

# Az endothel funkció non-invazív vizsgálatának klinikai jelentősége.

Kísérleti „játékszer” avagy a klinikai diagnosztika része?

PhD doktori értekezés

**Dr. Jambrik Zoltán**



**Témavezető: Prof. Dr. Merkely Béla, PhD, DSc**

## **Semmelweis Egyetem Doktori Iskola**

Tudományági Doktori Iskola: Elméleti Orvostudományok

Doktori Iskola Vezetője: Prof. Dr. Rosivall László egyetemi tanár, DSc

Program: Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma

Programvezető: Prof. Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, PhD, DSc

Hivatalos bírálók: Prof. Dr. Bérczi Viktor PhD, DSc  
Dr. Sepp Róbert PhDmed. habil

Szigorlati bizottság: Prof. Dr. Gál János PhD (elnök)  
Dr. Kiss Róbert Gábor PhD  
Dr. Zsáry András PhD

Budapest  
2011.

## **BEVEZETÉS**

A kardiovaszkuláris megbetegedések patofiziológiájában az ateroszklerózis központi szerepe vitathatatlan. Az ateroszklerotikus elváltozások detektálása a kardiológia/angiológia jelentős feladatává vált a közelmúltban, alapját képezve az adott lézió kapcsán felmerülő terápiás lehetőségeknek.

Az érfunkciók vizsgálata jelentős addicionális információval szolgál, a hagyományos koronarográfia által megszerzett szerkezeti adatokat hasznosan kiegészítve. Az egészséges endothelium sejtek (a nagy "endothelium szerv", az egyik legjelentősebb parakrinneurohumorális szabályzó rendszer alapelemeiként) többféle mechanizmussal képesek a kardiovaszkuláris folyamatok befolyásolására, támogatására: a vazodilatáció elősegítése, a vérlemezkeaggregáció csökkentése, a fehérvérsejtek adheziójának és penetrációjának gátlása ill. a simaizomsejtekproliferációjának elősegítése révén. Így az endothelium funkciózavar ("endothelium diszfunkció") jellegzetes kardiovaszkuláris hatása a nitrogén oxid (NO) csökkent termelése és/vagy annak csökkent biológiai hasznosulása révén valósul meg. A korábbi eredmények fényében az endothelium funkciót a vaszkulátúraállapotának tökéletes barométereinek gondolták, amellyel képesek lehetünk felbecsülni a kardiovaszkuláris kockázatot is.

## **CÉLKITŰZÉSEK**

Jelen munka alapvető célkitűzése az endothelium funkció non-invazív mérésnek beillesztése a klinikumba. Vizsgálatainkkal kerestük az összefüggést bizonyos kardiovaszkuláris állapotok, rizikó faktorok, betegségek ill. az endothelium funkció között, hogy annak klinikai alkalmazhatóságát megismerhessük. Ugyancsak több klinikai kísérletet folytattunk az endothelium funkció szerepét illetően némely inger által kiváltott helyzetben a kardiovaszkuláris reakciókészséget kutatva. Az utóbbi vizsgálatsorozat azt az irodalomban is megfigyelhető összefüggést járta körül, miszerint a kardiovaszkuláris történések gyakran köthetőek pszichés (stressz) helyzetekhez.

A fentiekben leírt általános megfontolás értelmében az alábbi témák, klinikai megfigyelések révén szeretnénk célkitűzéseinket körüljárni.

- 1. Vizsgáljuk az endothel funkció és az aorta szklerózis összefüggését.**
- 2. Meghatározzuk saját megfigyeléseink alapján az endothel funkció diagnosztikus értékét.**
- 3. Kísérletet teszünk az echokardiográfiával, periferiális artérián mért áramlás mediáltavazodilatáció („flow-mediated vasodilation; FMD) alkalmazására a kardiovaszkuláris események előrejelzésében, meghatározva így annak prognosztikai jelentőségét.**
- 4. Megfigyeléssel támasztjuk alá, hogy a mentális/emócionális stressz-helyzet különbözővazomotorium változással jár eltérő hipnotizálhatósággal rendelkező alanyoknál.**

## **MÓDSZEREK**

### **Az endothel funkció és az aorta szklerózis összefüggésének tanulmányozása során használt módszerek**

*Vizsgálati populáció:* A vizsgálatba 102 beteg került bevonásra (76 férfi és 26 nő; életkoruk középértéke  $63,5 \pm 9,7$  év), akik anamnézisében iszkémiás szívbetegség (ISZB) szerepelt ill. az előzetes orvosi adatok alapján nagy valószínűséggel koszorúér-betegségben szenvedtek. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok (kor, nem, családi anamnézis, diabetes mellitus, hipertónia, hiperlipidémia, dohányzás) azonosítására fókuszáló kórtörténet felvételét követően minden beteg 15 napon belül, különböző sorrendben átesett a következő vizsgálatokon: 1) teljes, részletes transztorakálisechokardiográfia (TTE), 2) stresszechokardiográfia, 3) endothelium funkció vizsgálat, 4) koronáriaangiográfia.

*Transztorakálisechokardiográfia.* TTE során aorta billentyű szklerózis (AVS) diagnózis született, ha az aorta billentyű vitorlájának megvastagodását ill. fokálisechogenitás-fokozódását találtuk, ill. a billentyű felett mért sebesség  $2.5$  m/s-nál nem volt nagyobb.

*Terheléses echokardiográfia:* A terheléses echokardiográfias vizsgálatot dipyridamol intravénás adásával végeztük ( $0,84$  mg/kg-ig 10 perc alatt,

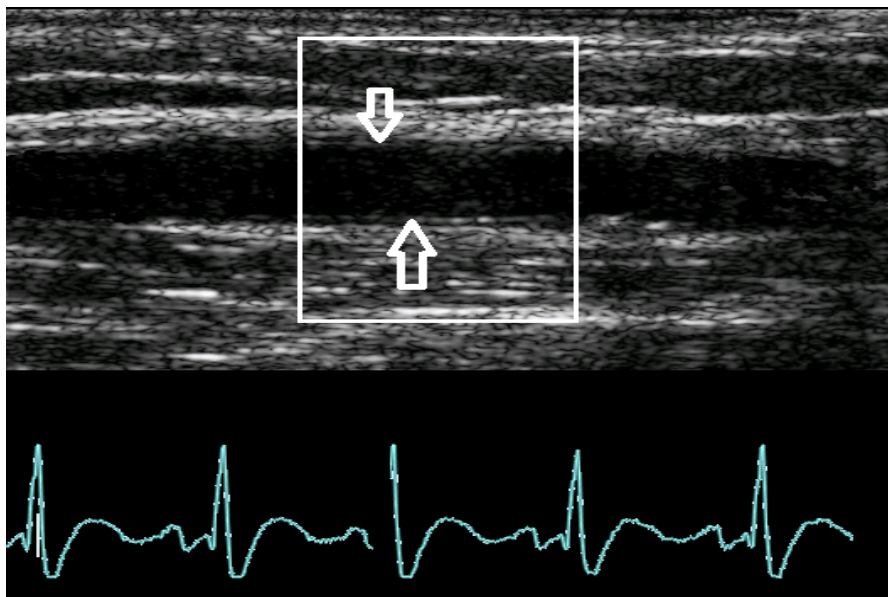
atropin 1 mg ha szükséges) vagy kerékpár terhelés közben történt a szív ultrahangos monitorizálása, standard protokollok szerint. A bal kamra (BK) falrészleteinek felosztásánál a Amerikai Echokardiográfiai Társaság akkori ajánlásában szereplő, ún. 16 szegmenses modellt vettük alapul. A terheléses echokardiográfia eredményét pozitívnak tekintettük, ha legalább egy BK szegmens kontrakciója egy vagy több kategóriát romlott a terhelés csúcsán vagy kórjelző ST-T eltérés látszott az EKG-n. Laboratóriumunkban az intra- és interobszerver variabilitás alacsony (<10%), ahogy ezt egy korábbi munkánkban már bemutattuk.

*Endothel funkció vizsgálata.* A vizsgálat alanyai a vizsgálat előtt minimum 4 órával nem étkeztek, ami megfelel a korábban már leírt standard eljárásnak. Röviden összefoglalva a vizsgálat menetét: a betegeket csendes, légkondicionált (20-25°C), sötét szobában kényelmes vizsgálóágyra fektettük egy 10 perces nyugalmi periódus idejére. Ezt követően az artéria brachiális átmérőjét megmértük 2D ultrahang segítségével a vaszkuláris transzducert használva, a felvételeket digitálisan rögzítettük. Minden vizsgálatban az artéria brachiális 2D ultrahangos vizsgálata ill. a felvételek rögzítése nyugalmi helyzetben, reaktív hiperémia alatt ill. ismételt nyugalmi periódust követően szublingvális nitrát adása után is megtörtént. A domináns kar brachiális artériájának vizsgálata a könyökhajlat feletti 2-15 cm-es szakaszon belül történt. A fókusz beállítását követően optimális ultrahang képet kaptunk, mely során tökéletesen vizualizálható volt a lumen-érfal határzóna és a ultrahang készülék beállításait ezt követően nem változtattuk a vizsgálat során. A brachiális artéria átmérőjét mindig egy előre meghatározott anatómiai markertől (pl. bifurkáció) meghatározott, azonos pozícióban mértük. A méréseket az elülső és hátulsó „m” vonalak között, végdiasztolében végeztük, melyet a párhuzamosan regisztrált EKG görbe R hulláma reprezentált. (1. ábra) Három szív ciklus során végzett mérések átlaga adta a végső eredményt. Az alapállapot méréseket követően egy higanyos vérnyomásmérő mandzsettáját 250 Hgmm-es nyomásra fűjtük fel, melyet 4,5 percig fenntartottunk. Az artéria átmérőjét 1 perccel a mandzsetta leengedése után kezdtük el mérni. Tíz perces nyugalmi szakaszt követően, alapállapotban ismételten mérést végeztük, majd 0,3 mg szublingvális nitrát adása után 3 perccel ismételt mérések és regisztráció történt.

Az endothelium-dependens, poszt-iszkémiás FMD értékét a hiperémiától 60 másodperccel mért maximális brachiális artéria diaméternek az alapállapotban mért brachiális artéria átmérőhöz való aránya fejezte ki százalékos formában (%FMD).

Az endotheliumtól nem függő (endothelium-independens) nitrát mediáltavasodilatáció a szublingvális nitrát adása után 3 perccel mért maximális brachiális artéria diaméter és az azt megelőző alapállapoti (nyugalmi) diaméter százalékos hányadosa. Ezen vizsgálatnál a laborunkban mért intra- és interobszerver variabilitás 2,5% és 2,0%.

*Koronáriaangiográfia.* A koronáriaangiográfia során standard technikákat alkalmaztunk. Szignifikáns szűkülettel rendelkezett az a koszorúér, amelyik átmérője >50%-os csökkenést mutatott a pre-sztenotikus, ép érszakaszhoz viszonyítva. Minden betegnél a koronarográfia alapján Dukescoré-t számoltunk a korábban publikált metódus alapján. A vizsgálat idején nem állt még rendelkezésünkre a pontosabb és egységesebb megítélést mutató SYNTAXpontrendszer.



1. ábra Az a.brachialis 2D ultrahang felvételen jól megfigyelhető az intima (fehér nyilakkal jelölve), a média és az adventícia. A fehér négyszög által körülhatárolt terület kitűnően alkalmas a diaméter mérések elvégzésére.

### **A perifériás endothel funkció diagnosztikus értékének meghatározása során vizsgált betegpopuláció és használt módszerek leírása**

*Betegek:* Prospektív klinikai vizsgálatunkba 1998. és 2003. között 198 beteget vontunk be (átlag életkor:  $59 \pm 9$  év, 78 nő).

Beválasztási kritériumok: (1) típusos vagy atípusos mellkasi fájdalom szindróma; (2) koronarográfia egy héten belül; (3) nem áll nitrát kezelés alatt az endothel funkciós vizsgálat idején. Kizárási kritériumok: (1) kardiomiopátia vagy súlyos billentyű betegség; (2) miokardiálisinfarktus vagy műtéti és/vagy percután, katéteres revaszkularizáció az anamnézisben; (3) a belegegyező nyilatkozat visszautasítása. A betegeket a vizsgálathoz az ilyenkor szokásos standard eljárás szerint készítettük elő

*Módszerek:* Abrachiális artéria vizsgálata, az endothel funkció meghatározására és a koronarográfia a korábban leírtakkal egyező módon történt azonos értékelési sémák mellett.

### **A szisztémás endotheliumdiszfunkció prognosztikai értékének meghatározása**

*Betegek:* Százkilencvenöt ismert vagy (a klinikai kép, a rizikófaktorok alapján) gyanított ISZB-s beteget (kor:  $60 \pm 10$  év, 63 nő) vontuk be prospektív vizsgálatunkba.

*Módszerek:* (1) részletes transztorakálisechokardiográfia, (2) brachiális artérián ultrahanggal végzett endothelium funkció vizsgálat, (3) koronarográfia, véletlenszerű sorrendben, különböző napokon. Az utánkövetés medián ideje 26 hónap volt.

### **Kardiológiai és pszichometriai módszerek az endothel funkció és a hipnotizálhatóság összefüggésének vizsgálatára**

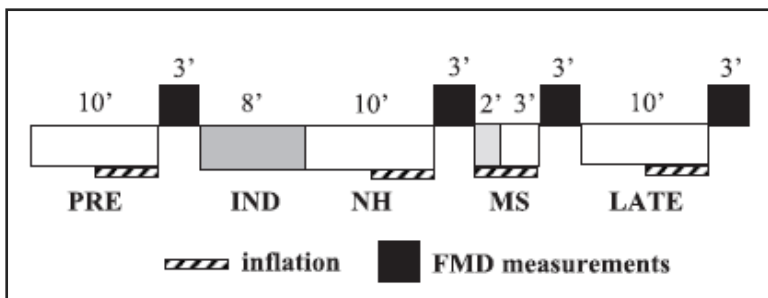
*A vizsgálat alanyai.* Tizenhét egészséges önkéntest vontuk be klinikai vizsgálatunkba (7 nő, 10 férfi, életkor 19–35 év között), akiket a hipnózisra való fogékonyság megítélésére alkalmazott „Stanford HypnoticSusceptibilityScale, form C” segítségével választottunk ki 97 jelentkező közül. A vizsgálat alanyai két csoportot alkottak: 8 jól hipnotizálható (Stanford HypnoticSusceptibilityScalescore 9-12/12, a csoport neve Highs) és 9 hipnózisra kevésbé fogékony (Stanford HypnoticSusceptibilityScalescore: 0-2/12, csoport neve Lows).

*A vizsgálat menete.* A vizsgálatokat mindig a délelőtti órákban (9-11 óra között) végeztük, minimum 4 órával az utolsó étkezés után egy légkondicionált (20-25 °C), csendes vizsgálati helységben, ahol a megvilágítást is standard mértékben csökkentettük, a vizsgálati alanyok pedig kényelmesen, félig ülő helyzetben helyezkedtek el a vizsgálóágyon. Minden megfigyelési periódus előtt 10 perc nyugalmi szakasz volt, mely nem volt része a vizsgálatnak, azonban az autonóm paraméterek stabilizálódását ill. az alanyok a vizsgálati helyhez/instrumentációhoz való adaptációját segítette elő. A vizsgálatot (2. ábra) négy szakaszra bonthatjuk: (1) alapállapot (PRE, 10 perc), instrukció nélkül, nyitott szemmel; (2) semleges hipnózis

(neutralhypnosis: NH, 10 perc) standard hipnózis indukciót követően[115], csukott szemmel; (3) mentális stressz (MS, 5 perc), két percig tart, elején még csukott szemmel; (4) egy késői poszt-stressz periódus (LATE, 10 perc), nyitott szemmel, a standard ébresztési procedúrát követően. Az NH fázis alatt nem volt semmilyen szuggesztió közvetítve, csupán relaxáció. Annak érdekében, hogy a mentális stressz elég feszültséget jelentsen, az alanyok úgy tudták, hogy számolásaik eredménye az FMD-vel együtt alkalmas logikai kapacitásuk felmérésére és szigorú értékelést fognak kapni.

*Kardiovaszkuláris mérések:* Minden vizsgálati szakaszban a szívfrekvencia (HR), az artéria barchiálisátmérője ill. a FMD került regisztrálásra. A vazomotorium vizsgálatát a korábban már részletesen ismertetett módszer szerint végeztük el. Az endothel funkció mérések időbeli elhelyezkedését a klinikai vizsgálat során ill. a vizsgálati a protokollt a 2. ábrán lehet pontosan követni. A vizsgálati protokollnak megfelelően FMD méréseket végeztünk 1, 1,5, 2, 2,5, 3 perccel a felkaron lévő mandzsetta leengedését követően (értelemszerűen: 6-8 perccel a mandzsetta felfújását követően). A vizsgálat szabálya szerint a stressz által befolyásolt FMD mérést a mentális stresszt (fejszámolást) követően 6 (MS) és 19 perc (LATE) múlva végeztük. Az utolsó mandzsetta-leeresztést és az éber fázist követően (a LATE fázis alatt) a vizsgálati alanyt előre szerkesztett kérdőív alapján kérdeztük a fájdalomról, a mandzsetta felfújása által okozott kényelmetlenségről, az MS fázis alatt érzett stressz fokáról és a jó eredmény elérése érdekében érzett motivációjáról (pontozás: minden kérdésben 1-5 pont). Arról is kérdeztük az alanyokat, hogy a hipnózis indukciót követően az NH és MS fázisban észlelték-e az öntudatuk stabil visszatérését.





2. ábra A vizsgálati protokoll egyszerűsített ábrázolása. FMD mérések történtek a vizsgálat különböző fázisaiban: az alaphelyzetben (PRE), a hipnózis indukcióját követően neutrális hipnózis (NH) után, a mentális stresszt kiváltó matematikai feladat után (MS, benne szürkére színezve a 2 perces matematikai fejszámolásos feladat) és az ébredés utáni késői fázisban (LATE).

## EREDMÉNYEK

### **Az endotheldiszfunkció összefüggése az aorta billentyű szklerózisával**

Hatvanhat betegnek volt korábban stabil anginája (64.7%), 35 beteg (34.3%) esett már át miokardiálisinfarktuson, 29 betegnél (28.4%) történt megelőzően koronáriarevaszkularizáció (16-nál angioplasztika, 13-nál CABG műtét).

Echokardiográfiával aorta billentyű szklerózis 35 betegnél volt megfigyelhető (I. csoport), míg 67 betegnél hiányzott (II. csoport).

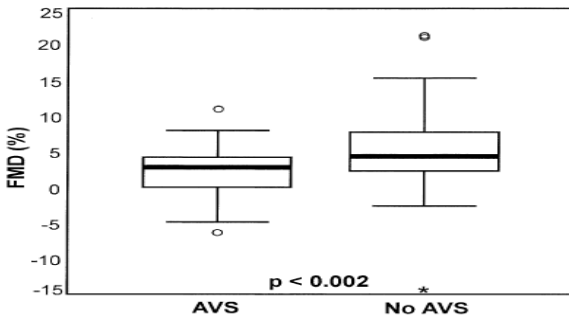
*Aorta szklerózis és echokardiográfás paraméterek.* A végdiasztolés térfogat az AVS-es betegeknél szignifikánsan magasabb volt, mint a normál aortásoknál ( $166,4 \pm 95,9$  vs.  $127,6 \pm 44,9$  ml,  $p < 0,006$ ). A bal kamrai tömeg index (LVMI) nagyobbak bizonyult az AVS csoportban, mint azoknál, akiknél hiányzott az aorta billentyű szklerózisa ( $130,7 \pm 48,5$  vs.  $113,5 \pm 40,0$  g/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Nem volt statisztikailag jelentős különbség a bal kamra végszisztolés térfogata, az ejekciós frakció (EF) és a falvastagság tekintetében a két csoport között.

*Aorta szklerózis és koszorúér-betegség.* Koronarográfia során 66 betegnél találtunk jelentős koszorúér-betegséget (64,7%). Az AVS-ses betegeknél 21

angiológiával bizonyított koszorúér-beteg volt (60.0%), mely arányaiban nem különbözött az ép aorta billentyűs betegeknek megfigyeltétől (45 beteg, 67.2%;  $p < NS$ ). Az I. és II. csoport betegei után számított Dukescore hasonlóan adódott ( $33,8 \pm 28,3$  vs,  $31,7 \pm 25,8$ ;  $p < NS$ ).

*Stressz (terheléses) echokardiográfia.* Stressz echokardiográfia 17 betegnél hozott pozitív eredményt (16,7%). AVS mellett 8 betegnek lett pozitív a stresszechokardiográfias vizsgálata, míg a másik csoportban 9 pozitív eredmény született. Így az I. és II. csoportokban hasonló arányban fordult elő pozitív terheléses echokardiográfia (22,9% vs, 13,4%;  $p < NS$ ). Ugyancsak hasonló volt a nyugalmi szegmentális falmozgás-zavarokat leíró „wallmotionscore index” nyugalomban a teszt kezdetekor ( $1,09 \pm 0,14$  vs.  $1,27 \pm 0,46$ ;  $p < NS$ ) és a terhelés végén ( $1,19 \pm 0,23$  vs.  $1,30 \pm 0,45$ ;  $p < NS$ ).

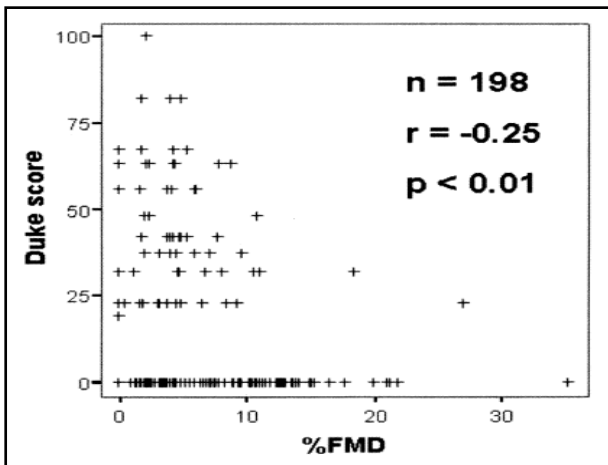
*Aorta szklerózis és endothel funkció.* A FMD jelentősen alacsonyabb volt az AVS csoportban (I. csoport), mint a II. csoportba sorolt, normál morfológiájú aorta billentyűvel élők között ( $2,2 \pm 3,5\%$  vs.  $5,3 \pm 5,3\%$ ;  $p < 0,002$ ) (3. ábra). Az endotheliától nem függő, nitrát mediált vazomotor funkció nem különbözött a két vizsgált populációban:  $7,4 \pm 5,2\%$  vs.  $9,1 \pm 6,0\%$ ;  $p < NS$ . Többváltozós analízis szerint az FMD kifejezett prediktív értékkel bír az aorta szklerózis kimutatására: 1,18-es rizikószorzóval minden egy százaléknyi FMD csökkenésnél (95% CI 1,05-1,32;  $p < 0,005$ ).



3. ábra: Az a.brachialisendothelium-dependens vazomotor funkciója AVS-s (I. csoport) és AVS nélküli (II. csoport) betegekben

### A FMD mérésének szerepe az iszkémiás szívbetegség diagnosztikájában

*Endothel funkciós vizsgálat:* Az átlagos %FMD  $6,43 \pm 5,41$  %-nak bizonyult. Endothelium-independens, nitrát mediált vazodilatáció mérését 122 betegnél végeztünk el. A poszt-nitrát vazodilatáció  $10,21\% \pm 7,03\%$  volt. Gyenge, lineáris korrelációt találtunk a %FMD és poszt-nitrát vazodilatáció között. ( $p < 0,01$ ,  $r = 0,41$ ).



4. ábra: Az endothel funkció (az ábrán: %FMD) és a Dukescore közötti összefüggés. A Dukescore a koszorúér érintettség jelenlétét és kiterjedését írja le.

*Koszorúér angiográfia:* Hatvankilenc betegnél lehetett koronáriaangiográfiával a koszorúér-betegséget bizonyítani, míg 129 betegnél nem találtunk jelentős epicardialis koszorúér-szűkületet: 24 betegnek volt egy-ér betegsége, huszonötnek két-ér betegsége, húsznak három-ér betegsége. A Dukescore középértéke  $15,17 \pm 23,48$  volt.

*Endothel funkció és az ISZB:* Nagyon gyenge, de statisztikailag szignifikáns, negatív lineáris korreláció áll fenn a %FMD és a Dukescore között ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,25$ ) (4. ábra). Azoknál, akik koszorúér-betegségben szenvednek a %FMD szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a koronária szűkülettel nem rendelkezőknél ( $4,64\% \pm 4,36$  % vs  $7,39\% \pm 5,68\%$ ;  $p < 0,01$ ). A %FMD

tendenciózus csökkenést mutatott a koszorúér-betegség kiterjedésével párhuzamosan. Statisztikai módszerrel („receiver operator characteristic analysis”) meghatározva az ISZB-t bizonyító %FMD ”cut-off” érték 8,84%-nak találtott. Ekkor a teszt szenzitivitása 90%, specificitása 37% volt.

A  $\%FMD \leq 8,84\%$  pozitív prediktív értéke 43%, negatív prediktív értéke 90% volt. A nitrát adása utáni maximális vazodilatáció hasonló volt a koszorúér-betegség angiológiai bizonyítékával rendelkező valamint az azzal nem rendelkező betegeknél ( $9,26\% \pm 4,59\%$  vs  $10,87 \pm 8,28\%$ ,  $p < 0,22$ ). Egy- és többváltozós analízis során a férfi nem, a dohányzás és az endothel funkció az angiográfiával igazolt ISZB független prediktorainak mutatkoztak.

### **A perifériás endothel funkció, mint a kardiovaszkuláris történések prediktora**

A 195 beteg utánkövetése során 17 haláleset (ebből 9 esetet kardiális halálzásnak minősíthetünk), 4 nem-fatális miokardiálisinfarktus és 18 klinikai-állapot romlása miatt elvégzett késői revaszkularizáció történt. A kumulatív esemény-mentes túlélés nem különbözött a normális endothelfunkcióval ill. az endotheldiszfunkcióval rendelkező betegeknél. Az uni- és multivarianciaanalízis során sem találtuk a FMD prognosztikai jelentőségét. A teszt szenzitivitása és specificitása 5,5%-os FMD határértéknél 45 ill. 46%-nak adódott. A FMD eredménye a vizsgálat betegcsoportban nem jelzett előre megbízhatóan olyan eseményeket, mint a revaszkularizáció ( $p = 0,81$ ), a nem-fatális miokardiálisinfarktus ( $p = 0,54$ ) vagy az ösztörtalítás ( $p = 0,42$ ). Azoknál a betegeknél, akiknél az utánkövetés során kardiovaszkuláris esemény történt, magasabb LVMI értéket találtunk. Többváltozós variancia analízis szerint az echokardiográfiával meghatározott EF (odds ratio (OR): 2,32; 95% konfidencia intervallum (CI): 1,24–4,33;  $p = 0,008$ ) ill., a koronarográfia során megállapított koszorúér-betegség fennállása (OR: 2,82; 95% CI: 1,40–5,67;  $p = 0,003$ ) mind független prediktorai voltak a vizsgált eseményeknek.

### **Összefüggés a mentális/pszichológiai jellemzők és a mentális stresszre adott vazomotor-válasz között**

*Szívfrekvencia:* A szívfrekvencia az alaphelyzetben (PRE) nem különbözött a Highs és Lows csoportban és az ANOVA sem mutatott csoport-különbséget a vizsgálat során ( $M \pm SE$ : Highs,  $65,49 \pm 4,40$ ; Lows,  $70,63 \pm 3,88$ ). Egy körülmény-hatást találtunk [ $F(3,42)=3,731$ ,  $p < 0,018$ ,  $e=0,732$ ], mely miatt a szívfrekvencia szignifikáns csökkenést mutatott az NH fázisban az alapállapothoz (PRE) képest [„contrastanalysis”,  $F(1,14)=9,339$ ,  $p < 0,009$ ] és jelentős emelkedés látszott az MS fázis alatt az NH-hoz viszonyítva [ $F(1,14)=14,990$ ,  $p < 0,002$ ]. Az alapállapothoz képest az NH fázisban észlelt szívfrekvencia csökkenés nagyrésztben a Highs csoportnak köszönhető: amíg náluk jelentősen csökkent a szívfrekvencia (4,9%) a Lows csoport nem mutatott jelentős változást (1,9%). Másrésztől, az NH-hoz képest magasabb szívfrekvencia az MS fázisban mindkét csoportban megtalálható volt (Highs, 6,9%; Lows, 9,4%). Azonban a Highs egyének ellentétben a Lows csoporttal MS során nem haladták meg az alaphelyzetben mért szívfrekvencia értékeket.

*Endothel funkció:* Az FMD változások különbözőek voltak a két csoportban a vizsgálat bizonyos fázisaiban. Az ismételt mérésekre alkalmazott ANOVA mind a csoport [ $F(1,15)=4,87$ ,  $p=0,043$ ], mind pedig a körülmények (vizsgálati szakaszok) [ $F(3,45)=15,61$ ,  $p=0,0001$ ;  $e=0,903$ ] hatását megmutatta a változások hátterében, csakúgy, mint a kettő interakcióját [ $F(3,45)=6,84$ ,  $p=0,001$ ;  $e=0,903$ ]. A FMD a Highs egyénekben szignifikánsan magasabb volt a PRE [ $F(1,15)=5,36$ ,  $p=0,035$ , az MS [ $F(1,15)=6,28$ ,  $p=0,024$ ] és a LATE fázisokban [ $F(1,15)=16,86$ ,  $p=0,001$ ]. A vizsgálati fázisok különböző körülményei mindkét csoportban statisztikailag mérhető hatással voltak az FMD változására: Highs [ $F(3,21)=5,353$ ,  $p=0,011$ ,  $e=0,318$ ], Lows [ $F(3,24)=21,104$ ,  $p=0,0001$ ,  $e=0,750$ ]. A Highs csoportban a további elemzések során (kontraszt analízis) azt találtuk, hogy minden vizsgálati szakaszban alacsonyabb volt az FMD, mint a PRE során mért érték (MS és NH között nem volt szignifikáns különbség). A Lows alanyokban viszont az MS és LATE során kapott FMD mutatkozott alacsonyabbnak a PRE és NH méréseivel összehasonlítva.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A disszertációban részletezett ill. az endothel funkció klinikai kutatásait érintő egyéb közleményeim nagyszámú FMD vizsgálat elvégzése után születtek.

A dolgozatbanemlített ill. hozzá kapcsolódó klinikai megfigyelések után az alábbi direkt ill. indirekt következtetéseket tehetjük meg.

1. **Az endothel funkció non-invazív vizsgálata ultrahang készülék segítségével lehetséges.** Megmutattuk (ill. a fent említett echokardiográfiás labor korábbi munkáival együtt még jobban kidomborítható), hogy a brachiális artéria okklúziója utáni hiperémia elegendő stimulusa a vaszkuláris válaszreakció (jelen esetben vazodilatáció) létrejöttének. Ugyancsak nagyszámú betegen végzett vizsgálattal bizonyítottuk, hogy ez a vazodilatáció jól mérhető az ér átmérőjének vaszkuláris transzducerrel való monitorizálása során. A módszer kezdeti alkalmazásakor meghatároztuk az okklúzió idejét, a vérnyomás-mérő mandzsettájával létrehozandó nyomás mértékét, az artéria átmérőjének maximális változásához szükséges hiperémiás idő hosszát. Ezek nélkül további megállapításaink is kétségesse válhatnak.

2. Az endothel funkció összefüggése az aorta billentyű meszesedésével igazolható volt egyszerű, non-invazív módszerrel csupán a hagyományos echokardiográfiás készülék alkalmazásával. Elsőként találtuk azt, hogy **statisztikailag jelentős összefüggés bizonyítja a közös patofiziológiát, miszerint az ateroszklerózis viszonylag korai manifesztációjának tekinthető az aorta billentyű meszes degenerációja.**

3. Az irodalomban fellelhető egyéb tanulmányokban szereplő betegszámokat általában meghaladó klinikai vizsgálatunkban **csupán szerény összefüggést találtunk az FMD csökkenése ill. az ISZB klinikailag bizonyítható fennállása között.** A koszorúér-betegség kiterjedését pedig csak igen nagy vonalakban volt módunk meghatározni a non-invazív endothelfunkció mérésével. Talán, ha az invazív koronária endothel funkciót mérjük, sikerrel járunk, azonban így elveszítjük a vizsgálat szűrésre alkalmas, non-invazív jellegét. Eredményünk magyarázataként felhozható, hogy bármennyire is standard körülményeket teremtettünk betegeink számára, az összes ismert (és

még ismeretlen) befolyásoló tényező „standardizálása” nem volt lehetséges. Ezen gondolatsor mentén ugyancsak tekintetbe vehető, hogy bizonyos faktorok, állapotok, amelyek az endothel funkció rövidtávú változását okozhatják, nem szükségképpen mutatnak direkt, azonnal mérhető hatást a koszorúér szűkületeire.

Vizsgálataink eredménye semmiképpen sem jelenti az endothel funkció jelentőségének annullálását az ateroszklerózis folyamataiban, csupán egy alkalmasabb, lehetőség szerint non-invazív módszer megléte szükségeltetik a diagnosztikai haszon kiaknázása céljából.

**4. A non-invazív endothel funkció meghatározás még szigorú metodikai fegyelem mellett sem képes a kardiovaszkuláris jövő megjóslására még olyan betegeknél sem, akiknél ismert vagy erősen valószínűsíthető az ISZB fennállása.** Ezen szelektált betegcsoportnál az egyszerű bal kamrai ejekciós frakció vagy a LVMI a 26 hónapos utánkövetés során jobb prognosztikai markernek mutatkozott, mint az artéria brachiálison mért FMD. Az okként ismételtlen megemlítendő, hogy ezek a betegek nagyrészen valamilyen gyógyszeres kezelésben részesültek, melynek hatása az endothel funkcióra kifejezettebb, esetlegesen más irányultságú, mint a koszorúér-betegség prognózisára.

**5. A hipnotizálhatóság, mint stabil, független személyiség-jellemző egyfajta megváltozott vazomotor funkcióval jár együtt, mely a neurohumorális vegetatív idegrendszer markáns közvetítő szerepét feltételezi. Úgy találtuk több vizsgálatban is, hogy a magas fokú hipnotizálhatóság védelmet nyújt az endothel funkció ismert, akut csökkenése ellen mind fájdalom inger, mind pszichés/mentális stressz esetén.** Ezen megfigyelésünk jelentőségét az a tény emeli ki, miszerint a miokardiális történések jelentős részét valamilyen pszichés stressz-szituáció (leggyakrabban harag) előzi meg. Nem utolsó sorban a hipnotizálhatóság új terápiás ablakot nyithat, hiszen ezek az emberek képesek az autogén relaxációra, így közvetve a kardiovaszkuláris esemény elhárítására. Más szóval, a nem hipnotizálható személyiség-jeggyel rendelkezők kevésbé védettek a stressz helyzetekben bekövetkező kedvezőtlen vazomotor reakcióktól.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, **Jambrik Z**, Baroncini LA, Picano E: Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am CollCardiol.* 2003;41:136-41.
2. **Jambrik Z**, Santarcangelo EL, Ghelarducci B, Picano E, Sebastiani L: Does hypnotizability modulate the stress-related endothelial dysfunction? *Brain Res Bull.* 2004;63:213-6
3. **Jambrik, Z**, Venneri, L, Varga, A, Rigo, F, Borges, A, Picano, E. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 2004;148:684-689
4. **Jambrik Z**, Sebastiani L, Picano E, Ghelarducci B, Santarcangelo EL. Hypnotic modulation of flow-mediated endothelial response to mental stress.*Int J Psychophysiol.* 2005;55:221-227
5. **Jambrik Z**, Chunzeng L, Santarcangelo EL, Sebastiani L, Ghelarducci B, Picano E. Traditional acupuncture does not modulate the endothelial dysfunction induced by mental stress.*Int J Cardiovasc Imaging.* 2004;20:357-362.
6. **Jambrik Z**, Santarcangelo EL, Rudisch T, Varga A, Forster T, Carli G. Modulation of pain-induced endothelial dysfunction by hypnotisability.*Pain.* 2005;116:181-186.



7. Venneri L, Poggianti E, **Jambrik Z**, Varga A, Palinkas A, Picano E. The elusive prognostic value of systemic endothelial function in patients with chest pain syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;119:109-111.

### **Egyéb, a disszertációhoz nem kapcsolható közlemények**

1. Gyöngyösi M, Pokorny Gy, **Jambrik Z**, Kovács L, Kovács A, Makula É, Csanády M. Cardiac manifestation in primary Sjögren's syndrome. *Ann Reum Dis* 1996;55:450-454.
2. Gyöngyösi M, Takács T, Czakó L, **Jambrik Z**, Boda K, Farkas A, Forster T, Csanády M. Noninvasive monitoring of hemodynamic changes in acute pancreatitis in rabbits. *Dig Disease Sci.* 1997;42:955-961
3. Gyöngyösi M, Kaszaki J, Németh J, Mojzes L, Wolfárd A, **Jambrik Z**. Acute myocardial infarction enhances the portal venous histamine level in dogs. *Inflammation Research* 1997;46:253-259
4. Gyöngyösi M., Takács T., **Jambrik Z.**, Boda K., Czakó L., Csanády M.: Pancreasbetegséghez társuló cardiovascularis elterések. *Orv Hetilap* 1997;30:1897
5. Gyöngyösi M., **Jambrik Z.**, Takács T., Czakó L., Mojzes L., Boda K., Forster T., Csanády M.: Kísérletes akut pancreatitis

- okoztahaemodynamikaiváltozásoknoninvasívmonitorizálása.  
Card Hung 1998;1:5-12
6. Gyöngyösi M., Takács T., Czakó L., **Jambrik Z.**, Boda K., Farkas A., Forster T., Csanády M.: Hemodinamikaiváltozásokneminvasívmonitorizálásaakutpancreatitisessnyulakban. Lege Artis Med. 1999;9:213-14
  7. **Jambrik Z.**, Gyöngyösi M, Varga L, Forster T, Csanády M, Rostás L. Diastolic parameters change during dobutamine stress echocardiography. Are these changes predictable for the diagnosis of ischemic heart disease? Cardiovasc. Imaging 1999;11:51-55.
  8. **Jambrik Z.**, Rostás L.:Supraventricularistachycardiátutánzószéles QRS tachycardia differenciáldiagnosztikájáttransoesophagealis EKG-val. Card Hung 1999;6:288-292
  9. **Jambrik Z.**, Gyöngyösi M., Varga L., Forster T., Rostás L., Csanády M.: A szívdialtolésfunkciójánakváltozásadobutaminterhelésalatt-felhasználható-e azischaemiáaszívbetegségdiagnosztikájában? Card Hung 2000;4:221-226
  10. **Jambrik Z.**, Gyongyosi M, Hegyi P, Czako L, Takacs T, Farkas A, Mandy Y, Gog C, Glogar D, Csanady M: Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis in rabbits. Intensive Care Med. 2002;28:1810-8.

11. Palinkas A, **Jambrik Z**, Varga A, Forster T, Csanady M: Role of echocardiographic assessment of the left atrial appendage in clinical practice. *OrvHetil.* 2003; 144:231-9.
12. **Jambrik Z**, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E: Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;93:1265-70.
13. Avramov, K, Sztihá, L, Makai, A, **Jambrik, Z**, Rudas, L, Vécsey, L. Mechanism of cough syncope. *Orv Hetilap* 2004;145:1625-1627
14. **Jambrik Z**, Derchi G, Picano E, Ait-Ali L, Forni G, Bellotti P. Lack of prognostic value of normalized integrated backscatter analysis of myocardium in patients with thalassemia major: a long-term follow-up study. *Echocardiography.* 2005;22:239-244.
15. Bedetti G, Pasanisi EM, Tintori G, Fonseca L, Tresoldi S, Minneci C, **Jambrik Z**, Ghelarducci B, Orlandini A, Picano E. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial. *Int J Cardiol.* 2005;102:461-467.
16. Ruzsa Z, Ungi I, Horváth T, Sepp R, Zimmermann Z, Thury A, **Jambrik Z**, Sasi V, Tóth G, Forster T, Nemes A. Five-year experience with transradial coronary angioplasty in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 2009;10:73-79.

17. Merkely B, **Jambrik Z**. [Drug-eluting balloon in the treatment of a recurrent in-stent restenosis of drug-eluting stent.]*OrvHetil.* 2010;151:1509-1514.
18. **Jambrik Z**, Gargani L, Adamicza A, Kaszaki J, Varga A, Forster T, Boros M, Picano E. B-Lines Quantify the Lung Water Content: A Lung Ultrasound Versus Lung Gravimetry Study in Acute Lung Injury. *Ultrasound Med Biol.* 2010; 36:2004-10