

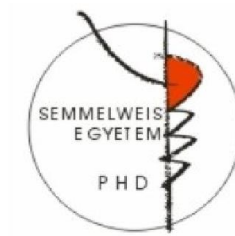
Az artériás érfalmerevség és az agyi eredetű neurotróp faktor
mediátor szerepe az affektív temperamentumok és a
hipertónia kapcsolatában

Doktori tézisek

dr. László Andrea

Semmelweis Egyetem

Gyógyszerésztudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nemesik János, Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Wágner László József, med. habil., egyetemi docens

Prof. Dr. Kovács Tibor, med. habil., egyetemi tanár, klinika igazgató-helyettes

Komplex vizsgabizottság elnöke:

Dr. Várbíró Szabolcs, med. habil., egyetemi docens

Komplex vizsgabizottság tagjai:

Dr. Vörös Krisztián Szabolcs, Ph.D, egyetemi adjunktus

Dr. Légrády Péter, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2019

1. BEVEZETÉS

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek a hatékony terápia ellenére a legtöbb fejlett országban a morbiditás és a mortalitás vezető okai. Az emelkedett vérnyomáshoz hasonlóan a hosszú időn át fennálló rizikófaktorok eredményeképpen létrejövő fokozott artériás érfalmervség a CV betegségek elfogadott markere. Ennek meghatározására a karotisz-femorális pulzushullám terjedési sebesség (PWV) egy elfogadott noninvazív mérési módszer, melynek 10 m/s feletti értéke az európai és magyar ajánlások szerint hipertóniás betegek körében a célszervkárosodás jelzője.

A nyugati országok másik komoly egészségügyi problémáját a hangulatzavarok, főleg a depresszió jelentik. Kapcsolatuk a CV betegségekkel már jól ismert. A minor és major hangulatzavarok előalakjainak tekinthető affektív temperamentumok (depresszív, ciklotím, hipertím, irritábilis és szorongó) a személyiség öröklött részét, biológiailag stabil magját képezve a személyiség érzelmi doménjét határozzák meg. Emellett CV vonatkozásaik is vannak: a domináns ciklotím temperamentum összefügg a hipertóniával és hipertóniás populációban a kórelőzményben szereplő akut koronária eseményekkel.

Az agyi eredetű neurotróp faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) a neurotróp faktor család tagja, központi szerepet játszik az idegek növekedésében, fenntartásában, túlélésében, emellett proangiogenetikus hatással is rendelkezik. Szerepe a pszichiátriai kórképekben jól ismert: major depresszív zavarban a BDNF szérumszintje (seBDNF) szintje csökken, és antidepresszív kezelés hatására emelkedik. A BDNF szerepe olyan magas CV rizikójú esetekben is felmerült, mint az elhízás, a metabolikus szindróma vagy a koronária atheroszklerózis. Feltételezhetően védő szerepe van a CV patofiziológiában, magasabb szérumszintje alacsonyabb CV rizikóval függ össze. Különböző állatkísérletekben a BDNF vazorelaxáns hatással bírt mind pulmonáris artériákon, mind pedig patkány aortagyűrűn. Ezek alapján a seBDNF szint és a különböző artériás érfalmervségi paraméterek közötti összefüggés feltételezhető volt humán vonatkozásban is.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Első vizsgálatunk célja domináns affektív temperamentummal rendelkező hipertóniás betegek CV rizikójának felmérése az artériás érfalmerevség és a BDNF szérumszintjének meghatározásával. Feltételeztük, hogy a domináns affektív temperamentumú hipertóniás páciensek magasabb pontszámokat érnek el a depressziós és szorongásos skálákon, valamint kedvezőtlenebb artériás érfalmerevséggel, centrális vérnyomásértékekkel és szérumszinttel rendelkeznek összehasonlítva a nem affektív temperamentumú kontroll hipertóniás csoporttal, és ezáltal egy magasabb rizikójú szubpopulációt alkotnak.

2. Második vizsgálatunk célja hipertóniás pácienseknél az affektív temperamentumok artériás érfalmerevséggel és vérnyomás paraméterekkel való kapcsolatának meghatározása. Feltételeztük, hogy az egyéni affektív temperamentum pontszámok összefügghetnek a brachiális vérnyomással és az artériás érfalmerevséggel krónikus hipertóniás pácienseknél. Pozitív összefüggést vártunk a depresszív, ciklotím, irritábilis és szorongó temperamentumok esetében, és fordított összefüggést a hipertím temperamentumot illetően. Továbbá ezen elemzések során nemek közötti különbségeket is feltételeztünk.

3. Harmadik vizsgálatunk célja a BDNF szérumszintjének meghatározása hipertóniás és kontroll betegek körében, illetve esetleges kapcsolatának feltárása az affektív temperamentumok, a depresszió és a szorongás jellemzőivel, valamint az artériás érfalmerevség paramétereivel. Mivel a hipertónia a szív-érrendszeri betegségek rizikófaktora, és a BDNF védő szerepet tölt be a kardiovaszkuláris patológiában, így feltételeztük, hogy a BDNF szérumszintje változhat hipertóniában. Elméletünk szerint a BDNF szérumszintje összefüggést mutat a különböző affektív temperamentumokkal, a depresszió és szorongás mértékével, valamint az artériás érfalmerevség paraméterekkel, ezáltal egy új kapcsolatot képezve a pszichoszomatikus folyamatokban.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. I. vizsgálat

A kaukázusi rasszú betegek beválasztása két budapesti háziiorvosi praxisból történt. Az affektív temperamentumok jelenlétének, illetve a depresszió és szorongás súlyosságának felmérése érdekében a 183 beválasztott páciensből 175 töltötte ki a Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris & San Diego Önjellemző Kérdőívet (TEMPS-A), a Beck Depresszió Kérdőívet (BDI) és a Hamilton Szorongásos Skálát (HAM-A). A vizsgálatban való részvétel kizáró tényezői voltak a pitvarfibrilláció, a szuboptimálisan beállított hipertónia (>145/95 Hgmm ismételt rendelői vérnyomásmérés alkalmával), az anamnézisben szereplő kezelt depresszió vagy szorongás (mivel ezek összefüggése az artériás érfalmerevséggel bizonyított), bipoláris betegség, skizofrénia, valamint a kérdőív kitöltését hátráltató demencia, vagy a vizsgálatba való beleegyezés hiánya. A kezdeti betegbeválasztást követően egy domináns 29 főből álló affektív temperamentummal rendelkező (DOM) hipertóniás csoportot különítettünk el, melyből 24 páciens vett részt a további vizsgálatokban. Ezzel párhuzamosan pedig egy ugyancsak 24 főből álló, életkorban, nemben és diabétesz fennállásban egyeztetett domináns affektív temperamentummal nem rendelkező hipertóniás kontroll csoportot definiáltunk. Az első vizit alkalmával a páciensek kitöltötték a kérdőíveket. A rutin fizikális vizsgálatot (vérnyomás- és szívfrekvenciamezést, magasság, súly és derék körfogat mérést) a kórelőzmény felvétele követte, különös tekintettel a CV rizikófaktorokra, társbetegségekre, illetve depresszióra és az aktuális gyógyszeresedésre vonatkozóan.

3.1.1. Kérdőívek

3.1.1.1. Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris & San Diego Önjellemző Kérdőív

A TEMPS-A az affektív temperamentumok mérésére szolgál. A depresszív, ciklotím, hipertím, irritábilis és szorongó alsókálákon megjelölt "igen" válasz 1, a "nem" válasz 0 pontot ér. Domináns temperamentumról akkor beszélünk, ha a vizsgálati alany pontszáma bármely temperamentum skálán meghaladja a minta standardizált átlagának a kétszeres szórását (átlag+2SD).

3.1.1.2. Beck Depresszió Kérdőív

A BDI egy 21 tételt tartalmazó feleletválasztós önjellemző kérdőív, a depresszió súlyosságának egyik legelterjedtebb mérési eszköze. A résztvevők egy négyponos intenzitási skálán jelölik meg a válaszokat. Bár az egyes határértékek vizsgálatonként és vizsgált populációnként eltérhetnek, vannak általánosan elfogadott tartományok, és a pontszámok értéke a depresszió súlyosságával korrelál.

3.1.1.3. Hamilton Szorongásos Skála

A HAM-A-t maga a vizsgáló tölti ki. A skála 14 részből áll, mindegyik a tünetek súlyosságával jellemezhető. A magasabb pontszámok súlyosabb szorongásra utalnak.

3.1.2. Klinikai mérési módszerek

3.1.2.1. Az artériás érfalmerevség mérése

Az artériás érfalmerevséget az arany standardnak számító tonometriás módszerrel mértük (PulsePen, DiaTecne, Milánó, Olaszország). Minden vizsgálati alanynál két mérés történt, melyeknek átlagát használtuk fel a statisztikai analízishez. A két fő artériás érfalmerevségi paramétert, a PWV-t és az augmentációs indexet (AIx) határoztuk meg. Minél magasabb a mért PWV, annál merevebbek az erek, a 10 m/s feletti érték hipertóniás populációban célszervkárosodásra utal. Negatív AIx érték elasztikus nagyerekben regisztrálható, míg a magasabb pozitív AIx érték fokozott hullámvisszaverődést jelez.

3.1.2.2. A BDNF szérumszint mérése

A páciensektől közvetlenül az artériás érfalmerevség mérés után levett vérmintákat antikoaguláns nem tartalmazó csövekbe gyűjtöttük. A 6 percig tartó, 3600 percenkénti fordulatszámú történő centrifugálás után a szérumszintet -20 °C -on tároltuk. A seBDNF szint mérése az előírt protokollnak megfelelően közös szendvics enzimkött immunoszorbens teszttel (R&D Systems, Minneapolis MN, USA) történt, szintjét pg/ml-ben határoztuk meg.

3.1.3. Alkalmazott statisztikai módszerek

A kontroll és a DOM csoportok közötti összehasonlításban páratlan Student's t-próbát, míg nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney rank-sum tesztet használtunk. Az antihypertenzív gyógyszerelést ekvivalens dózisokra váltottuk át, és páratlan Student's t-

próbával vagy Mann-Whitney rank-sum teszttel hasonlítottuk össze. Az adatokat átlag \pm SEM és mediánok formájában fejeztük ki, és $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai analízist a Windows SigmaStat 3.5 (SPSS) programcsomag segítségével készítettük el.

3.2. II. vizsgálat

Az első vizsgálatához képest a betegbeválasztás abban különbözött, hogy a pácienseket három budapesti háziiorvosi praxisból vettük be a kutatásba, valamint nem csak jól kontrollált, de elsőfokú hipertóniás betegeket is vizsgáltunk, akik több mint 3 hónapja részesültek antihipertenzív kezelésben. Összesen 173 alany vett részt a vizsgálatban. Az anxiolitikum alprazolám mérsékelt használata (< 0.5 mg/nap) nem számított kizáró tényezőnek. A metodikát illetően a kérdőívek használata és az érfalmerevség mérése megegyezett az első vizsgálatban leírtakkal.

3.2.1. Alkalmazott statisztikai módszerek

A normál eloszlást mutató paraméterek vizsgálata Kolmogorov-Smirnov teszttel történt. Pearson korrelációs koefficiens számításával határoztuk meg az affektív temperamentum pontszámok és a demográfiai, hemodinamikai, illetve artériás érfalmerevségi paraméterek közötti összefüggést. Többváltozós lineáris regressziós analízist használtunk az olyan hemodinamikai, illetve az artériás érfalmerevségi paramétereket befolyásoló tényezők meghatározására, melyek egyváltozós analízisben az affektív temperamentumokkal összefüggést mutattak. Irodalmi adatok alapján nemek közötti különbségekre számítottunk az affektív temperamentumok és a vizsgált hemodinamikai, illetve artériás érfalmerevségi paraméterek között; így a nemet és annak az affektív paraméterekkel való kapcsolatát mindegyik regressziós modellben vizsgáltuk és amennyiben interakciót találtunk, ott ezt a kölcsönhatást tovább elemeztük. A leíró statisztika adatait átlag \pm SD vagy mediánok és interkvartilisek, vagy százalék formájában fejeztük ki. A szignifikancia szintet kétoldalas $p < 0,05$ értékeknél állítottuk fel. A számításokat Windows SPSS 13.0 programban végeztük.

3.3. III. vizsgálat

Az első vizsgálatához képest a pácienseket három budapesti háziiorvosi praxisból vettük be a kutatásba és nem csak jól kontrollált, hanem elsőfokú hipertóniás betegeket is

vizsgáltunk, akik több, mint 12 hónapja részesültek antihipertenzív kezelésben (HT). Egyidejűleg a HT csoporttal életkorban egyeztetett egészséges pácienseket (CONT) is beválasztottunk. Összesen 151 HT és 32 CONT vett részt a vizsgálatban. Az anxiolitikum alprazolám mérsékelt használata (<0.5 mg/nap) nem számított kizáró tényezőnek a HT csoportnál. A CONT csoportot illetően az egyetlen kizáró faktor a beleegyezés hiánya volt. A seBDNF szintnek, a rutin laborparamétereknek, az affektív temperamentumoknak, a szorongás és depresszió mértékének, valamint az artériás érfalmerevség paramétereinek összefüggését vizsgálatuk. Az ezirányban alkalmazott metodikák az első vizsgálatnál megegyezőek voltak.

3.3.1. Alkalmazott statisztikai módszerek

Normál eloszlás esetén Kolmogorov-Szmirnov-próbát használtunk. A leíró jellemzőket, a laboratóriumi eredményeket, az artériás érfalmerevségi paramétereket, illetve a TEMPS-A, a BDI és a HAM-A pontszámokat a CONT és a HT csoport között páratlan Student's t-próbával, nem normál eloszlás esetén pedig Mann-Whitney rank sum teszttel hasonlítottuk össze. Homogén szórás esetén Levene-próbát használtunk. Pearson korrelációs koefficienssel számoltuk a seBDNF szint és az összes többi mért faktor közötti összefüggést. Hierarchikus lineáris regressziós analízist használtunk a seBDNF szint meghatározóinak vizsgálatára a teljes populációban. Az irodalomban korábban leírt olyan változókat, illetve azokat, melyek a jelen adataink szerint egyváltozós modellben szignifikáns összefüggést mutattak a seBDNF szinttel, fokozatosan vittük be az analízisbe. Mivel kétirányú kapcsolat tételezhető fel az affektív temperamentumok és a hipertónia között, előre meghatározott interakciós analízist hajtottunk végre, hogy az affektív temperamentum pontszámoknak a seBDNF szintre kifejtett hatását vizsgáljuk. Az adatokat átlag \pm SD vagy mediánok és interkvartilisek formájában fejeztük ki, szignifikánsnak a $p < 0,05$ korrelációkat tekintettük. A számításokat Windows SPSS 13.0 programban végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. I. vizsgálat

Az artériás érfalmerevséget és a seBDNF szintet 48 betegnél határoztuk meg: 24 DOM, és 24 életkorban, nemben és diabétesz fennállásban egyeztetett kontroll alanynál. A DOM betegek közül hatnak depresszív, ötnek irritábilis és négynek szorongó domináns affektív temperamentuma volt. A többi páciens egyszerre több temperamentummal is rendelkezett: háromnak ciklotím és depresszív, kettőnek ciklotím és irritábilis, kettőnek ciklotím, depresszív és szorongó, egynek pedig ciklotím, irritábilis, szorongó és depresszív domináns affektív temperamentuma volt. A beteganyagban nem volt domináns hipertím temperamentummal rendelkező páciens.

4.1.1. *Demográfiai, antropometriai adatok, laborparaméterek és antihipertenzív gyógyszerelés*

A két csoport között nem állt fenn különbség a demográfiai, az antropometriai, vagy a rutin laborparaméterek között. Összehasonlítva a kontroll és a DOM betegeket a seBDNF szint szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a DOM csoportban [27290 (24200-30350) vs. 20100 (14740-27110) pg/ml, $p < 0,05$]. Az átlag antihipertenzív gyógyszerek száma 2 volt (interkvartilis tartomány: 2–3). A béta blokkolók szedése gyakrabban, és magasabb dózisban fordult elő a DOM csoportban [0,63 (0-5) vs. 5 (0,63-6,88) mg, bizoprololra átszámítva, $p < 0,05$], azonban más antihipertenzív gyógyszert illetően nem találtunk különbséget.

4.1.2. *TEMPS-A, depressziós és szorongásos pontszámok*

A kontrollokkal összehasonlítva a DOM betegeknél a depresszív [6 (4,25-8,75) vs. 12,5 (7-13,75), $p < 0,05$], ciklotím [3 (1-5) vs. 9,5 (7-13,75), $p < 0,05$], irritábilis [2 (1-4,75) vs. 9,5 (5-11), $p < 0,05$] és szorongásos [5,08±0,81 vs. 14,67±0,88, $p < 0,05$] affektív temperamentum pontszámok magasabbak voltak, míg a hipertím pontszámot illetően nem volt különbség [12,13±0,73 vs. 10,46±0,99]. A BDI és a HAMA-A pontszámok jóval magasabbnak bizonyultak a DOM csoportban [5 (2-7,75) vs. 14,5 (8,5-19,75) és 7±1,27 vs. 16,67±1,68, $p < 0,05$].

4.1.3. Hemodinamikai paraméterek

A kontroll csoporttal összehasonlítva a DOM betegek brachiális szisztolés vérnyomása [130,8 (122-137,1) vs. 122,6 (116,4-129,7) Hgmm, $p<0,05$], brachiális és centrális diasztolés vérnyomása [71,2 \pm 1,5 vs. 66,6 \pm 1,71 és 71,2 \pm 1,5 vs. 66,5 \pm 1,71, $p<0,05$], valamint brachiális és centrális átlag vérnyomása [91,9 \pm 1,53 vs. 86,6 \pm 1,94; 94,1 \pm 1,55 vs. 88,9 \pm 1,96 Hgmm, $p<0,05$] alacsonyabbnak bizonyult. A PWV és az AIx értékekben a kontroll és DOM csoport között nem volt különbség [9,32 (8,02-11,25) vs. 8,74 (8,32-9,87) m/s és 16,04 \pm 2,24 vs. 14,54 \pm 2,66 %].

4.2. II. vizsgálat

4.2.1. A brachiális szisztolés vérnyomás és az augmentációs index független prediktorai

A ciklotím affektív temperamentum pontszám – figyelembe véve az életkort, a nemet, a brachiális diasztolés vérnyomást, a triglicerid és a koleszterin szintet, a BDI és a HAM-A pontszámokat, valamint az alprazolám használatot – a brachiális szisztolés vérnyomás független meghatározójának bizonyult ($B=0,464$, $SE=0,218$, $p=0,034$). A hipertím temperamentum pontszám pedig – figyelembe véve az életkort, a nemet, a dohányzást, a szívfrekvenciát, a húgysav szintet, a BDI és a HAM-A pontszámokat, valamint az alprazolám használatot – az augmentációs index független prediktorának bizonyult ($B=-0,612$, $SE=0,243$, $p=0,013$). A végső modellben, melynek analízise során az összes lehetséges befolyásoló faktort figyelembe vettük, a ciklotím pontszám 1-gyel való emelkedése a szisztolés brachiális vérnyomás 0,529 Hgmm-es emelkedésével függött össze (95% CI: 0,019-1,040), a hipertím pontszám 1-gyel való emelkedése pedig az AIx 0,612%-os csökkenésével mutatott korrelációt (95% CI: -1,092-0,132).

4.2.2. A hemodinamikai és az artériás érfalmerevségi paraméterek további meghatározói

Bár egyváltozós analízisben az affektív temperamentum pontszámok számos esetben összefüggést mutattak a hemodinamikai és az artériás érfalmerevségi paraméterekkel, az elemzésbe belevéve az életkort és a nemet, bizonyos paraméterek, mint az irritábilis temperamentum pontszám a brachiális szisztolés nyomás vonatkozásában ($p=0,056$),

vagy a depresszív temperamentum pontszám az Aix vonatkozásában elvesztették prediktor szerepüket ($p=0,595$).

Bár a PWV és az irritábilis temperamentum pontszám közötti összefüggés az életkorra, a nemre, a brachiális szisztolés vérnyomásra, a GFR-EPI-re, a vércukorszintre és a hipertónia jelenlétére vonatkoztatva is fennmaradt ($p=0,012$), a BDI és a HAM-A pontszámok, valamint az alprazolám használat figyelembe vétele után már nem volt szignifikáns ($p=0,078$). Hasonló jelenség volt megfigyelhető a szorongó temperamentum pontszám és a PWV között: a szignifikáns kapcsolat az életkorra, a nemre, a brachiális szisztolés vérnyomásra, a GFR-EPI-re, a vércukorszintre és a hipertónia fennállására vonatkoztatva még fennállt ($p=0,043$), de a BDI és a HAM-A pontszámok, valamint az alprazolám használat figyelembe vétele után megszűnt ($p=0,475$).

A ciklotím temperamentum pontszám és a nem prediktor hatását vizsgálva a brachiális szisztolés vérnyomás esetében szignifikáns összefüggést találtunk ($p=0,025$). Pozitív összefüggés állt fenn a ciklotím temperamentum pontszám és a brachiális szisztolés vérnyomás között férfiak esetében ($B=1,012$, $SE=0,392$, $p=0,011$), míg ez a kapcsolat nőknél nem volt megfigyelhető ($B=0,294$, $SE=0,311$, $p=0,346$). Az életkorra, a brachiális szisztolés nyomásra, a koleszterin és triglicerid szintre vonatkoztatva ez az interakció non-szignifikánssá vált ($p=0,090$; férfiaknál $B=0,680$, $SE=0,347$, $p=0,052$ és nőknél $B=0,279$, $SE=0,272$, $p=0,307$).

A PWV vonatkozásában az irritábilis temperamentum pontszám és a nem meghatározó szerepét igazoltuk ($p=0,021$). Pozitív korreláció állt fenn az irritábilis temperamentum pontszám és a PWV között férfiak esetében ($B=0,154$, $SE=0,060$, $p=0,012$), míg ez az összefüggés nőknél nem volt megfigyelhető ($B=0,076$, $SE=0,064$, $p=0,235$). Az életkorra, nemre, brachiális szisztolés vérnyomásra és GFR-EPI-re való vonatkoztatás után a p-érték emelkedett ($p=0,037$), de az összefüggés továbbra is szignifikáns maradt (férfiaknál $B=0,104$, $SE=0,050$, $p=0,039$ és nőknél $B=0,082$, $SE=0,052$, $p=0,116$). Az interakció további változók, mint a BDI és a HAM-A pontszámok, valamint az alprazolám használat vizsgálata után non-szignifikánssá vált ($p=0,168$, férfiaknál $B=0,091$, $SE=0,051$, $p=0,078$, nők esetében $B=0,054$, $SE=0,061$, $p=0,375$).

Hasonló jelenség volt megfigyelhető a szorongó temperamentum pontszám és a nem PWV-t előrejelző szerepének vonatkozásában is ($p=0,023$). Pozitív összefüggést

találtunk a szorongó temperamentum pontszám és a PWV között férfiaknál ($B=0,106$, $SE=0,043$, $p=0,015$), míg ez a kapcsolat nők esetében elmaradt ($B=0,047$, $SE=0,036$, $p=0,189$). Az életkorra, a nemre, a brachiális szisztolés vérnyomásra és a GFR-EPI-re való vonatkoztatás után a p-érték itt is emelkedett ($p=0,046$), de az összefüggés továbbra is szignifikáns maradt (férfiaknál $B=0,088$, $SE=0,036$, $p=0,017$ és nőknél $B=0,021$, $SE=0,030$, $p=0,484$). Az interakció azonban non-szignifikáns lett a BDI és a HAM-A pontszámok, valamint a rendszeres alprazolám használat vizsgálata után ($p=0,135$, férfiaknál $B=0,070$, $SE=0,039$, $p=0,075$ és nőknél $B=-0,017$, $SE=0,037$, $p=0,656$). Határérték szignifikancia szintet találtunk a nem és a hipertím temperamentum pontszám Aix-et előrejelző szerepét illetően ($p=0,052$), és ez a fordított kapcsolat csak a nők esetében volt kimutatható ($B=-0,754$, $SE=0,326$, $p=0,022$, férfiaknál $B=-0,305$, $SE=0,370$, $p=0,411$). Az összefüggés gyengült az életkor, a dohányzás, a szívfrekvencia és a húgysavszint figyelembe vétele után ($p=0,064$, nőknél $B=-0,678$, $SE=0,312$, $p=0,032$ és férfiaknál $B=-0,327$, $SE=0,352$, $p=0,325$).

4.3. III. vizsgálat

4.3.1. Demográfiai, antropometriai adatok, laborparaméterek és antihipertenzív gyógyszerelés

A CONT csoporttal összehasonlítva a HT betegek testsúlya ($72,4\pm 12,1$ vs. $79,7\pm 14$ kg, $p<0,05$), BMI-je ($24,5\pm 5,4$ vs. $28,6\pm 4,5$ kg/m^2 , $p<0,05$), vércukorszintje [$5,36$ ($4,88-5,81$) vs. $6,15$ ($5,11-6,7$) mmol/l, $p<0,05$] magasabb, míg koleszterin [$5,57$ ($4,97-6,05$) vs. $5,18$ ($4,37-5,98$) mmol/l, $p<0,05$], LDL ($3,46\pm 0,91$ vs. $3,07\pm 1,04$ mmol/l, $p<0,05$) és HDL szintje [$1,68$ ($1,31-1,98$) vs. $1,40$ ($1,15-1,61$) mmol/l, $p<0,05$] szignifikánsan alacsonyabb volt. A többi demográfiai és antropometriai adatban, illetve a laborparaméterekben nem volt különbség. Az átlag antihipertenzív gyógyszerek száma 2 volt (interkvartilis tartomány: 2–3).

4.3.2. TEMPS-A, depressziós és szorongásos pontszámok

A CONT alanyokkal összehasonlítva a HT csoport BDI és HAM-A pontszámái szignifikánsan magasabbak voltak [$2,8$ (1-4) vs. $6,3$ (3-9) és $3,9$ (1-6) vs. $7,4$ (2-10), $p<0,05$]. Az affektív temperamentum pontszámokban azonban nem volt különbség [CONT vs. HT; depresszív $5,9$ (4-7) vs. $7,1$ (5-9), ciklotím: $2,9$ (0-4) vs. $3,9$ (1-6),

hipertím: 11,2±4 vs. 11 (4,2), irritábilis: 3,2 (2-4) vs. 4,3 (2-6), szorongó: 4,1 (1-6) vs. 6,3 (2-9)].

4.3.3. Hemodinamikai paraméterek

A hipertóniásoknál emelkedett brachiális és centrális szisztolés vérnyomásértékeket [125,5±9,3 vs. 133,0±12,3 és 117 (111,2-122,3) vs. 124,1 (113,4-131,6) Hgmm, $p<0,05$] és brachiális pulzusnyomást [51,5 (46,4-56,7) vs. 56,7 (46,4-63) Hgmm, $p<0,05$] találtunk. A többi hemodinamikai és artériás érfalmerevségi paraméter nem különbözött a két csoport között. [CONT vs. HT; PWV: 8,6 (7,4-9,2) vs. 9,3 (7,8-10) m/s; AIx: 13,2 (5,75-23) vs. 17,8 (8,5-25,1) %].

4.3.4. BDNF szérumszint

A HT populáció seBDNF szintje magasabbnak bizonyult [21202,6±6045,5 vs. 24880±8279 pg/ml, $p<0,05$]. Egyszerű korrelációs analízissel a következő paraméterek mutattak szignifikáns összefüggést a seBDNF szinttel: hipertónia fennállása ($r=0,174$, $p=0,018$), koleszterin ($r=0,194$, $p=0,009$), LDL ($r=0,208$, $p=0,015$) és HDL szint ($r=0,204$, $p=0,006$), trombocitaszám ($r=0,188$, $p=0,011$), pulzusnyomás amplifikáció ($r=0,157$, $p=0,037$) és hipertím temperamentum pontszám ($r=0,189$, $p=0,010$). Bár nem szignifikáns, de fordított összefüggés mutatkozott a seBDNF szint és a diabétesz fennállása, illetve az alprazolám használat között ($r=-0,114$, $p=0,12$ és $r=-0,103$, $p=0,16$).

A végső hierarchikus lineáris regressziós modellben az összes potenciális befolyásoló faktorra vonatkoztatva (mint életkor, nem, diabétesz fennállása, koleszterin és HDL szint, trombocitaszám, BDI és HAMA-A pontszám, alprazolám használat, valamint pulzushullám amplifikáció) a hipertím temperamentum pontszámnak 1-gyel való emelkedése az egész populációt vizsgálva 405,8 pg/ml, a hipertónia jelenléte pedig 6121,2 pg/ml seBDNF szint emelkedéssel járt együtt. A teljes populációban a hipertónia és a hipertím temperamentum seBDNF szintet befolyásoló hatása volt kimutatható ($p=0,002$). Ez az összefüggés azonban a kontroll csoportban a hipertím temperamentum pontszám és a seBDNF szint között elmaradt. Ugyanakkor a hipertóniás csoportban a hipertím temperamentum pontszámnak 1-gyel való emelkedése 533,3 (95 %CI 241,3-825,3) pg/ml seBDNF szint emelkedéssel járt együtt ($p<0,001$).

5. KÖVETKEZTETÉS

Bár domináns depresszív, ciklotím, szorongó és irritábilis affektív temperamentummal rendelkező hipertóniás betegek artériás érfalmerevsége nem emelkedett, a magasabb depressziós és szorongásos pontszámaik, alacsonyabb brachiális és centrális diasztolés vérnyomásuk, valamint alacsonyabb seBDNF szintjük nemcsak a major hangulatzavarok lehetséges kifejlődésére, hanem emelkedett CV rizikóra is utalhat.

Mivel a domináns affektív temperamentummal rendelkezők aránya viszonylag alacsony, érdemes vizsgálni az affektív temperamentum pontszám és a vérnyomás, illetve az artériás érfalmerevség paramétereinek közötti folyamatos összefüggést. Kutatásunk során – hangsúlyt fektetve a nemek közötti különbségekre is – magasabb vérnyomásértékeket találtunk magasabb ciklotím temperamentum pontszámmal, és emelkedett érfalmerevséget alacsonyabb hipertím temperamentum pontszámmal rendelkező alanyok esetén. Ezek arra utalnak, hogy az affektív temperamentum pontszámok összefüggnek a hipertóniával és az artériás érfalmerevséggel, melyek a CV kockázat markerei.

Mivel a kutatásunk patofiziológiai háttere összetett, megvizsgáltuk a BDNF-nek, mint lehetséges pszichoszomatikus mediátornak a szerepét az affektív temperamentumok és a CV rizikó kapcsolatában. Szignifikánsan magasabb seBDNF szintet találtunk hipertóniás betegeknél a kontrollokkal összehasonlítva. A hipertím temperamentum pontszám és a hipertónia jelenléte a seBDNF szint független meghatározói voltak.

Bár további kutatások szükségesek, eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy az affektív temperamentumok felmérése mind a pszichopatológiai, mind a CV prevenció részét képezhetné. Ezekben a folyamatokban pedig a neurotróp molekulák, elsősorban a BDNF, mediátor szereppel bírhatnak.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1. Az értekezés témájában megjelent közlemények

László A, Babos L, Kiss-Igari Z, Pálffy A, Torzsa P, Eőry A, Kalabay L, Gonda X, Rihmer Z, Cseprekál O, Tislér A, Lénárt L, Hodrea J, Fekete A, Nemcsik J: Identification of hypertensive patients with dominant affective temperaments might improve the psychopathological and cardiovascular risk stratification: a pilot, case-control study. *Annals General Psychiatry* 14: 33, 8 p. (2015) *IF: 1,411*

László A, Tabák Á, Kőrösi B, Eörsi D, Torzsa P, Cseprekál O, Tislér A, Reusz Gy, Nemcsik-Bencze Zs, Gonda X, Rihmer Z, Nemcsik J: Association of Affective Temperaments with Blood Pressure and Arterial Stiffness in Hypertensive Patients: a Cross-sectional Study. *BMC Cardiovascular Disorders* 16: 1, 158, 10 p. (2016) *IF: 1,832*

Nemcsik J, **László A**, Lénárt L, Eörsi D, Torzsa P, Kőrösi B, Cseprekál O, Tislér A, Tabák A, Gonda X, Rihmer Z, Hodrea J, Nemcsik-Bencze Zs, Fekete A: Hyperthymic affective temperament and hypertension are independent determinants of serum brain-derived neurotrophic factor level. *Annals of General Psychiatry* 15: 17, 7 p. (2016) *IF: 1,405*

6.2. Más témában megjelent publikációk

Pintér A, **László A**, Mersich B, Kádár K, Kollai M: Adaptation of baroreflex function to increased carotid artery stiffening in patients with transposition of great arteries. *Clinical Science* 113: 1-2 pp. 41-6. (2007) *IF: 3,9*

László A, Pintér A, Horváth T, Kádár K, Kollai M., Studinger P: Az arteria carotis rugalmassága csökkent Fallot-tetralógiás gyermekekben. *Cardiologia Hungarica* 39: 3 pp. 212-216. (2009)

László A, Pintér A, Horváth T, Kádár K, Temesvári A, Kollai M., Studinger P: Impaired carotid artery elastic function in patients with tetralogy of Fallot. *Heart and Vessels* 26: 5 pp. 542-548.(2011) *IF: 2,047*

László A, Kalabay L, Nemcsik J: Case report of exercise and statin-fibrate combination therapy-caused myopathy in a patient with metabolic syndrome: contradictions between the two main therapeutic pathways. *BMC Research Notes* 6:52, 5 p. (2013)

László A, Reusz G, Nemcsik J: Ambulatory Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: a Methodological Review. *Hypertension Research* 39: 4 pp. 192-198. (2016)

Annus J, Ádám Á, Becze Á, Csatlós D, **László A**, Kalabay L, Szakács Z: A családorvos szerepe, lehetőségei az obstruktív alvási apnoe szindróma szűrésében, felismerésében. *Lege Artis Medicinae* 26: 5-6 pp. 255-263. (2016)

Szakács Z, Ádám Á, Annus J, Csatlós D, **László A**, Kalabay L, Torzsa P: A Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság módszertani ajánlása a közúti járművezetők egészségi alkalmasságának vizsgálatához az obstruktív alvási apnoe szindróma vonatkozásában: Hungarian Society for Sleep Medicine guideline for detecting drivers with obstructive sleep apnoe syndrome. *Orvosi Hetilap* 157: 23 pp. 892-900. (2016)

Becze Á, Kalabay L, **László A**, Torzsa P: A karbocisztein helye a légúti betegségek terápiájában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 21: 1 pp. 39-42. (2016)

Csatlós D, Szakács Z, Ádám Á, Annus, J, **László A**, Kalabay L, Torzsa P: Hogyan kivitelezhető az Obstruktív Alvási Apnoe Szindróma szűrése az alapellátásban? *Háziorvos Továbbképző Szemle* 21: 3 pp. 191-195. (2016)

László A, Reusz Gy, Nemcsik J. Az ambuláns artériás érfalmerevség-paraméterek jelentősége krónikus vesebetegségben: metodikai összefoglaló. *Hypertonia és Nephrologia* 20: 6 pp. 259-266. (2016)

Torzsa P, Csatlós D, Eöry A, Hargittay C, Horváth F, **László A**, Márkus B, Mohos A, Kalabay L, Györfly Z: Hivatással és hálapénzzel kapcsolatos vélekedések a magyarországi családorvosok és családorvos rezidensek körében. *Orvosi Hetilap* 157: 36 pp. 1438-1444. (2016) *IF: 0,349*

Kőrösi B, **László A**, Tabák Á, Batta D, Lénárt L, Fekete A, Eörsi D, Cseprekál O, Tislér A, Nemcsik-Bencze Zs, Gonda X, Rihmer Z, Nemcsik J. The impact of currently recommended antihypertensive therapy on depression and other psychometric parameters: preliminary communication. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 19: 1 pp. 11-22. (2017)

Csatlós D, Ferenci T, Kalabay L, **László A**, Hargittay C, Márkus B, Szakács Z, Torzsa P: A családorvosok alvási apnoéval kapcsolatos ismeretei és attitűdjei. Megvalósul-e az OSAS szűrése a járművezetők egészségi alkalmasságának vizsgálata során? *Ideggyógyászati szemle/Clinical Neuroscience* 70: 3-4 pp. 105-113. (2017) *IF: 0,252*

Nemcsik J, Vecsey-Nagy M, Szilveszter B, Kolossváry M, Karády J, **László A.**, Kőrösi B, Nemcsik-Bencze Zs, Gonda X, Merkely B, Rihmer Z, Maurovich-Horvat P: Inverse association between hyperthymic affective temperament and coronary atherosclerosis: a coronary computed tomography angiography study. *Journal of Psychosomatic Research* 103 pp. 108-112. (2017) *IF: 2,947*

László A, Albrecht S, Hager S, Nemcsik J, Peng S, Dai J, Hegyi G: Treatment of Therapy Resistant Dyspnea with Traditional Chinese Medicine. *Complementary and Alternative Medicine: Open Access* 2018: 1 pp. CAM-105 6 p. (2018)

Kőrösi Beáta, **László Andrea**, Tabák Ádám, Batta Dóra, Lénárt Lilla, Fekete Andrea, Eörsi Dániel, Cseprekál Orsolya, Tislér András, Nemcsik-Bencze Zsófia, Gonda Xénia, Rihmer Zoltán, Nemcsik János: A jelenlegi ajánlások szerinti antihipertenzív terápia hatása a depresszióra és egyéb pszichometriai paraméterekre: előzetes eredmények. *Hypertonia és Nephrologia* 22: 3 pp. 111-119. (2018)