mérjük az endotél funkciót? 23

2.2. Patofiziológia 25

2.2.1. A hemodinamikai elmélet 26

2.2.2. A metabolikus/gyulladásos elmélet 27

2.3. Az érfalrugalmasságot befolyásoló hemodinamikai és metabolikus tényezők 28

2.3.1 Öregedés – „a gyermek nem kis felnőtt” 28

2.3.2. Vérnyomás 30

2.3.3. Nem 32

2.3.4. Egyéb kórélettani állapotok 32

2.3.5. Az érfalrugalmasság és a krónikus veseelégtelenség, mint modell 35

3. Rizikó stratifikáció 39

4. Az érfalrugalmasság mérése non-invazív módon 41

4.1. A lokális stiffness mérésről 45

4.2. Szisztémás érfalrugalmasság 47

4.2.1. A pulzushullám-elemzés (PWA) 47

4.2.2. ABPM adataiból származtatott mutatók rövid összegzése 51

4.3. Regionális pulzushullámterjedési sebesség (Pulse Wave Velocity, PWV) mérések 54

4.3.1. A mérés elméleti háttere 54

4.3.2. Az invazív validáció mint első lépés 56

4.3.3. A mérés eszközei 57

4.3.4. A rendelkezésre álló mérési módszerek összehasonlítása 61

4.4. Néhány gondolat az endotél funkció és az érfali struktúra non invazív mérési lehetőségéről. 64

4.4.1. Intima-media vastagság (Intima-media thickness, IMT) – a célszervkárosodás markere 64
4.4.2. Áramlás mediálta vasodilatatio (FMD) 66
4.4.3. CAC mérése. 66
4.5. Az eszközválasztás problematikája gyermekkorban 67
5. Az arany standard PWV-ről bővebben 69
5.1. cPP, AIx és PWV 69
5.2. Normál értékek hiánya gyermekpopulációban 75
6. Megelőzhető, illetve visszafordítható e az érfalrugalmasság csökkenése? 79
II. Célkitűzés 81
III. Módszerek 82
1. A vizsgált populáció 82
1.1. A testmagasság meghatározó szerepének vizsgálatánál bevont populáció 82
1.2. Gyermekkori normál értékek meghatározása, percentilisek 86
1.3. Összehasonlító elemzés 86
2. Mérés menete 87
2.1. A testmagasság meghatározó szerepének vizsgálata 88
2.2. Gyermekkori normálértékek meghatározása, percentilisek 89
2.3. Összehasonlító elemzés 91
3. Statisztikai módszerek 93
IV. Eredmények 95
1.Testmagasság meghatározó szerepének vizsgálata 95
2. Gyermekkori normál értékek meghatározása 96
3. Összehasonlító elemzés 103
V. Megbeszélés 109
1. Diszkusszió 109
2. A vizsgálat gyenge pontjai 114
3. Előretekintés 114
VI. Következtetések - Új megállapítások 115
VII. Összefoglalás 116
VIII. Irodalomjegyzék 118
IX. Saját publikációk jegyzéke 145
X. Köszönetnyilvánítás 147

Rövidítések jegyzéke

A	Terület, felszín
abPWV	Artéria brachialis pulzushullám terjedési sebesség
Ac	Artéria carotis
ACC	Artéria carotis communis
ACE	Angiotenzin konvertáló enzim
ADMA	Aszimmetrikus dimetil arginin
afPWV	Artéria femoralis pulzushullám terjedési sebesség
AGE	Advanced glycation end product – járulékos glikációs végtermék
AHT	Antihipertenzív szer
AI	Augmentációs index
Ao	Aorta
ARB	Angiotenzin receptor blokkoló
arPWV	Artéria radiális pulzushullám terjedési sebesség
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
Ast	Arterial stiffness – artéria érfalmerevség
BA	Artéria brachialis
BMI	Body mass index – testtömeg index
C	Complience - tágulékonyság
C1	Nagyér complience
C2	Kisér complience
CAB	Ca-csatorna blokkoló
CAC	Coronary Artery Calcification score – koronária kalcfikációs pontérték
CAFE	Conduit Artery Function Evaluation Trial
CaO	Aorta complience – Aorta tágulékonyság
CCA	Common Carotid Artery - Artéria carotis communis
CFA	Common Femoral Artery - Artéria femorális
CKD	Chronic Kidney Disease – Krónikus vesebetegség
CO	Cardiac Output – lökettérfogat
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease - krónikus obstruktív tüdőbetegség
CPP	Central Pulse Pressure - centrális pulzusnyomás

cPWV	centrális Pulzushullám Terjedési Sebesség
CRP	C reaktív protein
CVD	Cardiovascular Disease - kardiovaszkuláris betegség
D	Disztenzibilitás
d	Érátmérő
DBP	Diastolic Blood Pressure - disztolés vérnyomás
Di	Disztenzibilitási koefficiens
DM II.	II. típusú diabetesz mellitusz
DT	Dialízis ideje
E_{inc}	Elasztikus - Young - modulus ("incremental elastic modulus")
EKG	Elektrokardiogram
eNOS	Endoteliális Nitrogén Monoxid Szintetáz
ESH	European Society of Hypertension – Európai Hypertonia Társaság
ESRD	End Stage Renal Disease - végstádiumú veseelégtelenség
f	Áramlási sebesség
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23 - fibroblaszt növekedési faktor 23
FH	Familiáris Hiperkoleszterinémia
FMD	Flow Mediated Dilation - áramlásmediálta vazodilatáció
HD	Hemodialízis
Hgb	Hemoglobin
HPL	Hiperlipidémia
HT	Hipertónia
ICAM	Adhéziós molekula
IL6	Interleukin 6
IMT	Intima-Media Thickness – Intima-media vastagság
KV	Kardiovaszkuláris
L	Érfalvastagság
L	Variációs koefficiens
l	Érfalvastagság
LA	Left atrium - bal pitvar
L-corr	Távolság – korrigált
L-m	Távolság - gyártó által javasolt

LV	Left ventriculus - bal kamra
LVET	Left ventricular ejection time - bal kamra ürülési ideje
LVMI	Left ventricular mass index - bal kamrai izomtömeg index
L-w	Távolság - Weber és mtsai által
M	Median
MAP	Mean arterial pressure - artériás középnyomás
MBP	Mean blood pressure - artériás középnyomás
MDBP	Mean diastolic blood pressure - átlagos disztolés vérnyomás
MMP	Mátrix metalloproteináz
MS	Metabolikus szindróma
MSBP	Mean systolic blood pressure - átlagos szisztolés vérnyomás
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
OHT	Orthotopic heart transplantation
P_1-P_2	Nyomáskülönbség
PP	Pulse pressure – pulzusnyomás
PPP	Peripheral pulse pressure - perifériás pulzusnyomás
PTT	Pulse transit time - pulzus tranzit idő
PVR	Peripheral vascular resistance - perifériás érellenállás
PWA	Pulse wave analysis - pulzus hullám analízis
PWV	Pulzushullám terjedési sebesség
PWV LMS $_{\text{magasság}}$	Pulzushullám terjedési sebesség magasság szerint normalizált LMS szerinti Z score
PWV LMS $_{\text{kor}}$	Pulzushullám terjedési sebesség kor szerint normalizált LMS szerinti Z score
PWV Z	Pulzushullám terjedési sebesség aritmetikai Z score
Q	Áramlás
R^4	Ér sugár 4. hatványa
RA	Right atrium - jobb pitvar
RA	Artéria radialis
RAAS	Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
REASON	Preterax in Regression of Arterial Stiffness
RV	Right ventriculus - jobb kamra

RW	Reflected wave - visszavert hullám
S	"skewness" – torzítás
s	Út
SBP	Systolic blood pressure - szisztolés vérnyomás
SI	Stiffness index
ß	Stiffness index
TOD	Target Organ Demage - célszerv károsodás
Tr	Time of Reflection - hullámvisszaverődés ideje (TSH)
Tx	Transzplantáció, transzplantált
V	Kezdeti térfogat
VSMC	Vascular smooth muscle cell – simaizomsejt
η	Viszkozitás
ΔP	Falfeszülés mértéke - "strain"
ΔV	Térfogatváltozás

I. Bevezetés

I/1. Előszó

Napjainkban a rohamosan fejlődő technikai háttér egyre nagyobb teret enged a kardiovaszkuláris (KV) kórképek felismerésére, követésére. Klinikai munkánk során a cél nemcsak a betegségek kezelése, hanem egyre inkább törekszünk azok megelőzésére, szűrésére. Alapvető feladatnak tekintjük a szubklinikai szervkárosodás stádiumában azonosítani a veszélyeztetett populációt. Célcsoport kell legyen a gyermekgyógyászati szféra, ahol a primer prevenció kiemelt jelentőségű. A vérnyomás non invazív mérése után az elmúlt évtizedekben reflektorfénybe került az érrendszer strukturális és funkcionális paramétereinek vizsgálata, nem invazív eszközök fejlesztése. Alapvető célunk a prediktív értékkel bíró, elsősorban az érfalrugalmasság jellemzésére alkalmas paraméterek pontos jellemzése, megbízható mérése, és a klinikai gyakorlatba történő bevezetése.

Az érfal rugalmasságát, tágulási képességét strukturális és hemodinamikai tényezők egyensúlya tartja fenn. Ha az egyensúly az öregedés folyamata, vagy egyéb kórállapotok - az atero- és arterioszklerózis előrehaladtával (hipertónia - HT, diabetesz mellitusz - DM, gyermekkori örökletes kötőszöveti eltérések, vagy érrendszeri megbetegedések – Marfan szindróma, coarctatio aortae, Kawasaki betegség), illetve önmagában a felnőttkori KV események kialakulására hajlamosító tradicionális és nem tradicionális rizikótényezők jelenléte miatt megbomlik, az erek rugalmassága csökken. Hosszú távon a szív utóterhelésének növekedésén keresztül ez a szív-érrendszeri események számát növeli, fokozza a morbiditást és mortalitást.

A célszervkárosodás preklinikai stádiumban történő felismerése alapvető fontosságú a későbbi fatális események megelőzésében. Az érfalrugalmasság fogalmát már az 1980-as években jól ismerték. A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) kiváló paraméter a csökkent érfali tágulékonyság jellemzésére. Önálló előrejelzője a KV mortalitásnak és morbiditásnak, melyet követéses vizsgálatok igazolnak. 2007 óta az Európai Hipertónia Társaság (European Society of Hypertension - ESH) protokolljában is szerepel a PWV non- invazív módon történő meghatározása, mint a rizikó stratifikáció szerves része.

Az érfalrugalmasságot felnőtt- és gyermekkorban hasonló tényezők határozzák meg. Ezek az életkor, a vérnyomás paraméterek, a szívfrekvencia, és egyéb ismert rizikótényezők. Gyermekkorban azonban tovább színezi a képet az anatómiai viszonyok folyamatos változása, azaz a növekedés folyamata.

A krónikus veseelégtelenség (CKD – chronic kidney disease) az érfalrugalmasság csökkenés, így az atero- és arterioszklerózis progressziójának kitűnő modellje. A kialakuló „urémiás milieu", a megváltozott belső környezet, a hormonháztartás, a kalcium-foszfát anyagcsere zavara, a renalis osteodysthrophia (ROD), a megváltozott lipid-, szénhidrát- és fehérjeanyagcsere következtében a gyermekek a növekedésben elmaradnak, eltérő növekedési sebesség-görbét követnek a fejlődésük során. Csakúgy, mint a csontsűrűség, vagy a vérnyomás normálértékek meghatározásánál, ez esetben sem kezelhetjük a gyermekeket „kis felnőttként", hanem tanulmányozni szükséges az érfalrugalmasságot meghatározó paramétereket. Tapasztalataink birtokában hosszú távú cél kell, hogy legyen egészséges referencia értékek kialakítása, amelyek akár longitudinális vizsgálatok alapjaként a PWV prediktív értékének vizsgálatára is lehetőséget adhatnak, illetve megbízható eszközt teremthetnének a primer és szekunder prevenciós eljárások hatásának felmérésére.

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján gondozott veseelégtelenségben szenvedő hemodializált (HD) és vesetranszplantáción (TX) átesett gyermekek KV rizikófelmérése volt a vizsgálataink alapvető célja. A PWV-t mértük az applanatios tonometria elvén működő, 2004-ben forgalomba helyezett, olasz fejlesztésű PulsePen készülékkel. Kezdetben kontroll csoportként egészséges gyermekek kisszámú csoportját mértük. Később azonban világossá vált, hogy nem hagyható figyelmen kívül a fent felsorolt számos klinikai tényező, így nagy esetszám mellett PWV referencia értékek mérését tűztük ki célul. Ennek fényében hat hazai általános iskola és gimnázium mellett nemzetközi adatokkal egészült ki az adatbázis, és közös célunk volt nemzetközi referencia értékek kialakítása, publikációja, mely 2010 nyarán végül megvalósult.

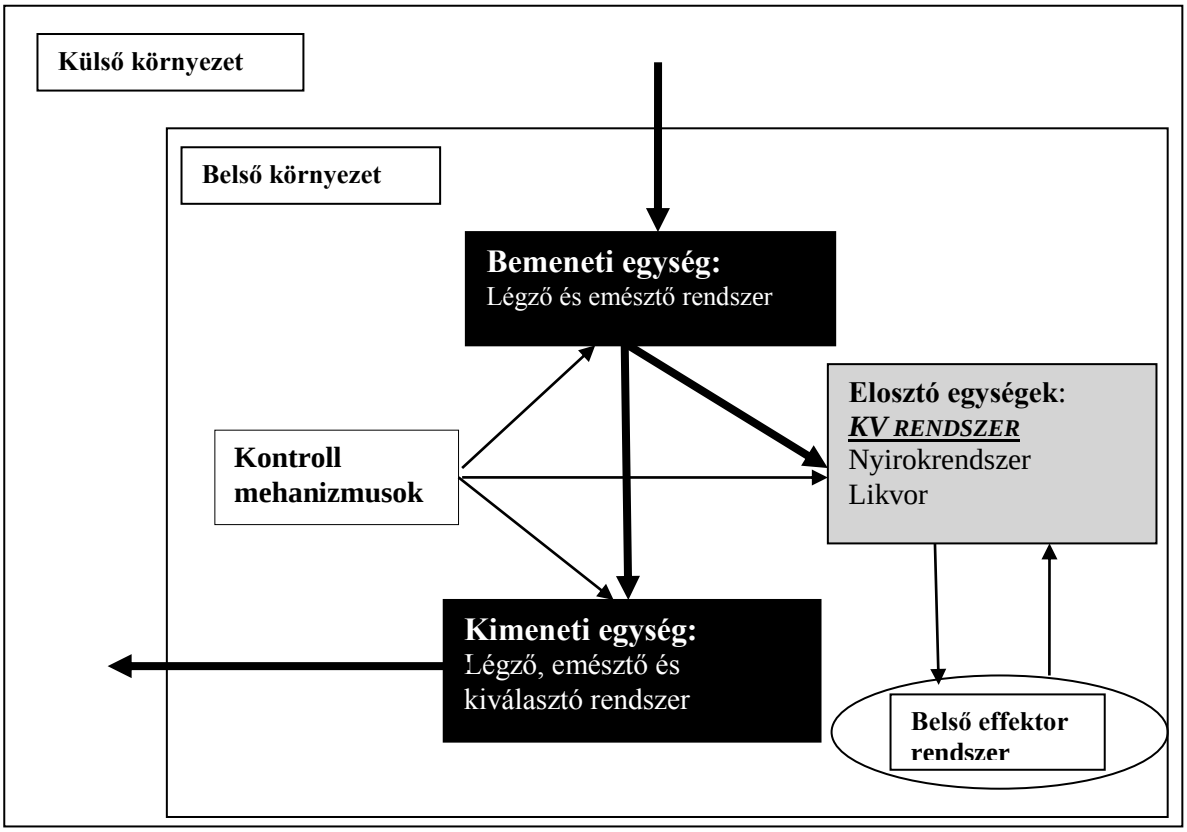
Ezzel párhuzamosan Magyarországon és Európa számos országában végeztek adatgyűjtést egy esetleges gyermek adatbázis kialakítása céljából. A forgalomban lévő számos - nem mellesleg eltérő elven - működő készülékkel mért adatok összehasonlíthatóságának vizsgálata szintén fontos feladat, így következő célunk volt a három leggyakrabban alkalmazott készülék – PulsePen (DiaTechne Inc. Milánó,

Olaszország), a Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Ausztrália), és a Vicorder (Skidmore Medical, Bristol, UK) keresztvalidációja.

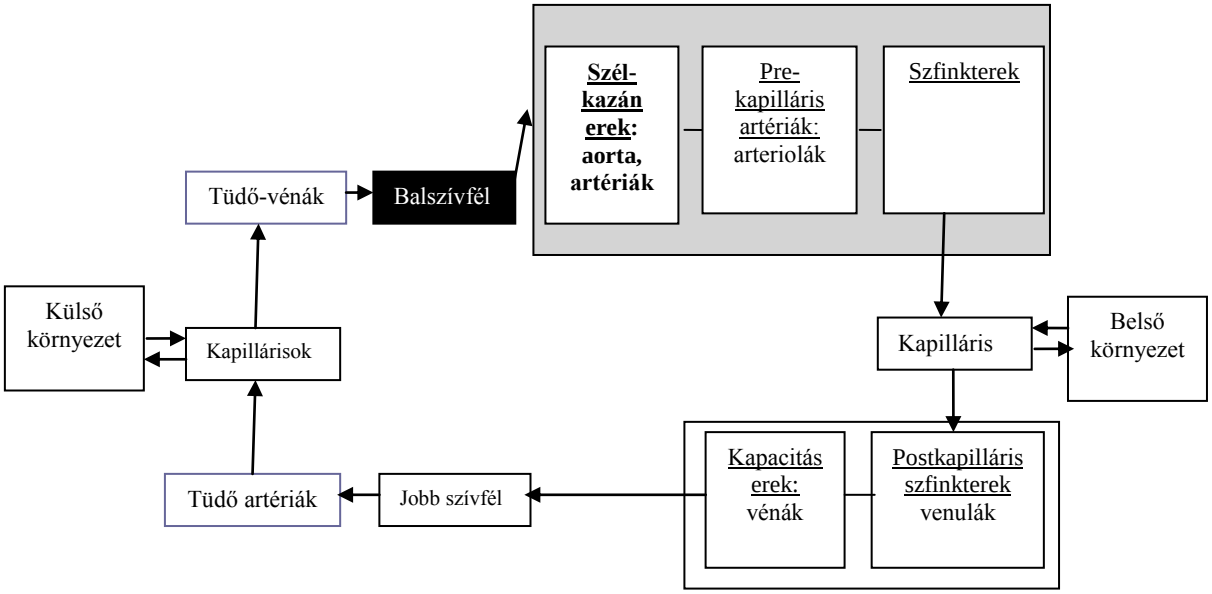
Prof. Dr. Reusz György témavezetésével, Dr. Kis Éva PhD hallgató társammal együtt, az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán dolgozó kollégák szíves segítségével és támogatásával 2006-ban kezdtük méréseinket vesetranszplantáción átesett, valamint krónikus veseelégtelen, hemodializált, majd Budapest számos oktatási alapintézményében tanuló egészséges gyermek körében.

I/2. Az artériás rendszer komplex fiziológiája és patofiziológiája

A KV rendszer, mint a szervezet alimentációs rendszere sorosan (artériák és vénák) és párhuzamosan (szervek) kapcsolt elemek segítségével a szöveteket azok pillanatnyi igényének megfelelő mennyiségű vérrel látják el életünk minden percében. **(Ábra 1. a és b.)** A szabályozó rendszer funkcionális és strukturális működésbeli egyensúlyt tart fenn.



Ábra 1.a. A szervezet alimentációs rendszerének elemei (1)



Ábra 1. b. A szervezet érrendszerének sorosan kapcsolt elemei. A szélkazánerek közvetlenül a bal kamrai lökettérfogatot továbbítják a prekapilláris szfinktereken keresztül a szervek felé. (2)

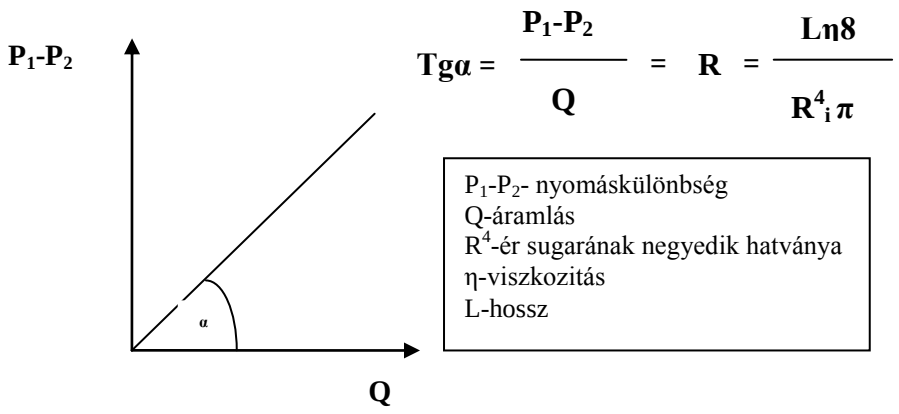
Az artéria falának rugalmassága befolyásolja az érben uralkodó nyomást, a bal kamrai ejekció során a szív által végzett munka nagyságát, az aorta feszülő volumenének mértékét, a lökettérfogatot továbbító képességét. A nyomás az artériás középnyomás (MBP- mean blood pressure) körüli oszcillációval jellemezhető, melynek minimuma a diasztolés (DBP – diastolic blood pressure), maximuma a szisztolés vérnyomás (SBP – systolic blood pressure) értéke. Az oszcilláció mértéke, amplitúdója, maga a pulzusnyomás (PP – pulse pressure), amelyet a szívciklusok során a szív munkája generál. Az aorta bemeneti áramlása az aorta bemeneti impedanciájával jellemezhető, melyet a bal kamrai ejekcióval szembehelyezkedő tényezők határoznak meg: perifériás érellenállás (PVR – periferal vascular resistance), az erek viszkoelasztikus tulajdonságai, a nagyartériák mérete, a nyomásváltozás által generált nyomáshullám perifériáról történő visszaverődésének mértéke és ideje.

I/2.1. Fiziológia

I/2.1.1. Aorta bemeneti impedancia, mint modell

Egy korábbi elmélet szerint az artériás középnyomás (MAP-mean arterial pressure) a bal kamra utóterhelését jellemzi, a KV megbetegedések előrejelzője. Alapgondolata: MBP = kamrai lökettérfogat (CO-cardiac output) x PVR

Az állandó nyomáson történő, folyamatos véráramlást az egyes szívciklusok alatt a perifériás erek ellenállása szabályozza. Fő meghatározó tényezője a vazomotor tónus, az arteriolák áramlása, és a vér viszkozitása. **(Ábra 2.)**



Ábra 2. Az áramlási ellenállást meghatározó tényezők (3)

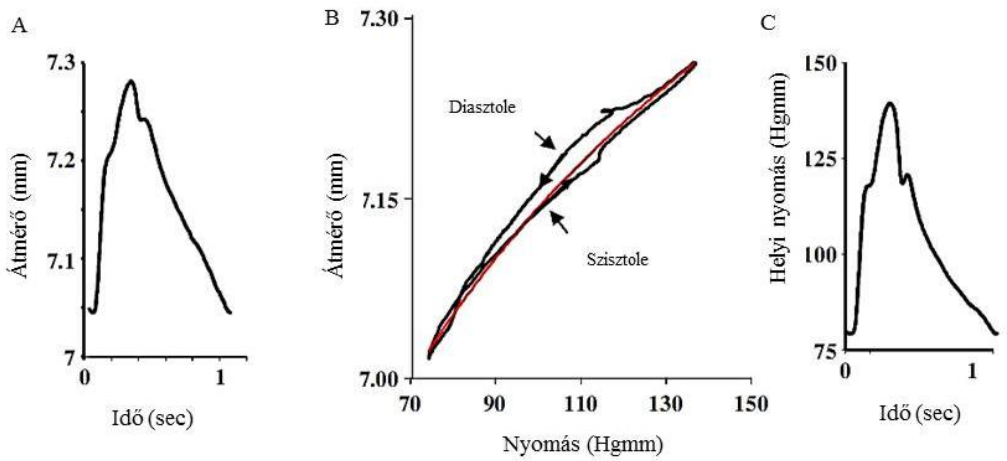
A Hagen-Poiseuille törvény értelmében $R=\Delta P/Q$ és R egyenesen arányos a vér viszkozitásával (η) és az ér hosszával (L), de az ér sugarának negyedik hatványával (R^4) fordított arányban áll. Q az áramlás, mely az erekben időegység alatt elmozdított vértérfogattal egyenlő. Az összefüggés csak a lineáris áramlási rendszerekben érvényes. Ha az áramlás turbulenssé válik, akkor az áramlási ellenállás exponenciálisan emelkedik. Különösen nagy jelentősége van ennek például ateroszklerózisban, amikor a plakkok a lineáris áramlást akadályozzák.

Ez a modell azonban számos hátránnyal rendelkezik. Az első, hogy a nyomást és a véráramlást időben állandónak tekinti; a másik, hogy nem veszi számításban azokat a közvetlen faktorokat, amik a bal kamrai ejekciót ezen felül befolyásolják. Miután a kamra lökettérfogata a proximális aortába kerül, nyomásgrádiens jön létre a perifériás

erek irányába. A nyomás- és áramlásváltozás jellemzésére alkalmas az aorta bemeneti impedancia (Ai), ami mérhető paraméter. Ai magába foglalja bal kamrai ejekcióval szemben fellépő hatások mindegyikét, azaz a PVR-t, a nagyerek viszkoelasztikus tulajdonságait és méreteit, valamint a pulzushullám és a hullám visszaverődésének mértékét és időbeliségét. Az ejekció mértékét a vér viszkozitása is befolyásolja.

I/2.1.2. Elaszticitás

Az artériás rendszerben az erő-feszülés időbeli összefüggése az egységnyi nyomásváltozásra létrejövő érátmérő változásként manifesztálódik. Tisztán elasztikus rendszerben az összefüggés az időtől független, hiszen a nyomás megszűnésével az ér az eredeti méreteit öltheti. Viszkózus rendszerben azonban a deformitás átmenetileg fennmarad, ami a bal kamra hiszterézis görbével jellemezhető energia veszteséghez vezet. **(Ábra 3.)**



Ábra 3. Az artéria átmérő-nyomás összefüggése (4)

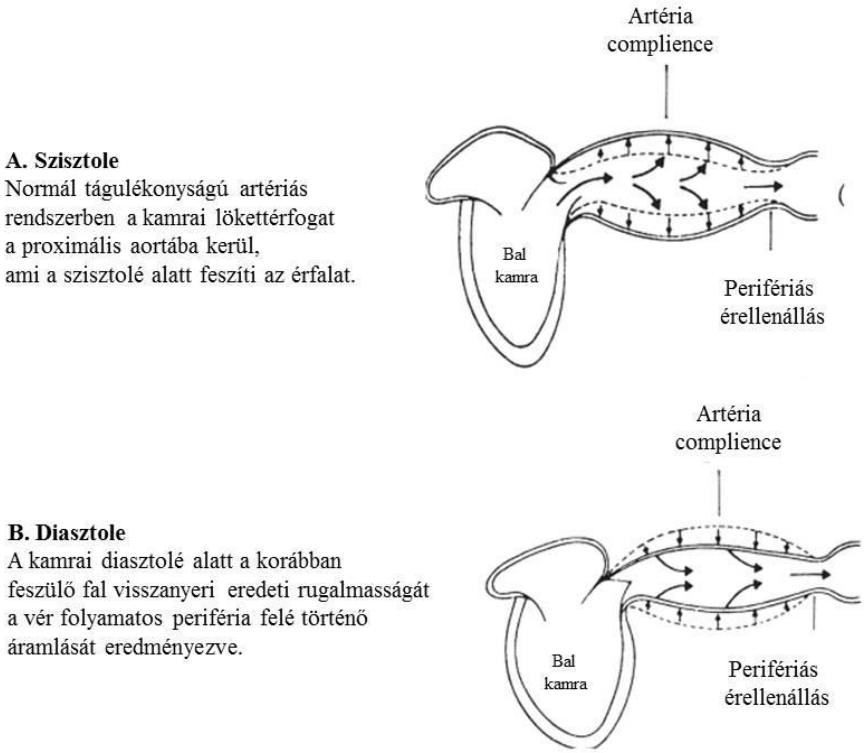
Az ábrán látható az artéria carotis communis (ACC) nyomás-átmérő változását leíró görbe (b) az átmérő (a) és a nyomás (c) időbeli, szimultán ábrázolásával. A görbe fel- és leszálló szárai közötti terület a munkaveszteséget jellemzi (hiszterézis), mely az artéria viszkózus tulajdonságaiból adódik. A piros vonal a nyomás – átmérő összefüggése.

Az artéria falának viszkózus tulajdonságait nem, azonban elasztikus paramétereinek jellemzésére alkalmas disztenzibilitást, complience-t, sztiffnesszt és elasztikus modulust egyszerűen mérhetjük humán vizsgálatokban.

Ezen rövid élettani áttekintést követően azokra az elasztikus tulajdonságokat jellemző, mérhető paraméterekre helyeznénk a hangsúlyt, amelyek egy részéről bebizonyosodott, hogy a KV kimenetel önálló jelzői. (5,6)

I/2.1.3. Az artériás rendszer funkciója

Az artériás rendszer alapvetően két dinamikus funkciót lát el. A metabolikus aktivitásnak megfelelő mennyiségű vért továbbít a periféria felé – „conduit - vezető funkció", másodszor tágulási és tompító, azaz szélkazán funkciót lát el („Windkessel-function"), azaz a bal kamrai ejekció intermittáló nyomás és véráramlás értékeinek „steady state" állapotát tartja fenn; az MBP mértéke a végtagi artériák szintjén mérve sem csökken 2-4 Hgmm-rel nagyobb mértékben. (7) A szervek vérellátásának állandóságát biztosítja úgy, hogy a volumen 50%-a a nagyerekben reked, ami falfeszülést és nyomás emelkedést eredményez az aortában. A szív által generált nyomás 10%-a akkumulálódik az érfalban, ami a diasztolé alatt a tárolt vérmennyiséget a periféria felé továbbítja. Az artéria hossza, átmérője és elasztikus tulajdonságai, rugalmassága biztosítja, hogy csak a megfelelő mennyiségű volumen kerüljön továbbításra a lehető legkisebb PP mellett. Az aorta alkalmazkodó képessége a tágulékonysággal, a disztenzibilitással vagy érfalmerevséggel jellemezhető, mely vonatkozhat adott artéria szakaszra, vagy lehet szisztémás jellemző is. **(Ábra 4.)**



Ábra 4. Az artériás complience és a perifériás keringés fenntartásának sematikus ábrája. A magyarázatot a kép mellett ismertetjük. (4)

A „complience", vagyis „alkalmazkodó képesség" az egységnyi nyomásváltozás hatására bekövetkező térfogatváltozás ($C=\Delta V/\Delta P$, ahol ΔV a volument, ΔP a falfeszülést, vagyis „strain"-t jellemzi)

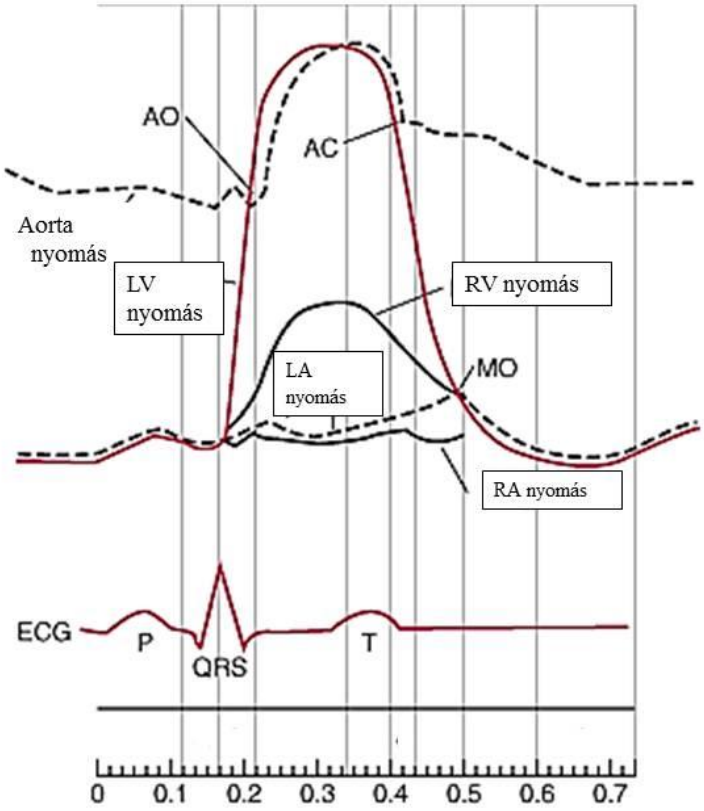
$1/C= D$, azaz disztenzibilitás (=stiffness, vagyis érfalmerevség. $\Delta P/\Delta V$)

Az aorta alkalmazkodó képességét az aktuális volumenterheléshez képest is kifejezhetjük. $Di=\Delta V/\Delta P x V$ (Di - disztenzibilitási koefficiens, V- kezdeti térfogat)

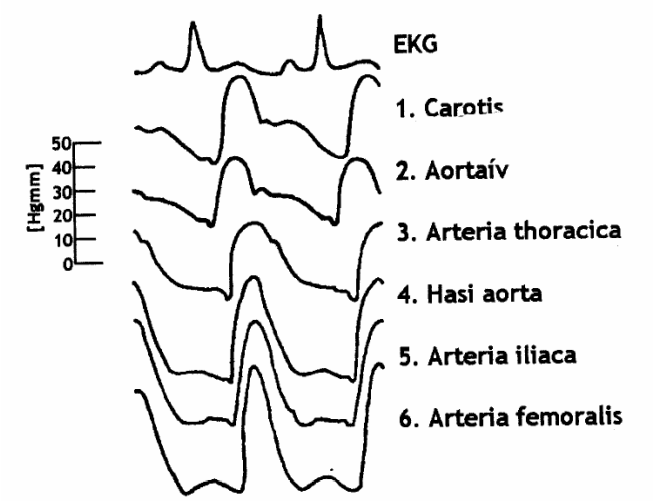
Az érfal belső tulajdonságait jellemzi az elasztikus vagy Young féle modulus (E_{inc}) Ez a paraméter a nyomás-térfogat nem lineáris kapcsolatát fejezi ki. Alacsony disztenziós nyomás esetén az elasztikus-rugalmas, vagyis tágulékony elemek, míg magas nyomás esetén a kollagén, azaz nem tágulékony rostok tulajdonságait jellemzi. A stiffness csak adott nyomáson értelmezhető, mivel annak növekedésével a tágulékonyság csökken.

Az erek tónusának meghatározásában kiemelt szerepet kap az endotél sejtréteg szabályozó funkciója is olyan vazoaktív anyagok termelésén keresztül, mint a nitrogén monoxid (NO), amely vazodilatatív, antiaterogén, simaizomsejt növekedést gátló, trombocita aggregáció gátló és leukocita adhézió ellenes hatással is rendelkezik. (8,9,10)

A szívciklus alatt generált nyomás változása hullám formájában halad végig az érrendszer egyes elemein. Azok strukturális tulajdonságainak függvényében alakja változik, az amplitúdó a periféria felé nő. A nyomáshullám az erek elágazódási pontjairól, ahol az elasztikus elemek aránya változik, visszaverődik, és a hullám valamely szakasza (szisztolé vagy diasztolé) alatt a szívhez visszaérkezik. **(Ábra 5 a és b.)**



Ábra 5. a. A jobb és bal kamra, valamint az aorta pulzusnyomás hullámának szakaszai a szívciklusnak megfelelően.
AO-aorta, AC-artéria carotis, LV-left ventriculus – bal kamra, RV – right ventriculus – jobb kamra; LA – left atrium – bal pitvar; RA – right atrium – jobb pitvar, valamint az EKG P, QRS és T hulláma. (11)



Ábra 5. b. Az artériás nyomáshullám terjedése az EKG-val ábrázolt szívciklus egyes szakaszaihoz képest. Morfológiája jellemzően a periféria felé haladva változik, az amplitúdó nő. (12)

I/2.1.4. Hogyan mérjük az érfali tágulékonyságot?

Az artériás rendszer egyes elemeinek heterogenitásából adódik, hogy a centrális (elasztikus) artériák rugalmasabbak, mint a perifériás, döntően muszkuláris elemekből felépülő része a keringési rendszernek. A leggyakrabban alkalmazott paraméterek a pulzus tranzit idő (PTT – pulse transit time), a centrális PWV (aorta rugalmasságát jellemzi), a PWA (pulse wave analysis - centrális pulzushullám elemzés), és a disztenzibilitás mérése, mint az artériás rendszer hemodinamikájának megértésében kulcsfontosságú paraméterek. **(Ábra 6.)** A Moens-Korteweg egyenlet összefoglalja a PWV-t közvetlenül befolyásoló tényezőket.

Ábra 6. PWV-t meghatározó tényezők a Moens Korteweg egyenlet alapján (13)
Ahol ahol E_{inc} az érfal elasztikus tulajdonságait jellemző Young modulus, h az érfal vastagsága, 2r az ér belső átmérője, ρ pedig a vér sűrűsége.

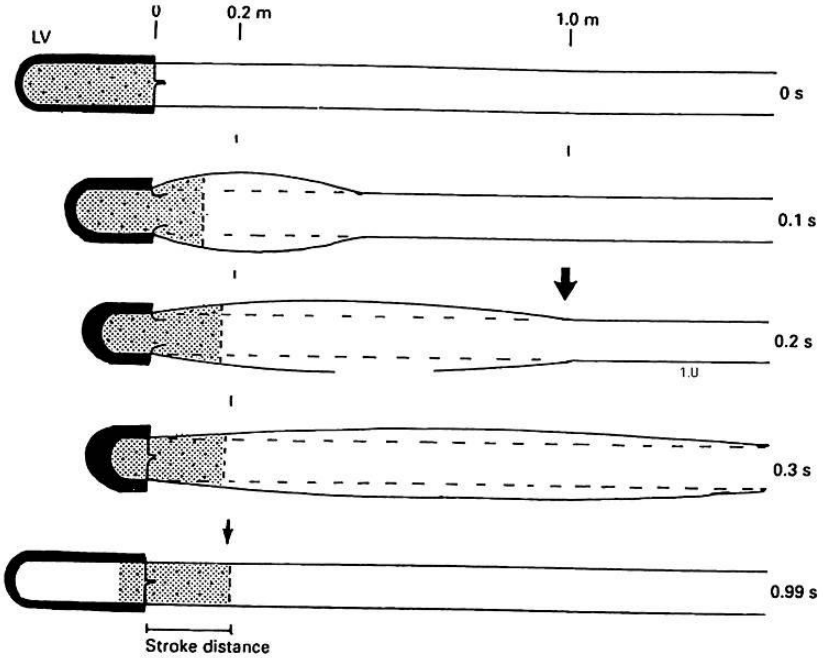
$$\mathbf{PWV^2 = \frac{E_{inc}\, h}{2\, r\, \rho}}$$

A PWV mérésekor a pulzushullám adott artéria szakaszon jellemző PTT értékét és a két mérési pont közötti távoságot mérjük (D).

$$\mathbf{PWV = D/PTT}$$

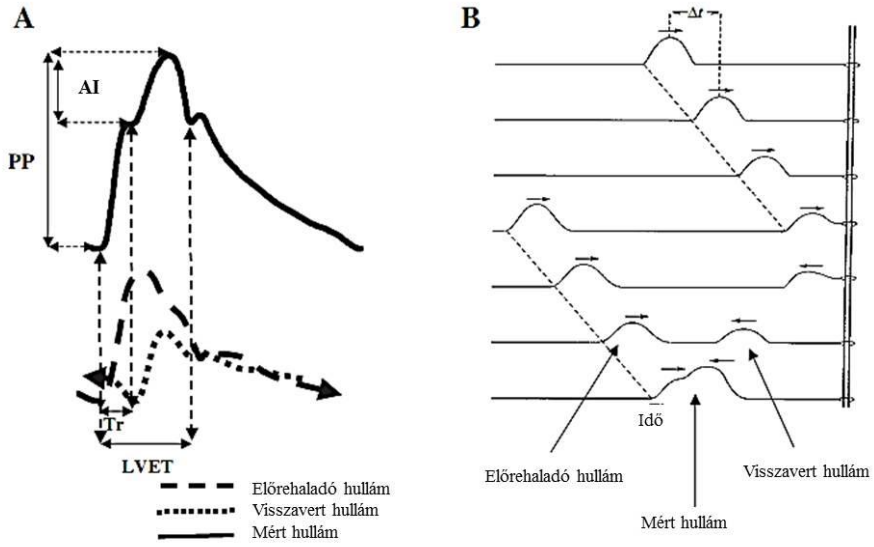
A klinkai gyakorlatban a carotis és femoralis közötti szakaszt (centrális PWV - cPWV) tekinthetjük „gold standardnak”. (14) Bár az aorta és az aorto-iliacalis rendszer mellett a perifériás artériák felett is mérhető, a centrális PWV jellemzi leginkább az aorta tágulékonyságát, melyet a szív elsőként „lát”. A cPWV KV mortalitást jelző prediktív értéke bizonyított (15), ennek részletes tárgyalása a későbbiekben kerül sor. (5. fejezet)

A PWV (m/s) azonban nem keverendő össze a véráramlás (cm/sec) sebességével: A bal kamra szisztolé alatt továbbít adott vérmennyiséget, amely az aorta tágulékonyságának köszönhetően talál helyet magának. Az aortában emelkedő nyomás grádienst alakít ki a periféria felé, így az összenyomhatatlan véroszlop a periféria felé mozdulhat. Ez a gárdiens aztán szintén a kiserek irányába tevődik át szegmensről szegmensre. **(Ábra 7.)**



Ábra 7. A pulzushullám és a véráramlás viszonya egy szívciklus alatt.
A vastag nyíl jelzi a pulzuhullám elejét. A szaggatott vonal a véroszlop útját mutatja. A pulzushullám az aortán 0,3 sec alatt végighalad, míg a bal kamra összehúzódása kapcsán kikerült vérmennyiség ezidő alatt csak 20 cm-t tesz meg. (4)

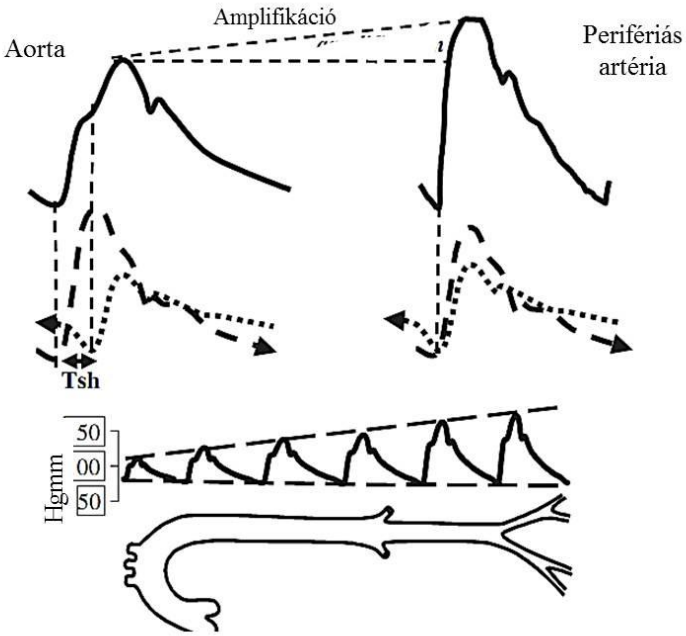
Áttérve a pulzushullám analízis jelentőségére **(Ábra 8.)**: A pulzushullám analízis kapcsán a hullám kontúrjának elemzésével következtethetünk a hullámvisszaverődés mértékére, számíthatjuk az augmentált nyomást (AP – augmented pressure) és relatív értékként az AI-t.



Ábra 8. A nyomáshullám és összetevői.

A) PP – pulse pressure - pulzusnyomás, AI – Augmentációs index, Tr – a reflektált hullám visszaérkezéséig a hullám felszálló szárának kezdetétől eltelt idő (msec), LVET – bal kamrai ejekciós idő - left ventricular ejection time (msec).

B) A rögzített végű kötél segítségével modellezett hullámvisszaverődés. Az előrehaladó és a visszavert hullám interferenciája alkotja az adott éren rögzíthető hullámot. Forward wave – előrehaladó hullám, Reflected wave – visszavert hullám. Actual wave – mért hullám (4)

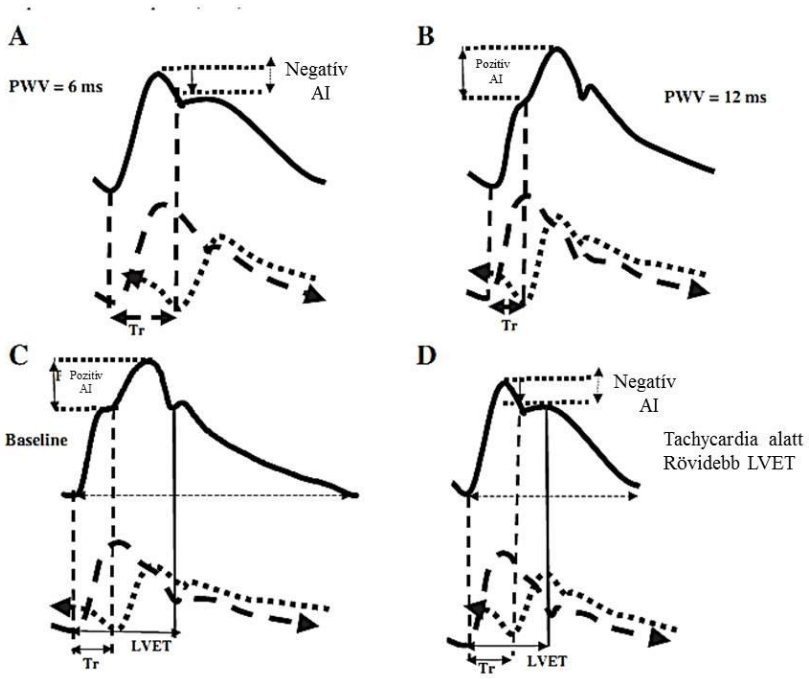


Ábra 9. Az artériás nyomáshullám útja a periféria felé.

Az aorta pulzusnyomása kisebb, mint a perifériás ereké. A visszavert hullám az elágazási pontokról indul, és ha azonos fázisban érkezik vissza „Tsh" (itt Tsh, másutt Tr – time of reflection) időkéséssel, megáváltoztatja az előrehaladó hullám morfológiáját, nyomásértékeit. (4)

A periféria felé növekvő pulzusnyomást az érfal rugalmasságának csökkenése okozza. A geometriai viszonyok változnak, ami visszaverődési pontok kialakulásához vezet. (szűkülő lumen, elágazások). A muszkuláris artériák PWV értéke is magasabb, az előrehaladó és a visszavert nyomáshullám terjedésének ideje is rövidül. A hullámvisszaverődés következtében merevebb érrendszer esetén magasabb nyomás alakul ki a kamrai összehúzódás kapcsán. Ebben áll az AI direkt meghatározó szerepe. **(Ábra 9.)**

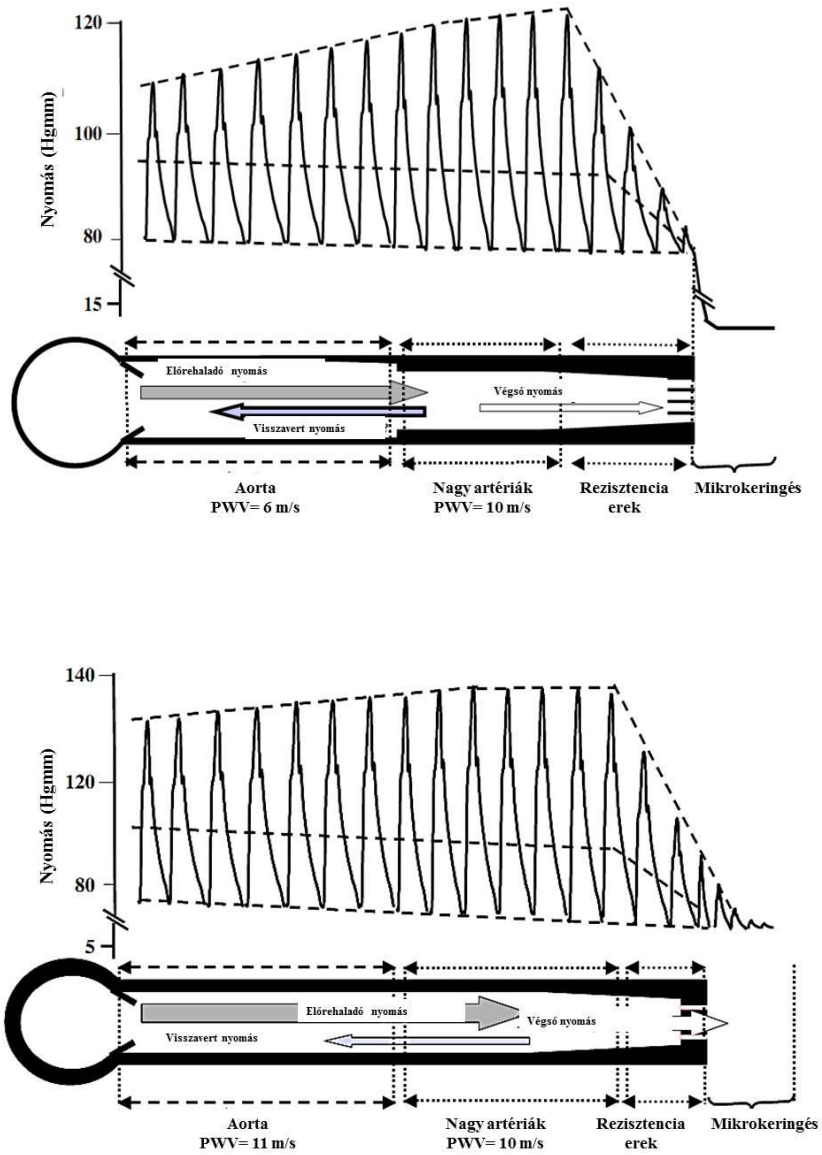
Az előre és a visszavert hullám egymást átfedi. A mérés helyétől is függ, hogy a pulzushullám alakjából mire következtethetünk. Ha perifériás ér felett mérünk, akkor a Tr közel 0, ami azonos fázisban lévőnek mutatja az előre és visszavert hullámot. Az aortában, vagy a nyaki verőéren mérve a két hullám nincs szinkronban. Ha a diasztolé alatt érkezik vissza a hullám, akkor a koronária perfúzió javul. Ha szisztolé alatt, akkor a kamrai terhelés mértéke nő. Minél merevebb az artériás rendszer annál előbb érkezik vissza a hullám, már a szisztolé ideje alatt. **Ábra 10**. az AI egyes értékeit mutatja be.



Ábra 10. AI értékei (4)
A. negatív AI, amikor RW (Reflected wave – visszavert hullám) a diasztolé alatt érkezik vissza – fiatalokban jellemző - alacsony PWV, hosszú Tr
B. A szisztolé alatt érkező visszavert hullám – időskor - magas PWV, rövid Tr
C-D. Tahikardia mellett rövid LVET (left ventricular ejection time – bal kamrai ejekciós idő), diasztolé alatt érkező visszavert hullám.

Fontos befolyásoló tényező tehát a bal kamra ürülés ideje is, mely szívfrekvenciától függ. Minél rövidebb az ejekciós idő, annál kevesebb ideje van a hullámnak elérni a szívet. Rövid LVET növeli a pulzushullám amplifikáció (azaz PPA) mértékét.

Fiatal korban különösen fontos, hogy centrálisan a PWV alacsonyabb értékeket mutat. A PPA miatt kialakuló „impedancia mismatch” a hullámok parciális visszaverődését eredményezi. Ezáltal a mikrocirkulációt érintő hullám amplifikáció kártékony hatása ellen véd. Felnőtteknél a centralis nyomás egyenlő, vagy magasabb, az amplifikáció mértéke csökken, a rezisztencia erek mentén történő részleges visszaverődés mértéke csökken, ami nagyobb terhelést jelent a mikrokeringésre. (16) **(Ábra 11.)**



Ábra 11. Impedancia-egyezés az egyes érszegmenseknek megfelelően. (4)
A felső ábra szemlélteti alacsony centrális PWV és magas PPA mellett az „impedancia mismatch" miatt visszavert hullám jelenlétét, mely diasztolé alatt érkezik a szívhez, ennek minden jótékony hatását magával hozva. Az alsó ábrán látható, hogy ha nincs stiffness gárdiens, nagyobb terhelés kerül a mikrocirkulációra, ami annak károsodását eredményezi.

I/2.1.5. Hogyan mérjük az endotél funkciót?

A biomarkerek mellett az áramlás mediálta vazodilatáció (FMD – flow mediated dilation) alkalmas az endotél réteg funkciójának megítélésére. Klinikai vizsgálatokban a növekedett nyíróerő által indukált reaktív hiperémia artéria brachialison történő

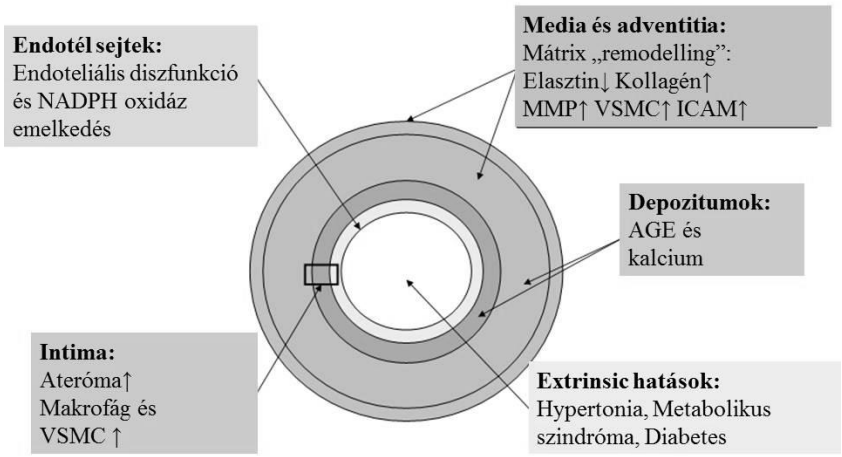
mérésével FMD jól jellemezhető. (17) Az endotélsejt-specifikus NO-szintáz aktivitása (eNOS) adott ideig tartó áralmás-megszűnést, majd reaktív hiperémiát követően fokozódik. Mindemellett a vaszkuláris simaizomelemek endotél independens vazodilatatív képességét is mérhetjük hasonló módon, nyelv alá adott nitroglicerin adását követően.

I/2.2. Patofiziológia

Az egyes paramétereket felnőtt és gyermekkorban eltérő tényezők befolyásolják, amelyek áttekintése elengedhetetlen azok mérési lehetőségeinek és klinikai jelentőségének ismertetését megelőzően. Az életkorral és egyes kórállapotok következtében lényegében az érfal három rétege közül a „tunica media” és „tunica intima” strukturális tényezőinek egyensúlya megbomlik, ami hemodinamikai változást okoz. A folyamat hátterében az ateroszklerózis és az arterioszklerózis folyamata áll.

Egyelőre nem tudhatjuk, hogy pontosan mikorra tehető az ateroszklerózis kezdete. Posztmortem tanulmányok kimutatták, hogy az első élet-évtized végén az erek falában megjelennek az ún. zsíros sávok („fatty streaks”), illetve anyai hiperkoleszterinémia a terhesség ideje alatt szintén hasonló elváltozásokat hoz létre a magzatban. (18)

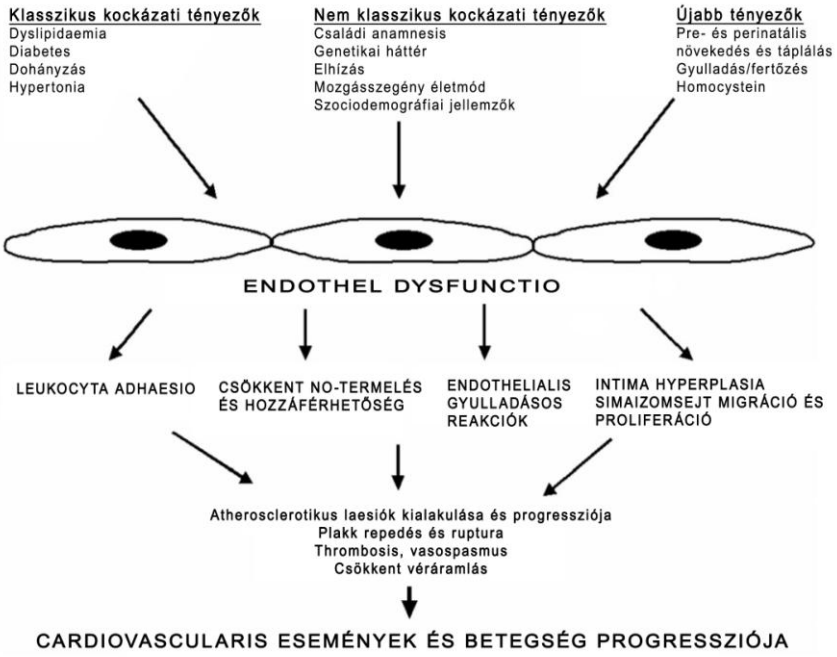
Az arterioszklerózis, **(Ábra 12.)** a nagy- és közepes méretű artériák falának diffúz megvastagodását és a rugalmasságuk csökkenését eredményezi. A lument határoló intima endotélsejtek egyetlen rétege, alattuk minimális kötőszövettel, valamint a felszínükön elhelyezkedő glikoprotein és glükózaminoglikánok által alkotott glykokalix réteggel. (19) A folyamat első lépése az **(Ábra 13.)** értónus és érfalszerkezet szabályozásáért felelős, nontrombotikus-nonadherens felszínt képező, illetve a leukocita indukciót gátló endotél sejtréteg károsodása. A KV rizikófaktorokkal gyermekekben és felnőttekben is bizonyítottan együtt járó endotélsejt diszfunkció proinflammatórikus és protrombotikus állapotot is előidéz, ami az érfal megvastagodásához vezet a nagy- és közepes méretű muszkuláris és elasztikus artériákban. (20,21)



Ábra 12. Az érfal különböző rétegeiben végbemenő változások az arterio- és ateroszlerózis folyamata során. (22)

Az ateroszlerózis jellemzően helyi léziókat okoz az erek intimájában, következményes érlumen átmérő csökkenéssel, trombusképződéssel. (23) A különböző patogenezis ellenére az ateroszklerózis és az arterioszklerózis fő rizikófaktorai megegyeznek, közülük a legfontosabb a hipertónia. (24,25) Együtt, de önállóan is előfordulhatnak.

Az arterioszklerózisnak egy formája diabetesszel és krónikus veseelégtelenséggel járó Mönckeberg-féle médiaszklerózis. (26)



Ábra 13. Az endotél diszfunkció szerepe a szív-érrendszeri betegségek kialakulásában

Összegezve az arterioszklerózis és ateroszklerózis kialakulásának két elmélete szerint hemodinamikai, illetve gyulladásos folyamatok hozhatják létre az érfal rugalmasságának csökkenését.

I/2.2.1. A haemodinamikai elmélet

Az ateroszklerotikus léziók elsősorban a leginkább igénybe vett helyeken fordulnak elő. Az érfalmegvastagodás természetes következménye a korral járó fiziológiás vérnyomás-emelkedésnek – és már megfigyelhető a fetusok aortájában is.

(27) és egyéb hemodinamikai inzultusokra is kialakul a lumen adaptív megnagyobbodása kezdetben megtartott funkcionális kapacitással. Hosszú távú, súlyos nyomás túlterhelés az érfal abnormális és aránytalan megvastagodását eredményezi. A fiziológiás szakban a simaizomsejtek hipertrófiájáról és az extracellularis mátrix felszaporodásáról, a patológiás fázisban már ezeknek a szerkezeti elemeknek az aránytalan elburjánzásáról van szó. (28)

A kis ellenállás-erek szintjén az érfal reaktív válasza vagy benignus hialinos arterioloszlerózis, vagy malignus hiperpláziás szklerózis. A célszerveknek csökken a perfúziója a megnövekedett perifériás ellenállás miatt. Az aorta, a nagy és közepes méretű elasztikus artériák a tartós hemodinamikai stresszre részben szintén az érfal megvastagodásával reagálnak, viszont az ér lumenének szignifikáns beszűkülése nélkül. Sőt, a korral a nagy elasztikus erek átmérője növekszik, és részben ennek is a következménye az érfal megvastagodása, mintegy adaptív közömbösítéseként a megnövekedett intraluminalis nyomásnak. Az érfal megvastagodásával csökken az erek rugalmassága, növelve ezzel a szív utóterhelését, annak minden kardiális következményével.

I/2.2.2. A metabolikus/gyulladásos elmélet

A lipidek, reaktív oxigéngyökök és gyulladásos mediátorok patogenetikai szerepét hangsúlyozza, melyek a hemodinamikai terhelésre adott adaptív/patológiás válaszokat befolyásolják. A gyulladás vezető szerepét az aterogén folyamatok kialakulásában számos felnőtteken végzett klinikai vizsgálat bizonyította. Egyes tényezői már igen fiatal életkorban kimutathatók. (29) A C reaktív protein (CRP) aktív szereplője a folyamatnak, és még normál tartományban való minimális emelkedése is jelzi a jövőbeni KV eseményeket. (30,31) Az elmélet önmagában is megállja a helyét.

I/2.3. Az érfalrugalmasságot befolyásoló hemodinamikai és metabolikus tényezők

Általánosságban a patomehanizmus megismerése után, és az érfalrugalmasság klinikai vizsgálatokkal is igazolt jelentőségének rövid bemutatását megelőzően, a legjelentősebb érfalrugalmaság csökkenés irányába ható tényezőket vizsgáljuk meg.

I/2.3.1.Öregedés – „a gyermek nem kis felnőtt”

Hatvan éves korunkra elkerülhetetlenül és visszafordíthatatlanul rugalmatlanná válik a centrális erek fala, az erek átmérője nő. Mintegy 2 milliárd erő-feszülés ciklust áll ki a rendszer. Ennek ellenére vannak olyan benszülött populációk ahol PP nem változik jelentősen az életkorral, valószínűleg az egyéb rizikótényezők hiánya miatt. (32)

Az elasztikus elemekhez kapcsolódó vaszkuláris simaizomréteg tónusa dinamikusan változik. Az érfalmerevség kialakulásában a nem enzimatikus kollagén keresztkötések, kollagén lerakódás, és a média réteg kalcifikációja vesz részt. (33) NO szintje is csökken az életkorral. (34) A media réteg „fáradása” a már korábban tárgyalt hiszterézissel, azaz az energiaveszteség növekedésével jellemezhető.

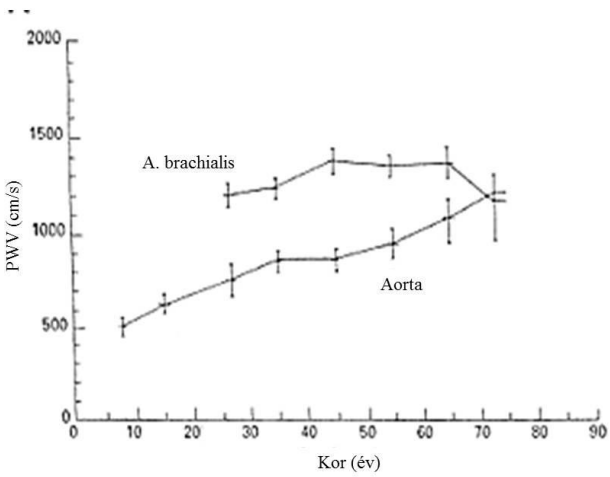
A kisgyermekkori pulzushullámok paradox módon leginkább az idősek pulzusgörbéihez hasonlítanak - az aorta és az artéria brachialis között a pulzushullám amplifikációjának csökkenése figyelhető meg. (35) A visszavert hullámok korábban térnek vissza és inkább a szisztolés szakaszt befolyásolják. A gyermekkori érstruktúra fejlődését és alakulását vizsgáló hisztológiai tanulmányok mind a media vastagságának, mind az elasztikus rostok denzitásának születés utáni progresszív növekedését igazolták. (36,37) A születés után az intima vastagsága is nő. Az érfal szerkezete 3 és 8 éves kor között kezd hasonlítani a fiatal felnőttkori struktúrára. Senzaki és mtsai. azt találták, hogy 6 hónapos és 20 éves kor között az aorta „complience” nő. (38) Ez azt sugallja, hogy a fejlődés során növekvő artéria méretek ellensúlyozzák a kor érfalrugalmasság-csökkentő intrinszik hatását gyermekkorban.

Kisgyermekek szívének funkcionális kapacitása erősen korlátozott, (39) és még az utóterhelés enyhe növekedése is a lökettérfogat jelentős csökkenését vonja maga után.

(40) Ezért az élet első néhány évében az érrendszer puffer kapacitása segít fenntartani a lökettérfogatot, és védő mehanizmusként szolgál a kamrai és a vaszkuláris nyomáskülönbség okozta diszkrepancia kiegyenlítésében. Mivel ezek alapján a Cao - mint pufferkapacitást jellemző paraméter- a korral járó érfalrugalmasság csökkenés ellenére növekednie kell a megfelelő gyermekkori élettani állapot fenntartásához, érthető az érfalmerevség fokozódását ellensúlyozó, megfelelő ütemű gyermekkori növekedés fontossága. Ezzel a védőmehanizmussal a háttérben zajlik az erek struktúrális érése, amit a születés után progresszíven növekvő intima média réteg vastagsága is jól jellemez. A felnőttkort elérve nem változik a testmagasság, ezért felnőtteknél a növekvő érfalmerevség közvetlenül az aorta tágulékonyságának (Cao) csökkenéséhez vezet. (41,42)

21 hetes és 10 éves kor között az aorta belső átamérője szignifikánsan nő és a testméret változásával szoros összefüggést mutat posztmortem vizsgálatok alapján. 10 éves kor felett is kimutatták az érátmérő növekedését az életkorral. (43) E változást szorosan követi a media vastagsága is, és elasztikus rosttartalmának denzitása a felszálló aorta szintjén. Hasonló összefüggést tudott kimutatni Ichida és mtsai 1987-ben (44), akik KV nem érintett gyermekek szívultrahang vizsgálata során leírták a testfelszín és az aortagyök átmérőjének hasonlóan lineáris szignifikáns összefüggését.

Az érfali tágulékonyság csökenése kifejezettebb a centrális, mint a perifériás, muszkuláris típusú erekben. (45) A normál populációban láthatjuk, hogy a perifériás erek öregedése később és kisebb mértékben következik be. **(Ábra 14.)**



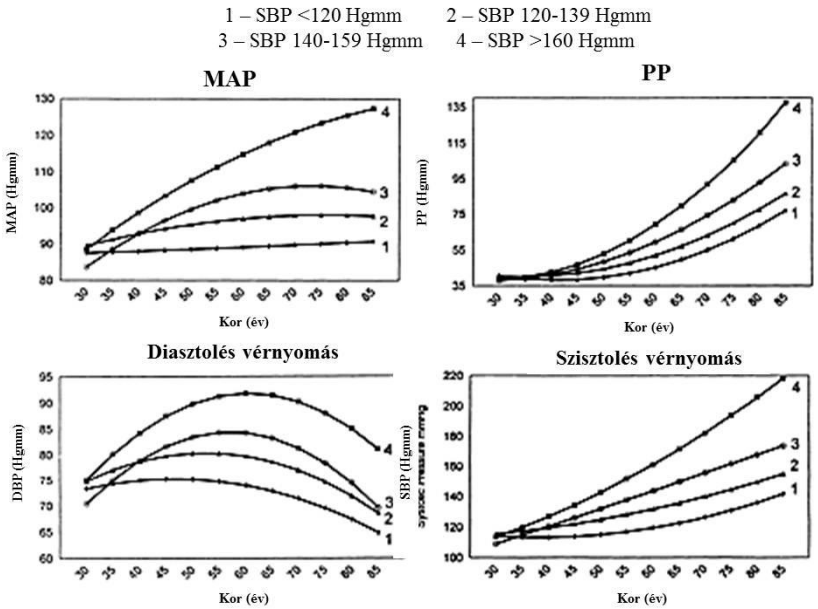
Ábra 14. Perifériás és centrális érfalrugalmasság változása az életkor függvényében (46)

Az életkorral járó disztenzibilitás-csökkenést vizsgálva Avolio és tsai (47), illetve Bramwell és Hill (48) 3-89 éves korig az aorta pulzushullám terjedési sebességének (AoPWV) lineáris növekedését figyelték meg. Később Avolio és társai úgy találták, hogy 20 éves korig a perifériás – azaz felső és alsó végtagi – PWV nem-lineárisan, meredeken emelkedik, majd felnőttkorra beáll egy plató állapotra.

Összegezve: az érfali átmérő változása felnőttkorban a nyomás hatására alakul ki, ezzel szemben gyermekkorban a normál fejlődés része, ami a testméretek figyelembe vételének szükségére utalhat gyermekkorban.

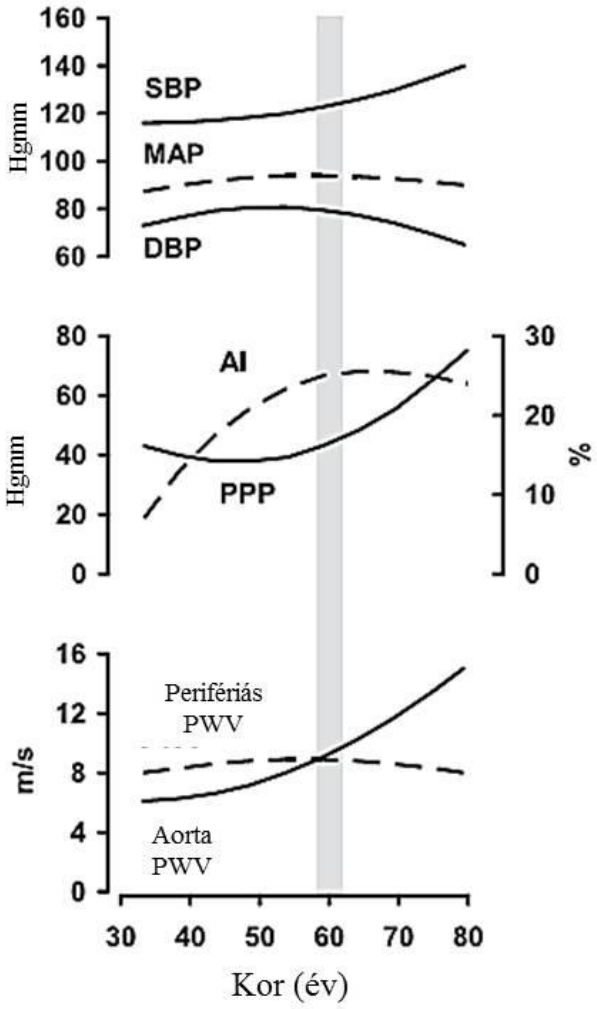
I/2.3.2. Vérnyomás

Az életkor mellett az egyik legfőbb befolyásoló tényező a vérnyomás. A perifériás szisztolés, diasztolés és középnyomás értéke az alábbiakban változik az életkorral. **(Ábra 15-16.)**



Ábra 15.

A perifférián mért vérnyomásértékek kapcsolata az életkorral a Framingham vizsgálat eredményei alapján (49)



Ábra 16. A centális erek nyomását (felül) az AI és perifériás PP (középen) és a PWV alakulását jellemzi az alábbi ábra. A centrális vérnyomás idősebb korban előre jelezheti a halálozás mértékét (50,51)

A pulzusnyomás tehát az életkorral emelkedik. A PPP 50 éves kor felett jelzi jól a mortalitást. 40 év alattiak esetén inverz összefüggés figyelhető meg a PPP és a halálozás relatív rizikója között. Ez a látszólagos anomália a kor előrehaladtával növekvő mértékű hullámvisszaverődés, illetve a pulzushullám amplifikáció mértékének csökkenésével magyarázható. **(Ábra 16.)** CPP mértéke 17 és 40 éves kor között platót ér el. Ez a teljes növekedés fázisa. 40 éves kor felett és 17 év alatt a CPP magasabb. Fiatal korban a muszkuláris artériák magasabb PP-jű területeiről visszaérkező hullámok sokkal inkább kifejezik a perifériás erek állapotát, a hullám morfológia pedig utal a centrálisan augmentálódó nyomás mértékére is. Emiatt tartják azt, hogy fiatalabb korban a

hullámanalízis és az augmentációs index az érrendszer rugalmasságának leírására alkalmasabb lehet, mint egyéb paraméterek. (52)

I/2.3.3. Nem

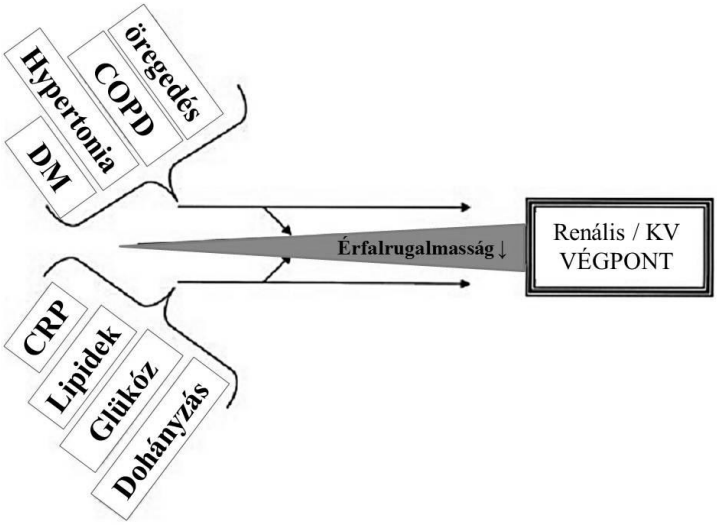
A felnőtté válás folyamata során változó hormonális státusz, a férfi és női nem kortól függő endokrin eltérései, a posztmenopauzában fokozott KV rizikó felveti a nemi különbségek szerepét, bár az irodalom ellentmondásos. (53,54)

Pro: Az egyik lehetséges magyarázat a posztmenopauzában levő nők életkorral történő progresszívebb érfalrugalmasság csökkenésére a gyakrabban előforduló izolált szisztolés hipertónia és emelkedő PP érték (55) Ahimastos és mtsai (56) átlag 10,3 éves egészséges gyermekpopulációt vizsgáltak. Hasonlóan a felnőttkori eredményekhez, a centrális és a perifériás PWV értékét magasabbnak találták prepubertás korú lányokban a fiúkhoz képest. Ennek hátterében tradicionális rizikótényezők vagy anatómiai különbségek nem mutatkoztak, így a lányokban emelkedettebb perifériás és centrális pulzusnyomással magyarázták a jelenséget a genetikai tényezők mellett. Az erek szisztémás kapacitanciájának mindkét nemben megfigyelhető emelkedése a pubertás után a testméretek, így az erek hosszának és átmérőjének növekedésével magyarázhatók. A cPWV értéke posztpubertásban csökken a lányokban, míg fiúkban emelkedik, ami viszont a szexual-szteroidok alakulásával, az erek saját, belső tulajdonságaival magyarázhatók.

A prepubertás és a posztmenopauzális nőkben hasonló hormonális helyzet az ösztrogén védő hatásának hiányát jelzi. Férfiakban a reproduktív kor az androgének megjelenésével jelent fokozott KV rizikót, míg nőknél a menopauza utáni időszakban lesz vezető szerepe az érfalrugalmasság csökkenésének. (53)

I/ 2.3.4. Egyéb kórélettani állapotok

Gyermekkorban a felnőtteknél is megfigyelhető tradicionális rizikótényezők az érfalrugalmasság csökkenés irányába hatnak. **(Ábra 17. és Táblázat 1.)**



Ábra 17. Rizikófaktorok és az "artériás sztiffnessz", mint szubklinikai szervkárosodás**.**

Önmagukban az egyes biomarkerek nem nyújtanak információt a kardiális és renális végpontokkal kapcsolatosan, statikusak. Kumulatív hatásukról csak akkor nyilatkozhatunk, ha a kemény végpont már ismert. A biomarkerek és a társbetegségek eredménye egy köztes állapot, az érfalrugalmasság csökkenés, mely felhívja a figyelmet azokra a betegekre, akiknél agresszívebb rizikócsökkentés, terápia szükséges. (57)

Táblázat 1. A tradicionális KV rizikótényezők és az érfalrugalmasság kapcsolata gyermekkorban

Rizikótényező	Az artéria érintettsége	Ref.
1. Elhízás	1. A hasi aorta és a carotis érfalrugalmasság csökkenése	(58,59)
2. Metabolikus szindróma	2. A. brachialis disztenzibilitása csökken	(60)
3. Heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémia	3. Carotis érfalrugalmassága csökken, aorta elasztikus tulajdonságai megváltoznak	(61)
4. Emelkedett teljes és LDL koleszterin szint	4. A. brachialis disztenzibilitás csökkenés	(62)
5. 1. típusú diabetesz mellitusz	5. AI nő, cfPWV nő	(63)
6. 2. típusú diabetesz mellituszos szülő utódai	6. AI nő	(64)
7. Fizikai inaktivitás	7. cfPWV magasabb	(65)

1914-ben McWilliam és Melvin megfigyelték, hogy normális rugalmasságú artériás rendszerbe pumpáló bal kamra alacsonyabb nyomásokat hoz létre, mint az merevebb falú erek esetén lenne. (66) Leírták, hogy az artériás rendszer rugalmasság vesztése befolyásolja a diasztolés nyomás nagyságát és a szisztolés nyomáshoz való viszonyát. Azt is felismerték, hogy a nagy erek merevebbé válása relatíve csökkenti a diasztolés nyomást a szisztolés nyomásemelkedéshez képest. McWilliam és Melvin megfigyeléseit ma úgy fogalmazhatnánk meg, hogy megfelelően rugalmas erekkel rendelkező személyeknél a szisztolés és diasztolés nyomásban bekövetkező változások párhuzamosan történnek. Kevésbé rugalmas erek esetén egy bizonyos határérték fölött a feszítőnyomás növekedése a szisztolés nyomás kifejezettebb növekedésével jár. Merev erek esetén pedig, bár a szisztolés nyomás élesen emelkedik (az artériás középnyomás növekedését vonva maga után), a diasztolés nyomás még csökkenhet is. Ahogy az artériás középnyomás emelkedik, a rugalmatlanság exponenciálisan nő. (67)

Kissúlyú koraszülöttek érfali tágulékonysága csökkent. A kis súlyú koraszülöttek felnőtt korukban is csökkent tágulékonysági paraméterekkel rendelkeznek. (68,69) Egyesek a jelenséget a korai endotélkárosodás hatásaival magyarázzák. (70) 1993 óta tudjuk, hogy az intrauterin malnutríció több évvel a károsodás után is befolyásolja a KV állapotot. (71) Ezt pár évvel később mások kiegészítették az egy éves korig lezajló „catch-up growth”, azaz felzárkózó növekedés hasonló szerepének kiemelésével. (72)

Vaszkulitiszek közül a Kawasaki betegség, illetve a poliarteritisz nodoza, előbbi főként az akut gyulladás kapcsán kialakuló hegesedés, utóbbi a rekurrens gyulladásos periódusok miatt vezet a tágulékonyság csökkenéséhez. (73) Mindkét esetben a perifériás és a centrális erek is érintettek lehetnek. (74,75)

Meg kell említeni a kötőszöveti betegségek közül a Marfan szindrómát, ahol a fibrillin-1-et kódoló gén egy mutációja következtében megváltozik az érfal elasztikus rostrendszere, a mátrix glikoproteinek destrukcióján keresztül, így a tágulékonyság csökken, a PWV és a szívciklushoz való alkalmazkodó képesség mértéke csökken. (76,77) Veleszületett szívbetegségek közül a Fallot tetralógia, nagyér transzpozíció, coarctatio aortae, kettős és egyszeres kiáramlási pályával járó együregű kamra jár csökkent érfali tágulékonysággal posztmortem vizsgálatok eredménye alapján. Fallot tetralógiában a PPP-hez képest kórosan magas CPP-t mértek, ami összefüggést mutat az aortagyök anatómiai méreteivel. (78)

Megemelkedett plazma homocisztein szint genetikai eredet mellett lehet vesebetegség, illetve vitaminhiány (B6, B12, folsav) következménye is. (79) Egészséges, normotenzív gyermekek femoralis érfal vastagsága pozitívan korrelál a homocisztein szintekkel. (80)

A szisztémás gyulladásos betgségek közül az érfali rugalmasságot rontja a juvenilis reumatoid artritisz, szisztémás lupusz eritematozusz, HIV fertőzés, ß talasszémia minor, és a primer alvászavarok egy része. Az egyik legfontosabb kórkép, a krónikus veseelégtelenség, mely az artéria tágulékonyság csökkenésének kiváló modelljeként szolgál.

I/ 2.3.5. Az érfalrugalmasság és a krónikus veseelégtelenség, mint modell

A krónikus volumenterhelés, vaszkuláris kalcifikáció, magas vérnyomás okozta mechanikai stressz, krónikus mikroinflammáció, szimpatikus aktivitás fokozódás, renin angiotenzin aldoszteron rendszer (RAAS-renin-angiotensin-aldosteron system) aktivitás fokozódása, glikozilációs végtermékek felhalmozódása, lipid peroxidáció és a NO rendszer károsodása egy helyen. (81)

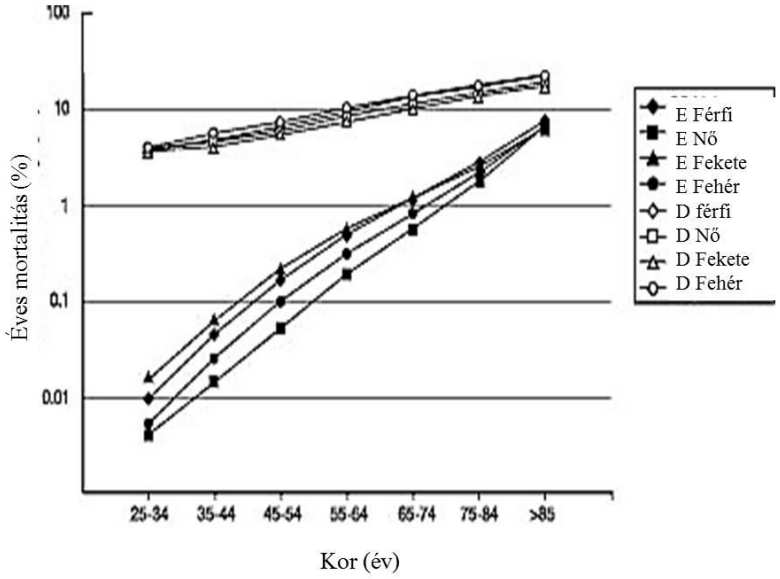
A vesefunkció beszűkülésével párhuzamosan a proaterogén faktorok túlsúlya alkul ki. A vese csökkent kiválasztó funkcióját kompenzáló mechanizmusok kisiklásával emelkedik a fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF23) szintje, mely egy ideig ellensúlyozza a kialakuló kalcium foszfor anyagcsere zavarát (foszfatúria, D vitamin szint csökkentése, parathormon termelődés gátlása többek között). Végstádiumban hiperfoszfatémia, D-vitamin hiány, szekunder hiperparatireózis vezet az érfalban (endotél sejtréteg és tunica média vaszuláris simaizomelemei) kalcium foszfát kristályok lerakódásához, majd aktív folyamatként megindul az extraosszeális kalcifikáció és osteoblaszt képződés. (A folyamat modulációjában résztvevő elemek közé tartozik a fetuin-A, matrix Gla proteinek, osteoprotegerin receptor aktivátor nukleáris factor kappa B – RANK ligand rendszer) (82,83) Emellett a krónikus volumentöbblet és a magas vérnyomás, így a RAAS aktivációja a korábban leírt mechanizmusoknak megfelelően (például az angiotenzin II proinflammatórikus és

simaizomelemek hipertrófiáját fokozó hatása) elősegíti az érrendszer struktúrális károsodását; így az arterioszklerózis folyamata fokozódik. A kollagén rostok és az elasztikus elemek aránya előbbi irányába tolódik. Az „urémiás milieu” maga oxidatív stresszt, glikozilációs végtermékek kialakulását, hiperlipidémiát is jelent egyben. Mindhárom folyamat funkcionális érrendszeri károsodást eredményez érfalrugalmasság csökkenés formájában. (84)

A klinikumban a leggyakoribb halálok jellemzésére javasolt, érfalrugalmasság csökkenést jellemző paraméterek: emelkedett cPWV, fokozott cIMT, csökkent FMD és a koronária vagy aorta kalcifikáció mértéke is emelkedett. Emellett csökken a complience, és a disztenzibilitás is. (85,86)

Gyermekkori veseelégtelenségben érthető módon zavart szenved a biológiai fejlődés folyamata, így a gyermekek a növekedésben elmaradnak, kisebb antropometriai paraméterekkel rendelkeznek. (87)

A KV szövődmények megelőzésének, és az érfalrugalmasság csökkenés mérséklésének, akár visszafordításának eszköze a mielőbbi transzplantáció elvégzése, melynek jótékony hatását számos tanulmány igazolja. Ám tudjuk azt is, hogy a veseelégtelenségben 1000-szeresnek igazolt szív- és érrendszeri halálozási rizikó még ennek ellenére is a normális 5-10-szerese marad, nem csak felnőtt populációban. (88) **(Ábra 18.)**



Ábra 18. Éves halálozási mutatók életkor szerint dializált betegeknél és transzplantációt követően. (E – egészséges; D – dializált) (88)

A leggyakoribb halálokok dializált gyermekek körében: 1454 beteg vizsgálata alapján (0-19 éves korig) 452 (31,2%) kardiális esemény, melyből 19,6% arritmia következménye, 11,7% billentyű elégtelenség, 9,6% kardiomiopátia, illetve 3% szívmegállás. Gyermekkori veseelégtelenségben a lehetséges kimeneteleket a LERIC vizsgálatban összegezték 2004-ben. 249, 1972 és 1992 között 0-14 éves veseeelégtelen, dializált és transzplantált gyermek retrospektív adatelemzését és utánkövetését végezték. Igazolták, hogy a dializált, illetve a vesetranszplantáción átesett betegek gyermekkoruktól kezdve fokozott KV rizikónak vannak kitéve, melyet a bal kamrai izomtömeg és az artériás stiffness mérésével időben felismerhetünk. A bal kamra hipertrófia a hipertónia jelenlétével közvetlen összefüggésben áll, ám a betegek csak egy részében jelent ez egyben disztolés diszfunkciót is. Az idő előrehaladtával a Gfr és a szív telődési funkciója óhatatlanul csökken. Az érfalrugalmasság csökkenését ebben a populációban az arterioszklerózis, semmint inkább az ateroszklerotikus tényezők hatásának tudhatjuk be. (89,90)

A leggyakoribb rizikótényezőket a NAPRTCS (The North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies) vizsgálat összegezte. A patomehanizmusnak megfelelő feltételezést támasztják alá az adatok: Már a korai stádiumban kialakul a hipertónia (48%) urémiás gyermekeknél, és 50-75%-ukban perzisztál. Dializált gyermekek 70-90%-ban diszlipidémia igazolható. Bár a vesetranszplantáció dármaian csökkenti a rizikófaktorok számát, azonban 50-70%-ban magas vérnyomás, 50% körüli prevalenciával a lipidanyagcser zavara tovább perzisztál, nem is beszélve az elhízás patognomikus szerepéről ebben a betegcsoportban. (91) KV rizikótényezőként tartjuk számon az alábbiakat dializált és transzplatnált gyermekeknél: (**Táblázat 2.)** az anémia, Ca-P végermékek, CRP, IL-6, ADMA, eNOS, adiponektin, leptin, hiperhomociszteinémia, és hiperparatireózis, vagy a fetuin A szintje. (92,93,94,95,96,97)

T**áblázat 2**. Szubklinikus célszervkárosodás markerei. A microalbuminuriát, mint célszervkárosodást kell értékelni, a proteinúria a vesebetegség (társbetegség) egyik jellemzője

Balkamra-hipertrofia (EKG: Sokolow-Lyon index, Echokardiográfia: LVMI)
Carotis ultrahang vizsgálatnál ateroszklerotikus plakk vagy IMT
cfPWV
A szérum kreatinin-szint emelkedése
A számított glomerulus-filtrációs ráta csökkenése
Mikroalbuminuria
Boka/kar index

.

Már csak a fentiek miatt sem vitás az érfalrugalmasság mérésének jelentősége gyermekkorban. A következő fejezet igyekszik a gyakori kórképet röviden összegezni, ahol a prevenció epidemiológiai jelentősége megerősítést nyer gyermekkorban.

I/ 3. Rizikó stratifikáció

Az érelmeszesedés korai jelei már gyermekkorban kimutathatók, jelzik a későbbi struktúrális és funkcionális érrendszeri eltérések kialakulásának veszélyét. (61,98,99,100,101) Az AHA 2006-os ajánlásában (102) a KV rizikó stratifikáció módjáról szólnak. (**Táblázat 3.**)

Táblázat 3. A rizikó besorolás kategóriái a jellemző kórképek definíciójával (102)

	Rizikó kategória	**Alapértelmezésben**	**Betegség/Folyamat/ Állapot**
Tier I	Magas rizikó	**Klinikai evidencia** – manifeszt koronária esemény <30 éves korban	• Homozigóta familiáris hiperkoleszterinémia (FH) • II típusú diabetesz mellitusz • Krónikus veseelégtelenség (CKD) / • végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) • Ortotop szívtranszplantáció (OHT) • Kawasaki betegség koronária aneurizmával
Tier II	Közepes rizikó	**Patofiziológiai evidencia** – akcelerált ateroszklerózis, artéria diszfunkció <30 éves korban	• Heterozigóta FH • Regrediáló koronária aneurizmával járó Kawasaki betegség • II típusú DM • Krónikus gyulladásos betegségek
Tier III	Alacsony rizikó	**Epidemiológiai evidencia** – Fokozott rizikó manifeszt koronária esemény kialakulására, artéria diszfunkcióval vagy anélkül a kora felnőttkorban, de >30 éves kor után.	• Malignus betegség miatt kezelt túlélők • Veleszületett szívbetegségben szenvedők • Kawasaki betegség detektált koronária érintettség nélkül

A PWV, az IMT, AI, FMD használata mára a felnőtt KV rizikó és célszervkárosodás (target organ damage, TOD) felmérésének standard diagnosztikus eszköze. Gyermekgyógyászatban fokozott KV kockázati profilú gyermekeket vizsgáltak (hipertónia, diabetesz, krónikus vesebetegség, elhízás, diszlipidémia és homocisztinúria); az egységes konszenzus kidolgozás alatt áll. Gyakorlati szempontból

az IMT (intima media thickness) mérés klinikai haszna hasonló a bal kamra vizsgálatára alkalmazott echokardiográfiához. CKD gyermekeknél AI, PWV önálló KV mortalitást jelző faktorok. (103,104) A PP növekedése összefüggést mutat az IMT növekedés mértékével már CKD 2-es stádiumától és a vesefunkció romlásával párhuzamosan változik. (105,106,107) Mitsnefes és mtsai kimutatták, hogy TX gyermekek carotis IMT-je szignifikánsan magasabb az egészségesekéhez képest. (85) Metabolikus szindróma (MS) esetén életkortól függetlenül a PWV magasabb, és önmagában is érfalrugalmasság csökkenést okoz. (108)

A Bogalusa Heart Study adatainak feldolgozása során is csak azoknál találtak nagyobb carotis IMT-t, akik gyermekként is elhízottak voltak, s felnőttként is azok maradtak. (109,110) A Muscatine Study vizsgálatai szerint a gyermekkori LDL-C és BMI korrelál a felnőttkori IMT-vel. (111)

Az aktív és a passzív dohányzás rövidtávon az érfalrugalmasságot csökkenti. (112,113). Aktív dohányzás serdülőkorban igazoltan káros hatással van az aorta elasztikus tulajdonságaira. (114)

A cukorbetegség független rizikótényező, gyakoribb kísérőbetegségek hiányában is növeli a KV kockázatot. Egyes típusú DM-ben endotél diszfunkció, megnövekedett IMT és csökkent érfali tágulékonyság figyelhető meg. (115,116) Ha a metabolikus zavarok kellő súlyosságban vannak jelen, hatásukra még normotenzív alanyokban is kialakul az érfalkárosodás. (117,118)

A rizikófaktoroknak és a KV eseményeknek a családi halmozódása a genetika felé terelte a kutatók figyelmét. A lehetséges szerepeket elbizonytalanítja a számos környezeti és egyéb tényezőkkel való interakciók módosító hatása. Néhány példát említve: a NO-szintetáz 298 Asp allélt hordozó polimorfizmusait prediszponáló tényezőnek tartják endoteliális diszfunkció kialakulására, különösen egyéb rizikófaktorok, például dohányzás jelenlétében. (119)

A legtöbb vizsgálat adatai szerint a hypertóniás szülők gyermekeiben a magasvérnyomás-betegség gyakrabban fordul elő. Magyarországi adatok alapján a családi halmozódás férfi hypertóniásoknál 56%, nőknél 55%. (120)

I/ 4. Az érfalrugalmasság mérése non-invazív módon (14,121)

Az érfalrugalmasság csökkenésnek nincs pontosan leírható képlete. (122) A nyomás és a szívciklus alatti érátmérő-változás közötti kapcsolat (123) – amit nagy felbontású katéteres manometerrel és finom ultrahangos kaliperrel mérhetnénk – közvetlen információval szolgáln. A legmegfelelőbb megközelítés a nyomás átmérő változások mérése lenne számos, különböző nagyságú és struktúrájú artérián. Globális rálátást nyerhetnénk az artériák mehanikai tulajdonságaira. Bár a technikai fejlődés ma már lehetővé teszi az érátmérő akkurátus non-invazív becslését, még mindig komoly korlátokba ütközik a vérnyomás lokális katéteres monitorozása. Számos indirekt mutatót **(Táblázat 4.)** próbáltak létrehozni a rugalmasság és hullámvisszaverődés non-invazív feltérképezésére és régi elképzeléseket továbbgondolva új technikákat fejlesztettek ki, amelyek klinikai hasznának vizsgálata jelenleg is folyamatban van.

Táblázat 4. Az érfalrugalmasság mérésére leggyakrabban alkalmazott paraméterek összegzése (124)

Paraméter	Definíció	Képlet
Compliance	Az érátmérő (vagy terület) abszolút változása egységnyi nyomásváltozás hatására.	ΔD/ΔP, vagy ΔA/ΔP
Compliance, kapacitív (C1)	A nagy artériák compliance-ét jellemző paraméter. A nyomáscsökkenés és az artériás rendszer volumencsökkenése közötti kapcsolat a diasztolés nyomáscsökkenés exponenciális szakaszában.	ΔV/ΔP
Compliance, oszcillációs (C2)	Az oszcillációs nyomásváltozás és az oszcillációs térfogatváltozás közötti kapcsolat a diasztolés nyomáscsökkenés exponenciális szakaszában.	ΔV/ΔP
Disztenzibilitás (D)	Az érátmérő (vagy terület) relatív változása egységnyi nyomásváltozás hatására.	ΔD/(ΔPxD)
Elasztikus modulus	A nyugalmi érátmérő 100%-os megnyúlásához szükséges (eméleti) nyomásváltozás.	(ΔPxD)/ ΔD
Karakterisztikus impedancia	A nyomásváltozás és a hullám terjedési sebesség közötti kapcsolat, visszaverődés hiányában.	ΔP/Δf
Pulzushullám terjedési sebesség	A pulzushullám adott érszakaszon jellemző sebessége.	út/Δt
Stiffness index (β)	Az SBP/DBP és az az érátmérő relatív változása hányadosának a természetes alapú logaritmusa.	ln(Ps/Pd)/[(Ds-Dd)/Dd)]
Young-féle elasztikus modulus (inkremental elasztikus modulus)	Egységre eső elasztikus modulus (a falvastagságnak megfelelően).	(ΔPxΔD)/(ΔDxh)

D, átmérő; P, nyomás; BP, vérnyomás; A, terület; V, térfogat; t, idő; f áramlási sebesség; s, systolé; d, diastolé; h, falvastagság.

A leggyakrabban használt készülékeket a jellemzett érszakaszokkal és mérhető paraméterekkel a **Táblázat 5.** szemlélteti**.**

Táblázat 5. Az érfalrugalmasság jellemzésére használatos paraméterek, a jellemzett érszakasz és a mérőeszközök összegzése

	Módszer	Berendezés	Paraméter
Lokális érfalrugalmasság	Echo követés	• WallTrack Rendszer (Pie Medical) • NIUS-02 (Asulab) • Artlab • Érrendszeri UH	• CCA, CFA, BA, QCS • RA, disztenzibilitás, elasztikus modulus, complience index • CCA, CFA, BA • CCA, CFA, BA
	video MR	• MRI	• Ao
Szisztémás érfalrugalmasság (PWA)	diasztolé csökkenése Szélkazán funkció	• Felszíni technika • HDI PW CR-2000 (Hypertension Diagnostic)	• C1, C2
	SV/PP	• stroke volumen és pulzusnyomás	
	tonométer	• Sphygmocor (AtCor Medical), • PulsePen (DiaTecne)	• CPP
	oszcillometria	• Vicorder	• CPP
	mechanotransducer	• Complior • (Artec Medical)	• CPP
Határterület			
Augmentációs index	Tonométer	• Sphygmocor (Atcor Medical), • Pulsepen (DiaTecne)	• felületes artériák
	oszcillometria	• Vicorder (Skidmore Medical) • Arteriográf (TensioClinic)	• felületes artériák
	Ujj Pletizmográfia	• PulseTrace (MicroMedica) • Filométer	• SI
Regionális érfalrugalmasság	tonométer	• Sphygmocor (Atcor Medical) • PulsePen (DiaTecne)	• Centrális PWV
	oszcillometria	• Vicorder (Skidmore Medical)	• centrális PWV
	mehanotranszducer	• Complior (Artec Medical)	• centrális PWV
	echo követés	• Walltrack • Artlab	• centrális PWV
	Doppler technika volumen pletizmográfia	• UH berendezések • AT-form PWV/ABI (Colin Co.)	• centrális PWV • abPWV
Endotél funkció Érfali struktúra	Doppler technika		• FMD
	Doppler és UH technika	• UH berendezések	• IMT
	Röntgen	• CT	• CAC

(CCA-common carotid artery, CFA- femoral artery, BA-brachial artery, RA – radial artery, SI – stiffness index, abPWV – ankle brachial PWV, CAC – coronary artery calcification, IMT – intima media thickness, FMD – flow mediated dialtion.)

I/ 4.1. A lokális stiffness mérésről

A különböző lokalizációban végzett mérések eltérő aspektusokból szolgálnak információval az artériás sztiffnesszről. Felkaron a BA a rutin vérnyomásmérések helye. Az alsó végtagi CFA, ami speciálisan érintett az ateroszklerózis során. Az artéria carotis az ateróma képződés frekventált helye, prognosztikai információval szolgálhat.

A lokális stiffness (Ast) mérését epidemiológiai vizsgálatokban kevésbé alkalmazzák. Lokális ASt az érátmérő és a nyomás szívciklus alatti változásainak lehetőleg egyidejű méréséből határozható meg. Inkább kísérletes, illetve farmakológiai vizsgálat eszköze. A Cao az artériás rendszer pufferkapacitásának egy átfogó mutatója. (125). Az érfal elasztikus tulajdonságainak becslésére egy alternatív mód a stiffness index β számítása, független az érfalat feszítő nyomástól. A sziasztolés/diasztolés nyomás és a relatív érátmérő változás hányadosának logaritmusaként fejezzük ki.

Minden típusú klasszikus két-dimenziós érultrahang rendszer használható a felszínes artériák diasztolés érátmérőjének és a szívciklus alatti érátmérő-változásainak mérésére, de a legtöbb limitált felbontóképességű (~150 μm) a video-image analízis következtében. Echotracking (echoléptetéses) készülékek 6-10-szeres precizitással dolgoznak, rádiófrekvenciás szignált használnak. Ez lehetővé teszi a Young-féle elasztikus modulus számítását, az IMT és az elasztikus tulajdonságok kapcsolatának és az inward-outward remodeling artériás diszenzibilitásra gyakorolt hatásának vizsgálatát, illetve a végdiasztolés és végszisztolés nyomásváltozás által létrehozott érátmérő változás mérésére is alkalmas. A lokális nyomást applanációs tonometriával határozzák meg és a hullámforma kalibrációja a BA-n mért átlag és diasztolés nyomáshoz a brachialis vagy radialis hullámforma integrációjával történik. (126)

Mindegyik felszínes artéria alkalmas a geometriai vizsgálatra, különösen a carotis, femoralis és radialis. Carotis stiffness a KV események előrejelzőjének bizonyult ESRD-s és vesetranszplantáción átesett betegek körében, viszont manifeszt artériás betegségben szenvedőknél nem volt független előrejelző értéke. (127,128,129) Módszertani okokra is visszavezethető: a pozitív tanulmányokban a lokális CPP-t használták, a negatívakban a PPP-t.

Cine-MR felhasználásával mély artériák, mint az aorta lokális rugalmatlansága is meghatározható. (130) Az artéria falának feszülése újabban Doppler és pontszerű követéses echokardiográfiás módszerekkel is lehetséges. (131)

A szisztémás artériás stiffnesszel ellentétben, ami csak a keringés különböző modelljei segítségével becsülhető meg, a regionális és lokális érfalrugalmasság közvetlenül mérhető az artériás rendszer változatos pontjain. Fő előnyük, hogy a fal sztiffnesszéhez szorosan kapcsolódó paraméterek közvetlen mérésén alapulnak. (132)

I/ 4.2. Szisztémás érfalrugalmasság

I/ 4.2.1. A pulzushullám-elemzés (PWA)

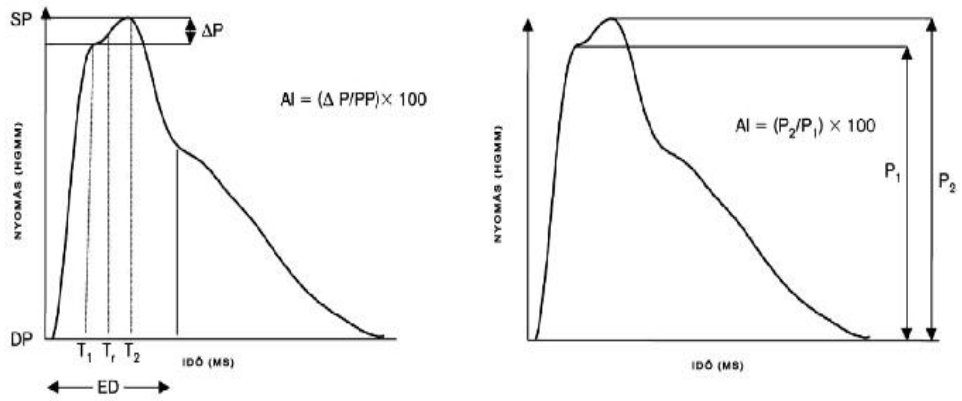
Ez az elképzelés Mahomed artériás pulzusról szóló interpretációjából vezethető le. (133) A hullámtranszfer funkció módszerével becsült centrális nyomáshullám különösen akkor lehet hasznos, amikor a carotis feletti mérés anatómiai okból nem kivihető. Applanációs tonometria, piezoelektromos szenzor, mehanotranszducer a nyomáshullámot, a pletizmográfia elvén működő készülékek a volumenváltozás által generált hullámot rögzítik a perifériás artériák egyike felett. A módszert kétségesnek tartják. Ennek egyik oka az, hogy a mért értéket a brachialis nyomáshoz kalibrálják, és eztán szekvenciális transzformációját végzik a centrális nyomáshullám jellemzése végett. A módosítás a hullám amplifikáció miatt szükséges. (134) Az ilyen módon generált centrális nyomáshullám által jellemzett paraméterek: CPP, Ai, C1 (kapacitív erek complience) C2 kis artéria complience, melyek applanációs tonometriával mérhetők. A fotopletizmográfia módszerével rögzíthető a sztiffness index (SI)

Minden a vérnyomást befolyásoló tényező indirekt módosítja a mért értékeket, ezért mérésükkor standard körülmények betartása javasolt. Ezek a következők:

- állandó hőmérsékletű, kontrollált környezet 22 Celzius fok
- 10 perc pihenés a mérés előtt fekvő helyzetben
- ismételt méréseket a nap ugyanazon szakában kell végezni
- 3 órával a mérés előtt inni, enni, dohányozni nem ajánlott.
- 10 órával előtte alkoholt nem lehet inni
- a mérés alatt éber legyen a páciens
- lehetőleg fekvő helyzet, ám lehet félülő is, de ezt mindenképpen említeni kell az eredmények közlésekor
- Fehér köpeny effektus, szívritmuszavar módosíthatja az eredményeket (pl pitvarfibrilláció)

A transzferfunkció, vagy adott ér, leggyakrabban a nyaki verőér felett detektált nyomáshullámból kontúr analízis segítségével a hullámvisszaverődés mértéke és a generált nyomásemelkedés elemezhető, a korai hullám visszaverődés manifesztációja mérhető. Attól függően, hogy a szívciklus mely szakaszában érkezik vissza a bal

kamrához okozhat szisztolés nyomásemelkedést egy második nyomáscsúcsban. Kifejezhetjük abszolút értékét Hgmm-ben, vagy relatívan a PP százalékaként, ez az augmentációs index (AIx). Az első csúcs (P1) a balkamrai ejekcio következménye, a másodikat (P2) a hullám-visszaverődés hozza létre. A centrális nyomáshullám fiataloknál csak magas vérnyomás esetén augmentálódik.



Ábra 19. Az augmentációs index. A pulzushullám-analízis során a szoftver az a. radialis nyomáshullámából alakítja ki a centrális nyomáshullámot, és számol számos centrális artériákra jellemző mutatót.

A görbe alakja alapján 4 alaptípust ismerünk. Murgo és mtsai a görbéket a karakterisztikus impedancia mérése során elemezték. “A” típus idősebbekben, Murgo “B” típus a középkorú, Murgo “C” a középkorú illetve fiatal, és Murgo D, a kifejezetten merev artériával rendelkező egyénekre jellemző. A mérések alapján a hullámvisszaverődés típusos helye az abdominális aorta terminális szakasza lehet. (135) **(Ábra 20. a. b. c. d.)**

a. A típusú görbe

A reflektált hullám a szisztolé alatt érkezik, inflexiós pont észlelhető.

Diasztolés periódusban konkáv görbe. AI>12%

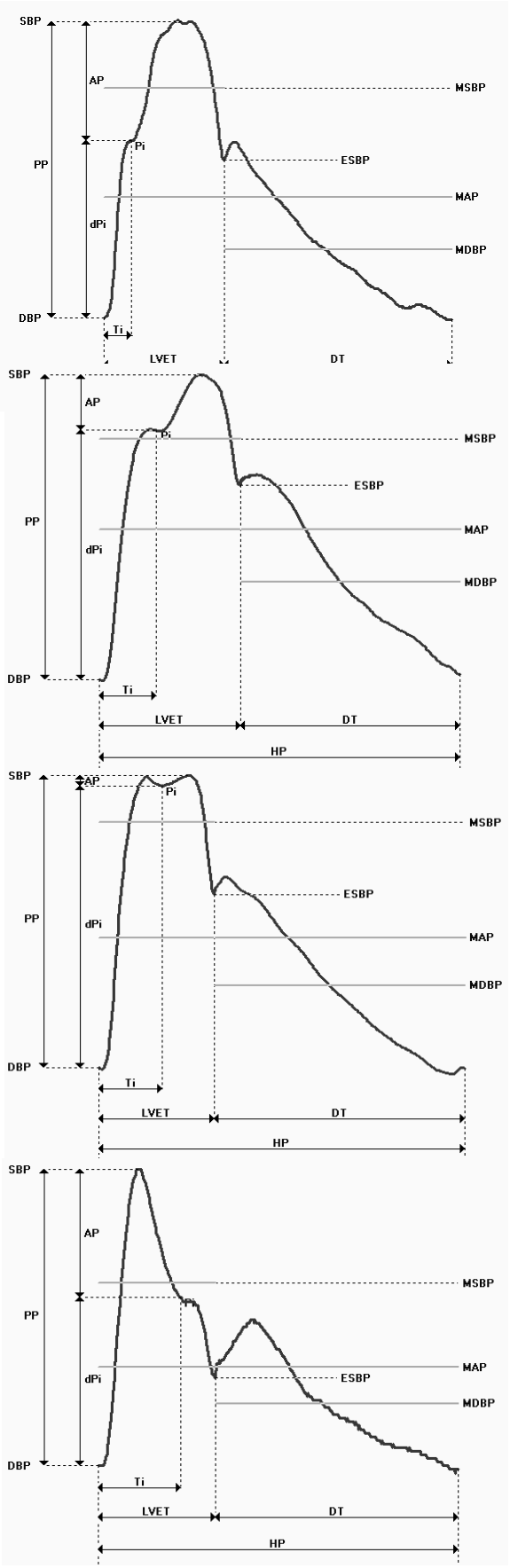
b. B típusú görbe

Szisztolés csúcs a szisztole késői szakaszában alakul ki. Diasztolé teljes hulláma látható. AI 0-12%

c. C típusú görbe. A szisztolé késői szakaszában érkezik a visszavert hullám. A szisztolés csúcs megelőzi az inflexiós pontot. Általában <30 év alattiakban látható morfológia. A diasztolés görbe teljes alakja látható. AI<0%

d. D típusú görbe

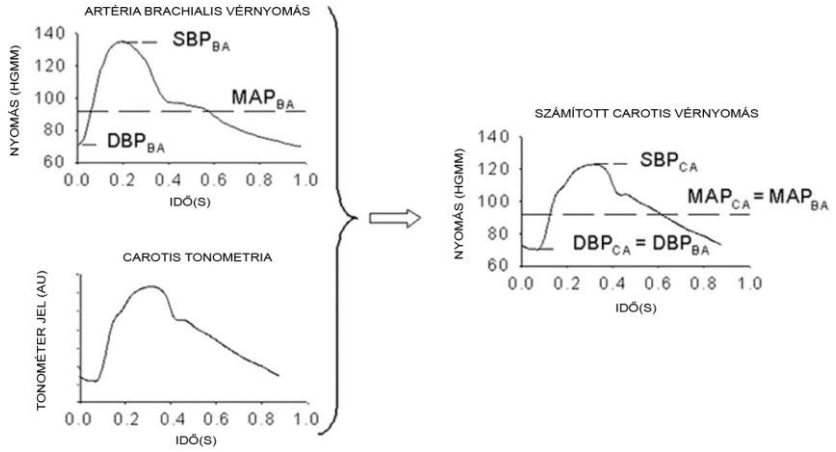
A visszavert hullám az előrehaladó hullám kezdetekor érkezik. Nincs inflexiós pont. A diasztolé lapos, a hullám üres, konkáv. Hypertóniás, vagy előrehaladott ateroszklerotikus egyéneknél, idősekben látható.



Ábra 20. a. b. c. d. Pulzushullám morfológia Murgo féle felosztása

Ujj fotopletizmográfiával detektált perifériás pulzushullám elemzését széles körben alkalmazták vazoaktív ágensek érrendszerre gyakorolt hatásának tanulmányozására. A pletizmogram második deriváltjából a második és az első inflexió hányadosát/arányát számították. Ez az arány kapcsolatban állt az artériás disztenzibilitással és az ateroszklerózis súlyosságával. (136,137)

A perifériás erekben a reflexiós helyek közelebb vannak és a visszavert hullámok gyorsabban haladnak. Az amplifikációnak köszönhetően a nyomáshullám amplitúdója perifériás erekben nagyobb, és a brachiális SBP és PP túlbecsüli a centrális SBP-t és PP-t, különösen fiatalokban. Az életkorral az amplifikáció mértéke csökken, az arány meg is fordulhat. Míg az AI egy relatív mutató, CPP, AP – abszolút értékének meghatározásához kalibráció szükséges. Az artériás tonométerrel a nyaki verőéren detektált pulzushullám kalibrációja azon a megfigyelésen alapul, hogy MAP és DBP nem változik jelentősen az artériás érrendszer különböző szegmentjeiben. Az artéria brachialison mért DBP-ből és SBP-ből számítható a MAP, a perifériás DBP és MAP felhasználásával meghatározható a carotis SBP-je **(Ábra 21.)**. Ezen az elven alapul szisztémás PWA vérnyomás kalibrációja.



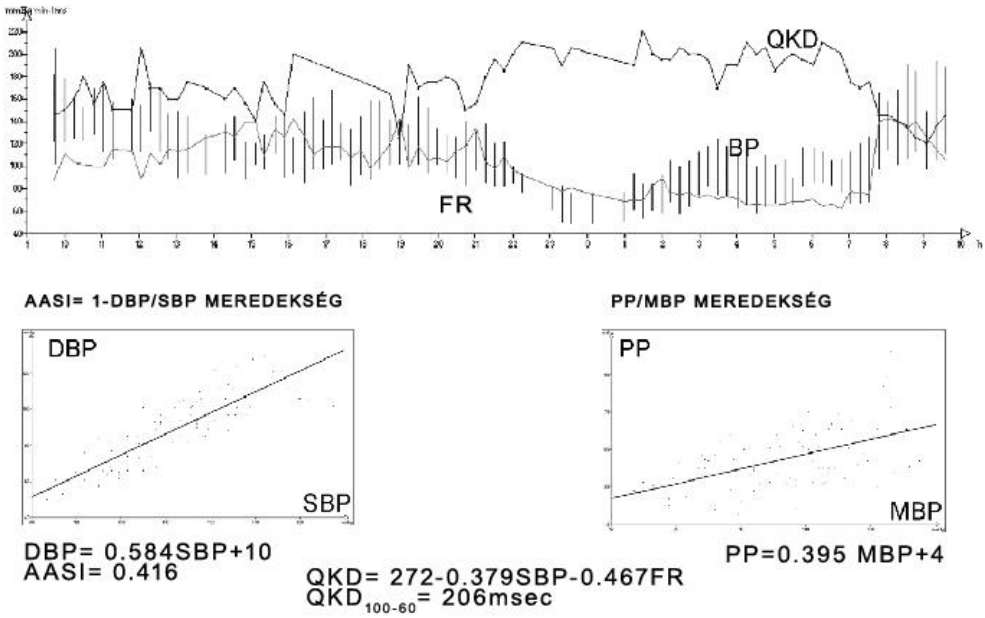
Ábra 21. A centrális pulzusnyomás kalibrációja, Kelly és Fitchett (138), valamint Verbeke és mtsai. (139) módszerei nyomán

I/ 4.2.2. ABPM adataiból származtatott mutatók rövid összegzése (140)

A jelenlegi hipertónia ajánlások az ABPM használatát elsősorban a diagnosztikában és az antihipertenzív kezelés szükségességének megállapításában, a terápia hatékonyságának nyomon követésében javasolják.

Bár számos indexet alkottak az érfalrugalmasság jellemzésére (**Ábra 22**), egyelőre még vitatják erősségeiket és korlátaikat (141,142,143,144)

AASI
(145)



Ábra 22. AASI, PP/MBP meredekségének és QKD100-60 számítása
Fent: 24-órás ABPM lelet. Felső fekete vonal: QKD; függőleges vonalak: vérnyomás; alsó szürke vonal: szívfrekvencia. Lent, balra: DBP-SBP regressziós egyenese. Az AASI 1 mínusz a számított meredekség. Lent, jobbra: PP-MBP regressziós egyenese és a számolt meredekség. QKD 100-60 a 100 Hgmm systolés nyomásra és 60/perces szívfrekvenciára számított QKD, multivariáns regresszós analízissel számítjuk.

Lineáris regresszióval meghatározhatjuk a 24 órás ambuláns monitorozás során rögzített szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek koordináta rendszerben ábrázolt egyenesének meredekségét (β) és kivonjuk β-t 1-ből.

AASI = 1-(DBP/SBP meredekség)

β-t, azaz a DBP/SBP meredekségét, mint az artériás compliance jellemzőjét fogjuk fel. Minél merevebb az artériás érhálózat, az egyenes meredeksége annál közelebb lesz 0-hoz, az AASI pedig 1-hez. 20 éves fiatalok AASI 95 percentilise 0,5. Az AASI az egyénre jellemző, és tükrözi a bal kamrai ejekciónak, az artériás sztiffnessz aktív és passzív komponenseinek és az artériás hullámvisszaverődésnek összetett hatásait. (146).

Normotóniás és enyhén hipertóniás egyéneket vizsgálva úgy találták, hogy az AASI szorosan korrelált az aoPWV-vel, a centrális és perifériás szisztolés augmentációs indexekkel. (147) Életkorral nő, 10 évente 0,055-t. Az artériás középnyomás minden 10 Hgmm-nyi emelkedésére az AASI 0,015-tel nőt. 10 centiméter testmagasságnövekedés 0,026-tal csökkentette az AASI értékét. AASI értéke szorosan kapcsolódik (fordítottan) az éjszakai vérnyomásesés mértékével, ami befolyásolja a KV prediktív értékét. (148) Újabb vizsgálatok szerint szimmetrikus regressziót alkalmazva a DBP/SBP standard regresszió helyett az éjszakai dippingtől kevésbé függő, és az életkort, valamint a patológiás állapotokat (hypertonia, diabetes) érzékenyebben tükröző paramétert kapunk. (149) A Dublin Outcome Study során 11291 hypertoniás beteget követtek átlag 5,3 éven keresztül. Az AASI a klasszikus rizikófaktoroknál és PP-nél erősebb előrejelzője volt a stroke-nak és a szív-érrendszeri összhalálozásnak (+1 SD AASI = + 14 %) (150,,151)

PP/MBP-meredekség

A nagy artériák tompító képességét tükrözi. Minél rigidebb az érfal, annál nagyobb lesz a PP amplitúdója MBP adott emelkedésére. PP/MBP ezáltal egy általános mutató, ami függ a szívműködéstől, a szívfrekvenciától és a perifériás ellenállástól. PP és MBP 24 óra alatt regisztrált spontán változásaiból számolható PP/MPB meredeksége. (152)

QKD-intervallum

ABPM mérésekből számolt PWV becslés. (153) Az EKG QRS komplexusától a felkari mandzsetta leeresztésekor az utolsó Korotkoff hang megérkezéséig eltelt idő, ami a pre-ejectios időnek és a pulzushullám BA-ig megtett újtához szükséges időnek az összege. (24 óra alatt minden 15. percben történik mérés.) Kritikusai szerint a BA PWV-jét méri. A QKD-val mért transzmissziós idő alatt a pulzushullám útja: aorta

ascendens – aorta horizontalis – artéria subclavia – artéria brachialis egy része. (154,155) Minden egyes mérésből egy szoftver többszörös lineáris regressziót alkalmazva automatikusan meghatározza a teoretikus, 100 Hgmm SBP-re és 60/min szívfrekvenciára számított QKD100-60 értéket. Ez a mutató minimálisra csökkenti szívfrekvencia változásainak, ezáltal a pre-ejectios időnek (QKD-re gyakorolt) befolyását és összehasonlíthatóvá teszi a különböző betegek értékeit egy adott szisztolés nyomáson. (156) Fordított arányban áll a PWV-vel. Ha a QKD-ből kivonjuk a 80 ms-ot meghaladó QRS-t, egy korrigált értéket kapunk, a QKD100-60cor-t, amelynek erősebb a prediktív értéke a KV szövődményekre. (157) Megbízhatóan reprodukálható paraméter. (158,159) Függ az életkortól és a bal kamrai hipertrófia mértékétől. Hypertoniás betegekben a 24 órás vérnyomástól függetlenül a KV szövődmények független előrejelzőjének bizonyult. (160) Mind az AASI, PP/MBP meredekség, és a QKD függ a páciens testmagasságától, egyikre sem létezik azonban magasságra korrigált normálérték.

I/ 4.3. Regionális pulzushullámterjedési sebesség (Pulse Wave Velocity, PWV) mérések

A PWV-mérést általánosan, mint a legegyszerűbb, non-invazív, jól reprodukálható (161) módszert tartják számon az érfalrugalmasság meghatározására. Az artériás rendszer fizikai tulajdonságainak átfogó jellemzésére alkalmas; értéke szorosan korrelál az intraarteriális és az ABPM-mel nyert vérnyomás-adatokkal. (162) A kamra teljesítőképességének, az érfal fizikai tulajdonságainak és a vér reológiai tulajdonságainak bonyolult egymáshoz kapcsolodásától függő paraméter. Közvetlen kapcsolatban áll karakterisztikus impedanciával. (163) Az artériás stiffness mérésében a carotis-femoralis PWV (cfPWV)-t tartják az arany standardnak. Elmélete megfelel az artériás rendszer propagatív modelljének. A mérés az aortoiliacalis út mentén történik, a klinikailag legrelevánsabb területen, mivel az aortát és főágait „látja" a bal kamra, ezáltal ezek felelősek az erek puffer kapacitásának nagy részéért és az Ast legtöbb patofiziológiai hatásáért. (164,165,166)

Az aorta a hipertónia és a diabetesz által legkorábban és legsúlyosabb mértékben érintett ér. Ezzel szemben, az aorta traktuson kívül mért PWV (felső végtag – abPWV, illetve alsó végtag – afPWV) nem volt előrejelzője a szív- és érrendszeri eseményeknek végstádiumú veseelégtelen betegek körében.

I/ 4.3.1. A mérés elméleti háttere

PWV-t általában a „foot-to-foot" módszerével, azaz a hullámkezdetek meghatározásával mérik.

PWV számítása: (D, distance, távolság, méterben kifejezve; Δt idő, másodperc)

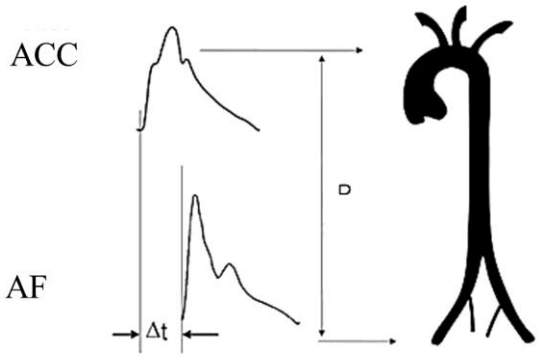
PWV=D(m)/Δt(s) vagy PTT.

A hullám lábát, mint a diastolé végét definiálják, amikor a hullám meredek emelkedése elkezdődik.

Δt - A tranzit idő: A hullám által egységnyi út megtételéhez szükséges idő.

Általában transzkután mérhetünk a jobb ACC és a jobb AF felett, és a tranzit idő a két hullám kezdete - lába közt eltelt idő **(Ábra 23.)**. A pulzushullám detektálható nyomás-érzékeny transzducerek, Doppler-ultrahang vagy applanációs tonometria használatával; szimultán vagy szekvenciálisan. Minden készülék szoftvere más és más

algoritmus szerint számítja a hullám kezdetét, így a hullám terjedésének idejét is. Az egymást keresztező érintők algoritmusa szerint ("intersecting tangent algorithm") a hullám minimum pontjára húzott horizontális egyenes és a felszálló szár maximális meredekségű érintőjének metszéspontja lesz a hullámkezdet. Más program a primer hullám második deriváltjának első csúcsához viszonyítja a következő hullám kezdetét, illetve a szívciklus R hullámától eltelt időt. A harmadik lehetőség annak a görbe felszálló szár maximális meredekségi pontjának a számításba vétele ("maximum slope"). Ezen lehetőségek gyakorlati használhatóságának ismertetésére az egyes készülékek működésének rövid leírása és azok összehasonlító elemzésének vázolása kapcsán kerül sor az érintett hivatkozásokkal együtt.



Ábra 23. A carotis-femoralis szakasz pulzushullám terjedési sebességének (cfPWV) meghatározása a „foot-to-foot" (lábtól-lábig) módszerrel

A pulzushullám által megtett út manuálisan mérhető a testfelszínen. A távolság mérésénél kis pontatlanságok is befolyásolják a PWV abszolút értékét. Minél kisebb a távolság a két mérési hely között, annál nagyobb a hibalehetőség. Ezért néhány kutató az AC és az AF közötti teljes távolság használatát, mások a teljes távolság és a carotis-jugulum távolság különbségét, továbbiak a femoralis-jugulum távolság és a carotis-jugulum távolság különbségének használatát javasolják. Különféle készülékek összehasonlítása kapcsán standardizált mérési módszereket is alkalmazhatunk.

Felmerülhetnek különböző nehézségek a mérések folyamán: Először a femoralis pulzushullámát nehéz lehet rögzíteni elhízott pácienseknél. Másodszor a pulzushullám

gyengült lehet vagy késhet aorta/iliacalis/proximalis femoralis stenosis esetén. Továbbá, a fiúk jelentős abdominális típusú elhízása, illetve serdülő lányok esetleges nagy mellbősége pontatlanná teheti a távolság mérését.

Németh és mtsai igazolták, hogy az különféle módon mért távolságokkal számított PWV értékek nem azonos mértékben jelzik a KV vagy összmortalitást vesebeteg populációban. (167)

I/ 4.3.2. Az invazív validáció mint első lépés

A rendelkezésre álló készülékek által mért paraméterek tényleges információtartalmát a referenciaértékekhez való hasonlításukkal, azaz a készülékek validációjával kapjuk. Nemzetközi ajánlás szerint referenciaként a következőket használhatjuk – *elsőként a valós cPWV érték, aorta PWV* jellemzésére:

- nyomáshullám nagy érzékenységű, *invazív* nyomásmérőkkel történő rögzítése *szimultán* az aorta billentyű és az aorta bifurkáció felett.
- nyomáshullám hasonló módon, *invazívan,* de *szekvenciálisan* rögzítve EKG kapuzással, biztosított hemodinamikai stabilitás mellett (szívfrekvencia és vérnyomás állandósága)
- *nem invazív*, de szintén az aorta *direkt* szakaszát jellemző eljárás az MRI, mely referenciaként alkalmazható. Mindkét esetben 10 ciklus alatti rögzítés történik két mérő által. A hullám tranzit idejét az egymást keresztező érintők modellje alapján határozzuk meg. A távolságot az invazivitás során vezetődrót segítségével direkt mérjük.

Másodikként a cfPWV jellemzését végezhetjük:

- *noninvazív* módon *szimultán* rögzíthetjük a pulzushullámot, szintén két mérő személy által, az egymást keresztező érintők segítségével számolt PTT használatával. A távolságmérés standardja a jugulum femoralis távolság és a jugulum-carotis távolság különbsége. Vannak ajánlások, mely szerint a carotis femoralis mérési pont direkt távolságának 0,8-szerese pontosabban közelítené az anatómiai távolságokat.

- *Noninvazív* eljárás lehet ezen felül a másodlagosan alkalmzható *szekvenciális* nyomáshullám rögzítés a carotis és a femoralis artéria felett a *Sphygmocor* készülékkel, mely szintén az egymást keresztező érintők metszéspontját viszonyítja az EKG R hullámához. Kivitelezése egyszerűbb, a klinikai gyakorlatban inkább ez terjedt el. A távolság méréséhez az előző bekezdésben említett eljárást alkalmazzuk.

Eltérő készülékek az artéria különböző szakaszait jellemezhetik. A felületi nyomásmérő eszközökhöz képest, melyekkel 2 különböző pont közötti szakaszon mérhetünk, léteznek olyan oszcillometria elvén működő egy ponton mérő készülékek, mint például az Arterigráf (TensioMed, Magyarország, Budapest), melyek cPWV értékként vélhetően inkább az a. brachialisra, azaz muszkuláris artéria szakaszra jellemző paramétert adnak meg (168), tehát klinikai vizsgálatok során a hipotézis felálllításakor ezt is számításba kell venni. A készüléket újabban inkább centárlis nyomásmérés céljából alkalmazzák.

Az ARTERY Társaság (169) minden új, a cPWV mérésére alkalmas eszköz alkalmazása előtt invazív vagy legalábbis MRI-vel végzett intra-arteriális validációt javasol. A PWV méréshez szükséges ajánlás szerinti feltételek mellett random egymás után a mérések közötti idő minimalizálásával kell elvégezni. Ellenőrizendő az ismételhetőség – adott személyen a mérés egymás után többszöri elvégzése (5x). Mindkét eszközzel rögzített MAP és HR regisztrálandó ezzel párhuzamosan. A műszerek közötti egyezés lehet kiváló (átlag különbsége ≦ 0,5 m/s, SD ≦ 0,8 m/s), elfogadható (átlag különbsége <1,0 m/s, SD <1,5 m/s) gyenge (≧ 1,00 m/s vagy SD >1,5 m/s)

I/ 4.3.3. A mérés eszközei

Nyomásérzékelőkön alapuló módszerek:

Complior Rendszer (Artec medical) **(Ábra 24.)** bőrhöz erősített mehanotranszducerek által rögzített, szimultán méréseket alkalmaz. (170)

Ábra 24. Complior rendszer (Artec Medical)

A PTT-t keresztkorrelációs algoritmus segítségével számolja, minden egyes felvett hullám között. A hullám kezdetét a felszálló szár maximális meredekségi pontjára helyezi. A vizsgálónak lehetősége van a hullámok vizuális megjelenítésére, de javítására nem. Három helyen alkalmazható: aorta-törzs (carotis-femoralis), felső (carotis-brachialis) és alsó (femoralis-dorsalis pedis) végtagok között. Ezt a rendszert használták a legtöbb epidemiológiai vizsgálat során, amikor a PWV KV prediktív értékét igazolták.

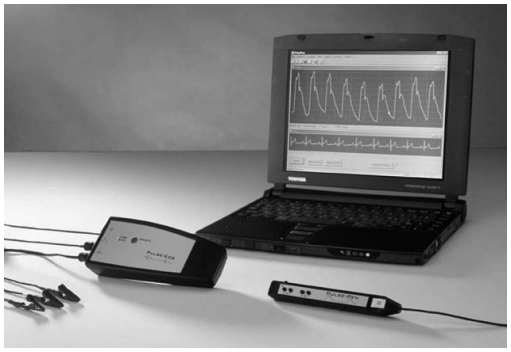
A **Sphygmocor (AtCor Medical, Auszrália, Sydney) (Ábra 25.)** egy egyszerű nagy felbontóképességű applanációs tonométert használnak a carotis és az artéria femoralis nyomáshullámának detektálására. (171) Invazívan validált készülék. (126)

Ábra 25. Sphygmocor rendszer

Szekvenciálisan regisztrálja a pulzushullámot és a PTT-t párhuzamosan rögztett EKG segítségével határozza meg. Az EKG R-hullámához viszonyítva számítható PTT: az R-hullám és a disztális pulzus lába között eltelt idő mínusz az EKG R-hulláma és a proximalis pulzus lába között eltelt idő. A nyomáshullám meredek emelkedése

referencia pontként szolgál. Lehetőség van a mérések offline ellenőrzésére és feldolgozására. Mivel a mérések között csak kis idő telik el, a szívfrekvencia és a bal kamra izovolémiás periódusának változásai csak kissé vagy egyáltalán nem befolyásolják az eredményt (tranzit időt elsősorban, ezen keresztül a PWV-t.). A készülék mindemellett képes a radialis nyomáshullám regisztrálására és a brachialis vérnyomás megadása után a hullámtranszfer funkció segítségével a centralis erek állapotáról felvilágosítást adni. A regisztrált hullám második csúcsa jó egyezést mutat az invazív vizsgálatok során mért aorta centrális SBP értékekkel. (172)

A **PulsePen** (DiaTechne) **(Ábra 26.)** készülék szintén egy Millar tonométerből és a hozzá kapcsolódó számítógépből, EKG-ból, valamint jelátalakítóból áll.



Ábra 26. PulsePen készülék

A carotis és a femoralis artéria felett az előzőekhez hasonlóan szekvenciális méréseket végzünk. A hullámokat 10 másodpercig rögzítjük. A távolságot a standardnak megfelelően mérjük, de az ismertetett klinkai relevancia fényében megadhatnánk többféleképpen is.

Az eszköz tehát az “intersecting tangent algoritmus” segítségével megállapítja a hullám kezdetét. A femoralison és a carotison való hullám megjelenésig az EKG R hullámától eltelt idők különbsége a tranzitidő. Ezzel osztja a távolságot. A kapott PWV érték az invazívan és a korábban alkalmazott Millar tonométerrel szemben validálva kitűnő egyezőséget mutatott. A mérések során minden mérést minimum két alkalommal kell elvégezni az egyes mérése helyeken. A mérések előtt regulárisan alkalmazott, kalibrált oszcillométer vérnyomásmérővel mért szisztolés és disztolés értéket adunk meg a szoftvernek. A mért DBP-re és a számított MAP-ra kalibrál. A szoftver külön elemzi a szisztolés és diasztolés hullámszakaszokat.

Nagy felbontású **echotracking** készülékekkel rögzíthetők az artériás átmérő disztenziós hullámai. Mint azt a Shygmocornál már leírtuk, a PWV-t a szekvenciálisan mért (például carotis és femoralis) hullámokból és az EKG-kapuzás segítségével számított tranzit időből határozzák meg. Alternatívaként a két pulzushullám között eltelt tranzit idő mérhető szimultán is **folyamatos Doppler eljárást** alkalmazva. (173) A méréseket általában a bal arteria subclavia gyökénél, az incisura suprasternalisnál, és az aorta abdominalis bifurcatiojához közel (a köldök környékén) végzik. Ezt a módszert használták az aoPWV KV prediktív értékének bizonyítására diabeteszes betegeknél. A cfPWV-nél a cPWV valóban jobb megközelítését jelenti, bár egyelőre nem ismert, hogy ennek speciális klinikai előnye lenne.

Más készülékek a **PWV-n alapuló stiffness index**-et számítják. Nem olyan precízek, mint a fent említettek, mivel vagy aberráns tranzit utakat használnak (pl. boka-kar), vagy a távolságot az ülőmagasságból vezetik le. Utóbbi készülék hipertóniások körében az aortobrachialis PWV prediktív értékét igazolta KV eseményekre.

A PWV „volumen displacement" (folyadék áthelyeződés) elmélete szerint is mérhető. Így működik a **Vicorder (SkidmoreMedical, Bristol, UK)** készülék, mely a pulzushullám rögzítését az oszcillometria elvén teszi. **(Ábra 27.)** Relatíve új készülék, kevés tapasztalattal rendelkezünk.

Ábra 27. Vocorder készülék

Az oszcillometria elvén működik, ami annyit tesz, hogy nyomást alakít ki (60 Hgmm) a nyakon (30 mm) és a femoralis artérián elhelyezett (100mm) mandzsetták segítségével. A pulzusnyomás oszcillációját érzékeli, 3-10 másodperces

hullámsorozatot regisztrál a mérési pontok felett szimultán. Lehetőség van szekvenciális mérésekre is. Számítja az AI és PWV értékeket. A mérés mindössze 3 percet vesz igénybe. A beépített mérések közötti keresztkorreláció algoritmusával vizsgálja a carotis és femoralis hullám második deriváltjának csúcsai között eltelt időt tranzit időként. Távolságmérésként a gyártó a jugulum és a mandzsetta felső széle közötti távolságot ajánlja. Invazív validációja nem történt meg. MRI és a másodlagosként ajánlott applanációs tonométer, a Sphygmocorral szemben történt vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, ahogy ezt a következő alfejezetben látni fogjuk.

A tranzit idő és a hullám által megtett út mérése nélkül, egyetlen mérési pont segítségével becsüli a PWV értékét a gyártó szerint az **Arteriográf (TensioMed Budapest, Magyarország)**. A mérés a felkarra helyezett mandzsettában levő nagy érzékenységű szenzorral történik a szisztolés nyomásnál 35-40 Hgmm-rel magasabb nyomással okkludált artéria brachialison rögzített oszcillációk segítségvel. A szisztolé alatt generált pulzushullám egy korai, a bifurkáció felől visszaérkező pedig egy második csúcsot generál. A két hullám közti időkülönbséget feltételezzük indirekt a hullám tényleges, szívtől az aorta bifurkációig való terjedési idejének 35 Hgmm mandzsettanyomás melletti oszcillációk esetén. Távolságméréskor a jugulum-szimfízis centiméterben adandó meg.

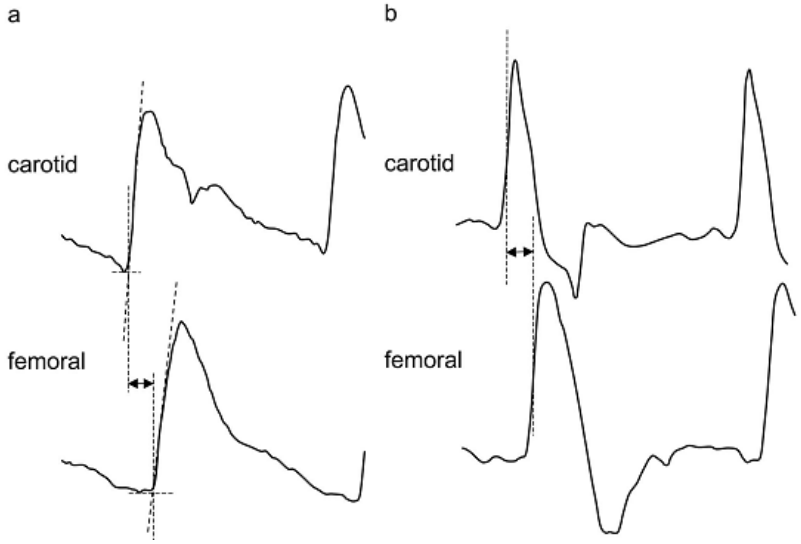
I/ 4.3.4. A rendelkezésre álló mérési módszerek összehasonlítása

Az egyes eszközök invazív validációja és a mérhető paramétereket összehasonlító tanulmányok mellett gyakorlati jelentősége van a leggyakrabban alkalmazott eszközök összevetésének, különösen az eszközök szoftverműködésének megértése végett. Az egyes vizsgálócentrumok eltérő készülékekkel mérnek.

A PWV mérésnek két sarkallatos pontja a hullám tranzit idejének és a mérési pontok közötti távolságnak a meghatározása. Az összehasonlító elemzések során ezen területek kerülnek górcső alá.

Millaseau és mtsai (174) a Complior és Sphygmocor készülékek által mért centralis PWV értéket hasonlították össze. Compliorral mért PWV alulbecsülte a Sphygmocorral mért értékeket. (0,91±1,07 m/s átlagos különbség±SD, $p<0,0001$) Ha a

Sphygmocor készülék érintők kereszteződési pontját alapul tekintő algoritmusát a Compliorra rögzített hullámmorfológia esetére interpolálták, szignifikáns különbséget nem találtak a PWV értékek között. A két mérőeszköz tranzitidejének algoritmusát az **Ábra 28.** szemléteti.



Ábra 28. A Sphygmocor és Complior készülékek algoritmusa

a) Egymást keresztező érintők használatat a Sphygmocor esetén. A hullám minimumát metsző horizontális és a felszálló szár maximum meredekségű érintőjének metszéspontja.

b) Complior esetén a carotison és a femoralison rögzített hullám felszálló szárának maximum meredekségű érintői közötti szakasz. (174)

Tekintettel arra, hogy az egymást keresztező érintők módszerét a méréstechnika kevésbé befolyásolja, a hullám kezdete talán pontosabban meghatározató. A hullám kezdetét befolyásolhatja a szívfrekvencia a Complior rendszer esetén, a Sphygmocor esetén nem.

Az Arteriográffal, Sphygmocorral és Compliorral néhány évvel később újabb komparatív vizsgálat született az egyre szélesebb körben használt Arteriográf validálása céljából is. Rajzer és mtsai (175) ismét felvetették a Complior és Sphygmocor mérések közötti különbség kérdését, és érdekes módon azt találták, hogy inkább a

távolságmérésbeli különbség okozhatná, hogy a Complior túlbecsüli (!) a másik eszközzel mért PWV-t. A távolságméréskor a Sphygmocor esetén alkalmazott (jugulum+femoralis)-(jugulum+carotis) távolság rövidebb, mint a carotis-femoralis direkt távolsága. A tranzitidők relatív egyezősége mellett a tanulmány lehetővé teszi a három mérőeszközzel mért értékek összehasonlítását, mert a távolságmérést csak az aorta szakasz durva becslő módszerére butítja le, vélhetően hibásan, ahogy ez a későbbi vizsgálatokban igazolódott is. A $PWV_{Complior}$ 12 m/s -1,4 m/s=10,6 m/s és a 12-1,1=10,9 m/s módosításokat javasolja Compliorral mért 12 m/s esetén a Sphygmocorra és Arteriográfra történő átszámítás céljából. Nem helyettesíthető az Arteriográf a Sphygmocorral, vagy a Compliorral például egy utánkövetés során, és ezt további tanulmányok is igazolták. (176,177)

2005-ben egy bécsi lapban közölt munkában szintén a Sphygmocor és az Arteriográf összehasonlíthatóságát vizsgálták. A PWV nem egyezett, korrelációt nem mutatott egymással a két készülékkel mérve. Ennek hátterében az invazív vizsgálatok által is alátámasztottak szerint az áll, hogy eltérő érszakasz (elasztikus vs muszkuláris erek) tulajdonságainak jellemzéséről van szó. A Sphygmocorhoz hasonló elven működő PulsePen készülék szintén kiváló egyezést mutatott a Compliorral mért PWV értékekkel 20-88 éves korosztályban. Azonban a másodlagos validációs eszközként a PulseTrace készülékkel összehasonlítva. Utóbbi nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. (178)

Hickson és mtsai 2009-ben 122 betegnél (53±18 év, 46 férfi) az applanációs tonométer Spyhgmocor és az oszcillométer Vicorder apparátus által mért PWV-t hasonlították össze. Azt találták, hogy a Vicorder alábecsüli a másik eszközzel mért PWV értékét, és a különbség az életkor előrehaladtával nő. Az algoritmus interpolációjával a különbözőség nem szanálódott, ezért a távolságmérés módját választották meg különféle módon. Azt találták, hogy adott képlet szerint módosított távolságot megadva a két eszköz kiváló egyezése érhető el. (179)

A referenciaértékek is eltérő eszközökkel kerültek meghatározásra, mely miatt az „Arterial Stiffness Collaboration”által végzett metaanalízis során is a távolságmérési módszer normalizálásához, konvertálásához kellett folyamodni. (180) Fontos a rendelkezésre álló mérőeszközök standardizálása, és a mérési metodikák összehangolása.

I/ 4.4. Néhány gondolat az endotél funkció és az érfali struktúra non invazív mérési lehetőségéről.

I/ 4.4.1. Intima-media vastagság (Intima-media thickness, IMT) – a célszervkárosodás markere

(181)

Számos tanulmány bizonyította, hogy felnőttkorban az IMT korrelál az érfal strukturális elváltozásaival, a szövődmények kialakulásával, a hagyományos rizikófaktorok (hipertónia, emelkedett vérzsírszintek, dohányzás) jelenlétével, valamint a jövőbeli MI, stroke előrejelzője. (182,183,184)

Nagy felbontású UH készülékekkel kiválóan mérhető **(Táblázat 6.)** a mindennapi hospitális és ambuláns ellátás során, ezért jelentősége vitathatatlan.

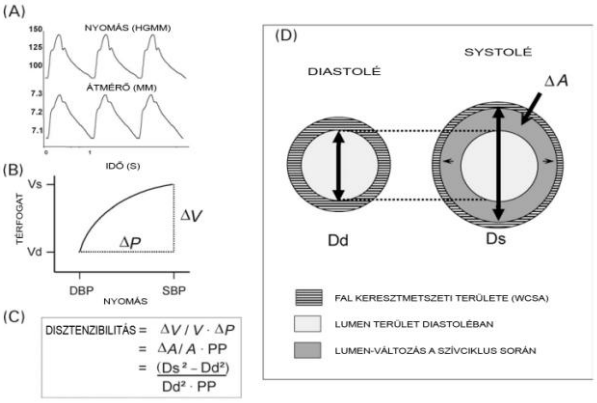
Táblázat 6. IMT mérése (185)

A Mannheim Consensuson alapuló ajánlások IMT-méréshez felnőttkorban	
IMT mérés helye	**IMT mérés módja**
lehetőleg a távoli falon	nagy felbontású készülék, lineáris transzducerrel 7 MHz-nél nagyobb frekvenciával
artéria carotis communison	minimum 1 cm-es érszakaszon
a carotis bulbuson	él-detekciós rendszert használva, vagy manuális kurzor elhelyezést
artéria carotis internán	intraluminaris átmérőt is mérni (WCSA és LCSA számolását teszi lehetővé)
plakkmentes területen	átlag IMT-értékek, nem minimum és maximum mérendő

Általában a CCA IMT-t 1-2 cm-rel a bulbus alatt vizsgálják. A CCA jól használható IMT mérésére, atherosclerotikus plakkok azonban gyakrabban fordulnak elő a bulbusban és az ICA-ban, amelyek inkább serdülőkortól vizsgálhatók. Az a. femoralis superficialist obes gyerekek kivételével szintén jól megközelíthető.

Két fő módszer létezik az IMT mérésére: manuális kurzorral mindkét oldalon (legalább 6 helyen), majd átlagot számítanak. A másik módszerben is manuális kurzorral dolgoznak. A vizsgáló húz egy vonalat az intima felső, s egy másikat a media alsó határához, a számítógép pedig digitálisan kiszámítja az IMT értékét.

M-módban mérhető a szisztolés és diasztolés belső érátmérő. Az IMT ismeretében számolhatók az érfal egyéb jellemzői **(Ábra 29.)**: fal keresztmetszeti területe (wall cross sectional area, WCSA), lumen keresztmetszeti területe (lumen cross sectional area, LCSA).



Ábra 29. Lokális artériás disztenzibilitás. (A) Az érátmérő és a vérnyomás változásai a szívciklusok során. (B) Nyomás-átmérő görbe. (C) A disztenzibilitás számítása. (D) A lumen cross-sectional area (lumen keresztmetszeti területe) változásának szívciklus alatti sematikus ábrázolása (185).

Mivel az IMT értéke szorosan korrelál mind az endothelfunkció zavarával (FMD↓), mind az érfalrugalmasság csökkenésével (PWV↑) alkalmas lehet, mint általános, nem specifikus módszer ezeknek a tulajonságoknak egyidejű jellemzésére. Használata javasolt legalább a magas KV kockázatú gyermekek TOD felmérésében. (186,187,188)

Bár több tanulmány is megjelent egészséges gyermekek és serdülők IMT méréséről, az eddigi legátfogóbb vizsgálatot Jourdan és az ESCAPE Study kutatói publikálták. (189) 250 egészséges 10-19 éves gyereknek és serdülőnek mérték a CCA- és az a. femoralis superficialis. IMT értékét, és számították a korcsoportonként jellemző IMT normál értékeket, melyeket percentilis értékben is megadtak fiúkra és lányokra egyaránt. Eredményeik egyeztek a Stanislas Study és a Denarie és mtsa. irányadó értékeivel (190,191).

I/ 4.4.2. Áramlás mediálta vasodilatatio (FMD)

Anderson és Mark (1989) óta egyre nagyobb érdeklődés övezi az FMD jelentőségét és megbízhatóságát. A felkaron egy felfújható mandzsettával attól disztálisan megszűntetett áramlás csökkenti a perifériás ellenállást, és a leszorítás megszűntetése után a növekvő nyíróerő miatt NO kiáramlás a vaszkuláris simaizomelemek dilatációját okozza, amely az érátmérő növekedéséhez vezet. FMD a post okluzív maximális átmérő és a baseline átmérő százalékos aránya. Mértéke a leszorítás idejétől és a folyamatos átmérő monitorozás szoftveres hátterétől nagyban függ. Óvatosan alkalmazandó KV kockázatbecslésre a fals negatív és pozitív eredmények aránya miatt, de egyesek szerint alkalmas KV betegség kialakulásának előrejelzésére a körülmények megfelelő standardizálása mellett.

I/ 4.4.3. CAC mérése.

Elektronsugár computer tomográfia (EBCT – electron beam computer tomography), spirál- és helikális computertomográfia alkalmazásával mérhetjük az érfali kalcifikációt. Egysége a CAC (Coronary artery calcification), mely az Agaston score (192) érték megadásával kvantifikálható. Hipertóniás, hiperkoleszterinémiás, dohányzó, obez betegek esetében a szív- és érrendszeri rizikó mértékét jelezheti >75 th pc feletti értéke. (193) A PDAY vizsgálat részeként számon tartott CARDIA vizsgálatban cél volt, hogy a gyermekeknél is egy a Framingham pontrendszerhez hasonló rizikóbecslő skálát alakítsanak ki, és ennek CAC részét képezze. (194) Hátránya szűk elérhetősége és a sugárexpozíció mértéke.

I/ 4.5. Az eszközválasztás problematikája gyermekkorban

(195)

Az eddigiekben ismertetett mérési módszerek alkalmazásáról született konszenzus értelmében az egyes mérési módszerekkel kapcsolatban számos kérdés merül fel. Ezért alkalmazhatóságuk limitált. Gyermekkori validáció szükséges sok esetben, valamint a referenciaértékek hiánya miatt klinikai konzekvenciát levonni nehézkes. A következő ábra a felmerülő problémákat szemlélteti. **(Ábra 30.)**

1. táblázat. *Érfalrugalmasság mérésére alkalmas technikák kivitelezése*

	cIMT	CAC	Érfalrugalmasság	Endothelfunció
Eszközök	– 2D színes és spektrális Doppler-ultrahang-vizsgálat – Magas frekvenciájú lineáris sugarú transzducer (7–12 MHz), – EKG, – VHS	– Elektronsugár-CT – Spirál-CT – Helicalis CT	– 2D és Doppler-ultrahang-vizsgálat – MR-vizsgálat – EKG-kapuzott oszcillometriás technika – Felületi nyomásmérő – (lásd a 2. táblázatot is)	– 2D spektrális és Doppler-ultrahang-vizsgálat – Magas frekvenciájú transzducer (7–12 MHz) – EKG – VHS – Lézer-Doppler-technika
A mérés menete	– Hanyatt fekvő helyzet – A vizsgált oldallal ellentétesen 45°-os fejtartás – Az artéria a lehető legfelületesebben helyezkedjen el – Mérések az ACC, a bulbus és az ACI területén, lateralis és anterior-obliquus irányból – Carotisstiffness-paraméter méréséhez M-módú vizsgálat 1 cm-re proximálisan a bulbustól és noninvazív nyomásmérés – Távoli fal-cIMT mérése három szegmensben (ACC, ACI és bulbus) – Végdiasztolában mindhárom helyen mindkét oldalon két alkalommal mérve a 12 mérés közül a maximális értékek átlagát kell venni – Maximális és minimális lumenátmérő mindkét oldalon M-módban a carotisstiffness számításához		– 12 órával a mérést megelőzően a vasoactiv szerek elhagyása – Négy órával a mérést megelőzően a koffeinfogyasztás és a dohányzás mellőzése – Csendes szobában 10 perces pihenés hanyatt fekvő helyzetben – Vérnyomásmérés – Beszéd mellőzése a mérés alatt, amely befolyásolhatja az artéria aktuális nyomását – Követéses vizsgálatokban mérés ugyanazon napszakban, a stiffness diurnalis változása miatt – Eltérő vizsgáló esetén interobserver variabilitásvizsgálat – Minimum két mérés elvégzése	– A mérést megelőző 8–12 órában az étkezés, vasoactiv anyagok és mozgás kerülése – Csendes, temperált helyiség – Azonos napszakban végzett mérés – Kinyújtott kar, mozdulatlanság – A könyökhajlat alatt 5–12 cm-rel elhelyezett mandzsetta, amelyet 50 Hgmm-rel az aktuális szisztolés vérnyomás fölé pumpálunk 4,5 percig. A mandzsetta gyors leengedése után 60, 90 és 120 s és 15 perc múlva végzünk méréseket
Elemzés	– Manuálisan történik	– ≤3 pixel, legalább 1,03 mm² területen >130 Hounsfield-egység denzitású terület rögzítése esetén a CAC kimondható	– Automatikus, PWA-elemzés és ultrahangtechnika esetén manuális értékelés	– A 2D képen keressük a párhuzamos síkokat. Az R hullámtól azonos idő elteltével történik a leolvasás. – FMD (%) = (LDp – LDb)/LDb×100 – Reaktív hyperaemia = (Vp–Vb)/Vb×100
Felmerülő kérdések	1. Normálértékek hiánya 2. Nem és életkorfüggés kérdése 3. Testméret hatása? 4. Mely életkorban válik reprodukálhatóvá a cIMT, illetve befolyásolja-e az ismételhetőséget az életkor és a testméret? 5. Hogyan viszonyul az IMT az atherosclerosis mérésére szolgáló egyéb paraméterekhez? 6. Költséghatékony módszer-e a cIMT?	1. Hol mérjük a CAC-paramétert a gyermekkorban, ha experimentális vizsgálatok igazolják az aorta korai érintettségét? 2. Reprodukálható-e a mérés? 3. Hogyan korrelál egyéb paraméterekkel a gyermekkorban? 4. Szükséges a normálértékek meghatározása. 5. Melyik az a gyermekpopuláció, amely esetében a költséghatékonyság elve érvényesülhet?	1. Melyik paraméter pontosan melyik érszakaszt jellemzi? 2. A mérések hogyan korrelálnak egymással? 3. A reprodukálhatóság kérdése, amely valószínűleg az életkor, a nem és a háttérbetegség függvénye. 4. Referenciaértékek egységesítése, gyermekek esetében megalkotása az egyes készülékek tekintetében. 5. Melyik a költség-haszon arány szempontjából legmegbízhatóbb készülék a cardiovascularis kockázat előrejelzésében?	1. Melyik módszer a legmegfelelőbb? 2. Mi a pontos patofiziológia? 3. Melyik a legjobban reprodukálható módszer, és ez függ-e az életkortól, a nemtől, az alapbetegségtől? 4. A referenciatartomány életkor és nem szerinti megalkotása. 5. Melyik a költség-haszon arány szempontjából legmegbízhatóbb készülék a cardiovascularis kockázat előrejelzésében?

ACC: arteria carotis comunis, ACI: arteria carotis interna, CAC: a koszorúserek kalcifikációja, cIMT: az arteria carotis intima-media vastagsága, CT: komputertomográfia, 2D: kétdimenziós, EKG: elektrokardiográfia, FMD: áramlás mediálta dilatáció, LDb: a kiindulási átmérő, LDp: a lumen átmérője a provokáció után, Vb: a kiindulási Doppler-áramlási érték, VHS: video home system felvételrögzítő rendszer, Vp: a provokáció utáni Doppler-áramlási érték

Ezt a dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

Ábra 30. Az eszközválasztás problémája gyermekkorban (196)

I/ 5. Az arany standard PWV-ről bővebben

I/ 5.1. cPP, AIx és PWV

Mivel a cSBP és cPP, AIx és PWV nő a korral, értékeik kórosak hipertónia, DM és hiperkoleszterinémia esetén; összefüggésben állnak TOD-dal és a klinikai kimenetellel, gyakran használják őket egymással felcseréhető paraméterekként az Ast jellemzésére. Ez egy túlegyszerűsítés, hiszen részben különböző tényezők függvényei.

cSBP és cPP és AIx az artériás érfalmerevségnek csupán indirekt mutatói. Befolyásoló tényezőik: a hullám terjedési sebesség, a visszavert hullámok időzítése és amplitúdója; a hullámreflexió helye, és a kamrai ejekció ideje, mintázata, különös tekinettel a szívfrekvenciára és a kamra kontraktilitására (verőtérfogatra). (197)

Patofiziológiai állapotok és gyógyszerek megváltoztathatják a cPP-t és az AIx-t anélkül, hogy a PWV változna, azt sugallva, hogy döntően a visszavert hullámon, szívfrekvencián, vagy a kamrai ejekción fejtik ki hatásukat. (198)

Az életkor és a nem (pubertás-kortól a nők AI-e szignifikánsan nagyobb) jobban befolyásolja AIx alakulását 50 éves kor előtt, ezen kívül AI sokkal érzékenyebb a frekvenciaváltozásokra, mint a PWV. (199) Mégis a CSBP, CPP és AI plusz információval szolgálhatnak a hullámvisszaverődésről. Centrális AI, cSBP és CPP ESRD-s (200) és hipertóniás felnőttek (201) összmortalitásának független előrejelzője. Megnövekedett PWV, AI és PP bal kamra hipertrófiával és megnövekedett IMT-vel jár a centrális erekben. (202)

PWV, AI, CPP és AMP a KV mortalitás előrejelzésében betöltött szerepét vizsgálták hemodializált felnőtt populáció utánkövetése során. PWV és AMP igen, azonban CPP és AI nem befolyásolta a kimenetelt, amely a fenti okfejtést alátámaszthatja, és egyben magyarázatot adhat arra, hogy miért a PWV-t ajánlja 2007-es ESH „guideline” a klinikai tünet nélküli célszervkárosodás szűrésére arany standart módszerként. (203)

Vlachopoulos és mtsai (204) 2010 februárjáig a Pubmeden és a Cochrane adatbázisban elérhető angol nyelvű, a KV események jövőbeni bekövetkezését az Ast függvényében vizsgáló utánkövetéses vizsgálatok metaanalízisét készítették el.

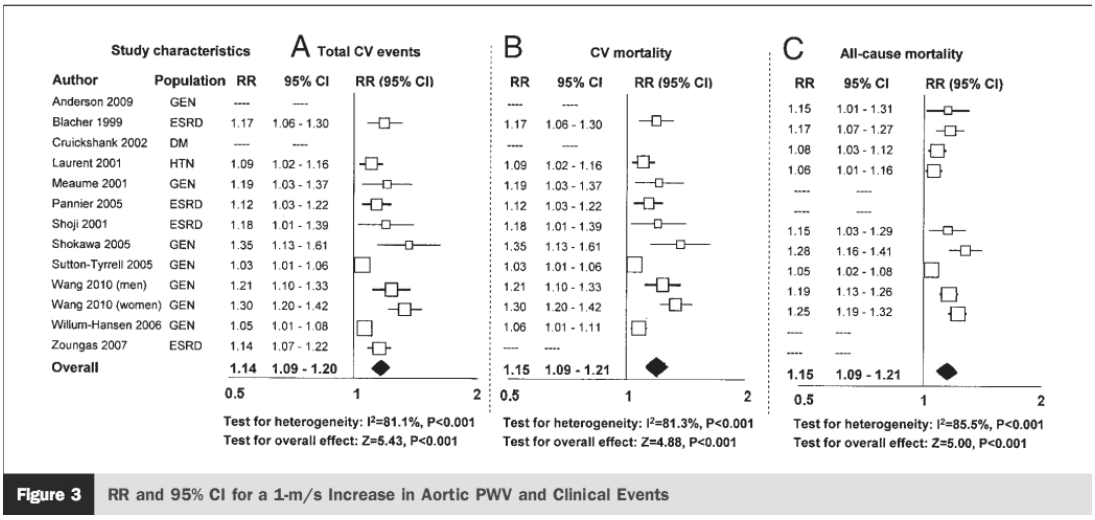
Összesen 17 tanulmány összevetéséről van szó, melyek rövid karakterisztikáját a következő **Táblázat 7.** összegzi.

Táblázat 7. A metaanalízis eredménye

Referencia	Populáció	Kor	Esemény	Eszköz	Távolságmérés	Határérték PWV (m/s)	Illesztés
Anderson és mtsai. 2009 (205)	Átlagpopuláció	60±10	összhalálozás	Doppler áralmás mérés	Jugulum-Aorta bifurcatio	>10,6 (felső tercilis)	kor, nem
Blacher és mtsai 1999 (127)	ESRD	51,2±16,3	KV és összhalálozás	Doppler áralmás mérés	Aortaív-Femoralis artéria	>12 (felső tercilis)	Kor, dohányzás, DBP, nem, HR, Hgb, Albumin, LVH, PTH, antihypertensiv terápia, dialízis ideje
Boutouyrie és mtsai 2002 (206)	Hipertónia	51±12	Koronária esemény, KV esemény	Complior	carotis-femoralis artéria direkt	>12,3 (felső tercilis)	Framingham pontrenszer
Choi és mtsai 2007 (207)	mellkasi fájdalom	57,7±10,1	halálozás, KV esemény	Judkins katéter	bal artéria subclavia és femoralis artéria	>12,5 (felső tercilis)	Kor, nem diabetes, dohányzás, hypertonis, HR, PP, diszlipidémia
Cruickshank és mtsai 2002 (173)	diabetesz mellitusz	60±10	halálozás	Doppler áralmás mérés	Jugulum-Aorta bifurcatio	3,8 (emelkedés)	Kor, SBP, nem, Diabetes fennállása, AHT
Laurent és mtsai 2001 (6)	hipertónia	50±13	halálozás, KV halálozás	Complior	carotis-femoralis artéria direkt	5 (emelkedés)	Kor, korábbi KVD, DM, HR, SBP, PP, nem, dohányzás, hyperkoleszterinaemia
Mattace-Raso és mtsai 2006 (208)	átlagpopuláció	71,7±6,7	összahalálozás, KV esemény	Complior	carotis-femoralis artéria direkt	>14,6 férfiak >14,2 nők korspecifikus felső tercilis	Kor, nem, MBP, PP, HR, ABI, cIMT
Meaume és mtsai 2001 (209)	>70 év átlagpopuláció	87,1±6,6	KV halálozás	Complior	carotis-femoralis artéria direkt	>17,7 (felső decilis)	SBP, MBP, KVD, Gfr, mozgásképesség, glükóz, CRP, AHT, nitrát
Mitchelli és mtsai 2010 (210)	Átlag populáció	63±12	KV esemény	tonometria	Jugulum-femoralis – jugulum carotis	>9,3 (median)	Kor, nem, SBP, Tc, HDL, dohányzás, DM
Pannier és mtsai 2005 (15)	ESRD	53,1±16,2	KV halálozás	Complior	carotis-femoralis artéria direkt	felső tercilis	Kor, PP, KVD, DM, dohányzás
Shoji és mtsai 2001 (211)	ESRD	55,4±10,5	össz és KV halálozás	PWV meter	2. bordaköz-sternum és femoralis artéria	>8,2 (median)	Kor, nem, dohányzás, CRP, Ht, BMI, DM, dialízis ideje, kreatinin, SBP, DBP, összfehérje
Shokawa és mtsai 2005 (212)	etnikum	63,7±8,8	össz és KV halálozás	nyomás transzducer	carotis-femoralis artéria direkt	>9,9	Kor, nem, SBP, DM, hyperkoleszterinémia
Sutton-Tyrrell és mtsai 2005 (213)	átlagpopuláció	73,7±2,9	össz- és KV-halálozás, és esemény	Doppler áramlás	carotis-femoralis artéria direkt	>8,4 férfiak >7,9 nők (korspecifikus median)	Kor, nem rassz, SBP, KVD, kreatinin, Tc, HR, ABI <0,9

Terai és mtsai 2008 (214)	hipertónia	62±12	összhalálozás, KV esemény	nyomás transzducer	carotis-femoralis direkt – jugulum-carotis	>8,8 (median)	kor, nem, dohányzás, DM, HPL, SBP, DBP, kreatinin
Wang és mtsai 2010 (215)	átlagpopuláció	52±13	össz- és KV halálozás	Doppler áramlás	?	2,3 emelkedés férfiak 2,5 nők	illesztés nélkül
WIlliam-Hansen és mtsai 2006 (103)	átlagpopuláció	40-70	KV esemény- és halálozás	piezo-elektromos transzducer	carotis-femoralis artéria direkt	>13,1 (felső kvintilis)	Kor, nem, BMI, MBP, dohányzás, alkohol
Zoungan és mtsai 2007 (216)	ESRD	55±13	KV esemény és halálozás	Millar tonométer	Jugulum-femoralis – jugulum carotis	>9,9	Kor, nem, SBP, DBP, DM, KV, Tc, dohányzás, cIMT

A vizsgálat további eredményét az alábbi **Ábra 31**. szemlélteti.

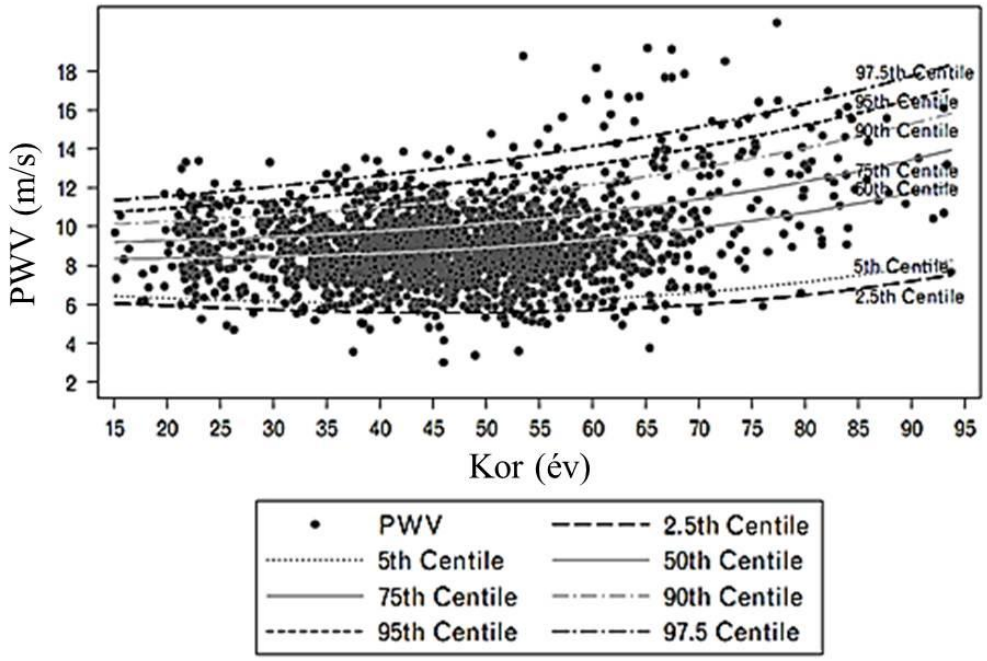


Ábra 31. A KV események és halálozás, valamint az összmortalitás (204)

PWV prediktív értéke a magas rizikójú csoportokban jobb. A PWV 1 m/s és/vagy 1 SD egység emelkedése a rizikó 10 illetve 40%-os emelkedését vonja maga után. Az ESH ajánlás egyetlen vizsgálat eredményeire alapozva helyezte előtérbe a PWV-t, mint a TOD kiváló jelzőmarkerét. Mivel ez a vizsgálat ESRD populáción történt (217), égető szükség volt egy olyan összegző elemzésre, mely ezt az átlagpopulációra és egyéb betegcsoportokra is áthelyezi. Ez alapján annyival egészült ki eddigi tudásunk, hogy például hipertóniás csoportban PWV nem jobb preditív marker a kor befolyásoló hatásához képest. Azonban fiatal ESRD betegek körében a késői események erőteljesebb prediktorának bizonyul, ami azzal magyarázható ebben a tanulmányban, hogy ESRD betegek idősebb kort értek meg, az érfalrugalmasság kevesebb végzetes következményével.

Ezt megelőzően 2006-ban Khoshdel és mtsai keresztmetszeti eset-kontroll kohorsz, illetve randomizált kontroll vizsgálatok metaanalízise során tűzte ki céljául a referencia tartományok megalkotását szintén többnyire felnőtt populáción. (15 éves kor felett) 1995 és 2004 között az Ast-vel foglalkozó tanulmányok közül 25 felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat válogattak össze (egészséges, primer és szekunder prevencióra alkalmas, KV

rizikótényezővel élő betegek. A kimenetelt nem vizsgálták.) Az alacsony és közepes rizikójú csoportban 5-95th percentilis értékeit határozták meg a Compliorral mért centrális PWV értékeknek a kor függvényében. (54)



Ábra 32. PWV normál értékek a kor függvényében (54)

A 95th percentilis PWV érték kórjelző értékének validálására ROC analízist végeztek a közepes és magas rizikójú csoportban. Azt találták, hogy a szenzitivitás 34,3, illeve 57,2%, míg a specificitás mindkét csoportban 95,3%.

Gyermekkori keményvégpontú prospektív vizsgálatok azonban nem állhatnak rendelkezésünkre. Finn kutatók 1986-ban indítottak el egy prospektív kohorsz vizsgálatot gyermekek körében, melynek első eredményei 2004-ben láttak napvilágot. A gyermekkori metabolikus szindróma befolyásolja a felnőttkori KV események incidenciáját, illetve a serdülők körében mért cIMT, cfPWV értékeket. Ezek szerint gyermekkorban nem csak a közvetlen rizikótényezőkkel élő, de pozitív családi anamnézissel rendelkező egészséges gyermekeknél is alkalmas lenne az érfalrugalmasság mérése a jövőbeni végzetes kimenetelű események előrejelzésében (109,187,218,219)

I/ 5.2. Normál értékek hiánya gyermekpopulációban

Az Európai Artériás Stiffness Társaság nyolc európai ország 13 centrumának adatait összegezte. (n=16867 PWV értékét vizsgálta) A betegek egy része egészséges, DM és HT mentes volt. A vizsgálat során a Complior és Sphygmocor készülékkel mért PWV értékeket standardizálták. Életkor évtizedek szerint, majd ezt követően vérnyomás alapján alcsoportokat alakítottak ki. A normál értékeket a nem HT-s, gyógyszert nem szedő csoport alapján adták meg. A vizsgálat fontosságát hangsúlyozza, hogy az ESH 2007-es ajánlása óta ez volt az első olyan vizsgálat, amely Európai normál értékeket metaanalízis formájában foglaltak össze és a PWV-t felnőttkorban leginkább befolyásoló tényezők függvényében csoportosítottak. (220)

Mindezek alapján a PWV legfőbb meghatározó tényezőjének a kor és a MBP mutatkozott. Minden életkorban jelentős szerepe van a vérnyomás emelkedésének. A kor-PWV illetve kor és MBP regresziójának meredeksége 1,5 szeresére nő az alacsony vérnyomású fiataloktól a magas vérnyomású időseig haladva.

A legfontosabb befolyásoló tényezők vizsgálatakor a férfi nem, dohányzás és diszlipidémia befolyásoló szerepe igazolódott. Idős korban és HT betegek körében a rizikótényezők prevalenciája magasabb volt, ennek megfelelően korral és MBP-vel történt illesztést követően a fenti tényezők szerepe nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A vizsgálat eredményei rávilágítottak arra, hogy a vérnyomás PWV-t befolyásoló hatása nem csupán a MBP életkori változásának következménye, de idősebb ember egy fiatalabb társához hasonló magas vérnyomás értéke szintén befolyásolja annak alakulását.

Érthető tehát, hogy a tudomány jelenlegi állása szerint a PWV mérése további információkat szolgáltat az érrendszer állapotáról, nem pusztán arról van szó, hogy a BP-PWV összefüggés azért látható, mert a vérnyomás a korral nő, mint ahogy azt korábban feltételezték. (180,199)

A PWV normál értékeit a következő **Ábra 33.** szemlélteti.

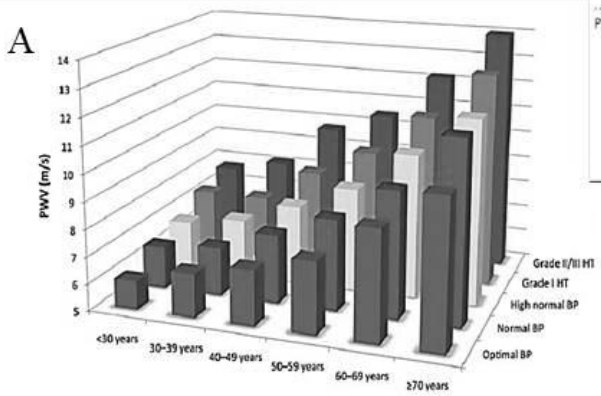
Table 4 **Distribution of pulse wave velocity (m/s) according to the age category in the normal values population (1455 subjects)**

Age category (years)	Mean (±2 SD)	Median (10–90 pc)
<30	6.2 (4.7–7.6)	6.1 (5.3–7.1)
30–39	6.5 (3.8–9.2)	6.4 (5.2–8.0)
40–49	7.2 (4.6–9.8)	6.9 (5.9–8.6)
50–59	8.3 (4.5–12.1)	8.1 (6.3–10.0)
60–69	10.3 (5.5–15.0)	9.7 (7.9–13.1)
≥70	10.9 (5.5–16.3)	10.6 (8.0–14.6)

SD, standard deviation; 10 pc, the upper limit of the 10th percentile; 90 pc, the lower limit of the 90th percentile.

Ábra 33. PWV normál értékek (180)

A



B

Age category (years)	Blood pressure category				
	Optimal	Normal	High normal	Grade I HT	Grade II/III HT
PWV as mean (±2 SD)					
<30	6.1 (4.6–7.5)	6.6 (4.9–8.2)	6.8 (5.1–8.5)	7.4 (4.6–10.1)	7.7 (4.4–11.0)
30–39	6.6 (4.4–8.9)	6.8 (4.2–9.4)	7.1 (4.5–9.7)	7.3 (4.0–10.7)	8.2 (3.3–13.0)
40–49	7.0 (4.5–9.6)	7.5 (5.1–10.0)	7.9 (5.2–10.7)	8.6 (5.1–12.0)	9.8 (3.8–15.7)
50–59	7.6 (4.8–10.5)	8.4 (5.1–11.7)	8.8 (4.8–12.8)	9.6 (4.9–14.3)	10.5 (4.1–16.8)
60–69	9.1 (5.2–12.9)	9.7 (5.7–13.6)	10.3 (5.5–15.1)	11.1 (6.1–16.2)	12.2 (5.7–18.6)
≥70	10.4 (5.2–15.6)	11.7 (6.0–17.5)	11.8 (5.7–17.9)	12.9 (6.9–18.9)	14.0 (7.4–20.6)
PWV as median (10–90 pc)					
<30	6.0 (5.2–7.0)	6.4 (5.7–7.5)	6.7 (5.8–7.9)	7.2 (5.7–9.3)	7.6 (5.9–9.9)
30–39	6.5 (5.4–7.9)	6.7 (5.3–8.2)	7.0 (5.5–8.8)	7.2 (5.5–9.3)	7.6 (5.8–11.2)
40–49	6.8 (5.8–8.5)	7.4 (6.2–9.0)	7.7 (6.5–9.5)	8.1 (6.8–10.8)	9.2 (7.1–13.2)
50–59	7.5 (6.2–9.2)	8.1 (6.7–10.4)	8.4 (7.0–11.3)	9.2 (7.2–12.5)	9.7 (7.4–14.9)
60–69	8.7 (7.0–11.4)	9.3 (7.6–12.2)	9.8 (7.9–13.2)	10.7 (8.4–14.1)	12.0 (8.5–16.5)
≥70	10.1 (7.6–13.8)	11.1 (8.6–15.5)	11.2 (8.6–15.8)	12.7 (9.3–16.7)	13.5 (10.3–18.2)

C

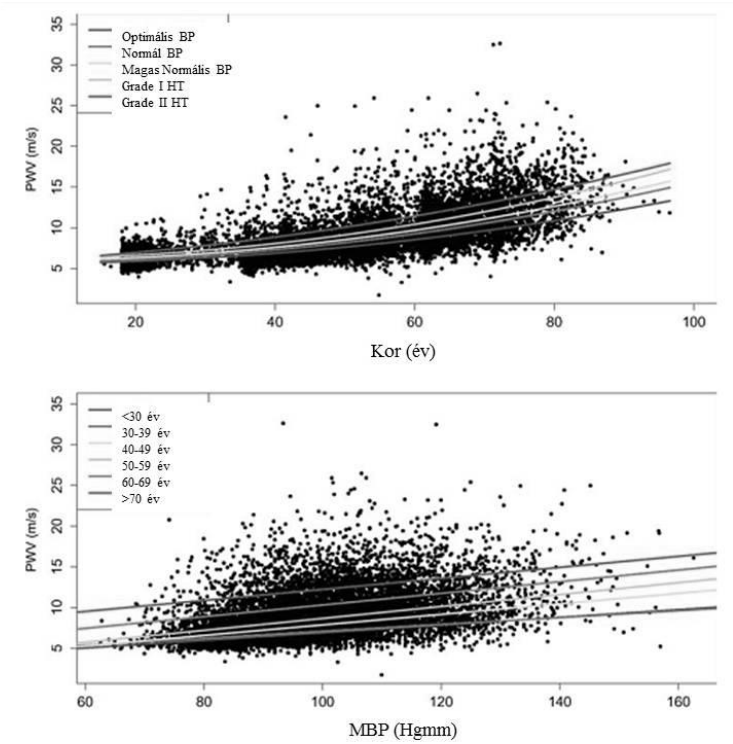
	PWV ~ age + age²	R^2
BP category		
Optimal	$PWV = 0.000 \times age + 0.83 \times 10^{-3} \times age^2 + 5.55$	0.46
Normal	$PWV = 0.000 \times age + 0.99 \times 10^{-3} \times age^2 + 5.69$	0.47
High normal	$PWV = 0.000 \times age + 1.05 \times 10^{-3} \times age^2 + 5.91$	0.41
Grade I HT	$PWV = 0.000 \times age + 1.18 \times 10^{-3} \times age^2 + 6.17$	0.39
Grade II/III HT	$PWV = 0.044 \times age + 0.85 \times 10^{-3} \times age^2 + 5.73$	0.31
	PWV ~ MBP	**R^2**
Age category (years)		
<30	PWV = 0.0472 × MBP + 2.20	0.26
30–39	PWV = 0.0423 × MBP + 2.20	0.13
40–49	PWV = 0.0646 × MBP + 1.41	0.23
50–59	PWV = 0.0731 × MBP + 1.35	0.17
60–69	PWV = 0.0715 × MBP + 3.16	0.13
≥70	PWV = 0.0676 × MBP + 5.46	0.07

Linear coefficient for age marked 0.00 means <10e−10. All R^2 are highly significant ($P < 0.001$).

Ábra 34. PWV nomál értékek a kor és a vérnyomás függvényében. (a,b,c.) (180)

Az **Ábra 34**. a PWV referencia tartományait foglalja össze kor és BP kategóriák szerint (B,C), ahol optimális a <120/80 Hgmm, normál a >=120/80 Hgmm, de <130/85 Hgmm, magas normális a >130/85 Hgmm de <140/90 Hgmm, Grade I HT a 140/90 Hgmm<, de <160/100 Hgmm, Grade II/III pedig >=160/100 Hgmm. Illetve az egyes kor és vérnyomás szerinti PWV normál értékeket becslési lehetőségét mutatják csoportonként.

Az utolsó ábra **(Ábra 35.)** a PWV centilisenkénti alakulását szemlélteti az életkor és a MBP függvényében.



Ábra 35. PWV percentilisek az életkor és a MBP függvényében (180)

Érdekes, hogy a felnőtt és gyermekkori vizsgálatok átfedését, illetve a mai metaanalízisek alapját a 25 évvel ezelőtti kínai populáción Avolio és mtsai által elvégzett vizsgálatot tanulmányozva már láthattuk felbukkanni. (221) Ötszáz-huszonnégy egészséges résztvevője volt a vizsgálatnak 2 hónapostól 90 éves korig, illetve 60 - 178 cm-es testmagasságig. Transzkután Doppler áramlásmérőt és higanyos vérnyomásmérőt alkalmaztak a centrális és perifériás PWV meghatározására. Nem meglepő módon összefüggést találtak a perifériás PP és a PWV, valamint az életkor és a centrális PWV értékek között. A perifériás érfalrugalmasság gyenge szignifikáns összefüggést mutatva változott csak az életkorral. Már ekkor leírták, hogy a centrális PWV életkorfüggése emelkedő MAP esetén minden 10 Hgmm-enként létrehozott csoport esetében is megmarad az egyes csoportokon belül.

Egészséges gyermekeknél PWV normál értékek nem állnak rendelkezésünkre. Az alábbi vizsgálatokban merült fel először, hogy gyermekkorban nem csak a kor és a vérnyomás, hanem a testméretek, anatómiai tényezők szerepe is fontos:

Cheung és csoportja 2002-ben 155 iskolás korú gyermek brachioradiális PWV értékét mérte keresztmetszeti vizsgálatában kontrollcsoportként. (74) Az életkor bizonyult a PWV legfőbb meghatározó tényezőjének. Az anatómiai paraméterek és vérnyomásértékek a további prediktorok illesztésekor elvesztették önállóan statisztikailag szignifikánsnak mutatkozó értéküket. Emiatt korcsoportok szerint SD értékek ismeretében normalizálták a kontroll csoportot és a vizsgált polyarteritis nodosaban szenvedő betegcsoport értékeit Z score-ban hasonlították össze. Szignifikáns különbség mutatkozott. A pontos PWV átlagértékeket nem ismerteti a vizsgálat.

További gyermekkori normál értékek, amik a jövőbeni prospektív vizsgálatok alapjául szolgálhatnának, nem állnak rendelkezésre.

I/ 6. Megelőzhető, illetve visszafordítható e az érfalrugalmasság csökkenése?

Bár a 19. század óta ismert jelenség a csökkent érfalrugalmasság, mint KV rizikófaktor, a mérése és a klinikai haszna csak manapság került terítékre. Következményei ismertek a bal kamrai terhelés mértékének növelése utján hipertrófia, következményes koronária események, valamint a bő vérellátású szervek, mint agy és vese esetében. A terápiás lehetőségeink jórészt a végpontokat célozták, elsősorban a brahiális nyomás csökkentését tűzve ki célul.

Ahogy Adji is írja összegző közleménye végén: "Íme a 21. század elején ismerjük fel a nagy úttörők, mint Osler, Roy, Bramwell és Hill által a 19. század végén leírt biológiai evidencia élettani és kórélettani, valamint klinikai jelentőségét." (222)

Farmakológiai és nem farmakológiai beavatkozások állnak rendelkezésünkre az érfalrugalmasság csökkentésére. A nem gyógyszeres lehetőségek közé tartozik a testsúlycsökkentés, megfelelő, alacsony sótartalmú étrend, alfalinolénsav, halolaj és étcsokoládé, mérsékelt alkoholfogyasztás, a dohányzás elhagyása. (22) A legtöbb esetben az egészséges életmód változtatás is elegendő a későbbi koronária események kivédésében. (223)

Gyógyszeres kezelés esetén szóba jönnek az AHT és szívelégtelenség kezelésében használatos szerek, mint diuretikumok, alfa blokkolók, angiotenzin konvertáló enzim gátlók (ACE) és angiotenzin receptor blokkolók (ARB) mellett a kalcium csatorna blokkolók (CAB), nitrátok és aldoszteron antagonisták, a lipidcsökkentők közül a statinok. Antidiabetikumok, mint például a thiazolidéndionok, valamint az AGE csökkentők (AGE-anvanced glication end products). A RAAS rendszer gátlása nem csak a vérnyomáscsökkentő, de fibrózist gátló hatásán keresztül is csökkenti az érfal merevségének mértékét. A nem vazodialatatív ß blokkolók AI-t növelik, emelik a CPP-t a perifériás vazokonstrikciót okozó hatásuk miatt. Az ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) és CAFE (Conduit Artery Function Evaluation Trial) vizsgálatokban mutatták meg először a fenti hatás jelentőségét. Perindopril és amplodipin kezelés hatékonyságát nézték diuretikum és ß blokkoló ellenében. Az amlodipin eredményesebbnek bizonyult atenololllal szemben a KV események számát (ASCOT), a CPP és BPP csökkentését illetően. Kontrollált kettős vak vizsgálatban igazolták a perindopril+kis dózisú indapamid centrális PWV-t és AI-t csökkentő hatását

atenolollal szemben. (REASON - Preterax in Regression of Arterial Stiffness). Felnőtt HT betegek körében az olmesartan (ARB)+ampodipin (CAB) vagy diuretikum hatását vizsgálták. Mindkét esetben hasonló BPP csökkenést értek el, ami a korábbi vérnyomásmérés és evidencia szerint kielégítő válasz lenne a kombináció alkalmazhatóságát illetően. Azonban az ARB+CAB kombináció hatékonyabban csökkentette a CPP-t és a centrális PWV értékét, ami előtérbe helyezi ezen kombináció alkalmazását. (22) A gyógyszeres kezelés hatékonyságát vizsgáló randomizált vizsgálatok a gyermekgyógyászatban nem állnak rendelkezésünkre. (224)

II. Célkitűzés

Az érfalrugalmasság élettani és kórélettani alapjainak, mérési lehetőségeinek és klinikai hasznának az irodalmi adatok alapján történt áttekintése során kérdésként felmerült négy problémakör képezte vizsgálatunk alapját.

II/ 1. A PWV-t meghatározó tényezők vizsgálata gyerekkorban, a testmagasság szerepének vizsgálata az érfalugalmasság meghatározásában veseelégtelen és egészséges kontroll populáció összehasoníltása során, és a pulzushullám terjdési sebesség standardizálása.

II/ 2. PWV gyermekkori normál értékeinek meghatározása –a referenciaértékek hiányának problematikája

II/ 3. PWV klinikai gyakorlatban leggyakrabban használt noninvazív eszközök összehasonlítása –az eszközválasztás problematikája

III. Módszerek

III/ 1. A vizsgált populáció

III/ 1.1. A testmagasság meghatározó szerepének vizsgálatánál bevont populáció (225)

Transzplantált gyermekek

25 transzplantált gyermek (15,1 /95% CI = 13,5–16,7/év, 15 fiú) vizsgálatát végeztük. A transzplantációt megelőzően a dialízisen eltöltött idő 9 (0–60) hónap volt. [median (range)]. Közülük 3 gyermeknél preemptív transzplantáció történt. A végstádiumú veseelégtelenséghez vezető diagnózisok (az esetszámokat tűntettük fel zárójelben) fokális szegmentális glomeruloszklerózis (9), polycystás vesebetegség (4), renális hipoplázia (3), Prune Belly szindróma (2), vesico-ureteralis reflux és renal scarring (4), krónikus tubulointerstíciális nephritis (2) és nefrokalcinózis (1) voltak. Tizenhét betegnél diagnosztizáltunk 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás alapján magas vérnyomás betegséget, és részesültek antihipertenzív kezelésben. (226)

Szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket Z-score formájában adtuk meg. A standard antihipertenzív kezelés a következőkből állt: Ca-csatorna blokkoló (amlodipine) és /vagy béta-blokkoló (metoprolol). A kezelést angiotensin konvertáló enzim inhibitorral (enalapril vagy ramipril) egészítettük ki elégtelen eredmény esetén. Tizenhárom gyermek kapott amlodipint, kilenc metoprololt, három enalaprilt, és négyen ramipril monoterápiában részesültek. Nyolc gyermek nem kapott vérnyomáscsökkentő kezelést.

Végstádiumú veseelégtelen gyermekek

Korábbi munkánkban ismertetett 11 hemodialísis kezelésben részesülő gyermek korábban lemért PWV értékeit és antropometriai adatait hasonlítottuk össze a transzplantáción átesett gyermekek adataival.

Egészséges kontroll csoport

Egy korábbi munkánk során mért 133 fős egészséges gyermekpopuláció esetszámát bővítve (227) 188 6-23 éves gyermek adatbázisát készítettük el. 25 egészséges gyermeket választottunk ki a 25 transzplantáción átesett beteghez először

korban és nemben (A) illesztve; a legközelebb eső születési dátumok alapján. A második kontroll csoport magasság, súly és nem szerinti illesztését (H/W) követően a harmadik kontroll csoportban kor és magasság, valamint nem szerint illesztett szintén 25 gyermeket választottunk. (H/A); korban és magasságban a transzplantált gyermekekhez legközelebb eső csoport. Az adatokat a **Táblázat 8.** tartalmazza.

Táblázat 8. Transzplantált gyermekek és egészséges kontroll csoport klinikai adatai

	Tx	**A**	**H/W**	**A/H**
Esetszám	25	25	25	25
Nem (fiú/lány)	15/10	15/10	15/10	15/10
Kor (év)	15,1 (13,5 – 16,7)	14,8 (12,9 – 16,1)	12,2 (10,9 – 13,6)$^{*\,\#}$	15,03 (13,5 – 16,6)$^{\&}$
Magasság (cm)	149 (142 – 155)	163 (157 – 170)*	151 (145 – 158)$^{\#}$	152 (145 – 158)^{ß}
Súly (kg)	46,7 (40,9 – 52,5)	56,6 (50,2 – 62,9)*	46,5 (40,5 – 52,5)$^{\#}$	44,5 (39,3 – 49,6)^{ß}
Magasság SDS	-0,59 (-0,77 – (-0,42))	0,17 (0,05 – 0,29)*	0,04 (-0,11 – 0,19)*	-0,48 (-0,64 – (-0,31))$^{ß\,\&}$
Súly SDS	-0,19 (-0,31 – (-0,08))	0,17 (0,01 – 0,32)*	0,10 (-0,02 – 0,22)*	-0,21 (-0,34 – (-0,08))$^{ß\,\&}$
SBP SDS	0,80 (0,23 – 1,37)	0,45 (0,04 – 0,86)*	0,12 (-0,28 – 0,53)*	0,19 (-0,08 – 0,47)*
DBP SDS	0,71 (0,36 – 1,06)	0,16 (-0,12 – 0,45)	-0,04 (-0,38 – 0,30)*	0,16 (-0,01 – 0,32)*
HR (1/min)	81 (76 – 86)	71 (66 – 76)*	76 (70 – 81)	77 (72 – 83)
PWV (m/s)	5,46 (5,12 – 5,80)	5,14 (4,69 – 5,58)	4,71 (4,35 – 5,06)*	4,88 (4,57 – 5,19)*
PWV Z	1,01 (0,51 – 1,52)	-0,37 (-0,75 – 0,01)*	-0,30 (-0,695 – 0,09)*	0,07 (-0,168 – 0,31)*
PWV/h (1/s)	3,72 (3,48 – 3,97)	3,16 (2,96 – 3,35)*	3,14 (2,95 – 3,34)*	3,21 (3,03 – 3,38)*
CCl (ml/min/1,73 m^2)	87,6 (75,35 – 99,86)	-	-	-
Dialízis idő (hó)	9 (0 – 60)	-	-	-
Transzplantáció óta eltelt idő (hó)	27,0 (0 – 165,6)	-	-	-

Az adatokat átlag (95% CI) ben fejeztük ki, kivéve a dialízis időt, mely median (range)-ben adódik.

* p<0,05 kontrol vs. transzplantált gyermekek

# p<0,05 A vs. H/W

& p<0,05 A/H vs. H/W

ß p<0,05 A/H vs. A

Egy korábbi munkánk során vizsgált 11 végstádiumú veseelégtelen, vesepótló kezelésben részesülő gyermek mért értékeit is vizsgáltuk. (227)

A fennálló veseelégtelenség, rossz vesefunkció PWV-re gyakorolt hatásának vizsgálatára a transzplantált betegcsoportot a dialízisen eltöltött idő (>és <1 év dialízisen eltöltött idő) és a vesefunkció alapján (kreatinin clearance (CCl) <90 ml/min/1,73 m^2) két csoportra osztottuk a normalizált paraméterek alkalmazhatóságának vizsgálata céljából. **(Táblázat 9 és 10.)**

Táblázat 9. A vesefunkció és a PWV kapcsolata

Csoportok	**Tx (n=25)**		**ESRD (n=11)§**
	1. csoport >90 ml/min/1,73 m^2 n=13	**2. csoport** <90 ml/min/1,73 m^2 n=12	
Kor (év)	14,9 (13,4 – 16,4)	15,0 (11,6 –18,5)	14,1 (11,2 – 16,9)
CCl (ml/min/1.73 m^2)	100,5 (90,8 – 125,6)*	65,3 (54,0 – 76,1)* #	12,4 (9,1 – 15,6)
Magasság SDS	-0,54 (-0,76 – (-0,31))	-0,66 (-0,96 – (-0,36))	-0,81 (-1,28 – (-0,34))
Súly SDS	-0,16 (-0,33 – (-0,01))	-0,23 (-0,39 – (-0,08))	-0,08 (-0,20 – 0,03)
Dialízis idő (hó)	8 (0 – 60)	18 (0 – 36)	11 (0 – 78)
PWV (m/s)	5,30 (4,86 – 5,74)**	5,58 (5,16 – 6,01)	5,72 (5,08 – 6,35)
PWV Z	0,67 (0,02 – 1,32)**	1,46 (0,83 – 2,09)#	1,71 (0,71 – 2,70)
PWV/h (1/sec)	3,47 (3,19 – 3,76)**	3,98 (3,64 – 4,32)#	4,1 (3,59 – 4,60)

Az adatokat átlag (95% CI) ben fejeztük ki, kivéve a dialízis időt, mely median (range)-ben adódik.

*p<0,001 1. csoport vagy 2. csoport vs. ESRD

**p<0,05 1. csoport vs. ESRD

# p<0.05 1. vs. 2. csoport

§ (227).

Táblázat 10. Dialízis idő és a PWV kapcsolata

Csoportok	**Tx (n=25)**		**ESRD (n=11)§**
	1. csoport < 1 év n=12	**2. csoport** ≥1 év n=13	
Kor (év)	14,9 (12,8–16,9)	15,0 (12,1–17,8)	14,1 (11,2–16,9)
CCl (ml/min/1.73 m^2)	94,3 (84,6–104,0)*	82,7 (55,4–110,0)*	12,4 (9,1–15,6)
Magasság SDS	–0,55 [–0,74–(–0,35)]	–0,64 [–0,96–(–0,32)]	–0,81[–1,28–(–0,34)]
Súly SDS	–0,16 [–0,30–(–0,02)]	–0,23 [–0,42–(–0,04)]	–0,08 (–0,20–0,03)
Dialízis idő (hó)	3,48 (0–11)**	21,5 (12–60)#	11 (0–78)
PWV (m/s)	5,33 (4,85–5,80)	5,53 (5,12–5,94)	5,72 (5,08–6,35)
PWV Z	0,78 (0,12–1,44)**	1,29 (0,60–1,98)	1,71 (0,71–2,70)
PWV/h (1/sec)	3,56 (3,26–3,85)**	3,86 (3,48–4,24)	4,1 (3,59–4,60)

Az adatokat átlag (95% CI) ben fejeztük ki, kivéve a dialízis időt, mely median (range)-ben adódik.

* p<0,001 1. vagy 2. csoport vs. ESRD

** p<0,05 1. csoport vs. ESRD

# p<0,001 1. vs. 2. csoport

§ (227).

III/ 1.2. Gyermekkori normál értékek meghatározása, percentilisek (228)

2006 és 2009 között összesen 1008 egészséges, normotenziós, AHT kezelésben nem részesülő gyermek és fiatal felnőtt (15,2 év [range: 6,5 – 19,9]; 495 fiú) került bevonásra. 450 magyar (12,4 év [range: 6,5 – 19,9]; 214 fiú), 455 olasz (17,3 év [15,8 – 19,9]; 178 fiú), és 103 algériai (17,8 év [16,4 – 19,8]; fiúk). A vizsgálatot három általános, és két magyar középiskolában, illetve egy-egy olasz és algériai iskolában végeztük.

III/ 1.3. Összehasonlító elemzés (229)

98 gyermek és fiatal felnőtt (39 fiú) centrális PWV értékét mértük. Összesen 33 egészséges, 24 nefrológiai és 21 minor neurológiai probléma miatt kivizsgálás alatt álló, 12 diabeteszes, 8 étkezési zavar miatt gondozott kórházi kezelés alatt álló, illetve ambulánsan gondozott beteget vontunk be. A páciensek és egészséges egyének antropometriai és klinikai adatait a **Táblázat 11.** tartalmazza.

Táblázat 11. Összehasonlító elemzéshez használt klinikai paraméterek

	Átlag (SD) n=98
Kor (év)	17,2 (5,3)
Magasság (cm)	162 (17)
Súly (kg)	53,7 (16,2)
SBP (Hgmm)	111 (11)
DBP (Hgmm)	67 (8)
HR (1/perc)	61 (11)

III/ 2. Mérés menete

A PWV mérése azonos módon történt a testmagasság meghatározó szerepének vizsgálata, és a normál értékek meghatározása esetén. Az applanációs tonometria elvén működő (230) PulsePen készüléket használtuk. (DiaTecne s.r.l., Milan, Italy) (231) A készülék szoftver segítségével számítógépes felületen jeleníti meg a hagyományos tonométer segítségével az azonos oldali artéria carotis és femoralis felett szekvenciálisan rögzített artériás nyomáshullámot párhuzamos EKG regisztrátum mellett. A mérési pontok közötti távolságot manuálisan mérjük és megadjuk a szoftver számára. Ezek az artéria carotis feletti mérési pont és a jugulum, a jugulumot és a femoralis feletti mérési pontot összekötő szakasz, illetve a carotis és femoralis mérési pontok direkt távolsága. A mért pulzusnyomás amplitúdó kalibrációja a közvetlenül a mérések előtt végzett brachialis vérnyomásmérés eredménye alapján számított artériás középnyomáshoz történik. Ennek segítségével abszolút artériás nyomásértékek, nyomáshullám, és a visszavert hullám rögzítésre kerül, a szoftver pedig számítja a PWV értékét. A PWV manuálisan lemért mérési pontok közötti távolság és a carotis és a femoralis felett rögzített nyomáshullám megjelenéséig az adott szívciklushoz tartozó

EKG R hullámától eltelt idő-különbség hányadosaként kalkulált érték. Minden mérést minimum két alkalommal végzünk. Ha az egymást követő mérések során rögzített szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek 10% feletti eltérést, vagy a nyomáshullámok amplitudója 80 mV-nál nagyobb eltérést mutat, további mérések elvégzése szükséges, és a hibásnak vélt regisztrátumot nem vesszük figyelembe. Az intraobserver koefficiens 5,7%-nak igazolódott. A méréseket az egyes vizsgálatok keretében két személy végezte. A mérések interobszerver variabilitása 6,1% volt. A távolságmérésekkel kapcsolatosan elvégzett reprodukálhatósági próbák ereménye szerint az intra- és interobszerver értékek 2,3% illetve 4,0%.

Az antropometriai paraméterek meghatározása (testmagasság, testsúly) az egyes mérési helyek validált elektronikus és stadiométer eszközeinek segítségével történtek.

A manuális vérnyomásmérések minden esetben az oszcillometria elvén működő naprakészen validált, Omron M742E és Omron 705IT, Omron Co eszközökkel történtek. Mindhárom eszköz alkalmazhatóságát felnőtteken, gyermekeken és tinédzsereken egyaránt tesztelték. (232, 233,234) A felkar mandzsetta méretét a felkarkörfogat szerint választottuk (gyermek, standard felnőtt és nagy méret, 17-22, 22-32, illetve 32-42 cm méretek szerint)

A SBP, DBP és MAP, valamint a HR értékeket 3 mérés átlagaként tekintettük. MAP=(SBPx2+DBP)/3. Ahol lehetett, a vérnyomásértékek korfüggetlen paramétereit számítottuk és alkalmaztuk standard deviációs score (SDS) érték formájában a normál populációtól vett átlagos eltérés jellemzésére.

A laboratóriumi paraméterek közül jelen tézisek között csak megemlítésre kerülő transzplantált és veseelégtelen gyermekeknél történtek mérések. Egyebekben a méréseket rutin laboratóriumi eljárásoknak megfelelően végeztük (szérum ionszintek, vesefunkció meghatározása). A kreatinin clearance értéket Schwartz és munkatársainak ajánlása szerint adtuk meg. (235)

III/ 2.1. A testmagasság meghatározó szerepének vizsgálata

A különböző életkorú, eltérő testméretekkel rendelkező beteg és egészséges gyermekek összehasonlításának megkönnyítésére egységes módszer kidolgozását tűztük ki célul tehát, melyre két módszert alkalmaztunk. Először 6 csoportra osztottuk a

gyermekeket, és meghatároztuk a PWV normál értékeket (6-tól <8, 8-tól <10, 10-tól <13, 13-tól <16, 16-tól <19, és 19-től <21-év) Alapul Cheung és mtsai munkáját vettük (74) Ezt követően a standard növekedési görbék (236) segítségével meghatároztuk a gyermekek életkorát, melynél magasságuk 50 percentilisnek felelne meg. A gyermekek ún. "magasság-korához" tartozó normál PWV értéktől vett átlagos eltérést PWV standard deviációs score értékben adtuk meg. (PWV Z scores) **(Táblázat 12.)**

Táblázat 12. PWV érték az egyes korcsoportokban (12,4 (11,8-12,9) és átlagéletkor mellett).

Korcsoport (év)	**n**	**Kor (év)**	**PWV (m/s)**
6-tól <8	23	7,3 (7,2 – 7,5)	4,42 (4,17 – 4,68)
8-tól <10	43	9,1 (8,9 – 9,2)	4,55 (4,34 – 4,75)
10-tól <13	46	11,2 (10,9 – 11,4)	4,76 (4,57 – 4,94)
13-tól <16	37	14,7 (14,5 – 15,0)	4,92 (4,70 – 5,13)
16-tól <19	31	17,5 (17,1 – 17,8)	5,70 (5,40 – 5,99)
19-tól <21	8	20,3 (19,3 – 21,3)	6,60 (6,14 – 7,06)

Az adatokat átlag (95%CI)-ben adtuk meg.

A, H/W és A/H kontroll csoportok PWV Z értékét is kiszámítotuk hasonló elv alapján. A második módszer a normalizált paraméter keresésére szintén korábbi elemzéseinken alapult. Egyváltozós lineáris regressziós analízissel meghatároztuk a PWV-t befolyásoló tényezőket: a kor, a magasság, a testsúly erőteljes szignifikáns meghatározó tényezőenk bizonyult. Mivel gyermekkorban a testméret korfüggő paraméter, ezért korfüggetlen normalizált paramétert kerestünk. Vizsgáltuk a PWV magassággal, korral, testfelszínnel képzett hányadosának összefüggését az életkorral.

III/ 2.2. Gyermekkori normálértékek meghatározása, percentilisek

Lévén hogy ebben a tanulmányban több centrumban történtek mérések, hogy elkerüljük az elemzési metodikából adódó esetleges torzításokat ("centrum effektus") Paolo Salvi személyében egy szenior kutatásvezető protokollja szerint zajlott minden PWV mérés.

A feltételezett nemi különbségek vizsgálatára korban és testmagasság szerint egyeztetett fiúkat és lányokat hasonlítottunk össze. A párok közötti maximális magasságbeli eltérés 5 cm, ehhez tartozóan az életkor különbség felső határa 1 év lehetett.

A kor és magasság szerinti referencia értékeket LMS módszerrel határoztuk meg. Az LMS módszer (237), segítségével adott változó median (M), variációs koefficiens (azaz a standard deviáció és átlag aránya – SD/átlag) (L), valamint torzulásának mértéke (S - skewness) jellemezhető, melyek szükségesek adott minta eloszlásának normalizálásához. Az LMS módszer tulajdonképpen "maximum-likelihood curve-fitting" algoritmus szerinti ábrázolás egy független változó szerint. Vizsgálatunkban két független változót nevesítettünk. Az életkort és a magasságot. Vizsgáltuk a két szempont szerint normalizált paraméterek L, M és S értékét, ezek segítségével percentilis értékeket határoztunk meg a következő összefüggések alapján:

(1) $C_\alpha(t)=M(t)x[1+L(t)xS(t)x\ z_\alpha]^{1/L(t)}$

Ahol M(t), L(t), és S(t) or C_α (t) adott életkorhoz vagy magassághoz (t) tartozó értéket adnak meg. z_α normál megfelelője a hozzá tartozó centilis értéknek, vagyis α=50, z_α=0; α=75, z_α=0,674; α=90, z_α=1,282; α=95, z_α=1,645; α=97, z_α=1,881.

Az egyenleg átrendezésével számítható adott gyermek SDS értéke, vagyis megadható a percentilis tartomány:

(2) Z i.e. SDS= $[(Y/M(t))^{L(t)}-1]/(L(t) \text{ x } S(t))$

Ebben az esetben Y jelöli adott gyermek PWV értékét. L(t), M(t), és S(t) a gyermek magassága és/vagy kora szerint értendő, az alaptáblázatban foglalt L, M és S értéket adja.

Konkrét példát említve:

Egy 13,7 éves, 132 cm magas, növekedésben elmaradott gyermek PWV értéke 5,675 m/s. A magasság és a kor szerinti PWV Z score értéke a következőképpen számítható:

A: A magasság szerint megadott táblázatból a gyermek magasságához legközelebb eső sor (130 cm) választandó ki.

B: L, M és S értékeket tekintve ez megfelel a következőknek:

L= -0,089, M=4,378, S=0,126

C: Ezeket a paramétereket egy a következő képlet statisztikai szoftverrel történt automatizációja után beillesztjük és számítjuk. A képlet: $SDS=[(Y/M(t))^{L(t)}-1]/(L(t) \times S(t))$

Ahol Y a gyermek PWV értéke, és L(t), M(t), S(t) a magasságához tartozó specifikus L, M és S értékek.

Így PWV $Z_{\text{magasság}} = 2{,}158$

Ebben az esetben az érték a normál populációban jellemzőnek 2 szórásértékével magasabb tartományba helyezi a gyermek PWV értékét, ami kórosnak tekinthető.

III/ 2.3. Összehasonlító elemzés

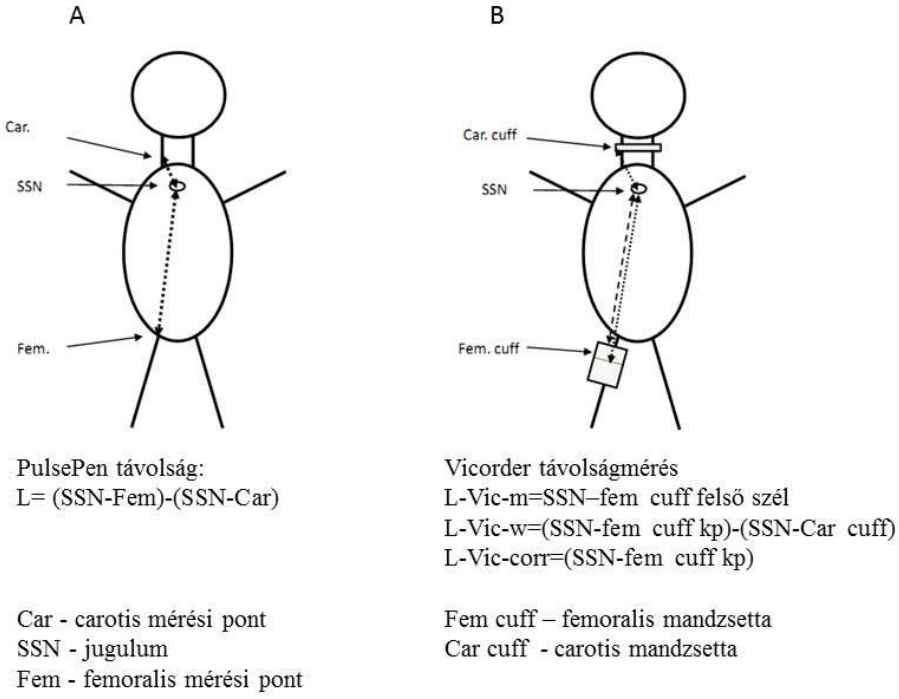
A vizsgálat során 3 eszközzel végzett mérési eredményeinket vetettük össze. PulsePen (PP), Sphygmocor (SC) és Vicorder (VIC) segítségével mértük a centrális, aortát jellemző PWV értéket ugyanazon vizit alkalmával. A méréseket 15 perces hanyatt fekvő helyzetben történt pihenést követően random sorrendben végeztük standard körülmények között. Minden gép esetén minimum két sikeres, értékelhető mérést fogadtunk el.

Applanációs tonometria elvén működő készülék volt a PP és SC, melyek működési elve hasonló. A PP készülék mérési metodikája már ismertetésre került, lévén, hogy minden vizsgálati periódus alapeszköze volt. Az aorta PWV tehát a pulzushullám által a szívtől a mérési pontokig megtett távolság és a hullámnak a proximális és disztális mérési pontokon való megjelenéséig az EKG qRs komplexumának R hullámától való időbeli késés hányadosaként számítható szakaszos tangens algoritmus szerint ("intersecting tangent algorithm"). Ebben az esetben a mérési pontok közötti távolság a jugulum-femoralis, és a carotis-jugulum távolság különbségeként értendő.

A harmadik mérési módszer az oszcillometriás elven működő VIC készülék volt. (172) Az eszközzel szintén az artéria carotis és femoralis felett rögzítjük a

pulzusnyomás-hullámot, de a méréseket szimultán végezzük. A hullám rögzítés eszköze egy nyaki és combra helyezhető mandzsetta – ahogyan ezt korábban bemutattuk. A nyomásmérő felületnek a jobb nyaki verőér felett kell lennie, hogy a trachea összenyomatását megelőzzük, illetve hogy egyszerre mindkét artéria carotis ne kerüljön nyomás alá. A jobb combra helyezett mandzsettával a femoralis artéria felett megjelenő hullámot regisztráljuk. Egy időben mindkét mandzsettát 60 Hgmm nyomásra felfújva jó minőségű hullámok rögzíthetők.

A hullám által megtett távolságot háromféleképpen definiáltuk (**Ábra 36):** elsőként a jugulum és a femoralis mandzsetta direkt távolságát, amit a gyártó is ajánl, és L-VIC-m-mel jelöltünk. (Vicorder User Manual Version 1.3.) (238) Másodikként a jugulum-femoralis mandzsetta felső széle között és a jugulum-carotis mérési pont közötti távolság különbségét adtuk meg Weber és mtsai ajánlása szerint, L-VIC-w vel jelöltük (239); Harmadik távolságmérési módszerként: a jugulum-femoralis mérési pont távolságát adtuk meg. (L-VIC-corr). Hogy az esetleges interobszerver különbségből adódó torzításokat elkerüljük, egyetlen ember végezte a méréseket. Az ismételhetőség igazolása végett minden mérést kétszer végeztünk. Az intraobszerver eltérés a PulsePen esetén 5,7%, SC esetén 7,2%, Vicordernél 5,1% volt.



Ábra 36. A PulsePen, a Sphygmocor és a Vicorder készülékek esetén alkalmazott távolságmérési módszerek grafikus prezentációja.

III/ 3. Statisztikai módszerek

A testmagasság meghatározó szerepének vizsgálata és a referencia értékek meghatározása során Statistica szoftver 7.0, majd sorrendben 8.0 és 9.0 verzióit (Stat Soft., Inc., USA) alkalmaztunk. Az adatok eloszlásának vizsgálatára normál valószínűségi eloszlás ábrázolási módszerét és Shapiro-Wilks tesztet használtunk. Az adatokat átlag és 75% konfidencia intervallum, valamint átlag és szórásértékek formájában adtuk meg. Nem normál eloszlást mutató adatok esetén a paraméterek jellemzésére median-range formátumot adtunk meg.

A magasság, a súly és a BMI, valamint a SBP és a DBP korfüggő paraméterek esetén stabdard deviációs hányadost (SDS – standard deviation score) számítottunk. (236)

Az adatok összehasonlításához variancia analízist (ANOVA) illetve T tesztet, nem normál eloszlás esetén Mann-Withney U tesztet használtunk. A PWV-Z score és a PWV/h paraméterek klinikai adatokkal mutatott összefüggéseinek vizsgálatára egyváltozós lineráis regressziós analízist, a PWV-t befolyásoló tényezők elemzésére standard és „backward" többváltozós lineáris regressziós próbát alkalmaztunk. Statisztikailag szignifikáns eredménynek a $p<0,05$ határértéket tekintettük a teljes elemzés során.

Az összehasonlító elemzés során az egyes eszközökkel mért PWV átlagértékeket ANOVA módszerével hasonlítottuk össze, Tukey's post hoc teszt segítségével. Az egyes eszközökkel mért eredmények korrelációs koefficiensére egyváltozós lineáris regressziós modell alkalmazásával tettünk szert. A vizsgálat során alkalmazott eszközök összehasonlítására Bland-Altmann módszert használtunk. Ennek során minden méréspárt (adott páciensnél különböző eszközzel kapott érték) azok átlagának és különbségének közös koordinátarendszerben történő ábrázolásával hasonlítottunk össze. Adott eszköz mérési pontosságát így a referencia értéktől vett átlagos eltérés, és az eltérés standard deviációja jellemzi. (SDD) (169)

Az eszközökkel mért paraméterek egyezése, hasonlóságának pontossága "kiváló" ha az átlagos eltérés <0,5 m/s SDD<0,8 m/s; "elfogadható" , ha az átlag eltérése <1,0 m/s és SDD<1,5 m/s, "rossz", ha az átlag eltérése <1,0 m/s és a SDD>1,5 m/s.

IV. Eredmények

IV/ 1.Testmagasság meghatározó szerepének vizsgálata

A vizsgált populációban PWV értékében nemi különbséget nem találtunk egyik életkorcsoportban sem, ezért a csoportot összesítettük. [fiúk vs. lányok, 4,89 (4,65–5,08) vs, 4,98 (4,84–5,12) m/s, P = NS]. A 188 egészséges gyermeknél 4,93 (4,81–5,05) m/s volt a PWV átlaga. Az életkor, a testmagasság, testsúly, SBP és DBP szignifikáns pozitív, a HR szignifikáns negatív kapcsolatot mutatott PWV-vel. Többváltozós lineáris regressziós analízis során a kor maradt a legfőbb meghatározó tényező. (**Táblázat 13.)**

Táblázat 13. PWV-t meghatározó tényezők 188 egészséges gyermek esetén.

	Egyváltozós lineáris regresszió			**Többváltozós lineáris regresszió**		
	ß	**CI**	**p<**	**ß**	**CI<**	**p<**
Kor (év)	0,6	0,49 – 0,72	0,001	0,762	0,49 – 1,02	0,001
Magasság (cm)	0,51	0,38 – 0,63	0,001	-0,152	-0,48 – 0,18	NS
Súly (kg)	0,44	0,31 – 0,57	0,001	-0,178	-0,42 – 0,07	NS
SBP (Hgmm)	0,45	0,32 – 0,58	0,001	0,176	-0,003 – 0,36	NS
DBP (Hgmm)	0,27	0,13 – 0,41	0,001	0,111	-0,03 – 0,25	NS
HR (1/min)	-0,29	-0,43–(-0,15)	0,001	0,020	-0,13 – 0,17	NS

A további eredményeket illetően a **Táblázat 8.** eredményeire utalunk. A transzplantált gyermekek alacsonyabbak és kisebb testsúllyal bírnak mint egészséges, korban illesztett kortársaik (A) akkor is, ha nem az abszolút paraméterekben, hanem a SDS-ként normalizált értékeket nézzük. (magasság SDS; súly SDS). A Tx gyermekek ugyanakkor idősebbek, mint testméretben illesztett társaik (H/W). A Tx és a korban-testméretben illesztett csoport antropometriai adatai nem különböznek szignifikánsan. A Tx betegek BMI értéke nem tért el a kontroll csoportok értékeihez képest, habár a végstádiumú vesebetegek (ESRD) normál BMI-től vett eltérése tendenciájában alacsonyabb volt (BMI SDS), mint azt a transzplantált gyermekeknél megfigyelhető. Mindkét csoport a normál tartományon belül mozgott. [−0,08 (−0,20-0,03) vs. 0,07 (0,00–0,16), p<0,05]. Habár normál tartományban, de a Tx gyermekek szisztolés vérnyomása az egészségesekénél magasabb volt, a diasztolés értékek csak a H/W és A/H csoportoktól különbözött szignifikánsan. Az A csoporthoz képest Tx

szívfrekvenciája magasabb volt. A PWV nem különbözött A csoportól, de H/W és A/H csoportokhoz képest szignifikánsan magasabb volt a Tx csoportban. Ugyanakkor PWV-Z minden kontrollcsoporthoz képest emelkedettebb volt Tx gyermekeknél. A, H/W és A/H PWV értéke egymástól nem különbözött.

Kortól független paraméter után kutatva vizsgáltuk a PWV korral, testfelszínnel és testmagassággal osztott hányadosát. PWV/életkor (ß =−0,79 (−0,88 - −0,70); p<0,001), vagy PWV/súly (ß =−0,63 (−0,74 - −0,51) , p<0,001), akár a PWV/BSA (ß =−0,51 (−0,64 - −0,39), p<0,001) nem bizonyult korrfüggetlen tényezőnek. Azonban PWV/magasság hányados korfüggetlennek látszott. (PWV/h, ß=−0,09 (−0,23 –0,06), p=NS).

A transzplantált gyermekek PWV/h értéke ugyancsak szignifikánsan magasabb volt mind a három szempont szerint illesztett, vagy a teljes kontroll csoporthoz képest (A, H/W és A/H). A kontroll csoportok között nem volt különbség a PWV/h tekintetében. PWV/h és PWV-Z erőteljes szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott. (ß = 0,88 /0,79–0,94/; p <0,000001).

Eredményeink ismertetése során röviden utalunk a kapott és vizsgált paraméterek klinikai gyakorlatban történő alkalmazhatóságára. Ahogy Táblázat 9 és 10. ismerteti, PWV-Z és PWV/h a jó vesefunkciójú Tx gyermekeknél alacsonyabb, mint a <90 ml/perc/1,73m^2 Gfr-rel rendelkező társaik, vagy a végstádiumú veseelégtelen gyermekek. Hasonlóan a <1 évig dializált, transzplantáción átesett gyermekeknél alacsonyabb normalizált PWV-Z értékeket mérhetünk, ugyanakor PWV nem különbözött a csoportok között. A táblázatokban ismertetett további eredmények nem kerülnek tárgyalásra ebben a kontextusban.

IV/2. Gyermekkori normál értékek meghatározása

A három földrajzi régióból származó gyermekek antropometiai paraméterei és vérnyomásértékei minden életkorban, mindkét nem esetén normál tartományban voltak, azaz 25th és 75th percentilis közé estek. A vizsgált életkor kvartilisek szerint az egyes területeken élő gyermekek PWV értéke sem különbözött szignifikánsan. A korban és nemben illesztett arab és olasz fiúk PWV értéke 5,602 (0,761) és 5,336 (0,852) volt. A

magyar és olasz, korban és nemben illesztett gyermekeknél 5,693 (0,691) és 5,354 (0,865) m/s volt a PWV. Mindkét esetben p=NS.

Az adatokat mindezen alapján összegezve, egy adatbázist hoztunk létre, melyet a **Táblázat 14.** keretében ismertetünk.

Táblázat 14. 1008 egészséges gyermek epidemiológiai adatai életkor kvartilisek szerint

		Kvartilis 1.	**Kvartilis 2.**	**Kvartilis 3.**	**Kvartilis 4.**
Kor tartomány (év)		6,55-9,91	9,92-13,27	13,28-16,63	16,64-19,99
n – elemszám	m	56	81	127	231
	f	65	73	125	250
Kor (év)	m	8,4 (8,2-8,7)	11,5 (11,3-11,7)	15,7 (15,5-15,8)	17,8 (17,7-17,9)
	f	8,3 (8,1-8,6)	11,5 (11,3-11,8)	15,6 (15,4-15,8)	17,8 (17,7-17,9)
Súly (kg)	m	30,8 (28,8-32,7)	42,1 (40,1-44,2)*	63,6 (61,5-65,7)*	65,3 (63,9-66,7)*
	f	29,6 (27,6-31,6)	47,3 (43,5-51)	56,8 (55-58,7)	56,6 (55,6-57,5)
Súly SDS	m	0,585 (0,299-0,872)	0,317 (0,138-0,497)	0,293 (0,132-0,455)	-0,113 (-0,22-(-0,006))
	f	0,334 (0,106-0,561)	0,645 (0,35-0,941)	0,242 (0,102-0,382)	-0,036 (-0,128-0,056)
Magasság (cm)	m	132,9 (131,1-134,7)	151,3 (149,5-153,1)	174,5 (173-175,9)*	176,1 (175,1-177)*
	f	130,8 (128,6-133,0)	151,8 (149,5-154,1)	165,4 (164,3-166,4)	165,3 (164,6-166)
Magasság SDS	m	0,428 (0,207-0,648)	0,557 (0,380-0,733)	0,207 (-0,216-0,630)	0,032 (-0,102-0,167)
	f	0,222 (-0,017-0,460)	0,514 (0,258-0,771)	0,513 (0,363-0,664)	0,042 (-0,321-0,405)
BMI (kg/m^2)	m	17,3 (16,5-18,1)	18,3 (17,6-19)*	20,8 (20,3-21,4)	21,0 (20,6-21,4)
	f	17,0 (16,3-17,7)	20,1 (19,0-21,3)	20,7 (20,1-21,4)	20,7 (20,4-21,0)
BMI SDS	m	0,495 (0,207-0,783)	0,213 (0,027-0,399)*	0,091 (-0,067-0,248)	-0,206 (-0,311-(-0,101))
	f	0,337 (0,119-0,556)	0,556 (0,294-0,819)	0,078 (-0,059-0,215)	-0,117 (-0,191-(-0,043))
SBP (Hgmm)	m	102,0 (99,8-104,2)	105,0 (103,1-107,0)	122,5 (120,5-124,5)*	127,4 (126,0-128,7)*
	f	102,0 (100,1-103,9)	105,3 (103,6-107,1)	114,2 (112,6-115,8)	114,3 (113,2-115,4)
SBP SDS	m	0,300 (0,088-0,512)	0,096 (-0,131-0,324)	0,713 (0,548-0,877)*	0,890 (0,759-1,022)*
	f	0,451 (0,257-0,645)	0,092 (-0,091-0,276)	0,297 (0,146-0,448)	0,194 (0,084-0,304)
DBP (Hgmm)	m	62,7 (61,3-64,1) *	61,4 (60,2-62,6)*	64,7 (63,4-65,9)*	67,9 (66,9-68,9)*
	f	65,3 (63,8-66,7)	63,8 (62,4-65,2)	67,4 (66,1-68,7)	69,3 (68,4-70,3)
DBP SDS	m	0,286 (0,165-0,407)*	-0,018 (-0,158-0,122)	-0,034 (-0,140-0,072)*	0,089 (0,003-0,175)*
	f	0,646 (0,488-0,804)	0,168 (0,023-0,312)	0,163 (0,048-0,279)	0,258 (0,172-0,345)
MAP (Hgmm)	m	75,8 (74,4-77,3)	75,9 (74,6-77,2)	83,9 (82,7-85,2)	87,7 (86,8-88,7)*
	f	77,5 (76,1-79,0)	77,6 (76,2-79)	83,0 (81,7-84,3)	84,3 (83,4-85,2)
HR (1/perc)	m	85 (82-87)	76 (74-78)*	75 (72-78)	68 (67-70)*
	f	85 (82-87)	79 (76-81)	73 (71-75)	71 (70-73)
PWV (m/s)	m	4,396 (3,106-5,,902)	4,740 (3,275-6,391)	5,243 (3,640-8,021)	5,538 (3,725-7,999)*
	f	4,496 (2,809-5,801)	4,779 (3,552-6,826)	5,113 (3,955-6,983)	5,335 (3,181-7,634)

*$p<0.05$ fiúk (m) vs. lányok (f)

Az adatokat átlag és 95% konfidencia intervallum (CI) formájában adtuk meg a PWV-t kivéve, amit median (range)-ként jellemeztünk.

Az első két kvartilisben a PWV-ben nemi külöbség nem volt. A harmadik és negyedik negyedben a fiúknak magasabb a PWV-je, viszont a testmagassága és a vényomása is emelkedettebb a lányokhoz képest. 66 fiú és lány pontos kor és magasság szerinti illesztését végeztük, hogy a fenti tényezőket kiküszöbölve azonos antropometriai adatok mellett kizárólag nemi különbségekből adódó eltéréseket tudjuk jellemezni. Így az antropometriai és BP adatokban, csakúgy ahogy PWV értékében sem találtunk különbséget. Mindezek mellett az életkor és nem-specifikus magasság és súly paraméterek a lányoknál voltak emelkedettek. (magasság SDS: -0,081 (-0,249-0,086) vs. 0,962 (0,762-1,161), $p<0,05$; súly SDS: 0,034 (-0,140-0,208) vs. 0,353 (0,188-0,518) $p<0,05$ fiúkra és lányokra vonatkoztatva. (**Táblázat 15**.) A nemek között jellemző növekedés- és testmagasságbeli különbségekre tekintettel, a normalizált PWV értékeket mind fiúk, mind lányok esetén külön számítottuk.

Táblázat 15. Nemi különbségek

Anthropometriai adatok	**Fiúk**	**Lányok**
N	66	66
Kor (év)	14,3 (13,5-15,2)	14,4 (13,6-15,2)
Súly (kg)	52,1 (48,7-55,7)	52,5 (48,7-56,5)
Súly SDS *	0,034 (-0,140-0,208)	0,353 (0,188-0,518)
Magasság	161,4 (157,7-165,3)	161,3 (157,4-165,3)
Magasság SDS *	-0,081 (-0,249-0,086)	0,962 (0,762-1,161)
BMI (kg/m^2)	19,5 (18,8-20,3)	19,6 (18,8-20,5)
BMI SDS	0,047 (-0,138-0,231)	0,061 (-0,089-0,212)
SBP (Hgmm)	114,6 (111,5-117,7)	112,0 (109,5-114,3)
SBP SDS	0,407 (0,208-0,606)	0,255 (0,049-0,460)
DBP (Hgmm) *	64,0 (62,3-65,8)	67,4 (65,7-69,1)
DBP SDS *	0,032 (-0,112-0,176)	0,246 (0,086-0,405)
MAP (Hgmm)	80,9 (79,0-82,8)	82,2 (80,5-84,0)
HR (1/perc)	76 (72-79)	76 (74-79)
PWV (m/s)	4,916 (3,106-7,396)	5,075 (3,790-6,606)

*$p<0,05$ fiúk vs. lányok.

Az adatokat átlag és 95 % konfidencia intervallum formájában (CI) adtuk meg a PWV kivételével, ahol median range-t használtunk.

Egyváltozós lineáris regressziós modellben erőteljes, pozitív összefüggés mutatkozott az életkor, a magasság, a súly, a SBP, a DBP, a MAP és a PWV (r=0,47, 0,44, 0,39, 0,43, 0,33, és 0,43; p<0,00001) és negatív kapcsolat HR és PWV között (r=-0,08 p<0,05). Életkor, a testmagasság, és a MAP értékek (ß=0,21; 0,16 and 0,24 and SE of ß=0,04; 0,039 and 0,029; p<0,001) PWV legfőbb meghatározó tényezői. **(Táblázat 16)**

Mindezek alapján a PWV kifejezhető az alábbiak szerint:

(3) PWV (m/s) = 0,049 x kor (év) + 0,008 x magasság (cm) + 0,024 x MAP (Hgmm) + 1,12

Táblázat 16. 1008 gyermek körében végzett egy és többváltozós lineáris regressziós analízis eredménye

Független változók	**PWV (m/s)**				
	Egyváltozós lineáris regressziós analízis		**Többváltozós lineáris regressziós analízis**		
	r	**p<**	**ß**	**St error of ß**	**p<**
Kor (év)	0,47	0,00001	0,21	0,04	0,00001
Magasság (m)	0,44	0,00001	0,16	0,039	0,00007
MAP (Hgmm)	0,43	0,00001	0,24	0,029	0,00001
Súly (kg)	0,39	0,00001			NS
SBP (Hgmm)	0,43	0,00001			NS
DBP (Hgmm)	0,33	0,00001			NS
BMI (kg/m^2)	0,21	0,00001			NS
HR (1/perc)	-0,08	0,02			NS

Az 1008 gyermek PWV értéke nem-normál eloszlást mutatott, így az adatok transzformációját végeztük LMS módszer szerint. PWV Z_{kor} 0,0008 (0,995) (átlag (SD)) és PWV $Z_{magasság}$ =0,0901 (1,024) a nyers adatok torzításának csökkenésére utal. Így az LMS értékek segítségével meghatároztuk a percentilis görbéket is nem, életkor és magasság szerint. Az eredményeket a következő **Táblázat 17 és Ábra 38** ismertetjük.

PWV Z_{kor} és $Z_{magasság}$ erős szignifikns pozitív összefüggést mutatott. **Ábra 37** (r=0,95; p<0,00001).

Táblázat. 17. LMS értékek és percentilisek életkor szerint fiúk (**1a**) és lányok esetén (**1b**)

Fiúk 1a)											
Kor (év)	**N**	**L**	**M**	**S**	**5th**	**10th**	**25th**	**50th**	**75th**	**90th**	**95th**
7	12	-0,383	4,348	0,127	3,559	3,715	3,998	4,348	4,743	5,141	5,402
8	17	-0,346	4,384	0,128	3,579	3,739	4,027	4,384	4,784	5,188	5,451
9	17	-0,309	4,428	0,129	3,607	3,770	4,064	4,428	4,836	5,246	5,513
10	22	-0,272	4,505	0,130	3,659	3,827	4,131	4,505	4,923	5,343	5,615
11	31	-0,234	4,615	0,131	3,739	3,913	4,228	4,615	5,046	5,477	5,758
12	25	-0,197	4,742	0,132	3,835	4,016	4,342	4,742	5,188	5,632	5,919
13	15	-0,160	4,876	0,133	3,934	4,122	4,461	4,876	5,336	5,793	6,089
14	18	-0,123	5,014	0,134	4,033	4,229	4,582	5,014	5,491	5,965	6,271
15	24	-0,086	5,162	0,136	4,136	4,342	4,712	5,162	5,660	6,153	6,471
16	62	-0,049	5,312	0,138	4,238	4,454	4,841	5,312	5,832	6,345	6,675
17	123	-0,012	5,451	0,141	4,326	4,552	4,958	5,451	5,994	6,530	6,874
18	75	0,026	5,586	0,145	4,399	4,638	5,066	5,586	6,158	6,721	7,082
19	54	0,063	5,713	0,149	4,461	4,713	5,164	5,713	6,316	6,909	7,288
1b) Lányok											
Kor (év)	**n**	**L**	**M**	**S**	**5th**	**10th**	**25th**	**50th**	**75th**	**90th**	**95th**
7	17	1,223	4,340	0,133	3,368	3,588	3,948	4,340	4,724	5,064	5,265
8	19	1,096	4,449	0,131	3,478	3,694	4,053	4,449	4,841	5,192	5,400
9	17	0,968	4,564	0,130	3,593	3,807	4,165	4,564	4,965	5,326	5,543
10	26	0,842	4,679	0,129	3,707	3,918	4,276	4,679	5,087	5,459	5,684
11	26	0,719	4,783	0,127	3,811	4,020	4,377	4,783	5,199	5,582	5,814
12	18	0,600	4,862	0,127	3,891	4,098	4,454	4,862	5,285	5,677	5,918
13	22	0,487	4,924	0,126	3,955	4,159	4,513	4,924	5,353	5,755	6,003
14	19	0,379	4,987	0,127	4,015	4,218	4,573	4,987	5,424	5,837	6,093
15	11	0,276	5,055	0,127	4,076	4,279	4,635	5,055	5,503	5,929	6,195
16	70	0,177	5,134	0,128	4,141	4,346	4,706	5,134	5,595	6,037	6,316
17	119	0,081	5,236	0,130	4,222	4,429	4,796	5,236	5,712	6,175	6,469
18	103	-0,012	5,363	0,131	4,325	4,535	4,910	5,363	5,859	6,345	6,654
19	46	-0,106	5,508	0,132	4,446	4,659	5,042	5,508	6,022	6,531	6,858

Táblázat 17. LMS értékek és percentilisek magasság szerint fiúk (**2a**) és lányok esetén (**2b**)

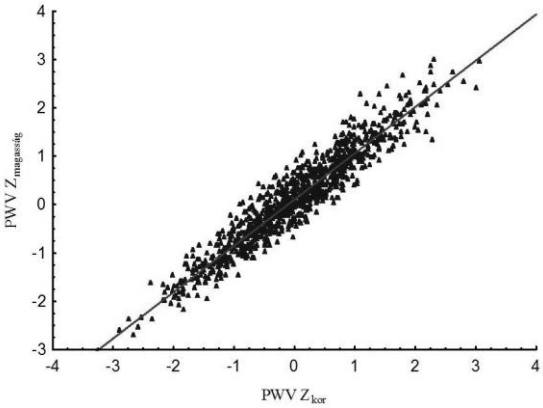
2a) Fiúk											
Magasság (cm)	**n**	**L**	**M**	**S**	**5th**	**10th**	**25th**	**50th**	**75th**	**90th**	**95th**
120	5	-0,065	4,269	0,123	3,493	3,651	3,931	4,269	4,639	5,001	5,231
125	14	-0,077	4,324	0,124	3,530	3,691	3,978	4,324	4,704	5,076	5,314
130	14	-0,089	4,378	0,126	3,565	3,730	4,023	4,378	4,768	5,152	5,397
135	19	-0,100	4,432	0,128	3,598	3,766	4,067	4,432	4,833	5,229	5,483
140	26	-0,111	4,500	0,130	3,640	3,813	4,123	4,500	4,916	5,327	5,592
145	13	-0,121	4,597	0,134	3,701	3,881	4,203	4,597	5,033	5,465	5,743
150	16	-0,129	4,726	0,137	3,786	3,974	4,312	4,726	5,186	5,644	5,939
155	22	-0,137	4,879	0,140	3,889	4,086	4,442	4,879	5,365	5,850	6,164
160	25	-0,143	5,033	0,143	3,996	4,202	4,574	5,033	5,545	6,057	6,389
165	55	-0,146	5,18	0,144	4,101	4,316	4,703	5,180	5,714	6,250	6,597
170	89	-0,147	5,316	0,145	4,203	4,424	4,823	5,316	5,867	6,419	6,779
175	93	-0,144	5,426	0,145	4,293	4,518	4,924	5,426	5,988	6,551	6,916
180	65	-0,139	5,510	0,144	4,363	4,591	5,002	5,510	6,077	6,645	7,013
185	27	-0,134	5,575	0,143	4,421	4,650	5,064	5,575	6,144	6,714	7,083
190	7	-0,127	5,632	0,142	4,475	4,706	5,121	5,632	6,202	6,770	7,138
195	5	-0,121	5,685	0,140	4,528	4,759	5,175	5,685	6,253	6,818	7,184
2b) Lányok											
Magasság (cm)	**n**	**L**	**M**	**S**	**5th**	**10th**	**25th**	**50th**	**75th**	**90th**	**95th**
115	5	1,854	4,286	0,130	3,268	3,515	3,897	4,286	4,648	4,954	5,130
120	13	1,706	4,340	0,129	3,334	3,573	3,950	4,340	4,707	5,021	5,203
125	13	1,521	4,415	0,129	3,420	3,651	4,023	4,415	4,790	5,115	5,305
130	17	1,337	4,506	0,129	3,514	3,741	4,110	4,506	4,892	5,230	5,429
135	15	1,153	4,609	0,129	3,614	3,837	4,205	4,609	5,007	5,361	5,571
140	13	0,971	4,713	0,130	3,711	3,932	4,301	4,713	5,126	5,499	5,722
145	20	0,790	4,821	0,131	3,806	4,026	4,399	4,821	5,251	5,645	5,883
150	24	0,611	4,923	0,132	3,898	4,116	4,492	4,923	5,371	5,786	6,040
155	50	0,435	5,015	0,133	3,987	4,202	4,577	5,015	5,476	5,910	6,178
160	133	0,261	5,106	0,133	4,079	4,291	4,664	5,106	5,578	6,030	6,312
165	121	0,091	5,212	0,133	4,179	4,390	4,763	5,212	5,699	6,172	6,472
170	63	-0,078	5,328	0,134	4,283	4,493	4,870	5,328	5,834	6,333	6,654
175	22	-0,246	5,446	0,135	4,391	4,600	4,979	5,446	5,970	6,496	6,838
180	4	-0,414	5,564	0,135	4,499	4,707	5,088	5,564	6,105	6,658	7,023

L – coefficient of variation, M - the median; S - skewness. L= SD/M), ahol SD – sztenderd deviáció.

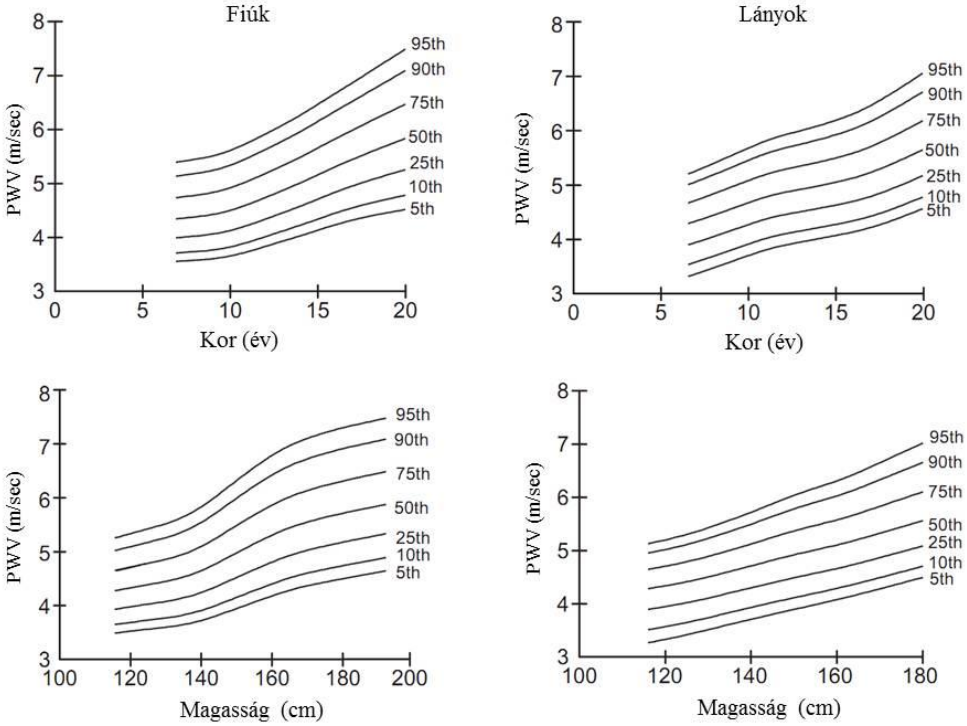
Ábra 37. PWV Z_{kor} és PWV $Z_{magasság}$ összefüggése.

r = 0,95; p = 0,00001

PWV $Z_{magasság}$ = 0,1+0,96*x



Ábra 38. Percentilis görbék kor (A) és testmagasság szerint (B)



Következő lépésben korábbi munkánk, a testméretek meghatározó szerepének vizsgálata során mért 25 transzplantált gyermek (225) normalizált PWV értékeit hasonlítottuk össze korban és nemben (A), valamint kor-testméret-nem szerint illesztett

(A/H) ugyancsak 25 egészséges gyermek értékeivel. Eredményeink szerint PWV és PWV Z_{kor} csak A/H, míg PWV/h és PWV $Z_{magasság}$ mindkét kontrollcsoporthoz képest szignifikáns különbséget mutatott. **(Táblázat 18.)**

Táblázat 18. LMS módszerrel számított normalizált PWV paraméterek és PWV/h alkalmazhatósága testméretben elmaradott gyermekek körében.

	Tx			**A**			**A/H**		
	Átlag	**CI 95%**		**Átlag**	**CI 95%**		**Átlag**	**CI ±95%**	
Kor (év)	15,5	14,1	16,8	14,9	13,8	16,0	15,6	14,6	16,5
Súly SDS	0,009 [a]	-0,278	0,295	0,477	0,209	0,746	0,006	-0,290	0,302
Magasság SDS	-1,430 [a b]	-1,873	-0,987	0,578	0,317	0,838	-0,540	-0,827	-0,254
BMI SDS	0,543	0,204	0,882	0,288	0,032	0,544	0,188	-0,086	0,463
SBP SDS	0,933 [a]	0,645	1,222	0,394	0,067	0,722	0,571	0,302	0,840
DBP SDS	0,518 [a b]	0,283	0,754	0,050	-0,142	0,241	0,218	0,037	0,398
PWV (m/s)	5,717 [b]	5,441	5,993	5,388	5,086	5,690	5,332	5,059	5,605
PWV/h (1/sec)	3,773 [a b]	3,573	3,973	3,269	3,102	3,436	3,340	3,201	3,480
PWV Z_{kor}	0,661 [b]	0,343	0,980	0,248	-0,073	0,568	0,067	-0,187	0,321
PWV $Z_{magasság}$	1,156 [a b]	0,800	1,512	0,292	-0,053	0,638	0,397	0,098	0,696

[a] $p<0.05$ A vs. Tx

[b] $p<0.05$ AH vs Tx

IV/ 3. Összehasonlító elemzés

A három készülékkel mért átlagos PWV értékek: PulsePen esetén 6,12 (1,00) m/s, Sphygmocor 5,94 (0,91) m/s, Vicorder L-m 5,38 (0,72) m/s, Vicorder L-w 5,56 (0,69) m/s, Vicorder L-corr 6,14 (0,75) m/s. PP és SC között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A Vicorderrel mért PWV szignifikánsan alacsonyabb volt a L-Vic-m és L-Vic-w távolságmérést alkalmazva PP és SC értékeinél ($p<0,05$). Korrigált távolságmérés alkalmazásakor L-Vic-Corr PWV és PP, valamint SC között jelentős különbséget nem tudtunk kimutatni. A három eszközzel mért PWV értékek egymással szoros összefüggést mutattak, az eredményeket összegezve a **Táblázat 19** tartalmazza.

Táblázat 19. PP SC és Vic PWV korrelációs együtthatói és szignifikancia szintek.

PWV értékek közötti korrelációk (m/s)	**r**	**p**
PWV_{PP} - PWV_{SC}	0,76	<0,0001
PWV_{SC} - $PWV_{VIC(L-m)}$	0,72	<0,0001
PWV_{SC} - $PWV_{VIC(L-w)}$	0,71	<0,0001
PWV_{SC} - $PWV_{VIC(L-corr)}$	0,72	<0,0001
PWV_{PP} - $PWV_{VIC(L-m)}$	0,71	<0,0001
PWV_{PP} - $PWV_{VIC(L-w)}$	0,68	<0,0001
PWV_{PP} - $PWV_{VIC(L-corr)}$	0,71	<0,0001

PP - PulsePen

SC - Sphygmocor

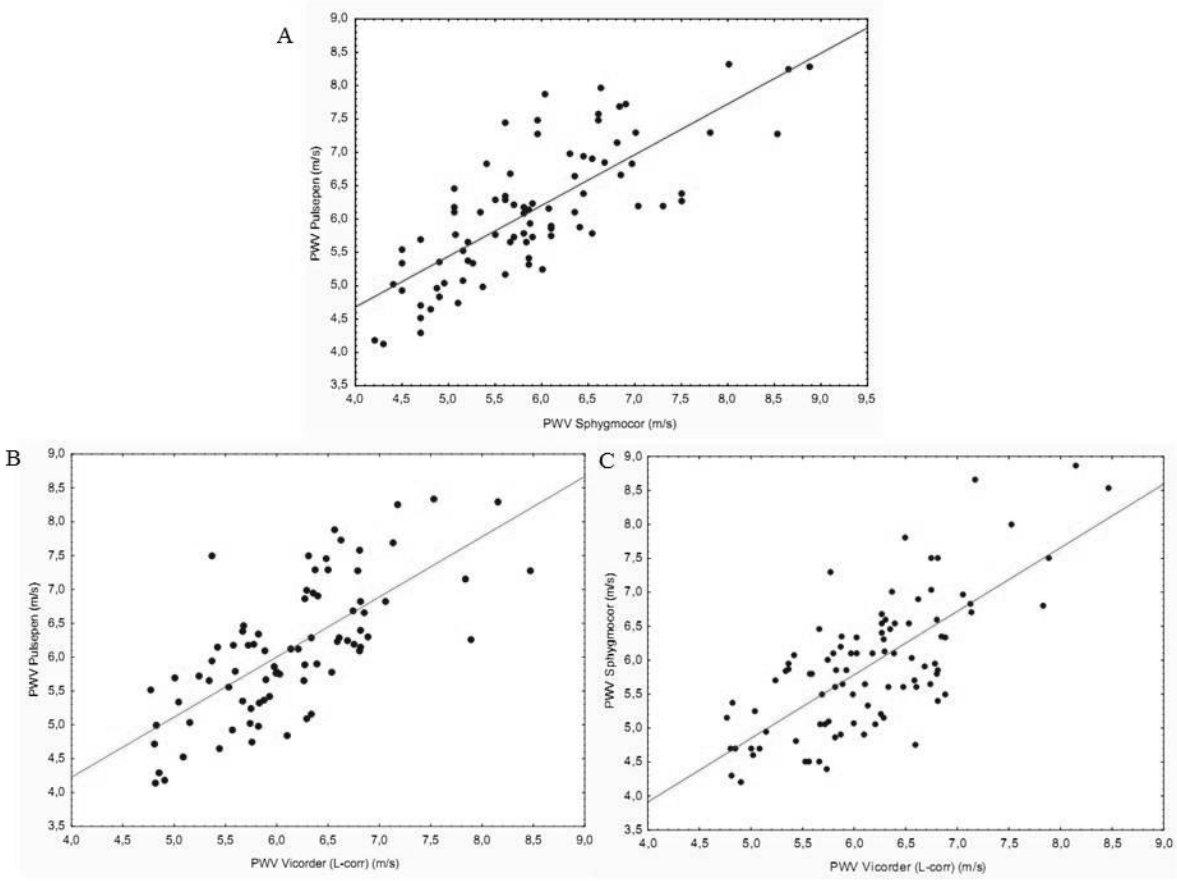
VIC - Vicorder

L-m - Vicorder távolságmérés a szerző ajánlásával (direkt távolság a jugulum és femoralis mandzsetta felső széle között)

L-w – Távolságmérés Weber és mtsai szerint. (236) (A jugulum-femoralis mandzsetta közepe és a jugulum-catoris mérési pont közötti távolság különbsége)

L-corr – Korrigált távolság a Vicorder mérések alatt (jugulum és a femoralis mandzsetta közepének távolsága)

Az applanatios tonométerrel mért és a Vicorderrel rögzített PWV értékek összefüggésének grafikus ábrázolása az **Ábra 39-n** látható (PP és VIC (L-VIC-corr)).



Ábra 39. A Pulse Pen, a Sphygmocor és a Vicorderrel, korrigált távolsággal számított PWV értékek összefüggéseinek grafikus ábrázolása.

A PWV_{PP}=1,64+0,76xPWV_{SC}; r = 0,76; p = 0,0001

B PWV_{PP}=0,67+0,89x$PWV_{VIC(L\text{-}corr)}$; r = 0,71; p = 0,0001

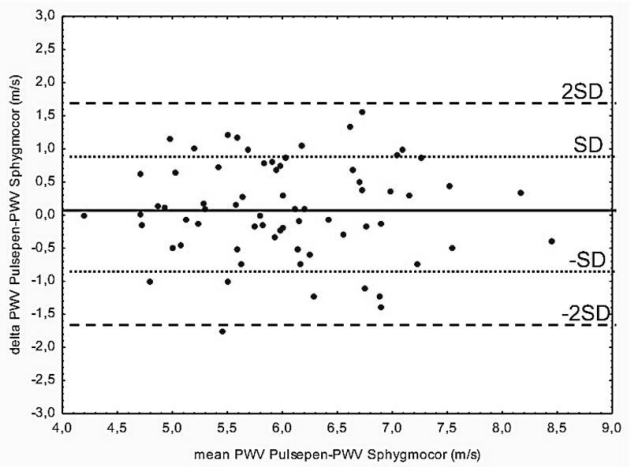
C PWV_{SC}=0,16+0,93x$PWV_{VIC(L\text{-}corr)}$; r=0,72; p=0,0001

Az átlag eltérését és annak standard deviációját Bland Altmann teszt eredményei szerint a **Táblázat 20.** szemlélteti.

Táblázat 20. Az átlag eltérése és a standard deviáció különbsége (SDD) Bland Altmann teszt eredménye szerint PP SC és Vic mérések összehasonlítása során**.**

PWV különbség átlaga (m/s (SDD))	**PulsePen**	**Sphygmocor**	**Vicorder L-m**	**Vicorder L-w**	**Vicorder L-corr**
PulsePen	***	0,12 (0,77)	0,73 (0,71)	0,53 (0,73)	-0,03 (0,72)
Sphygmocor	-0,12*(0,77)	***	0,59 (0,75)	0,41 (0,73)	-0,17 (0,74)

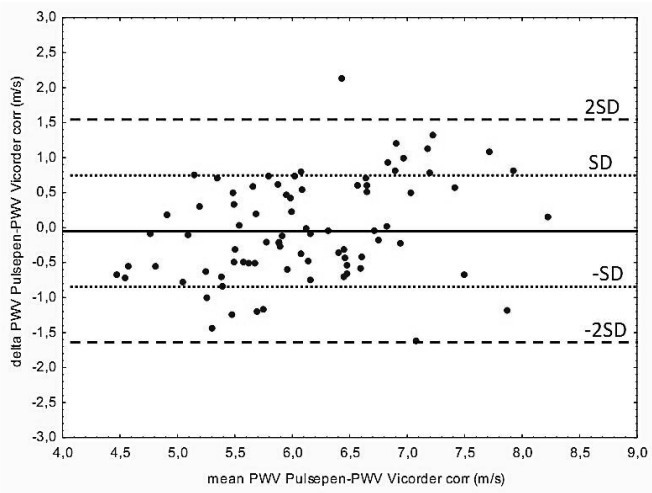
PP és SC között kiváló egyezés igazolódott. (**Ábra 40.)**



Ábra 40.
Delta PWV(PP)-PWV(SC): Átlag: 0,12 m/s SD: 0,77 m/s

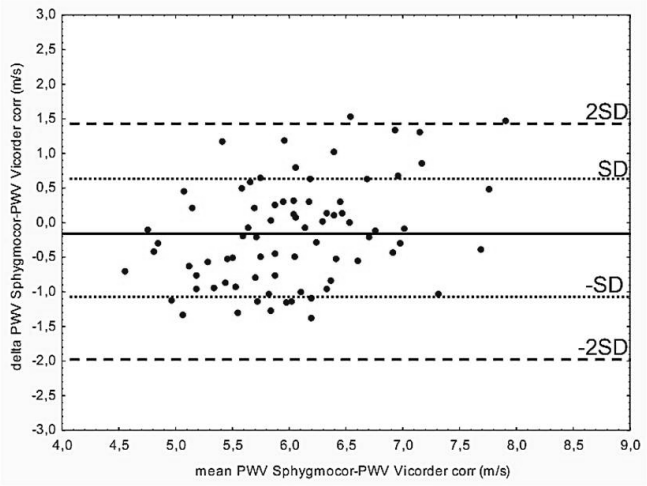
A gyártó által javasolt távolságmérést alkalmazva, a PP és Vic közötti átlag eltérése csakúgy, mint SC és Vic között elfogadhatónak volt minősíthető. L-Vic-w esetén PP és Vic között elfogadható, azonban SC és Vic között kiváló egyezést találtunk. Hosszmérés korrekcióját követően, azaz L-Vic-corr alkalmazása esetén a fenti összefüggések SC és PP esetén is kiválóak voltak.

Az applanációs tonométer és Vicorder közötti típusos Bland Altmann teszt grafikus ábrázolása (PP és Vicorder, a L-Vic-corr alkalmazásával) az **Ábra 41**. látható.



Ábra 41. PulsePen és Vicorder (L-corr) Bland-Altmann ábrázolása

Delta PWV(PP)-PWV(VIC(L-corr)): Átlag: -0.03 m/s, SD: 0.72 m/s. A grafikonon látható arányos hiba leírható az alábbi egyenlettel: PWV (delta)= -1,78+0,29 x PWV (átlag); r=0,33; p=0,003



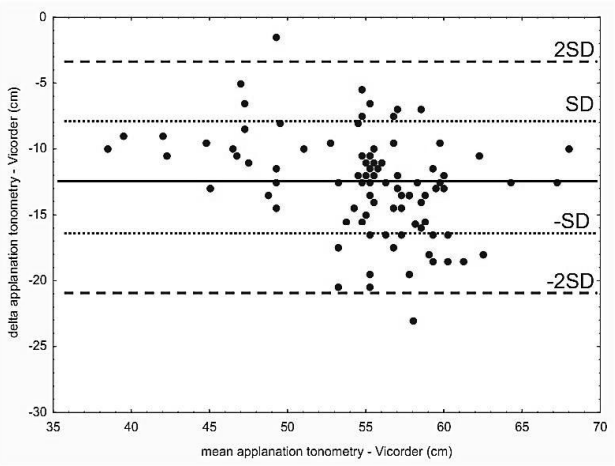
Ábra 42. Sphygmocor és Vicorder (L-corr) Bland-Altmann ábrázolása

Delta PWV (SC) – PWV (VIC(L-corr)): Átlag -0,17 m/s, SD 0,74 m/s. A grafikon arányos hibája az alábbi egyenlettel írható le: PWV (delta)= -2,45 + 0,38 x PWV (átlag); r=0,36; p=0,001

Enyhe, de szignifikáns arányos eltérés fejezhető ki az ábrák feletti egyenletekkel a Vicorder és a PP, valamint Vicorder és SC között. Az egyenletekben „delta" a PP, SC és Vic méréseknél a PWV különbségét, átlag pedig a mérések átlagát fejezi ki.

Az arányos eltérés okát keresve Bland Altmann szerint elemeztük az applanációs tonométerrel és a Vicorderrel rögzített tranzit időt és a mért távolságokat. Az átlagos különbség és a különbség szórása PP és SC esetén -3,8 (22,4) ms volt; P és Vic esetén -17 (23,8) ms, SC és Vic esetén -11,8 (11,7) ms volt. A Bland Altmann plot szerint arányos hibát detektálni nem sikerült. A PP és SC mérések alatt ugyanazt a távolságmérési eljárást alkalmaztuk. Az applanációs tonométernél alkalmazott és a VIC-nél alkalmazott mért távolság értékek (L-Vic-corr) közötti átlagos különbség és annak szórása -12,1 (4,4) cm volt.

A Balnd Altman plot az **Ábra 43**. látható.



Ábra 43. Bland Altmann elemzés – Applanatios tonométer és Vicorder esetén alkalmazott távolságmérés összehasonlítása. Átlag: -12,1 cm, SD: 4,4 cm.

Az ábrán látható arányos hiba az alábbi képlettel fejezhető ki: Távolság különbség= 1,4-0,25 x Távolság (átlag); r=-0,36; p=0,0005

Felmerült a kérdés, hogy a különböző eszközökkel mért értékek közötti egyezést befolyásolhatja a mért gyermekpopuláció életkora. Két csoportot hoztunk létre, 18 év alattiakat (n=54; 13,3 (2,84) év) és felettieket (22,73 (2,46) év). Mindkét csoportban kiváló egyezés igazolódott az egyes eszközök között:

PP és SC - <18 év: -0,03 (0,78), illetve >18 év: 0,29 (0,74); p=NS

SC-VICcorr - <18 év: -0,08 (0,74), illetve >18 év: -0,27 (0,74); p=NS

PP-VICcorr - <18 év: -0,11 (0,75), illetve >18 év: 0,06 (0,68); p=NS

Emellett egy a teljes csoportban is regisztrálthoz hasonló arányos hiba igazolódott mindkét csoportban. (<18 év: r=0,46; p=0,003 illetve <18 év: r=0,41; p=0,007)

V. Megbeszélés

V/ 1. Diszkusszió

Gyermekkori veseelégtelenségben a szív- és érrendszeri rizikó fokozott, és a transzplantációt követően is 3-5 szerese a normál populációban jellemző értékeknek. (240) A centrális PWV gyermekek körében is alkalmas a szubklinikai szervkárosodás korai jellemzésére. A veseelégtelen gyermekek a növekedésben elmaradnak egészséges kortársaikhoz képest. A testméretek befolyásolják az aorta és a további artéria szakaszok méreteit, anatómiai tulajdonságait, melyek közvetlen összefüggést mutatnak az érfalrugalmasságot is befolyásoló struktúrális eltérésekkel, következményesen a funkcionális jellemzőket is befolyásolják. Hemodializált gyermekek kis, 14 fős csoportját vizsgálva valóban emelkedett PWV értékeket talált. Az illesztés nélküli egészséges kontroll csoporthoz képest nem volt a PWV-t illetően szignifikáns különbség. (241) Saját munkacsoportunkkal szintén azt találtuk, hogy a PWV dializált gyermekekben a korban illesztett kontroll csoporthoz képest csak tendenciájában emelkedett, ugyanakkor az azonos életkorral rendelkező egészséges gyermekek magasabbak és a testsúlyuk is nagyobb. Ezt a növekedésbeli elmaradást az urémia hatásának tudhatjuk be. Testméretek szerinti illesztés esetén már megjelenik a várt szignifikáns különbség a két csoport között. A növekedésbeli elmaradás okozta eltéréseket a PWV korfüggetlen, testmagasságra normalizált paramétere segítségével részben kiküszöbölhetjük (PWV/h) (227) Hasonló a helyzet, és így jól ismert a gyermekgyógyászatban például a csontsűrűség vagy a vérnyomás kontroll paraméterek megadásánál a magasság és a kor szerinti illesztés szükségessége. (242,243,244)

Az is egyértelmű az elvégzett morfológiai vizsgálatok alapján, hogy az életkor tehát az érmérettel szoros összefüggést mutat. (43) Senzaki és mtsai munkájuk során először világítottak rá az érfalrufalmasság és a testméretek fiziológiai összefüggésére az érfal pulzatilis tulajdonságainak vizsgálata céljából végzett tanulmányuk során. Hat hónapos és 20 éves kor közötti 112 gyermek invazív katéteres vizsgálata kapcsán mérték az aorta proximális szakaszának complience értékét. Azt találták, hogy annak ellenére, hogy a kor előrehaladtával az érfalrugalmasság csökken, a complience mértéke progresszíven nő. Ezt az érfal anatómiai tulajdonságainak változásával, azoknak az életkor negatív hatását ellensúlyozó szerepét hangsúlyozták. (245) További irodalmi

igazolása a testméretek feltételezett hatásának Jourdan és mtsai munkája. (189,247) egészséges gyermeknél mérték az elasztikus és struktúrális érfal-tulajdonságokat ultrahang készülékkel 10-20 éves fiatalok körében. Véleményük szerint a felnőttkor eléréséig a kor és a testméret befolyásoló hatása miatt a paraméterek normalizálása a szükséges. Saját jelenlegi vizsgálatunkban igazoltuk, hogy PWV csak a testméret, illetve a kor és testméret szerint illesztett kontroll csoporthoz képest emelkedettebb. A jelenséget a testméretek befolyásoló hatásának tudhatjuk be. A módszerek részben leírtaknak megfelelően a 188 egészséges gyermek PWV adatbázisából számított, normáltól vett átlagos eltérés mértékét jellemző magasság-év PWV Z score vagy a PWV/h a kontroll illesztés módjától függetlenül különbözött a két csoportban. A paraméterek alkalmasak az érfalrugalmasságot veseelégtelenségben meghatározó tényezők vizsgálatára. Míg az egészséges gyermekek körében az egyváltozós lineáris regresszió során a SBP befolyásolta a PWV értéket, addig egyik csoportban sem figyeltünk meg hasonló összefüggést a normalizált paraméterekkel, azonban mindkét érték korfüggetlennek bizonyult.

Vizsgálatunk első része tehát rámutatott a kontroll-illesztés és a PWV-t gyermekkorban meghatározó tényezők problematikájára, és előrevetítette egy olyan paraméter szükségét, mely normalizált, kortól független, matematikailag is helytálló kell legyen.

A továbbiakban felismerésre került, hogy a PWV patológiai meghatározó tényezőjének, a SBP és DBP értékek normál referencia tartományainak meghatározásakor elengedhetetlen a kor és a testméret együttes hatásának figyelembe vétele, veseelégtelenek körében folytatott elméleti vizsgálatainkkal párhuzamosan normál kontroll csoportunk progresszív bővítését terveztük.

Munkánk 2010-ben történt összegzése során olasz és francia kollégák együttműködésében alkottuk meg a centrális PWV gyermekkori referencia adatbázisát. Korra és testméretre standardizált, eloszlástól független referenciaértékek lehetővé tehetik akár a fokozott KV kockázatú gyermekpopuláció hosszú távú követéses vizsgálatát is. Számos gyermekkori adatbázis állt rendelkezésre korábban is, de ezek csak az életkor befolyásoló hatására alapozták téziseiket. 1008 gyermekből álló adatbázisunkat LMS módszerrel elemeztük. Így az életkor és testméret szerinti normál értékek megadásánál figyelembe vettük az aszimmetrikus adateloszlásból származó

esetleges torzításokat is. Nem, kor és testméret szerinti percentilis tartományokat adtunk meg. A gyermekkori vérnyomás és IMT normál értékek megadása is ezen elméleten alapul. (189) A vizsgált széles korcsoportban az adatok nem-Gaussi eloszlást mutattak. Az SD arritmetikai átlagán alapuló konvencionális SD score (Z-score) számítása nem alkalmazható ebben az esetben az adatok torzítása miatt. Az LMS figyelembe veszi a torzítás mértékét és irányát is. A csoportok variációs koefficiensét számítva az egyes csoportok eltérő elemszámából adódó torzítás is kiküszöbölhető. A kapott normál paraméterek korfüggetlenségük miatt alkalmasak az érintett betegpopulációk vizsgálatára, mely a korábbi PWV Z score jelentőségét is csorbítja számos fent nevezett előnye miatt. A különböző növekedési mintázat és elért testmagasság miatt nemenkénti felosztás szükséges. A pubertás után a PWV értéke szignifikánsan különbözik a nemek között. Ez valószínűleg abból adódhat, hogy adott életkorban a lányoknak a magasság SDS értéke nagyobb. Ez annyit tesz, hogy az átlaghoz képest magasabbak, mint az ugyanolyan életkorú fiúk. Emiatt szükséges a testméret szerinti szeparálás is.

Korábbi adatoknak megfelelően ebben a nagy esetszámú populációban is a PWV meghatározó tényezője a kor, testméretek és a vérnyomás pozitív irányban, míg a szívfrekvencia negatív szignifikáns összefüggéssel. Azonban illesztést követően a kor, a magasság és MAP maradnak a fő prediktorok.

A PWV Z_{kor} és $Z_{magasság}$ szoros összefüggése is azt igazolja, hogy az alacsonyabb gyermekeknek alacsonyabb PWV értéke van, míg a magasabbak emelkedettebb PWV értékekkel rendelkeznek, és ez minden életkorban igaz.

A továbbiakban kérdés maradt, hogy vajon a PulsePen készülékkel mért centrális PWV felcserélhető e a mindennapokban forgalomban levő eszközökkel, amik egyike az ajánlásokban referencia, azaz standard módszerként került a köztudatba és számos követéses, vagy keresztmetszeti, akár gyógyszervizsgálatban alkalmazott eljárás. Vagy kérdés, hogy az oszcillometria elvén működő, relatíve új, szimultán mérő Vicorder készülék által mért PWV milyen módon vethető össze a PulsePennel mért értékekkel. Az eredmények részben részletesen ismertetett vizsgálatunkban a fenti három eszközzel végzett összehasonlítás során kapott eredményeket a következőkkel magyarázhatjuk:

Az AHA nemzetközi protokollja is egyértelműen javasolja a rendelkezésre álló eszközök használatának standardizációját a gyermekgyógyászati alkalmazás terén is. (195) A rendelkezésre álló tanulmányok, amik a standard ajánlásokon alapulnak nem

terjedtek el, és nem jelentenek erős alapot az összehasonlító vizsgálatok jövőjét illetően. (169, 246)

Az irodalomban olvasható összehasonlító elemzések különféle metódust alkalmaztak. A gyermekkorban mérhető PWV értékek széles spektrumában hasonlítottuk össze a fenti készülékeket 98, különböző okokból hospitalizált gyermeknél az ARTERY ajánlása szerint. A bevezető részből is láthatjuk, hogy a PulsePen és a Sphygmocor készülékek invazív validációja már megtörtént. (126,231) A készülékek klinikai vizsgálatban történő alkalmazhatóságát a dolgozat korábbi szakaszaiban ismertettük. Fontos tudni, hogy a Vicorder készülékkel való PWV mérés korábbi invazív validálása még nem történt meg, és prospektív vizsgálatokban sem alkalmazták. Alapvető különbség a két eszköz között a szoftver működése, amely egyik esetben a szekvenciális méréseket a kereszteződő érintők, míg a Vicorder esetén a szimultán méréseket a keresztkorrelációs technikával végzi. Hogy a távolságmérésből adódó torzításokat kiküszöböljük, hasonló módon igyekeztünk megadni a mérési pontok közötti távolságot mindkét esetben. Weber és mtsai javaslata szerint meghatároztuk a jugulum-carotis mérési pont és a jugulum-femoralis pontok közötti távolságok különbségét, lévén hogy katéteres mérések szerint ez közelíti leginkább az aorta hosszát a felszíni mérések kapcsán. (239) A Vicorder esetén a távolságmérés bonyolultabb: a gyártó ajánlása szerint a jugulum - femoralis mandzsetta felső széle közötti direkt távolságot kell megadni. (238) Habár a Vicorder esetén a femoralis mérési pont különbözik a Sphygmocor és PulsePen mérési helyéhez képest. Hickson és mtsai ezt a pontot 6,5 cm-rel disztálisabbnak jelölik. A legfrissebb ajánlás (Vicorder User Manual 1.3.2) már a mandzsetta közepére helyezi a távolságmérés egyik pontját. Három távolságmérési procedúrával határoztuk meg a Vicorder által mért PWV értékeket. Jugulum-femoralis mandzsetta felső széle, másodsorban a jugulum-carotis és a jugulum-femoralis mandzsetta közepének távolsága és a két mért érték különbsége a PulsePen és Sphygmocor esetén használtakhoz hasonlóan. (172) Végül pedig a jugulum és a femoralis mandzsetta középső részének távolságát mértük. Az első legfontosabb eredmény, hogy a PulsePen és Sphygmocor mérései kiváló egyezést mutattak. Eszerint az eszközök felcserélhetők. A Vicorder az applanációs tonométerekkkel mért értékeket alábecsüli, ha a gyártó által ajánlott távolságmérést alkalmazzuk, vagy ha Weber szerint adjuk meg a carotis-femoralis távolságot. Az applanációs tonométerekkel a legjobb

egyezést a módosított távolságméréssel érhettük el, Mathieu és csapata MRI-vel végzett vizsgálatainak megfelelően. Jelen vizsgálat szerint a módosított távolságmérések esetén a PulsePennel és Sphygmocorral mutatott egyezés kiváló. Mind 18 évnél fiatalabb, mind idősebb gyermekeknél hasonló eredmények születtek.

Hickson és mtsai hívták fel a figyelmet arra, hogy Vicorder és Sphycmocor összehasonlítása során olyan arányos hiba jelentkezik, amelynek forrása a disztálisabban elhelyezkedő mérési pont miatt adódik, így Vicorder esetén hosszabb femoralis érszakaszt veszünk számításba. A perifériás érfalrugalmasság egyénenként alig változik az életkor előrehaladtával – ennek értelmében a magasabb cPWV tartományokban kiütközhet az említett hiba.

Munkánk során hasonló tapasztalatra tettünk szert. Merevebb érfal esetén alacsonyabb cPWV értékeket mértünk az applanációs tonométerekkel kapott értékekkel összevetve. Habár definíció szerint a hosszabb mérési távolság miatt a Vicorder tranzit ideje eredendően hosszabb, hibaarányt a tonométerek és a Vicorder tranzit ideje között nem találtunk. Az arányos hiba oka inkább a disztálisabban levő mérési pont lehet (átlagos távolság különbség 12,1 (4,4) cm vizsgálatunkban). Az ebből adódó hiba arányosan nő hosszabb távolság (magasabb páciens) esetén. Az ismertetett egyenletek alapján 6 m/s PWV alatt a torzítás elhanyagolható (PulsePen esetén -0,3 m/s, Sphygmocor esetén -0,17 m/s)

Az eredmények azonban ellentétben állnak egy korábban talált összefüggéssel. (247) Ebben a vizsgálatban az egyezés határait 3,5-4,66 m/s-ban adták meg. (limit of agreement: a mérőeszközök átlagos különbségéhez tartozó szórás kétszerese) A nyaki mandzsetta alkalmazásának nehézségeire, és ezek a méréseket torzító voltára, a készülékkel való tapasztalatlanságot látták a probléma hátterében. Munkánk során ehhez hasonló eltérésekkel nem találkoztunk. Az egyezés határait igen szűk rangeben adtuk meg: 0,71-0,75 m/s.

Mindezek alapján a megfelelő távolság-korrekció után a három eszköz felcserélhető, a mért referencia tartományok alkalmazhatók gyermekgyógyászatban a mérőeszköz megválasztásától kvázi függetlenül.

V/ 2. A vizsgálat gyenge pontjai

A centrális érfalfugalmasság mérése több évtizedes elméleti alapokon nyugszik. Felismerésre került az elasztikus erek tulajdonságait jellemző paraméterek mérésének fontossága a klinikumban is. Az utóbbi évtizedekben ez a terület rohamos fejlődésnek indult. Számos kérdés merül fel a dolgozat bevezető részében is ismertetett paraméterek alkalmazhatóságával kapcsolatban. A klinikai vizsgálatok eredményei, az újabbnál újabb technikai lehetőségek sorozata folyamatos kutatási témákat generálnak. Igen kevés utánkövetéses adat állt rendelkezésünkre, hogy miként változik az érfalrugalmasság gyermekkorban. Az antropometriai tényezők mellett kiemelt szerepe lehet a metabolikus tényezőknek is. Vizsgálatunkban egészséges gyermekeknél alcsoport analízist végeztünk. Ennek során csak részeredményekről számolhatunk be a lipidparaméterek és vércukor PWV-re gyakorolt semleges hasátáról. (n=300). A hormonális hatások gyermekkorban a PWV-re gyakorolt hatását nem vizsgáltuk.

V/3. Előretekintés

A XXI. század kérdése marad, hogy vajon miként léphet be a centrális érfalrugalmasság – és a centrális vérnyomásmérés a klinikai gyakorlatba? Egyre több felnőttkori adattal rendelkezünk arról, hogy a célszervkárosodás markereinek eseti mérése vagy akár folyamatos monitorozása olyan plusz információkkal szolgálhat, amelyek terápiás jelentőséggel is bírhatnak. A továbbiakban a pozitív irodalmi adatokra tekintettel célunk lehet gyermekkori normál értékek kialakítása az AI illetve CPP értékeket illetően. Vizsgálni szükséges a kiemelt rizikócsoportba tartozó gyermekeket, akiknél lehetőség lenne a negatív kimenetel csökkentésére például obezitás, hipertónia, diabetesz mellitusz, migrén, májelégtelenség, vagy krónikus vesebetegség (CKD 1-4) esetén. Fontos kérdés a non-invazív eszközök gyermekkori validációja, és megbízhatóságának vizsgálata.

Hosszú távú követéses vizsgálatok és megfigyelések szükségesek a kardiovaszkuláris szövődmények korai felismerésének és a primer, valamint a másodlagos megelőzés jelentőségének igazolására. A prevenció klinikai jelentőségének valód bizonyítéka harang alakú populációs eloszlás elérése lenne, ez lehet végső célunk.

VI. Következtetések - Új megállapítások

1. Gyermekkorban PWV legfőbb meghatározó tényezője az *életkor*, kiemelt szerepe van a *testméret*nek. PWV-Z és az egyszerűbben számítható PWV/h paraméter alkalmas lehet a *növekedésben elmaradott* betegcsoportok érfalrugalmasságának jellemzésére
2. Megalkottuk az első PWV egészséges referencia percentilis adatbázist PWV kor és magasságfüggő egészséges referencia értékeit számítottuk LMS statisztikai módszer segítségével. A klinikai gyakorlatban alkalmazandó PWV-Z $_{\text{magasság}}$ vagy PWV/magasság különösen a növekedésben elmaradott betegpopuláció esetén
3. A PulsePen, Vicorder és Sphygmocor a megfelelő távolságmérési korrekció után egymással helyettesíthető.A egészséges referencia adatbázis mindhárom készülékkel történő mérések esetén alkalmazható

VII. Összefoglalás

A nyugati társadalomban a vezető halálok szív- és érrendszeri eredetű. Az arterioszklerózis már gyermekkorban kezdődik, az érfal rugalmassága csökken. Az életkor előrehaladtával és számos kórállapot következtében a folyamat fokozódik, végül bal kamra elégtelenség, miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris esemény kialakulásához vezet. A kemény végpontok megjelenése a felnőttkorra tolódik, ám a kardiovaszkuláris halálozás önálló jellemzésére alkalmas pulzushullám terjedési sebesség (PWV) már a tünetmentes szervkárosodás stádiumában is utalhat a fokozott kockázat jelenlétére. Kevés adat áll rendelkezésünkre az arany standard, non invazív módon mérhető centrális PWV-t meghatározó tényezőkről gyermekkorban, ám a preventív orvoslásban betöltött szerepe kétségtelen. Munkánk során ezért célunk volt a cPWV applanatios tonometriával történő mérése vesebeteg (225), és egészséges populációban. (228) Kutatásunk célja volt a PWV-t befolyásoló tényezők vizsgálata. A klinikai vizsgálatokban történő alkalmazhatóság elősegítésére normál referencia értékeket számítottunk. Gyermekkorban az érrendszer struktúrája változik a növekedés folyamata során, így korra és testméretre standardizált paraméterek számítása volt célunk. Az elmúlt évtizedben, a klinikai vizsgálatokban leggyakrabban alkalmazott PulsePen, Sphygmocor és Vicorder eszközök keresztvalidációját végeztük (229). Munkánk során arra jutottunk, hogy a növekedésben elmaradott transzplantált gyermekek PWV értéke csak a nemben, korban és testméretben illesztett egészséges gyermekek értékeitől különbözik szignifikánsan. (225) Legfőbb meghatározó tényezője az életkor, a testmagasság és a centrális vérnyomás. Normalizált paramétere a PWV/magasság (PWV/h) korfüggetlen. A standardizálás szükségének igazolására PWV Z score értékeket számítottunk, ami a normáltól vett átlagos eltérést jellemzi. A standard deviációs hányados számítása 1008 fős egészséges populáción elvégzett LMS normalizálással történt. Így cPWV nem, kor és magasság szerinti normál értékeit alkottuk meg. (228) A távolságmérés korrigálásával a PulsePen készülékkel mért normál értékek a Sphygmocor és Vicorder értékeire is alkalmazhatók. (229) Munkánk eredményeként létrehoztuk az első gyermekkori PWV normál adatbázist, mely a jövőben lehetőséget adhat az fokozott kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoportok korrekt követésére, a centrális erek tágulékonyságának, mint a szubklinikai szervkárosodás elsődleges markerének megbízható alkalmazására a klinikai gyakorlatban is.

VII. Summary

Cardiovascular disease is the leading cause of death in Western societies. Arteriosclerosis begins in childhood. Arterial elasticity decreases with age and due to chronic diseases leading to left ventricular dysfunction, myocardial infarction, cerebrovascular events. Hard end points are virtually lacking in the pediatric population. Although, the presence of increased cardiovascular risk can be characterized by pulse wave velocity (PWV), which is an individual predictor of cardiovascular mortality. There is lack of data about the predictors of non-invasively measurable central PWV (PWV) in childhood, however, its role in the preventive medicine is uncontested. Thus, our aim was to measure PWV by applanation tonometry in healthy population (227) and patients with renal disease (225). Influencing factors of PWV were investigated. Due to anatomical changes in childhood, age and height normalized reference values of PWV were calculated for conducing further clinical studies. (227) Cross validation of the three most frequently used devices – PulsePen, Sphygmocor and Vicorder was performed. (229) Regarding our results, PWV of kidney transplant patients with growth retardation with health children was significantly higher only comparing with age and height matched healthy controls. (225) Age, height and mean blood pressure were the major predictors of PWV. Normalized parameter of PWV/height (PWV/h) was age independent. It was necessary to standardize the PWV values, so PWV Z score was calculated to get the difference form the mean. The standard deviation score of the 1008 healthy children was done by LMS method. (227) PWV normalized to gender, age and height were calculated. During the cross validation we found that those three devices can be interchangeable after a length correction. (229) The first international database was created, which can be eligible for further follow up studies on patients with elevated cardiovascular risk by using the PWV as a marker of subclinical organ damage in the clinical practice.

VIII. Irodalomjegyzék

1. Dr. Monos Emil, Hemodinamika: A vérkeringés biomechanikája, Semmelweis Kiadó, Budapest 2004 9.oldal
2. Dr. Monos Emil, Hemodinamika:A vérkeringés biomechanikája, Semmelweis Kiadó, Budapest 2004 10.oldal
3. Dr. Monos Emil, Hemodinamika: A vérkeringés biomechanikája, Semmelweis Kiadó, Budapest 2004 28.oldal
4. London GM, Pannier M. Arterial function: how to interpret the complex physiology Nephrol Dial Transplant 2010; 25:3815-3823.
5. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99:2434–2439.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37:1236–1241.
7. Safar ME, O'Rourke MF. Handbook of Hypertension. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. Arterial Stiffness in Hypertension. Elsevier, 2006; (23):3–20.
8. Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27:266–274.
9. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. Circ Res 2000;87:840–844.
10. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:29–38.
11. Michael J. Shea. The Merck Manuals online medical library. 2009 http://www.merckmanuals.com/professional/sec07/ ch070/ch070b.html
12. Monos Emil. Hemodinamika: a véráramlás dinamikája, Semmelweis Kiadó. Budapest 2001.

13. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. QJM. 2002; 95:67-74.
14. Laurent S, Cockroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H on behalf of the European Network for Non Invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications Eur Heart J 2006;27:2588-2605.
15. Pannier B, Guérin 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.
16. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflections with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension 2004; 43:1239–1245.
17. Deanfeld JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. Circulation 2007; 115:1285–1295.
18. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Dteutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early childhood: fate on lesions in children (FELIC) study. Lancet 1999;354:1234-1241.
19. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease Curr Opin Lipidol 2005; 16:507–511.
20. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation. 2004;109(21):1127-1133.
21. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362:801-809.
22. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness Circ J. 2010; 74(11):2257-2262.
23. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N EnKgl J Med. 2005;352:1685-95.
24. McTigue K, Kuller L. Cardiovascular risk factors, mortality and overweight. JAMA 2008. 299;1260-1263.

25. Verdecchia P, ANgeli F, Taddei S. At the beginning of stiffening. Endothelial dysfunction meets „Pulsology”. Hypertension 2006;48:541-542.
26. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JSA, Juonala M, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikainen M, McGill HC, Raitakari Ot. Association of pathobiologic determinants of atherosclerosis in youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the cardiovascular risk in young finns study. Am J Cardiol. 2007;100:1124-1129.
27. Marttyn CE, Greenwald SE. A hypothesis about mechanism for the programming of blood pressure and vescular disease in early life. Clin Exp Pharm Physiol. 2001;28:948-951.
28. Polak JF, Kronmal RA, Tell GS, O’Leary DH, Savage PJ, Gardin JM, Rutan GH, Borhani NO. Compensatory increase in common carotid artery diameter. Relation to blood pressure and artery intima-media thicknes in older adults. Stroke. 1996;27:2012-2015.
29. Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early changes in healthy children. Arteiocler Thromb Vasc Biol 2002;22:1323-1328.
30. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update J Clin Invest. 2003;111(12):1805-1812.
31. Verma S, Wang CH, Li SH. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide porduction and inhibits angiogenesis. Circulation. 2002;106:913-9.
32. Truswell AS, Kennelly BM, Hansen JD, Lee RB. Blood pressure of kung bushmen in northern Botswana Am Heart J 1972;84:5-12.
33. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging. Is it an immutable risk factor? Hypertension 2005;46:454-462.
34. Schmitt M, Avolio A, Qasem A, McEniery CM, Butlin M, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. Hypertension 2005;46:227-231.

35. Wilkinson IV, Frenklin SS, Hall IR, Cockcroft ST, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. Hypertension; 2001:38:1461-1466.
36. 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;261:78–80.
37. Van Meurs-van Woezik H, Klein HW, Markus-Silvis L, Krediet P. Comparison of the growth of the tunica media of the ascending aorta, aortic isthmus and descending aorta in infants and children. J Anat 1983;136: 273–281.
38. Sensaki H, Akagi M, Hishi T, Ishizawa A, Yanagisawa M, Masutani S, Kobayashi T, Awa S. Age associated changes in arterial elastic properties in children. Eur J Pediatr 2002;161:547-551.
39. Anderson PAW, Glick KL, Manring A, Crenshaw C Jr. Developmental changes in cardiac contractility in fetal and postnatal sheep: in vitro and in vivo. Am J Physiol 1984;247:H371–H379.
40. Suga H, Yamada O, Goto Y. Peak isovolumic pressurevolume relation of puppy left ventricle. Am J Physiol 1986;250: H167–H172.
41. Avolio AP, Chen S, Wang R, Zhang C, Li M, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in northern Chinese urban community. Circulation 1983;68:50–58.
42. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. Circ Res 1966;18:278–292.
43. van Meurs-Van Woezik H, Krediet P. Measurement of the descending aorta in infant and children: comparision with other aortic dimension J Anat 1982;135:273-279.
44. Ichida F, Aubert A, Denef B et al. Cross sectional echocardiographic assessment of great artery diameters in infants and children. Br Heart J 1987; 58: 627–634.
45. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. Hypertension 2000;35:637-642.

46. Ho K. Effects of ageing on arterial distensibility and left ventricular load in an Australian population. BSc (Med) thesis, University of New South Wales, Australia, 1982
47. 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.
48. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse and elasticity of arteries. Lancet 1922;1:891.
49. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96:308–315.
50. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting AT, Lakatta EG, Yin F, Chou P, Chen CH. Central or peripheral systolic orpulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? Journal Hypertens 2009;27:461-467.
51. Mitchell GM. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. J Appl Physiol. 2008;105(5):1652-1660.
52. O'Rourke MF. Isolated systolic hypertension, pulse pressure, and arterial stiffness as risk factors for cardiovascular disease. Curr Hypertens Rep 1999;3:204–211.
53. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Van Bortel LM, Gillebert TC, Verdonck PR, Segers P. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population J Hypertens. 2008;26(7):1411-1419.
54. Khoshdel AR, Thakkinstian A, Carney SL, Attia J.. Estimation of anage-specific interval for pulse wave velocity: a meta.analysis. Journal of Hypertens 2006;24:1231-1237.
55. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1374–1380.

56. Ahismatos AA, Formosa M, Dart Am, Kingwell BA. Gender differences in large artery stiffness pre and post puberty J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5375-5380.
57. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3: 184–192.
58. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, De Marco D, Mayer MC, De Michele M, Russo V. Preclinical changes in the mechanical properties of abdominal aorta in obese children. Metabolism 2004;53:1243-1246.
59. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. Lancet 2001;358: 1400-1404.
60. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, Deanfield JE. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. Circulation 2005;112:1789-1797.
61. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2070-2075.
62. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. Acta Paediatr 1997;86:1203-1207.
63. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, Brusko T, Wasserfall C, Schwartz RF, Atkinson M, Shuster JJ, Pierce GL, Silverstein JH. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2911-7
64. McEleavy OD, McCallum RW, Petrie JR, Small M, Connell JM, Sattar N, Cleland SJ. Higher carotid-radial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. Diabet Med 2004;21:262-266.

65. Schack-Nielsen L, Molgaard C, Larsen D, Martyn C, Michaelsen KF. Arterial stiffness in 10-year-old children: current and early determinants. Br J Nutr 2005;94:1004-1011.
66. Macwilliam JA, Melvin GS. Systolic and diastolic blood pressure estimation, with special reference to the auditory method. BMJ. 1914;2:693–697.
67. Mitchell G. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. Curr Hypertens Rep. 2004;6:436–441.
68. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. Arch Dis Child 2004;89:217-221.
69. Tauzin L, Rossi P, Giusano B, Gaudart J, Boussuges A, Fraisse A, Simeoni U. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. Pediatr Res 2006;60:592-596.
70. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. Circulation 2001;103:1264-8.
71. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutritionn and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341:938-941.
72. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J & Davey Smith G. Birthweight, body mass index in middle age and incident coronary heart disease. Lancet 1996;348:1478–1480.
73. Senzaki H, Chen CH, Ishido H, Masutani S, Matsunaga T, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, Kyo S, Yokote Y. Arterial hemodynamics in patients after Kawasaki disease. Circulation 2005;111:2119-2125.
74. 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 Kis Child 2002;87:348-351.
75. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. Can J Biochem Physiol 1957;35:681–90.

76. Harada K, Yasuoka K, Shimada Y. Usefulness of tissue doppler imaging for assessing aortic wall stiffness in children with the Marfan syndrome. Am J Cardiol 2004;93:1072-1075.
77. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, Van Der Wall EE, Mulder BJ. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. Eur Heart J 2004;25: 1146-52.
78. Chong WY, Wong WH, Chiu CS, Cheung YF. Aortic root dilation and aortic elastic properties in children after repair of tetra-logy of Fallot. Am J Cardiol 2006;97:905-909.
79. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Je, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med. 1999;131:363-375.
80. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine loweing with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med. 2006;354:1567-1577.
81. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Impairment of arteria function in chronic renal disease: prognostic impact and therapeutic approach. Nephrol Dial Transplant 2002;12:13-15
82. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int 2005;68: 429–436.
83. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int 2005; 67:2295–2304.
84. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of Increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients Kidney Blood Press Res 2007;30:97-107.
85. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glassock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents after successful renal transplantation. Circulation. 2004;110:97-101.

86. London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH, Marchais SJ Forearm reactive hyperaemia and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 2004; 65:700–704.
87. Nissel R, Brazda, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, Haffner D. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height Kidney Int 2004;66:792-800.
88. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.J Am Soc Nephrol. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease 1998;9(12):S16-23.
89. Groothhof JW, Lilien MR, van der Kar NCAJ, Wolff ED, Davin JC. Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. Pediatr Nephrol 2005;20:374-379.
90. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:1731–1740.
91. Mitsnefes MM, Khoury P, McEnery PT Body mass index and allograft function in pediatric patients with renal transplantation. Pediatric Nephrol 2002;17:535–539.
92. Yorgin PD, Belson A, Sanchez J, Al Uzri AY, Sarwal M, Bloch DA, Oehlert J, Salvatierra O, Alexander SR Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 2002;40:1306–1318.
93. Mitsnefes MM, Ho PL, McEnery PT Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol 2003;14:2618–2622.
94. Mitsnefes MM, Stablein D Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Am J Kidney Dis 2005;45:309–315
95. Smith JM, Ho PL, McDonald RA. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Transplant 2006; 6:493–499.

96. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnen-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet 2003;361:827–833.
97. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease Nephrol Dial Transplant 2009;24: 1506–1523.
98. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998;338:1650–1656.
99. 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.
100. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Study JAMA. 2003;290:2271–2276.
101. Knoflach M, Kiechl S, Kind M, Said M, Sief R, Gisinger M, van der Zee R, Gaston H, Jarosch E, Willeit J, Wick G. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk Factors in Male Youngsters). Circulation. 2003;108:1064–1069.
102. Kavey WR, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research.

Endorsed by the American Academy of Pediatrics Circulation. 2006;114:2710-2738.

103. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006;113(5):664-670.

104. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. Hypertension 2005;45(5):980-985.

105. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszys P, Troger J, Mehls O, Schaefer F. Altered morphologic properties of large arteries in childern with chronic renal failure and after renal transplantation. J AM Soc Nephrol. 2005;16:1494-1500.

106. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, DeGroot E, Stok W, Bos WJ, Davin JC, Lilien MR, Van De Kar NC, Wollf ED, Heymans HS. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2953-61.

107. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. Circulation. 2002;106:100.105.

108. Safar M, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, Benetos A. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. J Am Coll Cardiol 2006;47:72-75.

109. Li S, Chen W, Srninvasan SR, Berenson GR. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults. The Bogalusa Heart Study. Hypertension. 2004;43:541-546.

110. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, BerensonGS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 1999;103:1175-1182.

111. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid inima-medial thickness is related to cardiovscular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine study. Circulation. 2001;104:2815-2819.

112. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. Hypertension. 2003;41(1):183–187

113. Mahmud A, Feely J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults: influence of gender. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(1):37–43.

114. Levent E, Ozyurek AR, Ulger Z. Evaluation of aortic stiffness in tobacco-smoking adolescents. J Adolesc Health. 2004;34(4):339–343.

115. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimaki T, Solakivi T, RonnemaaT, Raitakari OT. Carotid artey intima-media thickness in children with type 1. diabetes. Diabetes. 2002;51:493-8.

116. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2002;347:797-805.

117. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufmann FR. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. J Pediatr. 2004;145:452-7.

118. 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;114:555–576.

119. Leeson CP, Hingorani AD, Mullen MJ, et al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. Circ Res 2002;90:1153-1158.

120. Páll D, Juhász M, Lengyel Sz, Fülesdi B, Paragh Gy, Katona É Új ismeretek a serdülőkori hypertoniáról Hypertonia és Nephrologia 2010;14(1):17-21.

121. Laurent S, Cockroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H on behalf of the European Network for Non Invasive Investigation of Large Arteries. Abridged version of the expert consensus document on arterial stiffness. Artery Research 2007;1:2-12.

122. O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 1995;26:2–9.

123. Stefanadis C, Stratos C, Vlachopoulos C, Marakas S, Boudoulas H, Kallikazaros I, Tsiamis E, Toutouzas K, Sioros L, Toutouzas P. Pressure–diameter relation of the human aorta: a new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter. Circulation 1995;92:2210–2219.

124. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. Journal of Hypertension 1999;17:1-4.

125. O'Rourke MF, Avolio AP, Nichols WW. Left ventricular-systemic arterial coupling in humans and strategies to improve coupling in disease states. In: Yin FCP (ed) Ventricular/ vascular coupling. Springer, Berlin Heidelberg New York1987; pp 1–19.

126. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. Hypertension 2001;38:932-937.

127. Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. Hypertension 1998;32:570-574.

128. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn K, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. J Hypertens 2002;20:79-84.

129. Dijk JM, Algra A, van der Graff Y, Grobbee DE, Bots ML, SMART study group. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. Eur Heart J 2005;26:1213e20.

130. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. Hypertension 1997;30:654-659.

131. Kim KH, Park JC, Yoon HJ, et al. Usefulness of aortic strain analysis by velocity vector imaging as a new echocardiographic measure of arterial stiffness. J Am Soc Echocardiogr 2009;22: 1382-1388.

132. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. Circulation 2002;105(10):1202–1207.

133. Mahomed F. On the sphygmographic evidence of arterio-capillary fibrosis. Trans Pathol Soc 1877;28:394–397.

134. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. Circulation 1997;95, 1827–1836.

135. Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. Circulation1980;62;105-116.

136. Naschitz JE, Bezobchuk S, Mussafia-Priselac R, Sundick S, Dreyfuss D, Khorshidi I, Karidis A, Manor H, Nagar M, Peck ER, Peck S, Storch S, Rosner I, Gaitini L. Pulse transit time by R-wave-gated infrared photoplethysmography: review of the literature and personal experience. J Clin Monit Comput. 2004;18(5-6):333-342.

137. Loukogeorgakis S, Dawson R, Phillips N, Martyn CN, Greenwald SE. Validation of a device to measure arterial pulse wave velocity by a photoplethysmographic method. Physiol Meas 2002;23, 581–596.

138. Kelly R, Fitchett D. Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique. J Am Coll Cardiol. 1992 Oct;20(4):952-63.

139. Verbeke F, Van Biesen W, Peeters P, Van Bortel LM, Vanholder RC. Arterial stiffness and wave reflections in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):3021-7.

140. Gosse P, Papaioanou G, Coulon P, Reuter S, Lemetayer P, Safar M. Can ambulatory blood-pressure monitoring provide reliable indices of arterial stiffness? AJH 2007;20:831-838.

141. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003;107:2864–2869.

142. Nagy Viktor Új európai ajánlás a hypertonia kezelésére – Egységesen, mégis személyre szabottan LAM Lege Artis Medicinae, 2007; 17(10): 699-704.

143. Williams B. The changing face of hypertension treatment: treatment strategies from the 2007 ESH/ESC hypertension Guidelines. J Hypertens Suppl. 2009;27(3):S19-26.

144. Kiss István A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei Hypertonia és Nephrológia 2009;2. különszám

145. Li Y, Wang JG, Dolan E, Bao PJ, Buo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2006;47:359-364.

146. Nichols WW, O'Rourke MF. Contours of pressure and flow waves in arteries. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental, and Clinical Principles. 5th ed. London: Hodder Arnold; 2005:165–191.

147. Li Y, Dolan E, Wang JG, Thijs L, Zhu DL, Staessen JA, O'Brien E, Shanton A. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome. Blood Press Monit 2006;11:107-110.

148. Dégi A, Kerti A, Kis É, Cseprekál O, Reusz Gy. Az Ambuláns artériás stiffness index (AASI) vizsgálata vesetranszplantált gyxermekek esetében Hypertonia és nephrológia 2011;15(3):111-115.

149. Gavish B, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Linear relationship between systolic and diastolic blood pressure monitored over 24 h: assessment and correlates. J of Hypertension. 2008;26:199-209.

150. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. Hypertension. 2006;47:365-70.

151. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet. 2000;355:865– 872.

152. Bank AJ, Kaiser DR: Smooth muscle relaxation: effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity. Hypertension 1998;32:356–359.

153. Gosse P, Guillo P, Ascher G, Clementy J. Assessment of arterial distensibility by monitoring the timing of Korotkoff sounds. Am J Hypertens. 1994;7:228 –233.

154. Laurent S: Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. Hypertension 1995;26:355–362.

155. Laurent S, Boutouyrie P. Hypertrophy of the arterial wall and arterial rigidity Pathol Biol 1999;47:648 –655.

156. Gosse P, Bemurat L, Mas D, Lemetayer P, Clementy J. Ambulatory measurement of the QKD interval normalized to heart rate and systolic blood pressure to assess arterial distensibility—value of QKD100-60. Blood Press Monit 2001;6:85– 89.

157. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P. Prognostic value of QKD interval corrected by QRS duration in hypertensive patients Arch Mal Coeur 2005;98:747–750.

158. Gosse P, Ansoborlo P, Renaud F, Lemetayer P, Clementy J: Assessment of arterial distensibility by ambulatory monitoring of QKD interval. Reproducibility of the method (in French). Arch Mal Coeur 1996;89:975–977.

159. Gosse P, Jullien V, Jarnier P, Lemetayer P, Clementy J: Reduction in arterial distensibility in hypertensive patients as evaluated by ambulatory measurement of the QKD interval is correlated with concentric remodeling of the left ventricle. Am J Hypertens 1999;12:1252–1255.

160. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J: Arterial stiffness evaluated by measurement of the QKD interval is an independent predictor of cardiovascular events. Am J Hypertens 2005;18:470–476.

161. Lehmann ED. Aortic pulse-wave velocity versus pulse pressure and pulse-wave analysis. Lancet 2000;355, 412.

162. Asar R, Scuteri A, Topouchian J, Brisac AM, Maldonado J, Cloarec L, Safar M. Arterial distensibility and circadian blood pressure variability. Blood Pressure Monit 1996;1:333–338.

163. Greenwald SE, Denyer HT, Sobeh MS. Non invasive measurement of vascular compliance by a photoplethsymographic technique. SPIE Proc 1997;2970:89–97.

164. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. Am J Hypertens 2002;15:426–444.

165. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2000;18:1527–1535.

166. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. Med Biol Eng 1972;10:327–335.

167. Németh ZK, Studinger P, Kiss I, Othmane Tel H, Nemcsik J, Fekete BC, Deák G, Egresits J, Szathmári M, Tislér A. The method of distance measurement and torso length influences the relationship of pulse wave velocity to cardiovascular mortality. Am J Hypertens. 2011;24(2):155-161.

168. Trachet B, Reymond P, Kips J, Swillens A, De Buyzere M, Suys B, Stergiopulos N, Segers P Numerical validation of a new method to assess aortic pulse wave velocity from a single recording of a brachial artery waveform with an occluding cuff Ann Biomed Eng. 2010;38(3):876-888.

169. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A, Chowienczyk PJ, on behalf of the ARTERY Society ARERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodinamyc measurement devices:Part 1, arterial pulse wave velocity Artery Research 2010;4:34-40.

170. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26:485-90.

171. Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, Kragten JA, Vredeveld JW, Safar ME, Struijker Boudier HA, Hoeks AP. Non-invasive assessmentof local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. J Hypertens 2001;19:1037-1044.

172. Hickson SS, Butlin M, Mir FA, Graggaber J, Cheriyana J, Khanc F, Grace AA, Cockcroft JR, Wilkinson IB, McEniery CM, on behalf of the Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators The accuracy of central SBP determined from the second systolic peak of the peripheral pressure waveform J Hypertens 2009, 27:1784–1788.

173. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation 2002;106:2085-2090.

174. Millasseau SC, Stewart E, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity. Influence of timing algorithm and heart rate. Hypertension 2005;45:222-226.

175. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek 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.

176. 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.

177. Nemcsik J, Egresits J, El Hadj Othmane T, Fekete BC, Fodor E, Szabó T, Járai Z, Jekkel C, Kiss I, Tislér A Validation of arteriograph - a new oscillometric device to measure arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis. Kidney Blood Press Res. 2009;32(3):223-339.

178. Salvi P, Magnani E, Valbusa F, Agnoletti D, Alecu C, Joly L, Benetos A. J Hum Hypertens. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. 2008;22(10):669-677.

179. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM. Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparision with the SphygmoCor device Hypertension Res 2009;32:1079-1085.

180. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk

factors: 'establishing normal and reference values' Eur Heart J. 2010;31(19):2338-2350.

181. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. Pediatr Nephrol DOI 10.1007/s00467-008-0962-3.

182. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997;96:1432-7.

183. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997;146:483-94.

184. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and strok in older adults. Cardiovascular Heaslth Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340:14-22.

185. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):75-80. Epub 2006 Nov 14.

186. Tanaka H, Dinnenno TH, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to lacal systolic blood pressure in healthy men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:82-7.

187. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JSA, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. Circulation. 2005;112:1486-93.

188. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kahonen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikainen M, Helenius H, Viikari JSA, Reitekeri OT. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in young finns study. Eur Heart J. 2008;29:1198-1206

189. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk JP, Grenda R, Mehls O, Tröger J, Schaefer R. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. J Hypertens. 2005;23:1707-15.

190. Sass C, Herbeth B, Chapel O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents, and adults from the Standislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. J Hpertens. 1998;16:1593-1602.

191. Denarie N, Gariepy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon R, Levenson J, Simon A. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. Atherosclerosis. 2000;148:297-302.

192. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:827-832.

193. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, Blumenthal RS. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. Atherosclerosis 2006;184:201-216.

194. McMahan CA, McGill HC, Gidding SS, Malcom GT, Newman WP, Tracy RE, et al; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. PDAY risk score predicts advanced coronary artery atherosclerosis in middle-aged persons as well as youth. Atherosclerosis 2007;190:370-377.

195. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hyman L, Jacobs M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B, and on behalf of the American Heart Association Atherosclerosis,

Hypertsnion and Obesity in Youth Committeeof the Council on Cardiovascular Disease in the Young Hypertonsion 2009; 54:919-950.

196. Cseprekál O, Kis É, Szabó AJ, Reusz Gy. Gyakorlati útmutató az érfalrugalmasság mérésére gyermekeknél – Mit mivel mérjünk? Hypertonia és Nephrologia 2010;14(3):9-14.

197. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D.Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events in Children Pediatr Res 2005;58 173–178.

198. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. Curr Opin Cardiol 2005;20:275-281.

199. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005;46:1753-1760.

200. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. Hypertension 2002;39:735-738.

201. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213-1225.

202. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. QJM 1999;92:595–600.

203. Othmane Tel H, Nemcsik J, Fekete BC, Deák G, Egresits J, Fodor E, Logan AG, Németh ZK, Járai Z, Szabó T, Szathmári M, Kiss I, Tislér A. Arterial Stiffness in Hemodialysis: Which Parameter to Measure to Predict Cardiovascular Mortality? Kidney Blood Press Res 2009;32:250–257

204. Vlachopoulos V, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. JACC 2010;13:1318-1327.

205. Anderson SG, Sanders TA, Cruickshank JK. Plasma fatty acid composition as a predictor of arterial stiffness and mortality. Hypertension 2009;53:839–845.

206. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. A longitudinal study. Hypertension 2002;39:10–15.

207. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Seo HS, Oh DJ, Park CG. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain. Assessment with direct intra-arterial measurement. Am J Hypertens 2007;20:1163–1169.

208. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. The Rotterdam Study. Circulation 2006;113:657–663.

209. Meaume S, Benetos A,HenryOF, Rudnichi A, SafarME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:2046–2050.

210. 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.

211. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2001;12:2117–2124.

212. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality. Findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. Circ J 2005;69:259–264.

213. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M,

Bauer D, Newman A; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation 2005;111:3384–3390.

214. Terai M, Ohishi M, Ito N, Takagi T, Tatara Y, Kaibe M, Komai N, Rakugi H, Ogihara T. Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of cardiovascular events in hypertensive patients: the Non-Invasive Atherosclerotic Evaluation in Hypertension (NOAH) Study. Hypertens Res 2008;31:1135–1145.

215. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, Ting CT, Najjar SS, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. Hypertension 2010;55:799–805.

216. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, McGrath BP. Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. Am J Kidney Dis 2007;50:622–630.

217. London GM, Marchais AJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H Arterial structure and function in end-stage renal disease Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (10): 1713-1724.

218. Koivistoinen T, Aatola H, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Taittonen L, Lehtimäki T, Kööbi T, Raitakari OT, Kähönen M. Systemic hemodynamics in young adults with the metabolic syndrome: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Ann Med. 2010;42(8):612-621.

219. Koivistoinen T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Kööbi T, Aatola H, Lehtimäki T, Viikari JS, Raitakari OT, Kähönen M. Apolipoprotein B is related to arterial pulse wave velocity in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis. 2011;214(1):220-224.

220. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni

E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28: 1462–1536

221. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgo JP, Pepine CJ, Conti CR. Effects of age on ventricular-vascular coupling Am J Cardiol.. 1985;15;55(9):1179-1184.

222. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Am J Hypertens. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. 2011 Jan;24(1):5-17

223. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert T. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Circulation. 2003;107:1562–1566.

224. Van Buren PN, Inrig JK Hypertension and hemodialysis: pathophysiology and outcomes in adult and pediatric populations. Pediatr Nephrol. 2011 Feb 1.

225. Cseprekal O, Kis E, Schaffer P, Othmane Tel H, Fekete BC, Vannay A, Szabo AJ, Remport A, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave elocity in children following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:309–315.

226. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. J Pediatr 1997; 130: 178–184.

227. Kis E, Csepreká l O, Horváth Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, Szabó A, Szabó AJ, Fekete A, Reusz GS Pulse wave velocity in end-stage renal disease: influence of age and body dimensions. Pediatr Res. 2008;63(1):95-98.

228. Reusz GS, Csepreká l 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.

229. Kis E, Csepreká l O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tislér A, Szabó AJ, Tulassay T, Reusz Gy. Measurement of pulse wave velocity in children. A comparative study using three different devices. Hypertension Res 2011;. doi: 10.1038/hr.2011.103. [Epub ahead of print]

230. Matthys K, Verdonck P. Development and modelling of arterial applanation tonometry: a review. Technol Health Care 2002; 10: 65–76.

231. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a newnon-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. J Hypertens 2004; 22: 2285–2293.

232. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: the Arsakion School Study. Blood Press Monit. 2006; 11:229–234.

233. Christofaro DGD, Casonatto J, Polito MD, Cardoso JR, Fernandes R, Guariglia DA,Gerage AM, Oliveira AR. Evaluation of the Omron MX3 Plus monitor for blood pressure measurement in adolescents. Eur J Pediatr. 2009;168:1349–1354.

234. El Assad M, Topouchian J, Asmar R. Evaluation of two devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol: the Omron M5-I and the Omron 705IT. Blood Press Monit. 2003;8:127–133.

235. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1839–1848.

236. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. Adv Data. 2000;314:1–27.

237. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. Stat Med. 1992;11:1305–1319.

238. Vicorder user manual. SMT medical technology GmbH Würzburg Germany 2009. Page: http://smt-medical.com/public

239. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S, Eber B. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. J Hypertens. 2009;27(8):1624-30.

240. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from PWV in transplanted children the American Heart Association councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003; 42: 1050–1065.

241. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Brumaru O, Gavrilovici C, Munteanu M, Prisada O, Goldsmith DJA. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:729–735

242. Conau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. Pediatr Nephrol 1998; 12: 420–429.

243. Reusz GS, Szabó AJ, Péter F, Kenesei E, Sallay P, Latta K, Szabó A, Szabó A, Tulassay T. Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. Arch Dis Child 2000; 83:146–151.

244. National High Blood Pressure Education ProgramWorking 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): 555–576.

245. Senzaki H, Akagi EM, Hishi T, Ishizawa A, Yanagisawa M, Masutani S, Kobayashi T, Awa S. Age-associated changes in arterial elastic properties in children Eur J Pediatr 2002;161: 547–551

246. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial

stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens 2002; 15:445-452.

247. van Leeuwen-Segarceanu EM, Tromp WF, Bos WJ, Vogels OJ, Groothoff JW, van der Lee JH. Comparison of two instruments measuring carotid-femoral pulse wave velocity: Vicorder versus SphygmoCor. J Hypertens 2010; 28:1687-1691.

IX. Saját publikációk jegyzéke

1. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

Cseprekál O, Kis E, Schäffer P, Othmane TE, Fekete BC, Vannay Á, Szabó AJ, Remport, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS Pulse wave velocity in children following renal transplantation Nephrol Dial Transplant 2009;24(1):309-15. Közös első szerzőség

Reusz GS, Cseprekál O, Temmar M, Kis E, 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;56:217-24 Közös első szerzőség

Kis E, Cseprekál O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tisler A, Szabo AJ, Tulassay, Reusz GS. Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: a comparative study using three different devices, Hypertension Res, 2011 Accepted

Kis E, Cseprekál O, Bíró E, Kelen K, Ferenczi D, Kerti A, Szabó AJ, Szabó A, Reusz GS Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure Ped Nephr 2009;24(12):2413-20. Közös első szerzőség.

Kis E, Cseprekál O, Horváth Z; Katona G; Fekete BC, Hrapka E; Szabó A, Szabó AJ, Fekete A, Reusz GS Pulse wave velocity in end stage renal disease: influence of age and body dimensions Pediatr Res 2008;63(1):95-8. Közös első szerzőség

Cseprekál O, Kis E, Szabó JA, Reusz Gy Gyakorlati útmutató az érfalrugalmasság mérésére gyermekeknél – Mit mivel mérjünk? Hypertonia és Nephrologia 2010;14(3):9-14

Kis E, Cseprekál O, Cseh A, Tory K, Tóth-Heyn P, Sallay P, Szabó A, Reusz Gy Pulzushullám terjedési sebesség egészséges és vesetranszplantált gyermekeknél Gyermekgyógyászat 2009;1:33-38

Cseprekál O, Kis E, Schaffer P, Fekete BCs, El Hadj Othmane T, Szabó A, Reusz Gy Pulzushullám terjedési sebesség egészséges gyermekeknél Hypertonia és Nephrologia 2008; 12 (1):15–20

Dégi A, Kerti A, Kis É, Cseprekál O, Reusz Gy Az ambuláns artériás stiffness index (AASI) vizsgálata vesetranszplantált gyermekek esetében Hypertonia és Nephrologia 2011;15(3):111-115.

Cseprekál O, Kis É, Pászka D, Tory K, Kenesei É, Sallay P, Reusz Gy, Szabó A A kalcium- és foszfát anyagcsere vizsgálata uraemiás és vesetranszplantált gyermekeknél Gyermekgyógyászat 2009;1:5-85.

2. A dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények

Kis E, Nyitrai A, Várkonyi I, Máttyus I, Cseprekál O, Reusz GS, Szabó AJ Voiding urosonography with second - generation contrast agent versus voiding cystourethrography Pediatr Nephrol 2010;25(11):2289-93

Kalabiska I, Uvacsek M, Petrekanits M, Cseprekál O, Ihasz F, Frenkl R Comparison of running performances and prevalence of overweight and obesity in Hungarian and Ukrainian Adolescents Acta Physiol Hung 2010; 97(4):393-400

Reusz GS, Kis E, Cseprekál O, Szabó AJ, Kis E. Captopril-enhanced renal scintigraphy in the diagnosis of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol. 2010;25(2):185-9.

X. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném hálás köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Prof. Dr. Reusz Györgynek, és Dr. Kis Éva PhD hallgató társamnak a közös munkáért.

Köszönöm Prof. Dr. Tulassay Tivadarnak, hogy az I. Sz. Gyermekklinikán lehetőségem volt a vizsgálatok elvégzésére, a tézisek megírására. Köszönetemet fejezem ki a munkacsoport tagjaként a továbbiakban Dr. Szabó Attilának, Dr. Sallai Péternek, Dr. Tory Kálmánnak segítségükért. Köszönetet mondok Dr. Fekete Bertalannak, Dr. El Hadj Othmane Tahának a vizsgálómódszerek elsajátításában nyújtott segítségükért. A külföldi együttműködés keretében köszönöm Prof Paolo Salvinak és Prof Athanase Benetosnak a szakmai, Giuseppe Lionak a technikai segítséget. Köszönök minden egyes eszmecserét és közös tevékenységre fordított időt Dr. Prókai Ágnesnek és Dr. Rusai Krisztinának. Kamenár Zsuzsanna, Török Éva és Bokor Edit és Bori Istvánné munkáját és segítségét hálásan köszönöm.

Köszönöm a kitartást és a hozzájárulást a mérésekben részt vevő klinikán kezelt gyermekeknek, szüleiknek. A szervezésben és a mérések lebonyolításában segítéséget adó iskolák igazgatóinak (Arany János Általános Iskola és Gimnázium, Fazekas Mihány Gyakorló Gimnázium, Raoul Wallenberg Szakközépiskola, Móra Ferenc Általános Iskola, Bakáts téri Ének Zenei Általános Iskola, Práter utcai Általános Iskola) a segítségét köszönöm. Köszönöm mindazoknak, akik a munkára buzdítottak, és támogattak, és jelenlegi munkahelyi vezetőimnek, tanáraimnak – Prof. Dr. Szathmári Miklósnak és Dr. Tislér Andrásnak a kutatásra való bátorítást, dolgozatom befejezéséhez nyújtott segítségüket.

Hálásan köszönök minden biztatást, támaszt, szeretetet családomnak, akik példamutatása, segítsége nélkül nem lett volna lehetőségem és indíttatásom a munka elvégzésében.