

# Genetikai és környezeti hatások a baroreflex-érzékenységre és az arteria carotis communis elaszticitására

Doktori értekezés

**Dr. Horváth Tamás**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulensek:

Dr. Kollai Márk D.Sc. egyetemi tanár

Dr. Jermendy György D.Sc. címzetes egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Kiss Orsolya Ph.D. egyetemi tanársegéd

Dr. Szokodi István Ph.D. egyetemi docens

A szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Fidy Judit D.Sc. egyetemi tanár

A szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szigeti Gyula Péter Ph.D. főosztályvezető

Dr. Petheő Gábor Ph.D. egyetemi adjunktus

Budapest

2014

# 1. Tartalomjegyzék

<b>1. Tartalomjegyzék</b>	<b>1</b>
<b>2. Rövidítések jegyzéke</b>	<b>3</b>
<b>3. Bevezetés</b>	<b>8</b>
3.1. Az artériás baroreflex élettana . . . . .	11
3.1.1. A baroreflex elemei . . . . .	12
3.1.2. Központi szabályozóstruktúrák . . . . .	14
3.1.3. A baroreflex-érzékenység (BRS) meghatározása . . . . .	19
3.2. Az arteria carotis érfalrugalmasság élettana . . . . .	21
3.2.1. Az arteria carotis communis érfalszerkezete . . . . .	21
3.2.2. A carotis stiffness és elaszticitás mérőszámai . . . . .	25
3.2.3. Stress, strain és elasztikus modulus . . . . .	25
3.2.4. Compliance, disztenzibilitás és stiffness index $\beta$ . . . . .	27
3.3. Az aorta stiffness jellemzése . . . . .	29
3.4. A klasszikus ikervizsgálatok . . . . .	30
3.4.1. Genetikai hatások . . . . .	31
3.4.2. Környezeti hatások . . . . .	32
3.4.3. A klasszikus ikervizsgálatok módszertana . . . . .	32
<b>4. Célkitűzések</b>	<b>34</b>
<b>5. Módszerek</b>	<b>35</b>
5.1. A vizsgálati protokoll . . . . .	36
5.2. A spontán baroreflex-érzékenység . . . . .	38

5.2.1.	Vizsgálatsorozatunkban alkalmazott spontán mérési módszer . . .	38
5.3.	A carotis stiffness/elaszticitás meghatározása vizsgálatunkban . . . . .	45
5.3.1.	Az arteria carotis communis (ACC) nyomásának non-invazív meghatározása . . . . .	45
5.3.2.	Az ACC geometria meghatározása ultrahanggal . . . . .	46
5.4.	A PWV meghatározásának módszertana vizsgálatunkban . . . . .	51
5.5.	Az ikerstatisztikai modellezés módszertana . . . . .	54
5.5.1.	Adatgyűjtés és előzetes adatelemzés . . . . .	58
5.5.2.	Ikertestvérek közti fenotípusos hasonlóság (korreláció) becslése .	61
5.5.3.	Teljes és részleges A-C-E modellek illeszkedésvizsgálata . . . . .	62
<b>6.</b>	<b>Eredmények</b>	<b>67</b>
6.1.	Deskriptív és összehasonlító statisztikák . . . . .	67
6.2.	A BRS és a stiffness mutatók közti összefüggések . . . . .	71
6.3.	Szaturált modellek vizsgálata . . . . .	72
6.4.	Az A-C-E modellek eredményei . . . . .	74
<b>7.</b>	<b>Megbeszélés</b>	<b>79</b>
7.1.	A vizsgálatsorozat limitációi . . . . .	86
<b>8.</b>	<b>Következtetések</b>	<b>88</b>
8.1.	A baroreflex-érzékenység öröklődése . . . . .	88
8.2.	A carotis stiffness öröklődése . . . . .	89
<b>9.</b>	<b>Összefoglalás</b>	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>Irodalomjegyzék</b>	<b>93</b>
<b>11.</b>	<b>Saját publikációk jegyzéke</b>	<b>102</b>
11.1.	A disszertáció témájával kapcsolódó publikációk . . . . .	102
11.2.	A disszertáció témájától független publikációk . . . . .	102
<b>12.</b>	<b>Köszönetnyilvánítás</b>	<b>105</b>

## 2. Rövidítések jegyzéke

**A** additív genetikai hatások

**AC** adenilát cikláz enzim

**ACC** arteria carotis communis

**Ach** acetilkolin

**AIC** Akaike-féle információs kritérium

**Aix** augmentációs index

**C** közös „common” környezeti hatások

**BRS** baroreflex-érzékenység

**cAMP** ciklikus adenzin-monofoszfát

**CC** compliance koefficiens

**CVA** kardio-vagalis aktivitás

**CVLM** caudalis ventrolateralis medulla

**D** érátmérő

**DBPb** brachialis diasztolés nyomás

**DBPc** carotis diasztolés nyomás

**DC** disztenzibilitási koefficiens

**DE** differencia-erősítő

**DZ** dizigóta

**E** egyéni környezeti hatások

**ECM** extracelluláris mátrix

**Einc** inkrementális elasztikus modulus

**Em** elasztikus modulus

**EPT** elektro-pneumatikus transzducer

$\epsilon$  relatív megnyúlás

**FFT** fast Fourier transzformáció

**GABA** gamma-amino-vajsav

**Glu** glutamát

**Gi** inhibitoros G protein

**Gs** stimulátoros G protein

**HF** magas frekvenciás sáv

**IEL** lamina elastica interna

**IML** nucleus intermediolateralis

**IMT** intima-media falvastagság

$k^2$  kereszt spektrum koherencia

**LF** alacsony frekvenciás sáv

**M** muszkarinos acetilkolin-receptor

**MBPb** brachialis középnyomás

**MET** metabolikus ekvivalens

**MLE** maximum likelihood estimation

**MZ** monozigóta

**NA** nucleus ambiguus

**NE** noradrenalin

**NO** nitrogénmonoxid

**NPY** neuropeptid-Y

**NTS** nucleus tractus solitarii

**P** a fenotípus variáciája

**P1** a pulzushullám első megtöretése, az előremenő hullám amplitúdója

**PKA** protein kináz A

**PLB** phospholamban

**PPb** brachialis pulzusnyomás

**PPc** carotis pulzusnyomás

**PSD** teljesítménysűrűség spektrum

**PTF** perctérfogat

**PTT** pulse transit time

**PWV** pulzushullám terjedési sebesség

**R** referencia-jel

**rDZ** a kétpetéjű ikertestvérek közti fenotípusos korreláció

**RF** rádiófrekvenciás

**rMZ** az egypetéjű ikertestvérek közti fenotípusos korreláció

**RVLM** rostralis ventrolateralis medulla

**SA** sustain-attack

**SBP** szisztolés vérnyomás

**SBPb** brachialis szisztolés nyomás

**SBPc** carotis szisztolés nyomás

**SD** standard deviáció

**SEM** strukturált egyenletek modellezés

**S<sub>θ</sub>** circumferenciális falfeszülés

**TPR** teljes perifériás ellenállás

**Tr-I** troponin I

**UH** ultrahang

**VLf** nagyon alacsony frekvenciás sáv

*Jánosnak*



### 3. Bevezetés

Az artériás baroreflex a szív működés és az értónus autonóm szabályzásának központi eleme. A baroreflex a *szívfrekvencia* és a myocardium *kontraktilitásának* modulációja révén befolyásolja a *szívperctérfogatot*. A *perifériás vascularis tónus (ellenállás)* a perctérfogat és a vérvolumen vascularis kompartmentek közti elosztását koordinálja.

A szívfrekvencia dominánsan paraszimpatikus, vagalis szabályzás alatt áll, míg a pulzusvolumen a szimpatikus autonóm idegek által regulált tényező. A kialakuló (artériás) vérnyomás első közelítéssel a pumpa által generált térfogati áramlás (perctérfogat) és az áramlási ellenállás (perifériás ellenállás) szorzata (3.1. képlet).

$$P_{art}[Hgmm] = PTF \left[ \frac{ml}{min} \right] \times TPR \left[ \frac{Hgmm \times min}{ml} \right] \quad (3.1)$$

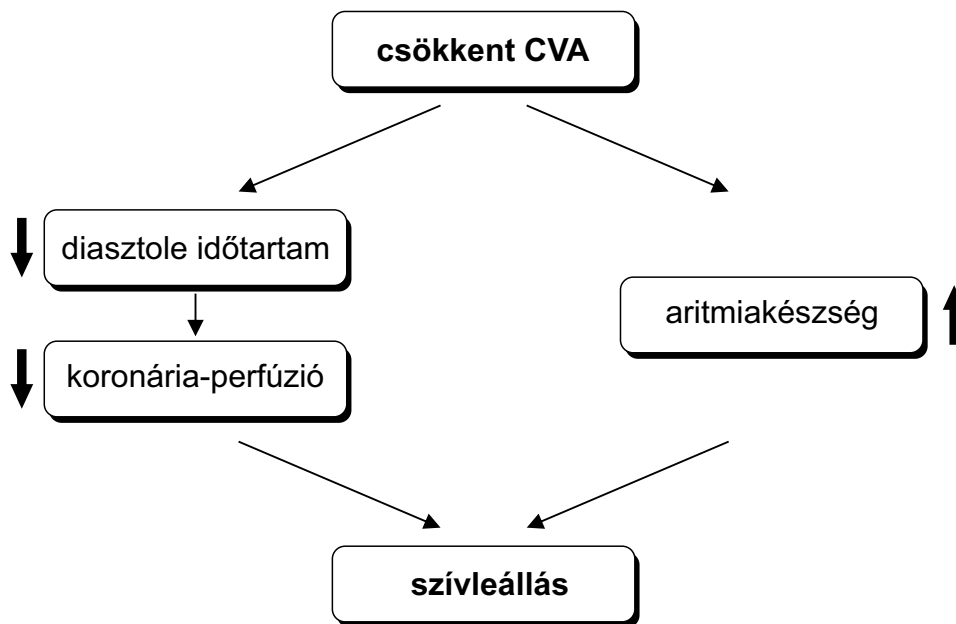
*Az átlagos keringési nyomás ( $P_{art}$ ) a perctérfogat (PTF) és a teljes perifériás ellenállás (TPR) szorzata.*

A baroreflex-funkció legegyszerűbben úgy vizsgálható, hogy megmérjük a vérnyomás-változás hatására létrejövő reciprok szívfrekvencia-változás mértékét. Mivel a szívfrekvencia ütésről-ütésre történő szabályozása lényegében a vagus rostok által történik, ezért a baroreflex érzékenysége az ún. kardiovagalis autonóm moduláció mérőszáma. A tónusos kardio-vagalis tevékenységet és a fluktuáló modulációt együttesen kardio-vagalis aktivitásként (CVA~cardioagal activity) nevezik.

A CVA csökkenését kimutatták iszkémiás szívbetegségben, hipertóniában, krónikus szívelégtelenségben, cukorbetegségben, hiperlipidémiában, valamint dohányzók körében. Szívelégtelenségben a magasabb baroreflex-érzékenységgel bíró betegek hároméves túlélése megközelítőleg kétszer valószínűbb, mint azon betegeké, akiknél a baroreflex-funkció alacsonyabb (1).

A csökkent CVA párhuzamosan legalább két útvonalon növeli a hirtelen szívhalál valószínűségét (3.1. ábra):

- A csökkent vagus hatás egyrészt fokozza a malignus aritmiák kialakulásának kockázatát azáltal, hogy kevésbé gátolja a fiziológias és az ektópiás pacemaker-sejtek aktivitását.
- Másrészt, az alacsonyabb CVA emeli a szívfrekvenciát, melynek eredménye a diasztole időtartamának megrövidülése. A rövidebb diasztole során a coronaria-perfúzió, ezáltal a myocardium perfúziója is csökken, mindamellet, hogy a szív oxigén- és tápanyagigénye fokozódik. Az eredő hemodinamikai állapot az  $O_2$  igény/ellátás egyensúlyt az igény irányába tolja el, ami a szívizom iszkémiás károsodásához vezethet.



**3.1. ábra.** A csökkent vagus-hatás és szívmegállás közötti összefüggés

A baroreceptor érterületek rugalmassága kiemelten fontos tényező az artériás baroreflex működésében (2). Az érfal rugalmassága, elaszticitása, illetve merevsége, idegen szóval stiffness-e minőségi jellemzők, mely fogalmak háttérben kvantitatív mérőszámok állnak. Az érfal-elaszticitás leírható a *compliance*-el és a *disztenziibilitással*, míg az *elasztikus modulus* és a *stiffness index  $\beta$*  a vaszkuláris stiffness mérőszámai. Az elaszticitás és a stiffness hasonló jellegű kifejezések. Egy anyag elaszticitása akkor nagyobb, ha egységnyi *nyújtási feszültség (stress)* hatására fokozottabb *megnyúlás (strain)* jön létre, szemben a stiffness-el, ahol csökkent relatív megnyúlást tapasztalunk. *In-vivo* erekben a stress (egységnyi felületre ható erő) az erek intralumináris nyomásából fakad, míg a strain az érátmérő (keresztmetszeti felület, illetve az érszakasz volumene) megváltozása a pulzáló intralumináris nyomás hatására (3). A nemzetközi irodalomban meghonosodott „stiffness” kifejezésre jelenleg még nem született szabatos magyar fordítás.

Az arteria carotis communis (ACC) stiffness a kardiovaszkuláris események független prediktora. A fokozott carotis stiffness kialakulásában a klasszikus rizikótényezők megléte (életkor, nem, hyperlipidaemia, hyperglycaemia, dohányzás stb.) kiemelten fontos. Ismert, hogy amennyiben ezen rizikótényezők hatásait statisztikai módszerekkel korrigáljuk, a stiffness megtartja prediktív erejét a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálások előrejelzésében. Adatok vannak arról, hogy kis kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoportokban – szemben a nagy rizikójú betegek csoportjával – az artériás stiffness prediktív ereje fokozottabb. Tehát a klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok ismeretében sem tudjuk biztonsággal előre jelezni a merevebb artériás érfal kialakulását és ezáltal a fokozott szívbetegség/szívhalál előfordulási valószínűségét.

A carotis stiffness nagy variabilitást mutat a rizikómentes egyének körében. E variabilitás háttérben meghúzódó oki folyamatok a mai napig tisztázatlanok. Az utóbbi években merült fel újra a kérdés, hogy a variabilitás háttérben lényeges szerepe lehet a genetikai determináltságnak.

Dolgozatomban először a baroreflex-érzékenység élettanát és meghatározásának módszereit ismertetem, majd a carotis stiffness biomechanikájának és kvantifikációjának problémakörét tárgyalom, amit az epidemiológiai ikerstatisztika módszertanának ismertetése követ. Ezután az általunk használt vizsgálati elrendezést és az eredményeket mutatom be, majd eredményeinket a megbeszélés fejezetben vetem össze az irodalmi adatokkal.

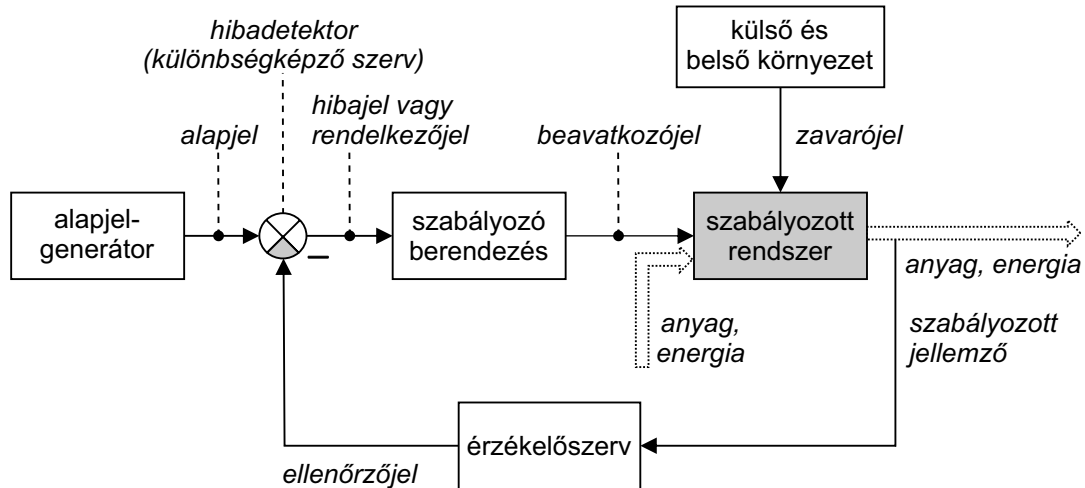
### 3.1. Az artériás baroreflex élettana

A szövetek megfelelő vérellátásának érdekében a keringési rendszerben uralkodó nyomásnak – az aktuális igénynek megfelelően – értéktartónak kell lennie. A mindennapi élet során gyakran adódik, hogy a vérnyomás akut módon, váratlanul megváltozik. Ilyen helyzet áll elő például hirtelen testhelyzetváltozás (ortosztázis) vagy étkezések után. Az autonóm idegrendszeri szabályzás kiesése az ilyen élettani helyzetekben hosszan tartó hipotóniát és következményes hipoperfúziót okozna. A váratlan vérnyomás-ingadozásokat egészséges körülmények között az autonóm idegrendszer reflexesen korrigálja. Ezen korrekció elsődleges tényezője az *artériás baroreflex*. Továbbiakban a baroreflex kifejezésen a magasnyomású artériás baroreflexet tárgyalom, az alacsony nyomású, kardiopulmonáris baroreflex tárgyalására nem térek ki.

A baroreflex a *negatív visszacsatolós* értéktartó szabályozás (3.2. ábra) iskolapéldája. A vérnyomás (*szabályozott jellemző*) *alapjelhez* viszonyított állandóságát biztosító negatív visszacsatolós szabályozókör elemei a következők:

- Az *érzékelőszervek* (baroreceptorok) által generált *ellenőrzőjel* (afferens autonóm idegaktivitás) és az *alapjel* különbségéből egy *hibadetektor* a *zavarójel* (vérnyomásváltozás) nagyságával arányos, azonban azzal ellentétes előjelű *hibajel* képez.
- A központi *szabályozó berendezés* (kardio- és vazomotor központok) a hibajellel arányosan *beavatkozójel* (szimpatikus és paraszimpatikus autonóm efferens idegi aktivitásváltozás) generál.
- A *szabályozott jellemzőt* (vérnyomás) a *szabályozott rendszer* effektor szervei (szív, rezisztenciaerek, volumenerek) által – a beavatkozó jel mértékében – a változás irányával ellentétes irányba korrigálják.

Tehát amennyiben a baroreceptorok a vérnyomás esését érzékelik, úgy reflexesen megnő a szívperctérfogat (szívfrekvencia  $\times$  pulzusvolumen), a perifériás ellenállás, a vénás visszaáramlás és ezáltal a vérnyomás. Vérnyomás emelkedés esetén a negatív előjelű hibajel (alapjel - ellenőrzőjel  $< 0$ ) a csökkenő kardio- és vazomotor aktivitás révén vérnyomáscsökkenést eredményez.



**3.2. ábra.** Negatív visszacsatolásos szabályozókör elvi vázlatja (Dr. Monos Emil javaslata) (4).

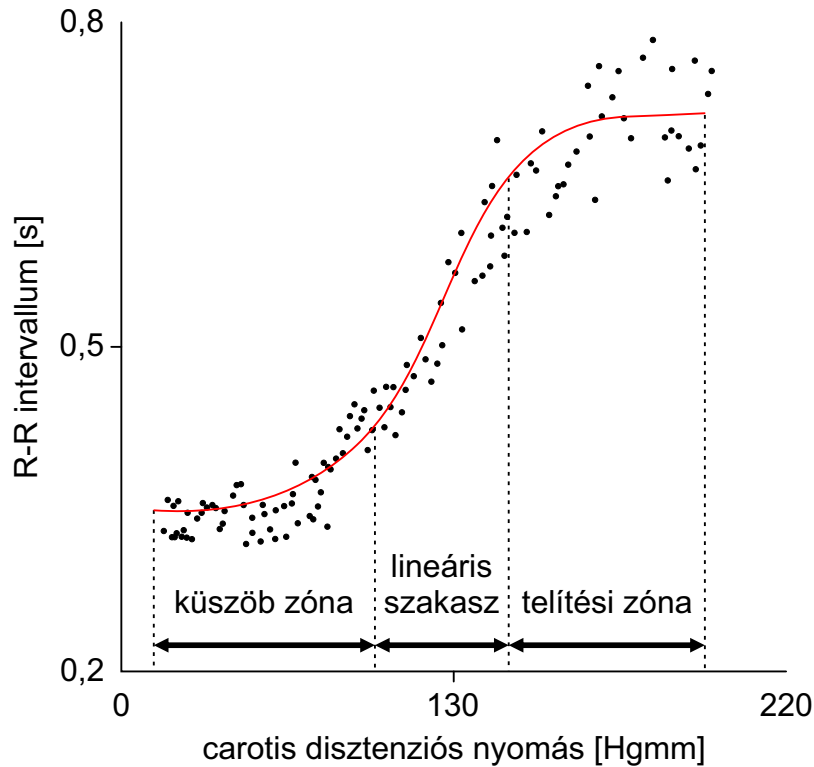
### 3.1.1. A baroreflex elemei

#### Baroreceptorok

A baroreceptorok főként a carotis sinus falának adventitiájában, illetve az aortaív falában helyezkednek el. Az elágazódó idegvégződések ingere az érfal megnyúlása. Az érfal megnyúlását a falra ható transzmurális nyomásváltozás okozza.

Az érfal viszkoelasztikus tulajdonságai nagyban befolyásolják a receptorok aktivitását. Hirtelen kialakuló megnyúlás intenzívebb membránaktivitást, míg az azonos mértékű, de hosszabban kialakuló megnyúlás kevésbé intenzív aktivitást vált ki a baroreceptorokból (5). Szintén az érfal viszkoelasztikus tulajdonságaira vezethető vissza az a megfigyelés, hogy a receptorok a megnyúlás kezdeti fázisában nagyobb frekvenciával generálnak akciós potenciálokat, mint a megnyúlás végén. A receptor-aktivitásban a szív ciklus alatt *hiszterézis* mutatható ki, ami azt jelenti, hogy a receptorok a szisztolés nyomásfokozódás alatt magasabb, míg a diasztolés relaxáció során alacsonyabb aktivitással bírnak (6). Mindezek mellett ismert, hogy a baroreceptorok nem csak a nyomásváltozást érzékelik, hanem a megváltozott véráramlási viszonyokra is reagálnak (7).

Egy baroreceptor egy konkrét ingerküszöbvel jellemezhető, azaz amennyiben az érfal feszülése elér egy adott küszöböt, az a receptorból generátor-potenciált vált ki. A receptorok eltérő feszülés-érzékenységgel rendelkeznek. Ebből következik, hogy egy adott



**3.3. ábra.** A baroreflex-aktiváció dinamikája (8)

receptor-populáció nem egyszerre, hanem szélesebb feszüléstartományban lesz aktív.

A fentebb taglalt feszülés/nyomástartományt nevezik a reflex *küszöbtartományának*.

Növekvő falfeszülés hatására a küszöb felett a receptorok aktivitása lineárisan fokozódik. Ezen *lineáris tartományra* esik egészséges alanyokban a vérnyomás-szabályzás munkapontja.

A maximális falfeszülés környékén a receptor-aktivitás *szaturálódik*, így a feszülés-aktivitás összefüggés meredeksége csökken. Széles feszülés/nyomás tartományban vizsgálva a receptor-aktivitás *szigmoid összefüggést* mutat (3.3. ábra).

### Afferens rostok

A baroreceptor afferensek lehetnek *myelinizált*, illetve *velőshüvely-nélküli rostok*. A középnyomás megváltozása esetén a myelinizált, gyorsan vezető rostok gyors (órákon belüli) adaptációra képesek. Ezt az alkalmazkodást rövid távon adaptációnak, hosszú távon „resetting”-nek hívják. Mivel ingerküszöbük a fiziológias nyomástartományban az aktuális középnyomáshoz alkalmazkodik, így alkalmasak arra, hogy a pulzatis nyomásválto-

zás mértékéről és kinetikájáról tájékoztassák a központot.

A nem myelinizált, lassan vezető rostokra nem jellemző a resetting. Aktivitásuk az aktuális középnyomástól és az erre rátevődő pulzatis nyomáskomponens amplitúdójától függ (9).

Anatómiailag a carotis sinus receptorok (n. Hering seu n. glossopharyngeus ramus sinus carotici) a IX-es, az aortaív receptorok (n. depressor) a X-es agyideghez csatlakozva futnak a nyúltvelő irányába. A primer afferensek sejttestjei a IX-es agyideg esetében a ggl. inferiusban, a vagus esetében a ggl. nodosumban foglalnak helyet (10).

### 3.1.2. Központi szabályozóstruktúrák

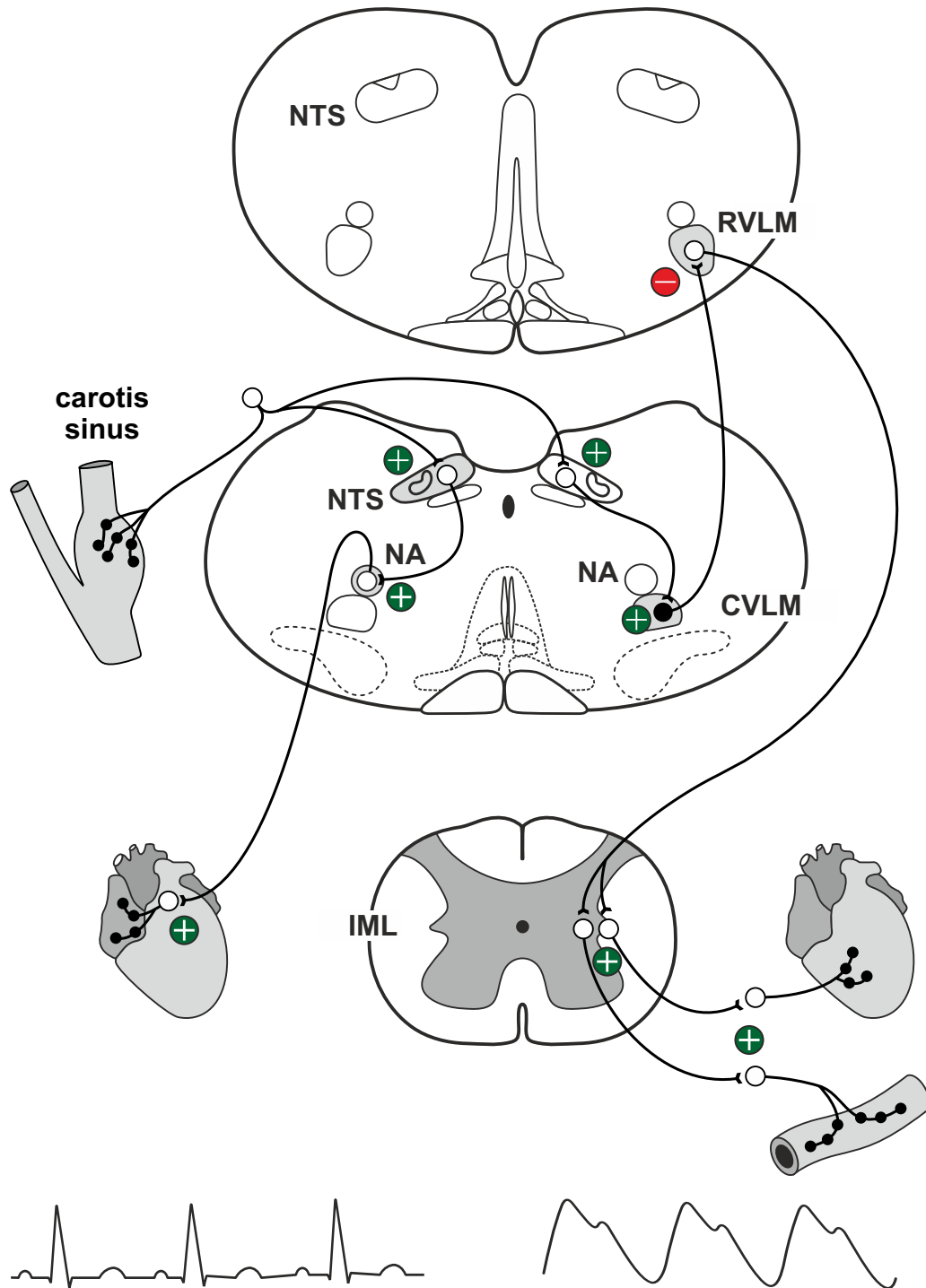
A baroreceptorok primer afferensei a nyúltvelőben a tractus solitariust alkotva projiciálódnak a tractus magjához a nucleus tractus solitarii (NTS)-hez. A baroreceptorok befutó rostjai az NTS caudalis sejtcsoportjaival létesítenek glutamát (Glu)-erg serkentő kapcsolatot. Az NTS-ben található másodrendű neuronok útján a bejövő információt egyrészt a vagus magvak irányába, másrészt a szimpatikus, presszor központok felé továbbítják.

A másodrendű NTS neuron aktiváció szintén Glu-erg neurotranszmisszió révén ingerli a nucleus ambiguus (NA) és a nucleus dorsalis nervi vagi működését. Ezen magvakból erednek a vagus cardioinhibitoros, efferens rostjai (3.4. ábra).

Az NTS másodrendű neuronjai a caudalis ventrolateralis medulla (CVLM) sejtcsoportjait Glu-transzmisszió által serkentik. A CVLM neuronok gamma-amino-vajsav (GABA) útján gátolják a rostralis ventrolateralis medulla (RVLM) területén elhelyezkedő szimpatikus premotor neuronokat. Az RVLM neuronok spontán pacemaker-aktivitással rendelkeznek, ez az aktivitás nagyban függ a bejövő kardiorespiratorikus afferentációtól. A CVLM által kifejtett hatás gátolja az átlagos RVLM aktivitást, valamint gátlóan hat a kisülések mintázatára is (9).

### Efferenciáció

A paraszimpatikus kardiomotor neuronok aktivitásának szabályozása gyors (~0,25 másodperc), két szinapszist magába foglaló átkapcsolódás révén valósul meg. Hatásuk egyrészt a sinus csomón keresztül negatív chronotrop, másrészt az AV csomón és a szív ingervezető rendszerén negatív dromotrop.



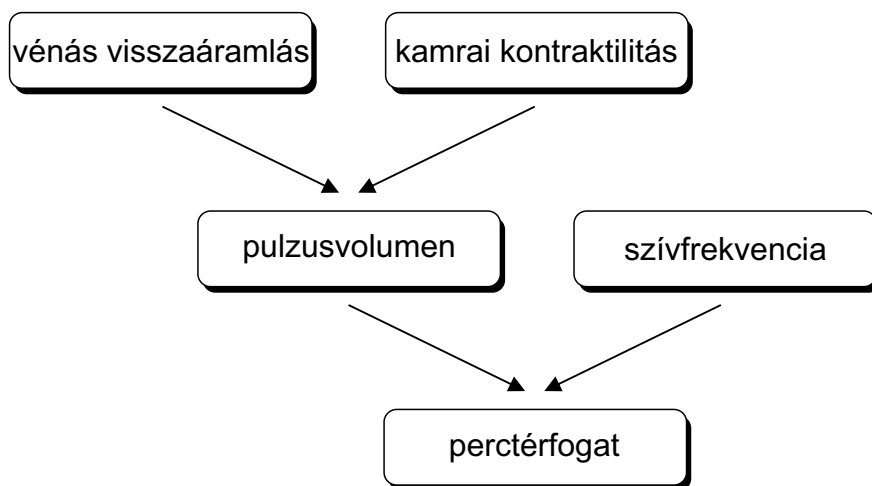
**3.4. ábra.** A baroreflex központi szabályozóstruktúrái. A baroreceptorok primer afferensei az nucl. tractus solitarii (NTS)-ban serkentőleg kapcsolnak át a nucl. ambiguus (NA) preszinaptikus cardialis vagomotor neuronjaira. Másrészt a primer afferensek a caudalis ventrolateralis medulla (CVLM) serkentése által gátolják a rostralis ventrolateralis medulla (RVLM) pacemaker aktivitását, csökkentve a szimpatikus efferens idegaktivitást. IML ~intermediolateralis sejtek



A szimpatikus kardiomotor és vasomotor neuronok szabályozása poliszinaptikus (legalább 4 szinapszis) átkapcsolódás révén valósul meg – így a latenciaideje hosszabb, mint a paraszimpatikus reflexválasznak (~1 másodperc). Az RVLM neuronok centrifugálisan a gerincvelő funiculus (dorso)lateralisában futnak le. A leszálló rostok a gerincvelő nucleus intermediolateralis (IML) preganglionaris szimpatikus neuronjaival szinaptizálnak. A preganglionaris rostok a radix anterioron keresztül hagyják el a központi idegrendszert és a célszervnek megfelelő para-, illetve prevertebrális dúcban kapcsolódnak át. A pozitív szívhatásokat (chrono-, dromo-, bathmo- és lusitrop) közvetítő postganglionaris rostok a ganglion cervicale superiusból illetve a ganglion stellatumból kilépve veszik útjukat a szívhez.

### Effektor

A szív pumpafunkcióját jellemző perctérfogat mennyiségét hemodinamikai hatások (*Frank-Starling mechanizmus*, heterometriás szabályozás) mellett az autonóm idegrendszer moduláló hatásai (homeometriás szabályozás) illesztik a szervezet aktuális igényeihez (3.5. ábra).

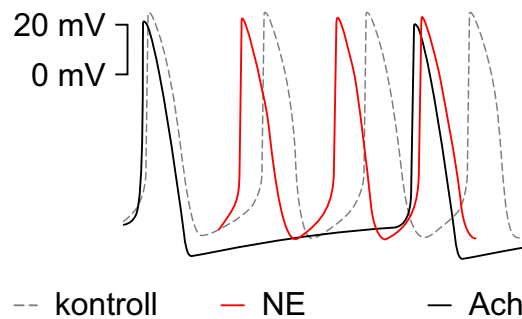


**3.5. ábra.** A perctérfogatot befolyásoló szívtényezők

A szimpatikus és a paraszimpatikus idegrendszer a pumpafunkció más-más modalitását szabályozza. A szimpatikus idegrendszer egyaránt serkentő hatással bír az ingerképző, ingervezető rendszerre (pozitív chrono-, dromo-, bathmotrop), valamint a munkaizomzatra (pozitív ino- és lusitrop). A paraszimpatikus idegrendszer főként az ingerképzést és az

ingervezetést modulálja (negatív chrono-, dromo-, bathmotrop), a kamrai kontraktilitásra és a relaxációra kis mértékű, de kimérhető gátló hatást gyakorol.

A szimpatikus rostokból felszabaduló noradrenalin,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  és  $\alpha_1$  receptorokon keresztül fokozzák a szívfrekvenciát és a pulzusvolument. A pozitív szívhatások dominánsan a  $\beta_1$  receptorokon keresztül alakulnak ki. Ezen receptorok stimulátoros G fehérjékkel kapcsolt receptorok, tehát fokozzák az adenilát cikláz enzim (AC) enzim aktivitását, ezzel emelve az intracelluláris ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) szintjét (3.7. ábra). A cAMP fokozza a protein kináz A (PKA) aktivitását, amely első sorban fokozott trigger  $\text{Ca}^{2+}$  beáramlást eredményez. Az emelkedett trigger  $\text{Ca}^{2+}$  mennyiség a gyorsult depolarizáció révén az ingerképző sejtek ciklusidejét rövidíti (3.6. ábra), a munkaizomzatban a  $\text{Ca}^{2+}$  indukált  $\text{Ca}^{2+}$  felszabadulás révén a kontrakciós erőt növeli. Az erőteljesebb kontrakció a pulzusvolumen emelkedését eredményezi. Az inotrop hatások mellett a pozitív chrono- dromo- és lusitrop hatások a troponin I (Tr-I) és phospholamban (PLB) molekulák PKA általi foszforillációja révén érvényesülnek. A Tr-I aktiválásával a kereszthíd-ciklus kapcsol le, míg a PLB foszforillációja az intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$  szintet csökkenti azáltal, hogy fokozza a  $\text{Ca}^{2+}$  visszavételét a szarkoplazmás retikulumba (11).

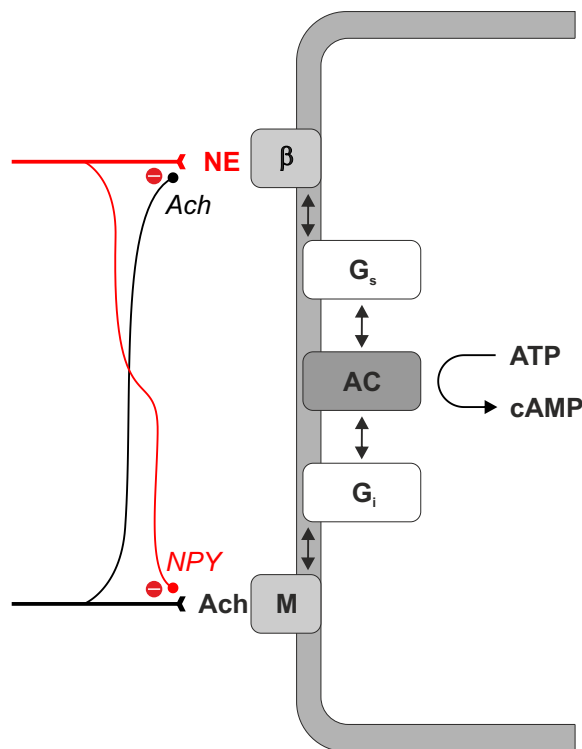


**3.6. ábra.** Szimpatikus és paraszimpatikus hatások a szinuszcsozó akcióspotenciálra. Ach–acetilkolin, NE–noradrenalin

A paraszimpatikus, kolinerg-hatások a nodális szöveteken lévő  $M_2$  receptorokon keresztül egyrészt a inhibitoros G protein (Gi) fehérjék közvetítésével csökkentik az AC enzim aktivitását és a fent vázolt jelátviteli útvonal gátlásával érnek el negatív chrono- dromo- és bathmotrop hatásokat (3.6. és 3.7. ábra). Másrészt az  $M_2$  receptorhoz kötött Gi fehérjék  $\beta$  és  $\gamma$  alegységei másodlagos hírvivő-molekula közbeiktatása nélkül nyitnak meg acetilkolin (Ach)-függő  $\text{K}^+$  csatornákat. A  $I_{\text{K}^+, \text{Ach}}$  áram a sejt hiperpolarizációjá-

hoz vezet. Az alacsonyabb diasztolés membránpotenciál-szintről a pacemaker áramok hosszabb idő alatt hoznak létre küszöb-depolarizációt (3.6. ábra, Ach hatás). A fent ismertetett mechanizmusok mellett említendő, hogy az Ach a pacemaker-áramintenzitás mértékét is csökkenti.

Az adrenerg és kolinerg hatások eredője nem a két hatáserősség algebrai összege. Mindamelllett, hogy az intracelluláris jelátviteli útvonalak több helyütt erősíthetik illetve gátolhatják egymást ismert, hogy a szívet beidegző szimpatikus és paraszimpatikus rostok közvetlenül a célsejtek előtt is modulálhatják egymás hatáserősségét. A végkészülékekből felszabaduló másodlagos neurotranszmitterek (Ach, nitrogénmonoxid (NO) a paraszimpatikus szinapszisokból, neuropeptid-Y (NPY) a szimpatikus szinapszisokból) gátló hatást válthatnak ki az antagonista beidegzésre (3.7. ábra).



**3.7. ábra.** Preszinaptikus moduláció az effektor szintjén.

Ach–acetilkolin, NPY–neuropeptid Y, NE–noradrenalin,  $G_s$ ,  $G_i$ –stimulátoros és inhibítoros G fehérjék; AC–adenilát cikláz; M– $M_2$  acetilkolin receptor (11).

### 3.1.3. A baroreflex-érzékenység (BRS) meghatározása

A baroreflex vizsgálata során problémát jelenthet, hogy a reflexkör – mint minden negatív visszacsatolós szabályzó kör – egy zárt rendszert képez. A leggyakrabban alkalmazott vizsgálómódszerek a reflexkört megnyitják. Azonban a vizsgálati eredményeket újra a zárt körre kell extrapolálnunk. Nem ismert azonban, hogy a maga a beavatkozás milyen egyéb hatást gyakorol a rendszerre a várt vérnyomás változáson kívül (12).

A baroreflex-funkció meghatározása lényegében azon alapszik, hogy a bemeneti jel (vérnyomás, érfaldisztenzió) és a kimeneti jel (szívfrekvencia, RR távolság, perctérfogat, szimpatikus idegi aktivitás) közötti összefüggést számszerűsítsük. *A rendszer erősítését legegyszerűbben a kimeneti jel és a bemeneti jel hányadosaként számíthatjuk.* Amennyiben a kimeneti jel a szív ciklusideje (a pulzusszám reciproka), a bemeneti jel a szisztolés vérnyomás (SBP), úgy az erősítés (gain) megadja, hogy az egységnyi, Hgmm-ben mért vérnyomásváltozás hány ms ciklusidő változást okoz. Ezt a hányadost nevezik *integrált baroreflex-érzékenységnek*. A baroreflex meghatározására az alábbi módszerek alkalmazhatók (3.1. táblázat):

---

Carotis masszáz
Carotis sinus ideg elektromos stimulációja
Carotis sinus ideg, illetve a vagus szelektív anesztéziája
Az a. carotis communis rövidtávú okklúziója
Valsalva manőver
Fej-fel (head-up) tilt
Alsó testfél negatív nyomású kamra
Farmakológiai indukált vérnyomásváltozás
Nyaki kamra
Spontán szekvenciális és spektrális módszer

---

#### 3.1. táblázat. Embernél alkalmazható baroreflex vizsgálati módszerek (13).

Az 3.1. táblázat felsorolásából szélesebb körben négy módszer terjedt el. Ezek: a *farmakológiai provokáció*, a *nyaki kamra*, a *Valsalva-manőver*, valamint a *spontán mérési módszerek*. A baroreflex meghatározásának „arany-standardja” a farmakológiai provoká-

ció módszere. A vizgálatsorozatunkban alkalmazott spontán módszer leírását a Módszerek fejezetben (38. oldal) tárgyalom.

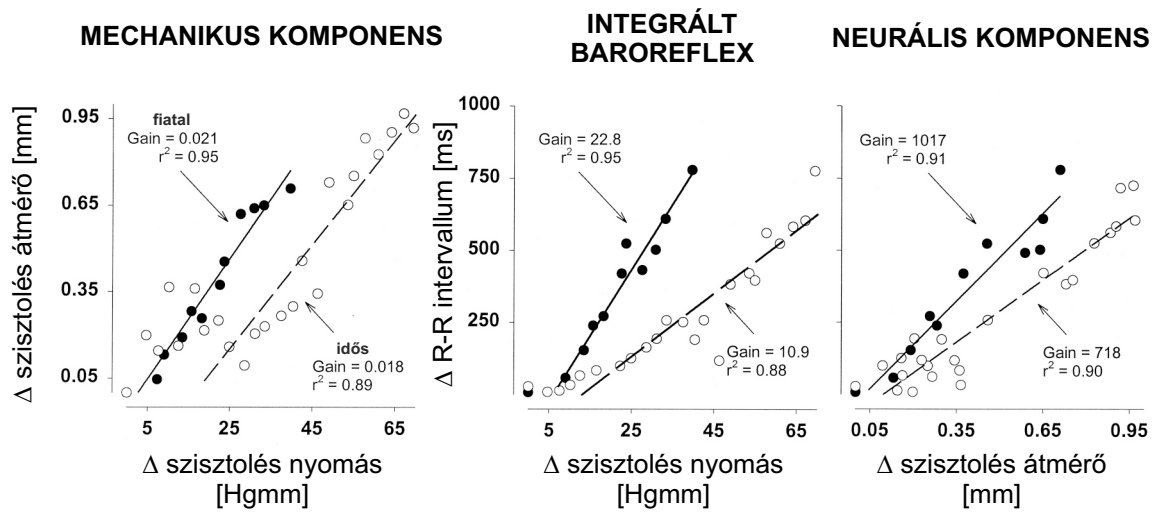
### **Az integrált baroreflex és komponensei**

A baroreceptorok nyújtásérzékeny idegelemek, amelyek az érfal tágulására, megnyújtására reagálnak. A vérnyomás által létrehozott ér disztenzió (disztenzibilitás) meghatározó eleme a baroreflexnek (2). Amennyiben a baroreceptor érterületek rugalmasságukat veszítik, úgy az egységnyi nyomásváltozás kisebb értágulatot, ezzel kisebb baroreceptor aktivítást vált ki. Az alacsonyabb reflex-afferentáció csökkent baroreflex-funkciót eredményez, melynek során a megemelkedett vérnyomás kevésbé tér vissza a kívánt tartományba.

Emberben a baroreceptor érterületek vérnyomásváltozás által létrehozott pulztilis disztenziója képalkotó vizsgálatokkal nagy pontossággal számszerűsíthető. Amennyiben rendelkezésre áll szimultán regisztrált vérnyomás és disztenziós hullám, úgy kiszámítható a baroreflex ún. mechanikus komponense. Az *integrált baroreflex* – amely megmutatja, hogy egységnyi nyomásváltozás milyen mértékű RR intervallum változást okoz emberben minimál/non-invazív körülmények közt – felbontható két összetevőjére. Az egyik komponens a fent említett *mechanikus komponens*, amely megadja, hogy egységnyi nyomásváltozás milyen mértékű disztenziót hoz létre a baroreceptor érterületeken, a másik komponens az ún. idegi vagy *neurális komponens*, amely az egységnyi disztenzió hatására kialakuló RR távolság változást adja és a központi jelfeldolgozás, valamint az efferentáció mennyiségi viszonyairól tájékoztat. A mechanikus és neurális baroreflex komponensek szorzata megközelítően az integrált baroreflex értékét adja (3.8. ábra) (14, 15).

Az integrált BRS számításakor a szívfrekvenciát az RR intervallumok hosszával jellemzik. Ennek háttérében azon technikai megfontolás áll, hogy a percre vonatkoztatott pulzusszám és a cardiovagalis efferentáció közötti összefüggés nem lineáris. Ezzel szemben az RR intervallumok hossza lineáris kapcsolatban áll az efferens jelekkel (16, 17).

A mechanikus komponens tárgyalása felveti a baroreceptor érterületek rugalmassági vizsgálatainak fontosságát, ezzel átvezetve bennünket az a. carotis communis biomechanikai tulajdonságainak ismertetésére.



**3.8. ábra.** Az integrált baroreflex mechanikus és neurális összetevői fiatal és idős alanyokban (15).

## 3.2. Az arteria carotis érfalrugalmasság élettana

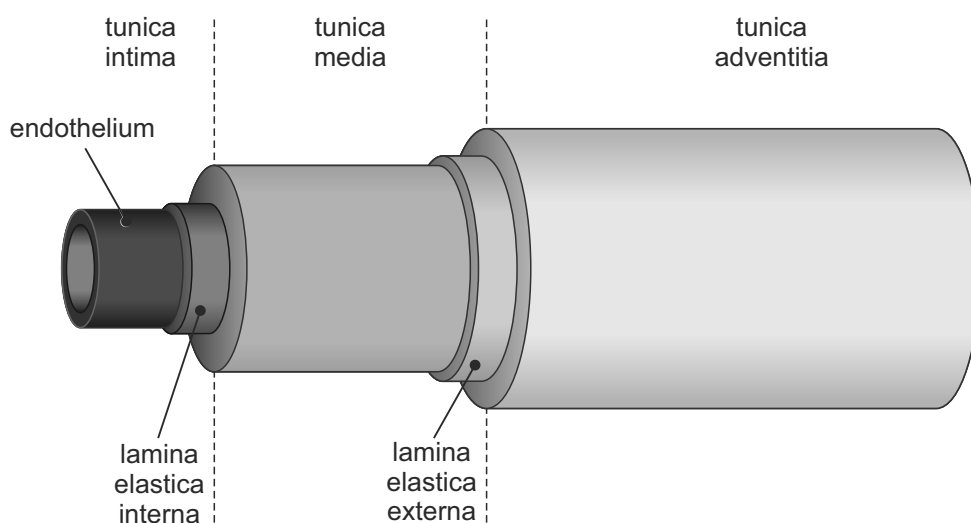
### 3.2.1. Az arteria carotis communis érfalszerkezete

Az ACC az aortához hasonlóan az elasztikus nagyerek csoportjába tartozik. Fő funkciója egyrészt, hogy a fej és az agy számára artériás vért szállítson (conduit szerep), másrészt, hogy a szív által generált pulztilis nyomás és áramlási viszonyokat szisztole során csillapítsa, diasztole során fokozza (szélkazán funkció). A baroreceptor érterületekhez inkább a carotis sinust és a proximális a. carotis interna szakaszt, mintsem az ACC-t soroljuk. Azonban a felületesen elhelyezkedő, egyenes lefutású ACC ultrahangos képalkotó módszerekkel jobban vizsgálható, szemben az irreguláris struktúrát mutató sinusszal és a mélyen fekvő, tortuozus carotis internával.

*Bonyhay* kandidátusi értekezésében ultrahangos érfalmozgás követő berendezéssel hasonlította össze 23 fiatal, egészséges alany carotis sinus és az ACC pulztilis disztenzióit. A vizsgálat kimutatta, hogy a sinus és az ACC disztenziók közti korreláció a 45 fokos „line of identity”-t követte, valamint a két paraméter Bland-Altman szerinti összevetése kettő szórásértéken belüli adatpontokat eredményezett (18).

Ezen adatok alapján alkalmaztuk munkánkban az ACC rugalmasságát a baroreceptor-területek elaszticitásának jellemzésére.

Az ACC érfala anatómiailag három fő rétegre osztható: (3.9. ábra)

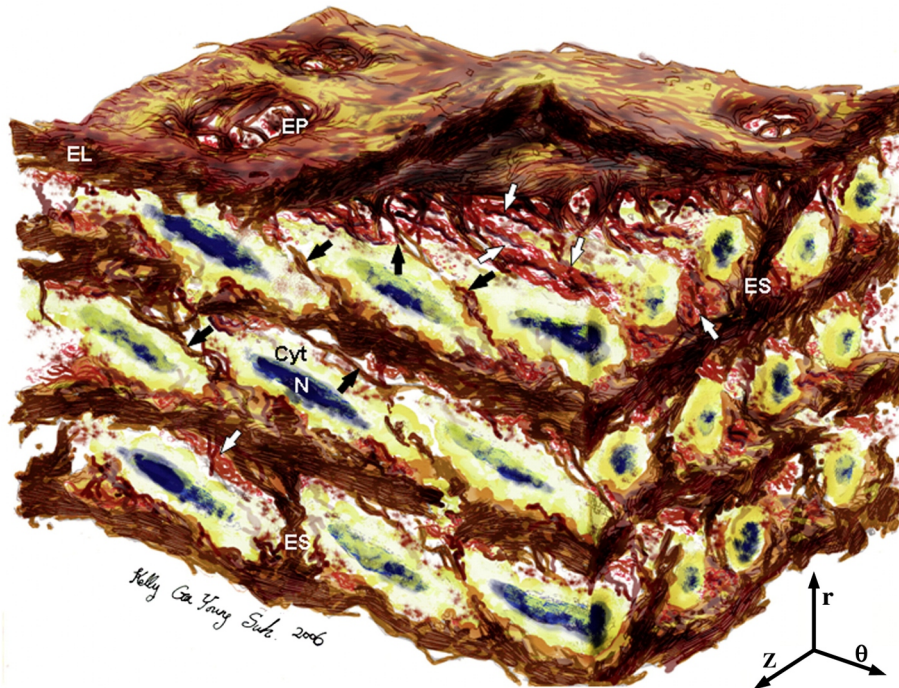


**3.9. ábra.** Az elastikus nagyerek falszerkezete

**tunica intima:** Mechanikai szerepe elhanyagolható, főként endothelsejtek alkotják. Az endothelsejtek alaphártyán ülnek és szerepük van a lamina elastica interna (IEL) kialakításában. Az endothelsejtek fibrillin tartalmú horgonyzó filamentumok segítségével kapcsolódnak a lamina elastica internához. Ezen filamentumok és elvétve egy-két simaizomsejt alkotja a subendothelialis mátrixot. Az IEL-t körkörös elasztin rostok alkotják (19).

**tunica media:** Szerepe a nyomáspulzáció csillapításában és a pulzusenergia tárolásában van. Szerkezetét simaizomsejtek és extracelluláris mátrix (ECM) alkotja. A simaizomsejtek által termelt ECM főként elasztinból és kisebb mértékben kollagénből áll. A media állományát *Wolinsky* és *Glasgow* szerint ún. *lamelláris egységek* építik fel (20). A lamelláris egységek a lumennel koncentrikus, körkörös, fenesztrált elasztin lemezek (EL), amelyeket radiális orientációjú elasztin-oszlopok (ES) és finom intralamelláris elasztinhálózat (fekete nyilak) kapcsol össze. Az egység további komponenseit képzik a simaizomsejtek és a kollagén rostok. A simaizomsejtek megnyúlt sejtmagjai (N) circumferenciális orientációt mutatnak 19–23°-os radiális dőlésszöggel. A simaizomsejtek membránjában elhelyezkedő macula densa struktúrák fibronectin/integrin kapcsolatok segítségével horgonyzódnak az intralamellá-

ris elasztin hálózathoz. A kollagén kötegek (fehér nyilak) szintén circumferenciálisan, az elasztikus lamellák között, a simaizomsejteket körbefogva helyezkednek el. Nyugalmi átlagnyomás mellett a kollagénkötegek terheletlen, helikális struktúrát mutatnak (21). Az egymással kapcsolódó lamelláris egységek 3 dimenziós struktúrája érfal-szerte, egyenletesen osztja el a pulzatis transzmurális nyomásviszonyokból fakadó falfeszültséget. Normál nyomástartományban tehát az érfal nyomáspulzációval szembeni ellenállását – falfeszülését – az elasztin hálózat adja. Magasabb nyomástartományban, illetve a simaizomsejtek kontrakciójakor a helikális kollagénkötegek kiegyenesednek, tovább fokozva az érfal ellenállását a nyomás által okozott disztenzióval szemben. A mediában elhelyezkedő lamelláris egységek mennyisége a nyomás pulzatilitás nagyságától függ (3.10. ábra) (21).



**3.10. ábra.** Lamelláris egység. EL–elasztikus lamella; EP–fenesztráció; ES–radiális elasztinoszlop; N–simaizomsejtmag; Cyt–simaizom citoplazma; a fehér nyilak a kollagénrostokat, a feketék az intralamelláris elasztint jelölik.  $r$ –radiális,  $Z$ –longitudinális,  $\Theta$ –tangenciális irány (21) (a szerző engedélyével felhasznált ábra).



A lamelláris egységek fő építőelemei (elasztin, simaizom, kollagén) koncentrikusan helyezkednek el. A megnyúlt, folyamatos tenzió alatt álló simaizomsejtek a merev kollagénrostokkal soros, míg az elasztin lamellákkal párhuzamos módon kapcsolódnak (22). Ismert, hogy a rugalmas nagyerek falának radialis metszlapján az elasztin kitüremkedik, míg a simaizomsejtek besüllyednek a metszlap síkjába. Ez azt sugallja, hogy alapállapotban az elasztin folytonos kompresszió alatt van, míg a simaizomsejtek folytonos nyújtásnak vannak kitéve. A simaizomsejt-citoplazma nyújtott állapota áttehető a sejtmagra is, amely így érzékeli a media pulztilis feszülését és ennek megfelelően alakíthatja az ECM komponensek termelését (21). Az építőelemek circumferenciális orientációja azt sugallja, hogy az érfalban támadó feszülési vektorok főként tangenciális irányba mutatnak.

**tunica adventitia:** Elsősorban mechanikai támasztószereppel bír. A lamina elastica externán kívül helyezkedik el, főként kollagénben gazdag ECM alkotja, amelyet myoepitheliális sejtek termelnek. Az adventitiában idegvégződések futnak, valamint ez a réteg tartalmazza a külső érfal sejtrétegeit tápláló vasa vasorumot is.

### 3.2.2. A carotis stiffness és elaszticitás mérőszámai

Az érfalban tangenciális falfeszülés tart egyensúlyt a radiális irányú nyomáspulzációból fakadó erővel. A két erőhatás közti összefüggést a *Laplace-Frank* törvény írja le (3.2. képlet és 3.11. ábra).

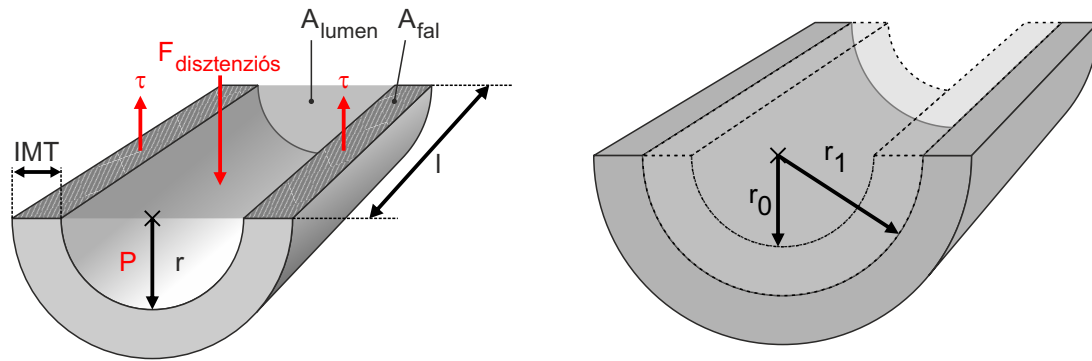
$$S_{\theta} = \frac{\Delta P \times r}{h} \quad (3.2)$$

Ahol:  $\Delta P$  az intraluminális nyomás;  $r$  a belső sugár és  $h$  a falvastagság

### 3.2.3. Stress, strain és elasztikus modulus

Az oldalnyomásból fakadó relatív *érfaltágulat* (*strain*) arányos az érfalban eredő *falfeszüléssel* (*stress*). A két érték közti arányossági tényező az *elasztikus modulus* ( $E_m$ ). A stress-strain függvény biológiai rendszerekben mindig a strain irányába konvex (23). Az elasztikus modulus megadja, hogy az egységnyi strain változás mekkora falfeszültséget generál. A viszkoelasztikus érfal elasztikus modulusa a nyomás (falfeszülés) függvényében nem lineáris módon változik, tehát biológiai rendszerekben nem egy, hanem (strain függően) több elasztikus modulus érték létezik. Az ilyen elasztikus modulus(oka)t, szemben a mechanikai rendszerekre jellemző egyféle (*Young*) elasztikus modulussal, *inkrementális elasztikus modulus* ( $E_{inc}$ )-nak nevezzük. Alacsonyabb nyomástartományokban (ahol a disztenzióval szemben főként az elasztin rostok állnak ellen) az  $E_{inc}$  alacsonyabb, az elasztinéhoz közeli értéket vesz fel. Magasabb nyomástartományban az  $E_{inc}$  magasabb, mivel ezen tartományon a disztenzióval szemben a merevebb kollagén rostok jelentik az ellenállást (3.11. ábra). Az elasztin elasztikus modulusa megközelítőleg ezredrésze a kollagén elasztikus modulusának.

Az  $E_{inc}$  a viszkoelasztikus érfal anyagi jellemzője és a fal stiffness-ének mérőszáma.



$$A_{\text{lumen}} = 2 \times r \times l$$

$$A_{\text{fal}} = \text{IMT} \times l$$

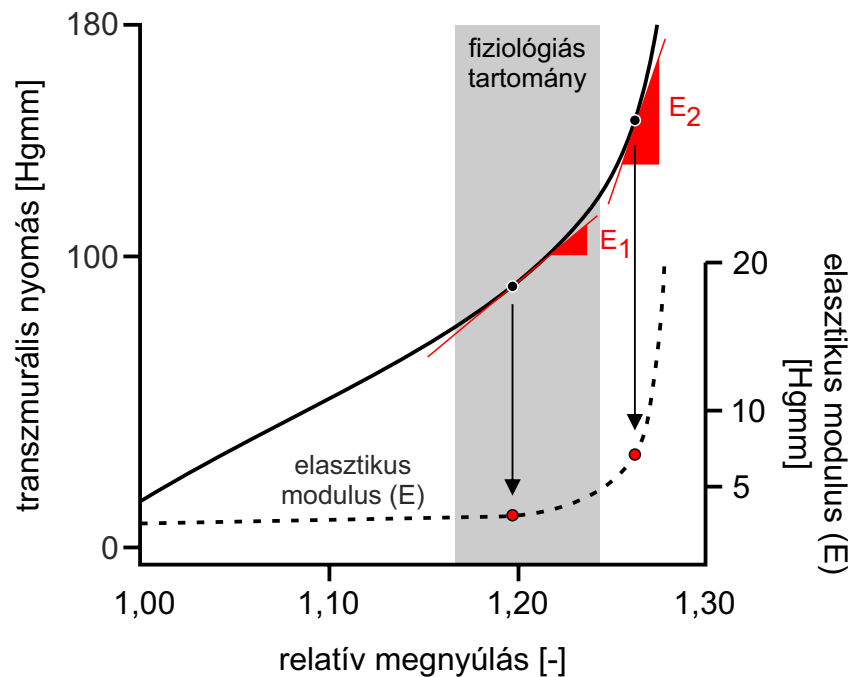
$$P = \frac{F_{\text{disztenziós}}}{A_{\text{lumen}}} \Rightarrow F_{\text{disztenziós}} = P \times 2 \times r \times l$$

$$S_{\Theta} = \frac{\tau}{A_{\text{fal}}} \Rightarrow \tau = S_{\Theta} \times \text{IMT} \times l$$

$$F_{\text{disztenziós}} = 2 \times \tau \Rightarrow S_{\Theta} = \frac{P \times r}{\text{IMT}} \quad \text{falfeszülés (stress)}$$

$$\varepsilon = \frac{r_1 - r_0}{r_0} \quad \text{relatív megnyúlás (strain)}$$

$$E = \frac{S_{\Theta}}{\varepsilon} \quad \text{elasztikus modulus}$$



**3.11. ábra.** Falfeszülés, megnyúlás és az elasztikus modulus. A vérnyomásból fakadó  $F_{\text{disztenziós}}$  erővel az érfalban  $2 \times \tau$  tangencionális ellenerő tart egyensúlyt

### 3.2.4. Compliance, disztenzibilitás és stiffness index $\beta$

Szemben az elasztikus modulussal a compliance koefficiens (CC) egy elaszticitási mutató. A compliance értelmezhető egy teljes érszakaszra (pl. teljes artériás compliance), vagy lokálisan egy érszegmentumra. A *compliance* definíció szerint megadja, hogy *egységnyi vérnyomásváltozás hatására a vizsgált érterület mennyi vért képes tárolni*. Az eredő compliance egy hosszabb érszakasz esetében – a soros kapcsolás végett – a szakaszt alkotó érszegmentumok lokális compliance koefficienseinek összege. A compliance a vizsgálati módszertantól függően megadható volumen, területi, átmérő és sugár compliance formájában (3.2. táblázat):

	volumen	felület	átmérő	sugár
CC	$\frac{\Delta V}{\Delta P}$	$\frac{\Delta A}{\Delta P}$	$\frac{1}{2} \times \frac{\frac{\Delta D}{\Delta P}}{\pi \times D}$	$2 \times \frac{\frac{\Delta r}{\Delta P}}{\pi \times r}$

**3.2. táblázat.** A compliance koefficiens számítási módjai. *V*–egységnyi érszakasz térfogata; *A*–keresztmetszeti felület; *P*–nyomás; *D*–belső érátmérő; *r*–sugár

A CC nem érfalspecifikus rugalmassági, hanem egy strukturális paraméter. Igaz rugalmasabb érfal esetén a compliance is nagyobb. Az elasztikus modulus és a felületi compliance között az alábbi összefüggés írható fel (23).

$$CC_A = \frac{3\pi r_i^2 \times (r_i + h)^2}{Eh \times (2r_i + h)} \quad (3.3)$$

Ahol: *r<sub>i</sub>*–belső sugár; *h*–falvastagság; *E*–elasztikus modulus; *CC<sub>A</sub>*–felületi compliance

Egy nagyobb átmérőjű érben, azonos elasztikus modulus és megegyező falvastagság mellett egységnyi nyomásváltozás nagyobb volumen, felület, átmérő vagy sugár változást okoz, mint egy kisebb átmérőjű érben. Ahhoz, hogy a két ér elaszticitását összehasonlíthassuk, a compliance-t normalizálni kell. A normalizálás az ér nyugalmi volumen/felület/átmérő/sugár paramétereivel lehetséges. Az így kapott érték a *disztenzibilitási koefficiens (DC)*, amely megadja, hogy *egységnyi nyomásváltozás mekkora relatív volumen/felület/átmérő/sugár változást eredményez*. A vizsgálati módszertől függően megadható volumen, területi, átmérő és sugár disztenzibilitás formájában. A DC nem más, mint a relatív megnyúlás (strain) és a nyomásváltozás hányadosa (3.3. táblázat).

	volumen	felület	átmérő	sugár
DC	$\frac{\Delta V}{\Delta P}$	$\frac{\Delta A}{\Delta P}$	$2 \times \frac{\Delta D}{\Delta P}$	$2 \times \frac{\Delta r}{\Delta P}$

**3.3. táblázat.** A disztenzibilitási koefficiens számítási módjai.  $V$ –egységnyi érszakasz térfogata;  $A$ –keresztmetszeti felület;  $P$ –nyomás;  $D$ –belső érátmérő;  $r$ –sugár

A compliance és a disztenzibilitás a nyomástól és az érfalstruktúra geometriájától függő paraméter. Azonban a nyomás függvényében ábrázolt abszolút és relatív megnyúlás nem mutat lineáris összefüggést. Ezzel szemben a fiziológiás nyomástartományban a logaritmusos formában kifejezett stiffness index  $\beta$  (3.4. képlet) egy nyomásfüggetlen, vaszkuláris stiffness paraméter (24):

$$\frac{\Delta D}{D} \times \beta = \ln \left( \frac{SBP}{DBP} \right) \quad (3.4)$$

A fentiek alapján az ACC lokális elaszticitási és stiffness mutatóinak meghatározásához a következő paraméterek ismeretére van szükség:

- Az érfalra ható transzmurális nyomás-pulzáció mértéke (pulzusnyomás)
- Az ér terheletlen (diasztolés) átmérője/sugara
- Az ér maximális (szisztolés) átmérője/sugara
- Az ér átmérő/sugár változása egy szívciklus alatt (disztenzió)
- A falvastagság (intima-media falvastagság (IMT))

### 3.3. Az aorta stiffness jellemzése

#### – a pulzushullám terjedési sebesség (PWV)

Vizsgálatainkban a lokális ACC rugalmasság meghatározása mellett az általános aorta stiffnesst is számszerűsítettük. A non invazív módon meghatározott aorta stiffness „gold standardja” a *carotis–femoralis pulzushullám terjedési sebesség (PWV)* (25). A PWV és az inkrementális elasztikus modulus között a *Moens-Korteweg egyenlet* (3.5. képlet), míg a vaszkuláris compliance közt a *Bramwell–Hill egyenlet* (3.6. képlet) létesít kapcsolatot.

$$PWV = \sqrt{\frac{h \times E_{inc}}{D \times \rho}} \quad (3.5)$$

$$PWV = \sqrt{\frac{A}{CC \times \rho}} = \frac{1}{\sqrt{DC \times \rho}} \quad (3.6)$$

*Ahol: h–érfal vastagság; Einc–inkrementális elasztikus modulus; D–érátmérő; A–ér keresztmetszeti felület; CC–compliance koefficiens; DC–disztenzibilitási koefficiens;  $\rho$ –vér sűrűség ( $0,106 \frac{g}{cm^3}$ )*

A két képletből kiolvasható, hogy amennyiben az aorta Einc értéke magas, úgy a hullám terjedési sebessége gyors, míg a nagyobb compliance, vagy disztenzibilitás értékek lassabb PWV-t eredményeznek.

Az aorta PWV értéke nem egy diszkrét stiffness érték, hanem egy hosszabb érszakasz átlagos merevségét jellemző komplex paraméter. Egészséges alanyokban a mellkasi aortaszakasz PWV értéke 4–5 m/s, míg a hasi aortában a nyomáshullám 6–7 métert tesz meg másodpercenként. Perifériás irányban az aortafal kollagén/elasztin hányadosa fokozatosan nő, ezáltal az elaszticitása csökken (*elasztikus taper*) (26, 27). A fokozódó érfal stiffness-hez a periféria felé haladva hozzájárul a lumen átmérő szűkülése (*geometriai taper*) és az elágazódások számának növekedése. A bifurcatio után az iliaca-rendszer átmenetet képez az elasztikus nagyerek és a muskuláris artériák között. Az a. femoralis már tisztán muskuláris artéria, melyben a tunica media felépítését a simaizomsejtek dominanciája jellemzi. A felsorolt érszakaszok egymással additív módon alakítják a carotis-femoralis aortaszakasz pulzushullám terjedési sebességét.

### 3.4. A klasszikus ikervizsgálatok

A klasszikus ikervizsgálatok az ún. *epidemiológiai genetikai* vagy *biometrikus genetikai* vizsgálatok csoportjába tartoznak. Ezen vizsgálatok célja nem egy adott alany (familiáris halmozódás esetén család) betegségének hátterében meghúzódó, genetikai ok molekuláris biológiai feltérképezése, hanem az, hogy egy vizsgálati populációra vonatkoztatva határozzuk meg egy tulajdonság genetikai és környezeti determináltságának mértékét.

Az ikervizsgálatok alanyai az egy-, illetve kétpetűjű ikrek. Egy fenotípus szempontjából a monozigóta (MZ) ikrek megközelítően 100%-ban megegyező génállománnyal rendelkeznek, míg a dizigóta (DZ) ikrek génállománya (hasonlóan a nem-iker testvérekhez) átlagosan 50%-ban azonos. Vizsgálatainkba kizárólag együtt nevelkedett, azonos nemű ikerpárokat vontunk be.

A klasszikus ikervizsgálatok alapgondolata, hogy egyes külső jegyek (fenotípus) varianciájából következtessünk a fenotípus kialakulásáért felelős genetikai hatások (genotípus) varianciájára. A vizsgálatok további célja, hogy meghatározzuk, milyen mértékben alakítja a fenotípus varianciáját a genetikai determináltság, valamint a környezeti behatások együttese. A fenotípus teljes varianciájának azon hányadát, amely genetikai hatások által befolyásolt, tágabb értelemben *heritabilitásnak* nevezzük. A klasszikus ikervizsgálatok, tehát a genotípusos és fenotípusos jellemzők variabilitását és nem pedig középértékeit (átlag) vizsgálják.

A fenotípus varianciájának hátterében genetikai hatások, környezeti hatások, valamint a kettő kombinációi, interakciói állhatnak.

### 3.4.1. Genetikai hatások

A genetikai hatások háttérében egy vagy több gén expressziója, expressziós mintázata áll. A klasszikus ikervizsgálatok a gén kifejezés alatt az öröklődés egységét értik. Egy adott gén egy kromoszómán, egy *locuson* helyezkedik el. Az egy *locuson* előforduló gén variánsok az *allélek*. Amennyiben a homológ kromoszómák azonos *locusait* azonos allélek alkotják, úgy *homozigóta*, amennyiben eltérő allélek alkotják, úgy *heterozigóta* genotípusról beszélünk. Dominanciáról akkor beszélünk, amikor heterozigóta génekészlet esetén az egyik allél erőteljesebb hatást (domináns) gyakorol a fenotípusra, mint a másik allél (recesszív).

Egy fenotípus (betegség, hajlam) kialakulásáért több eltérő *locuson* elhelyezkedő gének együttes, eredő hatása felelős. Az egyes gének által kifejtett eredő hatás a populáció szempontjából normál eloszlást mutat, mely eloszlás várható értéke egy átlagos populációs fenotípust határoz meg. Amennyiben az egyes gének hatásai összeadódnak, az eredő hatást *additívnek* (A) nevezzük. Amennyiben a poligénes öröklődés esetén (i) az egyes allélek közt *dominanciahatás* érvényesül, vagy pedig (ii) az egyes gének egymásra hatva serkentik vagy gátolják egymás átíródását (episztázis), úgy a genetikai hatások eredője eltér az additív öröklődési mintázattól. A nem additív hatásokra a klasszikus ikerstatisztika egységesen a D jelölést használja, mivel sokszor nehéz megkülönböztetni a dominanciahatást és az episztázis hatást. Tételezzük fel, hogy egy fenotípus kialakításáért felelős gének tisztán additív módon fejtik ki hatásukat. Ez esetben az adott tulajdonságra tekintettel a kétpetéjű ikrek közti korreláció megközelítőleg fele lesz az egypetéjű ikrek közt számított korrelációval. Amennyiben a genetikai hatások tisztán nem additívek, úgy a várt DZ korreláció az MZ ikrek közt megállapítható korreláció (az additív hatásokhoz képest) egynegyedével csökken. Az additív és nem additív genetikai hatások együttes eredménye, hogy a DZ ikrek közti korreláció az MZ párok közti korreláció felénél kisebb értéket fog mutatni (28, 29).



### 3.4.2. Környezeti hatások

Ikervizsgálatok segítségével a környezeti hatásokból fakadó variancia felosztható családon belüli, ún. *közös környezeti hatásokra* (C~common), valamint csak az egyént érintő, *egyéni környezeti hatásokra* (E~unique environment).

Közös környezeti hatások alatt értjük mindazon környezeti behatásokat, amelyek azonos mértékben érintik az ikreket (családi szocializáció, diéta, légszennyezés, különös tekintettel a szülői dohányzásra). Megjegyzendő, hogy ezen hatások nem korlátozódnak az intrauterin, illetve a korai post partum fejlődési szakaszra. A közös környezeti hatások mind az egy-, mind a kétpetéjű ikrekre azonos hatással vannak. Tehát az MZ ikrekhez viszonyítva fokozzák a DZ ikerpárok közti fenotípusos hasonlóságot.

Az egyedi környezeti hatások körébe sorolhatók mindazon tényezők, melyek az egyén életvitelével függenek össze és nem kapcsolhatók a családot közösen érintő hatásokhoz. Az egyéni hatások egymástól függetlenül rontják az MZ és DZ ikrek közti korrelációs kapcsolatot. Populációs szinten az MZ és DZ ikrek közt nem mutatható ki összefüggés az egyéni hatásokat illetően. Az egyéni hatások mértékét fokozzák a vizsgálat során elkövetett mérési, adatkezelési hibák, valamint a véletlenszerűen (nem szisztematikusan) előforduló adathiányok.

A fentieket összefoglalva, az egy- és kétpetéjű ikrek körében a fenotípusos változók (esetünkben a BRS és a carotis stiffness) varianciájáért additív (A) és nem additív (D) genetikai hatások, valamint közös (C) és egyéni (E) környezeti hatások felelősek. A fenotípusos jelek mérhető paraméterek, azonban a genetikai és környezeti hatások ún. *látens változók*, melyek hatáserősségeit klasszikus ikervizsgálatokkal csak közvetetten tudjuk számszerűsíteni.

### 3.4.3. A klasszikus ikervizsgálatok módszertana

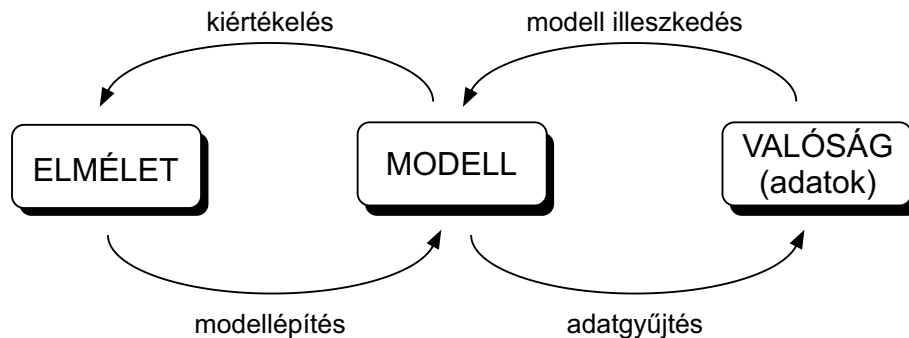
Ahhoz, hogy a látens változók hatáserősségét meghatározzuk, többismeretlenes, struktúrált egyenletrendszerekből (strukturált egyenletek modellezés (SEM)) álló modell(ek)e)t kell felépítenünk. A SEM modellek tehát megfelelően felépített (megoldható) többismeretlenes egyenletrendszerek, melyek segítségével a modellben bármilyen két paraméter közti korreláció (kovariancia) számítható.

A klasszikus ikervizsgálatok során a gondolkodás folyamatábráját a 3.12. ábra mutatja. Az első lépés, hogy az elméleti tudásunk, ismereteink alapján a valóság matematikai modelljét megalkossuk. A modellalkotásnál nem szükségszerű, hogy összetett, nagy komplexitású leírást adjunk. Törekednünk kell arra, hogy modellünk csakis a szükséges és elégséges feltételeket tartalmazza. A modellépítés lépéseit a 5.5. fejezetben ismertetem.

A modellalkotást követően megkezdhető a célzott adatgyűjtési folyamat. Az adatgyűjtés és előzetes adatvizsgálat lépéseit a 5.5.1. fejezetben mutatom be.

Az adatok birtokában a modell helyessége azáltal ítélni meg, hogy a vizsgálati adatok és a modell illeszkedése megfelelő-e. Elégtelen illeszkedés esetén vissza kell térni a „tervezőasztalhoz”, újabb modelleket kell alkotni. Amennyiben több, jól illeszkedő modellt sikerült készítenünk, úgy az optimális modell kiválasztása az alapján történik, hogy a jó illeszkedés mellett melyik a leggazdaságosabb, azaz melyikben fordul elő a legkevesebb beviteli paraméter (parsimony).

Dolgozatomban a modell(ek) illeszkedésvizsgálatát a 5.5.3. fejezetben tárgyalom.



**3.12. ábra.** A modellalkotás folyamata.

*Az elmélet és a valós adatok közti kapcsolatot a modell teremti meg. A modell illeszkedése arról tájékoztat, hogy az ismereteink mennyire felelnek meg a valóságnak (28).*

## 4. Célkitűzések

Egészséges egyénéket vizsgálva a baroreflex-érzékenység és az arteria carotis communis érfalrugalmassága nagy interindividuális variabilitást mutat. Ezen variabilitás számottevő hányada az ismert kardiovaszkuláris rizikótényezők statisztikai korrekciója után is megmarad. Ezek alapján felmerül a kérdés: milyen – a tradicionális rizikófaktorokon kívül – egyéb tényezők alakítják a vizsgált paraméterek varianciáját? Legújabban egyre gyakrabban vizsgálják a környezeti tényezők mellett a genetikai determináció szerepét a kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsán.

*1. Munkacsoportunk célul tűzte ki, hogy epidemiológiai ikervizsgálatok segítségével számszerűsítse a genetikai és környezeti hatások relatív hatásereőségét a baroreflex-érzékenység (BRS) és az ACC stiffness fenotípusok alakításában.*

Az a. carotis érfalrugalmassága nagyban befolyásolja az artériás baroreflex-kör működését, mivel ezen ér falában helyezkedik el a magasnyomású baroreceptorok többsége. Bár az ACC stiffness öröklődését korábban más munkacsoportok is vizsgálták, azonban az általuk alkalmazott meghatározási módszerek csak részlegesen tájékoztatnak az ACC érfal rugalmasságáról.

*2. Munkacsoportunk célul tűzte ki, hogy az ACC stiffness meghatározására a jelenleg elérhető, legkorszerűbb, non-invazív, ultrahangos képalkotó eljárást és vérnyomásmérési módszert alkalmazzuk.*

## 5. Módszerek

A 2008 és 2010 között lezajlott vizsgálatunkba 100 felnőtt, magukat egészségesnek valló ikerpárt vontunk be. Az ikreket – az akkor még csak alkulóban lévő Magyar Ikerregiszter (30) hiányában – a Dr. Métneki Júlia által gondozott adatbázisból, újsághirdetések, elektronikus média útján, valamint ikertalálkozók alkalmával toboroztuk (31).

A vizsgálatban résztvevő párok közül 63 pár egy- (126 fő) és 37 pár (74 fő) kétpetéjű iker volt. A női ikerpárok aránya 71% volt. Vizsgálatunkba kizárólag együtt nevelkedett ikerpárokat, valamint azonos nemű DZ ikreket vontunk be. Az ikrek életkora – a teljes élettartamot átfogóan – 18 és 81 év között oszlott meg. Célunk az volt, hogy a carotis stiffness és a baroreflex érzékenység mutatóit egy átlagos, relatíve egészséges felnőtt populációban határozzuk meg, ezért a vizsgálatainkból kizártuk azokat a jelentkezőket, akik akutan vagy krónikusan, egészségállapotuknál fogva komoly torzítást okoznának a vizsgálati mintában. A kizárási kritériumokat a 5.1. táblázat tartalmazza.

---

terhesség
cukorbetegség
miokardiális infarktus
2 egység/nap feletti alkoholfogyasztás
akut, lázas állapot

---

### 5.1. táblázat. Az ikerpárok beválogatásakor alkalmazott kizárási kritériumok

Mivel vizsgálatunkban genotípus analízist nem végeztünk, a résztvevő párok zigozálásáról elfogadott, standard kérdőív segítségével győződünk meg (32). A kérdőív közel 100%-os valószínűséggel képes azonosítani, hogy az ikerpár egy- vagy kétpetéjű.

A vizsgálatokat megelőző napon alanyaink felfüggesztették minden olyan – nem vi-

tális indikációjú – gyógyszer szedését, amely hatással van az artériás vérnyomásra és a szívfrekvenciára, nem folytattak kimerítő testmozgást, sportot, valamint nem fogyasztottak koffeintartalmú italokat és a dohányzást is szüneteltették a vizsgálatot megelőzően 12 órával. Ezen feltételek betartását kérdésekkel ellenőriztük.

A vizsgálati módszerekről, protokollokról a vizsgálatokat megelőzően a résztvevő ikrek szóban és írásban tájékoztatást kaptak. Minden vizsgálat a Helsinki Nyilatkozat irányelveinek megfelelően történt. Az alanyok személyes adatait a vizsgálatban résztvevő orvosok és orvosok kivételével harmadik személynek nem adtuk ki.

## 5.1. A vizsgálati protokoll

A vizsgálatok két helyszínen zajlottak (5.1. ábra). Az ikerpárok vizsgálati kódokkal való ellátása, az anamnesztikus adatok felvétele, a kérdőívek kitöltése és a vérvétel reggel 8 óra körül a Bajcsy-Zsilinszky Kórház cukorbeteg ambulanciáján történt. A laboratóriumi vizsgálatok értékelését a kórház laboratóriuma végezte.

Az adatfelvételt és vizsgálatokat követően, 11 óra körül az ikreket átszállítottuk a Semmelweis Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézetébe. Megérkezésüket követően a Humán Kardiovaszkuláris laboratóriumban az ikreket vizsgálati kódjuk alapján azonosítottuk. A laboratórium munkatársai ebben a munkafázisban még nem voltak tájékoztatva az ikrek zigozítását illetően.

Az autonóm idegrendszeri vizsgálatok és a vaszkuláris biomechanikai mérések egy ikerpár tagjain egyszerre, párhuzamosan történtek. A vizsgálatok előtt alanyainkat megkértük, hogy látogassák meg a mellékhelyiséget, annak érdekében, hogy a vizsgálat során ne alakulhasson ki sürgető igény, amely az autonóm idegrendszeri aktivitást számottevően befolyásolná. Ezt követően a vizsgálatokat 15-20 perces nyugalmi periódus előzte meg annak érdekében, hogy az alanyok kardiovaszkuláris és hemodinamikai paramétereik normalizálódjanak.

A 10 perces autonóm vizsgálatok során a 5.2.1. fejezetben (38. oldal) ismertetett módon, fekvő helyzetben, diktált légzési ütem mellett kivitelezett, folyamatos EKG regisztrálás és non-invazív, beat-to-beat vérnyomás monitorozás történt.

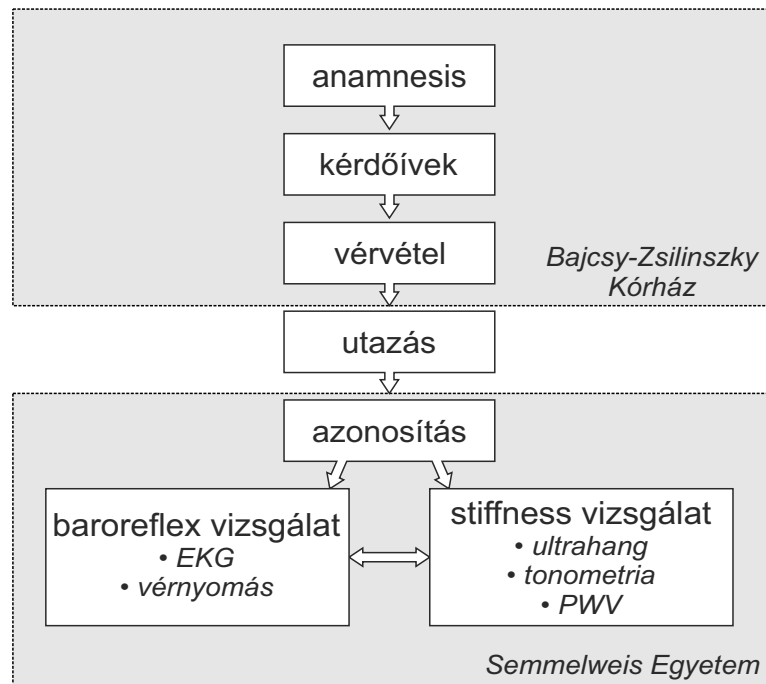
A biomechanikai vizsgálatokat legalább három, fekvő helyzetben, jobb felkaron tör-

tént vérnyomásmérés előzte meg. Első lépésben a 5.3.2. fejezetnek megfelelően a ACC geometriai jellemzőit ultrahangos falmozgás-követő berendezéssel regisztráltuk (46. oldal). A vizsgált és számított paraméterek képleteit a 5.3. táblázat tartalmazza.

Az ultrahangos vizsgálatot követően a SphygmoCor rendszer (SphygmoCor, AtCor, Sydney, Australia) segítségével, non-invazív módon, tonometriás úton meghatároztuk a ACC vérnyomását. A vérnyomás meghatározás lépéseit a 5.3.1. fejezetben (45. oldal) ismertettem.

A hemodinamikai vizsgálatok végén a carotis-femorális pulzushullám terjedési sebességet (PWV) határoztuk meg a 5.4. fejezetben (51. oldal) leírtaknak megfelelően.

Az adatok kiértékelése a vizitet követően, egy későbbi időpontban történt meg. Az eredményeket tartalmazó két adatbázis összeillesztése az ikrek egyedi vizsgálati kódja alapján történt.



**5.1. ábra.** A vizsgálati protokoll folyamatábrája

## **5.2. A spontán baroreflex-érzékenység**

A spontán baroreflex-érzékenység mutatók non-invazív körülmények között a reflexkör megnyitása nélkül adnak tájékoztatást magasnyomású vérnyomásscabályzás reflexkörének hatékonyságáról. Ezzel a módszerrel a spontán vérnyomás-ingadozások és a következményes pulzusszám-változások közötti összefüggés elemezhető. Kivitelezéséhez folyamatos, beat-to-beat vérnyomás- és szívfrekvencia-monitorozásra van szükség.

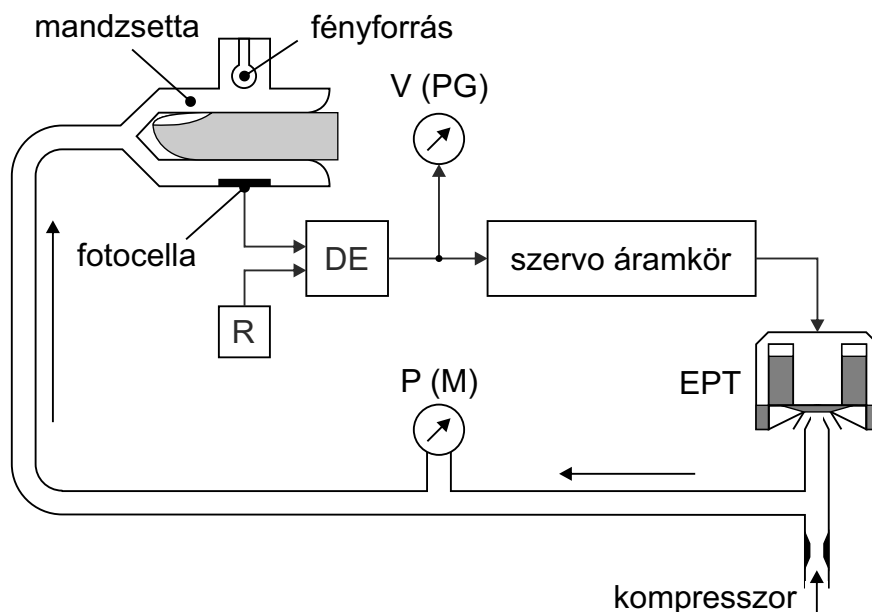
### **5.2.1. Vizsgálatsorozatunkban alkalmazott spontán mérési módszer**

Vizsgálatunkban a folyamatos vérnyomás-monitorozás a Peñáz-elven működő, volumen-clamp alapú infravörös pletizmográf (Finapres, modell 2300, Ohmeda) segítségével történt. A készülék újra helyezhető, felfújható mandzsetta nyomását szabályozza a mandzsettába épített infravörös szenzor segítségével. Az artériás nyomás-pulzáció során változik az ujj vértartalma (volumene), így változik az elnyelt infravörös fény mennyisége. A változó abszorbancia egy szervó mechanizmuson keresztül egy szelepet szabályoz, amely a mandzsetta nyomását változtatja. A szisztolé során növekvő vérmennyiség a szervómechanizmus révén fokozza a mandzsettanyomást, ami az ujj vértartalmát csökkenti.

Összességében a berendezés a digitális artériák transzmurális nyomását állandó, nulla értéken tartja. A mandzsetta nyomása az artériás nyomás-pulzációval megegyező és regisztrálható. A készülék elvi felépítését a 5.2. ábra szemlélteti.

Vizsgálatainkban a szívfrekvencia monitorozása az Einthoven II-es elvezetésben regisztrált EKG alapján történt. Az EKG és vérnyomásjeleket 800 Hz-es mintavételezés mellett digitalizáltuk és rögzítettük (WinAcq, Absolut Aliens Oy, Turku, Finnország). Az adatkiértékelés a WinCPRS programmal (Absolut Aliens Oy, Turku, Finnország) történt. A szoftver a digitalizált EKG jelből RR intervallumokat, a vérnyomásjelből szisztolés nyomásértékeket számít.

A 10 perces vérnyomás és EKG felvétel alatt a vizsgált egyének légzési ritmusukat egy metronóm segítségével 15/perc légzési frekvenciára állítják be. A 4 másodperces légzési ciklusok (0,25 Hz) 2–2 másodperces ki-, illetve belégzési fázisból állnak. A kontrollált légzésütem alkalmazása fokozza a vizsgálatok reprodukálhatóságát (33) és a légzés eredetű szív ciklus- és vérnyomás-ingadozásokat egy szűkebb frekvenciasávban lokalizálja.



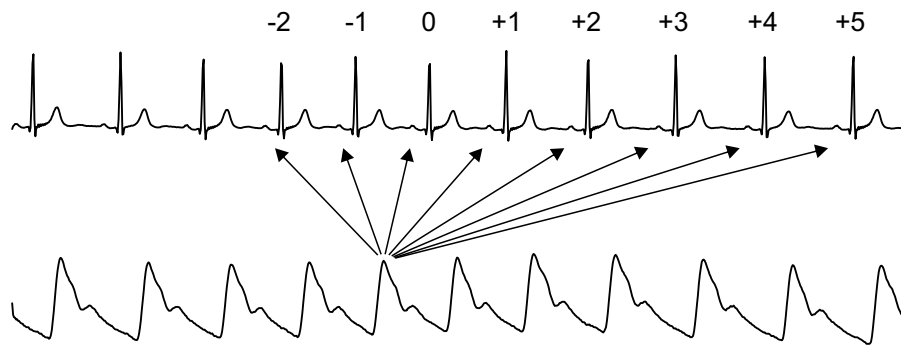
**5.2. ábra.** A Finapres működési vázlatja. *R*–referencia jel; *DE*–differencia erősítő; *V*–feszültségmérő; *P*–nyomásmérő; *EPT*–elektro-pneumatikus transzducer

### Spontán szekvenciális baroreflex mutatók (Seq+ és Seq-)

A spontán körülmények között regisztrált EKG- és vérnyomásadatok alapján a baroreflex aktivitása kétféle módon számítható. Az egyik módszer a *szekvenciális, időtartománybeli* kiértékelés, a másik a *spektrális, frekvenciatartomány-beli* kiértékelés.

A szekvenciális baroreflex meghatározásának lényege, hogy számítógép segítségével megkeressük azokat a spontán kialakuló szisztolés vérnyomás-ingadozásokat, amelyek megfelelő irányú RR intervallum-változásokat okoznak. Tehát olyan, legalább 3 szívcikluson át tartó vérnyomás-emelkedéseket vagy csökkenéseket keresünk, amelyek megfelelő késleltetéssel (lag) RR intervallum hosszabbodást, illetve rövidülést eredményeznek. Emberben a nyugalmi szívfrekvencia függvényében a késleltetés 0 és 1 szívciklus lehet. *Pickering* és *Davies* vizsgálatai alapján a 800 ms-ot meghaladó RR táv esetén a vérnyomás és a szívciklus-hossz közt a legerősebb korreláció azonos cikluson belül (lag=0) mutatkozott, míg a 800 ms alatti RR távolságok esetén egy ciklus késéssel (lag=1) korrelált a két jel (5.3. ábra) (34).





**5.3. ábra.** A baroreflex késleltetés (lag) szemléltetése emberben (34)

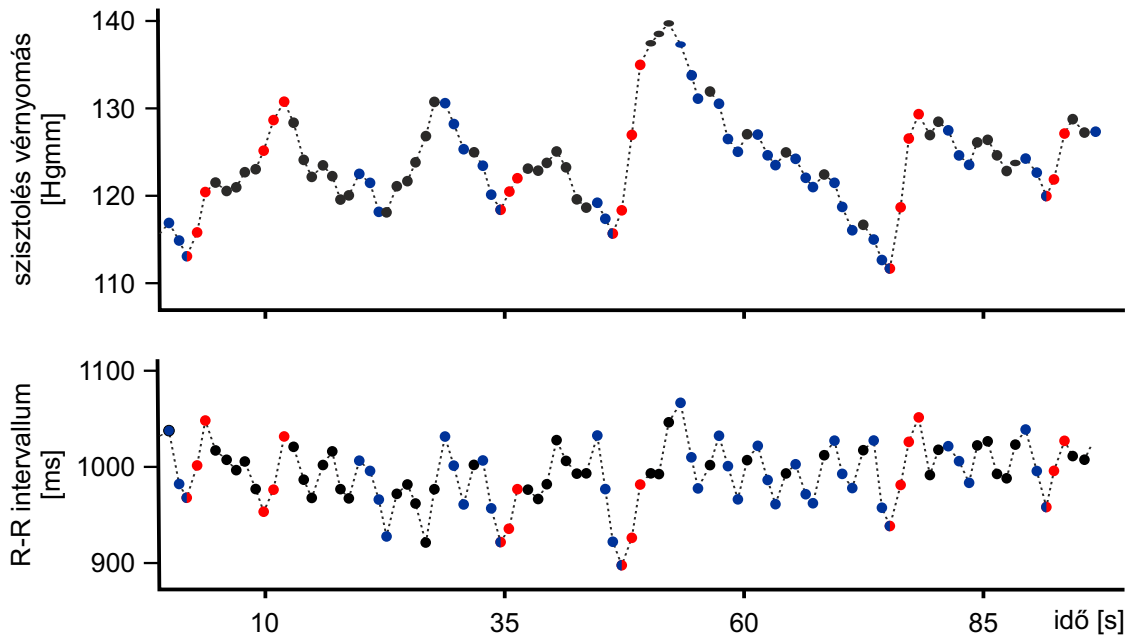
A szekvenciáknak az alábbi kikötéseknek kell eleget tenniük: a szisztolés vérnyomás-változás ciklusonként minimum 1 Hgmm legyen, valamint az ezt követő RR intervallum változás ciklusonként haladja meg az 5 ms-ot. Amennyiben ezen kritériumoknak a vérnyomás/RR intervallum szekvencia eleget tesz, úgy a szisztolés nyomás függvényében felvett RR intervallumokra illesztett regressziós egyenes meredeksége adja a lokális baroreflex-érzékenységet. A végső kritérium, hogy az egyenes regressziós együtthatója (R) haladjon meg egy általunk – irodalmi ajánlások alapján – választott határértéket, amelyet 0,85-ben állapítottunk meg. A 10 perces vizsgálat alatt az emelkedő szekvenciák (növekvő szisztolés nyomás és RR távolság ~Seq+) és a csökkenő szekvenciák (csökkenő szisztolés nyomás és RR távolság ~Seq-) átlagai adják a spontán, szekvenciális baroreflex mutatókat (5.4. ábra) (35).

A módszer előnye, hogy rövid, non-invazív vizsgálat (5-10 perc) kaphatunk betekintést a vérnyomás- és szívfrekvencia-ingadozások háttérébe. Hátránya többek közt, hogy a szekvenciális módszer nem különbözteti meg a légzésszinkron vérnyomás- és pulzusszám-ingadozásokat (respiratorikus sinus aritmia, illetve nyomásingadozás) a valódi baroreflex aktivációtól.

### **Spontán, spektrális mutatók ( $\alpha$ LF és LF gain)**

A szisztolés vérnyomás és az RR távolságok kapcsolata nem csak idő-, hanem frekvenciatartományban is elemezhető. A spektrális analízis lehetővé teszi, hogy a baroreflexet a légzés „zavaró” hatásaitól mentesen tudjuk vizsgálni.

A spektrális elemzéshez a minimum 5 perces vérnyomás és EKG regisztrátumok-



**5.4. ábra.** Spontán baroreflex szekvenciák (piros - emelkedő, kék - csökkenő)

ból – a szekvenciális módszernél már alkalmazott – szisztolés nyomás és RR intervallum időfüggvényeket alakítunk ki. A kapott időfüggvények *fast Fourier transzformáció* (FFT) segítségével szinuszoid felharmonikusokra bonthatók. Az FFT eredményeként kapott spektrumokat négyzetre emelve kapjuk a *teljesítménysűrűség spektrum* (PSD)-ot. A teljesítménysűrűség spektrum a felharmonikusok frekvencia szerinti mennyiségi eloszlását ábrázolja. Egy ilyen grafikonon az x tengelyen a frekvencia szerepel, az y tengelyen pedig az az információ, hogy az adott frekvenciához tartozó szinuszoid hullám milyen mértékben járul hozzá a nyers jel variabilitásához (5.5. ábra).

Amint az a 5.4. ábrán is látszik, a kapott szisztolés nyomás és RR intervallum függvények csak kis mértékben hasonlítanak szinusz vagy koszinusz hullámokra. Ahhoz hogy a nonparametrikus fast-Fourier transzformációt végrehajthassuk, az általunk használt szoftver a „nyers” jelet köbös spline interpoláció segítségével simítja, azonos x távolságú pontokra osztja, majd a kapott jelet 5 Hz-re mintavételezi. A simított jelek 0,5 Hz feletti komponenseit a szoftver egy alul áteresztő szűrővel kiszűri és alkalmazza az FFT-t.

A *Fourier* transzformációt vizsgálatunkban *Welch* módszerével átfedő ablakolással és *Hanning* ablak alkalmazásával hajtottuk végre (36). A kapott spektrumok (szisztolés nyomás, RR intervallum) konszenzuson alapulva frekvenciasávokra oszthatók fel. A felosztás élettani alapja, hogy az autonóm idegrendszeri, (szimpatikus/paraszimpatikus) valamint

az endokrin szabályzás ezen sávok spektrális teljesítménysűrűségét egymástól eltérően befolyásolják. A frekvenciasávokat a 5.2. táblázat tartalmazza.

	frekvencia	ciklusidő
nagyon alacsony frekvenciás sáv (VLF)	0,04 Hz	25 s
alacsony frekvenciás sáv (LF)	0,04–0,15 Hz	~10 s
magas frekvenciás sáv (HF)	0,15–0,4 Hz	3,6 s

**5.2. táblázat.** *Spektrális analízis során alkalmazott frekvenciatartományok (37)*

A nyugalmi légzésfrekvencia megközelítőleg 15 légvétel/perc. Ez a légzésfrekvencia 4 másodperces (0,25 Hz) ciklusidőnek felel meg. Tehát a légzéssel kapcsolatos vérnyomás és RR oszcillációk a magas frekvenciás sávba esnek. Ezért a magas frekvenciás tartományt szokás *respiratorikus frekvenciatartománynak* is nevezni (a szívfrekvencia szempontjából a respiratorikus sinus aritmia egyik mérőszáma a magas frekvenciás sávban mért spektrális teljesítménysűrűség). A respiratorikus aritmia és a légzésszinkron vérnyomás-változás kilégzésben lassuló szívfrekvenciát és növekvő vérnyomást, míg belégzésben növekvő szívfrekvenciát és csökkenő vérnyomást eredményez. Ez a jelenség első látásra a baroreflex aktivációjának tűnhet, ezért *Badra* és munkatársai a magas-frekvenciás tartományban megvizsgálták a vérnyomás és a szívfrekvencia jelek közti fáziseltolódásokat. Eredményeik átlagosan 0,03 s-nak megfelelő fáziskülönbségről árulkodnak (38). Egy korábbi *Eckberg* tanulmányból tudjuk, hogy a baroreceptor aktiváció (nyaki kamra) és a megfelelő szívfrekvencia-válasz közt minimálisan 0,25 másodperc telik el, (39) tehát a HF tartományban tapasztalt nyomás/RRi oszcillációk nem a baroreflexnek tulajdoníthatók. Ezen felül adatok vannak arról, hogy a vérnyomás, és a szívfrekvenciában mérhető respiratorikus oszcillációk apnoe alatt is fennállnak.

Bizonyítékok állnak rendelkezésre, melyek szerint ezen HF oszcillációk eredete főleg a nyúltvelői kardiorespiratorikus szabályzóstruktúrák együttműködéséből adódik, nem pedig a baroreflex aktiválódásából. Szemben a HF tartományon vizsgált vérnyomás/szívfrekvencia összefüggésekkel, az LF sáv — a légzési oszcillációk hatásait megke-  
rülve — lehetőséget ad a valódi baroreflex aktiváció mértékének számszerűsítésére (38).

A szisztolés nyomás és az RR távolságok LF oszcillációi közti összefüggéseket kétfé-

le módon vizsgáltuk. Az első módszerrel kiszámoltuk a két teljesítménysűrűség spektrum közti kereszt spektrum négyzetes koherenciáján (továbbiakban koherencia) alapuló alfa koefficiens ( $\alpha LF$ ), míg a második módszerrel az LF tartományban átlagolt spektrális átviteli függvény amplitúdóját (LF gain vagy meanLF) határoztuk meg.

**Kereszt spektrum koherencia és az  $\alpha LF$  számítása.** A koherencia két jel spektruma közti összefüggést írja le. Értéke 0 és 1 között változhat és egy adott frekvencián a két jel variabilitása közti korrelációt számszerűsíti. Hasonlóságot mutat a lineáris regresszió  $R^2$  értékével. Laboratóriumunk az irodalmi adatoknak megfelelően a 0,5 feletti koherencia értékeket fogadja el számottevőnek. A koherencia a vérnyomás és RR intervallum kereszt spektrumának és a két jel spektrumának szorzatának hányadosa (40).

$$k^2 = \frac{\text{SBP-RRi kereszt spektrum}}{\text{SBP spektrum} \times \text{RRi spektrum}} \quad (5.1)$$

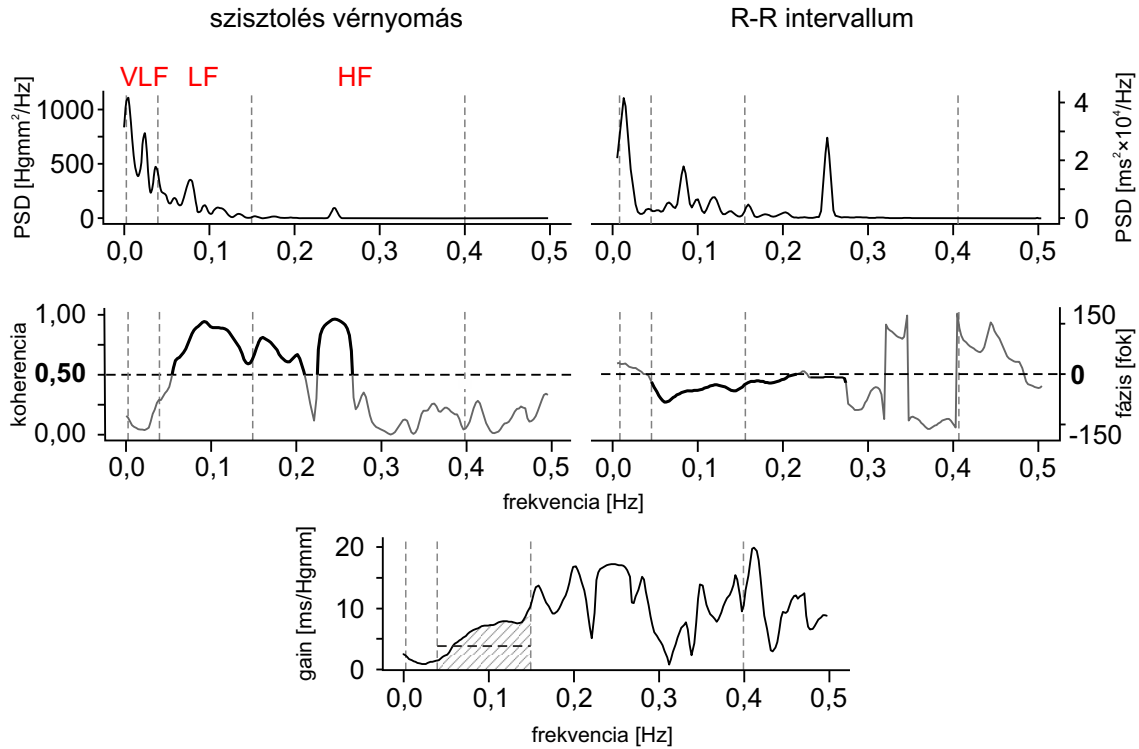
a koherencia egy másik (egyszerűsített) interpretációja: (41)

$$k^2 = \frac{\text{gain}^2}{\text{gain}^2 + \frac{\text{zaj spektrum}}{\text{SBP spektrum}}} \quad (5.2)$$

A 5.2. képletben a gain a két spektrum azonos frekvenciához tartozó amplitúdóinak hányadosa. A második írásmód (5.2. képlet) alapján érthető, hogy amennyiben a zaj tényezőt elhagyjuk, úgy a  $\frac{\text{gain}^2}{\text{gain}^2}$  hányados 1-et ad, ami azt jelenti, hogy a vérnyomás-spektrum egy az egyben megfeleltethető az RRi spektrumnak. A zavarjel, amely főként a biológia rendszerek komplex szabályzásából vagy mérési hibából ered, valamint függ a környezeti zajtól, soha nem lesz 0. A koherencia így a zajtól függően 0 és 1 között fog változni. A koherencia mellett a kereszt spektrumból számítható a két jel közti fázisspektrum. A fázisspektrum megadja, hogy egy frekvenciaértéken milyen a két jel fáziseltolódása (késik vagy siet). A fázisspektrum  $\pm 180^\circ$  közötti értékeket vehet fel. Amennyiben az LF sávban a koherencia értéke meghaladja az általunk választott 0,5-ös értéket, úgy az alábbi képlettel számítható az  $\alpha$  koefficiens (5.5. ábra).

$$\alpha LF = \sqrt{\frac{\text{RRi spektrum}}{\text{SBP spektrum}}} \quad (5.3)$$

Egyes betegekben (idős korban) a vérnyomás és a szívfrekvencia jelek közt a koherencia a betegségből fakadóan alacsony ( $<0,5$ ), így ezen alanyoknál az  $\alpha$  koefficiens nem határozható meg.



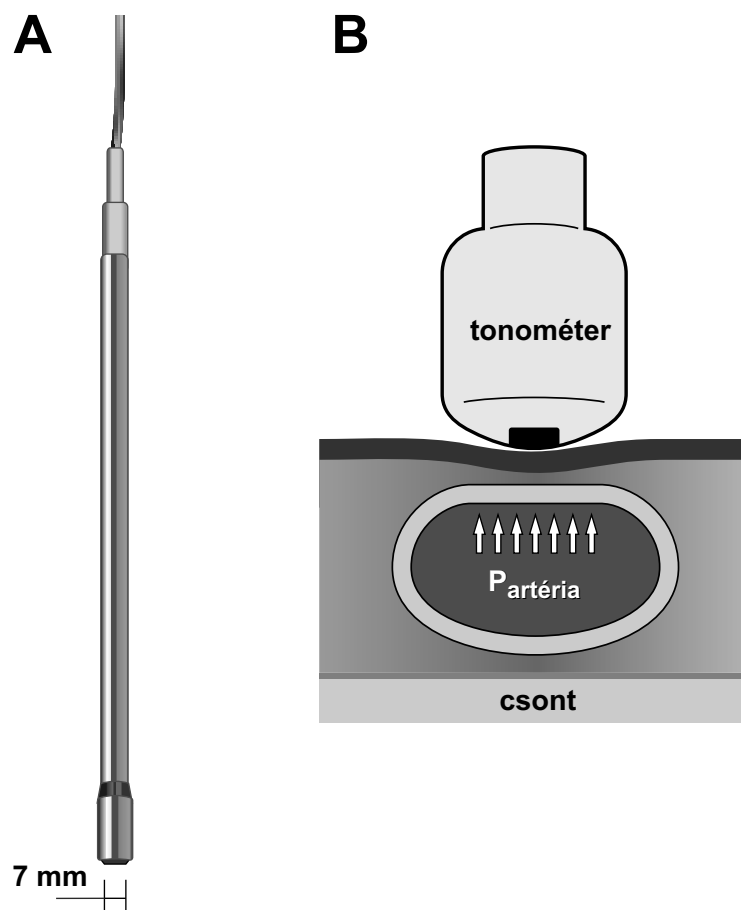
**5.5. ábra.** Spektrális baroreflex-érzékenység meghatározásának lépései

**Az LF tartományban meghatározott transzfer függvény átlag (mean LF, LFgain) meghatározása.** Ez a módszer – szemben az  $\alpha$  koefficiens módszertanával – jóval egyszerűbb és betegcsoportok közt is eredményesen alkalmazható. Az átviteli vagy transzfer függvény egy olyan transzformáció, amely a bemeneti spektrumot (SBP) alakítja át kimeneti spektrummá (RRi spektrum). A függvény legegyszerűbben az azonos frekvenciához tartozó két spektrális érték osztásával kapható meg. Az LF tartományban végzett osztás átlagértéke adja az alacsony-frekvenciás átlagos átviteli függvényt (5.5. ábra) (41).

### 5.3. A carotis stiffness/elaszticitás meghatározása vizsgálatunkban

#### 5.3.1. Az ACC nyomásának non-invazív meghatározása

A felületesen futó ACC vérnyomása átlagemberben könnyen vizsgálható *applanációs tonometriával*. A tonometria elve, hogy az érfal görbületét – a bőrön keresztül – egy 7 mm átmérőjű, toll alakú nyomásmérővel ún. *tonométerrel* (Millar SPT-301, Millar Instruments., Houston, Texas, USA) ellaposítjuk (applanáció), ezzel a circumferenciális fal-feszülést semlegesítjük. Majd az intraluminális nyomáspulzációt az ebben a helyzetben rögzített eszközzel regisztráljuk (5.6. ábra).



5.6. ábra. Applanációs tonometria. A ábra: tonométer; B: ábra az applanációs nyomásmérés elve

A tonométer érzékelője egy  $0,5 \times 1$  mm felületű piezorezisztív Wheatstone hidat magába foglaló nyomásmérő bélyeg, melynek elektromos ellenállása a piezorezisztív elem mechanikai deformációjától függ. A berendezés 2 kHz feletti frekvenciaválasza alkalmasá teszi rá, hogy segítségével nagy időbeli felbontással regisztrálhassunk nyomásjeleket. A tonométer kimeneti jelét a SphygmoCor rendszer 128 Hz-es mintavételezési frekvenciával digitalizálja, kalibrálja és tárolja. A kalibrációhoz legalább háromszor, sphygmomanometriás módszerrel megmérjük a bal felkar szisztolés és diasztolés vérnyomását, majd a kapott értékeket kiátlagoljuk. A brachialis középnyomás (MBPb) becslésére a *brachialis diasztolés nyomás (DBPb) +  $\frac{1}{3}$  brachialis pulzusnyomás (PPb)* képletet alkalmazzuk. Azon megfigyelésen alapján, miszerint a nagy artériákban a középnyomás állandó, valamint a diasztolés nyomás nem mutat lényegi változást (42), a carotison regisztrált nyers tonométer jel kalibrációja a következő képlettel történik:

$$P(t) = \left[ (T(t) - T_{min}) \times \left( \frac{MBPb - DBPb}{\bar{T} - T_{min}} \right) \right] + DBPb \quad (5.4)$$

*P(t)*–aktuális nyomásérték; *T(t)*–aktuális tonométer érték; *T<sub>min</sub>*–minimális tonométer érték;  *$\bar{T}$* –átlagos tonométer érték; *MBPb*–brachialis átlagnyomás; *DBPb*–brachialis diasztolés nyomás

Végeredményben a készülék szívfrekvencia függően kb. 10 szívciklus jelét átlagolva megadja a carotis szisztolés nyomás (SBPc), a carotis diasztolés nyomás (DBPc), az integrált közép- és a carotis pulzusnyomás (PPc) értékeket.

### 5.3.2. Az ACC geometria meghatározása ultrahanggal

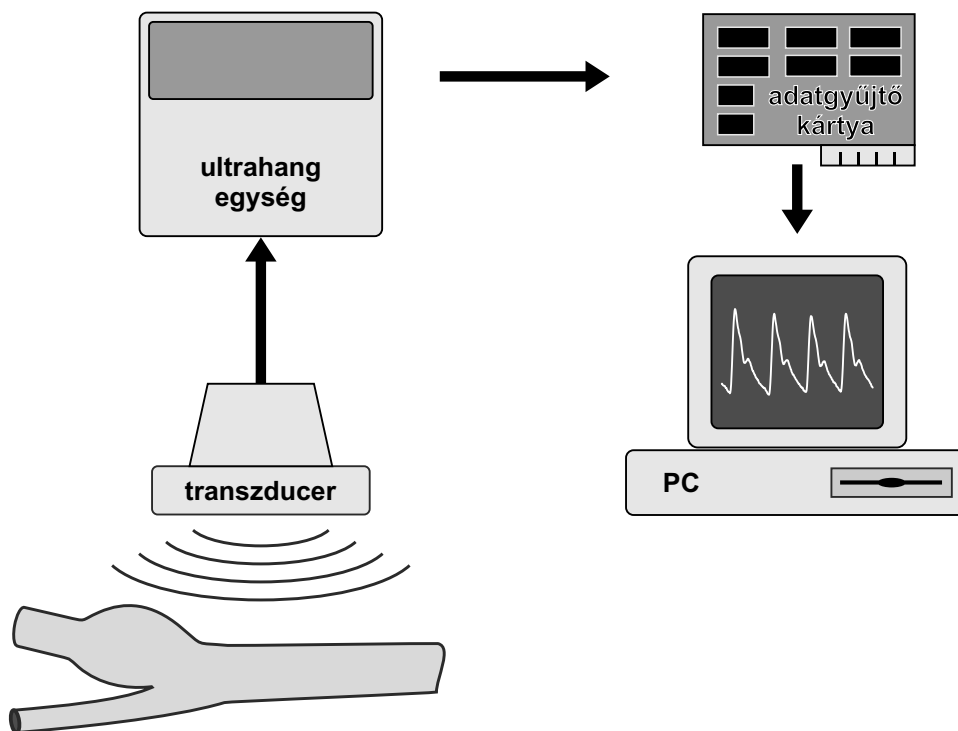
A nemzetközi ajánlások a lokális vascularis stiffness meghatározására az applanációs tonometria és az ultrahangos, rádiófrekvenciás (RF) érfalmozgás követés együttes alkalmazását javasolják (25). Az RF falmozgás-követés mikrométeres pontossággal képes meghatározni az érátmérőket, szemben a videóval rögzített képfeldolgozással, ahol a pixelméret ( $\sim 150 \mu\text{m}$ ) szabja meg a felbontás alsó határát.

Vizsgálatunkban a maastricht-i Egyetemen kifejlesztett WallTrack rendszer utódját az ArtLab (ArtLab, Esaote) rendszert használtuk.

Mivel fontosnak tartom, hogy az érfalmozgás követő rendszer metodikai ismertetése magyar nyelven is elérhető legyen, a következő fejezetben átfogóbban utalok a rendszer kifejlesztőinek közleményeire (43, 44, 45, 46).

Az ArtLab rendszer két fő összetevője egy konvencionális ultrahang készülék (Picus Pro, Esaote, The Netherlands) és egy PC alapú adatgyűjtő egység (5.7. ábra).

Első lépésben felkeressük az ACC-t. A carotis oszlástól körülbelül 2 cm-el proximálisan az átmérő mentén hosszszetszeti képet készítünk az érről. A rendszer EKG trigger felhasználása nélkül két üzemmódban alkalmazható az ACC geometria meghatározására.



**5.7. ábra.** Ultrahangos falmozgáskövető rendszer felépítése

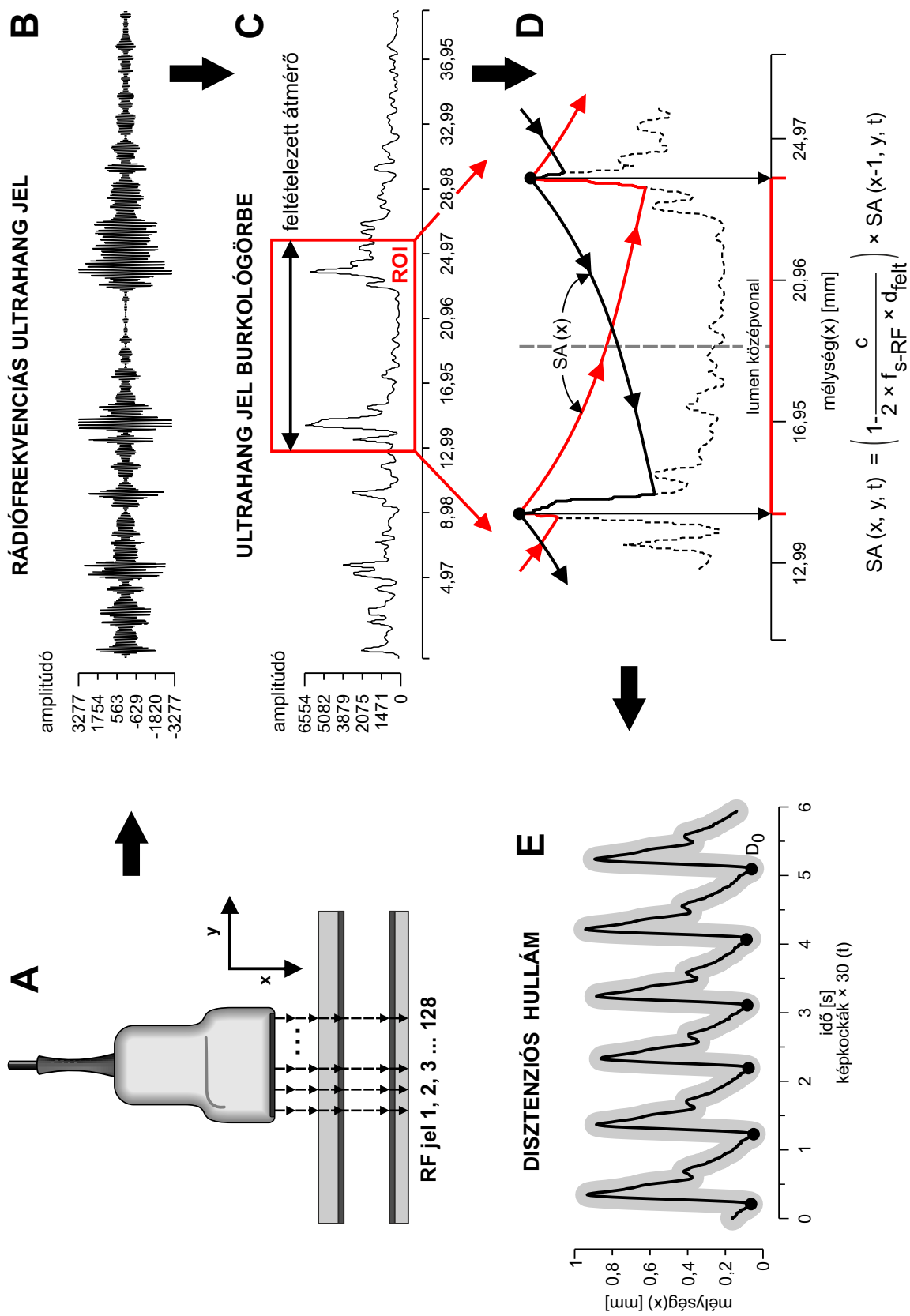


### Átmérő és IMT meghatározás B (brightness)-módban

B-módban mérhető az ér diasztolés külső (media–adventitia határ) érátmérője ( $D_0$ ) és az IMT-vel jellemzett érfal-vastagsága. Ebben az üzemmódban a térbeli felbontáson van a hangsúly, szemben az időben változó folyamatok jellemzésével (pl. falmozgás, elmozdulás). A 7,5 MHz-es középfrekvenciájú, 4 cm hosszú lineáris transzducer (L10-5, 40 mm, Picus Pro, Esaote, The Netherlands) 128 párhuzamos ultrahang nyalábbal, pulzus üzemmódban pásztázza az eret 3,5 cm mélységig. A párhuzamos UH nyalábok közti távolság  $315 \mu\text{m}$  ( $40 \text{ mm}/127$ ). A berendezés másodpercenként 30 képkockát (frame) készít. Az adatgyűjtő kártya minden egyes ultrahang nyalábot 33,3 MHz-es frekvenciával, 12 bites pontossággal mintavételez. Ez a mintavételezés 1540 m/s-os ultrahang terjedési sebességgel számolva  $23,12 \mu\text{m}$ -es pontossággal képes meghatározni egy adott anatómiai struktúra helyzetét. A számítógép cirkuláris memóriája 6 másodpercnyi adatot tárol, amely a vizsgált alany szívfrekvenciájától függően ~4-6 szívciklust jelent.

Összességében egy 6 másodperces felvétel  $6 \times 30 \times 128 = 23040$  pásztázási vonalban képez le egy 4 cm hosszúságú ACC szakaszt. A digitalizált RF adatokat a számítógép egy 3 dimenziós mátrix (RF (x, y, t)) formájában tárolja. A mátrix x dimenziója jelenti a mélységet (0-3,5 cm), y dimenziója az ultrahang nyaláb számát (0-128-ig,  $315 \mu\text{m}$ -es lépésekben), a t dimenzió pedig a frame számát (a leképezés időpontja) adja.

Az adatfeldolgozás további lépéseit 1 pásztázási vonalban (y) digitalizált RF hullám alapján részletezem. A szoftver az RF jel burkológörbét mélység (x) irányú Hilbert-transzformációja segítségével állítja elő. A kapott burkológörbe alapján történik a monitoron a B-módú kép megjelenítése és az elülső és hátsó érfal pozíciójának meghatározása. A vizsgáló a mérés kezdetén a B-módú képen meghatározza az ACC lumen középhelyzetét és beállítja az ér várható átmérőjét. A várható átmérő egy alul áteresztő ún. sustain-attack (SA) szűrő kezdeti paramétere. A szűrő egy, a mélység (x) irányban folyamatosan csökkenő jel. A szűrő jele mindaddig csökken, ameddig az értéke meg nem haladja az RF jel burkológörbének értékét. Amikor a szűrő jele a burkológörbe-érték alá esik, úgy a szűrő felveszi a burkológörbe amplitúdójának aktuális értékét. A szűrőt két irányban (anterior–posterior és posterior–anterior) alkalmazzuk a burkológörbén. A két szűrő metszéspontja megadja az érfal pozícióját. Az érfal-detektálást a program minden RF leképzési vonalban (y) és minden képkockán (t) elvégzi (5.8. ábra).



**5.8. ábra.** Ultrahangos falmozgáskövetés. A panel: B-módú párhuzamos leképezés y irányban. B panel: Digitalizált RF jel. C panel: RF jelből képzett burkológörbe. D panel: kétirányú sustain attack (SA) szűrő, melynek csökkenési itemét a zárójeles tag adja meg.  $f_{s-RF}$ —a digitalizálás frekvenciája;  $d_{felt}$ —a feltételezett átmérő; E panel: Disztenziós hullámok az idő (t) függvényében (43).

Laboratóriumunkban a felvétel akkor kerül a merevlemezen mentésre, amennyiben a cirkuláris memóriában tárolt utolsó hat szív ciklus diasztolés érátmérőinek szórása nem haladja meg a  $10\ \mu\text{m}$ -t. Egy alanynál 3 ilyen mérést végzünk és átlagolunk a kiértékelés során. Az IMT meghatározása mind a közeli, mind a távoli falon megtörténik. A módszer lényegében megegyezik a fent ismertetett szűrő alkalmazásával.

### **Disztenzió meghatározás fast B-módban (FB-mód)**

Az érfal mozgásának időbeni követése FB-módban történik. Mint azt a leképezés neve is sugallja ebben az üzemmódban a térbeli felbontás hátrányára fokozzuk az időbeli felbontást. Ez úgy oldható meg, hogy egyrészt növeljük a transzducer pulzus frekvenciáját (PRF), másrészt csökkentjük (minden második vonalat elhagyva) a párhuzamos UH leképzési vonalak számát 128-ról 64-re. Bár így a transzducer hosszában ( $y$ ) csökken a térbeli felbontás, azonban a teljes 4 cm-es szakaszcsontról marad térbeli információnk. A végeredmény, hogy a másodpercenkénti leképezések (frame) száma a B-módnál ismertetett 30-ról 651 Hz-re nő, azaz nagyban fokozódik az időbeli felbontás. A mélységi ( $x$ ) információ időbeni változását  $1,7\ \mu\text{m}/\text{frame}$  pontosságig tudjuk követni (47). Az egy RF vonalban ( $y$ ) az időben egymást követő UH leképezések közti kereszt spektrum analízis segítségével számítható a falmozgás sebessége. A korábban meghatározott érfal pozíció és a falmozgás sebességének ismeretében folyamatosan követhető a fal pozíciója (falmozgás követés). A teljes 3 dimenziós RF mátrixon elvégzett kereszt korrelációs falmozgás követés eredményeképp a szoftver a transzducer hosszában és az idő függvényében ábrázolja az érfal disztenzióját (43, 46).

Laboratóriumunkban a felvétel abban az esetben kerül a merevlemezen mentésre, amennyiben a regisztrált disztenzió hullámok paramétereinek szórása nem haladja meg a  $30\ \mu\text{m}$ -t.

Összefoglalásul az ultrahangos falmozgáskövető berendezés nagy pontossággal, valós időben detektálja a vizsgált ér átmérőjét, falvastagságát és pulzatis disztenzióját.

Az ACC nyomásának és geometriájának ismeretében számíthatók az ér elaszticitási és stiffness mutatói. A 5.3. táblázat ismerteti az általunk mért és számított paraméterek képleteit.

	mértékegység	képlet
diasztolés átmérő ( $D_0$ )	mm	-
intima-media vastagság (IMT)	$\mu\text{m}$	-
disztenzió ( $\Delta D$ )	$\mu\text{m}$	-
relatív megnyúlás (strain)	-	$\frac{\Delta D}{D_0}$
keresztmetszeti felület (A)	$\text{mm}^2$	$\left(\frac{D_0}{2}\right)^2 \times \pi$
keresztmetszetváltozás ( $\Delta A$ )	$\text{mm}^2$	$\frac{\pi \times (D_{max}^2 - D_0^2)}{4}$
lumen keresztmetszeti felület (Lcsa)	$\text{mm}^2$	$\frac{\pi \times (D_0 - IMT)^2}{4}$
intima-media keresztmetszeti felület (IMcsa)	$\text{mm}^2$	$\frac{\pi \times D_0^2}{4} - Lcsa$
compliance koefficiens (CC)	$\frac{\text{mm}^2}{\text{Hgmm}}$	$\frac{\Delta A}{PP_c}$
disztenzibilitási koefficiens (DC)	$\frac{10^{-3}}{\text{Hgmm}}$	$\frac{\Delta A}{A \times PP_c}$
stiffness index $\beta$	-	$\ln\left(\frac{SBP_c}{DBP_c}\right) \times \frac{1}{strain}$
inkrementális elasztikus modulus (Einc)	$\frac{1}{\text{Hgmm}}$	$[3 \times (1 + \frac{Lcsa}{IMcsa})] \times \frac{1}{DC}$

### 5.3. táblázat. Mért és számított carotis biomechanikai paraméterek (25).

$D_{max}$  – maximális érátmérő;  $SBP_c$ ,  $DBP_c$ ,  $PP_c$  rendre: carotis szisztolés-, diasztolés- és pulzusnyomás

## 5.4. A PWV meghatározásának módszertana vizsgálatunkban

Számos módszer áll rendelkezésre a PWV meghatározására. A legtöbb módszer alapját az képezi, hogy egy érszakasz két pontján bizonyos távolságban (l) nyomásgörbét regisztrálunk. A nyomásgörbék talppontjai közt eltelt idő a pulzushullám terjedési idő (pulse transit time (PTT)). A terjedési sebességet a méterben meghatározott távolság és a másodpercben mért PTT hányadosaként kapjuk.

$$PWV \left[ \frac{m}{s} \right] = \frac{l}{PTT} \quad (5.5)$$

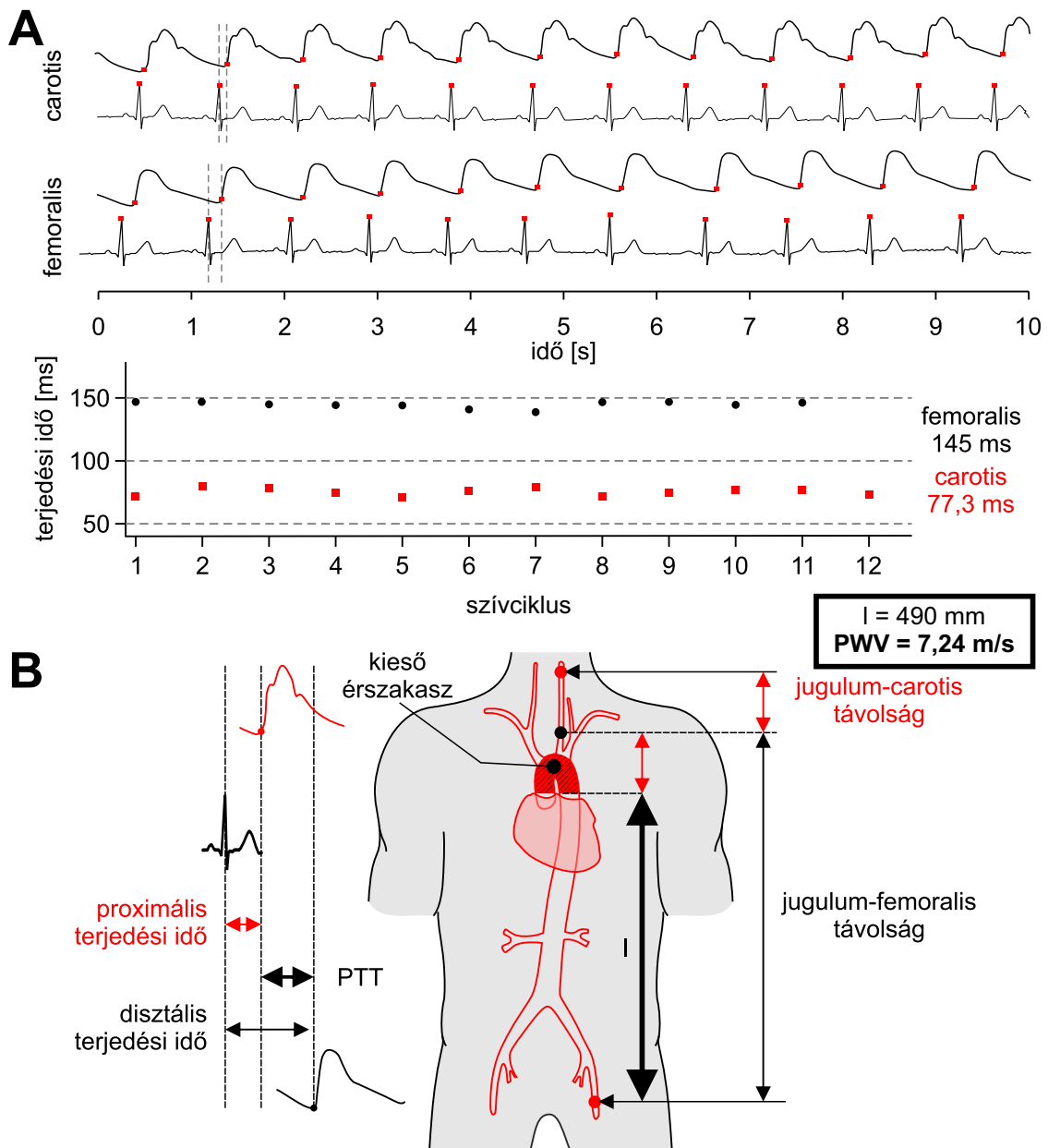
Laboratóriumunkban a pulzushullám terjedési sebességet a SphygmoCor rendszer segítségével határoztuk meg. A módszer lényege, hogy EKG regisztrálás mellett egy-mást követően, tonométer segítségével, 10 másodpercen át nyomás-pulzációkat rögzítünk

proximálisan az ACC-n és disztálisan az a. femoralison. A carotis és femoralis mérési pontok távolságát mérőszalaggal az incisura jugularistól határoztuk meg. A terjedési idő az az időtartam, amit az EKG R hullámától mérünk az adott nyomásgörbe talppontjáig.

Első lépésben a disztális (jugulum–femoralis) távolságból kivonjuk a proximális távolságot (jugulum–carotis), így eredményként egy olyan távolságot ( $l$ ) kapunk, ami az aorta descendens egy pontjától a femoralis mérési pontig tart.

Második lépésben vesszük a disztális (EKG R hullám–femoralis pulzusgörbe talppontja) és proximális (EKG R hullám–carotis pulzusgörbe talppontja) terjedési idők különbségét (PTT). A 10 másodperces felvétel alatt a SphygmoCor program minden szív-ciklusra a  $PWV = \frac{l}{PTT}$  képlet alapján kiszámítja a terjedési sebességet. A végleges PWV értéket a szív-ciklusokra számított értékek átlaga adja (5.9. ábra).

A módszer igen robusztus, ezáltal egyaránt alkalmazható mind az alap kutatásban mind a klinikai vizsgálatokban. A szív utóterhelése többek közt a proximális aortaszakasz hullámmellenállásával jellemezhető. Az ismertetett PWV technika legfőbb hátránya, hogy éppen az aortaív stiffness-ről nem nyújt információt (48).



**5.9. ábra.** Pulzushullám terjedési sebesség meghatározása szekvenciális nyomásmérés-sel. *A panel:* A pulzushullám terjedési idők meghatározása. *B panel:* A vizsgálat elve. A módszerrel az aortaív és az aorta descendens egy része nem vizsgálható.

## 5.5. Az ikerstatisztikai modellezés módszertana

### Útvonal diagramok és útvonal elemzés

A bevezetőben ismertetett strukturált modell grafikus megjelenítése az ún. *útvonal diagramokon* (path diagram) lehetséges. Az útvonal diagramok elemzését az 1920-as években *Sewal Wright* írta le (49). Az útvonal diagramok nagyban segítenek a modellek felépítésében, értékelésében. Egységesített elemekből állnak, melyek: *a látens és manifeszt változókat* jelző számok vagy betűk, valamint a köztük lévő *kapcsolatot jelző nyilak*.

A látens változók körökbe vagy oválisokban, míg a manifeszt változók négyszögekben (téglalap, négyzet) írandók. A modellben szereplő változók lehetnek ún. *exogén és endogén* változók. Az exogén (más néven forrás) változók (exogén: a modellen kívülálló tényezők által meghatározott) általában véve független változók, mivel a modell nem hat vissza rájuk, nem alakítja őket. Az endogén változók (endogén: a modellen belüli, a modelltől függő), más néven a függő változók egymás által és a modellben szereplő exogén tényezők által meghatározottak.

Az egyes változók közt lévő *egyirányú nyilak* ok–okozati kapcsolatot jeleznek. Endogén változóra egy vagy több egyirányú nyíl is mutathat. Továbbá endogén változóból eredhet is egyirányú nyíl. Ezzel szemben exogén változóból csak eredhet, de rajta nem végződhet egyirányú nyíl. A *kétirányú nyilak* korrelációt vagy kovarianciát jeleznek és exogén változók közt fordulnak elő (5.10. ábra).

Az útvonal diagramoknak kétféle írásmódja lehetséges. A *tradicionális* és a *variancia komponens* írásmódok egymással analóg, átjárható struktúrák. Vizsgálatainkban a tradicionális írásmódot alkalmaztuk.

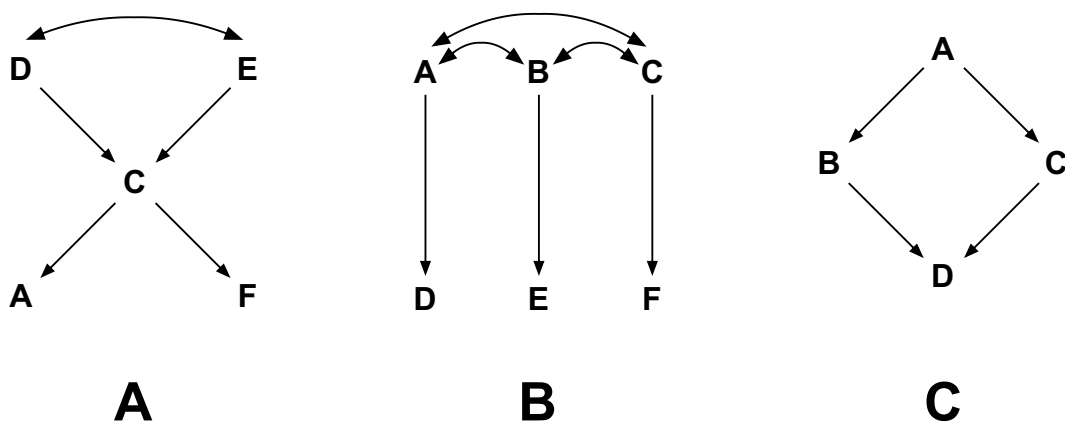
A tradicionális módon megrajzolt útvonal diagramon a feltüntetett változók standard értékei (z-score) szerepelnek.<sup>1</sup> Ezen a diagramon az endogén (látens) változók standard módon egységnyi varianciát képviselnek, az exogén (manifeszt, mért paraméterek) változók számértéke, szórásértékben kifejezve a változó átlagtól való távolságát jelzi. Az egy-

<sup>1</sup>Azt, hogy egy adatpont a minta átlagától hány standard deviáció (SD) távolságra helyezkedik el, a z-score adja meg. Számításának módja:  $z\text{-score} = \frac{\bar{y} - y}{SD}$ , ahol  $\bar{y}$  a vizsgált változó (y) középértéke.

irányú nyilak az általuk összekötött változók közti standard parciális regressziós együtthatók. A kétirányú nyilak az exogén változók közti korrelációt mutatják.

Az útvonalelemzés szabályait is *Wright* írta le, így ezeket *Wright szabályoknak* nevezik (49). A tradicionális útvonalelemzés három szabálya:

1. Az útvonal nem tartalmazhat hurkokat. Azaz az útvonal egy paraméteren nem haladhat át kétszer. Az 5.10. ábrán az A panelen szereplő modellen az A és F közötti  $A \rightarrow C \rightarrow F$  útvonal helyes, de az  $A \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow C \rightarrow F$  helytelen.
2. Az egyirányú nyilak mentén nem mehetünk előrefelé, majd visszafelé. Fordítva lehet haladni, tehát visszafelé, majd előrefelé haladó útvonal megengedett. Két változó közti útvonal (kapcsolat) modellezése során lényeges, hogy a két változót a közös okok (vissza majd előre) és ne pedig a közös következmények (előre majd vissza) kapcsolják össze. Az 5.10. ábra C modelljén B és C között a  $B \rightarrow A \rightarrow C$  útvonal szabályos, míg a  $B \rightarrow D \rightarrow C$  szabálytalan.
3. Egy útvonal egyszerre csak egy kétirányú nyílon haladhat keresztül. Az 5.10. ábra B modelljén D és F között a  $D \rightarrow A \rightarrow C \rightarrow F$  útvonal helyes, azonban a  $D \rightarrow A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow F$  helytelen (50).

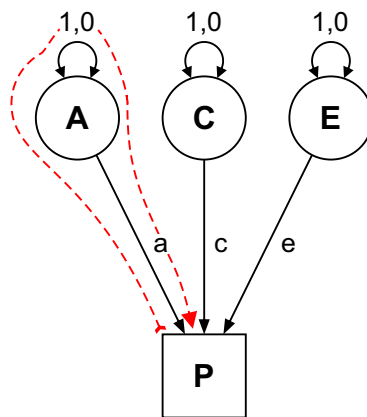


**5.10. ábra.** Az útvonalelemzés Wright szabályai.

**A vizsgálatunkban használt modell ismertetése (5.11. ábra)** Egy fenotípusos változó (P) variációját *additív genetikai hatások* (A), *közös* (C) és *egyéni* (E) környezeti hatások befolyásolják (a P variancia a látens hatások súlyozott összege). Modellünkben a



P variancia egy endogén (függő) változó. Az A, C és E látens változók varianciáit fixen 1 standard értéknek vesszük (ezt mutatják a látens változók fölé írt kétirányú nyilak). A látens változókat egyirányú nyilak (a, c és e) kötik össze a P változóval. Ezek a nyilak ún. *útvonal koefficiensek* (path coefficient), amelyek a tradicionális módon felépített diagramon a két összekötött változó közti standardizált, parciális regressziós koefficiensek. Értékük megadja, hogy a látens változó 1 standard deviációnyi megváltozása mekkora szórásértékben mért változást hoz létre a fenotípusban abban az esetben, ha az összes többi változót és a közöttük lévő hatásokat az átlagértékeiken rögzítünk. Ikervizsgálatainkban célunk, hogy ezen útvonal koefficienseket számszerűen meghatározzuk.



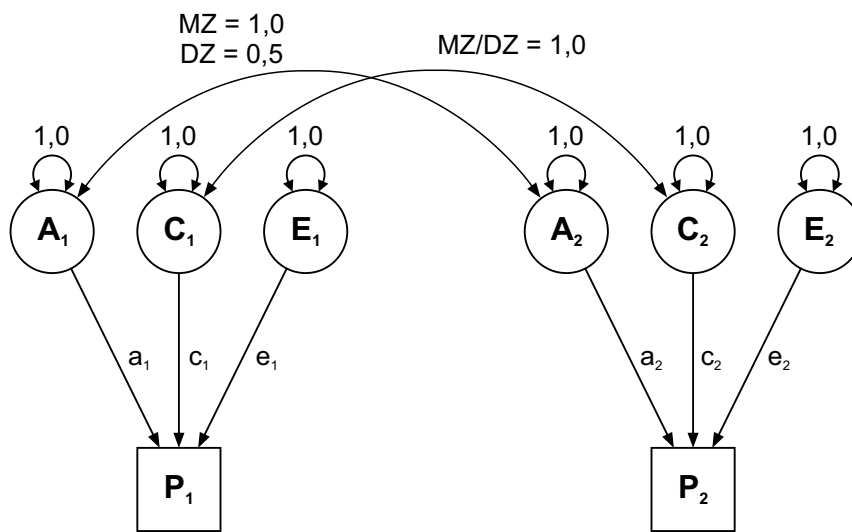
**5.11. ábra.** A fenotípust befolyásoló genetikai és környezeti hatások. A és P közti helyes útvonalat a szaggatott piros nyíl mutatja. Hasonló módon számíthatók a C-P és E-P összefüggések.

A Wright szabályokat betartva erre a modellre egy strukturált egyenlet írható fel (5.6. képlet). A modell 3 ismeretlent (a, c, e) és egy egyenletet tartalmaz, tehát nem oldható meg. Az ilyen modellt nevezik *aluldetermináltnak* – szemben a *determinált* (egyező számú ismeretlen és egyenlet) és a *túldeterminált* (több egyenlet, mint ismeretlen) modellekkel.

$$P = a^2 + c^2 + e^2 \quad (5.6)$$

Ahhoz, hogy az ismeretlenekre megoldást találjunk ikerpárookra kell kiterjeszteni a modellt. Az 5.12. ábra az ikerpárookra alkalmazott modellt szemlélteti. A vizsgálat során meghatározható az ikertestvérek közötti fenotípusos korreláció (rMZ és rDZ, melyek nincsenek feltüntetve az ábrán). Az additív genetikai hatások (A) MZ ikrek esetén meg-

egyeznek, a köztük lévő kétirányú, korrelációs kapcsolat 1,0-et ad. Mivel az ikerpárokat a közös fejlődésük során azonos családon belüli környezeti hatások érik (közös környezet-C), így a C látens változók közti korreláció 1,0. Az egyéni környezeti hatások (E) az ikerpárok közt nem mutatnak korrelációt (nincs kétirányú nyíl), hiszen ezek a hatások csak az individuumokat érintik. Az ikertestvérek útvonaloefficiensei ( $a_1, c_1, e_1$  és  $a_2, c_2, e_2$ ) egymásnak megfelelőek, mivel a genetikai és környezeti hatások azonos mértékben fejtik ki hatásaikat a testvérpár tagjaira (5.6. képlet). A diagram alapján az alábbi egyenletek írhatók fel (5.7. és 5.8. képlet):



**5.12. ábra.** Egy- és kétpetéjű ikrekre kiterjesztett A-C-E modell útvonal diagramja.

$$P1 = a_1^2 + c_1^2 + e_1^2 \quad \text{és} \quad P2 = a_2^2 + c_2^2 + e_2^2$$

mivel

$$a_1 = a_2 = a \tag{5.7}$$

$$c_1 = c_2 = c$$

$$e_1 = e_2 = e$$

$$P1 = P2 = a^2 + c^2 + e^2$$

$$\begin{aligned} rMZ &= a \times 1 \times a + c \times 1 \times c \\ &= a^2 + c^2 \end{aligned} \tag{5.8}$$

Az egyenletrendszer két egyenletből és 3 ismeretlenből áll, tehát továbbra is aluldefiniált. A DZ ikrek bevonásával várható, hogy strukturált modellünk egyenlő számban

tartalmazzon egyenleteket és ismeretleneket. Az MZ ikrek analógiájára a DZ ikerpárok közti összefüggésekkel kiegészíthető az útvonal diagram (5.12. ábra). Az additív genetikai hatás (A) DZ ikrek közt nem mutat 100%-os egyezést (korreláció  $\neq 1,0$ ), hiszen a génállománynak csak ~50%-a egyező (korreláció=0,5). A közös környezet egységesen fejti ki hatásait a kétpetűjű ikerpár tagjaira (C=1,0), csakúgy, mint az MZ ikrek esetében. Az egyéni környezet (E) továbbra sem mutat korrelációt a testvérek közt. A DZ ikrekre felírható egyenletek (5.9. képlet):

$$\begin{aligned}
 P1 &= P2 = a^2 + c^2 + e^2 \\
 rDZ &= a \times 0,5 \times a + c \times 1 \times c \\
 &= 0,5 \times a^2 + c^2
 \end{aligned}
 \tag{5.9}$$

Az MZ és DZ ikrek egyenleteit összevetve (3 ismeretlen, 3 egyenlet):

$$\begin{aligned}
 P1 &= P2 = a^2 + c^2 + e^2 \\
 rMZ &= a^2 + c^2 \\
 rDZ &= 0,5 \times a^2 + c^2
 \end{aligned}
 \tag{5.10}$$

$$5.8\text{-ből kifejezve} \Rightarrow c^2 = rMZ - a^2$$

$$\begin{aligned}
 5.9\text{-be behelyettesítve} \Rightarrow rDZ &= 0,5 \times a^2 + rMZ - a^2 \\
 \Rightarrow a^2 &= 2 \times [rMZ - rDZ]
 \end{aligned}
 \tag{5.11}$$

$$\Rightarrow c^2 = 2 \times rDZ - rMZ$$

$$5.7 \text{ és } 5.8\text{-ből kifejezve} \Rightarrow e^2 = P - rMZ$$

### 5.5.1. Adatgyűjtés és előzetes adatelemzés

A modellalkotást az 3.12. ábra alapján az adatgyűjtés, azaz az ikerpárok vizsgálata követi. A felhasznált strukturális modell alapján a vizsgálatunkba csakis *együtt nevelkedett* (meg-egyező közös környezet) és *azonos nemű* (a modell nem enged meg különböző nemű DZ ikreket) ikerpárokat vontuk be. A regisztrált adatok előzetes vizsgálata az alábbi lépéseket tartalmazza:

- outlier-ek azonosítása és törlése
- normál eloszlás (ferdeség~skewness, lapultság~kurtosis) vizsgálatok
- deskriptív statisztikák (átlag, szórás, variancia) számítása

Vizsgálatunkban a kiugró adatértékek (outlier) azonosítása az MZ és DZ csoportokon belül az átlagtól való eltérésük alapján történt. Azon adatpontok, amelyek 3 vagy több szórástól távolabb helyezkedtek el az átlagtól, törlésre kerültek. Az MZ és DZ adatok eloszlását előzetesen az eloszlás ferdesége és lapultsága alapján vizsgáltuk. A normalitást továbbiakban *Shapiro-Wilk teszttel* ellenőriztük. Azon változók esetén, ahol a skewness  $\pm 2$ , valamint a kurtosis értékei  $\pm 7$  tartományon kívül estek, valamint a *Shapiro-Wilk teszt* szignifikáns eltérést mutatott a normáltól, ott tízes alapú logaritmusos, valamint négyzetgyökös normalizálást alkalmaztunk.

Az egy- és kétpetéjű ikerpárok körében regisztrált antropometriai, hemodinamikai, laboratóriumi adatok, valamint a carotis stiffness és a BRS mutatók deskriptív statisztikai leírása és az MZ és DZ csoportok összehasonlítása nem végezhető el klasszikus statisztikai módszerekkel, hiszen az alanyok családonként egy *nest*-et vagy *clustert* alkotnak. A hierarchikus struktúrát mutató deskriptív adatok középértékének (átlag) és varianciájának meghatározásához a konvencióktól eltérően egy speciális statisztikai módszert az ún. *legnagyobb valószínűség-beclést* (maximum likelihood estimation (MLE)) alkalmaztuk. A becléshez az adatok varianciáját a hierarchikus adatszerkezetnek megfelelően korrigálnunk kell.

### A deskriptív statisztikai mutatók (átlag, szórás) meghatározása MLE-vel

Miután az antropometriai, hemodinamikai, valamint autonóm idegrendszeri adatok normalitásáról meggyőződünk a normál eloszlási sűrűség függvényt felhasználva, (5.12. képlet) MLE alkalmazásával megkerestük a normál eloszlás függvények sokaságából azt, mellyel a *logaritmusos valószínűségi függvény* (log-likelihood function ( $\lambda$ ), 5.13. képlet) maximális értéket vesz fel.

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \times e^{-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (5.12)$$

A normál eloszlás sűrűség függvény. A képletben  $\mu$  az átlagot,  $\sigma$  pedig a szórást jelenti.

$$\begin{aligned}
\lambda(\mu, \sigma) &= \sum_{i=1}^N \ln \left[ \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \times e^{-\frac{(y_i - \mu)^2}{2\sigma^2}} \right] \\
&= -N(\ln\sqrt{2\pi\sigma^2}) - \sum_{i=1}^N \frac{(y_i - \mu)^2}{2\sigma^2} \\
&= -N \times [\ln\sigma + \ln\sqrt{2\pi}] - \sum_{i=1}^N \frac{(y_i - \mu)^2}{2\sigma^2}
\end{aligned} \tag{5.13}$$

A log-likelihood függvény ( $\lambda(\mu, \sigma)$ )  $\mu$  és  $\sigma$  iteratív változtatásával/behelyettesítésével akkor ad maximumot, amikor az egyenlet gyöke legkevésbé negatív.  $y_i$  – aktuális adatérték;  $N$  – a vizsgált adatpontok száma.

A 5.13. képletben szereplő  $\ln\sqrt{2\pi}$  tag nem függ se  $\mu$ -tól, sem pedig  $\sigma$ -tól, így elhagyható. A 5.14. képlet a normális eloszlás függvény azon magját, németesen kernel-ét mutatja, amelynek valószínűségét maximalizálni akarjuk, valamint függ a meghatározandó paraméterektől ( $\mu$  és  $\sigma$ ).

$$\lambda(\mu, \sigma) = - \left[ N \ln\sigma + \sum_{i=1}^N \frac{(y_i - \mu)^2}{2\sigma^2} \right] \tag{5.14}$$

A log-likelihood függvény maximuma arról tájékoztat, hogy mely szimulált átlag- és szórásértékek esetében legjobb a normál eloszlás függvény és a vizsgált adatok háttérében lévő valószínűségi eloszlás függvény (probability density function) illeszkedése.

Hogyan történik a fent említett „keresés”? A normál eloszlás függvény két paramétertől, az átlagtól ( $\mu$ ) és a szórástól ( $\sigma$ ) függ. Az átlag megadja a haranggörbe pozícióját, míg a szórás a görbe kiterjedését, diszperzióját specifikálja. Az MLE becslés során a szoftver iteratív módon értékeket ad meg az átlagra és a szórásra, majd minden átlag/szórás pár esetében kiszámítja a log-likelihood függvény értékét. A keresés végén a log-likelihood függvény maximuma ott van, ahol a függvény *első deriváltja 0* (inflexiós pont), valamint a *második deriváltja negatív* (a függvény konvex). Két paraméter esetében (átlag és szórás) a log-likelihood függvény egy térbeli, 3 dimenziós alakot vesz fel, ahol az átlag és szórás 1-1 dimenziót, míg a függvényérték a 3. dimenziót adja (51).

Az MZ és DZ ikrek adatainak összehasonlítása egy lépésben történik az átlagok és a szórások meghatározásával. A két ikercsoport közti különbségek az MLE algoritmusba beépülő hipotézisvizsgálattal (mean comparison test) mutathatók ki.

### 5.5.2. Ikertestvérek közti fenotípusos hasonlóság (korreláció) becslése

Az ikertestvérek közti korreláció (rMZ és rDZ) számításakor a vizsgált mintát az életkor és a testvérpárok neme tekintetében homogenizáltuk. Ez azt jelenti, hogy a vizsgált fenotípusos változó varianciájának azon hányadát, amely az életkorból és a nemből adódott, kikorrigáltuk.

Az életkor és a nem korrekciója azon a megfontoláson alapul, hogy a nem 100%-ban genetikailag determinált változó, míg az életkor 100%-ban környezeti tényező.

Elsőként kiszámoltuk az ikertestvérek közti összefüggéseket, külön-külön a baroreflex érzékenység, valamint a carotis stiffness mutatók szempontjából. Ezt követően a BRS indexek testvérpárokon belüli korrelációit úgy is meghatároztuk, hogy a BRS-t nem csak életkorra és nemre, hanem az adott BRS változóval szignifikáns korrelációt mutató carotis stiffness paraméterek hatásaival is kikorrigáltuk. A korrelációk számításakor – kevésbé konzervatív módon – az összefüggéseket  $p < 0,1$  szint alatt vettük szignifikánsnak. Erre azért volt szükség, hogy a mérési minta esetleges torzításai miatt ne hagyjunk ki lényeges komponenset a modell megalkotása során.

A stiffness-el történt korrekció azon megfontoláson alapul, hogy a baroreceptor érterületek érfalrugalmassága adja az integrált baroreflex mechanikus komponensét. Lásd 5.2.1. fejezetet és az 3.8. ábrát.

A strukturált modell ismeretében (5.8 és 5.9. képletek), az adatok birtokában, valamint a megfelelő korrekciókat követően az MLE módszer alkalmazásával megbecsültük az ikertestvérek közti korrelációkat (rMZ és rDZ). A korreláció ilyen jellegű meghatározására ún. ömlesztett, angolosan „szaturált” modelleket készítettünk. A szaturált modellek által becsült paraméterek (az átlag és a szórás helyett) most a lineáris regresszió standardizált tengelymetszeti ( $\beta_0$ ) és regressziós ( $\beta$ ) koefficiensei.

A 5.15. képlet a log-likelihood függvény regressziós egyenesre felírt formáját mutatja.

$$\lambda(\beta_0, \beta, \sigma) = -N(\ln\sqrt{2\pi\sigma^2}) - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^N (y_i - \beta_0 - \beta x_i)^2 \quad (5.15)$$

Ahol  $\beta_0 - \beta x_i$  a regressziós egyenes paraméterei;  $x_i$  a független változó, amely  $y_i$ -t befolyásolja.

---

<b>rMZ = 2 × rDZ</b>	a varianciáért additív genetikai hatások felelősek
<b>rMZ &gt; 2 × rDZ</b>	a tulajdonság varianciájáért az additív genetikai hatásokon felül domináns genetikai hatások és episztatikus génhatások felelősek
<b>rMZ ≈ rDZ</b>	a relatíve felerősödött rDZ háttérében közös környezeti hatások és nem pedig genetikai hatások állnak
<b>rMZ &lt; 1</b>	amennyiben az egypetéjű ikrek közti korreláció (hasonlóság) nem 100%-os, az annak köszönhető, hogy az egyedi környezeti hatások erőteljesen reprezentáltak a vizsgált ikermintában

---

#### 5.4. táblázat. Egy és kétpetéjű ikertestvérek közti korrelációk lehetséges összefüggései

A függvény kernelét képző összefüggés (5.16. képlet) valójában megegyezik az adatpontok regressziós egyenestől való négyzetes hiba összegeivel ( $\epsilon$ ). A log-likelihood függvény maximális értéket akkor vesz fel (legjobb becslés), amikor ez a hibanégyzetösszeg minimális.

$$\sum_{i=1}^N (y_i - \beta_0 - \beta x_i)^2 = \sum_{i=1}^N \epsilon_i^2 \quad (5.16)$$

A  $\beta_0$ -ra és a  $\beta$ -ra kapott becsléseket  $\chi^2$  próbával hasonlíthatjuk össze az adatokból számolt valós korrelációs eredményekkel. Amennyiben az MLE által adott legjobb becslés jól illeszkedik az adatok alapján kapott valóságra, úgy az illeszkedési próba nem mutat szignifikáns eltérést. Amennyiben a próba számottevő ( $p < 0,05$ ) eltérés eredményez, az azt jelenti, hogy a modell (MLE becslés) rosszul illeszkedik (misfit) a valós adatokra, tehát alkalmazhatatlan. A szaturált modellek interpretációját a 5.4. táblázat ismerteti.

#### 5.5.3. Teljes és részleges A-C-E modellek illeszkedésvizsgálata

A szaturált modellek alapján megjósolható, hogy a vizsgált fenotípus varianciáját megközelítően milyen mértékben determinálják a genetikai, illetve a környezeti hatások. A vizsgálat következő lépése, hogy a szaturált modell által becsült ikertestvérek közti korrelációt tovább bontva meghatározzuk az additív genetikai hatások (a), a közös környezeti

hatások (c) és az egyéni környezeti hatások (e) relatív hatáserősségét a vizsgált fenotípusos változó varianciájának és az ikertestvérek közti kovarianciájának alakításában.

Az ML becslés most egy normál eloszláson alapuló, többdimenziós hipertérben hullámzó, logaritmikus burkolófelület maximumát keresi meg számunkra és számolja ki a modellben specifikált a, c és e értékeket. A becslés eredményét – a fentiekhez hasonlóan –  $\chi^2$  teszttel vetjük össze a jól illeszkedő szaturált modellek becslésével. Tehát az a, c, e becslést most nem a nyers adatokból kapott eredményekhez, hanem a szaturált modell által megbecsült variancia/kovariancia értékekhez hasonlítjuk. Amennyiben a teszt nem mutat szignifikáns eltérést, úgy a modell null hipotézisét – a jó illeszkedést – elfogadjuk.

### **Az A-C-E modell paramétereinek konfidencia intervallumának meghatározása**

A szaturált modellel jó egyezést mutató a, c és e paraméterek egyszeri értékek. Az ML becslést egyszer lefuttatva egy  $a^2$ , egy  $c^2$  és egy  $e^2$  megoldást kapunk. Egy érték alapján a kapott becslésekre megbízhatóságot nem tudunk mondani. Annak érdekében, hogy az A-C-E modellünk becsléseihez tartozó 95%-os konfidencia-intervallumokat meghatározhassuk egy speciális mintavételezési technikát a *bootstrap* módszert alkalmaztuk<sup>2</sup>. Statisztikai megvilágításban, a normál eloszlást alapul véve a módszer abban ad segítséget, hogy egy kevésbé jó normalitással bíró mérési mintát mintegy „ráhúzzunk” a minta háttérben feltételezett normál eloszlásra. A *behelyettesítéses* (with replacement) bootstrap során a mintából többször, véletlenszerűen, a minta elemszámával megegyező elemszámú bootstrap mintát veszünk, azaz újra mintavételezünk. A bootstrap minta a véletlen mintavételezésből kifolyólag (behelyettesítés) egy adott mérési adatot akár többször is tartalmazhat. A több száz vagy ezer bootstrap mintán elvégzett statisztikai elemzés eredménye – legyen az átlag, szórás vagy az A-C-E modell ML becslése – a minta háttérben lévő normál eloszlási sűrűségfüggvénynek megfelelően fog eloszlani. Magyarul az  $1000 \times$  elvégzett A-C-E illeszkedés vizsgálat 1000 a, 1000 c és 1000 e becslést fog adni. Példának okáért az 1000 a becslés átlaga lesz az additív genetikai hatások relatív hatáserősségének várható értéke, míg az 1000 a érték által kirajzolt hisztogram, vagy sűrűségfüggvény centrális 95%-ának terjedelme pedig a 95%-os konfidencia intervallum (52).

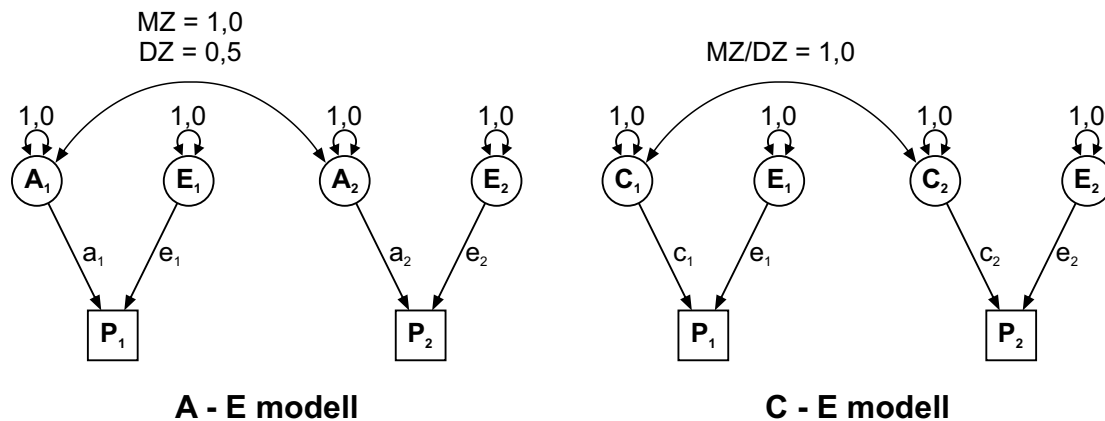
<sup>2</sup>A bootstrap magyarul csizmahúzózt jelent. Ez a csizmaszárra varrt két fogantyú, melynek segítségével könnyebben felvehető a hosszabb szárú, nehezen felhúzható pl. cowboy csizma.



### Részleges modellek definiálása

A jól illeszkedő, teljes A-C-E modellek már alkalmasak arra, hogy az additív genetikai tényezőket, a közös és egyéni környezeti tényezőket a hozzájuk tartozó megbízhatósági szinttel együtt eredményként közöljük. A teljesség és a gazdaságosság (parsimony) kedvéért az A-C-E modelleken alapuló részmodelleket is definiáltunk. Célunk a részmodellek alkalmazásával az, hogy minél kevesebb beviteli paraméterrel minél robusztusabb becslést tudjunk adni a varianciakomponensekre (a, c, e).

Az általunk használt kétféle részmodell; az A-E és a C-E modellek útvonal diagramjait a 5.13. ábra, valamint leírásukat a 5.5. táblázat tartalmazza.



5.13. ábra. Részleges A-C-E modellek útvonal diagramjai

A részmodellekkel kapcsolatban az első kérdés, hogy a jól illeszkedő A-C-E modell becslésétől mutatnak-e eltérést. Ezt a kérdést az illeszkedésvizsgálat során alkalmazott  $\chi^2$  próbával válaszolhatjuk meg. Amennyiben a részmodell szignifikánsan eltér a teljes A-C-E modelltől, úgy az a részmodell nem alkalmazható. A gondolatmenet a következő: amennyiben az A-C-E modell jól illeszkedik a valós adatokra (mint azt a korábbiakban bizonyítottuk) és a részmodell rosszul illeszkedik az A-C-E modellre, úgy a konklúzió az, hogy a részmodell rosszul illeszkedik a valós adatokra, tehát elvetendő.

<b>A-E modell</b>	Ebben a modellben a közös környezeti hatásokat (C) elhagytuk. Az ikertestvérek közti korreláció teljes mértékben az A komponensek közti korreláció eredménye, tehát A most az additív genetikai hatások és a közös környezet együttes befolyását jelenti.	$P_1 = P_2 = P$ $P = a^2 + e^2$ $rMZ = a^2 + e^2$ $rDZ = 0,5a^2 + e^2$
<b>C-E modell</b>	A valóságtól elrugaszkodó modell, melyben a genetikai hatásokat teljes mértékben figyelmen kívül hagyjuk. Az ikertestvérek közti korreláció teljes mértékben C komponensek közti korreláció eredménye, tehát a modell nem tesz különbséget MZ és DZ ikrek között.	$P_1 = P_2 = P$ $P = c^2 + e^2$ $rMZ=c^2=rDZ$

**5.5. táblázat.** *Részleges A-C-E modellek leírása és az őket leíró strukturált egyenletek.*

A második kérdés, hogy az esetlegesen megmaradó, jól illeszkedő részmodell(ek), vagy pedig a teljes A-C-E modell alkalmasabb arra, hogy a leggazdaságosabb módon adjon becslést a valóságra. Amennyiben mindkét részmodell (A-E és C-E) egyaránt jól illeszkedik a teljes A-C-E modellre (nem tudjuk az egyiket kizárni) úgy a konzervatív szemlélet szerint a választandó modell a teljes A-C-E modell. Abban az esetben, ha az egyik részmodell szignifikánsan rosszul illeszkedik a teljes modellre – így kizárható – a kérdés, hogy a megmaradó (jól illeszkedő) részmodell vagy a teljes A-C-E modellt fogadjuk-e el. Erre a problémára az információelmélet berkeiből származó *Akaike-féle információs kritérium (AIC)* vizsgálata ad választ. Az AIC egy modell paraméter, amely a vizsgált modell komplexitása és a modell illeszkedésének egyensúlyát számszerűsíti (5.17. képlet) (53).

$$AIC = 2k \times 2\ln(L) \quad (5.17)$$

Ahol  $k$  a modellben szereplő paraméterek száma,  $\ln(L)$  pedig az  $ML$  becsléssel kapott *log-likelihood függvény maximuma*.

Egy modell minél több beviteli paramétert tartalmaz ( $k$ ), annál pontosabban írja le a valóságot. Egy jobban definiált modell – szemben egy kevésbé jól definiált modellel – kevesebb paraméter segítségével maximalizálja a log-likelihood függvényt. A gyengébb modell több beviteli paraméter segítségével éri el ugyanazt a valószínűségi függvény-maximumot. Az AIC érték a 5.17. képlet alapján több beviteli paraméter esetén nagyobb értéket vesz fel. Azonos valószínűségi függvény-maximum esetén a kevesebb beviteli paraméterrel rendelkező modell AIC értéke alacsonyabb lesz. Tehát amennyiben két, a valóságra jól illeszkedő modellt akarunk összehasonlítani, úgy helyesebben járunk el, ha a kisebb AIC értékkel bíró modellt választjuk.

**A modell-illeszkedésvizsgálatot összefoglalva:** Első lépésben nemre és életkorra korrigált adatok alapján meghatároztuk az ikertestvérek közti fenotípusos korrelációkat, melyet vizsgálatunkban szaturált modelleknek nevezünk el.

Majd a strukturált modellünknek megfelelően az ikrek közti fenotípusos variációját felbontottuk A, C és E komponenseire. Ezt követően megvizsgáltuk, hogy az A-C-E modell becslése illeszkedik-e a szaturált modell által prediktált korrelációkkal.

A jól illeszkedő A-C-E modellhez képest részmodelleket definiáltunk. A részmodellek közül elvetettük azt/azokat, melyek az A-C-E modellhez képest rossz illeszkedést mutattak.

Amennyiben mindkét részmodell jól illeszkedett az A-C-E modellre, úgy a teljes modellt választottuk.

Amennyiben a teljes és egy részmodell maradt hátra, úgy a legrobusztusabbat választottuk, tehát amely a legkevesebb beviteli paraméter mellett mutatott jó illeszkedést a valósággal. Ez a választás a modelleket leíró Akaike-féle információs kritérium alapján történt.

## 6. Eredmények

Eredményeink ismertetése során az alábbi vezérfonalat követem:

**Deskriptív statisztikák:** Az MZ és DZ ikrek adatainak deskriptív statisztikai leírását és a két csoport értékeinek összehasonlítását tárgyalom.

**BRS-stiffness korrelációk:** A baroreflex érzékenységgel korrelációt mutató ACC stiffness mutatók identifikálásának eredményeit mutatom be.

**Szaturált modellek:** Ebben a lépésben a fenotípusos változók ikerpáron belüli, *életkorra* és *nemre* korrigált korrelációit számoltuk ki. Ezt követően ismételtén kiszámoltuk a baroreflex mutatók testvérek közti korrelációit. Ezúttal a modellben az életkor és nem hatásai mellett a vizsgált BRS változóval szignifikáns *összefüggést mutató carotis stiffness paraméterek* is korrekcióra kerültek.

**A-C-E modellek:** Végül a fenotípusos változók varianciájának és az ikertestvérek közti kovarianciájának további vizsgálatát mutatom be. Ezekben a táblázatokban a vizsgálati modellek teljes és részleges A-C-E illeszkedés-vizsgálatának eredményeit ismertetem.

A statisztikai vizsgálatok során az MLE módszerét alkalmaztuk. A kiértékeléshez az Mplus szoftver 6-os verzióját használtuk (54).

### 6.1. Deskriptív és összehasonlító statisztikák

A 63 pár MZ és 37 pár DZ ikerpár vizsgálati adatait a 6.1, 6.2, 6.3 és 6.4. táblázatok tartalmazzák. A táblázatok az adatok átlagát és szórását mutatják be. Az átlag- és szórásértékeket ML becsléssel számítottuk. A p jelű oszlopban a cluster-korrigált ML becslésbe beépített hipotézisteszt által adott szignifikanciaszintek szerepelnek.

**Antropometria, hemodinamika és életvitel** A 6.1. táblázatban az ikrek antropometriai paraméterei, felkaron mért vérnyomásértékei, tonometriás úton meghatározott centrális (carotis) vérnyomásértékei, valamint életvitelükkel kapcsolatos jellemzőik szerepelnek. A vizsgált mintában az MZ ikrek átlagosan 11 évvel voltak idősebbek, mint kétpetéjű társaik. A felkaron mért szisztolés vérnyomásértékek az MZ pároknál 6 Hgmm-el, míg középnyomás értékek 4 Hgmm-el voltak magasabbak. A carotison mért vérnyomás esetében csak a szisztolés értékek között mutatkozott 5 Hgmm különbség. A centrum és a periféria közti pulzushullám-amplifikáció (PPb-PPc) mindkét ikercsoportban 12 Hgmm-nek adódott. Az MZ ikrek esetében ez 27%-os, míg a DZ ikrek esetében 29%-os perifériás pulzusnyomás emelkedést jelent. A dohányzás, alkoholfogyasztás és a fizikai aktivitás szempontjából nem mutatkozott különbség az egy- és kétpetéjű ikrek között.

**Baroreflex funkció** A 6.2. táblázatban az ikrek baroreflex működését leíró időtartományban meghatározott szekvenciális és frekvenciatartományban számolt spektrális mutatókat tüntettem fel. A DZ ikrek baroreflex-érzékenységét leíró mutatók mindent összevetve átlagosan ~3 ms/Hgmm-el magasabb értékeket vettek fel, mint az MZ ikrek BRS mutatói, ezen belül a szekvenciális indexek magasabbak voltak, mint a jóval konzervatívabb spektrális mutatók.

**Carotis stiffness és aorta PWV** Az ikrek carotis stiffness adatait és az aorta stiffness jellemző PWV értékeit a 6.3. táblázat tartalmazza. Az MZ ikrek esetében, a vizsgált plakkmentes ACC szegmentumban nagyobb diasztolés érátmérőt és szignifikáns intima-media megvastagodást találtunk. Ez a falszerkezeti különbség megmutatkozott az MZ ikreknél kapott alacsonyabb DC és magasabb stiffness  $\beta$  értékekben. A compliance-beli különbség csak jelzetten volt kimutatható. Az érfal anyagi minőségét legpontosabban jelző Einc érték – az általunk használt számítási módszer alapján – négyzetesen függ az IMT-től (5.3. táblázat). Azonban meglepetésünkre, az inkrementális elasztikus modulus aspektusában az MZ és DZ ikrek között nem mutatkozott különbség. Az aorta stiffness leíró PWV az MZ ikrekben átlagosan 0,7 m/s-al haladta meg az DZ ikrekben mért értékeket.

**Laboratóriumi adatok** A laboratóriumi paraméterek szempontjából az egy- és kétpetéjű ikrek között nem volt kimutatható különbség (6.4. táblázat).

		MZ (63 pár)		DZ (37 pár)		p
		átlag	SD	átlag	SD	
<i>Antropometriai paraméterek</i>						
<b>nők</b>	[%]	73	-	70	-	0,77
<b>életkor</b>	[év]	48	15,0	37	13,7	<0,001
<b>BMI</b>	$[\frac{kg}{m^2}]$	26	5,0	25	5,8	0,38
<b>haskörfogat</b>	[cm]	88	14,5	88	15,5	0,90
<b>szívfrekvencia</b>	[1/perc]	70	11,9	71	8,2	0,51
<i>Perifériás vérnyomás</i>						
<b>SBPb</b>	[Hgmm]	131	14,6	125	13,5	0,02
<b>DBPb</b>	[Hgmm]	74	10,1	72	9,8	0,21
<b>PPb</b>	[Hgmm]	56	8,3	53	7,8	0,09
<b>MBPb</b>	[Hgmm]	93	11,1	89	10,5	0,02
<i>Centrális vérnyomás</i>						
<b>SBPc</b>	[Hgmm]	119	14,4	114	13,2	0,05
<b>DBPc</b>	[Hgmm]	75	10,0	72	10,0	0,30
<b>PPc</b>	[Hgmm]	44	8,3	41	7,7	0,07
<i>Életmód jellemzők</i>						
<b>dohányzás</b>	[%]	32	-	31	-	0,91
<b>alkohol</b>	[%]	44	-	46	-	0,81
<b>fizikai aktivitás</b>	[MET/nap]	66	22,2	60	21,1	0,09

**6.1. táblázat.** MZ és DZ ikrek cluster-korrigált antropometriai, hemodinamikai és életviteli paramétereit. BMI: testtömegindex; SBP, DBP, MBP, PP rendre: szisztolés-, diasztolés-, közép- és pulzusnyomás; b: brachialis; c: carotis; MET: metabolikus ekvivalens; p: a hipotézisvizsgálat szignifikanciája. Statisztika: MLE mean comparison test

		MZ (63 pár)		DZ (37 pár)		P
		átlag	SD	átlag	SD	
<i>Szekvenciális BRS mutatók</i>						
<b>Seq+</b>	$\left[ \frac{ms}{Hgmm} \right]$	11,6	8,9	14,7	10,3	0,02
<b>Seq-</b>	$\left[ \frac{ms}{Hgmm} \right]$	11,1	8,9	13,6	9,3	0,01
<i>Spektrális BRS mutatók</i>						
$\alpha$ <b>LF</b>	$\left[ \frac{ms}{Hgmm} \right]$	8,2	7,4	11,8	8,6	0,02
<b>LF gain</b>	$\left[ \frac{ms}{Hgmm} \right]$	6,6	5,6	8,1	5,3	0,02

**6.2. táblázat.** MZ és DZ ikrek szekvenciális és spektrális BRS paramétereit. BRS: baroreflex érzékenység; p: a hipotézisteszt szignifikanciája. A további rövidítések feloldásai a 5.2.1. fejezetben találhatóak. Statisztika: MLE mean comparison test

		MZ (63 pár)		DZ (37 pár)		P
		átlag	SD	átlag	SD	
<b>Diam</b>	[mm]	6,65	0,75	6,35	0,65	0,02
<b>Dist</b>	[mm]	0,39	0,15	0,44	0,18	0,19
<b>IMT</b>	[mm]	0,58	0,12	0,49	0,12	<0,001
<b>CC</b>	$\left[ \frac{mm^2}{Hgmm} \right]$	0,10	1,43	0,11	1,54	0,06
<b>DC</b>	$\left[ \frac{10^{-3}}{Hgmm} \right]$	2,95	1,50	3,56	1,51	0,03
<b>Stiff</b> $\beta$	[-]	9,51	4,53	8,03	5,05	0,02
<b>Einc</b>	[Hgmm]	4,40	2,54	3,96	3,48	0,20
<b>PWV</b>	[m/s]	7,62	2,05	6,93	1,67	0,05

**6.3. táblázat.** MZ és DZ ikrek carotis geometriai és stiffness paramétereit. Diam: diasztolés átmérő; Dist: pulzatilis disztenzió; IMT: intima-media vastagság; CC: compliance; DC: disztenzibilitási koefficiens; Stiff $\beta$ : stiffness index  $\beta$ ; Einc: inkrementális elasztikus modulus; PWV: carotis-femoralis pulzushullámterjedési sebesség; p: a hipotézisteszt szignifikanciája. Statisztika: MLE mean comparison test

		MZ (63 pár)		DZ (37 pár)		p
		átlag	SD	átlag	SD	
<b>éhhomi vércukor</b>	[mmol/l]	4,9	0,5	4,8	0,5	0,74
<b>koleszterin</b>	[mmol/l]	5,3	1,2	4,9	1,1	0,15
<b>triglicerid</b>	[mmol/l]	1,2	0,8	1,2	1,0	0,56
<b>HDL koleszterin</b>	[mmol/l]	1,6	0,3	1,6	0,3	0,59
<b>kreatinin</b>	[ $\mu$ mol/l]	71,8	10,8	70,6	9,8	0,45

**6.4. táblázat.** MZ és DZ ikrek laboratóriumi paramétereit. p: a hipotézisteszt szignifikanciája. Statisztika: MLE mean comparison test

## 6.2. A BRS és a stiffness mutatók közti összefüggések

A non-invazív módon meghatározott BRS és a carotis/aorta stiffness közti összefüggéseket a 6.5. táblázat mutatja be. A disztenziilitás és az inkrementális elasztikus modulus a spontán csökkenő szekvenciákat (Seq-) kivéve szignifikáns korrelációt mutatott a BRS idő- és frekvenciatartománybeli mutatóival.

A carotis-femorális pulzushullám terjedési sebesség kizárólag az időtartománybeli BRS indexekkel mutatott (inverz) korrelációt.

	Diam	IMT	CC	DC	Stiff $\beta$	Einc	PWV
<b>Seq+</b>	-0,040	-0,113	0,151	0,203*	-0,040	-0,182*	-0,248*
<b>Seq-</b>	0,001	-0,209	0,147	0,161	-0,046	-0,141	-0,234*
<b><math>\alpha</math>LF</b>	0,071	-0,094	0,123	0,170*	-0,120	-0,142†	-0,122
<b>LFgain</b>	0,034	-0,170*	0,178	0,189*	-0,122	-0,156†	-0,069

**6.5. táblázat.** A baroreflex érzékenység és a nagyér-stiffness összefüggései. Stiff $\beta$ :stiffness index  $\beta$ . \*:  $p < 0,05$  és †:  $p < 0,1$ . Statisztika: MLE, lineáris korreláció



### 6.3. Szaturált modellek vizsgálata

A szaturált modellek kifejezés alatt az egy-, illetve kétpetéjű ikerpárokban belüli (ikertestvérek közti) korrelációkat értjük. A BRS mutatók és a carotis stiffness paraméterei közti korrelációk számítása egyrészt az életkor és a nem korrekciójával történt (modell-1).

Ezen felül egy másik modellben (modell-2) – kizárólag a BRS paraméterek ikertestvérek közti korrelációjának megállapítása során – az életkor és a nem korrekcióját kiegészítettük a disztenziilitási koefficienssel (DC) (ld. 6.5. táblázat).

A 6.6. táblázat az egyes fenotípusos változók ikertestvérek közti korrelációit és a korrelációk 95%-os megbízhatósági tartományát mutatja. A modellek jól illeszkednek a valóságra, azaz az elvégzett  $\chi^2$  próba nem jelzett szignifikáns eltérést a nyers adatoktól (p oszlop).

Míg a diasztolés ACC átmérő szempontjából az ikertestvérek közti hasonlóság összemérhető volt az MZ és DZ ikrek között, addig az intima-media vastagság jóval erősebb korrelációt mutatott az egypetéjű ikertestvérek esetében, szemben kétpetéjű társaikkal.

Az ACC stiffness paramétereket illetően az egypetéjű ikrek fenotípusa erőteljesebb hasonlóságot mutat, mint a DZ ikrek fenotípusa. A legnagyobb korrelációs különbség az Einc esetében adódott. Az Einc szempontjából az MZ ikrek  $\sim 6\times$  jobban hasonlítanak egymásra, mint a DZ ikrek (rMZ/rDZ arány: 6,04). Adataink alapján legkevésbé a CC korrelációja mutat eltérést a két ikercsoport között. A CC esetében az egypetéjű ikrek  $1,6\times$  jobban hasonlítanak egymásra, mint a DZ ikrek (rMZ/rDZ arány  $\sim 1,63$ ).

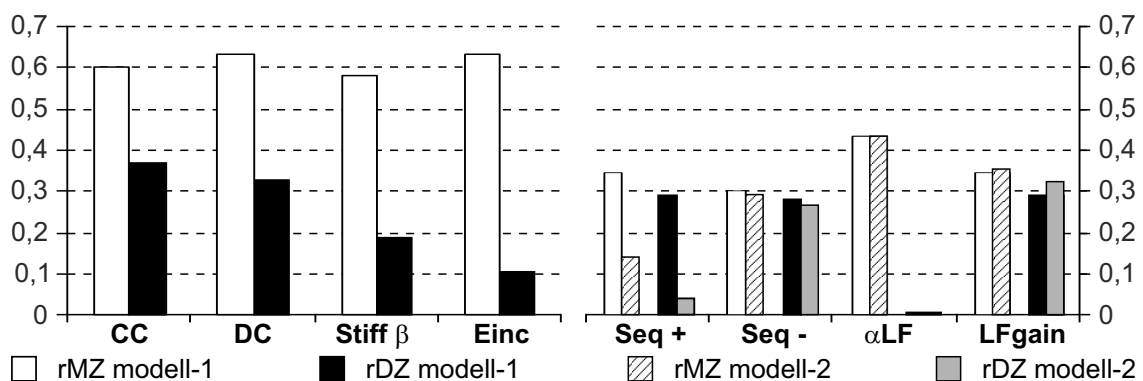
A baroreflex indexek ikertestvérek közti korrelációi az  $\alpha$ LF kivételével az MZ és a DZ ikrek között megközelítőleg hasonló értékeket vettek fel. Ugyan minden esetben kimutatható az egypetéjű ikrek közti nagyobb fenotípusos hasonlóság, azonban az említett  $\alpha$ LF-en kívül egy mutatónál sem haladta meg az rMZ az rDZ kétszeresét.

Míg a szekvenciális mutatók esetében a DC-vel történt korrekció (modell-1) mind az MZ, mind pedig a DZ ikrek közti korrelációt csökkentette, addig a spektrális mutatók (főként az LFgain) esetében – habár csak jelzetten – az ikertestvérek közti hasonlóság fokozódott.

A BRS-t és az ACC stiffness-t leíró mutatók ikertestvérek közti korrelációit összefoglalóan a 6.1. ábra szemlélteti.

	Modell	rMZ	95% CI	rDZ	95% CI	p
<b>Diam</b>	1	<b>0,474</b>	0,237 - 0,668	<b>0,385</b>	0,190 - 0,602	0,075
<b>IMT</b>	1	<b>0,360</b>	0,096 - 0,614	<b>0,030</b>	-0,596 - 0,563	0,079
<b>CC</b>	1	<b>0,601</b>	0,388 - 0,750	<b>0,368</b>	0,124 - 0,594	0,856
<b>DC</b>	1	<b>0,635</b>	0,450 - 0,768	<b>0,328</b>	-0,008 - 0,596	0,455
<b>Stiff <math>\beta</math></b>	1	<b>0,580</b>	0,292 - 0,772	<b>0,190</b>	-0,166 - 0,527	0,206
<b>Einc</b>	1	<b>0,635</b>	0,472 - 0,768	<b>0,105</b>	-0,319 - 0,531	0,272
<b>PWV</b>	1	<b>0,619</b>	0,413 - 0,770	<b>0,242</b>	-0,011 - 0,563	0,490
<b>Seq+</b>	1	<b>0,350</b>	0,071 - 0,589	<b>0,294</b>	-0,013 - 0,582	0,939
	2	<b>0,142</b>	-0,037 - 0,395	<b>0,039</b>	-0,698 - 0,668	0,641
<b>Seq-</b>	1	<b>0,301</b>	0,115 - 0,491	<b>0,284</b>	-0,432 - 0,664	0,524
	2	<b>0,296</b>	0,117 - 0,489	<b>0,270</b>	-0,539 - 0,678	0,656
$\alpha$ LF	1	<b>0,440</b>	0,184 - 0,663	<b>-0,085</b>	-0,341 - 0,280	0,230
	2	<b>0,440</b>	0,192 - 0,667	<b>-0,066</b>	-0,337 - 0,316	0,143
<b>LFgain</b>	1	<b>0,350</b>	0,071 - 0,589	<b>0,294</b>	-0,013 - 0,582	0,939
	2	<b>0,359</b>	0,092 - 0,582	<b>0,328</b>	0,010 - 0,618	0,628

**6.6. táblázat.** *Ikertestvérek közti korrelációk. rMZ és rDZ egy-, illetve kétpetéjű ikrek közti korrelációk; Stiff $\beta$ : stiffness index  $\beta$ ; CI: konfidencia intervallum; p: modell illeszkedés  $\chi^2$  teszt szignifikancia-szintje. Modell-1: életkorra és nemre korrigált adatok; modell-2: életkorra, nemre és ACC disztenzibilitásra korrigált adatok. Statisztika: MLE, bivariáns korreláció*



**6.1. ábra.** *Az ACC stiffness és a BRS mutatók ikertestvérek közti korrelációi*

## 6.4. Az A-C-E modellek eredményei

Az életkorra és nemre korrigált modellek eredményeit a 6.7. és a 6.8. táblázat tartalmazza. A táblázatok első négy oszlopa a modellek illeszkedési információit mutatja.

Első lépésben a teljes (A-C-E) és a részleges (AE és CE) modellek illeszkedését kell megvizsgálunk. A modellek illeszkedését leíró  $\chi^2$  próba p értékét az első oszlop ( $p_{\chi^2_M}$ ) tartalmazza. A teljes A-C-E modell illeszkedése kivétel nélkül, minden vizsgált paraméter esetében megfelelő volt, azaz nem volt eltérés az A-C-E és a szaturált modellek között.

A részleges modellek szempontjából a CE modell az  $\alpha$ LF esetében megközelítette (0,055), míg az Einc esetében meg is haladta (0,025) a 0,05-ös szignifikancia-szintet. Mivel az Einc esetében a CE modell rosszul illeszkedik, így kizárható mint lehetséges modell.

A következő lépés azon részleges modellek kizárása, melyek az A-C-E modellekre nem illeszkednek jól. A  $p_{\chi^2_{sub}}$  oszlop tartalmazza azon  $\chi^2$  próbák p értékeit, amelyekkel a részmodelleket a teljes modellel hasonlítottuk össze. A BRS mutatóknál (6.7. táblázat) minden AE és CE részmodell esetében elfogadható az a nullhipotézis, miszerint a részmodellek jól illeszkednek a teljes A-C-E modellekre. Amennyiben az egyik részmodell nem zárható ki, úgy a választandó modell a teljes modell.

A carotis stiffness mutatókat illetően (6.8. táblázat) (a compliance kivételével) a CE részmodellek szignifikáns rossz illeszkedést mutatnak az A-C-E modellekre. A compliance esetében nem zárható ki részmodell, ezért a teljes modell választandó. A CE modell p értéke a disztenziabilitás esetében 0,03, a stiffness $\beta$  esetében 0,035, valamint az Einc esetében 0,003-as értéket vett fel, ami azt jelenti, hogy ezen modellek elvethetők.

A harmadik lépés a legrobustusabb, leggazdaságosabb modell kiválasztása. A jól illeszkedő teljes, illetve a fennmaradó részleges modell közül az AIC érték segít abban, hogy kiválasszuk a legkevesebb beviteli paraméterrel rendelkező, legjobban illeszkedő modellt. Az a modell választandó, amely AIC értéke a kisebb. A BRS mutatók esetében nincs kizárható részmodell, így minden változó esetében a teljes modell választandó (6.7. táblázat). A carotis stiffness esetében (6.8. táblázat) a CC kivételével minden paraméternél az AE modell mutatkozott a legrobustusabbnak. A CC esetében a teljes modell választandó. Az eredményeket a 6.2. ábra mutatja.

		$p_{\chi^2_M}$	AIC	LL	$p_{\chi^2_{sub}}$	A	95% CI	C	95% CI	E	95% CI
	<b>ACE</b>	0,595	1007,972	-497,986	-	<b>0,00</b>	0,00 - 0,43	<b>0,32</b>	0,00 - 0,53	<b>0,68</b>	0,50 - 0,84
<b>Seq+</b>	<b>AE</b>	0,632	1006,481	-498,240	0,476	<b>0,33</b>	0,18 - 0,52	-	-	<b>0,67</b>	0,48 - 0,82
	<b>CE</b>	0,674	1005,972	-497,986	1,000	-	-	<b>0,32</b>	0,18 - 0,52	<b>0,68</b>	0,47 - 0,82
	<b>ACE</b>	0,458	1037,088	-512,544	-	<b>0,39</b>	0,00 - 0,72	<b>0,00</b>	0,00 - 0,49	<b>0,61</b>	0,36 - 0,79
<b>Seq-</b>	<b>AE</b>	0,540	1035,088	-512,544	1,000	<b>0,39</b>	0,20 - 0,64	-	-	<b>0,61</b>	0,36 - 0,79
	<b>CE</b>	0,459	1036,093	-513,047	0,316	-	-	<b>0,36</b>	0,19 - 0,56	<b>0,64</b>	0,43 - 0,81
	<b>ACE</b>	0,096	480,216	-234,108	-	<b>0,35</b>	0,07 - 0,62	<b>0,00</b>	0,00 - 0,00	<b>0,65</b>	0,38 - 0,92
$\alpha$ <b>LF</b>	<b>AE</b>	0,133	478,216	-234,108	1,000	<b>0,35</b>	0,08 - 0,62	-	-	<b>0,65</b>	0,38 - 0,92
	<b>CE</b>	0,055	481,568	-235,784	0,067	-	-	<b>0,18</b>	0,00 - 0,42	<b>0,82</b>	0,57 - 1,00
	<b>ACE</b>	0,993	1125,696	-556,848	-	<b>0,22</b>	0,00 - 0,59	<b>0,02</b>	0,00 - 0,41	<b>0,76</b>	0,49 - 0,99
<b>LFgain</b>	<b>AE</b>	0,997	1123,699	-556,850	0,950	<b>0,25</b>	0,00 - 0,52	-	-	<b>0,75</b>	0,48 - 1,00
	<b>CE</b>	0,995	1123,950	-556,975	0,614	-	-	<b>0,21</b>	0,01 - 0,43	<b>0,79</b>	0,57 - 0,99

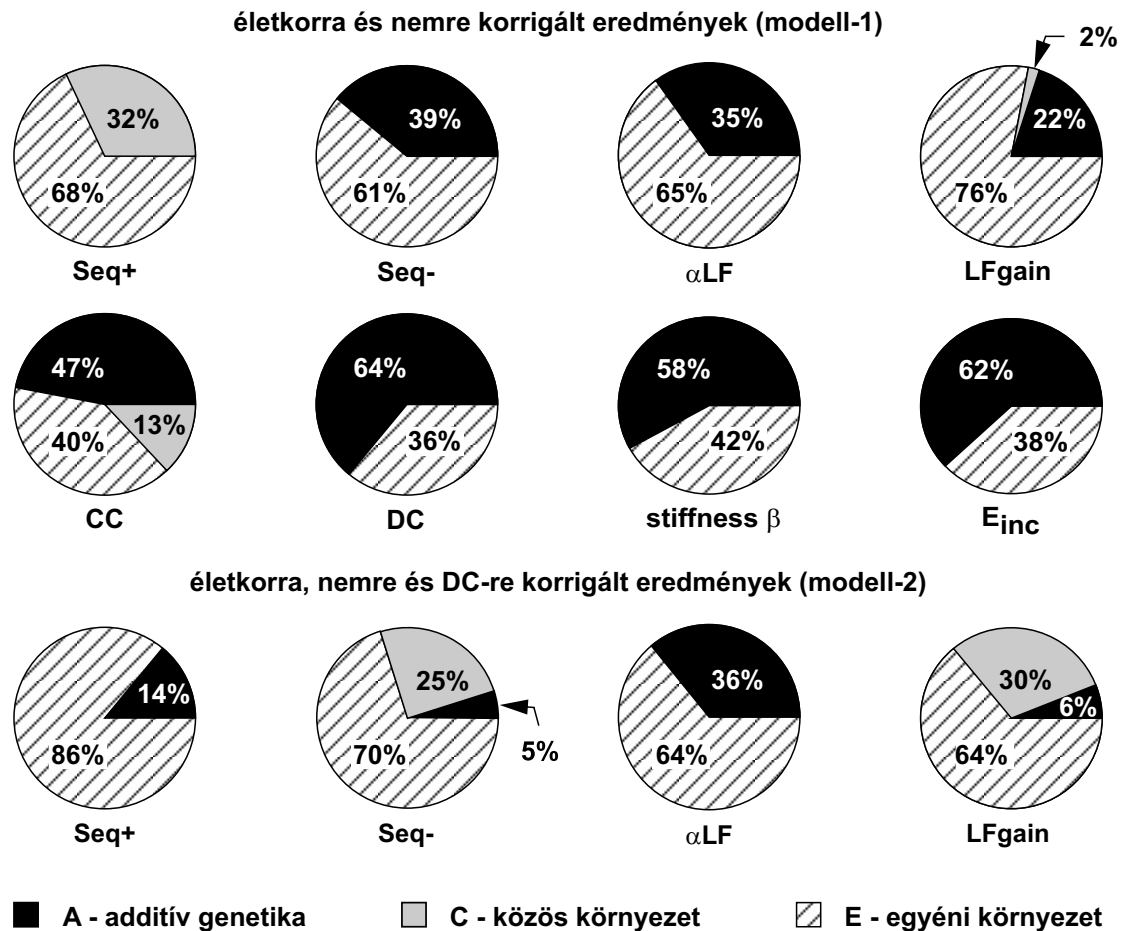
**6.7. táblázat.** Életkorra és nemre korrigált integrált BRS mutatók A-C-E modelljei.  $p_{\chi^2_M}$ : modell illeszkedés próba  $p$  értéke; AIC: Akaike-féle információs kritérium; LL: maximum log-likelihood érték;  $p_{\chi^2_{sub}}$ : a részleges modellek illeszkedése a teljes A-C-E modellre; A: additív genetikai hatáserősség; C: közös környezet hatáserőssége; E: az egyéni környezet hatáserőssége; CI: konfidencia intervallum

		$p_{\chi^2_M}$	AIC	LL	$p_{\chi^2_{sub}}$	A	95% CI	C	95% CI	E	95% CI
CC	ACE	0,856	-834,258	423,129	-	<b>0,47</b>	0,00 - 0,73	<b>0,14</b>	0,00 - 0,53	<b>0,40</b>	0,25 - 0,60
	AE	0,889	-836,036	423,018	0,638	<b>0,61</b>	0,41 - 0,75	-	-	<b>0,39</b>	0,25 - 0,59
	CE	0,713	-833,529	421,764	0,098	-	-	<b>0,51</b>	0,34 - 0,66	<b>0,49</b>	0,33 - 0,66
DC	ACE	0,455	544,803	-266,401	-	<b>0,62</b>	0,19 - 0,78	<b>0,02</b>	0,00 - 0,55	<b>0,37</b>	0,23 - 0,53
	AE	0,537	542,807	-266,403	0,950	<b>0,64</b>	0,47 - 0,77	-	-	<b>0,36</b>	0,23 - 0,53
	CE	0,218	547,534	-268,767	0,030	-	-	<b>0,53</b>	0,39 - 0,67	<b>0,47</b>	0,33 - 0,61
Stiffness $\beta$	ACE	0,195	53,591	-20,795	-	<b>0,58</b>	0,02 - 0,79	<b>0,00</b>	0,00 - 0,00	<b>0,42</b>	0,23 - 0,70
	AE	0,253	51,591	-20,795	1,000	<b>0,58</b>	0,30 - 0,77	-	-	<b>0,42</b>	0,23 - 0,69
	CE	0,087	56,013	-23,006	0,035	-	-	<b>0,49</b>	0,30 - 0,66	<b>0,51</b>	0,34 - 0,70
Einc	ACE	0,193	159,233	-73,616	-	<b>0,62</b>	0,37 - 0,78	<b>0,00</b>	0,00 - 0,58	<b>0,38</b>	0,23 - 0,54
	AE	0,251	157,233	-73,616	1,000	<b>0,62</b>	0,46 - 0,77	-	-	<b>0,38</b>	0,23 - 0,54
	CE	0,025	166,044	-78,022	0,003	-	-	<b>0,47</b>	0,27 - 0,64	<b>0,53</b>	0,36 - 0,73

**6.8. táblázat.** Életkorra és nemre korrigált ACC stiffness mutatók A-C-E modelljei.  $p_{\chi^2_M}$ : modell illeszkedés próba  $p$  értéke; AIC: Akaike-féle információs kritérium; LL: maximum log-likelihood érték;  $p_{\chi^2_{sub}}$ : a részleges modellek illeszkedése a teljes A-C-E modellre; A: additív genetikai hatáserősség; C: közös környezet hatáserőssége; E: az egyéni környezet hatáserőssége; CI: konfidencia intervallum

A 6.9. táblázat a baroreflex érzékenység mutatóira felírt A-C-E modelleket tartalmazza. A különbség 6.7. táblázathoz képest az, hogy a BRS indexeket nem csak az életkorra és a nemre, hanem a carotis disztenziabilitásra is korrigáltuk (6.2. ábra utolsó sor).

A 6.9. táblázatban az  $\alpha$ LF CE részmodelltől eltekintve minden teljes és részleges modell jó illeszkedést mutatott az adatokkal. Mivel az egyik BRS mutató esetében sem tudtunk kizárni részleges modellt, így a DC korrigált eredmények közül minden BRS paraméterre a teljes A-C-E modell választandó.



6.2. ábra. Az A-C-E modellek eredményei

		$p_{\chi^2_M}$	AIC	LL	$p_{\chi^2_{sub}}$	<b>A</b>	95% CI	<b>C</b>	95% CI	<b>E</b>	95% CI
<b>Seq+</b>	<b>ACE</b>	0,641	423,783	-204,892	-	<b>0,14</b>	0,00 - 0,44	<b>0,00</b>	0,00 - 0,26	<b>0,86</b>	0,63 - 1,00
	<b>AE</b>	0,701	421,783	-204,892	1,000	<b>0,14</b>	0,00 - 0,37	-	-	<b>0,86</b>	0,62 - 1,00
	<b>CE</b>	0,696	421,871	-204,935	0,769	-	-	<b>0,13</b>	0,00 - 0,35	<b>0,87</b>	0,65 - 1,00
<b>Seq-</b>	<b>ACE</b>	0,656	272,944	-129,472	-	<b>0,05</b>	0,00 - 0,41	<b>0,25</b>	0,00 - 0,50	<b>0,70</b>	0,52 - 0,87
	<b>AE</b>	0,703	271,136	-129,568	0,661	<b>0,30</b>	0,14 - 0,49	-	-	<b>0,70</b>	0,51 - 0,86
	<b>CE</b>	0,714	270,953	-129,477	0,920	-	-	<b>0,29</b>	0,14 - 0,47	<b>0,71</b>	0,53 - 0,86
<b><math>\alpha</math>LF</b>	<b>ACE</b>	0,074	479,041	-232,520	-	<b>0,36</b>	0,08 - 0,24	<b>0,00</b>	0,00 - 0,24	<b>0,64</b>	0,36 - 0,89
	<b>AE</b>	0,097	477,041	-232,520	1,000	<b>0,36</b>	0,11 - 0,64	-	-	<b>0,64</b>	0,36 - 0,89
	<b>CE</b>	0,044	480,433	-234,217	0,065	-	-	<b>0,20</b>	0,00 - 0,45	<b>0,80</b>	0,55 - 1,00
<b>LFgain</b>	<b>ACE</b>	0,628	384,944	-185,472	-	<b>0,06</b>	0,00 - 0,54	<b>0,30</b>	0,00 - 0,54	<b>0,64</b>	0,44 - 0,86
	<b>AE</b>	0,643	383,655	-185,827	0,399	<b>0,38</b>	0,15 - 0,60	-	-	<b>0,62</b>	0,40 - 0,85
	<b>CE</b>	0,687	382,971	-185,486	0,867	-	-	<b>0,35</b>	0,17 - 0,53	<b>0,65</b>	0,46 - 0,83

**6.9. táblázat.** Életkorra, nemre és DC-re korrigált BRS mutatók A-C-E modelljei.  $p_{\chi^2_M}$ : modell illeszkedés próba  $p$  értéke; AIC: Akaike-féle információs kritérium; LL: maximum log-likelihood érték;  $p_{\chi^2_{sub}}$ : a részleges modellek illeszkedése a teljes A-C-E modellre; A: additív genetikai hatáserősség; C: közös környezet hatáserőssége; E: az egyéni környezet hatáserőssége; CI: konfidencia intervallum

## 7. Megbeszélés

Vizsgálatsorozatunkkal arra a következtetésre jutottunk, hogy az artériás baroreflex-érzékenység kialakulásáért egyéni környezeti tényezők felelősek és a BRS fenotípus szempontjából az öröklődés szerepe elhanyagolható, ezzel szemben az a. carotis communis elaszticitását meghatározóan genetikai tényezők alakítják és kisebb mértékben függ a környezeti hatásoktól.

Ezen eredmények felnőtt, egészséges, magyar ikerpárok körében végzett non-invazív ikervizsgálatok segítségével születtek, ezáltal a magyar társadalom egészére kivetíthetők.

A baroreflex-érzékenység a cardiovascularis szabályzás egyik központi tényezője. A cardiovascularis szabályzás beszűkülése akár hemodinamikai, akár elektrofiziológiai instabilitások révén, vagy akár mindkét útvonalon egyszerre vezethetnek szívmegálláshoz (1, 55, 56).

A baroreflex-érzékenység nagyban függ a baroreceptor érterületek érfalának elaszticitásától, hiszen a reflexkör bemenetét képző feszülés-érzékeny baroreceptorok ezen erek érfalában vannak beágyazva. A baroreceptor érterületek az elasztikus nagyerekben (carotis sinus és aortaív) helyezkednek el. A baroreflex-funkción felül a centrális nagyerek érfal rugalmassága és rugalmatlansága (stiffnesse) önálló kardiovaszkuláris rizikótényező (57, 58).

Az egészséges öregedés folyamata a baroreflex-funkció beszűkülésével (59, 60) és az elasztikus nagyerek rugalmasságának csökkenésével jár (61). Az esetlegesen meglévő kardiovaszkuláris rizikótényezők fokozzák az öregedés hatásait, felgyorsítva a BRS csökkenésének ütemét és érfal stiffness fokozódásának mértékét. Az ismertetett patológiás folyamatok egymásra hatva és egymástól függetlenül egyaránt fokozzák a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás valószínűségét.



Egészséges egyénekben mind a BRS (62, 63, 33, 64), mind pedig a nagyerek elaszticitása nagy inter-individuális szórást mutat. A klasszikus kardiovaszkuláris rizikótényezők ezen variabilitás alakításáért csak részben felelősek. A variabilitás további okainak keresése a mai napig folyik (65, 22). Az utóbbi évtizedekben merült fel a kérdés, hogy milyen mértékben járul hozzá a genetika a fenti változók variabilitásának alakításában.

Szemben a nyugat-európai országokkal, hazánkban (és a közép-kelet európai országokban) jóval magasabb a kardio- és cerebrovaszkuláris halálozások aránya (66). Vajon ezen statisztikák háttérében környezeti hatások állnak (a lakosság gyengébb egészségügyi adatossága, alacsonyabb jövedelem, rossz minőségű és összetételű táplálékok stb.), vagy pedig a közép-európai országokra jellemző egy olyan génállomány, amely predesztinálja a szív-érrendszeri kórfolyamatok kialakulását? E kérdéskör megválaszolása túlmutat a dolgozat keretein, azonban eredményeink közelebb vihetnek a problémakör megoldáshoz.

Eredményeink alapján a baroreflex-funkció kis mértékben öröklődik és ezáltal erősen függ a környezet hatásaitól. A non-invazív módon meghatározott, spontán BRS indexek 22% és 39% között mutattak genetikai determináltságot (ld. 6.2. ábra, modell-1), a variancia fennmaradó részét az egyéni életvitelből fakadó tényezők dominálták. Amennyiben adatainkat az életkor és a nem mellett a mechanikus baroreflex-funkciót jellemző carotis disztenziabilitás hatásaival is korrigáltuk azt a meglepő eredményt kaptuk, hogy a szekvenciális (Seq+ és Seq-) BRS indexek esetében csökkent, a spektrális BRS mutatóknál ( $\alpha$ LF és LFGain) némileg fokozódott az MZ és DZ ikertestvérek közötti, párokon belüli korreláció (ld. 6.1. ábra és 6.6. táblázat). A szekvenciális indexek korreláció-értékeinek csökkenése azzal magyarázható, hogy az integrált baroreflex-funkció öröklődése (esetünkben a Seq+ és Seq- öröklődése) és a mechanikus baroreflex funkciót jellemző DC genetikai determináltsága között átfedés van. Ezen átfedés a DC korrekcióját követően eltűnik az integrált BRS varianciájából, ezáltal növelve a környezeti hatások relatív súlyát. A környezeti hatások megerősödése az ikertestvérek közötti hasonlóság (korreláció) mértékét csökkenti. A spektrális indexek esetében tapasztalt eltérő tendencia mechanisztikusan magyarázható a fenti gondolatvezetés megfordításával, miszerint a DC korrekció spektrális mutatók esetében a környezeti bizonytalanságot korrigálja és a genetikai hatásokat erősíti, azonban az analitikus gondolkodásmód nem elégszik meg egy ilyen leegyszerűsített válasszal.

Mára már úgy tűnik, hogy nyugvópontra kerül az elmúlt években lezajlott heves cikkvita sorozat, melyben érvek és ellenérvek ütköztek a szekvenciális indexek interpretációjával és azok alkalmazhatóságával kapcsolatban (67, 68).

A végkövetkeztetés, hogy a szekvenciális indexek erős függést mutatnak a respiratorikus tevékenységgel (RSA-val) és inkább a cardiovascularis szabályzás fluktuációját (szívfrekvencia-variabilitás), mintsem a baroreflex-működést jellemzik (69, 70). Ezzel szemben a spektrális BRS mutatók számításakor a cardiovascularis moduláció légzésfüggő komponense (magas frekvenciás, HF komponens) korrekcióra kerül, így a spektrális mutatók konzervatívabb módon reflektálják a baroreflex-aktivitás mértékét (70). Míg a farmakológia provokációt (Oxford és inverz Oxford technika) a BRS meghatározás „arany standardjaként”, addig a spektrális technikát több kutatócsoport is az Oxford módszer megbízható alternatívájaként tartják számon (71, 72). Feltételezhető, hogy az agytörzsi cardiovascularis szabályzóközpontok intrinsic, oszcilláló működési mintázata genetikailag determinált. Ezen oszcilláló működés efferens kimenetét modulálja a respiratorikus tevékenység (73) és az autonóm idegrendszeri reflexek afferens információja. Amennyiben a szabályzóközpontot statisztikai módszerekkel megfosztjuk az afferens információtól (pl. a baroreflex bemeneti jelét befolyásoló DC korrekciója révén), úgy azt várnánk el, hogy a központ intrinsic – feltételezhetően genetikailag determinált – működésének variációjára nagyobb mértékben fog genetikai függést mutatni. Az erőteljesebb genetikai hatás az ikertestvérek (MZ és DZ) közötti fenotípusos korreláció mértékét fokozza. Amennyiben elfogadjuk a fenti feltételezéseket, valamint azon eredményeinket, miszerint a szekvenciális és spektrális indexek korrelációi a DC-vel történt korrekciót követően eltérően viselkednek, úgy arra következtethetünk, hogy a spektrális mérőszámok alkalmasabbak a neurális baroreflex-komponens becslésére, mint a szekvenciális mutatók. E következtetés igazolása azonban további vizsgálatokat igényel.

A baroreflex-érzékenység öröklődését az általunk használt módszertannal hasonló kísérleti elrendezésben, korábban *Tank és mtsai.* tanulmányozták ikerpárok körében. Ebben a munkában a BRS indexek öröklődését életkorra, BMI-re és nyugalmi vérnyomásra korrigálták és adataik a spontán technikával meghatározott BRS mutatók erős genetikai függőségét mutatták. Az „erős genetikai determináltság” valójában egyik általuk vizsgált változó esetében sem haladta meg az 50%-ot (74). *Tank* és a saját eredményeink

közötti számszerű eltérés hátterében a következő okok állhatnak: (i) eltérő vizsgálati populáció; eltérő genetikai háttér és életmódbeli sajátosságok, (ii) *Tank* dolgozatában a nem, mint 100%-ban genetikailag determinált tényező nem került korrekcióra; a BRS indexek variabilitása így tartalmazhat a vizsgálati egyének neméből fakadó, erőteljes genetikai komponenst, (iii) A spontán baroreflex-funkció meghatározása során *Tank és mtsai.* nem alkalmaztak légzésfrekvencia-kontrollt, ami csökkent környezeti behatásként jelenhetett meg az adatokban.

Vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy a magyar ikerpárok körében az arteria carotis communis elaszticitása/stiffnesse hátterében nagyobb részben genetikai tényezők állnak, míg a fenotípus varianciájának alakításában a környezeti behatásoknak lényegesen kisebb szerep jut. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelő módszerekkel vizsgált carotis stiffness, adataink alapján megközelítőleg 60%-ban öröklődik. A fenotípusos variancia fennmaradó 40%-a egyéni környezeti hatások eredményeként alakul ki (ld. 6.2. ábra). A centrális vérnyomás és a nagyartériás stiffness öröklődését és környezeti függését más-más megközelítésből számos nemzetközi kutatócsoport vizsgálta. Az artériás stiffnesst leggyorsabban a pulzusnyomással jellemezhetjük (75), ezen felül a centrális erekben kialakuló augmentációs nyomás és augmentációs index (AIx) is ad tájékoztatást az artériás stiffnessről (76). Klinikai vizsgálatokban a centrális érfal-stiffness (főleg az aorta) aranystandardja a carotis-femorális pulzushullám terjedési sebesség. Ezen mutatókban közös, hogy együttesen, akár egyetlen – az applanációs tonometria elvén működő – eszközzel is vizsgálhatók. Ezen gyorsan kivitelezhető vizsgálatok, nagy esetszámú minták esetén, klinikai körülmények között preferált módszerek az artériás stiffness meghatározására. Korábban számos iker- és családfavizsgálatban alkalmazták ezeket a módszereket. *Sneider és mtsai.* radialis tonometria alapján határozták meg a centrális szisztolés nyomás és az AIx öröklődését női ikerpárok körében. Eredményeik alapján a centrális szisztolés nyomás 18%-ban mutatott öröklődést és 46%-ban környezeti függést. A centrális augmentációs index varianciáját 37%-ban genetikai, míg 44%-ban környezeti tényezők befolyásolták (77). *Cecelja* és munkacsoportja az előbbi munkához hasonlóan, szintén brit, női ikerpárokon végzett vizsgálatokat (78). A carotis-femorális PWV meghatározás mellett radialis tonometriás nyomás alapján, generalizált transzfer függvény felhasználásával becsülték a centrális nyomás-pulzációt, és végeztek hullámanalízist a kapott görbéken. A

pulzushullám-analízissel vizsgálták a centrális pulzusnyomást az előremenő pulzushullám amplitúdóját (P1) és a centrális augmentációs nyomást. Az augmentációs nyomás kivételével a PWV és a hullámkomponensek közepes/gyenge genetikai determináltságát találták. A PWV a P1 és a pulzusnyomás rendre 34%, 31%, 43%-ban mutatott öröklődést, míg az egyéni környezeti hatások rendre 24%, 38% és 33%-ban befolyásolták a változók variabilitását. Az augmentációs nyomás 62%-ban függött az additív genetikai hatásoktól és 34%-ban az egyéni környezettől.

A fent bemutatott munkák ikervizsgálatok segítségével határoztak meg öröklődést és környezeti függést.

A PWV öröklődését családokon belül, tehát nem ikervizsgálatok segítségével elsők között egy zárt holland közösségben írták le a az *Erasmus-Rucphen Family Study*-ban. A 36%-ban öröklődést mutató carotis-femoralis PWV az életkor, a nem, az artériás középnyomás, az LDL koleszterin, az éhomi vércukorszint és a szívfrekvencia korrekcióját követően 26%-ra csökkent (79). Tonometriás úton nyert perifériás és centrális nyomáshullámok analízisével, valamint PWV segítségével meghatározott artériás stiffness-mutatók családokon belüli öröklődést vizsgálták egy lengyel, belga és cseh együttműködés során. Eredményeik közepes/gyenge perifériás és centrális pulzusnyomás és augmentációs index öröklődésről (periférián: 37% és 39%, centrálisan: 2% és 41%) és gyenge PWV heritabilitásról (19%) árulkodnak. A *Framingham Heart Study* és *Strong Heart Family Study* keretein belül történtek artériás stiffness öröklődés-vizsgálatok, ezen munkák szintén családokon belüli (nem ikermintákon) öröklődést határoztak meg. A framingham-i adatok alapján a carotis-femoralis PWV 40%-ban, a carotison meghatározott (nem a radialis mérés alapján) P1 21%-ban és a reflektált nyomáspulzus-komponens pedig 48%-ban mutatott öröklődést. A *Framingham vizsgálat* során genetikai linkage analízist is végeztek, melynek alapján a PWV öröklődése a 2, 7, 13 és 15-ös kromoszómához, a P1 öröklődése a 7-es kromoszómához, míg a reflektált nyomáshullám öröklődése a 4-es és 8-as kromoszómákhoz köthető (80). Ebben a vizsgálatban a centrális nyomáskomponenseket a mi vizsgálatainkhoz hasonlóan lokálisan, az ACC-n határozták meg. A *Strong Heart Family Study* felmérés metodikailag közelebb visz a saját vizsgálataink felé, mivel ebben a vizsgálatban direkt ACC tonometria mellett ultrahangos carotis-geometria meghatározást alkalmaztak. Az ultrahangos vizsgálat video-alapú kiértékeléssel történt.

A vizsgálat alanyai magas kardiovaszkuláris rizikójú, észak amerikai indián törzsek tagjai voltak. Eredményeik alapján a ACC stiffness  $\beta$  23%-ban, míg a carotis augmentációs index mindössze 18%-ban mutatott öröklődést (81). Az alacsony heritabilitás hátterében a magas CV kockázatú, szűk etnikai minta és a családfavizsgálat – ikervizsgálatokkal szembeni – metodikai hiányossága állhat.

Az irodalom alapján, a saját vizsgálati metodikánkhoz a *Northern Manhattan Family Study* módszertana áll legközelebb. Ebben a munkában *Juo és mtsai.* meghatározták az ACC disztenziilitását, stiffness indexét és elasztikus modulusát. Az eredmények 17%-os genetikai meghatározottságot mutattak a disztenziilitás, valamint 20-20%-ot a stiffness index és az elasztikus modulus öröklődése szempontjából (82). Ezen adatok tükrében a carotis stiffness jóval gyengébb genetikai befolyás alatt áll mint arra a saját vizsgálatunk alapján következtettünk. A jelentős eltérés hátterében három tényező együttes hatása állhat. Egyrészt az észak manhattani vizsgálat családfa-analízis alapján és nem pedig ikervizsgálatok alapján számolt öröklődést, másrészt a vizsgált személyek etnikai hovatartozása nagy eltérést mutat a hazai ikrekkel, harmadrészt az amerikai vizsgálatban video-alapú ultrahangos kiértékelést alkalmaztak. A video-alapú kiértékelés – a konszenzus dokumentum alapján – átlagosan 150  $\mu\text{m}/\text{pixel}$  mérési hibát okozhat a carotis geometria meghatározásában, szemben az általunk használt RF technikával, ahol ez a hibaforrás mindössze 1  $\mu\text{m}$ -nek adódik (25). Ezen mérési hibák a statisztikai modell sajátosságából kifolyólag az egyéni környezeti hatások felerősödését okozzák.

Nemzetközi kitekintésben elmondható, hogy az eltérő mintákon végzett, eltérő módszerekkel mért stiffness paraméterek és eltérő statisztikai módszerrel történt heritabilitás becslés nagy szórást mutat. A lokális carotis stiffness öröklődésével foglalkozó dolgozatok egy része családfaelemzésen alapszik, másik része csupán nyomáshullám-analízissel nyert adatokat közöl. Ezen dolgozatok eredményeit összefoglalva és a saját adatainkkal összehasonlítva azt kapjuk, hogy a nemzetközi vizsgálatok a mienkénél kisebb mértékben találtak genetikai determináltságot a carotis stiffness fenotípusát illetően. A nemzetközi adatok és a saját eredményeink közötti hidat egy magyar ikerpárokat is magába foglaló, nemzetközi ikervizsgálat alkotja, melyben oszcillometriás módszerrel határoztunk meg perifériás és centrális nyomásparemetereket. Ebben a vizsgálatban a PWV és centrális artériás nyomáskomponensek nagysága megközelítőleg félúton helyezkedik el a nemzet-

közi és az általunk kapott értékek között. A PWV öröklődése ebben a dolgozatban 50,1% volt. A centrális pulzusnyomás és augmentációs indexek öröklődésének mértéke rendre 46,7 és 48,7%-nak adódott. A perifériás (brachialis) pulzusnyomás 30%-ban, míg az augmentációs index 46,8%-ban mutatott genetikai függést (83).

Jelen eredményeink alapján a stiffness paraméterek varianciájának alakításában a környezet ~40%-os hatást gyakorol. A 40%-os környezeti hatáserősséggel kapcsolatban kiemelendő az egészséges életvitel fontossága. Az életkorral fokozatosan súlyosbodó artériás stiffness progresszióját lassítja a sószegény étrend és az omega-3 zsírsavak fogyasztása (84), a dohányzásról való leszokás (85) és rendszeres testedzés (86).

Eredményeink további interpretálása során megemlíteném, hogy a 6.7, 6.8 és 6.9. táblázatokban közölt adatok mellett a középérték 95%-os megbízhatósági tartománya is fontos információt hordoz. Példának okáért első olvasatra borúlátásra adhat okot az eredmény, miszerint az ACC disztenzibilitási koefficiens 64%-ban genetikailag determinált és a környezeti behatásoktól mindössze 36%-ban mutat függőséget (6.8. táblázat). Ez jelentheti azt, hogy bárminemű terápiás és életmódbeli változtatással mindössze 36%-ban tudjuk visszaszorítani a fokozott vaszkuláris stiffnesst. Tehát a szülők érintettsége menthetlenül átöröklődik a gyermekeikre. A kép koránt sem ilyen borús; amennyiben nem csak a középértékeket, hanem a hozzájuk tartozó konfidencia-határokat is megvizsgáljuk, látható, hogy (modellünk alapján) átfedés van a genetikai (A) és az egyéni környezet (E) által befolyásolt megbízhatósági tartományok között. Modellünk a genetikai hatás erősségét a DC varianciájának alakításában, 95%-os megbízhatósággal 47% és 77% között becsli. Az egyéni környezeti tényezők hatása, az előbbivel komplementer módon 23% és 53% között mozog. Optimista becsléssel akár mondhatjuk, hogy a pohár félig tele van (nem pedig üres), tehát a genetikai és környezeti tényezők 1:1 arányban befolyásolják a kialakuló vaszkuláris stiffnesst.

Végeredményben kijelenthetjük, hogy a lokális carotis elaszticitás és stiffness öröklődésének és környezeti függésének mértékét a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, elsőként munkacsoportunk határozta meg.

Továbbá elmondható, hogy ikervizsgálatok segítségével elsőként mutattuk ki, hogy a magyar társadalomban a baroreflex-érzékenység mutatói gyenge, míg az arteria carotis communis elaszticitásának mérőszámai közepesen erős genetikai befolyás alatt állnak.

## 7.1. A vizgálatsorozat limitációi

### Az esetszám

Annak ellenére, hogy a nemzetközi kitekintésben is számos, az általunk használt ikermin-ta nagyságával hasonló minták alapján közölnek eredményeket, el kell mondani, hogy a vizsgálatunkba bevont ikerpárok száma a problémafelvetés és az alkalmazott statisztikai módszer szempontjából alacsony volt. Korlátozásként jelenhet meg az is, hogy a résztve-vők zigozításának megállapítása szempontjából nem történt genetikai vizsgálat. Az iker-párok zigozítását validált kérdőívek segítségével állapítottuk meg (32).

### A minta heterogenitása

A vizsgált ikermintánkról elmondható, hogy a résztvevők többsége hölgy volt, valamint az MZ/DZ ikrek aránya 2/3 kontra 1/3-nak adódott. Az MZ/DZ arány miénkhez hason-ló ikervizsgálatokban elfogadott (87), hiszen az egytetű ikrek jóval összetartóbbak és „ikerségtudatuk” is erősebb, mint azt a kétpetű ikreknél tapasztalhatjuk. A női többséget annak tulajdonítottuk, hogy a hölgyek egészségtudatosabban élnek és könnyebben vesz-nek részt szűrővizsgálatokon, mint a férfiak, akik inkább célzott ellátást keresve jelennek meg az egészségügy látókörében.

A résztvevő MZ ikerpárok életkora lényegesen (átlagosan 10 évvel) magasabb volt, mint DZ társaiké. E különbségnek megfelelő eredményre jutottunk, amikor az MZ és DZ párok perifériás és centrális vérnyomásértékeit hasonlítottuk össze. Az MZ ikrek sziszto-lés vérnyomása átlagosan 6, pulzusnyomása 3 Hgmm-el mutatkozott magasabbnak. A DZ ikrek magasabb baroreflex-érzékenységi mutatókkal rendelkeztek az MZ ikrekkel szem-ben. Annak ellenére, hogy a compliance és az inkrementális elasztikus modulus nem kü-lönbözött az ikerpárok között, a DC és stiffness  $\beta$  magasabb értéket vett fel az MZ párok körében. A két ikercsoportban mért hemodinamikai és autonóm idegrendszeri indexek különbsége a markáns életkorbeli eltérésnek tudható be. Megjegyzendő, hogy az MZ ik-rek kóros irányba eltérést mutató paraméterei még az életkornak megfelelő egészséges, normál-tartományba estek. Az életkor hatását a statisztikai elemzés során korrigáltuk.

## A statisztikai modell korlátai

A használt statisztikai modell előfeltétele, hogy a felhasznált adatok normál vagy közel normál eloszlást mutassanak. Ez azonban nem minden vizsgált paraméter esetében volt adott. A kiugró értékek törlését követően a logaritmikus és négyzetgyökös normalizáló eljárásokat alkalmaztunk, amelyek többé-kevésbe megteremtették a normalitás feltételeit.

A strukturált modellünkbe nem épülnek be az eltérő nemi hatások. A nemek befolyását csak a vizsgált fenotípusos változók varianciájából korrigáltuk. A varianciát modellünkben csak az additív genetikai, közös és egyéni környezeti hatások befolyásolták, így a *gén-gén*, *gén-környezet* illetve a *környezet-gén interakciókat* a modell kizárja.

A poligénes öröklődés esetén modellünk nem különbözteti meg az egyes gének relatív hatáserősségét, hanem a gének hatásait együttesen, additív módon alkalmazza a fenotípusos variancia becslése során. Hasonlóképpen a varianciabecslésben sem jelennek meg az egyedi környezeti hatások. A modell a környezeti tényezők együttes hatásával számol.

A modellben az ikertestvérek közt korrelációt nem mutató, egyéni környezeti hatások relatív befolyását erősítik a véletlenszerűen előforduló mérési hibák és az esetleges adathiányok.

A BRS mutatók DC-vel történt korrekciója során kapott eredmények (6.9. táblázat) az ikerminta kis mérete miatt (az  $\alpha$ LF közelítő kivételével) nem vezetnek értékelhető következtetésekre, mivel a  $p_{\chi^2_{sub}}$  oszlopban található p értékek alapján nincs statisztikailag szignifikáns különbség a teljes A-C-E és a redukált modellek között. Ezen esetben az egyedüli értékelhető modell a teljes A-C-E modell, ahol az öröklődés és az környezeti tényezők konfidencia intervallumai zéró és magas százalék-értékek között mozogtak. Ezen eredmények tehát kevésbé alkalmasak arra, hogy megbízható következtetéseket vonjunk le belőlük, inkább csak a kis mintaméretből eredő statisztikai anomáliákként kezelendők.



## 8. Következtetések

### 8.1. A baroreflex-érzékenység öröklődése

Vizsgálatsorozatunkban a BRS jellemzésére a szekvenciális (Seq+ és Seq-), valamint spektrális ( $\alpha$ LF és LFGain) indexeket alkalmaztuk, miután célunk volt, hogy alanyainkat kizárólag non-invazív módon vizsgáljuk.

A kétpetjű ikrek BRS mutatói meghaladták az MZ ikreknél mért értékeket, ami adódhat a két ikercsoport eltérő életkorából. A különbségek ellenére a BRS indexek mindkét csoporton belül a normálisnak mondott értéktartományon belül mozogtak.

A DZ ikrek BRS paramétereinek közti korrelációk (rDZ) az életkor és nem korrekcióját követően (az  $\alpha$ LF kivételével) jóval meghaladták az rMZ értékek felét, amely az alkalmazott modell alapján a közös környezet (C) dominanciáját vetíti előre. Az életkor, a nem és a carotis disztenziabilitás korrekcióját követően a szekvenciális és a spektrális BRS mutatók párokon belüli korrelációi – ikercsoporttól függetlenül – eltérően viselkedtek. A szekvenciális mutatók párokon belüli korrelációja csökkent, míg a spektrális mutatók esetében még ha kissé is, de nőtt. Mivel a DC-vel történt korrekció a BRS mechanikus komponensét volt hivatott korrigálni, így a korrekciót követően a párokon belüli korrelációk a BRS neurális összetevőjének öröklődését jellemeznék.

Az alkalmazott, életkorra és nemre korrigált A-C-E modellek közül nem tudtuk kizárni sem az AE sem pedig a CE részmodellt, így a konzervatív megközelítés alapján a teljes A-C-E modellt választottuk. A szaturált modell előjelzése, miszerint a közös környezet (C) erősen befolyásolja a BRS indexek öröklődését, csak a Seq+ esetében volt kimutatható. Ugyan az LFGain esetében kimutatható volt 2%-nyi közös környezeti hatás, a többi paraméternél a C hatás (a vizsgált minta kis méretéből kifolyólag) beleolvadt a genetikai hatásba (A).

A DC-vel történt korrekciót követően kapott eredmények nem tették lehetővé egy BRS mutató esetében sem, hogy a teljes modellel összehasonlítva részmodellt tudjunk kizárni. Tehát ezen esetekben is a teljes A-C-E modellt választottuk. A szekvenciális mutatók esetében markáns egyéni környezeti függést tudtunk kimutatni. A Seq+ esetében 86%-ban, míg a Seq- esetében 70%-ban az egyéni környezet alakította a két mutató variációját. A spektrális mutatókat illetően az egyéni környezet egyaránt 64%-os befolyással bír az  $\alpha$ LF és az LFGain fenotípusára. Az A és a C komponensek a felhasznált modell alapján az ikertestvérek között hasonlóságot (kovarianciát, korrelációt) hivatottak jellemezni. Látható, hogy a spektrális indexek esetében a variancia fennmaradó 36%-a az A és a C paraméterek közt oszlik meg (6.9. táblázat).

*Vizsgálataink alapján a baroreflex-érzékenység alakításában az egyéni környezeti hatásoknak meghatározó szerepe van, míg a genetikai hatások elhanyagolhatóak.*

## 8.2. A carotis stiffness öröklődése

Az arteria carotis communis érfal stiffness paramétereit a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően határoztuk meg. Hasonlóan a BRS indexekhez, a stiffness mutatók esetében is kimutatható volt a MZ és DZ ikrek közti 11 év átlagos életkorbeli különbség. Az ACC átmérője és IMT-je a DZ ikrekkel összehasonlítva az MZ ikreknél nagyobbak, míg a pulzatilis disztenzió alacsonyabbnak mutatkozott. Így az MZ ikrek esetében a fenti értékekből számított elaszticitási és stiffness mutatók a DZ ikrekhez képest a kóros irányba mozdultak el. Elmondható, hogy az MZ ikrek rosszabb érstátusszal rendelkeznek, mint DZ társaik, azonban a kapott értékek alapján még jóval az egészségesnek mondott érték-tartományon belül helyezkedtek el.

A szaturált modellek alapján a biomechanikai mutatók korrelációi az egy- és kétpetéjű ikrek között megközelítőleg 2/1 arányban állnak. Néhány esetben (IMT, stiffness  $\beta$  és főként az Einc esetében) az rMZ meg is haladta az rDZ értékek kétszeresét. A 2/1 arány additív genetikai hatásokra, míg a 2/1 rMZ/rDZ arányt meghaladó viszonyok domináns és/vagy episztatikus génhatásokra utalnak.

A compliance kivételével minden életkorra és nemre korrigált A-C-E modellben az AE részmodellt választottuk (CC esetében a teljes modellt tartottuk elfogadhatónak). A

genetikai hatás erőssége (A) a vizsgált stiffness paraméterek varianciájának alakításában 47-64%-ban játszott szerepet. A heritabilitás leginkább a DC (64%), legkevésbé a compliance varianciájáért volt felelős (47%).

*Eredményeink szerint az ACC stiffness és elaszticitás alakításában elsősorban genetikai hatások, kisebb részben egyéni környezeti tényezők kapnak szerepet.*

## 9. Összefoglalás

**Bevezetés.** A szív működés autonóm idegrendszeri szabályzásának központi tényezője az artériás baroreflex. A baroreflex érzékenysége (BRS) nagyban függ az arteria carotis communis (ACC) rugalmasságától. Ismert, hogy a carotis stiffness nagy egyéni variabilitást mutat, ezáltal növelve a BRS inter-individuális variabilitását. Vizsgálatsorozatunk célja az volt, hogy meghatározzuk a BRS és a carotis stiffness variabilitás háttérében lévő genetikai és környezeti tényezők relatív hatáserősségét.

**Vizsgált egyének, módszerek.** 100 (63 egy- és 37 kétpetéjű), azonos nemű, együtt nevelkedett ikerpárt vizsgáltunk. A BRS meghatározására 10 perces, egyidejű EKG és non-invazív, beat-to-beat vérnyomás regisztrálást végeztünk, majd számítottuk a BRS idő- és frekvenciatartománybeli mutatóit. Az ACC stiffness mutatóit ultrahangos falmozgáskövetéssel és applanációs tonometriával számszerűsítettük. A BRS és az ACC stiffness mutatók öröklődését és környezeti függését életkorra és nemre korrigált strukturált egyenletrendszerek segítségével modelleztük. Ezen felül a BRS indexek esetében az életkor és a nem korrekciója mellett az ACC disztenzibilitási koefficiensének (DC) hatásait is korrigáltuk.

**Eredmények.** Az életkorra és nemre korrigált adatok alapján a BRS indexek 22-39%-ban öröklődtek és 61-76%-ban mutattak függést az egyéni környezeti hatásokkal. A DC korrekciót követően az időtartománybeli BRS indexeknél a genetikai hatások csökkenését, míg a spektrális mutatók esetében kis mértékű fokozódását kaptuk. Az ACC stiffness mutatók heritabilitása 47-64%-nak mutatkozott, míg a fennmaradó fenotípusos variancia az egyéni környezeti hatások eredménye.

**Következtetések.** A baroreflex-funkció főként egyéni környezeti hatások alatt áll és nem mutat lényegi öröklődést, ezzel szemben az ACC stiffness varianciájának alakításában döntően az öröklődésnek, kisebb mértékben a környezeti hatásoknak van szerepe.

## Summary

**Introduction.** The arterial baroreflex plays a pivotal role in autonomic cardiovascular regulation. Sensitivity of the baroreflex (BRS) largely depends on carotid artery wall stiffness in which the baroreceptors are embedded. Carotid artery stiffness varies considerably even in healthy individuals, thus increasing the inter-individual variability of the baroreflex sensitivity. We aimed to determine the extent of genetic and environmental influences on the variability of BRS and carotid stiffness indices.

**Subjects and methods.** 100 (63 mono- and 37 dizygotic pairs), together raised, healthy, adult twin pairs from both sexes were investigated. For determination of BRS, 10-minutes long, simultaneous ECG and non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring were carried out. From the registered signals, time and frequency domain BRS indices were calculated. Carotid artery stiffness was determined locally with echotracking and applanation tonometry. Heritability of the BRS and carotid stiffness indices were determined with age and sex corrected structural equation modeling. In case of BRS indices, carotid distensibility coefficient (DC) was added as a correction factor besides of age and sex.

**Results.** The age and sex corrected BRS indices showed 22%-39% heritability, which indicate a 61%-76% dependency on unique environmental influences. According to the DC corrected models; the heritability of the time domain BRS indices seemed to decrease. In fact, genetic influence appeared to be strengthened in respect with the spectral indices after this correction. Carotid stiffness parameters showed 47-64% heritability, while the remaining phenotypic variance is accounted for the environmental effects.

**Conclusions.** Baroreflex function appears to be under unique environmental dominance and does not show substantial genetic determination, while CCA stiffness is mainly driven by genetic factors and only partially influenced by the environment.

## 10. Irodalomjegyzék

- [1] Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L. (1997) Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*, 96: 3450–3458.
- [2] Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M. (1996) Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans. *Am J Physiol*, 271: H1139–44.
- [3] Safar ME. (2007) Arterial stiffness: a simplified overview in vascular medicine. *Adv Cardiol*, 44: 1–18.
- [4] Monos E. A motiváció, az érzelem és a magatartás pszichofiziológiai alapjai. Semmelweis Kiadó, Budapest 2014.
- [5] Eckberg DL, High-Pressure and Low-Pressure Baroreflexes. In: Robertson D, Biagioni I, Burnstock G (szerk.), *Primer on the Autonomic Nervous System*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, 2004: 147–151.
- [6] Studinger P, Goldstein R, Taylor JA. (2007) Mechanical and neural contributions to hysteresis in the cardiac vagal limb of the arterial baroreflex. *J Physiol (Lond)*, 583: 1041–1048.
- [7] Hajduczok G, Chapleau MW, Abboud FM. (1988) Rheoreceptors in the carotid sinus of dog. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85: 7399–7403.
- [8] Koch EB. (1932) Die Irradiation der pressorezeptorischen Kreislauf reflexe. *Klinische Wochenschrift*, 2: 225–227.

- [9] Janig, Wilfrid. Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Cambridge University Press, Cambridge 2008.
- [10] Hajdu F. Vezérfonal a neuroanatómiához. Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest 1998.
- [11] Berne RM, Bruce M Koeppen MD, Stanton BA, Berne & Levy Physiology. With Student Consult Online Access. Mosby Incorporated, 2010 .
- [12] La Rovere MT, Maestri R, Pinna GD. (2011) Baroreflex sensitivity assessment—latest advances and strategies. *European Cardiology Review*, 7: 89–92.
- [13] Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. (2000) How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*, 18: 7–19.
- [14] Hunt BE, Fahy L, Farquhar WB, Taylor JA. (2001) Quantification of mechanical and neural components of vagal baroreflex in humans. *Hypertension*, 37: 1362–1368.
- [15] Kaushal P, Taylor JA. (2002) Inter-relations among declines in arterial distensibility, baroreflex function and respiratory sinus arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*, 39: 1524–1530.
- [16] Parker P, Celler BG, Potter EK, McCloskey DI. (1984) Vagal stimulation and cardiac slowing. *J Auton Nerv Syst*, 11: 226–231.
- [17] O’Leary DS. (1996) Heart rate control during exercise by baroreceptors and skeletal muscle afferents. *Med Sci Sports Exerc*, 28: 210–217.
- [18] Bonyhay I (1997) Az artéria carotis biomechanikai tulajdonságai és az artériás baroreflex közötti összefüggés emberben. Ph.D. disszertáció, Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest.
- [19] Wagenseil JE, Mecham RP. (2009) Vascular Extracellular Matrix and Arterial Mechanics. *Physiol Rev*, 89: 957–989.
- [20] Wolinski H, Glagov S. (1967) A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res*, 20: 99–111.

- [21] O’Connell MK, Murthy S, Phan S, Xu C, Buchanan J, Spilker R, Dalman RL, Zarins CK, Denk W, Taylor CA. (2008) The three-dimensional micro- and nanostructure of the aortic medial lamellar unit measured using 3D confocal and electron microscopy imaging. *Matrix Biol*, 27: 171–181.
- [22] Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. (2005) Structural and Genetic Bases of Arterial Stiffness. *Hypertension*, 45: 1050–1055.
- [23] Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM, *Snapshots of Hemodynamics*. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London, 2010 2. kiadás.
- [24] Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. (1980) Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech*, 13: 175–184.
- [25] Laurent S, Cockcroft JR, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier BM, Vlachopoulos C, Wilkinson IB, Struijker-Boudier HA. (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27: 2588–2605.
- [26] Nichols WW, O’Rourke MF, *McDonald’s Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. CRC Press, 2005 5. kiadás.
- [27] Monos E. *Hemodynamika*. Semmelweis Kiadó, Budapest 2012.
- [28] Neale M, Cardon LR, *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. Springer, 1992 .
- [29] Medland SE, Hatemi PK. (2009) Political Science, Biometric Theory, and Twin Studies: A Methodological Introduction. *Polit Anal*, 17: 191–191.
- [30] Littvay L, Metneki J, Tarnoki AD, Tarnoki DL. (2012) The Hungarian Twin Registry. *Twin Res Hum Genet*, 1–5.
- [31] Tarnoki AD, Tarnoki DL, Horvath T, Metneki J, Littvay L. (2013) [Hungarian twin studies: results of four decades.]. *Orv Hetil*, 154: 1579–1586.



- [32] Heath AC, Nyholt DR, Neuman R, Madden PAF, Bucholz KK, Todd RD, Nelson EC, Montgomery GW, Martin NG. (2003) Zygosity diagnosis in the absence of genotypic data: an approach using latent class analysis. *Twin Res*, 6: 22–26.
- [33] Maestri R, Raczak G, Torunski A, Sukiennik A, Kozłowski D, La Rovere MT, Pina GD. (2009) Day-by-day variability of spontaneous baroreflex sensitivity measurements: implications for their reliability in clinical and research applications. *J Hypertens*, 27: 806–812.
- [34] Pickering TG, Davies J. (1973) Estimation of the conduction time of the baroreceptor-cardiac reflex in man. *Cardiovasc Res*, 7: 213–219.
- [35] Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Gropelli A, Pedotti A, Zanchetti A, Mancia G. (1988) Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 12: 214–222.
- [36] Welch P. (1967) The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *Audio and Electroacoustics*.
- [37] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 17: 354–381.
- [38] Badra LJ, Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. (2001) Respiratory modulation of human autonomic rhythms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280: H2674–88.
- [39] Eckberg DL. (1976) Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli. *J Physiol (Lond)*, 258: 769–782.
- [40] de Boer RW. *Beat-to-beat Blood Pressure Fluctuations and Heart Rate Variability in Man* 1985.

- [41] Pinna GD, Maestri R, Raczak G, La Rovere MT. (2002) Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. *Clin Sci*, 103: 81–88.
- [42] Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. (1992) Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest*, 102: 1193–1198.
- [43] Meinders JM, Hoeks APG. (2004) Simultaneous assessment of diameter and pressure waveforms in the carotid artery. *Ultrasound Med Biol*, 30: 147–154.
- [44] Reneman RS, Meinders JM, Hoeks APG. (2005) Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *Eur Heart J*, 26: 960–966.
- [45] Rossi AC, Brands PJ, Hoeks APG. (2010) Automatic localization of intimal and adventitial carotid artery layers with noninvasive ultrasound: a novel algorithm providing scan quality control. *Ultrasound Med Biol*, 36: 467–479.
- [46] Brands PJ, Hoeks APG, Willigers JM, Willekes C, Reneman RS. (1999) An integrated system for the non-invasive assessment of vessel wall and hemodynamic properties of large arteries by means of ultrasound. *Eur J Ultrasound*, 9: 257–266.
- [47] Beaussier H, Masson I, Collin C, Bozec E, Laloux B, Calvet D, Zidi M, Boutouyrie P, Laurent S. (2008) Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. *Hypertension*, 52: 729–736.
- [48] Mitchell GF, Izzo JL, Lacourcière Y, Ouellet JP, Neutel J, Qian C, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA. (2002) Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*, 105: 2955–2961.
- [49] Wright S. (1921) Correlation and causation. *Journal of agricultural research*.
- [50] Loehlin JC, *Latent variable models: An introduction to factor, path, and structural equation analysis*. Psychology Press, 2012 .
- [51] Eliason SR. *Maximum likelihood estimation: Logic and practice*. 1993.

- [52] Bollen KA, Stine RA. (1992) Bootstrapping goodness-of-fit measures in structural equation models. *Sociological Methods & Research*.
- [53] Akaike H. (1974) A new look at the statistical model identification. *Automatic Control*.
- [54] Muthén LK, Muthén BO. (2007) *Mplus. User's Guide*.
- [55] La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351: 478–484.
- [56] Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. (2003) Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke*, 34: 705–712.
- [57] Mitchell GF, Hwang SJJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. (2010) Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 121: 505–511.
- [58] Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, Asmar R, Reneman RS, Hoeks APG, Breteler MMB, Witteman JCM. (2006) Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, 113: 657–663.
- [59] Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. (1971) Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res*, 29: 424–431.
- [60] Tank J, Baeovski RM, Fender A, Baeovski AR, Graves KF, Ploewka K, Weck M. (2000) Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens*, 13: 268–275.
- [61] Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. (2011) Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility - Reykjavik Study. *Brain*, 134: 3398–3407.

- [62] Eckberg DL, Kuusela TA. (2005) Human vagal baroreflex sensitivity fluctuates widely and rhythmically at very low frequencies. *J Physiol (Lond)*, 567: 1011–1019.
- [63] Dietrich A, Rosmalen JGM, Althaus M, van Roon AM, Mulder LJM, Minderaa RB, Oldehinkel AJ, Riese H. (2010) Reproducibility of heart rate variability and baroreflex sensitivity measurements in children. *Biological Psychology*, 85: 71–78.
- [64] La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. (2008) Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. *Ann Noninv Electrocard*, 13: 191–207.
- [65] Laurent S, Parati G. (2012) Heritability of arterial stiffness and central blood pressure: the Holy Grail for detecting patients at high cardiovascular risk? *J Hypertens*, 30: 1511–1513.
- [66] Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. (2008) An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J*, 29: 1316–1326.
- [67] Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, Castiglioni P. (2006) Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol*, 101: 676–8– discussion 681–2.
- [68] Taylor JA, Studinger P. (2006) Final Words on Debate "Point: Counterpoint Cardiovascular Variability is/is not an Index of Autonomic Control of Circulation". *J Appl Physiol*.
- [69] Rothlisberger BW, Badra LJ, Hoag JB, Cooke WH, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Eckberg DL. (2003) Spontaneous 'baroreflex sequences' occur as deterministic functions of breathing phase. *Clin Physiol Funct Imaging*, 23: 307–313.
- [70] Lipman RD, Salisbury JK, Taylor JA. (2003) Spontaneous Indices Are Inconsistent With Arterial Baroreflex Gain. *Hypertension*, 42: 481–487.
- [71] Robbe HW, Mulder LJM, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. (1987) Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*, 10: 538–543.

- [72] Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A. (1988) Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*, 12: 600–610.
- [73] Eckberg DL. (2003) The human respiratory gate. *J Physiol (Lond)*, 548: 339–352.
- [74] Tank J, Jordan J, Dietrich A, Stoffels M, Franke G, Faulhaber HD, Luft FC, Busjahn A. (2001) Genetic influences on baroreflex function in normal twins. *Hypertension*, 37: 907–910.
- [75] Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. (1997) Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation*, 96: 4254–4260.
- [76] Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. (2004) Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*, 43: 1239–1245.
- [77] Snieder H, Hayward CS, Perks U, Kelly RP, Kelly PJ, Spector TD. (2000) Heritability of central systolic pressure augmentation: a twin study. *Hypertension*, 35: 574–579.
- [78] Cecelja M, Jiang B, McNeill K, Kato B, Ritter J, Spector TD, Chowienczyk PJ. (2009) Increased Wave Reflection Rather Than Central Arterial Stiffness Is the Main Determinant of Raised Pulse Pressure in Women and Relates to Mismatch in Arterial Dimensions. *J Am Coll Cardiol*, 54: 695–703.
- [79] Sayed-Tabatabaei FA. (2005) Heritability of the Function and Structure of the Arterial Wall: Findings of the Erasmus Rucphen Family (ERF) Study. *Stroke*, 36: 2351–2356.
- [80] Mitchell GF. (2005) Heritability and a Genome-Wide Linkage Scan for Arterial

Stiffness, Wave Reflection, and Mean Arterial Pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 112: 194–199.

- [81] North KE, MacCluer JW, Devereux RB, Howard BV, Welty TK, Best LG, Lee ET, Fabsitz RR, Roman MJ. (2002) Heritability of carotid artery structure and function: the Strong Heart Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22: 1698–1703.
- [82] Juo SHH. (2005) Heritability of Carotid Artery Distensibility in Hispanics: The Northern Manhattan Family Study. *Stroke*, 36: 2357–2361.
- [83] Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nisticò L, Fagnani C, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Osztoivits J, Jermendy G, Preda I, Kiss RG, Metneki J, Horvath T, Karlinger K, Racz A, Lannert A, Molnar AA, Littvay L, Garami Z, Berczi V, Schillaci G. (2012) Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *J Hypertens*, 30: 1564–1571.
- [84] Pase MP, Grima NA, Sarris J. (2011) The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 93: 446–454.
- [85] Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. (2007) Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*, 49: 981–985.
- [86] Pucci G, Battista F, Schillaci G. (2012) Aerobic physical exercise and arterial de-stiffening: a recipe for vascular rejuvenation? *Hypertens Res*, 35: 964–966.
- [87] Lykken DT, Tellegen A, DeRubeis R. (1978) Volunteer bias in twin research: the rule of two-thirds. *Soc Biol*, 25: 1–9.

## 11. Saját publikációk jegyzéke

### 11.1. A disszertáció témájával kapcsolódó publikációk

1. Horváth T, Osztovits J, Pintér A, Littvay L, Cseh D, Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Jermendy ÁL, Steinbach R, Métneki J, Schillaci G, Kollai M, Jermendy Gy. (2014) Genetic impact dominates over environmental effects in development of carotid artery stiffness – a twin study. *Hypertens Res*, 37: 88-93. **(IF: 2,791)**
2. Osztovits J, Horváth T, Littvay L, Steinbach R, Jermendy ÁL, Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Métneki J, Kollai M, Jermendy G. (2011) Effects of genetic vs. environmental factors on cardiovascular autonomic function: a twin study. *Diabet Med*, 28: 1241–1248. **(IF: 2,902)**
3. Jermendy G, Horváth T, Littvay L, Steinbach R, Jermendy ÁL, Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Métneki J, Osztovits J. (2011) Effect of genetic and environmental influences on cardiometabolic risk factors: a twin study. *Cardiovasc Diabetol*, 10: 96. **(IF: 3,346)**
4. Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Horváth T, Métneki J, Littvay L. (2013) [Hungarian twin studies: results of four decades.]. *Orv Hetil*, 154: 1579–1586. **(IF:-)**

### 11.2. A disszertáció témájától független publikációk

1. Pintér A, Horváth T, Tóth A, Kádár K, Kollai M. (2014) Impaired baroreflex function is related to reduced carotid artery elasticity in patients with tetralogy of Fallot. (2014) *Auton Neurosci*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2014.02.006>

2. Lucatelli P, Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Giannoni MF, Gazzetti M, Boatta E, Zini C, Cotichini R, Baracchini C, Meneghetti G, Nisticò L, Fagnani C, Karlinger K, Horváth T, Molnár AA, Garami Z, Medda E, Stazi MA, Bérczi V, Fanelli F. (2013) Genetic and environmental effects on carotid flow velocities: An international twin study. *Atherosclerosis*, 231: 205–210.
3. Tárnoki DL, Tárnoki ÁD, Medda E, Littvay L, Lázár Z, Toccaceli V, Fagnani C, Stazi MA, Nisticò L, Brescianini S, Penna L, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Koller A, Osztovits J, Jermendy G, Préda I, Kiss RG, Karlinger K, Lannert Á, Horváth T, Schillaci G, Molnár AÁ, Garami Z, Bérczi V, Horváth I. (2013) Genetic influence on the relation between exhaled nitric oxide and pulse wave reflection. *J Breath Res*, 8: 026008.
4. Tárnoki ÁD, Tárnoki DL, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nisticò L, Fagnani C, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Baracchini C, Meneghetti G, Osztovits J, Jermendy G, Préda I, Kiss RG, Métneki J, Horváth T, Karlinger K, Rác A, Lannert Á, Molnár AÁ, Littvay L, Garami Z, Bérczi V, Schillaci G. (2012) Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *J Hypertens*, 30: 1564–1571.
5. Tárnoki ÁD, Baracchini C, Tárnoki DL, Lucatelli P, Boatta E, Zini C, Fanelli F, Molnár AÁ, Meneghetti G, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nisticò L, Fagnani C, Osztovits J, Jermendy G, Préda I, Kiss RG, Métneki J, Horváth T, Pucci G, Bata P, Karlinger K, Littvay L, Bérczi V, Garami Z, Schillaci G. (2012) Evidence for a strong genetic influence on carotid plaque characteristics: an international twin study. *Stroke*, 43: 3168–3172.
6. Pintér A, Horváth T, Sárközi A, Kollai M. (2012) Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. *Auton Neurosci*, 169: 107–112.
7. Horváth T, Pintér A, Kollai M. (2012) Carotid artery stiffness is not related to endothelial function in young healthy subjects. *Auton Neurosci*, 166: 85–88.



8. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S. on behalf of the Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. (2012) Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*, 34: 2368–2380.
9. Vastagh I, Horváth T, Garamvölgyi Z, Rosta K, Folyovich A, Rigó J Jr, Kollai M, Bereczki D, Somogyi A. (2011) Preserved structural and functional characteristics of common carotid artery in properly treated normoglycemic women with gestational diabetes mellitus. *Acta Physiol Hung*, 98: 294–304.
10. Osztovits J, Horváth E, Tax J, Csihi L, Horváth T, Littvay L, Tóth T, Abonyi M, Lakatos PL, Kollai M, Fehér J, Szalay F, Blum HE. (2011) Reversible autonomic dysfunction during antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepat Mon*, 11: 114–118.
11. László A, Pintér A, Horváth T, Kádár K, Temesvári A, Kollai M, Studinger P. (2011) Impaired carotid artery elastic function in patients with tetralogy of Fallot. *Heart Vessels*, 26: 542–548.
12. Vastagh I, Horváth T, Nagy G, Varga T, Juhász E, Juhász V, Kollai M, Bereczki D, Somogyi, A. (2010) Evolution and predictors of morphological and functional arterial changes in the course of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 26: 646–655.
13. Osztovits J, Horváth T, Abonyi M, Tóth T, Visnyei Z, Bekő G, Csák T, Lakatos PL, Littvay L, Fehér J, Kempler P, Kollai M, Szalay F. (2009) Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction. *Liver Int*, 29: 1473–1478.
14. Visontai Z, Horváth T, Kollai M, Holló G. (2008) Decreased cardiovagal regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma*, 17: 133–138.

## 12. Köszönetnyilvánítás

2006-tól 2013-ig eltöltött 7 év a Humán Élettani Intézetben életre szóló hatással volt a tudományos élethez való hozzáállásomra, gondolkodásomra. Az évek során, az első kézből szerzett tapasztalatok alapján megtanultam a kísérlettervezés, kivitelezés és kiértékelés mikéntjeit, valamint az eredmények publikálásának módszereit. Mentorom, *Kollai tanár úr* tiszta, logikus, lényegre törő stílusa nagyban formálta csapongó gondolkodásmódomat és általa tanultam meg, hogy a „kevesebb sokszor több”. Egy jól körvonalazott, azonban lényegi, kis kérdés fontosabb, mint a világmegváltó nagy ötletek. Ezúton köszönöm neki, hogy tanulhattam tőle.

2006-tól kezdődően az évek során lassan, de folyamatosan egy üres laboratóriumból – kizárólag hazai körülmények között – jól működő, tudományosan termékeny műhely alakult. Ez a fejlődés lehetetlen lett volna azon munkatársak nélkül, akik részt vettek a közös terhek cipelésében. Első sorban megemlíteném *Pintér Szendrát*, közvetlen munkatársamat és barátomat, *Nagy Beátát*, aki ma már jobban használja a tonométert, mint bárki más, továbbá TDK-s hallgatóként kezdték a munkát, s ma ma már PhD ösztöndíjasok: *Sárközi Adri* és *Cseh Domi*, akikre már nyugodtan rábízhattam bármely laborfeladatot, mivel tudtam, hogy a legapróbb munkafázist is alázattal és magas professzionalizmussal hajtják végre. A laborépítéssel kapcsolatban köszönettel tartozom *Németh Gyulának*, akire mindig lehetett számítani, ha valami technikai, konstrukciós probléma merült fel.

Az oktatói tevékenységem során a „*docendo discimus*”-elv alapján megtanultam, hogy az információt milyen módon kell átadni. A tudomány nem lehet öncélú, csak akkor ér valamit, ha mások is megértik a mondandómat és fel tudják venni a fonalat amit én szőttem. Az oktatással kapcsolatban rengeteget tanultam *Ligeti Lászlótól* és *Ivanics Tamástól*, ezúton is köszönöm nekik.

Az ikerkutatással és a dolgozatom témaválasztásával kapcsolatban szeretném megkö-

szönni *Jermendy professzor úr* nélkülözhetetlen, atyai segítségét, akire mindig – napszakra, évszakra tekintet nélkül – számíhattam és remélem, a jövőben is számíthatok. Emberisége, tisztánlátása, megfontolt higgadtsága nem csak a tudomány területén, hanem az életben is példamutató számomra. A hazai ikerkutatás manapság nem éledt volna újra és nem is létezne, ha *Tárnoki Dávid és Ádám* egy atomerőművet megszügyenítő energiával nem hajtánák a folyamatokat. Abban, hogy ez a PhD munka megszülethetett nélkülözhetetlen szerepük vitathatatlan. Az ikervizsgálatok eszközét a modern statisztika módszertanát *Littvay Levi* barátom importálta hazánkba. Ő ma Magyarország egyetlen ikerstatisztikusa. Tőle tudom, hogy a 30 alatti elemszám nem elemszám és strukturált modellt 200-as elemszám alatt úriember nem futtat. Köszönöm *feleségem Zsuzsi* támogatását, türelmét és hatalmas segítségét a kerti munkában, melynek során segített kigyomlálni a stílus és vesszőhibákat a kéziratban.

Végül az utolsó köszönet **Osztovits János** barátomat illeti, aki példát mutatott rendíthetetlen kitartásból, emberi méltóságból és szeretetből akkor is, amikor a dolgok rosszra fordultak. A sok kudarc, ami ezen munka során ért, szinte biztosan eltántorított volna a céltől, ha az Ő példája nem lebegett volna előttem. Idén lenne 35 éves.