

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

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

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

Budapest
2011

Tartalomjegyzék

1.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4.
2.	BEVEZETÉS	6.
2.1.	Általános bevezető	6.
2.1.1.	Az endothel diszfunkció patofiziológiája	8.
2.1.2.	A perifériás endothel funkció mérése	10.
2.1.2.1.	Az endothel funkció invazív mérése	10.
2.1.2.2.	Endothel funkció non-invazív mérése	11.
2.2.	Az endothel funkció összefüggése az aorta billentyű szklerotikus elváltozásával	13.
2.3.	Az endothel funkció, mint az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájának része	14.
2.4.	Az endothel funkció potenciális szerepe a kardiovaszkuláris események előrejelzésében	14.
2.5.	Pszichológiai faktorok ill. a hipnózisra való fogékonyság összefüggése a pszichés stresszhelyzetet követően kialakuló kardiovaszkuláris reakciókkal	16.
3.	AZ ÉRTEKEZÉS CÉLKITŰZÉSEI	18.
4.	MÓDSZEREK	19.
4.1.	Az endothel funkció és az aorta szklerózis összefüggésének tanulmányozása során használt módszerek	19.
4.2.	A perifériás endothel funkció diagnosztikus értékének meghatározása során vizsgált betegpopuláció és használt módszerek leírása	24.
4.2.1.	Betegek	24.
4.2.2.	Módszerek	26.
4.3.	A szisztémás endothelium diszfunkció prognosztikai értékének meghatározása	27.
4.4.	Kardiológiai és pszichometriai módszerek az endothel funkció és a hipnotizálhatóság összefüggésének vizsgálatára	27.
4.4.1.	A vizsgálat alanyai	27.
4.4.2.	A vizsgálat menete	28.
4.4.3.	Kardiovaszkuláris mérések, paraméterek	28.
4.4.4.	Statisztikai módszerek	30.

5.	EREDMÉNYEK	31.
5.1.	Az endothel diszfunkció összefüggése az aorta billentyű szklerózisával	31.
5.2.	A FMD mérésének szerepe az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában: nagyszámú betegcsoporton végzett vizsgálatunk eredményei	34.
5.3.	A perifériás endothel funkció, mint a cardiovascularis történések prediktora	38.
5.4.	Összefüggés a mentális/pszichológiai jellemzők és a mentális stresszre adott vazomotor-válasz között	40.
5.4.1.	Interjúk eredményei	40.
5.4.2.	Szívfrekvencia	40.
5.4.3.	Az occlusió előtti érátmérő	41.
5.4.4.	Endothel funkció	42.
6.	MEGBESZÉLÉS	44.
6.1.	Az endothel funkció és az aorta billentyű meszesedés összefüggése	44.
6.2.	Az endothel funkció diagnosztikai értéke	45.
6.3.	Az endothel funkció prognosztikai értéke a kardiovaszkuláris történések előrejelzésében	48.
6.4.	A hipnotizálhatóság, mint független személyiségjegy jelentősége a vazomotorium stresszhelyzetre bekövetkező reakciójában	49.
7.	KÖVETKEZTETÉS	53.
8.	ÖSSZEFOGLALÁS	56.
9.	SUMMARY	57.
10.	IRODALOMJEGYZÉK	58.
11.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	67.
11.1.	Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	67.
11.2.	Egyéb, a disszertációhoz nem kapcsolható közlemények	68.
12.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	70.

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACEI : angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor
ADMA : aszimmetrikus dimetilarginin
ARB: angiotenzin receptor blokkoló
AVS : aorta billentyű meszesedés („aortic valve sclerosis”)
BK : bal kamra
BMI: testtömeg index („body mass index”)
CABG : aorto-koronáriás bypass műtét („coronary artery bypass grafting”)
CAD : koszorúér-betegség („coronary artery disease”)
EDV : végdiasztolés térfogat („end-diastolic volume”)
EF : ejekciós frakció
EKG : elektrokardiográfia
eNOS : endothelialis nitrogén-monoxid szintetáz enzim
ESV : végszisztolés térfogat („end-systolic volume”)
FMD : áramlás-mediálta vazodilatáció („flow –mediated vasodilation”)
HR : szívfrekvencia („heart rate”)
IMT . intima-média megvastagodása („intima-media thickness”)
ISZB : ischaemiás szívbetegség
LDL : alacsony denzitású lipoprotein
LVMI : bal kamra tömegindex („left ventricular mass index”)
MAC : mitrális anulus meszesedése („mitral anulus calcification”)
MI : miokardiális infarktus
MRI : mágneses rezonancia vizsgálat
NH : neutrális hipnózis
NO : nitrogén-monoxid
NOS : nitrogén-monoxid szintetáz enzim
NS : nem szignifikáns
OCT : „optical coherence tomography”
PET : pozitron emissziós tomográfia
PCI . perkután koszorúér intervenció („percutaneous coronary intervention”)
TTE : transztorakális szívultrahang vizsgálat

WMSI : „wall motion score index”

2. BEVEZETÉS

2.1. Általános bevezető

A kardiovaszkuláris megbetegedések patofiziológiájában az atherosclerosis központi szerepe vitathatatlan [1]. Az atheroscleroticus elváltozások detektálása a kardiológia/angiológia jelentős feladatává vált a közelmúltban, alapját képezve az adott lézió kapcsán felmerülő terápiás lehetőségeknek.

Ugyan gyarapodnak ismereteink az atherosclerosis „korai”, klinikai jelentőséggel ritkán járó manifesztációiról, az elmúlt évtizedekben a koszorúér angiográfia vált az ischaemiás szívbetegség (ISZB) diagnosztikájának “gold standard”-jává és prognosztikai jelentőségű információkat szolgáltatott az epicardialis koszorúerek állapotáról. [2, 3] Azonban mindenképpen megjegyzendő, hogy a koszorúér angiográfia strukturális eltérések megjelenítésére szolgál (a lumen eltéréseit képezi le) és nem vizsgálhatjuk vele a koszorúér-rendszer funkcionális reakciókészségét (beleértve az endothel integritásának megítélését). Ugyancsak tekintetbe kell venni a vizsgálati módszer invazív voltát ill. azt a tényt, hogy nem képes feltérképezni a koszorúérfal jelentős atheroscleroticus elváltozásait azelőtt, hogy az általa okozott strukturális elváltozás hatással lenne a lumenre.[4]

Másrésről az érfunkciók (az artéria vazomotor funkciók) vizsgálata jelentős addicionális információval szolgál, a hagyományos coronarographia által megszerzett szerkezeti adatokat hasznosan kiegészítve. Az egészséges endothelium sejtek (a nagy “endothelium szerv”, az egyik legjelentősebb paracrin neurohumoralis szabályzó rendszer alapelemeiként) többféle mechanizmussal képesek a kardiovaszkuláris folyamatok befolyásolására, támogatására: a vazodilatáció elősegítése, a vérlemezke aggregáció csökkentése, a fehérvérsejtek adheziójának és penetrációjának gátlása ill. a simaizomsejtek proliferációjának 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 vazokonstrikció és a thrombus-képződés elősegítése miatt kulcsszerepet játszik az atherosclerosis kialakulásában, progressziójában és a különböző klinikai manifesztációk megjelenésében, úgymint a betegség bizonyos szakaszában megjelenő iszkémia és

thrombosis kialakulásában. A koszorúér keringésben megfigyelt csökkent endothelium-dependens vazodilatáció mind a coronaria rendszer atherosclerosisával [5], mind a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal [6] összefüggést mutat és a rizikó-csökkentő kezelési formákkal ezen vazomotor jellemző javulása érhető el [7]. Így tehát ez előbbi eredmények fényében az endothel funkciót a érrendszer állapotának tökéletes barométerének gondolták [8], amellyel képesek lehetünk felbecsülni a kardiovaszkuláris kockázatot is. A régóta feltételezett patofiziológiai kapcsolatot a koszorúér endothel diszfunkció és a kardiovaszkuláris események között egymástól függetlenül, közel azonos időben, először Suwaidi et al [9] és Schachinger et al. [10] írta le.

Az endothel funkció több, különböző módszerrel vizsgálható: (1) az érfal morfológiai és mechanikai karaktereinek mérése (pl.: intima media vastagság, compliance, distensibilitás, remodelling indexek) ; (2) solubilis endothelialis markerek szintjének meghatározása (von Willebrandt faktor, plasminogen activator, inhibitor complex thrombomodulin adhéziós molekulák és NO); és (3) az értónus endothelium-dependens szabályozásának mérése. [11]

A vazomotorium invazív mérési technikái (úm. a kvantitatív coronarographia során történő provokáció, valamint az invazív nyomásméréssel kiegészített pletysmográfias vizsgálatok) az endothelium dependens vazodilatáció diagnosztikai standardjait jelentik. Azonban a beteget nem terhelhetjük olyan sűrűn ezekkel a vizsgálatokkal, amennyire a klinikai felhasználáshoz ill. a nagy betegszámú vizsgálatokhoz szükséges lenne. Így vált széles körben elfogadott non- invazív eljárássá az artéria brachialis flow-mediált vazodilatációjának (FMD) nagyfelbontású ultrahanggal való megfigyelése, mint az endothel funkció meghatározásának módszere. [12-15]

Mind a perifériás, mind a koszorúér endothel diszfunkció kifejlődéséért számos rizikófaktor tehető felelőssé: familiáris hypercholesterinaemia [16, 17] dohányzás [18, 19], diabetes mellitus [20, 21] ill. homocysteinaemia. [22, 23]. A coronaria endothel funkció és az elérhető perifériás artéria (pl. brachiális) endothel funkciója között összefüggést is kimutattak.[24] Összefüggés volt megfigyelhető a brachiális artéria és a koszorúér FMD között a lézió morfológiája [25] és az acetilkolinra adott funkcionális válaszreakció tekintetében [24, 26].

Mindezek mellett azonban ellentétes megfigyelés is van arra vonatkozólag, hogy az endothel funkció non- invazív vizsgálata önmagában adequat diagnosztikai módszer-e

az ischaemiás szívbetegség non- invazív kivizsgálása során. [27] Másrészt pedig számos szerző ment tovább és találta meg az FMD vizsgálatot, mint egy mindenható Szent Grált, amely az orvosi értelemben vett jövőbe lát és képes a kardiovaszkuláris betegségek előjelzésére. A mindennapi klinikai rutin számára a prognosztikai jelként való értelmezése nagyon hasznos lenne, azonban jelenleg az eredmények még kevésbé koherensek.

A rendelkezésre álló tudományos megfigyelésekből egyértelmű, hogy az endothel funkció ismerete számos betegség sokféle klinikai megjelenésében nagy fontossággal bírhat.

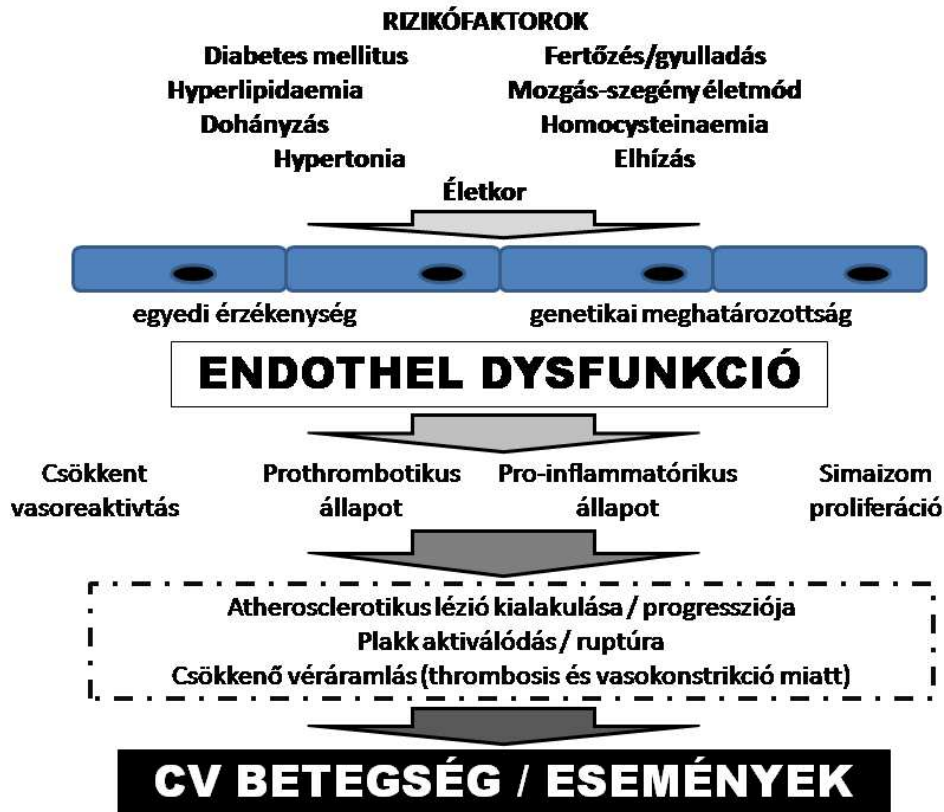
Jelen munka következő fejezeteiben saját vizsgálatainkat bemutatva tekintem át az endothel (disz)funkció lehetséges klinikai relevanciáját, úgymint az aorta szklerózisban játszott indikátor szerepe, diagnosztikai jelentősége mellkasi fájdalom esetén, ill. az ellentmondásos prognosztikai értéke ismert vagy vélt koszorúér-betegség esetén. Ugyancsak érdekesnek és hasznosnak tűnik az endothel funkció vizsgálata nem-kardiológiai, de bizonyítottan kardiovaszkuláris hatásokkal járó állapotok (pl. stressz) esetén, melyek akár (egyéb rizikófaktorok társaságában) prognosztikai jelentőséggel is bírhatnak az akut kardiális események bekövetkeztére.

2.1.1. Az endothel diszfunkció patofiziológiája

Normális véráramlási viszonyok mellett az endothelium a normális vaszkuláris tónus fenntartásáért felel, szabályozza a vér viszkozitását és koagulációs tulajdonságait, valamint kismértékben pro-inflammációs faktorokat is termel. Általában a kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktorai felelősek lehetnek gyulladással járó folyamatok inicializálásáért, melyek a vazodilatátor és antithrombotikus funkciók csökkenésével és a vazokonstriktórt és pro-thrombotikus folyamatokat serkentő anyagok fokozott termelődésével jellemezhetők.

Számos kardiovaszkuláris kockázati tényező (mint a hypercholesterinaemia, hypertonia, dohányzás, kor, hyperglycaemia, atherosclerosis tekintetében pozitív családi anamnézis) esetén sikerült kimutatni az endothelium dependens vazodilatáció csökkenését (súlyos esetben teljes kiesését) felnőttekben és gyerekekben egyaránt [14, 28-30]. Ugyancsak

megfigyelhető az endothel diszfunkció obezitás [31], emelkedett C-reaktív protein szint [32] ill. krónikus szisztémás infekció [33] esetén. Azonban nem a csökkent vazoreaktivitás az egyetlen eltérés a magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknél. Az endothel sejtek egyfajta pro-thrombotikus fenotípust vesznek fel, sejtetve ezen magas kockázatú betegeknél a kardiovaszkuláris események bekövetkeztének emelkedett valószínűségét. [34, 35]. Amennyiben valamilyen patológiás pro-inflammációs stimulus éri, az endothelium leukocytá kemotaktikus faktorok, adhéziót elősegítő molekulák és gyulladáshoz vezető citokinek termelését kezdi meg [36]. A folyamat pontos kiterjedése ill. a különböző mechanizmusok egymásra épülése nem teljesen tisztázott. Az endothel diszfunkció elnevezés elég széles jelentéskörben használva leírja az endothel fenotípusának változását, mely az atherosclerosis kialakulásában és klinikai megjelenésében szerepet játszik [37]. Mindaddig, míg a precíz háttér-mechanizmusok nem ismertek teljesen, az endothel diszfunkció azon pozitív feed-back-kör szereplőjének tekinthető, melyben a gyulladáshoz vezető faktorok által létrehozott monocyták és T-sejt adhézió, a „habossejt” formáció, az extracelluláris mátrix megváltozás, a vaszkuláris simaizomsejt-proliferáció és -migráció az atheroscleroticus plakk kialakulásához vezet. [38, 39]. Ugyancsak fontosnak tűnhet az endothel diszfunkció az érlemeződés késői stádiumaiban ill. szerepet játszhat akut coronaria szindrómában [40]. Az endothel diszfunkció kialakulását ill. annak feltételezett hatásait az atherosclerosis manifesztációira az 1. ábra mutatja.



1. ábra: Az endothel diszfunkció kialakulásának ill. pathofiziológiai szerepének vázlatos ábrázolása

2.1.2. A perifériás endothel funkció mérése

2.1.2.1. Az endothel funkció invazív mérése

Az endothel funkcióra fókuszáló vizsgálatok (főként a kezdeti időszakban) gyakran alkalmaztak invazív metodikát főként a koszorúér endothel funkciójának megismerése céljából. A vizsgálatot koszorúér angiographiához kötve végezték, a kiértékelés kvantitatív angiográfiai módszerrel történt. Az endothel aktivitását kiváltó „tényező” többféle lehetett: a legelterjedtebb valamely specifikus endothelium funkciótól függő vazodilatator ágens (mint pl. acetilkolin, bradykinin, substance P, nitric oxide synthase /NOS/ inhibitorok) intraartériás injekciója volt. Az acetilkolin elsősorban az endothel muscarinerg receptorain keresztül stimulálja a NOS aktivitását, amely az L-arginin metabolizációja során nitrogén-oxidot termel [41]. Az acetylcholinra adott vazodilatator válasz a NOS gátlókkal csak részlegesen eliminálható, mely egyéb, endotheliumtól függő vazodilatatorok (prostacyclin, endothelium-derived hyperpolarizing factor)

párhuzamos felszabadulását jelezi. A szimpatikus rendszer közvetlenül az adrenerg receptorokon keresztül, indirekt módon a megnövekedett miokardiális oxigénigény miatt másodlagosan megnövekedett véráramlásra adott vazodilatátor válaszon keresztül fejt ki hatását. Ez stimulálja a nitrogén-oxid felszabadulást a „shear stress” mediálta endothelialis NOS aktiválással, mely jelenséget nevezhetjük áramláshoz kapcsolt értágulásnak (flow-mediated dilation, FMD) [42-44]. Az endotheliumtól független vazodilatátor ágensek, mint a nitroglycerin és a nitroprusszid-nátrium (melyek a nitrogén-donorként működnek a simaizomsejtek számára) olyan értágulás előidézésére alkalmasak, mely létrejötté során az endothel funkciója nem feltételezett és így akár kontroll stimulusként is szolgálhatnak a klinikai kutatásokban vagy akár a későbbiekben, a klinikumban. Acetilcolin infúzió alkalmazása során normál vagy megőrzött az endothel funkció, amennyiben az epicardialis koszorúér vazodilatációja jön létre. Ugyanakkor endothel diszfunkcióról beszélünk, amikor az epicardialis erek vazokonstriktója jön létre, mivel ilyenkor az acetilkolin közvetlen simaizomra gyakorolt hatása erősebb a dilator effektus által létrehozott, (az endothel diszfunkció miatt) csökkent intenzitású endothel-dependens NO felszabadulásnál [45]. Hasonló jelenség figyelhető meg, amennyiben a „shear stress”-t növelő stimulus jelentkezik (pl. pacemaker működés, fizikai munka, „cold pressor test”, hyperaemia). Csökkent vazodilatátor válasz számos értípus esetén (koszorúér mikrocirculáció, brachiális vagy femoralis artéria) jelentkezik endothel diszfunkció során, míg a vazokonstriktió igen ritkán figyelhető meg [46-49].

2.1.2.2. Endothel funkció non-invazív mérése

A szívkatéteres vizsgálat során végzett koszorúér angiográfia nyilvánvaló korlátai vezettek a non-invazív vizsgálati módszerek kifejlesztéséhez. Utóbbi időben a Doppler echokardiográfia, a pozitron emissziós tomográfia (PET) [50], coronaria computer tomográfia (CT) és a mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) vált kiemeltté a koszorúér vaszkulátúra vizsgálatában. A koszorúér endothel funkció mellett a perifériás erek vazomotor jellemzőiből is következtethetünk az endothel tevékenységére, és ez a megközelítés a metodikában is jelentős változást hozott. Az elmúlt évtizedben a non-invazív technika utat talált a flow-mediálta vazodilatáció, mint endothelium dependens

vazoreguláció vizsgálatához, ami így az arteria brachialis átmeneti leszorítása után ultrahanggal mérhető [12-15]. A megfelelő időtartamú érlezárás után bekövetkező hyperaemia az endothelium nitrogén-oxid kibocsátását emeli, amelyet vazodilatáció követ. Ez a folyamat jól monitorozható és a vazomotor funkciót leíró indexként határozható meg [51]. Ugyancsak hasonló módszerrel, de occlusio nélkül, nitrát adása mellett lehetséges az endotheltől független (nem-endothelium dependens) vazodilatáció vizsgálata.

A módszert a 4.1. fejezetben részletesen ismertetjük, alapelve az arteria brachialis vazodilatációjának mérése ultrahang készülék segítségével (áramlás- és/vagy diameter-változás), vérnyomásmérő mandzsettája által okozott okklúziót követő hyperaemia során. Az endothel-independens vazodilatáció vizsgálata nitroglycerin adása után végzett ultrahangos vizsgálatokkal valósítható meg. A kezdetektől fogva a flow-mediált vazodilatáció ultrahangos mérése biztató, klinikailag jelentős, non-invazív módszerként vált ismertté, melynek segítségével képesek lehetünk a biológiai alapú vizsgálati stratégia klinikumba való integrálására.

Megemlítendő a non-invazív véráramlási vizsgálati módszer még a vénás occlusio pletysmographia, mely ugyan már 100 éves múltra tekint vissza, az első perifériás endothel funkció vizsgálatok alkalmazott módszere volt. [46, 49, 52]

Egyéb non-invazív technikák az utóbbi időben kerültek bevezetésre, azonban klinikai alkalmazhatóságuk jelenleg még nem tisztázott. Ilyen a perifériás artériás tonometria, amely az NO biohasznosulásától és az endothel funkciótól függő módszer és egy közelmúltban publikált közleményben alkalmasnak látszott a magas kardiovaszkuláris kockázatú egyének kiszűrésére [53].

Több biokémiai vizsgálat is történt az endothel funkcióval összefüggést mutató ágensek meghatározására. Az egyik ilyen vegyület az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA), mely az eNOS endogén inhibitora és szérumszintje szignifikáns, bár nem túl erőteljes inverz összefüggést mutat az FMD-vel [54]. Kardiovaszkuláris események előrejelzésében prognosztikai értéke vitatott [55, 56].

2.2. Az endothel funkció összefüggése az aorta billentyű szklerotikus elváltozásával

A korai atherosclerosis testszerte számos artéria endotheliumát érinti. Jelenlegi ismereteink szerint a vaszkuláris funkciózavarok az atherosclerosis korai eseményeinek tarthatóak.[24] Az érsérüléssel társult vaszkuláris funkciózavar úgy tekinthető, mint az atherosclerosis klinikai manifesztációjának elindítója.[57] Általános vélekedés, hogy az endothel diszfunkció fontos tényező az atherosclerosis, a hipertonia és a szívelégtelenség kifejlődésében ill. progressziójában. Az atherosclerosis rizikófaktorai [58, 59] és az atherosclerosis klinikai manifesztációiként megjelenő betegségek [60] független összefüggést mutatnak az aorta billentyű szklerózisával (AVS), ami így felfogható egy, az aorta billentyűt érintő atherosclerosis-szerű folyamat reprezentánsaként [61]. A 65 éven felüli korosztály 21-26%-át érinti olyan (főként degeneratív) aorta billentyű betegség, melynél nem áll fenn a bal kamra kiáramlás jelentős mértékű obstrukciója [59, 62]. Úgy tűnik etiológiáját tekintve hasonlóságot mutat a mitralis anulus calcifikációjával (MAC), mely a korábbi megfigyelések szerint szoros kapcsolatban áll az érrendszer atheroscleroticus folyamataival, ideértve az ischaemiás szívbetegséget (ISZB) is. [63, 64]

A brachiális artéria ultrahang vizsgálata alapállapotban és a reaktív hyperaemia alatt széles körben használt eljárás az endothelium-dependens vazodilatáció kvantitatív meghatározásához [65]. A csökkent endothelium-dependens vazomotor funkció diffúz folyamat, mely a vérerek abnormális regulációját és a normál endothel esetén meglévő számos atheroprotektív hatás elvesztését jelenti [66]. A csökkent perifériás endothel funkció a jövőbeli emelkedett kardiovaszkuláris rizikó előjele lehet [67].

Az előzetes kísérleti és klinikai vizsgálatok azt sugallják, hogy az AVS az atheroscleroticus folyamat egyik manifesztációja [68]. A szisztémás endothel diszfunkció az atherosclerosis folyamatának korai jele és a brachiális artéria ultrahangos vizsgálatával jól megítélhető.

Az alábbi vizsgálat hipotesise, hogy az AVS összefüggésbe hozható a szisztémás (perifériás) endothel diszfunkcióval. Ezért az AVS és az atherosclerosis szisztémás endothel érintettségét vizsgáltuk ismert (bizonyított kardiális esemény, korábbi coronarographia, intervenció, revaszkularizáció) vagy az előzetes vizsgálatok eredményei alapján nagy valószínűséggel véleményezett ISZB-vel érkező betegeknél.

2.3. Az endothel funkció, mint az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájának része

A disszertációban ismertetett kutatás során az ultrahanggal vizsgált FMD diagnosztikai értékét próbáljuk meghatározni egy nagy betegszámú megfigyelésünk alapján. Következtetéseink szükségességét csak növeli, hogy a kérdésben meglehetősen ellentmondásos adatok is napvilágot láttak. Az irodalomban eddig fellelhető több vizsgálatban találták az endothel funkciót fontosnak az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában.

Endothel diszfunkció definíció szerint az endothelium funkcionális kapacitásának/reakcióképességének a csökkenése, mely a vazomotorium zavarával, abnormális coagulációs-fibrinolytikus folyamatokkal, megváltozott lokális immunológiai jellemzőkkel ill. megnövekedett vaszkuláris proliferációval jár [16] és fontos szerepet játszik a perifériás artériák és a koszorúerek atheroscleroticus folyamatainak pathogenezisében [69-73]. Az endothelium inadequat válaszreakciói mechanikai ill. pharmacológiai stimulusokra az atherosclerosis kifejlődésének korai, funkcionális mechanizmusát jelentik. Az endothel funkció az artéria brachiális nagy képfelbontású ultrahanggal történő vizsgálatával ítéhető meg [14], és koszorúér-betegség non-invazív vizsgálati módszereként vonult be az „orvosi köztudatba”. Mindezek ellenére a rendelkezésre álló bizonyíték igencsak bizonytalan és az egymásnak ellentmondó eredmények [25, 74-80], a kis esetszámú [25, 75-77], az erősen szelektált betegpopulációk [76, 77], valamint a másodlagos ISZB markerek használata (mint pl. a terheléses echokardiográfia [78] ill. a miokardium perfúzió izotópos detektálása [79, 80]) még ködösebbé teszik a képet.

Az alább ismertetendő prospektív vizsgálat célja az volt, hogy megítéljük a non-invazív módon, ultrahanggal mért perifériás vaszkuláris reaktivitás lehetséges diagnosztikai szerepét mellkasi fájdalommal (atípusos vagy típusos angina pectoris) rendelkező, de korábban miokardiális infarktuson és/vagy revaszkularizációs kezelésen át nem esett betegeknél.

2.4. Az endothel funkció potenciális szerepe a kardiovaszkuláris események előrejelzésében

Az endothel funkció ill. annak eltéréseinek diagnosztikus eszközként való használata mellett (bármennyire szerteágazóak is az adatok) elemi igény merült fel a koszorúér-betegség prognózisának megítélésében nyújtható segítség kimutatására. Amennyiben egy nem-invazív, nagy gyakorlatot nem igénylő vizsgálattal meg lehetne jósolni a kardiovaszkuláris eseményeket, akkor tökéletes szűrővizsgálati módszer állna rendelkezésünkre az adekvát prevenció szükségességének megállapítására.

A korai vizsgálatok során több szerző számolt be arról, hogy az endothel diszfunkció a kardiovaszkuláris események használható előrejelző-rendszere lehet.

Experimentális és klinikai megfigyelések szólnak amellet, hogy az endothelium-dependens vazodilatációval leírható vaszkuláris reakciókészség mind a perifériás, mind a koszorúér atheroscleroticus folyamatainak pathogenesisében fontos szerepet játszik [69-73]. Az irodalomban fellelhető klinikai adat arra vonatkozóan, hogy a koszorúér endothel diszfunkciója (azt az epicardialis koszorúerek quantitative coronarographiája során acetilkolin kiváltotta vazomotor válaszaként mérve) prediktora lehet mind „puha” (pl. coronaria revascularizáció), mind „kemény” klinikai végpontoknak (pl. halál, miokardiális infarktus) olyan szelektált betegpopulációkban mint az enyhe koszorúér-betegséggel [9, 10], valamint normál koszorúerekkel rendelkezőknél [81]. Mindazonáltal ez a prognosztikai érték igencsak alacsony nem-szelektált, diagnosztikai koszorúér-festésre kerülő betegeknek [82]. Ráadásul a koszorúér endothel funkciójának vizsgálatát jelentősen korlátozza az invazív diagnosztikus teszt költsége és kockázata, melyet az intracoronariás gyógyszeradagolás jelent. Éppen ezért, ugyancsak megfontolandó az endothel funkciós vizsgálatok elvégzése jobban elérhető érszakaszon (pl. brachiális artéria) akár vénás pletysmographiával [52], akár nagyfelbontású ultrahanggal [14, 83-85]. A koszorúér-keringéshez hasonlóan a brachialis artéria vazomotor funkciói is romlanak több régebb óta ismert ill. újonnan felismert kockázati tényező fennállásakor [24, 28]. A brachiális artéria ultrahang vizsgálattal megfigyelt endothel diszfunkció és a rossz kardiovaszkuláris prognózis közötti kapcsolatot erősítő adatok azonban erősen korlátozott számban állnak rendelkezésünkre valamint gyakran ellentmondásosak. Legfőképpen a kis mintaszám [83, 86, 87] ill. a kardiovaszkuláris események (főként kis esetszámú csoportban vizsgálva) alacsony száma [9, 28], valamint az olyan könnyen vizsgálható, megalapozott klinikai és prognosztikai értékű

echokardiográfiás paraméterekkel való összehasonlítás hiánya, mint az ejekciós frakció (EF) [88] vagy a bal kamrai tömeg-index (left ventricular mass index (LVMI)) [52] kifejezetten kedvezőtlenül határolja be az adatok használhatóságát, szűkítve a belőlük levonható klinikai következtetések sorát. Fathi és munkatársai megmutatták, hogy olyan betegeknél, akiknél magas a kardiovaszkuláris események előfordulásának kockázata, a súlyosabb csökkenés a flow-mediálta vazodilatációval mérhető érfunkcióban magasabb kardiális morbiditással és mortalitással jár együtt, amennyiben normális vagy enyhén károsodott endothel funkcióval rendelkező betegekkel hasonlítjuk össze. Mindemellet a mortalitásnak inkább független prediktora az IMT vagy a bal kamrai izomtömeg, mint az FMD [88]. Mindezek alapján az FMD vizsgálat klinikai jelentősége mindaddig nem nevezhető kiemelkedőnek, amíg könnyebben elvégezhető klinikai és képalkotó vizsgálati eredmények állnak rendelkezésünkre, legalábbis azoknál a betegeknél, akiknél stabil angina pectoris diagnózisa írja le a klinikai képet. A közelmúltban Frick és mtsai megállapították, hogy egy, mellkasi fájdalom miatt kórházi kezelésre felvett nagy betegcsoport esetén az FMD nem volt prediktív a hosszútávú kardiovaszkuláris eseményeket tekintve [89]. Így ezen non-invazív diagnosztikai módszer prognosztikai értéke ezentúl is kétséges maradt az ischaemiás szívbetegekkel bíró emberekben.

2.5. Pszichológiai faktorok ill. a hipnózisra való fogékonyság összefüggése a pszichés stresszhelyzetet követően kialakuló kardiovaszkuláris reakciókkal

Bár a flow mediálta vazodilatáció segítségével echokardiográfiával meghatározott endothelium (dys)funkció diagnosztikai és prognosztikai szerepe kifejezetten ígéretesnek tűnt, a klinikai rutin vizsgálatok között - mint non-invazív és megbízható diagnosztikai/prognosztikai teszt az ISZB-s betegek ellátása során - mégsem szerepelhet a koherens, kedvező, gyakorlati bizonyítékok hiányában. Másrészt viszont vitathatatlan, hogy a vazomotor funkció (ill. annak romlása) számos klinikai/biológiai helyzetben fontos szerepet játszik. A mentális status és a kardiovaszkuláris alapfunkciók és/vagy reaktivitás közötti összefüggés nagyon régi megfigyelés már. Azt, hogy a felfokozott pszichés/emócionális státusz magas myocardiális infarktus incidenciát hordoz magában már a 90-es évek közepén leírták [90-92]. A kardiovaszkuláris események kialakulásában a érrendszer csökkent reaktivitási képessége a közeli

környezetre jelentős hatással van. Klinikai vizsgálatunkban, az egyik legstabilabb személyiségi tulajdonság, a hipnózisra való hajlam és a vazomotor funkció összefüggését kutattuk stresszhelyzetben.

A semleges hipnózis (amely olyan hipnotikus állapot, mely során nincs szuggesztió) széleskörben használt eljárás a klasszikus relaxációs állapot elérésére [93]. Ezt a témát gyakran vizsgálták és több autonóm [94-99] és szomatomotor összefüggést írtak le [100-103]. Hipnotizált alanyok közvetített specifikus szuggesztiók alkalmasak különleges kognitív-érzelmi élmények kialakítására, melyek jellemzői fiziológias határon belül vannak.

Sőt, a hipnotikus szuggesztióval az alany önmaga által létrehozott [95, 104, 105] vagy irányított érzelme az autonóm aktivitás ill. az elektroencephalographia olyan változásaival járnak, melyek nem figyelhetőek meg éber állapotban lévő hipnotizálható alanyokban. Megfigyelték, hogy az éber, hipnózisra fogékony alany képes ellensúlyozni a kellemetlen élmények szívre, légzésre ill. bőrre gyakorolt hatását [106], az átlagpopulációtól eltérő módon reagál a respiratórikus és kardiovaszkuláris paramétereket tekintve az analgéziát közvetítő hipnózisra ill. a kognitív terhelésre [107]. A hipnotizáltak viszont nem képesek csökkenteni a hasonló stimulus által kiváltott autonóm idegrendszeri választ és sztereotíp, a hipnotizőr speciális kérésének megfelelő válaszra kényszerülnek még akkor is, ha képesek egyensúlyt teremteni a hipnotikus relaxáció ill. a hipnotikusan indukálható, szuggesztió-dependens stressz között. [108]. Egészségesekben a perifériás vaszkuláris endothel funkció átmeneti csökkenését találták akut mentális stressz alatt [109]. A stresszhez kapcsolható FMD romlás talán az endogén catecholaminok ill. az endothelin-1 akut felhalmozódása [109-111] által jön létre és jelentősen csökken éber, hipnózisra erősen fogékony egyéneknél nem-hipnotizálhatóakkal összehasonlítva. Újabb vizsgálatokban azonban felmerült az eNOS-t kódoló gén promoter régiójának polimorfizmusa, melynek jelentősége ezidáig nem tisztázott.[112]

3. AZ ÉRTEKEZÉS CÉLKITŰZÉSEI

Jelen munka alapvető célkitűzése az endothel funkció non-invazív mérésének beillesztése a klinikumba. Az alábbiakban szereplő vizsgálatok (és a hozzájuk kapcsolható klinikai betegvizsgálat, adatgyűjtés) elvégzése során több, mint 700 perifériás endothel funkció meghatározás történt non-invazív, echokardiográfián alapuló módszerrel, így alkalmunk nyílt a metódus előnyeinek és korlátainak megismerése mellett a technika tökéletes elsajátítására. Bár látjuk, hogy kevés tapasztalattal rendelkező vizsgálok kezében nehezen reprodukálható, nagy gyakorlat, kellő jártasság esetén ez azonban kevés problémát okoz.

Vizsgálatainkkal kerestük az összefüggést bizonyos kardiovaszkuláris állapotok, rizikó faktorok, betegségek ill. az endothel funkció között, hogy annak klinikai alkalmazhatóságát megismerhessük. Ugyancsak több klinikai kísérletet folytattunk az endothel funkció szerepét illetően némely inger (mentális stressz, fájdalom, akkupunktúra) 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. Az endothel funkció és az aorta szklerózis vizsgálata ischaemiás szívbetegség szempontjából magas kockázatú betegcsoportban.
2. Az eddigi megfigyelések alapján nem egyértelmű a non-invazív endothel funkció helye a koszorúér diagnosztikában. Célül tűztük ki, hogy meghatározzuk saját megfigyeléseink alapján az endothel funkció diagnosztikus értékét.
3. Az atherosclerosis progresszív jellegére tekintettel vizsgáljuk az echokardiográfiával mért FMD alkalmazását a kardiovaszkuláris események előrejelzésében, meghatározva így annak prognosztikai jelentőségét.
4. Vizsgáljuk, hogy a mentális/emócionális stressz-helyzet különböző vazomotorium változással jár-e eltérő hipnotizálhatósággal rendelkező alanyoknál.

4. MÓDSZEREK

4.1. Az endothel funkció és az aorta szklerózis összefüggésének tanulmányozása során használt módszerek

4.1.1. A vizsgálatban résztvevő betegek

Vizsgálati populáció: A vizsgálatba 102 beteg került bevonásra (76 férfi és 26 nő; életkoruk középértéke $63,5 \pm 9,7$ év), akik anamnézisében ISZB szerepelt ill. az előzetes orvosi adatok alapján nagy valószínűséggel koszorúér-betegségben szenvedtek. Ezen betegek (panaszaik, kórtörténeti előzményeik, rizikó besorolásuk alapján) gyógyszeres terheléses echokardiográfiára érkeztek a kórházunkba és a pozitív eredményt követően elektív coronaria angiographiára lettek előjegyezve. Hetvenkét beteg stabil angina pectoris klinikai képét mutatta, 35 betegnek volt korábban miokardiális infarktusa és huszonkilencen estek már át megelőzően koszorúér revascularizációs beavatkozáson (13 percutan coronaria intervenció (PCI), 16 aorto-coronariás bypass graft műtét (CABG)). A kardiovaszkuláris rizikófaktorok identifikálására fókuszáló kórtörténet felvételét követően minden beteg 15 napon belül, különböző sorrendben átesett a következő vizsgálatokon: 1) teljes, részletes transztorakális echokardiográfia (TTE), 2) stressz echokardiográfia, 3) endothelium funkció vizsgálat, 4) coronaria angiográfia. Minden vizsgálatot az egyéb kardiológiai vizsgálatok eredményeit nem ismerő, tapasztalt orvos értékelt.

Azok a betegek, akiknek aorta stenosisuk (a billentyű síkjában mért maximális áramlási sebesség > 2.5 m/sec), reumás billentyűbetegségük, műbillentyűjük, bicuspidalis aorta billentyűjük, veleszületett szívbetegségük, infekatív endocarditisük, hypertrophiás obstruktív cardiomyopathiájuk volt, valamint akik krónikus vesepótló kezelést kaptak, nem vehettek részt a vizsgálatban.

A rossz echokardiográfiás vizsgálhatóság (ún. echo-ablak) miatt két beteget kellett kizárnunk a vizsgálatból, valamint nem szerepelhettek akut coronaria szindrómás betegek sem jelen populációban. A kórházi, helyi Etikai Bizottság a vizsgálat protokollját elfogadta, a betegek a bevonás előtt tájékozott beleegyezésüket adták minden esetben.

Kockázati tényezők. Vizsgálatunkban a következő kardiális rizikó faktorokat elemeztük: kor, nem, ISZB a családi anamnézisben, jelentős cukorbetegség, hypertonia, hypercholesterinaemia, dohányzási szokások. Jelentős cukorbetegségnek tekintettük, az olyan hyperglycaemiát, mely miatt korábban vagy a vizsgálat idején gyógyszeres kezelésre volt szükség. Hypertoniaként definiáltuk az emelkedett szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomást ($\geq 140/90$ Hgmm) vagy a jelenleg is fennálló antihypertenzív gyógyszeres kezelést az aktuális vérnyomás érték figyelembe vétele nélkül. Hypercholesterinaemia esetén magas szérum koleszterin-szint (≥ 200 mg/dl = 5,2 mmol/l) vagy jelenleg is fennálló vérzsírcsökkentő kezelés volt a definíció alapja. Dohányosnak csak az aktív dohányosokat tekintettük.

4.1.2. Alkalmazott módszerek

Transztorakális echokardiográfia. Részletes, teljes TTE minden betegnél készült, a vizsgálathoz kereskedelmi forgalomban kapható echokardiográfias készülékeket használtunk (Acuson Sequoia C256, Mountain View, California; Hewlett-Packard SONOS 5500, Andover, Massachusetts). TTE során AVS diagnózis született, ha az aorta billentyű vitorlájának megvastagodását ill. fokális echogenitás-fokozódást találtuk, amelyek nem jártak a billentyű mozgásának beszűkülésével ill. a billentyű felett mért sebesség ≤ 2.5 m/s volt, ahogy az Stewart [59] ill. Otto [60] munkáiban is kritériumként szerepelt. A MAC megítélésekor Adler és munkatársai [113] meghatározását vettük alapul, ahol is parasternalis hosszmetsetben, csúcsi négyüregi metsetben ill. parasternalis rövidtengelyi metsetben intenzív echoárnyékot adó képlet látszott az atrioventricularis sulcus és a poszterior mitrális billentyű kapcsolódási vonalának megfelelő lokalizációban.

Az összes szívultrahangos vizsgálatot digitálisan DICOM formátumban vagy super-VHS videokazettát rögzítettük és az értékelését az esetlegesen már meglévő coronarographia eredményét nem ismerő echokardiográfias szakember végezte. A transaorticus áramlás csúcssebességet (három mérés átlaga) folyamatos hullámú Doppler technikával mértük a TTE vizsgálat során [114]. Az aorta billentyű TTE során megfigyelt elégtelensége is minden esetben regisztrálásra került [115].

Terheléses echokardiográfia: A terheléses echokardiográfias vizsgálatot dipiridamol 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 [116]. A felvételek digitális rögzítése a kereskedelmi forgalomban szabadon kapható képkezelő és rögzítő rendszerrel történt. A vizsgálat során minden standard echokardiográfias nézőpontból történt felvétel, amennyiben erre lehetőség volt. A bal kamra (BK) falrészleteinek felosztásánál az Amerikai Echokardiográfiai Társaság akkori ajánlásában szereplő, ún. 16 szegmenses modellt vettük alapul [117]. Szegmentális falmozgás-zavar súlyosságát a következőképpen kategorizáltuk: normál falmozgás = 1; hypokinetikus falmozgás = 2; akinetikus falmozgás = 3; és dyskinézis = 4. Azok a bal kamrai szegmensek, amelyek nem voltak jól megítélhetőek, nem kerültek be a pontrendszerbe beszámításra. A terheléses echokardiográfia eredményét pozitívnak tekintettük, ha legalább egy BK szegmens kontrakciója egy vagy több kategóriát romlott a terhelés csúcán. A „wall motion score index” (WMSI) az összes látható szegmensre adott pont ill. a vizsgálható bal kamrai szegmensek számának hányadosaként definiálható. Két összetartozó EKG elvezetésben a J pont után 0,08 másodperccel mért ST szakasz 1 mm-nél nagyobb depresszióját a vizsgálatot végző orvos pozitív terheléses electrocardiogramnak (EKG) tekintette.

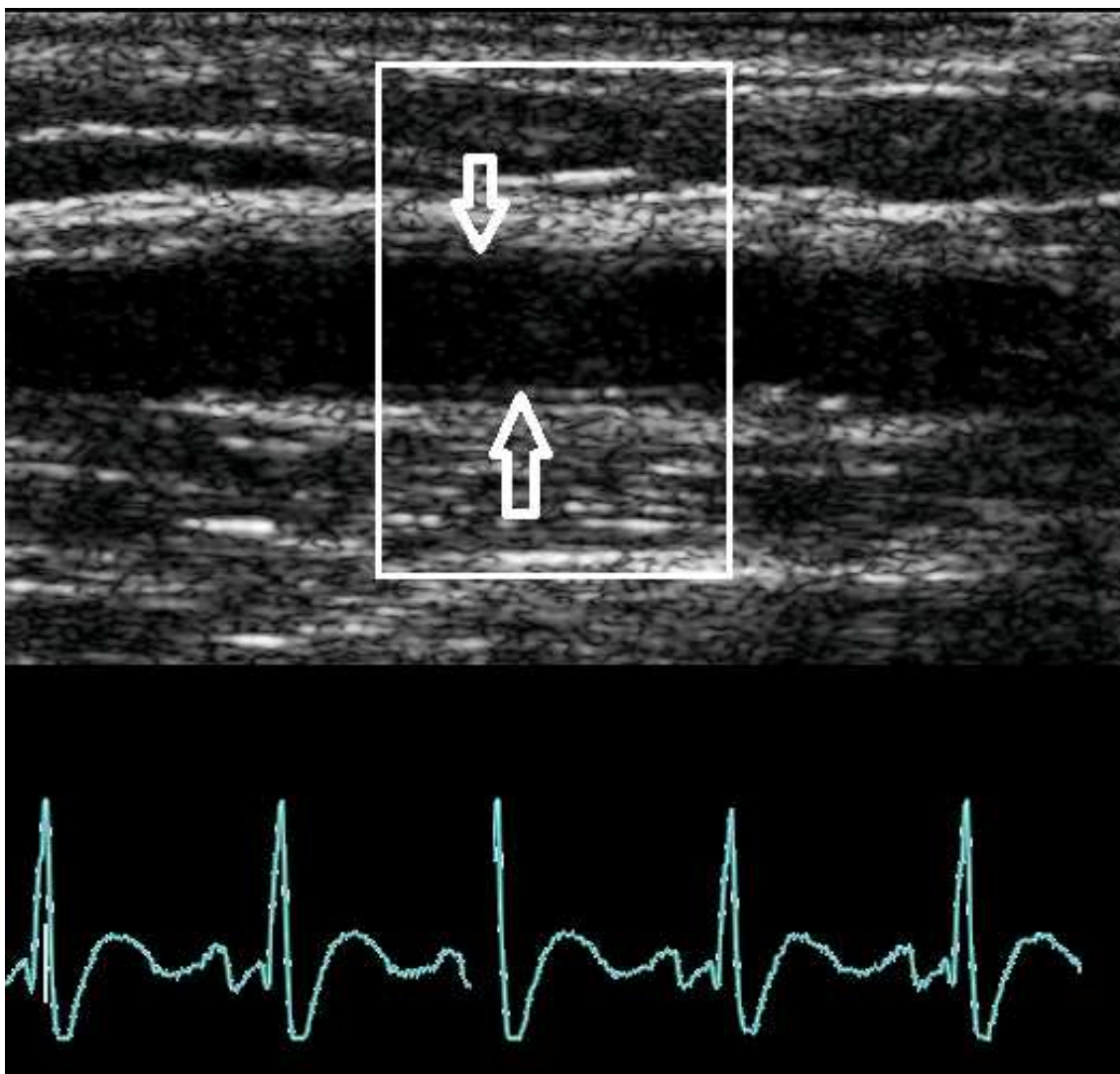
Laboratóriumunkban az intra- és interobserver variabilitás alacsony (<10%), ahogy ezt egy korábbi munkánkban már bemutattuk. [118]

Endothel funkció vizsgálata. A vizsgálat alanyai a vizsgálat előtt minimum 4 órával nem étkeztek, ami megfelel a korábban már leírt standard eljárásnak [78]. 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 13 MHz-es vaszkuláris transducert használva, a felvételeket digitálisan rögzítettük az echokardiográfias készülék memóriájában. Minden vizsgálatban az artéria brachiális 2D ultrahangos vizsgálata ill. a felvételek rögzítése nyugalmi helyzetben, reaktív hyperaemia alatt ill. ismételt nyugalmi periódust követően sublingualis nitrát adása után is megtörtént. A domináns kar brachialis 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 ultrahang felvétele a 2. ábrán látható.) A brachialis artéria átmérőjét mindig egy előre meghatározott anatómiai markertől (pl. bifurcatio) meghatározott, azonos pozícióban mértük. A méréseket az elülső és hátulsó „m” vonalak között, végdiasztolében végeztük, melyet a párhuzamosan regisztrált EKG görbe R hulláma reprezentált. Három szívciklus során végzett mérések átlaga adta a végső eredményt. Az alapállapot méréseket követően egy kereskedelemben kapható, mindennapi kórházi feladatok során használt higanyos vérnyomásmérő mandzsettáját 250 Hgmm-es nyomásra fűjtük fel, melyet 4,5 percig fenntartottunk. Korábbi megfigyelések szerint a maximális ér dilatáció ill. áramlás-növekedés a 4,5 perces occlusiot követően hyperaemia során következik be, a hosszabb occlusio nem jelent kifejezettebb választ [51]. A rövidebb occlusiós idő kisebb intenzitású stimulust jelent és ilyenkor 1 perccel a mandzsetta leengedése után már nem észlelhető a tartós vazodilatáció. Az artéria átmérőjét 1 perccel a mandzsetta leengedése után kezdtük el mérni. Tíz perces nyugalmi szakaszt követően, alapállapotban ismételt mérést végeztük, majd 0,3 mg sublingualis nitrát (glyceryl trinitrate [Trinitrina, Pharmacia, Peapark, New Jersey]) adása után 3 perccel ismételt mérések és regisztráció történt.

Az endothelium-dependens, post-ischaemiás FMD értékét a hyperaemia után 60 másodperccel mért maximalis brachiális artéria diaméternek az alapállapotban mért brachiális artéria átmérőhöz való aránya fejezte ki százalékos formában (%FMD).

Az endotheliumtól nem függő (endothelium-independens) nitrát mediálta vazodilatáció a sublingualis nitrát adása után 3 perccel mért maximalis brachiális artéria diaméter és az azt megelőző alapállapot (nyugalmi) diaméter százalékos hányadosa. Ezen vizsgálatnál a laborunkban mért intra- és interobserver variabilitás 2,5% és 2,0% [78].



2. ábra Az a. brachialis 2D ultrahang felvételén jól megfigyelhető az intima (fehér nyilakkal jelölve), a media és az adventitia. A fehér négyszög által körülhatárolt terület kitűnően alkalmas a diameter mérések elvégzésére.

Coronaria angiográfia. A coronaria angiográfia során standard technikákat alkalmaztunk. Legalább 5 nézetből készítettünk felvételeket a bal koszorúér rendszerről és legalább két orthogonális metszetet alkalmaztunk a jobb koszorúér vizsgálatánál. A coronarographiás vizsgálatokat ill. azok értékelését tapasztalt intervenciós kardiológusok végezték, akik előtt ismeretlen volt a non-invazív tesztek eredménye. A százalékos diameter szűkületet kvantitatív koszorúér angiográfia során automata

határvonal érzékelésre („automatic edge-detection”) alkalmas rendszer segítségével végeztük (Mipron, Kontron, Germany). Ezen típusú méréseknél laboratóriumunkban az intra- és interobserver variabilitás 7% és 6%-nak adódott korábbi munkáink során [119]. Szignifikáns szűkülettel rendelkezett az a koszorúér, amelyik átmérője >50%-os csökkenést mutatott a pre-stenotikus, ép érszakaszhoz viszonyítva. Minden betegnél a coronarographia alapján Duke score-t számoltunk a korábban publikált módszer alapján [120]. A Duke score egy prognosztikai szempontból is validált pontrendszer, mely a koszorúér-betegség kiterjedését és súlyosságát írja le 0-tól 100-ig terjedő skálán, a nem-jelentős szűkülettől a súlyos bal közös törzs szűkületig. Figyelembe veszi az érintett nagy epicardialis erek számát, a szűkület(ek) elhelyezkedését és fokát. Fontosnak tartom megjegyezni, hogy az ismertetésre kerülő vizsgálat idején nem állt még rendelkezésünkre a pontosabb és egységesebb megítélést mutató Syntax score-rendszer.

Statisztikai analízis. Az adatokat Excel táblázatban rögzítettük, mely a további adatfeldolgozás során adatbázisként működött. A vizsgált paramétereket statisztikai szoftver segítségével elemeztük (SPSS version 10.0 /SPSS, Inc., Chicago, Illinois/). A folyamatos változókat a középérték \pm standard deviáció (SD) formában adtuk meg. Ahol lehetett, 95% fiducia intervallumot is feltüntettük. A folyamatos változók analízise során Student *t* tesztet használtunk. Diszkrét, kétváltozós értékeket chi-négyzet tesztel hasonlítottunk össze. Többváltozós logisztikus regresszió analízissel becsültük meg a FMD és AVS közötti kapcsolatot és vizsgáltuk a lehetséges hatást gyakorló faktorokat, mint pl. a nem, kor, hypertonia, diabetes mellitus vagy hypercholesterinaemia ill. a dohányzás fennállása. Minden statisztikai számításban $p < 0,05$ szintet tekintettük statisztikailag jelentősnek.

4.2. A perifériás endothel funkció diagnosztikus értékének meghatározása során vizsgált betegpopuláció és használt módszerek leírása

4.2.1. Betegek

Prospektív klinikai vizsgálatunkba 1998. és 2003. között 198 beteget vontunk be (átlag életkor: 59 ± 9 év, 78 nő).

Beválasztási kritériumok: (1) típusos vagy atípusos mellkasi fájdalom szindróma; (2) coronarographia egy héten belül; (3) nem áll nitrát kezelés alatt az endothel funkciós vizsgálat idején. Kizárási kritériumok: (1) cardiomyopathia vagy súlyos billentyű betegség; (2) miokardiális infarktus vagy műtéti és/vagy percután, katéteres revaszkularizáció az anamnézisben; (3) a beleegyező nyilatkozat visszautasítása.

A betegeket a vizsgálatához az ilyenkor szokásos standard eljárás szerint készítettük elő [51]: éhgyomorrra érkeztek, a vizsgálat reggelén nem fogyasztottak kávé vagy alkoholt és nem dohányoztak és amennyiben nitrát kezeléson voltak, azt ki kellett hagyniuk. A betegek fizikai munkát/sportot nem végeztek az endothel funkciós teszt lebonyolítása előtti 12 órában.

Jelen vizsgálatban rizikófaktoroként szerepelt a kor, a nem, az ISZB-vel terhelt családi anamnézis, a diabetes mellitus, a hypertonia, a hypercholesterinaemia ill. a dohányzás. A diabetes mellitust diétás és/vagy gyógyszeres kezelést szükségessé tevő hyperglycaemiaként határoztuk meg. Hypertoniát jelentett, amennyiben akár szisztolés, akár a diasztolés vérnyomás meghaladta a normál értéket (140/90 Hgmm) vagy a beteg jelenleg is antihypertenzív kezelés alatt áll. Hypercholesterinaemiaként vettük figyelembe a 200 mg/dl-t (5.18 mmol/l) meghaladó serum total koleszterin szintet, vagy ha a beteg vérzsírcsökkentő kezelést kapott. Dohányzásként értékeltük, ha a beteg az elmúlt 12 hónapban aktív dohányos volt. A betegpopuláció jellemzői illetve a vizsgálat idejében éppen alkalmazott gyógyszeres terápia az 1. táblázatban került összefoglalásra. A vizsgálati protokolt az intézeti etikai bizottság elfogadta.

n=198	
Kor (év)	59 ± 9
Nem (nő)	78
Súly (kg)	75.8 ± 12.2
Magasság (cm)	168 ± 7
BMI	27.3 ± 4.3
Hypertonia	93
Dohányzás	63
Diabetes mellitus	32
Hyperlipidaemia	98
Családi anamnézis (ISZB)	140
Ca-antagonista	137
Béta blokkoló	102
ACEI	144
ARB	15
acetylszalicilsav	164
ticlopidin	31
Statin	57
Inzulin	5
Oralis antidiabetikum	11

1. táblázat: A vizsgálati betegcsoport klinikai jellemzői ill. a vizsgálat idején alkalmazott gyógyszeres kezelés

4.2.2.. Módszerek

A brachialis artéria vizsgálata: endothel funkció

A vizsgálat menete megegyezik a 4.1. fejezetben ismertetett eljárással.

Coronarographia

A vizsgálatot a 4.1. fejezetben részletezett módszerek szerint végeztük el.

4.3. A szisztémás endothelium diszfunkció prognosztikai értékének meghatározása

Klinikai vizsgálatot terveztünk és végeztünk azon célból, hogy megismerjük az ultrahanggal meghatározott szisztémás endothel funkció prognosztikai jelentőségét mellkasi panaszokkal jelentkező betegek esetében, valamint vizsgáltuk, hogy jobban felhasználható-e, mint az olyan egyszerű, echokardiográfias paraméterek, mint például a LVMI vagy az EF. Százkilencvenöt ismert vagy (a klinikai kép, a rizikófaktorok alapján) gyanított ISZB-s beteget (kor: 60 ± 10 év, 63 nő) vontuk be prospektív vizsgálatunkba. Minden betegnél készült (1) részletes transztorakális echokardiográfia, (2) brachiális artérián ultrahanggal végzett endothelium funkció vizsgálat [51, 78, 121], (3) coronarographia, véletlenszerű sorrendben, különböző napokon. Mindhárom kardiológiai vizsgálat elemzése során a másik két vizsgálat eredménye ismeretlen volt a leletet készítő szakorvos számára. Az utánkövetés medián ideje 26 hónap volt.

4.4. Kardiológiai és pszichometriai módszerek az endothel funkció és a hipnotizálhatóság összefüggésének vizsgálatára

4.4.1. 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 Hypnotic Susceptibility Scale, form C” [122] segítségével választottunk ki 97 jelentkező közül. A betegtájékoztatót megértették, aláírásukkal a vizsgálatba beleegyezésüket adták. A vizsgálatot a területileg illetékes Pisai Egyetem (Olaszország) Etikai Bizottsága lebonyolításra alkalmasnak találta.

A vizsgálat alanyai két csoportot alkottak: 8 jól hipnotizálható (Stanford Hypnotic Susceptibility Scale score 9-12/12, a csoport neve Highs) és 9 hipnózisra kevésbé fogékony (Stanford Hypnotic Susceptibility Scale score: 0-2/12, csoport neve Lows). Egyikük sem rendelkezett kardiovaszkuláris rizikófaktorral (úgy mint ISZB-vel terhelt családi anamnesis, magasvérnyomás-betegség, hyperkoleszterinémia, cukorbetegség, dohányzás) és nem volt korábbi tapasztalatuk semmilyen relaxációs technikával.

Alanyaink egyike sem rendelkezett pathológiás eltérést (vezetési zavar, ingerképzési zavar, depolarizáció, repolarizáció zavara) mutató nyugalmi EKG görbével.

4.4.2. 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 kényelemesen, 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 (3. ábra) négy szakaszra bonthatjuk: (1) alapállapot (PRE, 10 perc), instrukció nélkül, nyitott szemmel; (2) semleges hipnózis (neutral hypnosis: NH, 10 perc) standard hipnózis indukciót követően [122], 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 [122]. 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.

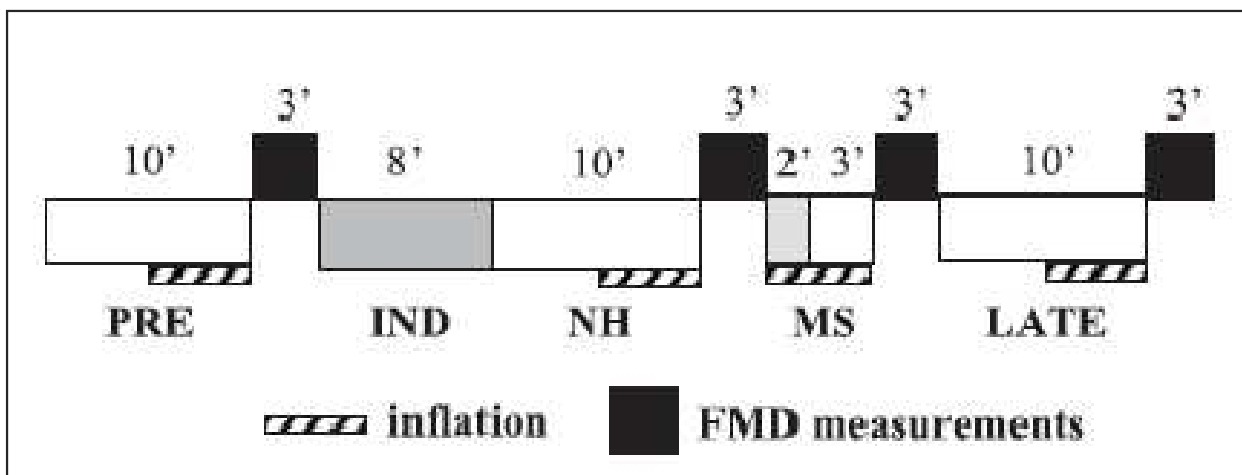
4.4.3. Kardiovaszkuláris mérések, paraméterek

Minden vizsgálati szakaszban a szívfrekvencia (HR), az arteria brachialis átmérője ill. a flow mediálta vazodilatáció került regisztrálásra. A HR értékét a folyamatos EKG monitorizálás során olvastuk le, az echokardiográfiás készülék monitorján végigkövethető a standard I elevezetésből számítva a vizsgálat egész ideje alatt. A FMD a rutin klinikai munka során használt nagyfrekvenciás „linear array” vaszkuláris transducerrel alkotott, 2D képekből került digitálisan tárolásra, majd off-line analysis történt. A vazomotorium vizsgálatát a korábban már részletesen ismertetett metódus szerint végeztük el [51, 78, 123]. Jelen dolgozatban az FMD vizsgálat menetének

részletes leírása a 4.1. fejezetben található. Az endothel funkció mérések időbeli elhelyezkedését a klinikai vizsgálat során ill. a vizsgálati a protokollt a 3. ábrán lehet pontosan követni. (3. ábra) Az eredményeket százalékos alakban fejeztük ki a következő formula szerint: $[(\text{maximális post-ischaemiás diaméter} - \text{bazális diaméter}) / \text{bazális diaméter}] * 100$. Az intraobserver (vizsgálók közötti) variabilitás laboratóriumunkban 2.5%-nak adódott az endothel funkció echokardiográfiás mérése tekintetében [123], amely elfogadható reprodukálhatóságot jelent ezen metódus esetén. 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. A vizsgálat eszerinti időbeosztása azt a célt szolgálja, hogy „tisztá” pre-occluzív diameter értékeket kapjunk, melyek minél kevésbé interferálhatnak a stressz okozta élettani hatásokkal [109]. 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.

Az endothel funkció tesztelése során rutinszerűen alkalmazott endotheliumtól nem függő (endothelium independens) vazodilatáció ultrahangos vizsgálatát az etikai bizottság a gyógyszer egészségesekben potenciális ártó hatása miatt nem engedélyezte, így azt nem végezhetjük el.

Azért, hogy kiszűrhessek az egymás után történő FMD mérések során esetlegesen fellépő „ismétlődési effektust”, kontroll csoportot alkottunk nyolc (4 nő) egészséges, hipnózisra változó fogékonyságú fiatalból (SHSS, C; 4 esetében alacsony-közepes, score 0–5, és 4 esetében közepes-magas hipnotizálhatóságot, score 6–10). A kontroll csoportban is négy FMD vizsgálatot végeztünk a vizsgálati protokollnak megfelelő időbeosztásban, de mentális stressznek nem tettük ki alanyainkat.



3. 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). (inflation: a mandzsetta felfújása, FMD measurements: a FMD mérések)

4.4.4. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízishez az SPSS Advanced Models 9.0 statisztikai programcsomagot használtuk. Alkalmazott statisztikai eljárások: univariáns ismételt mérések ANOVA vizsgálata a szívfrekvencia és a FMD tekintetében a 2 (Groups /Csoportok/: Highs, Lows) x 2 (Gender /Nem/: Male, Female) x 4 (Conditions /Körülmények/: PRE, NH, MS, LATE) design-t követve. Ugyanezen statisztikai elrendezésben végeztük az ismételt mérések ANOVA vizsgálatát a preocclusió átmérővel, hogy elkerüljük az FMD változásoknak az alapállapotú értékek közötti különbségeiből adódó esetleges téves értékelését. A kontroll csoport FMD adatait hasonlóan értékeltük (ANOVA vizsgálat az Idővel, mint az alanyokon belüli tényezővel (Time /Idő/: 1,2,3,4). A non-sphericitás kezelésére Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmaztunk szükség esetén. Follow-up analízisekhez az alanyok között és az alanyokon belüli változásoknál egyvariáns ANOVA-t alkalmaztunk, valamint, ahol helyénvaló volt, kontraszt analysis-t végeztünk. A szignifikancia szintjét $p < 0,05$ alatt határoztuk meg.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Az endothel diszfunkció összefüggése az aorta billentyű szklerozisával

Hatvanhat betegnek volt korábban stabil anginája (64.7%), 35 beteg (34.3%) esett már át miokardiális infarktuson, 29 betegnél (28.4%) történt megelőzően coronaria revaszkularizáció (16-nál angioplasztika, 13-nál CABG műtét). Hatvanhat betegnél (64.7%) anti-ischaemiás kezelés zajlott (ez béta blokkoló és/vagy kalcium-antagonista volt) a terheléses echokardiográfia illetve az endothel funkció vizsgálata idején, így eredményeik értékelése során erre tekintettel voltunk.

Echokardiográfiával aorta billentyű szklerózis 35 betegnél volt megfigyelhető (I. csoport), míg 67 betegnél hiányzott (II. csoport). Ezen két csoport jellemzőit az 2. táblázatban foglaltuk össze. Az alapállapotú paraméterek között a két csoportnál statisztikailag jelentős különbség nem volt igazolható.

Aorta szklerózis és aorta regurgitáció. Aorta regurgitációt 33 betegnél láttunk echokardiográfiával (32,4%): 19 esetben (18,6%) jelzett-enyhe és 4 esetben (3,9%) mérsékelt. Aorta billentyű insufficienciával rendelkező betegek aránya magasabb volt az aorta billentyű sclerosos csoportban (34,3%) mint a normális aorta billentyű morfológiával rendelkezőknél (16,4%; $p < 0,04$). Mitralis regurgitáció 27 esetben látszott aorta szklerosisos betegeknél (77,1%) és 49 esetben a normál aortával rendelkezőknél (73,1%; $p = \text{NS}$).

Aorta szklerózis és echokardiográfias paraméterek. A végdiasztolés térfogat (end-diastolic volume, EDV) 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 szklerozisa ($130,7 \pm 48,5$ vs. $113,5 \pm 40,0$ g/m², $p < 0,05$). Nem volt statisztikailag jelentős különbség a bal kamra végszisztolés térfogata (ESV), az ejekciós frakció (EF) és a falvastagság tekintetében a két csoport között.

Nem volt kimutatható statisztikailag jelentős összefüggés az AVS és a MAC között. Az AVS-es betegek 11,4%-ánál, míg a normál billentyű anatómiát mutatók 7,5%-ánál látszott MAC ($p < NS$).

Aorta szklerózis és koszorúér-betegség. Coronarographia 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 betegeknél megfigyeltektől (45 beteg, 67.2%; $p < NS$). Az I. és II. csoport betegei után számított Duke score hasonlóan adódott ($33,8 \pm 28,3$ vs, $31,7 \pm 25,8$; $p < NS$).

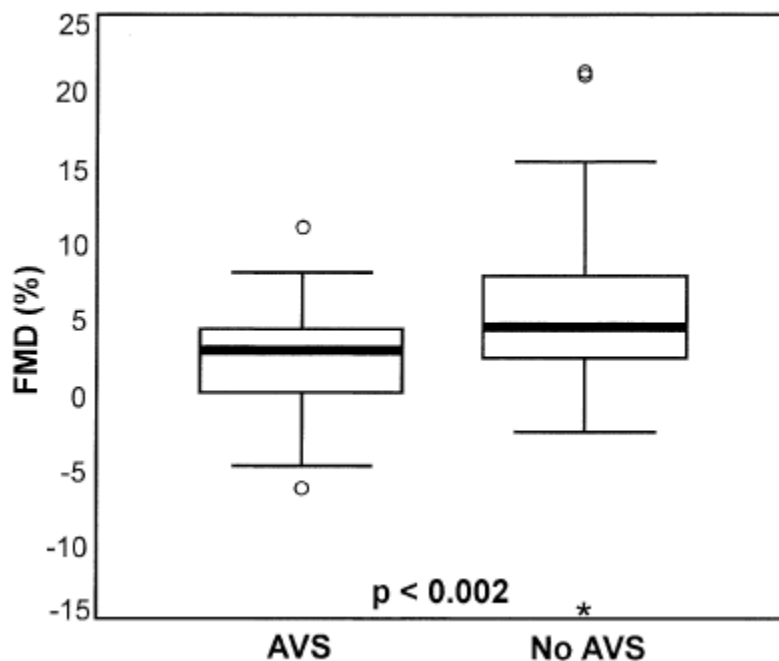
Stressz (terheléses) echokardiográfia. Stressz echokardiográfia 17 betegnél hozott pozitív eredményt (16,7%). AVS mellett 8 betegnek lett pozitív a stressz echokardiográfias vizsgálata, míg a másik csoportban 9 pozitív eredmény született. Így az I. és II. csoportokban hasonló arányban fordult elő pozitív terheléses echokardiográfia (22,9% vs, 13,4%; $p < NS$). Ugyancsak hasonló volt a nyugalmi szegmentális falmozgás-zavarokat leíró „wall motion score 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. $1,30 \pm 0,45$; $p < NS$).

n=102	I. csoport (n=35)	II. csoport (n=67)	p érték
Kor (év)	64.6 ± 9.1	62.9 ± 10.0	Ns
Nem (ffi/nő)	26/9 (74.3%/25.7%)	50/17 (74.6%/25.4%)	Ns
ISZB családi anamnesisben	15 (43%)	31 (46%)	Ns
DM	6 (17.1%)	11 (16.4%)	Ns
Hypertonia	16 (45.7%)	37 (55.2%)	Ns
Hypercholesterinaemia	14 (40.0%)	31 (46.3%)	Ns
Korábbi AMI	10 (28.6%)	25 (37.3%)	Ns
CABG	3 (8.6%)	13 (19.4%)	Ns
PCI	2 (5.7%)	11 (16.4%)	Ns
Nitrát	17 (48.6%)	39 (58.2%)	Ns
Béta blokkoló	12 (34.3%)	24 (35.8%)	Ns
Ca-antagonista	13 (37.1%)	29 (43.3%)	Ns
ACEI	11 (31.4%)	16 (23.9%)	Ns
Vérzsírcsökkentő th.	6 (17.1%)	16 (23.9%)	Ns
Dohányzás	16 (45.7%)	35 (52.2%)	Ns
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 3.3	26.7 ± 3.5	Ns
Koleszterin (mg/dl)	220.8 ± 51.9	200.2 ± 34.8	Ns
LDL-kol. (mg/dl)	124.4 ± 57.8	133.1 ± 38.9	Ns
Triglycerid	170.2 ± 136.1	178.1 ± 101.9	Ns

2. táblázat. A vizsgálati populáció jellemzői. Echokardiográfiával aorta billentyű szklerózis 35 betegnél volt megfigyelhető (I. csoport), míg 67 betegnél hiányzott (II. csoport) (rövidítések: ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor, CABG: coronary-artery bypass graft műtét; ISZB: ischaemiás szívbetegség; LDL: low-density lipoprotein; MI: myocardialis infarctus; Ns: nem szignifikáns; PCI: percután koszorúér intervenció)

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. $5,3 \pm 5,3\%$; $p < 0,002$). (4. ábra). Az endotheliumtól nem függő, nitrát mediálta 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; $p < 0,005$). A kor ($p < 0,95$), a hipertenzió ($p < 0,23$), hypercholesterinaemia ($p < 0,76$), a

dohányzás ($p < 0,62$) és a diabetes mellitus ($p < 0,9$) közül egyik sem bizonyult az AVS független prediktorának statisztikai elemzésünkben.



4. ábra: Az a. brachialis endothelium-dependens vazomotor funkciója AVS-s (I. csoport) és AVS nélküli (II. csoport) betegeken.

5.2. A FMD mérésének szerepe az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában: nagyszámú betegcsoporton végzett vizsgálatunk eredményei

Endothel funkciós vizsgálat

Az átlagos %FMD $6,43 \pm 5,41$ %-nak bizonyult. Endothelium-independens, nitrát mediálta 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. ($P < 0,01$, $r = 0,41$).

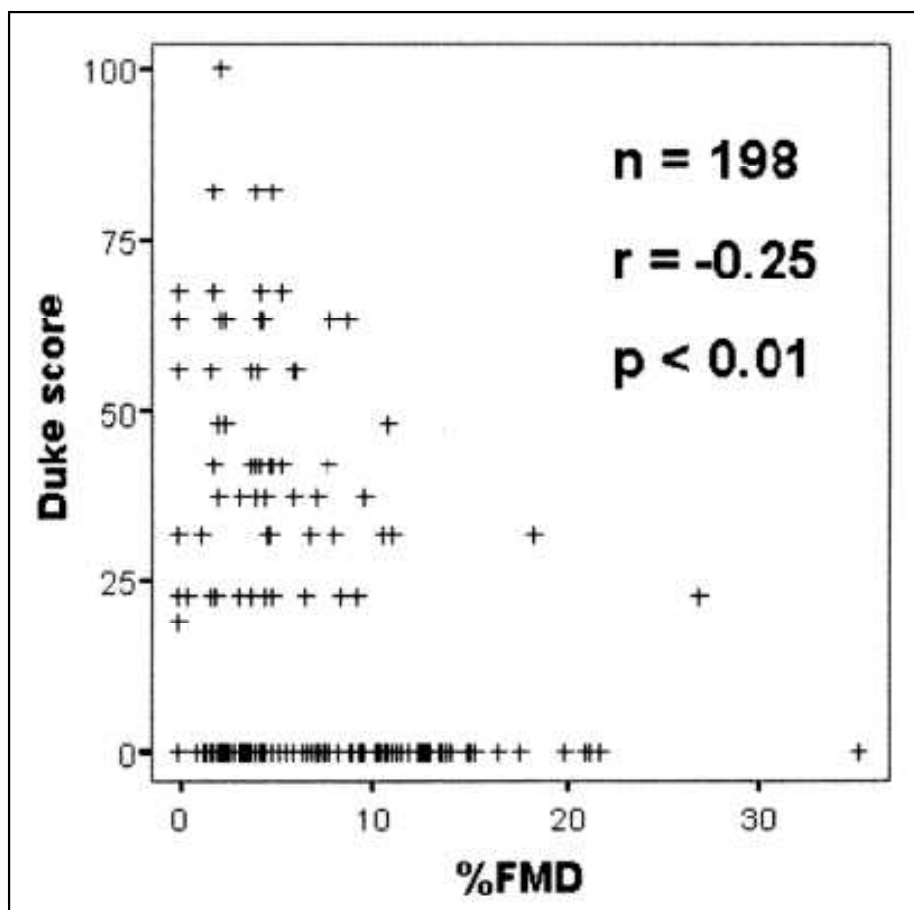
Koszorúér angiográfia

Hatvankilenc betegnél lehetett coronaria angiographiával 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 Duke score középértéke $15,17 \pm 23,48$ volt.

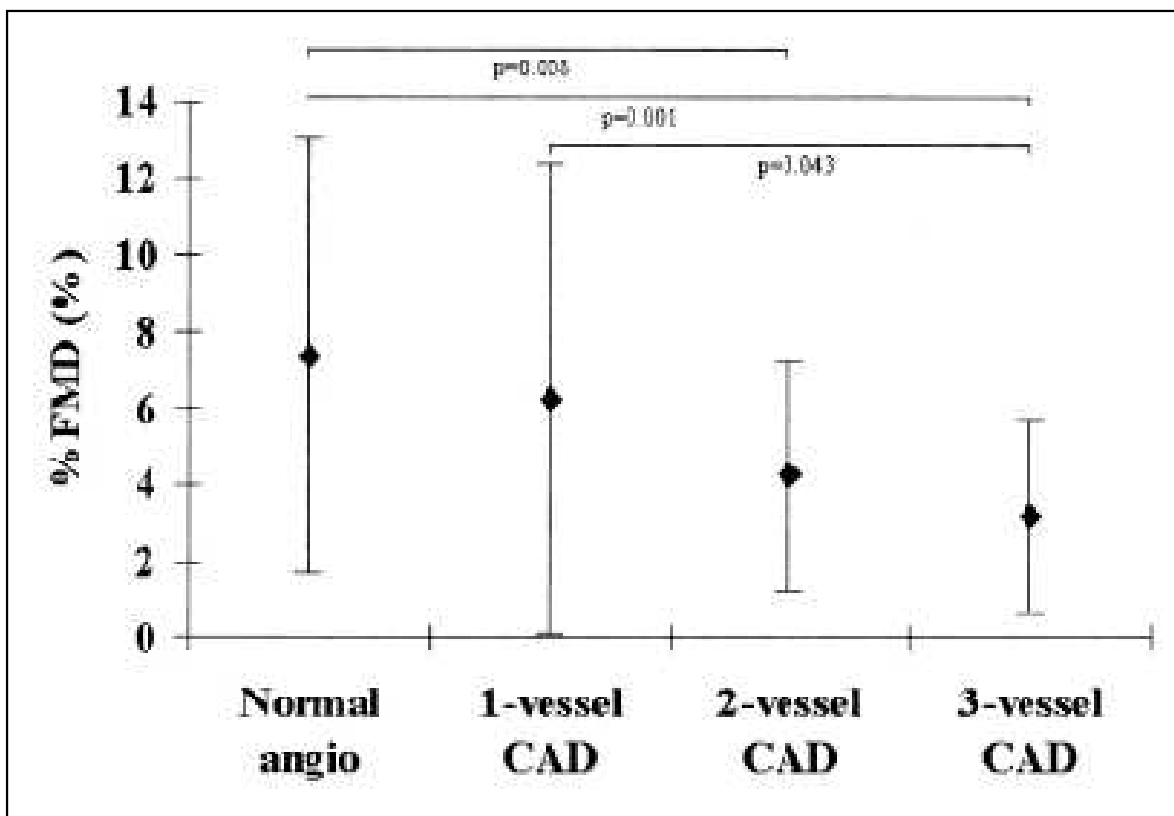
Endothel funkció és az ISZB

Nagyon gyenge, de statisztikailag szignifikáns, negatív lineáris korreláció áll fenn a %FMD és a Duke score között ($P < 0,01$, $r = -0,25$) (5. ábra).

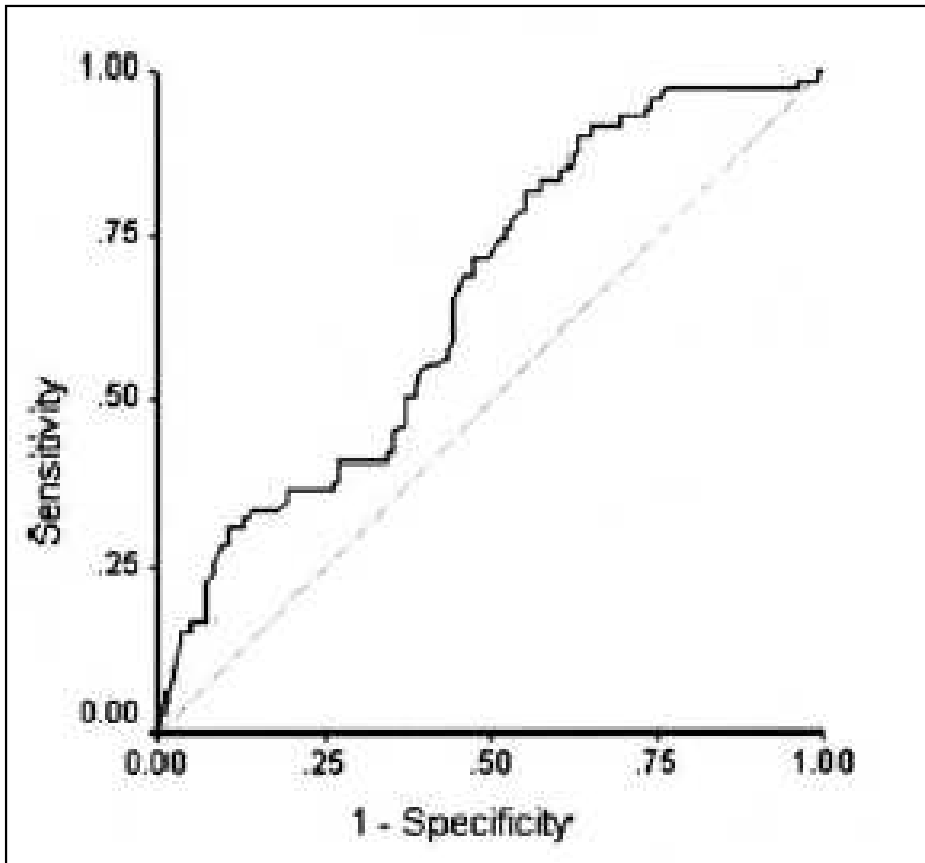
Azoknál, akik koszorúér-betegségben szenvednek a %FMD szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a coronaria szűklettal nem rendelkezőknél ($4,64\% \pm 4,36\%$ vs $7,39\% \pm 5,68\%$; $P < 0,01$). A %FMD tendenciózus csökkenést mutatott a koszorúér-betegség kiterjedésével párhuzamosan (6. ábra). Statisztikai 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, ahogyan azt az 7. ábrán megfigyelhetjük.



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



6. ábra: Az endothel funkció (%FMD) koszorúér-betegség nélkül, ill. a koszorúér-betegség különböző súlyosságú kiterjedése esetén (Magyarázat: 1-vessel CAD: egy-ér betegség, 2-vessel CAD: két-ér betegség, 3-vessel CAD: három-ér betegség)



7. ábra %FMD receiver operation curve (ROC curve) az ISZB diagnózisában

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 angiographiával igazolt ISZB független prediktorainak mutatkoztak (3. táblázat). A rizikófaktorok számából önmagában nem lehetett jelen betegpopulációban az endothel diszfunkció mértékére következtetni. (4. táblázat)

Regresszió analysis	ISZB					
	Egyváltozós			Többváltozós		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Rizikófaktorok						
Férfi nem	3.3	1.55–7.17	0.02	3.5	1.64–7.36	0.001
Dohányzás	3.86	1.80–7.65	<0.01	4	1.91–7.65	<0.01
Endothel dysfunkció	1.15	1.05–1.23	0.001	1.13	1.05–1.23	0.001
Kor			0.52			0.59
Hypertonia			0.16			0.42
Hyperkoleszterinaemia			0.42			0.54
Diabetes mellitus			0.08			0.17
Családi anamnézis			0.45			

3. táblázat: Az ISZB prediktorai vizsgálatunkban

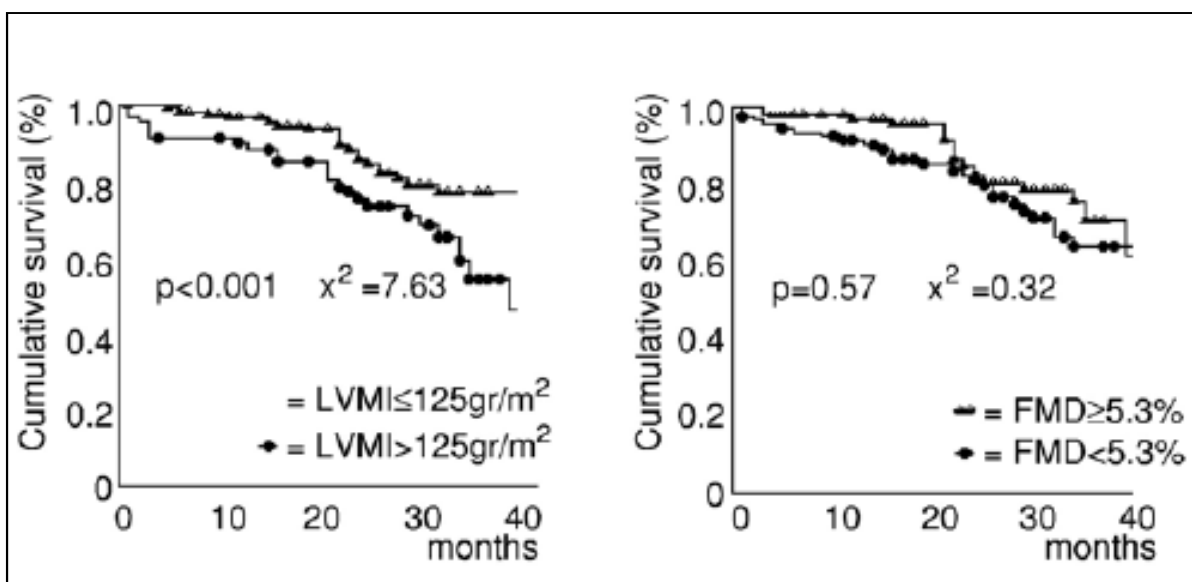
Rizikófaktorok száma	0	1	2	3	>3
Összes beteg (n=189)	(n = 9) 7.1 ± 4.9	(n = 40) 6.2 ± 6.0	(n = 47) 7.2 ± 6.0	(n = 61) 6.7 ± 5.0	(n = 41) 5.1 ± 4.4
ISZB-s betegek (n=69)	(n = 0)	(n = 5) 2.5 ± 3.0	(n = 16) 5.9 ± 7.1	(n = 27) 4.4 ± 3.1	(n = 21) 4.3 ± 2.9
Nem ISZB-s betegek (n=129)	(n = 9) 7.1 ± 4.9	(n = 35) 6.7 ± 6.2	(n = 31) 7.8 ± 5.4	(n = 37) 8.51 ± 5.6	(n = 20) 5.9 ± 5.4

4. táblázat: A %FMD értékei koszorúér-betegség mellett ill. anélkül a rizikófaktorok számának függvényében (a csoportok között nem volt szignifikáns különbség a %FMD tekintetében)

5.3. A perifériás endothel funkció, mint a cardiovasculáris történések prediktora

A 195 beteg utánkövetése során 17 haláleset (ebből 9 esetet kardiális halálozásnak minősíthetünk), 4 nem-fatális miokardiális infarktusz és 18 klinikai-állapot romlása miatt elvégzett késői revaszkularizáció történt. A kumulatív esemény-mentes túlélés nem különbözött a normális endothel funkcióval ill. az endothel diszfunkcióval rendelkező betegeknél. (8. ábra, jobb oldali grafikon). Az uni- és multivariancia analysis 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 vizsgált

betegcsoportban nem jelzett előre megbízhatóan olyan eseményeket, mint a revaszkularizáció ($p=0,81$), a nem-fatális miokardiális infarktus ($p=0,54$) vagy az ösztörtalitás ($p=0,42$). Azoknál a betegeknel, akiknel az utánkövetés során kardiovaszkuláris esemény történt, magasabb LVMI értéket találtunk (8. ábra, bal oldali grafikon). Többváltozós variancia analysis szerint az echokardiográfiával meghatározott EF (odds ratio (OR): 2,32; 95% confidence interval (CI): 1,24–4,33; $p=0,008$) ill., a coronarographia során megállapított koszorúér-betegség fennállása (OR: 2,82; 95% CI: 1,40–5,67; $p=0,003$) mind független prediktorai voltak a vizsgált eseményeknek.



8. ábra Bal oldal: Kaplan-Meier analysis (össz-eseményre nézve) a beteget a bal kamra hypertrophia megléte szerint két csoportra osztva ($LVMI \leq 125 \text{ g/m}^2$ vs. $LVMI > 125 \text{ g/m}^2$). A bal kamra hypertrophia nélküli csoportban statisztikailag jobb túlélést figyeltünk meg ($p < 0,001$).

Jobb oldal: Kaplan-Meier analysis (össz-eseményre nézve) a beteget endothel funkció szerint két csoportra osztva. Endothel diszfunkció $< 5,3\%$ FMD, normál endothel funkció $\geq 5,3\%$ FMD. A két csoport között nem volt statisztikailag jelentős különbség az eseménymentes túlélés tekintetében.

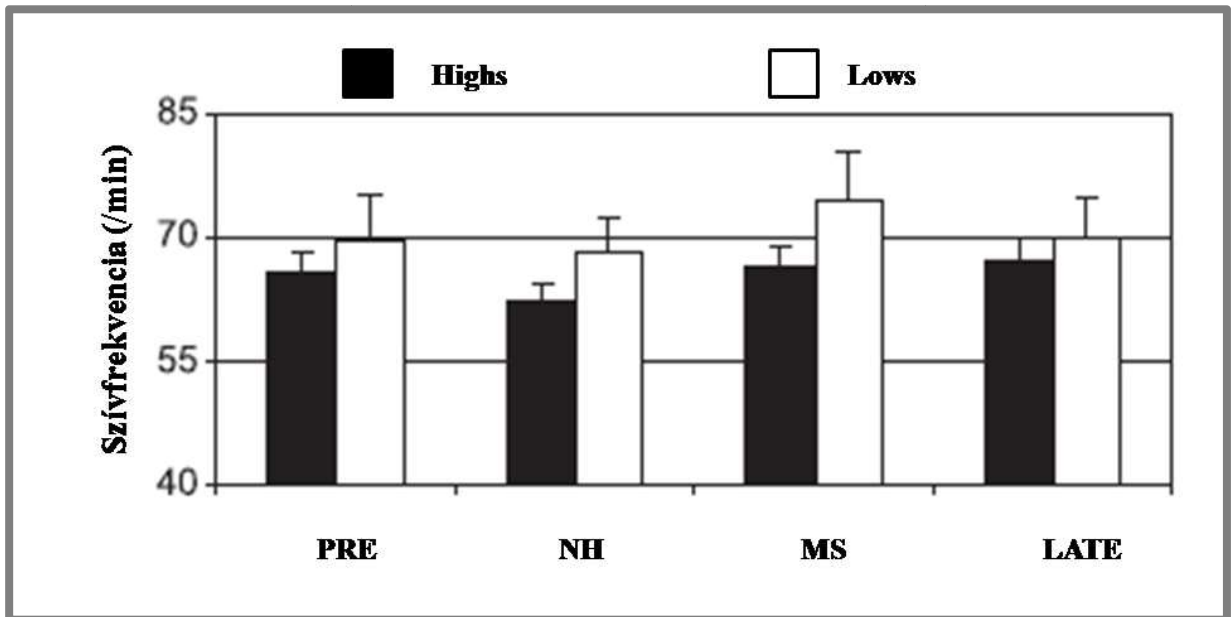
5.4. Összefüggés a mentális/pszichológiai jellemzők és a mentális stresszre adott vazomotor-válasz között

5.4.1. Interjúk eredményei

A vizsgálat végén kitöltött kérdőíveken minden alanyunk úgy nyilatkozott, hogy relaxáltabbnak, nyugodtabbak érzi magát, mint a vizsgálat kezdetekor. A NH és MS fázisok alatt egyikük sem érzett fluktuációt az éberségi állapotában: a Lows csoportba tartozók relaxált éberségként, míg a Highs csoport tagjai mély relaxációként jellemezték állapotukat, utóbbiak érezték a kapcsolatot a hipnózist végző orvossal (ES). Az alanyok vizsgálati procedura alatti tapasztalatairól való beszámolóiban nem volt jelentős különbség a Highs és a Lows csoportok között. Mindkét csoport hasonlóan mérsékelten feszültségkeltőnek érezte a fejszámolásként végzendő matematikai feladványt.

5.4.2. Szívfrekvencia

Egy hipnózisra fogékony (Highs) alanyt zártunk ki a szívfrekvencia analízisből aszimptomatikus, gyakori kamrai extraszisztolia miatt, mely sem az anamnesisben nem szerepelt, sem a megelőző kardiológiai vizsgálatok során nem derült ki. 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 [„contrast analysis”, $F(1,14)=9,339$, $p < 0,009$] és jelentős emelkedés látszott az MS fázis alatt az NH-hoz viszonyítva [$F(1,14)=14,990$, $p < 0,002$]. Annak ellenére, hogy szignifikáns csoport-körülmény interakció nem volt kimutatható, megjegyzendő, hogy az alapállapothoz (9. ábra) képest az NH fázisban észlelt szívfrekvencia csökkenés nagyrészt a Highs csoportnak köszönhető (5. táblázat): amíg náluk jelentősen csökkent a szívfrekvencia (4,9%) a Lows csoport nem mutatott jelentős változást (1,9%). Másrészt, az NH-hoz képest magasabb szívfrekvencia az MS fázisban (5. táblázat) 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 értéket (9. ábra). A nemnek nem volt kimutatható hatása a szívfrekvencia változására jelen vizsgálatban.



9. ábra A szívfrekvencia változása a Highs és Lows csoportokban a vizsgálat kezdetekor alapállapotban (PRE), neutrális hipnózis alatt (NH), mentális stressz alatt (MS) ill. a vizsgálat végén (LATE).

	HR	Pre-occlusív átmérő		FMD		
Highs	NH<PRE	$F(1,6)=7.58^a$	PRE<NH	$F(1,7)=14.07^b$	PRE>NH	$F(1,7)=12.10^b$
	MS>NH	$F(1,6)=12.38^a$	PRE<MS	$F(1,7)=6.06^a$	PRE>MS	$F(1,7)=8.01^a$
Lows			PRE<LATE	$F(1,7)=5.20^a$	PRE>LATE	$F(1,7)=7.38^a$
	MS>NH	$F(1,8)=8.31^a$			PRE>MS	$F(1,8)=45.73^c$
					PRE>LATE	$F(1,8)=54.35^c$
					NH>MS	$F(1,8)=27.23^c$
					NH>LATE	$F(1,8)=18.94^b$

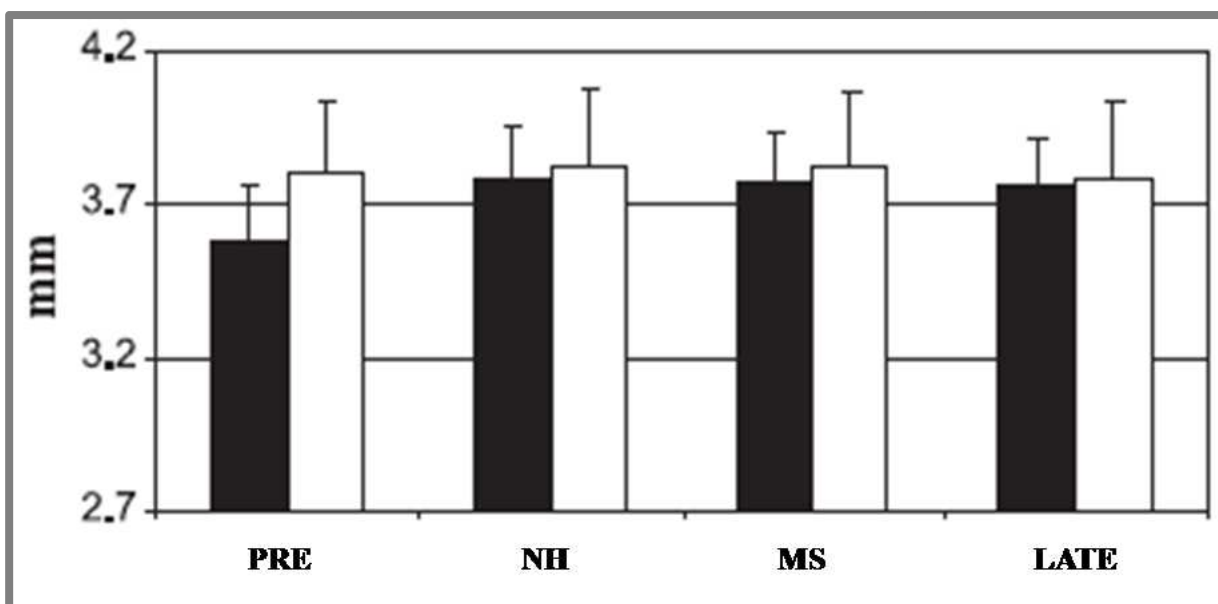
^a $p<0.05$.
^b $p<0.01$.
^c $p<0.001$.

5. táblázat A kontraszt analízis statisztikailag jelentős eredményének összefoglalása PRE, NH, MS, LATE kondíciók esetén a Highs és Lows csoportban

5.4.3. Az occlusió előtti érátmérő

ANOVA nem mutatott szignifikáns csoport-hatást, így az a. brachialis pre-occlusív átmérője tekintetében nem volt jelentős különbség (Highs, $3,72\pm 0,22$; Lows, $3,81\pm 0,21$), míg jelentős kondíció (körülmény) hatás [$F(3,45)=3,659$, $p=0,035$, $e=0,700$]

és közel szignifikáns kondíció és csoport interakció [$F(3,45) = 2,880$, $p = 0,068$, $e = 0,700$] volt megfigyelhető. A további értékelés kimutatta, hogy minden vizsgálati szakaszban az occlusio előtt mért érátmérő statisztikailag ugyan nem szignifikáns mértékben, de különbözött a Highs és Lows csoportban. A Lows csoporton belül viszont nem volt különbség az egyes vizsgálati körülmények alatt, míg a Highs alanyoknál a hipnózis indukciója után magasabb pre-occlusív érátmérő látszott, mint az alapállapotban (PRE) (statisztikailag jelentős kondíciós hatás [$F(3,21) = 4,507$, $p = 0,028$] (10. ábra., 5. táblázat). A nemek között ezen vizsgált paraméterben sem volt jelentős különbség.

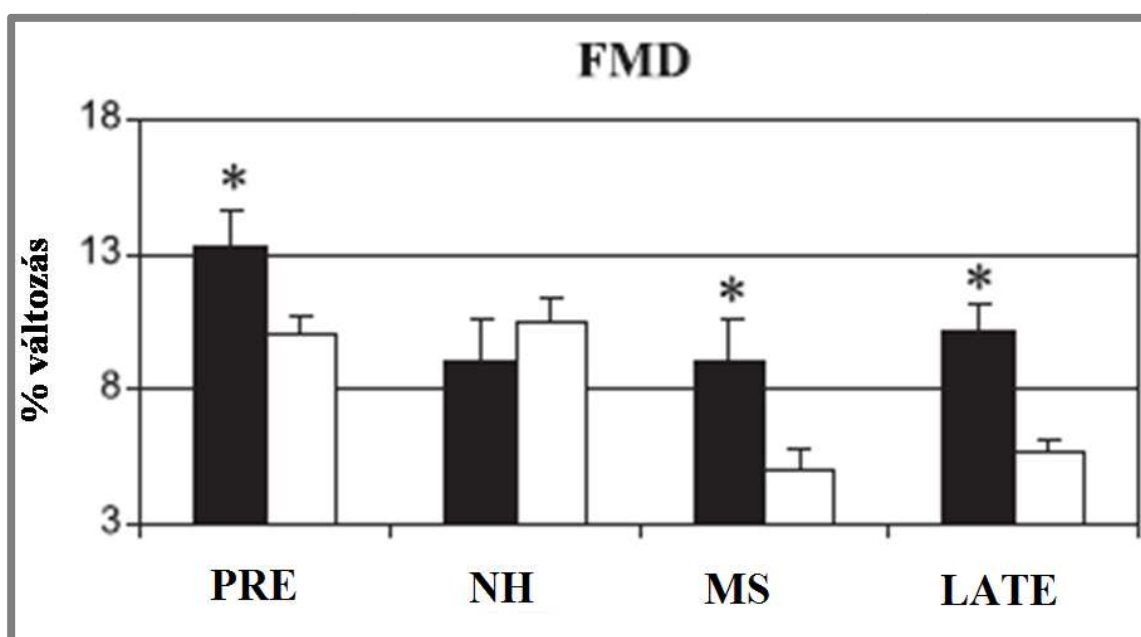


10. ábra Az artéria brachiális occlusio előtti átmérője a Highs (fekete oszlopok) és Lows (fehér oszlopok) csoportokban a vizsgálat különböző szakaszai között (alapállapot /PRE/, neutrális hipnózis /NH/, mentális stressz /MS/, vizsgálat vége /LATE/)

5.4.4. Endothel funkció

Az FMD változások különbözőek voltak a két csoportban a vizsgálat bizonyos fázisaiban (11. ábra). 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 háttérében, 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. (5. táblázat). A férfi vagy női nem statisztikailag mérhető hatást nem fejtett ki a vizsgált paraméterre. Az ismételt FMD mérések hatását vizsgáló kontroll csoportban a vizsgálat során nem alakult ki jelentős különbség az endothel funkció tekintetében.



11. ábra Az endothel funkció változása a Highs (fekete oszlopok) és Lows (világos oszlopok) csoportokban a vizsgálat kezdetekor alapállapotban (PRE), neutrális hipnózis alatt (NH), mentális stressz alatt (MS) ill. a vizsgálat végén (LATE). (*: $p<0.05$)

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Az endothel funkció és az aorta billentyű meszesedés összefüggése

Az irodalomban fellelhető néhány korábbi publikáció, melyben az AVS és az atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegségek közötti összefüggést megemlítik [60, 124]. Azonban tudomásunk szerint, ezen vizsgálatunk volt az első, amely független összefüggést mutatott ki az aorta billentyű szklerotikus elváltozása ill. a szisztémás (perifériás) endothel diszfunkció között, így sugallva azt, hogy ezek a betegségek egymással összefüggésben lévő folyamatokat jelentenek az atheroscleroticus kardiovaszkuláris megbetegedések spektrumán.

Korábbi vizsgálatokkal való összehasonlítás: Számos patológiai és klinikai vizsgálat [58, 59, 62, 115] állapított meg erős kapcsolatot az AVS és olyan rizikófaktorok között, mint a kor [125-128], férfi nem [59, 129], hipertensió [130], szérum koleszterin-szint, a diabetes mellitus, a dohányzás [58, 59] ill. a MAC [113]. Ugyancsak ismert korábbi coronarographiás megfigyelésekből, hogy az aorta szklerózisos betegek körében a koszorúér-betegség prevalenciája magasabb [113, 131]. Vizsgálatunkban a populáció nagysága az FMD-ben meglévő különbségek kimutatására és nem az ISZB vagy az ISZB rizikófaktorainak előfordulásának megítélésére volt alkalmas. A betegszám túl alacsony ahhoz, hogy a rizikófaktorokkal vagy a coronarographiás eredményekkel való összefüggéseket vizsgáljuk. Megelőzően azonban publikálásra került, hogy az AVS a 65 évnél idősebbekben >50%-kal emelkedett rizikót jelent kardiovaszkuláris halálozás vagy miokardiális infarktus tekintetében [60]. Aronow és mtsai. [132] megfigyelték, hogy az idősebb betegek, akiknek aorta szklerózisuk van nagyobb eséllyel (1,8x) szenvednek el új koszorúér történést, mint a hasonló korú, de morfológiailag ép aorta billentyűvel rendelkezők. Ez is megerősíti azt a feltevést, miszerint a valvularis calcifikáció a szisztémás atheroscleroticus folyamatok egyik (extravaszkuláris) manifesztációja.

Adataink, melyek az AVS és az endothelium diszfunkció összefüggését mutatják, segíthetik az AVS és a kedvezőtlen klinikai kimenetel közötti kapcsolat megértését ISZB-s felnőttekben. Tényként kezelhető, hogy az endothelium funkciózavara számos mechanizmuson keresztül vezethet kardiovaszkuláris eseményekhez. Az egyik

lehetséges mechanizmus az endothel diszfunkció miatt másodlagosan, akár obstruktív koszorúér-betegség hiányában kialakuló miokardiális iszkémia [133, 134]. Másik lehetőség szerint a koszorúér endotheljének csökkent vazomotor kapacitása a koszorúér atheroscleroticus folyamatainak felgyorsítását okozza, mely jelentős koszorúér szűkület kialakulásához vezet.[9] Kezdeti megfigyelések bizonyították az ultrahanggal vizsgált szisztémás endothel diszfunkció és az érsebészeti műtét utáni kedvezőtlen prognózis összefüggését [84]. Az ultrahanggal, non-invazívan mért endothel diszfunkció és az AVS közötti kapcsolat betekintés nyújthat az AVS és a kardiovaszkuláris események között felmerült kapcsolatba.

A vizsgálat korlátai. A vizsgálati populáció nagysága (n =102) behatárolhatja azon lehetőségünket, hogy az AVS jelentős, ámbar jelenleg kevésbé egyértelműnek gondolt rizikófaktorait megtaláljuk. Olyan betegeket választottunk alanyként, akik stressz echokardiográfiára (ill. majd coronarographiára) voltak előjegyezve kardiológiai indikáció miatt. Ezen beválasztási „kritérium” a populáció összetételét az ISZB előrehaladottabb formái felé tolhatja el, ellentétben olyan vizsgálatokkal, ahová inkább tünetmentes betegeket válogattak megfigyeléseikhez [58, 59, 130]. Azonban ugyanez a kiválasztási algoritmus tette lehetővé, hogy tanulmányozhassuk az atheroscleroticus folyamat több markerét, értve ezalatt a koraiakat (úm. endothel diszfunkció) ill. a későieket (úm. pozitív terheléses echokardiográfiás teszt, coronaria angiográfia során megfigyelt koszorúér szűkület) [135].

Nem használtunk vizsgálatunkban digitális technikát az AVS és a MAC identifikálására. Ez okozhatja a kiértékelés esetleges elhajlásait ill. érintheti a reprodukálhatóságot a kardiális kalcifikáció megítélésében. Azonban azt mindenképpen megjegyzendő, hogy a „qualitative eyeball” metódus elfogadott módszer mindennapi echokardiográfiás gyakorlatban.

Betegeink 65%-a kapott valamilyen anti-ischaemiás kezelést a vizsgálat(ok) idején, mely ismert módon érintheti a stressz teszt szenzitivitását [136] és ,legalábbis a Ca-antagonista csoport, befolyásolja az endothel funkciós vizsgálatot. Mindazonáltal, a kezelések megvonása gyakran nem tűnik praktikusnak, esetenként pedig kifejezetten etikátlan lett volna.

6.2. Az endothel funkció diagnosztikai értéke

Azon betegeknél, akik korábban miokardiális infarktuson ill. revaszkularizációs kezelésem nem estek át és mellkasi fájdalom miatt kerültek kórházba, a non-invazív FMD vizsgálat statisztikailag elfogadható módon ugyan megjósolja a koronária-betegség jelenlétét, azonban angiologiai kiterjedésének, súlyosságának meghatározására nem alkalmas. Ezen eredmény azonban számos ok miatt nem váratlan. Az ISZB egyféle anatómiai/strukturális jele az előrehaladott atherosclerosisnak, míg a FMD funkcionális paramétere a korai érlemezésnek. A koszorúér-rendszer mindezek mellett különbözik a brachialis érstruktúrától, sőt az endothel funkció a koszorúér hálózat más pontjain, még akár azonos éren belül is különböző lehet [137]. A krónikus antiischaemiás ill. antihypertenzív kezelés javíthatja az endothel funkciót, de nincs hatással a koszorúér-betegség angiologiai megjelenésére. [138] Végül megjegyezném, hogy a megfigyelt betegkörben a betegek nagy részének számos rizikófaktora volt, ami eltolva így a csoport alapértékeit, hatással lehet az endothel funkcióra a koszorúér-betegség jelenlététől függetlenül.

Korábbi vizsgálatokkal való összehasonlítás

Jelen vizsgálatunk eredménye részben összeeseng a releváns irodalom nagy részével, amenyiben kijelenti, hogy az endothel funkció korlátozottan képes csak a koszorúér-betegség diagnosztikájára [25, 74, 75, 79, 133]. Perifériás endothel diszfunkció haemodynamikailag jelentős koszorúér-betegség nélkül is fennállhat [74, 75, 77, 134, 139] és akár ISZB nélküli betegeknél is megfigyelhető [75, 77]. Az tisztán látszik, hogy az endothel funkció általános háttere vagy prekurzora az atherosclerosis folyamatának, így az ISZB-nek is vagy egyéb, klinikailag bizonyított atheroscleroticus folyamatnak a érrendszer más helyein, melyek számos, az endothel funkcióhoz nem kapcsolódó tényezőtől függhetnek.

Eredményeink klinikai jelentősége

Az FMD igen csekély lehetőség az ISZB előrejelzéséhez és ugyancsak gyenge összefüggést mutat a koszorúér-betegség súlyosságának mértékével. A lényeg talán az, hogy az FMD korlátozott hasznosságú az ISZB non-invazív identifikálása során, habár csoportos analízisban a perifériás endothel diszfunkció gyakran összefüggést mutat a miokardiális iszkémia terhelés során fellépő echokardiográfiás [76, 78] vagy

szcintigraphiás [79] jeleivel. Másrészt, a terhelés során fellépő szegmentális falmozgás-zavar (ill. annak változása) nem kapcsolható semmilyen módon az endothel diszfunkcióval jellemzett perifériás vazoreaktivitás csökkenéshez [78], talán azért sem, mert az echokardiográfiás eltérések az epicardialis koszorúerek szűkületeivel függenek össze és a tiszta kísér-betegség önmagában nem képes kiváltani ugyanazon eltéréseket [134]. Így napjainkban még az ismert koszorúér-beteg vagy nagy valószínűséggel koszorúér-beteg (magas preteszt valószínűség) egyénekben az endothel funkciós vizsgálat inkább egyféle kutatás-orientált, patofiziológiai szempontból szerencsés eszköz marad az echokardiográfiás labor arzenáljából, mely rendelkezik a lehetőséggel, hogy a kockázat egyéni biológiai „doziméter”-eként jelezze a veszélyt akár már igen rokonszenves módon az atherosclerosis kezdeti stádiumában. Mindazonáltal, jelenleg nem tisztázott az ISZB non-invazív diagnosztikájában betöltött szerepe, mely gyakran valóban egyféle diagnosztikus kihívást jelent a kezelőorvos számára.

A vizsgálat korlátai

Először is, betegeink 30%-a az FMD vizsgálat idejében antiischemiás kezelést kapott (nitrát kivételével). Korábbi vizsgálatok sugallták, hogy többféle gyógyszer képes az endothel funkció befolyásolására [140-142]. Azonban a gyógyszermegvonás etikai és/vagy gyakorlati szempontokból sem volt megoldható, valamint van a nemzetközi irodalomban történt megfigyelés a FMD változatlanóságáról különböző gyógyszeres kezelések mellett [74].

Másodszor, az endotheliumtól nem függő (endothelium-independens), nitrát adása után mért vazodilatáció csak 122 betegnél áll rendelkezésünkre, mivel a többi beteg nem egyezett bele, hogy a vizsgálat alatt gyógyszert kapjon és annak a hatását vizsgáljuk.

Harmadszor, a coronarographia valamiféle suboptimális „gold standard” csupán az intravaszkuláris ultrahang ill. optikai-koherencia tomográfia („optical coherence tomography”, OCT) korában. Azonban a mindennapi gyakorlatban az ISZB-gyanús beteg kivizsgálása során a szívkatéteres vizsgálat során kontrasztanyaggal megfestett koszorúér még mindig vitathatatlan alapját képezi a diagnózisnak.

6.3. Az endothel funkció prognosztikai értéke a kardiovaszkuláris történések előrejelzésében

Összegzésként vizsgálatunk eredményére támaszkodva megállapíthatjuk, hogy az echokardiográfiával mért endothel diszfunkció nem mutat prognosztikai értéket olyan betegeknel, akiknel ismert vagy a klinikum és/vagy rizikófaktorok alapján erősen valószínűsíthető az ISZB fennállása.

Az eseménymentes túlélést ellenben olyan egyszerű nyugalmi transztorakális echokardiográfiás paraméterek, mint az EF vagy a LVMI előre jelzik. Az erőteljesnek vélt patofiziológiai megalapozottság [69-73] és a kezdetben felmerülő biztató eredmények ellenére [8, 10, 81, 83-85, 143], nem találtunk megerősítést annak a tekintetében, hogy a brachiális artéria ultrahangos FMD vizsgálata - koszorúér-betegséggel rendelkező vagy nagy preteszt valószínűségű betegeknel- a mindennapi diagnosztikai arzenálba épülve elősegíti a prognosztikai elemzéseket. Ezen adatok egyhangzóak néhány korábbi megfigyeléssel, miszerint a brachiális artéria hyperaemiája során ultrahanggal mért endothel funkció igen korlátozott képességet mutat az ISZB előrejelzésére, ill. csupán gyenge összefüggést mutat a betegség kiterjedésével [27].

Azt mindenképpen meg kell jegyezzük, hogy az ugyancsak non-invazív periférás artériás tonometria nagy betegcsoportban, hosszútávú utánkövetés során képes volt kardiovaszkuláris események előrejelzésére [53].

Manapság az ISZB-vel rendelkező vagy koszorúér-betegségre gyanús betegeknel az alkari artéria tesztje még mindig csak addicionális információt hordozó echokardiográfiás eszköz marad, megtartva természetesen a lehetőségét annak, hogy az atherosclerosis korai szakaszában egyénre szabott jelzőrendszereként használhassuk egyszer az endothel funkciót.

Azonban jelenleg nem áll rendelkezésünkre tiszta kép az endothel funkció klinikai szerepét illetően a koszorúér betegség diagnosztikájában és ugyancsak megkérdőjelezhető a haszna az ismert ISZB-s ill. magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek prognosztikai alapú rizikó becslése terén.

6.4. A hipnotizálhatóság, mint független személyiségjegy jelentősége a vazomotorium stresszhelyzetre bekövetkező reakciójában

Az alanyok kérdőív alapján történt interjúja szerint mindkét csoportban közepesen stresszesnek, megterhelőnek tartották a fejszámolással megoldandó matematikai feladványt, mely megmutatkozott a szívfrekvencia enyhe emelkedésében is. Mivel mindkét vizsgálati csoport alanyai nyugodtabbnak, relaxáltabbnak mondták magukat a vizsgálat befejezése után a kezdeti állapothoz képest, úgy gondolhatjuk, hogy a hipnózis-indukció hasonló relaxációt biztosított számukra. Másrészt azonban a Highs és Lows csoportok között statisztikailag jelentős különbség volt kimutatható a matematikai próba okozta pszichés stresszre adott vazomotor válasz (endothel funkció) tekintetében. Valójában, a Highs alanyok a neutrális hipnózishoz képest nem mutattak változást, míg a Lows alanyokban az endothel funkció csökkenését figyeltük meg a mentális/pszichés stresszt követően. Az alapállapotban mért szívfrekvencia nem különbözött a Highs és Lows csoportokban, melyet korábbi megfigyelések is alátámasztanak. [94, 97, 99, 106, 144]. Ezzel ellentétben az endothel funkció tekintetében az alapállapotban mért értékek az éber Highs és Lows alanyokban különböztek, habár korábbi vizsgálataink során (mikor hipnózist nem indukáltunk) hasonló alapállapotú paramétereket kaptunk [145, 146]. A diszkrepancia okaként számításba vehető a relaxációra való felkészülés, mely gyakorta társul a hipnózishoz [147] és erőteljesebben jelentkezik a jól hipnotizálhatóknál. A mentális stressz által a szívfrekvenciában és az endothelium funkcióban létrejövő változások különféle módokon szabályozódnak a Highs és Lows egyéneknél. A mentális/pszichés stresszhelyzet hatására mindkét csoportban emelkedik a szívfrekvencia a neutrális hipnózishoz képest, azonban a post-ischaemiás flow-mediálta endothel funkció csupán a Lows csoportban csökken. Az FMD eredmények nem tekinthetők a vizsgálat műtermékeinek, amelyek az alapállapotban a csoportok között meglévő különbség számlájára írhatók: alapállapotban hasonló érátmérőket kaptunk az a. brachialis kísérletes átmeneti occlusiója előtt mindkét csoportban és a Lows esetén nem is történt változás a vizsgálat különböző fázisai során, míg a Highs-ban megfigyelt pre-occlusív artéria átmérők egyféle hipnózishoz társuló vazodilatációt mutattak, mely az egész vizsgálati szekció alatt jelen volt. Az, hogy nincs olyan, a stressz hatásaként fellépő pre-occlusív diameter különbség, mely az FMD-t befolyásolná, összhangban van korábbi vizsgálatunkkal, mely során nem lehetett kimutatni a stressz-helyzet hatását a glicerintrinitrátra adott vasculáris válaszreakcióban. A kontroll csoport eredményei ugyancsak

megengedik az „artefaktum-effektus” kizárását a sorozatos mérések során. Széleskörben demonstrálásra került korábban, hogy a neutrális hipnózis csökkenti a szívfrekvenciát, amennyiben nincs egyéb instrukció/szuggesztió. [93, 94, 98]. Ugyancsak ismert, hogy egyes speciális szuggesztiók, úgymint a félelem vagy kellemetlen helyzet, a szívfrekvencia növekedését vonják maguk után [95, 103, 105], sőt jelentős koszorúér ischaemiához, esetenként miokardiális infarktushoz vezethetnek. Vizsgálati alanyainkban a hipnózis (NH) a szívfrekvencia csökkenésével járt a Highs csoportban, nem így a Lows egyéneknél. A Highs alanyokban az endothel funkció párhuzamos csökkenése jelentkezett. A szívfrekvencia csak kismértékben változott a mentális stressz hatására, valójában ezen fázis alatti növekedése nem haladta meg jelentős mértékben a neutrális hipnózis értékeit egyik csoportban sem, valószínűleg a hipnózis indukció kiváltotta relaxáció és a kognitív feladat okozta feszültség egyensúlya miatt. A relaxáció kiemelkedő hatását a fejszámolás kiváltotta stresszhelyzetben magyarázhatja az endothel funkció romlásának hiánya, mely a Highs csoportban volt megfigyelhető mentális stressz alatt az NH fázis értékeivel összehasonlítva. Hasonló eredményeket figyeltünk meg korábbi vizsgálataink során hipnózisra erősen fogékony, éber alanyoknál [145, 146]. Ezen megfigyelések összhangban vannak a bőr rezisztencián végzett obszervációkkal [102, 148], melyek nem igazoltak semmilyen csökkenést olyan egyéneknél, akiknek sikeres autogén relaxáció után azonnal kellett emlékezetükből felidézni kellemetlen eseményeket. Mindazonáltal, a választott mentális stressz-forma hatékonynak mondható, mivel az endothel funkció romlása látszott a Lows csoportban és enyhe szívfrekvencia emelkedést is megfigyelhettünk mindkét csoportban amennyiben az MS és LATE kondíciók alatti értékeket a neutrális hipnózisban kapottakhoz hasonlítottuk. A Highs csoportban postocclusive, flow-mediálta brachiális artéria dilatáció hipnózis indukció utáni azonnali csökkenése és az összpontosításhoz köthető szívfrekvencia változások azt érzékeltetik, hogy a Highs egyéneknél a mentális stresszt létrehozó metamatikai feladat megoldása nagyobb összpontosítással, odafigyeléssel történt, mint a Lows csoportban lévőkénél. Ez magyarázható a jól hipnotizálható egyéneknél megfigyelt sajátos adottsággal a koncentráció/elmélyedés területén [149]. Az endothel funkció csökkenése nem volt kimutatható a Highs csoportban a mentális stressz alatt, de ez nem írható a habituáció számlájára, hiszen a Lows csoportban a hasonló NH alatti értékek ellenére sem mutatkozott csökkenés. Így

feltételezésünk szerint a hipnotizálhatóság potenciálisan egyféle protektív szerepet játszik a pszichés stressz okozta kedvezőtlen vaszkuláris reakciók ellen. Az endothel funkció a szívfrekvenciánál jobb indikátorának tűnik a stressz helyzetben fellépő különböző reakciókészségnek a rosszul (Lows csoport) és jól (Highs csoport) hipnotizálható egyéneknél hipnózis indukciója után. Hasonlóan ahhoz, ahogyan azt a korábbi vizsgálatunk mutatta éber alanyokban is [145, 146]. Jelen megfigyelési eredményünket számos korábbi tanulmány alátámasztja, melyek különbséget mutattak ki az autogén relaxációra kioktatott ill. nem képzett alanyok között, fizikai terhelés alatt. Ezen esetekben hasonló szérumban katekolamin szintek mellett, a nem előképzett egyének kifejezettebb haemodinamikai változást mutattak a terheléses vizsgálat során, míg relaxációval szabályozni lehetett a változásokat az előképzett csoportban [150]. Ez ismételtén elképzelhető a Highs típusú alanyok neurophysiológiai tulajdonságai alapján [149]: képesek spontán kiváltani önmaguknál a relaxációt egész életük során és az így kialakult stabil perifériás változások felelősek lehetnek a különböző vaszkuláris reakciókért [145, 146]. Az endothel funkciót érintő eredmények további vizsgálatokra buzdíthatnak, beleértve a háttérben lévő molekuláris mechanizmusok megismerését [109-111]. A perifériás vaszkuláris aktivitás során a receptor adaptáció miatt létrejövő változások felelősek lehetnek az endotheliális válaszreakciókért, akárcsak a hemodinamikai változások hiányáért az előbb említett autogén tréningre képes populáció esetén [150]. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a hipnózis alatt a magas hipnotizálhatóságra való hajlam önmagában védelmet nyújthat az akut stressz okozta endothel diszfunkció kialakulása ellen, hasonlóan egy korábbi, éber állapotban, jól hipnotizálható egyéneken végzett vizsgálat eredményéhez. Akár a rutin orvosi gyakorlat során is elképzelhető hipnózisban létrehozott relaxáció, mellyel szabályozható a mindennapi élet kihívásaira adható (adandó) spontán relaxáció-válasz megjelenése. Ezen módszer hatékony lehet főként ha a stressz kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hosszútávú negatív hatásait figyelembe vesszük.

Az endothel funkció kutatás továbbra is a kardiovaszkuláris érdeklődés középpontjában van, azonban talán a fentebb ismertetett megfigyeléseinkkel is hozzájárulhattunk egyféle súlypont-eltolódáshoz: a klinikai alkalmazhatóság bizonyítása mellett inkább a folyamatok megértésére, a receptorális / setjszintű mechanizmusok feltérképezésére

került át a hangsúly. A 2010- 2011-ben született, az endothel funkció klinikai alkalmazhatóságát tárgyaló irodalmi áttekintések csupán kis százalékban (6-7%) tartalmazznak 2007. utáni munkákat, többnyire az endothel funkció klinikai kutatásának „hőskorát” jelentő 1995-2007. években felgyülemlett megfigyelésekre támaszkodnak. Még kifejezettebben igaz ez, az ultrahangos FMD mérésekre, melynek általunk is bemutatott hiányosságai egyelőre nem teszik alkalmassá a mindennapi klinikai rutinban való alkalmazásra.

A klinikai alkalmazhatóság vizsgálatára azonban ezen időszakban is több cikk született. Halcox és mtsai az általunk is használt metódussal $6,2 \pm 0,4$ éves utánkövetés során hónapos 213, nem dohányzó betegnél összefüggést találtak az alapállapotban mért FMD és a carotis artéria IMT progressziója között. A közleményben úgy találták, hogy a carotis IMT progressziója ($0,012 \pm 0,0028$ mm/év) csupán a betegek diasztolés vérnyomás értékével és a vizsgálat kezdetekor mért FMD értékkel volt megjósolható, míg számos tradicionális rizikófaktor (nem, vérzsír-paraméterek, elhízás, kor, éhomi vércukor érték) nem bizonyult prediktívnek. A vizsgálat számos korlátja közül, az endothel funkció szempontjából az egyik legfontosabb, hogy nem történt FMD meghatározás az utánkövetés során [151]. Ugyancsak nem ismert a vizsgálatba bevont alanyok által alkalmazott esetleges gyógyszeres kezelés, mely az endothel funkciót befolyásolhatta.

A másik alkalmazási terület a klinikumban a gyógyszeres kezelésre adott endothel funkció változás monitorizálása. Felismerésre került, hogy a kardiológiában gyakran használt Ca-csatorna blokkoló amlodipin képes az endotheliális NOS és a caveolin-1 kötődését eddig ismeretlen mechanizmus által blokkolni, elősegítve az endothel funkció javulását [152]. Az endothel funkció fontosságát ismerve az atheroscleroticus folyamatokban így közelebb kerülhettünk az amlodipin atherosclerosis progressziójára kifejtett kedvező hatásának megismeréséhez.

Míndezek mellett az összefoglalók [153, 154] kiemelik az endothel funkció ismeretének jelentőség a különböző kardiovaszkuláris megbetegedésekben, de nem ismert olyan non-invazív metodika, mely alkalmazható lenne a mindennapi klinikai gyakorlatban. Jelen dolgozatban ismertetett metódus, ismertetett korlátait szem előtt tartva, jelenleg a legelterjedtebb ilyen vizsgálómódszer.

7. KÖVETKEZTETÉS

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

A kutatások helyszínein (a pisai Consiglio Nazionale delle Ricerche /CNR/ Fiziológiai Intézetének Echokardiográfiás Laboratóriumában, a Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központjában, a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjában) jelentős beteganyag halmozódott fel, azok sokrétű kardiológiai vizsgálati eredményeivel. Ugyancsak nemzetközi viszonylatban is jelentős (a hazai szintéren pedig egyedülállónak is mondható) az a személyes tapasztalat, amely ezen vizsgálatok elvégzése során keletkezett és segítségével folyamatosan tökéletesíthettük az endothel funkció non-invazív vizsgálatának technikai részleteit vagy az értékelés nehézségeit csökkenthettük.

A disszertációban említett 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 occlusiója utáni hyperaemia 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 transducerrel való monitorizálása során. A módszer kezdeti alkalmazásakor meghatároztuk az occlusio idejét, a vérnyomásmérő mandzsettájával létrehozandó nyomás mértékét, az artéria átmérőjének maximális változásához szükséges hyperaemiás idő hosszát. Ezek nélkül további megállapításaink is kétségessé 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 atherosclerosis (extravaszkulárisnak is

nevezhető) viszonylag korai manifesztációjának tekinthető az aorta billentyű meszes degenerációja.

3. Vizsgálataink alapján következtetéseket vonhatunk le a non-invazívan mért endothel funkció diagnosztikai értékét illetően. 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 endothel funkció mérésével. Talán, ha az invazív coronaria endothel funkciót mérjük, sikerrel járunk, azonban így elveszítjük a vizsgálat szűrésre alkalmas, non-invazív jellegét. Eredményünk magyarázataként felhozható, hogy bármennyire is standard körülményeket teremtünk betegeink számára, az ismert (és még ismeretlen) befolyásoló tényezők „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 annulálását az atherosclerosis folyamataiban, csupán egy alkalmasabb, lehetőség szerint non-invazív módszer megléte szükségeltetik a (véltetően meglévő) diagnosztikai haszon kiaknázása céljából.

4. Magam is izgalmasnak és jelentősnek tartottam (tartom) a kérdést, hogy milyen egyszerű, non-invazív módszerekkel vagyunk képesek bizonyos állapotú beteg hosszútávú kardiovaszkuláris prognózisát megítélni. Az endothel diszfunkció egyfelől nagy lehetőségnek látszott, mivel az érlemezésedési folyamat korai fázisában, jóval a klinikai manifesztáció előtt pozitív eredményt adhat. Azonban 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 arteria brachialisson 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. Másszóval, a nem hipnotizálható személyiség-jeggyel rendelkezők kevésbé védettek a stressz helyzetekben bekövetkező kedvezőtlen vazomotor reakcióktól.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az endothel funkció vizsgálatával eltöltött évek alatt, annak klinikai használhatósága volt érdeklődésem középpontjában. Az endothel által létrehozott vazomotor válasz központi szerepe több betegségben erősen feltételezhető.

Elsőként sikerült kimutatnunk, hogy statisztikailag releváns, független összefüggés áll fenn az aorta billentyű szklerotikus elváltozása ill. a szisztémás (perifériás) endothel diszfunkció között.

Vizsgálataink során úgy találtuk, hogy azon betegeknel, akik korábban miokardiális infarktuson ill. revaszkularizációs kezelésen nem estek át és mellkasi fájdalom miatt kerültek kórházba, a non-invazív FMD vizsgálat csak szerény hatékonysággal jósolja meg a koronária-betegség fennállását ill. annak angiologiai kiterjedését még kevésbé mutatja. Az eredmény nem áll ellentétben eddigi ismereteinkkel: a koszorúér-betegség egyféle anatómiai jele az előrehaladott atherosclerosisnak, míg a FMD funkcionális paramétere a korai érlelmeszesedésnek.

Az erőteljesnek vélt patofiziológiai megalapozottság és a kezdetben felmerülő biztató eredmények ellenére saját vizsgálatunkban úgy találtuk, hogy az echokardiográfiával mért endothel diszfunkció nem mutat prognosztikai értéket olyan betegeknel, akiknél ismert vagy a klinikum és/vagy rizikófaktorok alapján erősen valószínűsíthető az ISZB fennállása. Az eseménymentes túlélést ellenben olyan egyszerű nyugalmi transzthoracalis echokardiográfiás paraméterek, mint az EF vagy a LVMI előre jelzik. Így megállapíthatjuk, hogy a brachiális artéria ultrahangos FMD vizsgálata a mindennapi diagnosztikai arzenálba épülve jelentős segítséget nem nyújt a prognosztika elemzéseket illetően.

Az akut stressz kardiális negatív hatásának ismeretében végzett klinikai kutatásunk eredménye alapján megállapíthatjuk, hogy a hipnózis alatt a magas hipnotizálhatóságra való hajlam önmagában védelmet nyújthat az akut stressz okozta endothel diszfunkció kialakulása ellen, hasonlóan egy korábbi, éber állapotban, jól hipnotizálható egyéneken végzett vizsgálat eredményéhez.

Bár az endothel funkció megtartásának, javításának igénye általános a gyakorlati kardiológiában, szerepe ismert az atherosclerosisban, azonban sem a non-invazív FMD mérés diagnosztikai értéke, sem prognosztikai használhatósága nem bizonyított.

9. SUMMARY

As it is shown by this PhD dissertation, the potential clinical value of non-invasive examination of endothelial function played a central role in my scientific interest.

Vasomotor response triggered and controlled by endothel tissue has emerged as a prominent pathophysiological process in several diseases.

Although there is few data in literature, we observed at first a statistically significant correlation between aortic valve szklerózis and peripheral endothelial function.

In our clinical investigation we found that non-invasive FMD measurement has a markedly limited role in the recognition of coronary artery disease and even less to define its extent in chest pain patients without prior myocardial infarction or coronary revascularization procedure. Our results are in line with other publications: coronary artery stenosis is a kind of anatomical (structural) manifestation of advanced atherosclerosis, while FMD may be accepted as an early sign of a systemic process.

In spite of the suggested strong pathophysiological determination and the promising early results, in our clinical observation we did not find a prognostic feature of non-invasive FMD in large population of patients with known or suspected coronary heart disease. On the other hand cardiovascular event free survival can be predicted by such simple transthoracal echocardiographic parameters as the ejection fraction or the left ventricular mass index.

The effect of one of the most stable personal characteristics, the susceptibility to hypnosis, was the object of several of our studies. During hypnosis high hypnotic susceptibility prevents acute stress-related endothelial dysfunction, similar to what was previously observed in highly hypnotizable subjects during wakefulness. Regular practice of hypnotic relaxation could work as a conditioning method for the elicitation of spontaneous relaxation responses in daily life. Thus, it could be effective in compensating the long-term effects of stress on the cardiovascular system.

In everyday clinical cardiology routine the preservation and improvement of endothelial function is a general ambition. To date however there is no new method that has shown itself to be able to claim its own place among the “traditional” routine clinical tools.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Sitia, S., Tomasoni, L, Atzeni, F, Ambrosio, G, Cordiano, C, Catapano, A, Tramontana, S, Perticone, F, Naccarato, P, Camici, P, Picano, E, Cortigiani, L, Bevilacqua, M, Milazzo, L, Cus, D, Barlassina, C, Sarzi-Puttini, P, Turiel, M., *From endothel dysfunction to atherosclerosis*. Autoimmunity Reviews, 2010. **9**: p. 830-834.
2. *Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival data*. Circulation 1983. **68**: p. 939-950.
3. Califf, R., Phillips, HR III, Hindman, MC, Mark, DB, Lee, KL, Behar, VS, Johnson, RA, Pryor, DB, Rosati, RA, Wagner, GS, *Prognostic value of a coronary artery jeopardy score*. J Am Coll Cardiol 1985. **5**: p. 1055-1063.
4. Topol, E., Nissen, SE. , *Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease*. Circulation, 1995. **92**: p. 2333-2342.
5. Vane, J., Anggard, EE, Botting, RM. , *Regulatory functions of the vascular endothelium*. N Engl J Med, 1990. **323**: p. 27-36.
6. Vita JA, T.C., Nabel EG, et al. , *Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease*. Circulation, 1990. **81**: p. 491-497.
7. Vita, J., Keaney, JF Jr., *Exercise: toning up the endothelium?* . N Engl J Med 2000. **342**: p. 503-505.
8. Vita, J., Keaney, JF Jr., *Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk?* . Circulation, 2002. **106**: p. 640-642.
9. Suwaidi, J., Hamasaki, S, Higano, ST, Nishimura, RA, Holmes, DR Jr, Lerman, A, *Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction*. Circulation, 2000. **101**: p. 948-954.
10. Schachinger, V., Britten, MB, Zeiher, AM., *Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease*. Circulation, 2000. **101**: p. 1899-1906.
11. Kelm, M., *Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002. **282**: p. H1-H5.

12. Laurent S, L.P., Brunel P, Laloux, B, Pannier, B, Safar, M, *Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension*. Am J Physiol, 1990. **258**: p. H1004-H1011.
13. Anderson, E., Mark, AL., *Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans*. Circulation, 1989. **79**: p. 93-100.
14. Celermajer, D., Sorensen, KE, Gooch, VM, Spiegelhalter, DJ, Miller, OI, Sullivan, ID, Lloyd, JK, Deanfield, JE, *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. . Lancet, 1992. **340**: p. 1111-1115.
15. Sorensen, K., Celermajer, DS, Spiegelhalter, DJ, Georgakopoulos, D, Robinson, J, Thomas, O, Deanfield, JE, *Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility*. Br Heart J, 1995. **73**: p. 247-253.
16. Drexler, H., Zeiher, AM., *Endothelial function in human coronary arteries in vivo: focus on hypercholesterolemia*. Hypertension, 1991. **18 (Suppl.)**: p. II90-II99.
17. Adams, M., McCredie, R, Jessup, W, Robinson, J, Sullivan, D, Celermajer, DS. , *Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease*. Atherosclerosis, 1997. **129**: p. 261-269.
18. Nitenberg, A., Antony, I, Foult, JM. , *Coronary vasoconstriction induced by acetylcholine in young smokers with normal angiographic coronary vessels*. . Arch Mal Coeur Vaiss 1993. **86**: p. 1133-1136.
19. Lekakis, J., Papamichael, C, Vemmos, C, Nanas, J, Kontoyannis, D, Stamatielopoulos, S, Mouloupoulos, S, *Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals*. . Am J Cardiol, 1997. **79**: p. 529-531.
20. Nitenberg, A., Valensi, P, Sachs, R, Dali, M, Aptecar, E, Attali, JR, *Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function*. . Diabetes, 1993. **42**: p. 1017-1025.

21. Clarkson, P., Celermajer, DS, Donald, AE, Sampson, M, Sorensen, KE, Adams, M, Yue, DK, Betteridge, DJ, Deanfield, JE. , *Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels.* J Am Coll Cardiol, 1996. **28**: p. 573-579.
22. Montalescot, G., Ankri, A, Chadeaux-Vekemans, B, Blacher, J, Philippe, F, Drobinski, G, Benzidia, R, Kamoun, P, Thomas, D, *Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease.* Int J Cardiol, 1997. **60**: p. 295-300.
23. Woo, K., Chook, P, Lolini, YI, Cheung, AS, Chan, LT, Sun, YY, Sanderson, JE, Metreweli, C, Celermajer, DS, *Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans.* Circulation, 1997. **96**: p. 2542-2544.
24. Anderson, T., Uehata, A, Gerhard, MD, Meredith, IT, Knab, S, Delagrang, D, Lieberman, EH, Ganz P, Creager, MA, Yeung, AC, Selwyn, AP., *Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations.* J Am Coll Cardiol, 1995. **26**: p. 1235-1241.
25. Neunteufl, T., Katzenschlager, R, Hassan, A, Klaar, U, Schwarzacher, S, Glogar, D, Bauer, P, Weidinger, F, *Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease.* . Atherosclerosis, 1997. **129**: p. 111-118.
26. Motoyama, T., Kawano, H, Kugiyama, K, Okumura, K, Ohgushi, M, Yoshimura, M, Hirashima, O, Yasue, H, *Flow-mediated, endothelium-dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina.* . Am Heart J, 1997. **133**: p. 263-267.
27. 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**: p. 684-689.
28. Gokce, N., Keaney, JF., Vita, JA., *Endotheliopathies: clinical manifestations of endothelial dysfunction.* In: Loscalzo J, AI S, editors. Thrombosis and haemorrhage. Baltimore: Williams and Wilkins;, 1998: p. 901-924.
29. Sorensen, K., Celermajer, DS, Georgakopoulos, D, Hatcher, G, Betteridge, DJ, Deanfield, JE., *Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event*

- in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. J Clin Invest, 1994. 93: p. 50-55.*
30. Gokce, N., Vita, JA, *Clinical manifestations of endothelial dysfunction.* .In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. Thrombosis and Hemorrhage. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins,, 2002: p. 685-706.
 31. Steinberg, H., Chaker, H, Leaming, R, Johnson, A, Brechte,l G,Baron, AD, *Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance.* J Clin Invest, 1996. **97**: p. 2601-2610.
 32. Fichtlscherer, S., Rosenberger, G, Walter, DH, Breuer, S, Dimmeler, S, Zeiher, AM, *Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease.* Circulation, 2000. **102**: p. 1000-1006.
 33. Prasad, A., Zhu, J, Halcox, JP, Waclawiw, MA, Epstein, SE, Quyyumi, AA, *Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction.* . Circulation, 2002. **106**: p. 184-190.
 34. Thogersen, A., Jansson, J, Boman, K, Nilsson, TK, Weinehall, L., *High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor.* Circulation, 1998. **98**: p. 2241-2247.
 35. Cushman, M., Lemaitre, RN, Kuller, LH, Psaty, BM, Macy, EM, Sharrett, AR, Tracy, RP, *Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly: the Cardiovascular Health study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**: p. 493-498.
 36. Ruiz-Ortega, M., Lorenzo, O, Ruperez, M, Esteban, V, Suzuki, Y, Mezzano, S, Plaza, JJ, Egido, J, *Role of the reninangiotensin system in vascular diseases: expanding the field.* Hypertension, 2001. **38**: p. 1382-1387.
 37. Levine, G., Keaney, JF Jr., Vita, JA, *Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms.* N Engl J Med, 1995. **332**: p. 512-521.
 38. Libby, P., Ridker, PM, Maseri, A, *Inflammation and atherosclerosis.* . Circulation, 2002. **105**: p. 1135-1143.

39. Ross, R., *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**: p. 115-126.
40. Okumura, K., Yasue, H, Matsuyama, K, Ogawa, H, Morikami, Y, Obata, K, Sakaino, N, *Effect of acetylcholine on the highly stenotic coronary artery: difference between the constrictor response of the infarct-related coronary artery and that of the noninfarct-related artery*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**: p. 752-758.
41. Flavahan, N., *Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction: potential mechanism underlying reduction in ADRF/nitric oxide activity*. Circulation, 1992. **85**: p. 1927-1938.
42. Gordon, J., Ganz, P, Nabel, EG, Fish, RD, Zebede, J, Mudge, GH, Alexander, RW, Selwyn, AP, *Atherosclerosis influences the vasomotor responses of epicardial coronary arteries to exercise*. J Clin Invest, 1989. **83**: p. 1946-1952.
43. Zeiher, A., Drexler, H, Wollschlaeger, H, Saubier, B, Just, H., *Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**: p. 1181-1190.
44. Nabel, E., Ganz, P, Gordon, JB, Alexander, RW, Selwyn, AP., *Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test*. Circulation, 1988. **77**: p. 43-52.
45. Ludmer, P., Selwyn, AP, Shook, TL, Wayne, RR, Mudge, GH, Alexander, RW, Ganz, P., *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic arteries*. N Engl J Med, 1986. **315**: p. 1046-1051.
46. Panza, J., Quyyumi, AA, Brush, JE Jr, Epstein, SE., *Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. N Engl J Med, 1990. **323**: p. 22-27.
47. Panza, J., Casino, PR, Kilcoyne, CM, Quyyumi, AA., *Role of endotheliumderived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension*. Circulation, 1993. **87**: p. 1468-1474.

48. Creager, M., Cooke, JP, Mendelsohn, ME, Gallagher, SJ, Coleman, SM, Loscalzo, J, Dzau, VJ., *Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans.* J Clin Invest, 1990. **86**: p. 228-234.
49. Chowienczyk, P., Watts, GF, Cockcroft, JR, Ritter, JM., *Impaired endotheliumdependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia.* Lancet, 1992. **340**: p. 1430-1432.
50. Yoshinaga, K., Manabe, O, Tamaki, N, *Assessment of coronary endothelial function using PET.* J Nucl Cardiol, 2011. **Published online: 30 March 2011.**
51. Corretti, M., Anderson, TJ, Benjamin, EJ., *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**: p. 257-265.
52. Perticone, F., Ceravolo, R, Pujia, A, Ventura, G, Iacopino, S, Scozzafava, A, Ferraro, A, Chello, M, Mastroberto, P, Verdecchia, P, Schillaci, G, *Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients.* Circulation, 2001. **104**: p. 191-196.
53. Rubinshtein, R., Kuvin, JT, Soffler, M, Lennon, RJ, Lavi, S, Nelson, RE, Pumper, GM, Lerman, LO, Lerman, A, *Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events.* Eur Heart J, 2010. **9**: p. 1142-1148.
54. Juonala, M., Viikari, JSA, Alftan, G, Marniemi, J, Kähönen, M, Taittonen, L, Laitinen, T, Raitakari, OT, *Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and Asymmetrical Dimethylarginine in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study.* Circulation, 2007. **116**: p. 1367-1373.
55. Leong, T., Zylberstein, D, Graham, I, Lissner, L, Ward, D, Fogarty, J, Bengtsson, C, Björkelund, C, Thelle, D; Swedish-Irish-Norwegian Collaboration, *Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg.* Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2008. **28**: p. 961-967.
56. Böger, R., Sullivan, LM, Schwedhelm, E, Wang, TJ, Maas, R, Benjamin, EJ, Schulze, F, Xanthakis, V, Benndorf, RA, Vasani, RS, *Plasma asymmetric*

- dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community.* Circulation, 2009. **119**: p. 1592-1600.
57. Ross, R., *Atherosclerosis: current understanding of mechanisms and future strategies in therapy.* Transplant Proc 1993. **25**: p. 2041-2043.
 58. Lindroos, M., Kupari, M, Valvanne, J, Strandberg, T, Heikkilä, J, Tilvis, R *Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly.* Eur Heart J, 1994. **15**: p. 865-870.
 59. Stewart, B., Siscovick, D, Lind, BK, Gardin, JM, Gottdiener, JS, Smith, VE, Kitzman, DW, Otto, CM *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: the Cardiovascular Health Study.* J Am Coll Cardiol, 1997. **29**: p. 630-634.
 60. Otto, C., Lind, BK, Kitzman, DW, Gersh, BJ, Siscovick, DS, *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly.* N Engl J Med, 1999. **341**: p. 142-147.
 61. Wierzbicki, A., Shetty, C. , *Aortic stenosis: an atherosclerotic disease?* J Heart Valve Dis 1999. **8**: p. 416-423.
 62. Lindroos, M., Kupari, M, Heikkila, J, Tilvis, R, *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. .* J Am Coll Cardiol, 1993. **21**: p. 1220-1225.
 63. Adler, Y., Fink, N, Spector, D, Wiser, I, Sagie, A., *Mitral annulus calcification-a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system.* Atherosclerosis, 2001. **155**: p. 1-8.
 64. Adler, Y., Vaturi, M, Herz, I, Iakobishvili, Z, Toaf, J, Fink, N, Battler, A, Sagie, A., *Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease.* Atherosclerosis, 2002. **161**: p. 193-197.
 65. Barth, J., *Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging.* Am J Cardiol, 2001. **87**: p. 8-14.
 66. Celermajer, D., *Endothelial function. Does it matter? Is it reversible?* J Am Coll Cardiol, 1997. **30**: p. 325-333.
 67. Fathi, R., Marwick, TH. , *Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them.* Am Heart J, 2001. **141**: p. 694-703.

68. Carabello, R., *Aortic sclerosis-a window to the coronary arteries?* . N Engl J Med, 1999. **341**: p. 193-195.
69. Gibbons, G.H., *Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target.* Am J Cardiol, 1997. **79**: p. 3-8.
70. Selwyn, A., Kinlay, S, Creager, M, Libby, P, Ganz, P, *Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1997. **79**: p. 17-23.
71. Nabel, E., Selwyn, AP, Ganz, P., *Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelial-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis.* J Am Coll Cardiol, 1990. **16**: p. 349-356.
72. Cox, D., Vita, JA, Treasure, CB, Fish, RD, Alexander, RW, Ganz, P, Selwyn, AP, *Atherosclerosis impairs flow mediated dilation of coronary arteries in humans.* Circulation, 1989. **80**: p. 458-465.
73. Takase, B., Uehata, A, Akima, T, Nagai, T, Nishioka, T, Hamabe, A, Satomura, K, Ohsuzu, F, Kurita, A, *Endothelium-dependent flow mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1998. **82**: p. 1535-1539.
74. Schroeder, S., Enderle, MD, Ossen, R, Meisner, C, Baumbach, A, Pfohl, M, Herdeg, C, Oberhoff, M, Haering, HU, Karsch, KR, *Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging.* Am Heart J, 1999. **138**: p. 731-739.
75. Angerer, P., Negut, C, Stork, S, von Schacky, C., *Endothelial function of the popliteal artery in patients with coronary artery disease.* Atherosclerosis, 2001. **155**: p. 187-193.
76. Lekakis, J., Papamichael, CM, Vemmos, CN, Voutsas, AA, Stamatelopoulos, SF, Mouloupoulos, SD, *Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms.* J Am Coll Cardiol, 1998. **31**: p. 541-546.

77. Corretti, M., Plotnick, GD, Vogel, RA. , *Correlation of cold pressor and flow-mediated brachial artery diameter responses with the presence of coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1995. **75**: p. 783-787.
78. Palinkas, A., Toth, E, Amyot, R, Rigo, F, Venneri, L, Picano, E., *The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis.* Eur Heart J, 2002. **23**: p. 1587-1595.
79. Kuvin, J., Patel, AR, Sliney, KA, Pandian, NG, Rand, WM, Udelson, JE, Karas, RH, *Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2001. **38**: p. 1843-1849.
80. Bottcher, M., Madsen, MM, Refsgaard, J, Buus, NH, Dørup, I, Nielsen, TT, Sørensen, K, *Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve.* Circulation, 2001. **103**: p. 1109-1114.
81. Bugiardini, R., Manfrini, O, Pizzi, C, Fontana, F, Morgagni, G, *Endothelial function predicts future development of coronary artery disease. A study of women with chest pain and normal coronary angiograms.* Circulation, 2004. **109**: p. 2518-2523.
82. Asselbergs, F., Monnink, SHJ, Jessurun, GAJ, van Boven, AJ, Veeger, NJ, Zijlstra, F, van Gilst, WH, Tio, RA, *Assessing the prognostic value of coronary endothelial function in patients referred for a first coronary angiogram.* Am J Cardiol, 2004. **94**: p. 1063-1067.
83. Neunteufl, T., Heher, S, Katzenschlager, R, Wöfl, G, Kostner, K, Maurer, G, Weidinger, F, *Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain.* Am J Cardiol, 2000. **86**: p. 207-210.
84. Gokce, N., Keaney, JF. Jr., Hunter, LM, Watkins, MT, Menzoian, JO, Vita, JA, *Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study.* Circulation, 2002. **105**: p. 1567-1572.
85. Gokce, N., Keaney. JF Jr., Hunter, LM, *Predictive value of non-invasive determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in*

- patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol, 2003. 41: p. 1769-1775.*
86. Corrado, E., Rizzo, M, Coppola, G, Muratori, I, Carella, M, Novo, S, *Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: a 24-month follow-up study. Coronary Artery Disease, 2008. 19: p. 139-144.*
 87. Corrado, E., Camarda, P, Coppola, G, Muratori, I, Ciaramitaro, G, Farinella, M, Novo, G, Rotolo, A, Andolina, G, Cospite, V, Evola, S, Assennato, P, Hoffmann, E, Novo, S, *Prognostic role of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients undergoing coronary stent implantation. Int J Angiol, 2009. 28: p. 12-9.*
 88. Fathi, R., Haluska, B, Isbel, N, Short, L, Marwick, TH, *The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. J Am Coll Cardiol, 2004. 43: p. 616-623.*
 89. Frick, M., Suessenbacher, A, Alber, HF, Dichtl, W, Ulmer, H, Pachinger, O, Weidinger, F, *Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. J Am Coll Cardiol, 2005. 46: p. 1006-1010.*
 90. Mittleman, M., Maclure, M, Sherwood, JB, Mulry, RP, Tofler, GH, Jacobs, SC, Friedman, R, Benson, H, Muller, JE, for the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators, *Triggering of Acute Myocardial Infarction Onset by Episodes of Anger. Circulation, 1995. 92: p. 1720-1725.*
 91. Shimbo, D., Chaplin, W, Akinola, O, Harris, A, Abraham, D, Homma, S, Gerin, W., *Effect of Anger Provocation on Endothelium-Dependent and -Independent Vasodilation. Am J Cardiol, 2007. 99: p. 860-863.*
 92. Denollet, J., Gidron, Y, Vrints, CJ, Conraads, VM., *Anger, Suppressed Anger, and Risk of Adverse Events in Patients With Coronary Artery Disease. Am J Cardiol, 2010. 105: p. 1555-1560.*
 93. Benson, H., Arns, P.A., Hoffman, J.W., *The relaxation response and hypnosis. Int. J. Clin. Exp. Hypn., 1981. 29: p. 259- 270.*
 94. De Benedittis, G., Cigada, M., Bianchi, A., Signorini, M.G., Cerutti, S., *Autonomic changes during hypnosis: A heart rate variability power spectrum*

- analysis as a marker of sympathovagal balance. Int. J. Clin. Exp. Hypn., 1994. 42: p. 140- 152.*
95. De Pascalis, V., Ray, W.J., Tranquillo, I., D'Amico, D., *EEG activity and heart rate during recall of emotional events in hypnosis: relationships with hypnotizability and suggestibility. Int. J. Psychophysiol., 1998. 29: p. 255-275.*
 96. Harris, R., Porges, SW., Carpenter, ME., Vincenz, LM., *Hypnotic susceptibility, mood state and cardiovascular reactivity. Am. J. Clin. Hypn., 1993. 36: p. 15-25.*
 97. Ray, W.J., Sabsevitz, D., De Pascalis, V., Quingley, K., Aikins, D., Tubbs, M., *Cardiovascular reactivity during hypnosis and hypnotic susceptibility: three studies of heart rate variability. Int. J. Clin. Exp. Hypn., 2000. 48: p. 22-31.*
 98. Santarcangelo, E.L., Emdin, M., Picano, E., Raciti, M., Macerata, A., Michelassi, C., Kraft, G., Riva, A., L'Abbate, A., *Can hypnosis modify the sympathetic-parasympathetic balance at heart level? J. Ambul. Monit., 1992. 5: p. 191-196.*
 99. Sturgis, L.M., Coe, W.C., *Physiological responsiveness during hypnosis. Int. J. Clin. Exp. Hypn., 1990. 38: p. 196- 207.*
 100. Field, B.J., Kurtz, R.M., Stern, J.A., *The endogenous eyeblink and hypnotic susceptibility in a real-simulator design. Int.J. Neurosci., 1996. 85: p. 71-77.*
 101. Aschan, G., Finer, B., Hagbarth, K.E., *The influences of hypnotic suggestions on vestibular nystagmus. Acta Oto-Laryngol., 1962. 55: p. 97-110.*
 102. Santarcangelo, E.L., Busse, K., Carli, G., *Changes in electromyographically recorded human monosynaptic reflex in relation to hypnotic susceptibility and hypnosis. Neurosci. Lett., 1989. 104: p. 157-160.*
 103. Santarcangelo, E.L., Busse, K., Carli, G., *Frequency of occurrence of the F wave in distal flexor muscles as a function of hypnotic susceptibility and hypnosis. Cogn. Brain Res., 2003. 16: p. 99- 103.*
 104. Crawford, H.J., Clarke, H.J., Kittner-Triolo, M., *Selfgenerated happy and sad emotions in low and highly hypnotizable persons during wake and hypnosis: laterality and regional EEG activity differences. Int. J. Psychophysiol., 1996. 24: p. 239- 266.*

105. De Pascalis, V., Marucci, F.S., Penna, M.P., *Hemispheric activity of 40 Hz during recall of emotional events in waking and hypnosis: differences between low and high hypnotizables*. Int. J. Psychophysiol., 1987. **5**: p. 167-180.
106. Sebastiani, L., Simoni, A., Gemignani, A., Ghelarducci, B., Santarcangelo, E.L., *Autonomic and EEG correlates of emotional imagery in subjects with different hypnotic susceptibility*. Brain Res. Bull., 2003. **60**: p. 151-160.
107. Paoletti, G., Varanini, M, Balocchi, R, Morizzo, C, Palombo, C, Santarcangelo, EL, *Cardiovascular and respiratory correlates of deep nociceptive stimulation, suggestions for analgesia, pain imagery and cognitive load as a function of hypnotizability*. Brain Research Bulletin, 2010. **82**: p. 65-73.
108. Sebastiani, L., Simoni, A., Gemignani, A., Ghelarducci, B., Santarcangelo, E.L., *Human hypnosis: autonomic and electroencephalographic correlates of a guided multimodal cognitive-emotional imagery*. Neurosci. Lett., 2003. **338**: p. 41-44.
109. Ghiadoni, L., Donald, A.E., Cropley, M., Mullen, M.J., Oakley, G., Taylor, M., O'Connor, G., Betteridge, J., Klein, N., Steptoe, A., Deanfield, J.E., *Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans*. Circulation, 2002. **102**: p. 2473-2478.
110. Mangiafico, R.A., Malatino, L.S., Attina, T., Messina, R., Fiore, C.E., *Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication*. Angiology, 2002. **53**: p. 383-390.
111. Spieker, L.E., Hürlimann, D., Rischitzka, F., Corti, R., Enseleit, F., Shaw, S., Hayoz, D., Deanfield, J.E., Lüscher, T.F., Noll, G., *Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors*. Circulation, 2002. **105**: p. 2817-2820.
112. Presciuttini, s., Curcio, M, Chillemi, R, Barbuti, S, Scatena, F, Carli, G, Ghelarducci, B, Santarcangelo, EL, *Promoter polymorphisms of the NOS3 gene are associated with hypnotizability-dependent vascular response to nociceptive stimulation*. Neuroscience Letters, 2009. **467**: p. 252-255.
113. Adler, Y., Herz, I, Vaturi, M, Fusman, R, Shohat-Zabarski, R, Fink, N, Porter, A, Shapira, Y, Assali, A, Sagie, A., *Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of*

- coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. Am J Cardiol, 1998. 82: p. 1183-1186.*
114. Nishimura, R., Miller, FA, Callahan, MJ, Benassi, RC, Seward, JB, Tajik, AJ, *Doppler echocardiography: theory, instrumentation, technique, and application.* . Mayo Clin Proc, 1985. **60**: p. 312-343.
 115. Margonato, A., Cianflone, D, Carlino, M, Conversano, A, Nitti, C, Chierchia, S, *Frequency and significance of aortic valve thickening in older asymptomatic patients and its relation to aortic regurgitation.* Am J Cardiol, 1989. **64**: p. 1061-1062.
 116. Armstrong, W., Pellikka, PA, Ryan, T, Crouse, L, Zoghbi, WA., *Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography (Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography).* . J Am Soc Echocardiogr 1998. **11**: p. 97-104.
 117. Schiller, N., Shah, PM, Crawford, M, DeMaria, A, Devereux, R, Feigenbaum, H, Gutgesell, H, Reichek, N, Sahn, D, Schnittger, I *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography (American Society of Echocardiography, Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms).* J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**: p. 358-367.
 118. Picano, E., Lattanzi, F, Orlandini, A, Marini, C, L'Abbate, A *Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert.* . J Am Coll Cardiol, 1991. **17**: p. 666-669.
 119. Picano, E., Parodi, O, Lattanzi, F, Sambuceti, G, Andrade, MJ, Marzullo, P, Giorgetti, A, Salvadori, P, Marzilli, M, Distante, A, *Assessment of anatomic and physiological severity of single-vessel coronary artery lesions by dipyridamole echocardiography: comparison with positron emission tomography and quantitative arteriography.* Circulation, 1994. **89**: p. 753-761.
 120. Smith, L., Harrell, FE, Rankin, JS, Califf, RM, Pryor, DB, Muhlbaier, LH, Lee, KL, Mark, DB, Jones, RH, Oldham, HN, *Determinants of early vs. late death in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.* Circulation, 1991. **84**: p. 245-253.

121. Poggianti, E., Venneri, L, Chubuchny, V, Jambrik, Z, Baroncini, LA, Picano, E, *Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**: p. 136-141.
122. Weitzenhoffer, A.M., Hilgard, E.R., *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, form C.* . Consulting Psychologist Press, Palo Alto, CA., 1962.
123. Morelos, M., Amyot, R, Picano, E, Rodriguez, O, Mazzone, AM, Glauber, M, Biagini, A, *Effect of coronary bypass and cardiac valve surgery on systemic endothelial function.* Am J Cardiol, 2001. **87**: p. 364-366.
124. Agmon, Y., Khandheria, BK, Meissner, I, Sicks, JR, O'Fallon, WM, Wiebers, DO, Whisnant, JP, Seward, JB, Tajik, AJ. , *Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study.* . Am J Cardiol, 2001. **38**: p. 827-832.
125. Pomerance, A., *Ageing changes in human heart valves.* . Br Heart J, 1967. **29**: p. 222-231.
126. Sahasakul, Y., Edwards, WD, Naessens, JM, Tajik, AJ, *Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for twodimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts.* Am J Cardiol, 1988. **62**: p. 424-430.
127. Boon A, C.E., Lodder J, Kessels, F, *Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve.* . Heart, 1997. **78**: p. 472-474.
128. Mohler, E., Sheridan, MJ, Nichols, R, Harvey, WP, Waller, BF, *Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors-a causal relationship?* . Clin Cardiol, 1991. **14**: p. 995-999.
129. Aronow, W., Schwartz, KS, Koenigsberg, M. , *Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients.* Am J Cardiol, 1987. **59**: p. 998-999.
130. Witteman, J., Kannel, WB, Wolf, PA, Grobbee, DE, Hofman, A, D'Agostino, RB, Cobb, JC, *Aortic calcified plaques and cardiovascular disease: the Framingham Study.* . Am J Cardiol, 1990. **66**: p. 1060-1064.

131. Aronow, W., Ahn, C, Kronzon, I. , *Association of mitral annular calcium and of aortic cuspal calcium with coronary artery disease in older patients.* . Am J Cardiol, 1999. **84**: p. 1084-1085.
132. Aronow, W., Ann, C, Shirani, J, Kronzon, I, *Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis.* Am J Cardiol, 1999. **83**: p. 599-600.
133. Hasdai, D., Gibbons, RJ., Holmes. DR Jr., Higano, ST, Lerman, A, *Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects.* Circulation, 1997. **96**: p. 357-362.
134. Picano, E., Palinkas, A, Amyot, R. , *Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients.* J Hypertens, 2001. **19**: p. 1177-1183.
135. Picano, E., *Stress echocardiography: a historical perspective (special article).* . Am J Med, 2003. **114**: p. 1-6.
136. Lattanzi, F., Picano, E, Bolognese, L, Piccinino, C, Sarasso, G, Orlandini, A, L'Abbate, A, *Inhibition of dipyridamole induced ischemia by antianginal therapy in humans: correlation with exercise electrocardiography.* Circulation, 1991. **83**: p. 1256-1262.
137. Manginas, A., Voudris, V, Pavlides, G, Karatasakis, G, Athanassopoulos, G, Cokkinos, DV, *Effect of plaque burden on coronary vasoreactivity in early atherosclerosis.* Am J Cardiol, 1998. **81**: p. 401-406.
138. Sato, H., Yaoita, H, Maehara, K, Maruyama, Y, *Attenuation of heart failure due to coronary stenosis by ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003. **285**: p. H359-368.
139. Wieneke, H., Zander, C, Eising, EG, Haude, M, Bockisch, A, Erbel, R, *Non-invasive characterization of cardiac microvascular disease by nuclear medicine using single-photon emission tomography.* Herz, 1999. **24**: p. 515-521.
140. Monobe, H., Yamanari, H, Nakamura, K, Ohe, T, *Effects of low-dose aspirin on endothelial function in hypertensive patients.* Clin Cardiol, 2001. **24**: p. 705-709.
141. Schiffrin, E., *Effect of antihypertensive treatment on small artery remodeling in hypertension.* Can J Physiol Pharmacol 2003. **81**: p. 168-176.

142. On, Y., Kim, CH, Oh, BH, Lee, MM, Park, YB, *Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist on endothelial function in patients with essential hypertension.* Hypertens Res, 2002. **25**: p. 365-367.
143. Modena, M., Bonetti, L, Coppi, F, Bursi, F, Rossi, R, *Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women.* J Am Coll Cardiol, 2002. **40**: p. 505-510.
144. Jorgensen, M.M., Zachariae, R., *Autonomic reactivity to cognitive and emotional stress of low, medium, and high hypnotizable healthy subjects: testing predictions from the high risk model of threat perception.* Int. J. Clin. Exp. Hypn, 2002. **50**: p. 248-275.
145. Jambrik, Z., Santarcangelo, E.L., Ghelarducci, B., Picano, E., Sebastiani, L., *Does hypnotizability modulate the stress related endothelial dysfunction?* Brain Res. Bull., 2004. **63**: p. 213-216.
146. Santarcangelo, E., Jambrik, Z, Sebastiani, L, Ghelarducci, B, Picano, E *Hypnotic susceptibility and hypnosis modulate the endothelial response to acute stress.* J Biol Res, 2003. **79**: p. 106-107.
147. Zachariae, R., Jorgensen, M.M., Bjerring, P., Svendsen, G., *Autonomic and psychological responses to an acute psychological stressor and relaxation: the influence of hypnotizability and absorption.* Int. J. Clin. Exp. Hypn., 2000. **48**: p. 388-403.
148. Santarcangelo, E.L., *Reattivita` del midolo spinale a seguito del rilassamento ipnotico.* Siena, PhD thesis, 1989.
149. Crawford, H.J., *Brain dynamics and hypnosis: attentional and disattentional processes.* Int. J. Clin. Exp. Hypn., 1994. **42**: p. 204- 232.
150. Hoffman, J.W., Benson, H., Arns, P.A., Stainbrook, G.L., Young, J.L, Gill, A, *Reduced sympathetic nervous system responsivity associated with the relaxation response.* Science, 1982. **215**: p. 190-192.
151. Halcox, J., Donald, AE, Ellins, E, Witte, DR, Shipley, MJ, Brunner, EJ, Marmot, MG, Deanfield, JE, *Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness.* Circulation, 2009. **119**: p. 1005-1112.
152. Sharma, A., Trane, A, Yu, C, Jasmin, JF, Bernatchez, P, *Amlodipine increases endothelial nitric oxide release by modulating binding of native eNOS protein*

- complex to caveolin-1*. European Journal of Pharmacology, 2011. **Apr. 2. (Epub ahead of print)**.
153. Sandoo, A., Veldhuijzen van Zanten, JJCS, Metsios, GS, Carroll, D, Kitas, GD, *The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone*. The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2010. **4**: p. 302-312.
154. Lekakis, J., Abraham, P, Balbarini, A, Blann, A, Boulanger, CM, Cockcroft, J, Cosentino, F, Deanfield, J, Gallino, A, Ikonomidis, I, Kremastinos, D, Landmesser, U, Protogerou, A, Stefanadis, C, Tousoulis, D, Vassalli, G, Vink, H, Werner, N, Wilkinson, I, Vlachopoulos, C, *Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation*. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2011. **Mar 11. (Epub ahead of print)**.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. 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 Coll Cardiol*. 2003;41(1):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(3):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(4):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(2):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(5):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(3):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(1):109-111.

11.2. 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.* Vol.42 No5 (May 1997) Pp: 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 kardiovaszkuláris eltérések. *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 okozta haemodinamikai változások noninvazív monitorizálása. *Card Hung* 1998;1:5-12
6. Gyöngyösi M, Takács T, Czakó L, **Jambrik Z**, Boda K, Farkas A, Forster T, Csanády M. Hemodinamikai változások nem invazív monitorizálása akut pancreatitis nyulakban. *Lege Artis Med.* 1999;9(3):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. Supraventricularis tachycardiát utánzó széles QRS tachycardia differenciál diagnosztikája transoesophagealis EKG-val. *Card Hung* 1999;6:288-292
9. **Jambrik Z**, Gyöngyösi M, Varga L, Forster T, Rostás L, Csanády M. A szív diastolés funkciójának változása dobutamin terhelés alatt- felhasználható-e az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában? *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(12):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. *Orv Hetil.* 2003;144(5):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(10):1265-70.
 13. Avramov K, Sztihá L, Makai A, **Jambrik Z**, Rudas L, Vécsey L. Mechanism of cough syncope. *Orv Hetilap* 2004;145(31):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(3):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(3):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(2):73-79.
 17. Merkely B, **Jambrik Z**. [Drug-eluting balloon in the treatment of a recurrent in-stent restenosis of drug-eluting stent.] *Orv Hetil.* 2010;151(37):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(12):2004-10

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szerencsésnek érezhetem magam, mert sok nagyszerű embernek kell köszönetet mondanom jelen értekezés megszületéséért.

Elsősorban köszönettel tartozom jelenlegi előljárómnak, a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjának igazgatójának, **Merkely Béla Professor Úrnak**, aki mind szakmai segítségét, mind baráti biztatását „latba vetve” bábáskodott ezen dolgozat megszületése felett és témavezetőként töretlen hittel vezetett az idáig tartó úton.

Köszönet jár korábbi munkahelyem vezetőjének **Forster Tamás Professor Úrnak**, aki már diákkörösként az új megismerésére biztatva elplántálta a most szárba szökkenő termés magvait.

Nem kevésbé vagyok hálás „másik” témavezetőmnek, a Szegedi Tudományegyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Echokardiográfiás Laboratóriumának vezetőjének, a Szegedi Tudományegyetem és a pisai Fiziológiai Intézet közötti tudományos kapcsolat létrehozójának, **Varga Albert Tanár Úrnak**, aki az ő sajátos, de mindig célravezető és szellemes módján támogatott a dolgozatban szereplő vizsgálatok elvégzése során. Segítsége nagyban hozzájárult a pisai Fiziológiai Intézetben Eugenio Picano Professor Úr oldalán végzett 2 éves kutatómunka megszervezéséhez, mely mind szakmai fejlődésemben, mind magánéletemben soha el nem feledhető élményeket adott.

A köszönetnyilvánítások során hagy nyúljak vissza a kezdetekhez: **Gyöngyösi Mariann** a Szegedi Orvostudományi Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinikájának korábbi tanársegédje volt az, aki megismertette és megszerettette velem a klinikai kutatásokat, állandóan ösztönözve arra, hogy kérdéseket tegyek fel és ne sajnáljam az időt és a fáradságot a válaszok megtalálására.

Ha végiggondolom, még számos ember (**munkatársak, barátok**) odafigyelő támogatása maradna köszönetnyilvánítás nélkül, ha nem tudnám, hogy az ő munkájuk, biztatásuk sok apró gyémántként csillan ki a sorok közül.

És rendhagyó módon köszönetet mondok az ellenségeknek, ellenfeleknek, mert mindig erőt adott –esetenként jogos és megfontolandó, másszor rosszindulatú-szkepticizmusuk.

Nem utolsó sorban nagyon hálás vagyok Családom tagjainak, akik néha aggódó szomorúsággal, néha túláradó örömmel, de mindig megértő türelemmel, mellettem álltak bármerre is vetett a sors, bármilyen feladat is volt kitűzve élém.