

## Az eredmények összefoglalása, klinikai, gazdasági, tudományos hasznosíthatósága

Munkánk során a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülésével jellemzett autonóm idegrendszeri károsodás gyakoriságát, rizikófaktorait, valamint a szenoros károsodással való összefüggését vizsgáltuk IGT-ben, 1-es és 2-es típusú diabetesesekben, essentialis hypertoniában, Wilson kórban, valamint primer biliaris cirrhosisban szenvedő betegekben.

A EURODIAB Prospective Complications Study eredményei, melyek feldolgozásában munkacsoportunk felkérés alapján részt vett, egyértelműen megerősítik az anyagcserehelyzet és az autonóm károsodás kialakulásának összefüggését. Emellett a systoles vérnyomás érték, valamint a distalis szimmetrikus polyneuropathia és a retinopathia tekinthető az autonóm diszfunkció meghatározó prediktorának. Az adatok összhangban vannak a STENO-2 Vizsgálat eredményeivel és a multifaktoriális kockázat csökkentés – ezen belül kiemelten a hypertonia megfelelő kezelésének – alapvető szerepét igazolják az autonóm neuropathia prevenciójában.

Adataink szerint az autonóm és szenoros neuropathia már frissen felfedezett 1-es típusú diabetesben is gyakori szövődmények. Hagyományosnak tekinthető cardiovascularis rizikófaktorok – a dohányzás, a hypertonia és serum-cholesterin érték – frissen felfedezett 1-es típusú cukorbetegben is a neuropathia rizikófaktorának tekinthetők. E megfigyelések frissen felfedezett 1-es típusú cukorbetegben különösen fontosak lehetnek a kockázatcsökkentő kezelési stratégiák kialakítása szempontjából.

A hypertonia és az autonóm neuropathia összefüggését mind 1-es típusú, mind pedig 2-es típusú cukorbetegben bizonyítottuk. A magasabb ABPM indexek leginkább a kifejezett paraszimpatikus AN fennállásával magyarázható relatív szimpatikus túlsúly következményei lehetnek. Az AN rossz prognózisához az ismert egyéb kóros tényezők mellett valószínűleg maga a hypertonia is hozzájárul. Az eredményekből levonható egyrészt az a következtetés, hogy autonóm neuropathia fennállása esetén indokolt a 24 órás vérnyomás monitorozás elvégzése. Másrészt, hypertóniás cukorbetegben javasolt az autonóm neuropathia vizsgálata.

Eredményeink arra utalnak, hogy 1-es típusú diabetesesekben a legkorábban kórossá váló autonóm és szenoros paraméterek állnak összefüggésben.

Az autonóm és a szenoros funkciót korábban Wilson kórban szenvedő betegekben nem vizsgálták, e betegcsoportban nyert adataink számottevő mértékű autonóm és szenoros neuropathiára utalnak. A szenoros károsodás feltehetően a réz direkt toxikus hatása, vagy a következményes májkárosodás következtében alakul ki, az autonóm idegrendszer eltérései pedig a vegetatív idegrendszeri központokban történő rézlerakódás következményei lehetnek.

Az autonóm és szenoros neuropathia az essentialis hypertonia gyakori szövődményei. Adataink alapján 24-órás HRV analízis érzékenyebb módszernek bizonyult az autonóm diszfunkció kimutatásában, mint a hagyományos reflex-tesztek. Az életkor, a testsúly és a női nem az autonóm károsodás független előrejelzőjének bizonyult. A perifériás szenoros károsodás az egyéb rizikótényezőktől függetlenül a normál tartományon belüli emelkedett éhomi vércukorral, a testsúllyal, az emelkedett 24-órás átlagvérnyomással és szérumszinttel mutatott összefüggést.

Csökkent glukóztoleranciájú betegekben végzett vizsgálataink eredményei szerint a vékony myelinizált szenoros rostok károsodása mellett elsősorban a cardiovascularis autonóm idegi károsodás dominál, amely az IGT-ben szenvedő betegek fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségéhez.

Az autonóm és szenzoros károsodás a primer biliaris cirrhosis (PBC) gyakori, egymással szorosan összefüggő szövődményei. Új adatként igazoltuk a szívfrekvencia variabilitás (HRV) idő-, és frekvencia-tartománybeli paramétereinek jelentős beszűkülését PBC-ben. A HRV analízis érzékenyebb módszernek bizonyult az autonóm károsodás kimutatásában, mint a hagyományos reflex-tesztek, és a paraszimpatikus és szimpatikus rendszer egyidejű károsodását mutatta. Az autonóm neuropathia szoros összefüggést mutat a betegség fennállásának időtartamával és súlyosságával, illetve a hepatocelluláris funkciót jelző biokémiai paraméterekkel is. Elsőként mutattuk ki, hogy a szenzoros károsodás jellemzője PBC-ben a hyperaesthesia, ami szerepet játszhat a PBC-t jellemző viszketés kialakulásában. A sympatho-vagalis egyensúly felborulása egyértelmű kapcsolatban van az eseti-, és 24-órás-átlagvérnyomás csökkenésével és a vérnyomás variabilitás beszűkülésével. Ezek a megfigyelések alátámaszthatják az autonóm neuropathia szerepét a hiperdinamikus keringést jellemző szisztémás vazodilatáció létrejöttében.

## **Az eredmények részletes bemutatása**

### **1. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hipertonia közötti összefüggés 2-es típusú diabetes mellitusban**

A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése az autonóm idegrendszeri károsodás egyik legérzékenyebb, a prognózis szempontjából meghatározó jelentőségű mutatója. A szívfrekvencia variabilitás elemzésével jellemzett autonóm funkció és a hipertonia közötti összefüggést 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben értékeltük. Hatvan beteget vizsgáltunk (átlagéletkor:  $61,7 \pm 9,2$  év, életkortartomány: 42-79év, férfi:16, nő:44, diabetes átlagos időtartama:  $8,5 \pm 1,1$ év, átlagos HbA1c: 6,9%). A 24 órás vérnyomásmonitorozás és a szívfrekvencia variabilitás elemzése MEDITECH ABPM 1,34 készülék segítségével történt. A szívfrekvencia variabilitás jellemzésére egyrészt a frekvenciatartomány teljesítménysűrűség szerinti analízisének spektrális paraméterei (a teljes spektrum, az alacsony frekvenciájú, illetve a döntően vagus függő magas frekvenciájú komponensek), másrészt az időtartomány analízis nem spektrális paraméterei kerültek meghatározásra. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése egyértelmű negatív összefüggést mutatott a szisztolés átlagvérnyomással (teljes spektrum:  $p < 0.01$ , alacsony frekvenciájú komponens:  $p < 0.01$ , magas frekvenciájú komponens:  $p < 0.05$ ), a szisztolés hipertoniás időindex (teljes spektrum:  $p < 0.05$ , alacsony frekvenciájú komponens:  $p < 0.05$ ) és hyperbariás impact értékével (teljes spektrum:  $p < 0.01$ , alacsony frekvenciájú komponens:  $p < 0.01$ , magas frekvenciájú komponens:  $p < 0.05$ ), illetve szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a diasztolés diurnális index értékével (teljes spektrum:  $p < 0.01$ , alacsony frekvenciájú komponens:  $p < 0.01$ , magas frekvenciájú komponens:  $p < 0.05$ ). Az adatok a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a hipertonia közötti összefüggést támasztják alá 2-es típusú cukorbetegségben. Valószínűsíthető, hogy a vegetatív idegrendszeri szabályozás egyensúlyának felborulása, a relatív sympathicus túlsúly vezethet a hipertonia kialakulásához ebben a betegcsoportban.

### **2. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülésével jellemzett autonóm diszfunkció és a korai szenzoros károsodás előfordulása és rizikófaktorai frissen felfedezett 1-es típusú diabetes mellitusban.**

Az EUROLIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat eredményei szerint a diabeteses neuropathia kialakulása szoros összefüggést mutat a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorokkal. (Kempner P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Zs, Tamás Gy, Ward JD, Fuller JH, the EUROLIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic

neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med 2002; 19: 900-909.)

A szívfrekvencia variabilitás beszűkülésével jellemzett autonóm diszfunkció és a korai sensoros károsodás előfordulását és rizikófaktorait frissen felfedezett 1-es típusú diabetesesekben az eddigiekben nem értékelték. Vizsgálatunk célja az autonóm és sensoros neuropathia gyakoriságának és rizikófaktorainak elemzése volt frissen felfedezett 1-es típusú cukorbetegekben. Negyven beteget (átlagéletkor:  $34,7 \pm 11,3$  év) és huszonöt egészséges kontroll személyt (átlagéletkor:  $38,3 \pm 12,8$  év) vizsgáltunk. Az autonóm funkciót az öt standard cardiovascularis reflexeszt alapján értékeltük. A sensoros funkciót az áramérzet küszöbértékek (Current Perception Threshold: CPT) meghatározásával vizsgáltuk, a 2 kHz-n 250 Hz-n és 5 Hz-n történt vizsgálatok sorrendben a myelinizált vastag és vékony ill. a nem myelinizált vékony rostok működéséről nyújtanak felvilágosítást. A felsővégtagon az n. medianust, az alsó végtagon az n. peroneust vizsgáltuk. A neuropathia súlyosságát autonóm és sensoros score értékekkel is jellemeztük. Autonóm neuropathia 12 betegben (30%), perifériás sensoros károsodás pedig 10 betegben (25%) fordult elő. A dohányzás időtartama pozitív összefüggésben volt az autonóm, ill. azon belül a parasympathicus score értékekkel ( $p < 0,01$ ). A parasympathicus károsodás súlyossága pozitív összefüggést mutatott a serum-cholesterin értékekkel ( $p < 0,05$ ). A 30/15 hányados változása és a diastolés vérnyomásérték változása között szignifikáns negatív összefüggés mutatkozott ( $p < 0,05$ ). A diastolés vérnyomás értéke szignifikánsan összefüggött a nervus medianuson mért 5 Hz-es CPT érték emelkedésével ( $p < 0,05$ ). A felállást követő systolés vérnyomáscsökkenés mértéke negatív összefüggést mutatott a n. peroneuson 2 kHz-en, 250 Hz-en és 5 Hz-en, valamint a n. medianuson 5 kHz-en mért CPT értékekkel (valamennyi esetben  $p < 0,05$ ). Következtetések: Adataink szerint az autonóm és sensoros neuropathia már frissen felfedezett 1-es típusú diabetesben is gyakori szövődmények. Úgy tűnik, hogy néhány hagyományosnak tekinthető cardiovascularis rizikófaktor – a dohányzás, a hypertonia és serum-cholesterin érték – frissen felfedezett 1-es típusú cukorbetegekben is a neuropathia potenciális rizikófaktorának tekinthető. E megfigyelések fontosak lehetnek a kockázatcsökkentő kezelési stratégiák kialakítása szempontjából.

### **3. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülésének prediktorai a EURODIAB Prospective Complication Study során.**

A EURODIAB Prospective Complication Study szakmai előzményét az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat képezte. Az Európa 31 centrumában, összesen 3250 1-es típusú cukorbeteg körében végzett vizsgálat célja a betegség rizikófaktorainak és szövődményeinek felmérése volt. A vizsgálat eredményei arra utaltak (lásd még az előző, 2. pontot is), hogy a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok egyúttal az autonóm és perifériás neuropathia rizikófaktorainak is tekinthetők.

A EURODIAB Prospective Complications Study keretében arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a tanulmány elején ép autonóm funkcióval rendelkező betegekben mely tényezők határozzák meg az autonóm diszfunkció kialakulását. Értelemszerűen e felmérés során is az eredeti tanulmányban alkalmazott két módszer alkalmazására került sor, tehát az autonóm funkciót a szívfrekvencia variabilitás beszűkülésével (30/15-ös hányados), valamint a felállást kísérő vérnyomásváltozások alapján értékeltük. A prospektív adatok 956 olyan 1-es típusú cukorbeteg esetében álltak rendelkezésünkre, akiknek az esetében az első vizsgálat során mindkét autonóm paraméter eredménye normálisnak bizonyult. A betegek átlagos életkora a vizsgálat kezdetén 31,3 év, diabetesük fennállásának átlagos időtartama 13,5 év volt. Autonóm diszfunkció az átlagosan 7,3 éves megfigyelési periódus során a betegek 17 %-ában alakult ki. Az autonóm károsodás szignifikáns prediktorának bizonyult az életkor (OR/Odds Ratio/: 1,58, 95% CI: 1,31-1,90,  $p < 0,001$ ) és a HbA1c érték (OR: 1,20, 95% CI:

1,09-1,32,  $p < 0,001$ ). A HbA<sub>1c</sub>-re, a diabetes tartamra és a nemre történt korrekciót követően az autonom károsodás szignifikáns prediktorának az alábbiak bizonyultak: albuminürítés (OR: 1,55, 95% CI: 1,16-2,09,  $p < 0,01$ ), systoles vérnyomás (OR: 1,15, 95% CI: 1,03-1,28,  $p < 0,05$ ), diastoles vérnyomás (OR: 1,21, 95% CI: 1,03-1,42,  $p < 0,05$ ), von Willebrand faktor (OR: 1,58, 95% CI: 1,04-2,38,  $p < 0,05$ ), hypertonia (OR: 1,77, 95% CI: 1,19-2,65,  $p < 0,01$ ), cardiovascularis betegség (OR: 1,88, 95% CI: 1,02-3,47,  $p < 0,05$ ), distalis szimmetrikus polyneuropathia (OR: 2,46, 95% CI: 1,67-3,64,  $p < 0,001$ ), macroalbuminuria (OR: 2,65, 95% CI: 1,38-5,08,  $p < 0,01$ ), proliferatív retinopathia (OR: 2,67, 95% CI: 1,46-5,21,  $p < 0,01$ ), bármilyen retinopathia (OR: 2,10, 95% CI: 1,41-3,13,  $p < 0,001$ ), szédülés felálláskor (mint szubjektív tünet) (OR: 1,94, 95% CI: 1,25-3,0,  $p < 0,01$ ).

Multivariációs regressziós modelt alkalmazva a cardiovascularis autonom dysfunctio szignifikáns prediktorának az életkor (OR: 1,3 /évtizedenként/, 95% CI: 1,1-1,7), a systoles vérnyomás érték (OR: 1,1 /10 Hgmm-enként/, 95% CI: 1,0-1,3), a felálláskori szédülés (OR: 2,0, 95% CI: 1,2-3,2), a distalis szimmetrikus polyneuropathia (OR: 1,9, 95% CI: 1,2-3,0) és a retinopathia (OR: 1,7, 95% CI: 1,1-2,6) bizonyult.

A EURODIAB Prospective Complications Study eredményei egyértelműen megerősítik az anyagcserehelyzet és az autonom károsodás kialakulásának összefüggését. Emellett a systoles vérnyomás érték, valamint – logikus módon – a distalis szimmetrikus polyneuropathia és a retinopathia tekinthető az autonom diszfunkció meghatározó prediktorának. Az adatok teljes mértékben összhangban vannak a STENO-2 Vizsgálat eredményeivel és a multifaktoriális kockázat csökkentés – ezen belül kiemelten a hypertonia megfelelő kezelésének – alapvető szerepét igazolják az autonom neuropathia prevenciójában.

#### **4. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése, a microalbuminuria és a hypertonia összefüggése 1-es típusú diabetes mellitusban.**

Cukorbetegben az autonom neuropathia (AN) követéses vizsgálatok által igazolt rossz prognózisának az oka csak részben tisztázott. Munkánk célja az AN, a microalbuminuria és a hypertonia közötti összefüggés értékelése volt 1-es típusú cukorbetegben. 32 beteget vizsgáltunk (átlagéletkor:  $37,8 \pm 12,7$  év, a diabetes fennállásának átlagos időtartama:  $17,9 \pm 10,1$  év, férfi: 5, nő: 27). Az autonom funkciót az 5 standard cardiovascularis felexteszt segítségével értékeltük, a 24 órás vérnyomásmérést Meditech ABPM 02 készülékkel végeztük. A neuropathia súlyosságát a kóros reflexparaméterek betegenkénti számával jellemeztük. AN fennállása 29/32 betegnél fordult elő, közülük 6-nál súlyos fokú (3 vagy 4 kóros paraméter) neuropathia volt kimutatható. Az AN súlyossága egyértelmű pozitív összefüggést mutatott mind a systolés ( $p < 0,05$ ), mind a diastolés ( $p < 0,01$ ) hypertoniás időindex értékével, valamint systolés ( $p < 0,01$ ) és diastolés ( $p < 0,05$ ) hyperbariás-impact (Hgmm x h) értékével is. A fenti paraméterek és az egyes autonom tesztek közötti összefüggést vizsgálva két paraszimpatikus teszt, a 30/15 hányados és a Valsalva manőver esetében észleltünk szignifikáns negatív korrelációt. Az AN súlyossága a microalbuminuria mértékével is egyértelmű pozitív összefüggést mutatott ( $p < 0,001$ ). Szignifikáns negatív korreláció volt igazolható a microalbuminuria és a 30/15 hányados, illetve a mélylégzés teszt között ( $p < 0,01$  mindkét esetben). Multivariációs analízis során az AN és a microalbuminuria a hypertonia független rizikótényezőjének bizonyult.

Adataink igazolják a hypertonia és az AN összefüggését 1-es típusú cukorbetegben. A magasabb ABPM indexek leginkább a kifejezett paraszimpatikus AN fennállásával magyarázható relatív szimpatikus túlsúly következményei lehetnek. Az AN rossz

prognózisához az ismert egyéb kóros tényezők mellett valószínűleg maga a hipertónia is hozzájárul.

### **5. Az autonóm és sensoros károsodás összefüggésének vizsgálata 1-es típusú diabetes mellitusban**

A szívfrekvencia variabilitás beszűkülésével jellemzett autonóm diszfunkció és a sensoros neuropathia összefüggését negyvenegy 1-es típusú cukorbetegben vizsgáltuk (7 férfi, 34 nő, átlagéletkor: 42,3 év, diabetes fennállásának átlagos ideje: 20,5 év, életkortartomány: 22-49 év). A dominálón a paraszimpatikus károsodást tükröző szívfrekvencia tesztek sorában a mélylégzést, a felállást és a Valsalva-kísérlet elvégzését kísérő szívfrekvencia-változásokat, míg a dominálón szimpatikus károsodást tükröző vérnyomásteresztek sorában a felállást és a tartós kézizomfeszítést kísérő vérnyomásváltozásokat értékeltük. A perifériás sensoros funkciót a Neurometer® diagnosztikus készülékkel értékeltük, mely lehetővé teszi a myelinizált vastag és vékony, valamint nem myelinizált vékony rostok funkciójának megítélését. A CPT (Current-Perception Threshold) emelkedése hypaesthesiára utal. A cardiovascularis autonóm tesztek közül a légzési arrhythmia 22, 30/15 hányados 10, a Valsalva hányados 8, a kézizom feszítést kísérő vérnyomásváltozások értéke 22, a felállást kísérő vérnyomásváltozások értéke 2 beteg esetében bizonyult kórosnak. A kóros tesztek számát tekintve az 5 teszt közül egy teszt 11 betegben, három teszt 7 betegben, négy teszt 2 betegben bizonyult kórosnak; 12 beteg esetében mind az 5 autonóm paraméter normálisnak bizonyult. Az autonóm funkció eredményéhez hasonlóan alakult a sensoros tesztek eredménye. A kóros sensoros paraméterek betegenkénti számát tekintve egy kóros teszt 11 betegben, kettő 6 betegben, három 4 betegben, négy 4 betegben, hat 1 betegben fordult elő; 15 beteg esetében a sensoros funkció normálisnak bizonyult.

Az autonóm és sensoros funkció összefüggését vizsgálva az alsó végtagi 2 kHz-es CPT érték emelkedése szignifikáns összefüggést mutatott a légzési arrhythmia beszűkülésével ( $p < 0,05$ ) és a 30/15 hányados csökkenésével ( $p < 0,05$ ). A felső végtagi 2 kHz-es érték emelkedése összefüggésben állt a légzési arrhythmia csökkenésével ( $p < 0,05$ ). Az eredmények arra utalnak, hogy 1-es típusú diabetesesekben a legkorábban kórossá váló autonóm és sensoros paraméterek állnak összefüggésben.

### **6. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a perifériás sensoros károsodás összefüggése Wilson kórban**

A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a perifériás sensoros károsodás összefüggését 22 Wilson kórban szenvedő betegen (átlagéletkor  $32,4 \pm 11,8$ , életkortartomány 15-52 év) vizsgáltuk, a kontrollcsoportot 15 kóros és nemből illesztett egészséges személy alkotta. Az autonóm funkciót e vizsgálatban részben az 5 standard cardiovascularis reflexteszt segítségével értékeltük, emellett a HRV paramétereket Cardiotens 1.34 Meditech készülék segítségével vizsgáltuk. A perifériás sensoros funkciót a Neurometer® segítségével értékeltük. Azokban a Wilson kórban szenvedő betegekben, akikben neurologiai tünetek előfordultak, a felállást követő szívfrekvencia-változások, (30/15 hányados) a tartós kézizomfeszülést kísérő vérnyomásváltozások, valamint a HRV idő- és frekvencia paraméterei beszűkültek azon Wilson kóros betegekhez képest, akikben neurologiai tünetek nem fordultak elő (mindhárom esetben  $p < 0,05$ ). Az LF/HF hányados (low frequency/high frequency ratio) pozitív korrelációt mutatott a diastolés ABPM paraméterekkel (átlagos vérnyomás:  $p < 0,01$ ; hipertóniás időindex:  $p < 0,01$ ; hyperbariás impakt:  $p < 0,05$ ).

Az autonóm és a szenoros funkciót korábban Wilson kórban szenvedő betegekben nem vizsgálták. A szenoros károsodás feltehetően a réz direkt toxikus hatása, vagy a következményes májkárosodás következtében alakul ki, az autonóm idegrendszer eltérései pedig a vegetatív idegrendszeri központokban történő rézlerakódás következményei lehetnek.

## **7. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése, valamint a szenoros diszfunkció gyakorisága és fizikófaktorai essentialis hypertoniában szenvedő betegekben.**

Essentialis hypertoniában az autonóm és szenoros károsodás kialakulását már megfigyelték, a neuropathia gyakorisága és rizikófaktorai azonban még nem ismertek. Célunk az autonóm és szenoros neuropathia gyakoriságának és a rizikófaktorainak értékelése volt essentialis hypertoniában.

Hetvenkét essentialis hypertoniás beteget és életkorban illesztett 31 egészséges kontroll személyt vizsgáltunk. Az autonóm funkciót e vizsgálatban is részben az 5 standard cardiovascularis reflexteszt segítségével értékeltük, emellett a HRV paramétereket Cardiotens 1.34 Meditech készülék segítségével vizsgáltuk. A szenoros funkciót a Neurometer® diagnosztikus készülékkel, az áramérzet küszöbérték (CPT: current perception threshold) n. medianuson és n. peroneuson történő mérésével vizsgáltuk.

Legalább egy kóros kardiovaszkuláris reflex-teszt 27 betegben (37,5%) fordult elő, míg legalább egy kóros HRV paraméter 87%-ban volt kimutatható. A szenoros neuropathia gyakorisága 15% volt. Az éhomi vércukorérték normál tartományon belüli emelkedése egyértelmű kapcsolatban volt a n. medianus ingerlésekor kapott magasabb CPT értékekkel (2000 Hz:  $p=0,002$ ; 250 Hz:  $p=0,03$ ; 5 Hz:  $p=0,01$ ). Az éhomi vércukor különböző kategóriáinak (<5,2; 5,2-5,5; 5,6-6,0 mmol/l) megfelelően kialakított csoportokban az éhomi vércukor emelkedésével nőtt az áramérzet küszöbérték a többi kardiovaszkuláris rizikófaktorra történő korrekciót követően is (ANCOVA: N. medianus 2000 Hz:  $p=0,003$ ; 5 Hz:  $p=0,002$ ). A szenoros károsodás összefüggésben volt még a testsúllyal, a 24-órás átlagvérnyomással, és a szérum triglicerid szint emelkedésével (minden  $p<0,05$ ). Többszörös regresszió analízis során az autonóm funkciózavar az egyéb rizikófaktoroktól függetlenül az életkorral ( $p<0,001$ ), a testsúllyal ( $p<0,01$ ) és a női nemmel ( $p=0,001$ ) mutatott összefüggést.

Következtetések: Az autonóm és szenoros neuropathia az essentialis hypertonia gyakori szövődményei. A 24-órás HRV analízis érzékenyebb módszernek bizonyult az autonóm diszfunkció kimutatásában, mint a hagyományos reflex-tesztek. Az életkor, a testsúly és a női nem az autonóm károsodás független előrejelzőjének bizonyult. A perifériás szenoros károsodás az egyéb rizikótényezőktől függetlenül a normál tartományon belüli emelkedett éhomi vércukorral, a testsúllyal, az emelkedett 24-órás átlagvérnyomással és szérum triglicerid szinttel mutatott összefüggést.

## **8. Autonóm és perifériás neuropathia vizsgálata csökkent glukóztoleranciájú betegekben**

Csökkent glukóztoleranciájú (IGT) egyének esetében a kardiovaszkuláris betegségek kockázata fokozott. Vizsgálatunk célja annak megállapítása volt, hogy IGT-ben szenvedők esetében igazolható-e a kardiovaszkuláris autonóm és perifériás szenoros idegműködés károsodása. Keresztmetszeti tanulmányukban 19 csökkent glukóztoleranciájú beteget (életkor: 33 – 76 év) és 17 kontroll személyt (életkor: 32 – 77 év) vizsgáltunk.

A cardiovascularis autonóm neuropathia kimutatására a Ewing-féle öt standard kardiovaszkuláris reflextesztet (CVRT) alkalmaztuk és a szívfrekvencia variabilitást (HR) vizsgáltuk a Meditech ABPM készülékkel. A szenoros funkció megítélésére a Neurometer R készüléket, a Medoc rendszert, valamint a Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvillát alkalmaztuk. A talpi nyomáspontokat (peak plantar pressure) pedobarográf készülékkel (Novel) határoztuk meg. A Neurometer R az áramérzet küszöbértékek (CPT) meghatározása révén három

különböző sensoros idegrosttípus működésének egyidejű vizsgálatára alkalmas. A Medoc rendszeren belül a TSA II rendszer a hideg- (CDT), és a meleg- (WDT) érzet, a VSA 3000 rendszer a vibrációérzet (FVDT) megítélésére alkalmas. A tünetek gyakoriságának és az intenzitásának a felmérésére a Neuropathy Total Symptom Score-t (NTSS) használtuk.

Szignifikáns különbség volt kimutatható a csökkent glukóztoleranciájú betegek és a kontroll csoport között az alábbi paraméterek értékelésekor: jobb láb peak pressure:  $59,1 \pm 22,1$  ( $\text{cm}^2/\text{N}$ ) vs.  $46,2 \pm 9,9$  ( $\text{cm}^2/\text{N}$ );  $p < 0,003$ ; hangvilla:  $7,1 \pm 0,5$  vs.  $7,5 \pm 0,5$ ;  $p < 0,03$ ; NTSS:  $3,5 \pm 4,1$  vs.  $0,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,002$ ; felállást követő systoles vérnyomásváltozás:  $-4,9 \pm 5$  Hgmm vs.  $-0,2 \pm 0,5$  Hgmm;  $p < 0,001$ ; mélylélegzést kísérő szívfrekvencia-változás:  $11,0 \pm 6,3$  (ütés/min) vs.  $19,2 \pm 4,2$  (ütés/min);  $p < 0,0003$ ; Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvencia-változás:  $1,17 \pm 0,1$  vs.  $1,49 \pm 0,27$ ;  $p < 0,0005$ ; és a szívfrekvencia variabilitás:  $30,5 \pm 6,2$  vs.  $37,3 \pm 6,1$ ;  $p < 0,006$ .

Adataink alapján csökkent glukóztoleranciájú betegekben a vékony myelinizált sensoros rostok károsodása mellett elsősorban a cardiovascularis autonóm idegi károsodás dominál, amely az IGT-ben szenvedő betegek fokozott kardiovaszkuláris veszélyeztetettségéhez.

## **9. A szívfrekvencia variabilitás beszűkülése és a sensoros károsodás gyakorisága és rizikófaktorai primaer biliaris cirrhosisban**

A neuropathia rizikótényezőit PBC-ben felmérő vizsgálatba 24 nőbeteget (átlagéletkor: 60.4 év) és 20 életkorban illesztett kontroll személyt (átlagéletkor: 59.3 év) vontunk be. A PBC diagnózisát a típusos klinikai és laboratóriumi jellemzők mellett minden esetben az AMA M2 pozitivitás és a májbiopsziás lelet is megerősítette. A betegség súlyosságát a szövettani klasszifikáció alapján határoztuk meg. Az ursodeoxicholsav kezeléstől és a kalcium, illetve D-vitamin pótlástól eltekintve a betegek egyéb gyógyszeres kezelésben nem részesültek, ascites egyikükben sem fordult elő. Az előző pontokban foglaltakkal megegyezően az autonóm funkciót az 5 standard cardiovascularis reflexteszt, valamint Meditech ABPM készülék, a sensoros funkciót a NEUROMETER segítségével értékeltük.

### **a) Az autonóm funkció primer biliaris cirrhosisban**

A hagyományos kardiovaszkuláris reflex-tesztek eredményei alapján autonóm idegrendszeri károsodás 14 PBC-s betegben (58 %) igazolódott. Közülük paraszimpatikus károsodás 8 betegben, szimpatikus neuropathia 2 esetben, míg egyidejű paraszimpatikus és szimpatikus károsodás 4 betegben fordult elő. A PBC-s betegekben a mélylélegzést ( $P=0.001$ ) és a Valsalva manővert kísérő ( $P=0.01$ ), valamint a felállást követő ( $P=0.03$ ) szívfrekvencia-változás is jelentős mértékben beszűkült a kontroll csoporthoz képest. A felállást követő systolés vérnyomáscsökkenés a PBC-s betegekben kifejezettebb volt ( $P=0.03$ ), mint a kontroll személyekben. Az autonóm funkciót a 24-órás szívfrekvencia variabilitással (HRV) értékelve, legalább 1 kóros HRV paraméter minden PBC-s betegben kimutatható volt. Új adatként a HRV idő-, és frekvencia-tartománybeli paramétereinek jelentős beszűkülését mutattuk ki PBC-ben. A PBC-s betegekben a HRV trianguláris index ( $P=0.004$ ), és a frekvenciatartománybeli jellemzők közül a teljes spektrum ( $P=0.0001$ ), valamint az alacsony ( $P=0.00007$ ) és magas frekvenciájú ( $P=0.004$ ) komponens esetében is szignifikánsan alacsonyabb értéket találtunk, mint a kontroll csoportban.

### **b) A sensoros funkció primer biliaris cirrhosisban**

Legalább 1 kóros sensoros paraméter 13 betegben fordult elő (54%), közülük 12 esetben hyperaesthesiás típusú károsodást találtunk, hypaesthesiás típusú eltérés csak egy betegben volt kimutatható. A sensoros károsodásban szenvedők közül az alsó végtagok mind a 13 betegben érintettek voltak, a felső végtagokon 3 esetben találtunk sensoros károsodást. A PBC-s betegekben a n. peroneus ingerlésekor mindhárom frekvencián hyperaesthesiára

jellemző, alacsonyabb értékeket kaptunk a kontroll csoporthoz képest (mindhárom  $P < 0.01$ ). A n. medianus 250 Hz-es ingerlésekor is jelentősen alacsonyabb CPT értékeket kaptunk a PBC-s betegekben ( $P = 0.03$ ), mint a kontrollokban. A bőrviszketésben szenvedő betegekben a n. medianus, illetve n. peroneus 5 Hz-es ingerlésekor hyperaesthesiára jellemző, kórosan alacsony CPT értéket találtunk.

**c) Az autonom funkció összefüggése a PBC klinikai és biokémiai jellemzőivel**

Hosszabb betegség-tartam esetén a tartós kézizomfeszülést kísérő diastolés vérnyomásváltozás kisebb mértékű volt ( $P = 0.01$ ). A betegség időtartama egyértelmű összefüggést mutatott a HRV időtartománybeli paramétereinek beszűkülésével is. A PBC súlyossága és a HRV trianguláris index között negatív korrelációt találtunk ( $P = 0.01$ ). Az alacsony szérumszintű prothrombin aktivitás összefüggésben volt a felállást ( $P = 0.006$ ) és mélylélegzést kísérő ( $P = 0.04$ ) szívfrekvencia-változás beszűkülésével. A szérumszintű albumin egyértelmű pozitív összefüggést mutatott a HRVTI ( $P = 0.02$ ) értékével. A szérumszintű AST és ALT értéke negatívan korrelált a szívfrekvencia variabilitással (mindkét  $P = 0.01$ ). Ezeket az összefüggéseket az életkorra történő korrekció sem változtatta meg.

**d) A sensoros funkció összefüggése a PBC klinikai és biokémiai jellemzőivel**

A szérumszintű ALT érték emelkedése egyértelmű negatív összefüggésben volt a n. medianus 250 Hz-es ( $P = 0.005$ ) és 5 Hz-es ( $P = 0.02$ ), valamint a n. peroneus 5 Hz-es ingerlésekor ( $P = 0.03$ ) mért áramérzet küszöbértékkel. Az AST és ALP értékek a n. peroneuson mindhárom frekvencián, valamint a n. medianuson 250 Hz-en és 5 Hz-en mért CPT értékekkel is szignifikáns negatív korrelációban voltak. Negatív összefüggést találtunk a szérumszintű bilirubin és a n. medianus 5 Hz-es ingerlésekor mért CPT értékek között is ( $P = 0.04$ ). Ezek az összefüggések az életkorra történő korrekciót követően sem változtak. Meglepő, hogy a PBC időtartama és súlyossága nem volt összefüggésben az áramérzet küszöbértékekkel.

**e) Az autonom és sensoros funkció közötti összefüggés primer biliaris cirrhosisban**

A frekvenciatartománybeli analízis során a teljes spektrum (TP) beszűkülése egyértelmű összefüggésben volt a n. medianus 250 Hz-es ( $P = 0.0001$ ) és 5 Hz-es ( $P = 0.002$ ), valamint a n. peroneus 2000 Hz-es ( $P = 0.01$ ) ingerlésekor kapott alacsonyabb áramérzet küszöbértékekkel. A spektrum magas frekvenciájú komponense (HF) pozitívan korrelált a n. peroneuson 2000 Hz-en mért CPT értékkel ( $P = 0.01$ ). Az alacsony frekvenciájú komponens (LF) beszűkülése együtt járt a n. medianus 250 Hz-es ( $P = 0.01$ ) és 5 Hz-es ( $P = 0.03$ ) ingerlésekor mért alacsonyabb áramérzet küszöbértékkel. Szignifikáns pozitív korreláció igazolódott a HRV időtartománybeli paraméterei és a n. medianuson, illetve n. peroneuson mindhárom frekvencián mért áramérzet küszöbértékek között is. Az autonom és sensoros paraméterek közötti korrelációk az életkorra történő korrekciót követően sem változtak.

**f) Az autonom funkció és a 24-órás vérnyomásprofil közötti összefüggés PBC-ben**

A 24-órás systolés, és diastolés átlagvérnyomások a PBC-s betegekben jelentősen alacsonyabbnak bizonyultak a kontrollokhoz képest (mindkét  $P = 0.01$ ) annak ellenére, hogy a PBC-s és kontroll csoport eseti vérnyomásértékei között nem volt lényeges különbség. A PBC-s csoportban a szívfrekvencia variabilitás beszűkülése az eseti vérnyomásértékek jelentős csökkenésével járt. Az alacsonyabb HRV trianguláris index alacsonyabb 24-órás systolés ( $P = 0.002$ ) és diastolés ( $P = 0.036$ ) átlagvérnyomásokkal társult. Az autonom, és ezen belül a paraszimpatikus károsodás súlyossága fordított összefüggésben volt a 24-órás systolés, és diastolés átlagvérnyomással. Egyértelmű pozitív összefüggést találtunk a HRV időtartománybeli mutatói és a vérnyomás variabilitást jellemző 24-órás vérnyomás standard deviációja között. A 24-órás vérnyomás variabilitás csökkenése együtt járt a diurnális vérnyomásváltozás csökkenésével.