

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

Doktori tézisek

**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. 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 docens

Budapest  
2015

# Bevezetés

Az artériás baroreflex a rövidtávú vérnyomás-szabályozás központi eleme. A reflex működése nagyban függ a baroreceptor érterületek (sinus caroticus és arcus aortae) elaszticitásától. Amennyiben a baroreceptor erek vesztenek rugalmasságukból, úgy a baroreflex bemeneti jelét képező vérnyomás-indukált érfal-tágulat csökken, ezáltal a reflex hatékonysága elmarad az optimálistól.

Ismert, hogy mind a baroreflex-funkció, mind pedig az artériás elaszticitás csökkenése önálló kardiovaszkuláris rizikótényezők.

A saját és nemzetközi publikációk adatai alapján elmondható, hogy mind a baroreflex-működés, mind pedig a baroreceptor érterületek elaszticitása nagy intra és inter-individuális varianciát mutat. Ezen variancia hátterében élettani folyamatok (egészséges öregedés, bioritmus, nem) és a kórélettani hatások mellett máig még nem azonosított tényezők is szerepet játszanak. Az utóbbi évtizedekben merült fel a gondolat, hogy ezen – még nem ismert – variancia komponensek sorában fontos szerepe lehet a genetikai meghatározottságnak.

Köztudott, hogy a nyugat-európai országokkal összehasonlítva, hazánkban jóval magasabb a kardio- és cerebrovaszkuláris megbetegedések és halálózások aránya. [1] Vajon ezen statisztikák hátterében csupán a környezeti hatások tehetők felelőssé (a lakosság gyengébb egészségtudatossága, alacsonyabb jövedelem, rossz minőségű és összetételű táplálékok stb.), vagy pedig hazánkra jellemző egy olyan génállomány, amely predesztinálja a szív-érrendszeri kórfolyamatok kialakulását?

# Célkitűzések

Kutatásunk során célul tűztük ki, hogy klasszikus ikervizsgálatok segítségével megbecsüljük a genetikai hatások mértékét a *baroreflex-funkcióra* és az *a. carotis communis (ACC) elaszticitására*. Továbbá célunk volt, hogy az ikervizsgálatok által a környezeti befolyás mértékét is számszerűsítsük. Hiszen minél erősebb a környezet hatása az adott fenotípus alakításában, annál hatékonyabban lehet preventíven fellépni a genetikusan kódolt, életkorral járó baroreflex-működés beszűküléssel és a csökkenő artériás érfalrugalmassággal szemben.

Annak érdekében, hogy a genetikai és környezeti tényezők relatív hatásereőségét számszerűsíthessük, munkatársaimmal három módszerből ötvözött vizsgálatssorozatot terveztünk. Elsőként meghatároztuk a résztvevő ikerpárok baroreflex funkcióját leíró baroreflex-érzékenység (BRS) mutatóit. Másodszor számszerűsítettük az ACC érfalrugalmasságát leíró paramétereit. Harmadik lépésként klasszikus ikerstatisztikai számítások segítségével becsültük meg, hogy a genetikai és környezeti hatások milyen mértékben befolyásolják a fenotípus variációját és ikertestvérek közötti kovariációját.

*Összefoglalva, kutatásunk célja az volt, hogy meghatározzuk a genetikai és környezeti tényezők baroreflex-működésre és ACC elaszticitásra kifejtett relatív hatásereőségének mértékét egészséges, magyar ikerpárok körében.*

# Módszerek

## A vizsgálatban résztvevő alanyok

Vizsgálatunkba 2008. és 2010. között 100, magukat egészségesnek valló magyar ikerpárt vontunk be. A résztvevőket az akkor még alakulóban lévő magyar ikerregiszterből, ikertalálkozók során és média hirdetések útján toboroztuk. [2] A résztvevő párok 63%-a egy-, 37%-a kétpetéjű ikerpár volt. A résztvevő nők aránya a monozigóta (MZ) párok körében 73%, míg a dizigóta (DZ) párok esetében 70% volt. Vizsgálatunkba kizárólag azonos nemű ikertestvéreket vontuk be. Felmérésünk során nem kerültek beválasztásra a várandós kismamák, cukorbeteg, valamint a miokardiális infarktust elszenvedettek. Beválasztáskor az akut lázas állapot és napi 2 egység/nap feletti alkoholfogyasztás szintén kizárási kritériumként szerepelt.

## Baroreflex-érzékenység meghatározása

A BRS-t a vérnyomás és a szívfrekvencia közti kapcsolat alapján határoztuk meg. A BRS megmutatja, hogy 1 Hgmm vérnyomásváltozás hány, ms-ban mért szív ciklus-hossz változást okoz. A 10 perces vizsgálatok alatt egyidejűleg EKG-t és beat-to-beat vérnyomásjelet regisztráltunk. A felvételek alatt metronóm segítségével 4 másodperc/ciklus (0,25 Hz) légzésvezénylést alkalmaztunk. A szív ciklus-hosszt az EKG alapján a szomszédos R hullámok távolságából (RRi) számítottuk. A baroreflex bemenetét képező vérnyomást a szív ciklusonként meghatározott szisztolés nyomásértékekkel (SBP) jellemeztük. A 10 perces RRi és SBP időfüggvények alapján számítottuk a BRS idő- és frekvenciatartománybeli mutatóit. Légzésvezénylésre azért volt szükség, hogy a *respiratorikus szinusz aritmia* során kialakult egyidejű SBP és RRi változásokat elkülöníthessük a baroreflex-működésből adódó szinkron vérnyomásváltozás-szívfrekvencia kapcsoltságtól.

### **Időtartománybeli, szekvenciális BRS mutatók (Seq+ és Seq-)**

Időtartományban azonosítottuk az egyidejű, legalább 3 szív cikluson át tartó, azonos irányba változó SBP-RRi szekvenciákat. Azon szekvenciák esetében, ahol az SBP-RRi értékek által kirajzolt pontokra illesztett regressziós trendvonal regressziós együtthatója ( $r$ ) meghaladta az irodalomban definiált 0,85-ös határértéket, ott számszerűsítettük a trendvonal meredekségét, amely a lokális BRS számértékét adta. Ahol a trendvonal meredeksége pozitív volt, ott emelkedő SBP-RRi szekvenciát (Seq+), ahol a regressziós egyenes negatív trendet mutatott, ott csökkenő szekvenciát (Seq-) azonosíthattunk. A 10 perces vizsgálat során az emelkedő és csökkenő szekvenciák számtani átlagai adták a vizsgált alanyra jellemző átlagos Seq+ és Seq- értékeket.

### **Frekvenciatartománybeli, spektrális mutatók ( $\alpha$ LF és LFGain)**

A 10 perces vizsgálatokból nyert RRi és a SBP időfüggvényeket 4 Hz-es interpolációval szinuszoid hullámfüggvényekké alakítottuk. Az interpolált hullámokat *fast-Fourier transzformációval*, *Welch-féle periodogram* formájában – teljesítménysűrűség spektrumként – ábráztuk. A teljesítménysűrűség spektrumon 3 főbb frekvenciatartományt különíthetünk el. A nagyon alacsony frekvenciás sáv (very low frequency~VLF) 0,04 Hz alatt, az alacsony frekvenciás sáv (low frequency~LF) 0,04-0,15 Hz között helyezkedik el. A magas frekvenciás (high frequency~HF), más néven *respiratorikus frekvenciatartomány* 0,15-0,4 Hz között definiálhatjuk. A HF sávban 0,25 Hz környékén mind a SBP, mind pedig az RRi spektrumban jól körvonalazható spektrális csúcsokat a respiratorikus szinusz aritmia okozza. A SBP-RRi kapcsoltságot tehát a légzési mintázattól viszonylag függetlenül az LF sávban határoztuk meg. Az  $\alpha$ LF paraméter az RRi és a SBP spektrum modulusok négyzetgyökös hányadosát számolja az LF sávban akkor, amikor a két spektrum közti kereszt-spektrum-koherencia meghaladja az irodalom által megadott 0,5-ös határértéket. Az LFGain paraméter a két spektrum közötti átviteli függvényértékek átlagát számszerűsíti az alacsony frekvenciás sávban.

## Az ACC elaszticitásának meghatározása

Az artériában uralkodó intraluminaris nyomásból fakadó radiális irányú erőhatásokkal az érfalban eredő tangenciális irányú ellenerők tartanak egyensúlyt. A nyomás és az érfalban eredő tangenciális falfeszülés közötti összefüggést a *Laplace-Frank* törvény írja le. A nyomás hatására az érátmérő radiális irányba megnő, ami csak úgy jöhet létre, ha az érfal anyaga tangenciális irányban megnyúlik. Ezt a relatív megnyúlást nevezik *tangenciális strain*-nek. A megnyúlás során az érfalvastagsággal normalizált tangenciális ellenerő (falfeszülés, angolul: *stress*) keletkezik. A stress-strain összefüggést ábrázolva egy nemlineáris grafikont kapunk, amely a strain irányába mutat konvexitást. A görbe meredeksége (stress/strain) lefutása során állandóan változik és a magasabb strain irányába fokozódik. A görbe meredeksége egy ponton megfelel az adott ponton mért *elasztikus modulussal*. Mivel az elasztikus modulus a magasabb strain tartományok felé fokozódik, így azt *inkrementális elasztikus modulusnak* (*Einc*) nevezzük. Minél nagyobb falfeszülés támad egységnyi megnyúlásra, az *Einc* annál magasabb értéket vesz fel. Az *Einc* tehát az érfal stiffness mérőszáma.

Mivel *in-vivo* az érfal relatív megnyúlása és a falban eredő stress nehezen számszerűsíthető, ezért a strain-t az érátmérő (relatív)megváltozásával, míg a stress-t az éren belüli nyomásváltozással szoktuk jellemezni. Az egységnyi vérnyomásváltozás hatására létrejövő abszolút érátmérő-változást *compliance*-nek, míg a relatív (nyugalmi érátmérővel normalizált) átmérőváltozást *disztenzibilitásnak* nevezzük. Az elasztikus modulussal szemben a compliance (compliance-koefficiens~CC) és a disztenzibilitás (disztenzibilitási-koefficiens~DC) az ér elaszticitásának mérőszámai. Minél nagyobb átmérőváltozás jön létre egységnyi nyomásváltozás hatására – nagyobb a CC és a DC – annál rugalmasabb érről beszélünk. A CC és a DC érgeometriától függő paraméterek, azonban az abszolút és a relatív átmérőváltozás a fiziológiás vérnyomás-tartományban nem mutat lineáris összefüggést. Ezt a nonlinearitást hivatott kiküszöbölni a logaritmosus *stiffness index*  $\beta$  paraméter.

Ahhoz, hogy az érfal elaszticitását és stiffnessét jellemző mérőszámokat

meghatározhatjuk, a szív ciklus során számszerűsíteniük kell az érgeometriát leíró paramétereket (sugár, átmérő, falvastagság) és azok időbeni megváltozását. Az érgeometria vizsgálatára hazánkban egyedülálló rádiófrekvenciás, ultrahangos falmozgáskövető berendezést alkalmaztunk (Art.Lab Esaote, Hollandia). A készülék képes 23  $\mu\text{m}$ -es pontossággal meghatározni a geometriai paramétereket, valamint azokat a szív ciklus során 1,7  $\mu\text{m}/\text{frame}$  ütemben követni. Az artériás vérnyomás változását felületes ereken (pl. az ACC felett), non-invazív módon, applanációs tonometria segítségével határoztuk meg (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Ausztrália).

A tonométer egy nyomásmérő toll, amely az érben uralkodó nyomáspulzációt alakítja át elektromos jellé. Az érgeometria és a nyomásviszonyok ismeretében számítható a CC, DC, az Einc és a stiffness  $\beta$ .

## **Klasszikus ikervizsgálatok módszertana**

Az ikervizsgálatok ideális feltételeket teremtenek arra, hogy a kérdéses fenotípus háttérében megbecsüljük a genetikai hatások mértékét. Mindamellet, hogy átfogó családfa-elemzések és nem ikertestvérek vizsgálata is nyújthat értékes információt a genetikai determináció és a környezeti befolyás mértékéről, az ikervizsgálatok segítségével megbízhatóbban különíthetők el a genetikai, a közös, és az egyéni környezeti hatások. Ismert, hogy az ikertestvérek génállománya egypetéjű ikrek esetében azonos, kétpetejű ikrek esetében átlagosan 50%-ban egyezik. Ezen felül megegyezik az ikrek életkora, továbbá intra- és extrauterin fejlődésük során azonos (közös) környezeti hatások érik őket. A fentiek alapján az ikrek ideális alanyai egy olyan vizsgálatnak, amely ezen tényezők hatásait vizsgálja a fenotípus varianciája szempontjából. A variancia és az ikertestvérek közötti kovariancia *strukturált egyenletrendszerek* segítségével (structured equation modeling~SEM) összetevőire bontható fel.

### **A SEM modellünk az alábbi megállapításokon nyugszik:**

- Ideális esetben a résztvevő ikerpárok első- és másodszületett tagjainak varianciája megegyezik. Az extrém egyéni környezeti hatások, vagy a vizsgálat során elkövetett mérési, adatkezelési hibák miatt ez a feltétel

torzulhat. Ez a variancia a kérdéses fenotípus (BRS vagy ACC elaszticitás) varianciája, amelyet dolgozatomban P-vel (phenotypus) jelölök. A fenotípus varianciája függést mutat az életkorral és a nemmel. Ezért minden fenotípusos változó vizsgálatakor az életkor és a nem hatásait kikorrigáltuk.

- Az ikerpáron belüli (ikertestvérek közötti) fenotípusos hasonlóságot az ikertestvérek varianciái közötti átfedéssel (kovariancia) számszerűsíthetjük. Az A és B ikrek szórásértékekkel normalizált kovarianciája a testvérek közötti korreláció ( $r_{MZ} - MZ$  ikrek közötti,  $r_{DZ} - DZ$  ikrek közötti korreláció).
- Testvérek között erős korrelációt mérünk, ha egyrészt a genetikai hatás (a genom közös része) erős, vagy másrészt a közös környezeti tényezők azonos mértékben befolyásolják a testvérek fejlődését.
- A testvérek közötti korreláció akkor alacsony, ha ez egyéni környezeti tényezők erősen befolyásolják a fenotípust, illetve a génhatások és a közös környezeti hatások relatíve gyengék.
- A variancia és a kovariancia SEM segítségével felbontható 3 fő komponensre; (i) *additív genetikai hatásokra* (additív~A), (ii) *közös környezeti hatásokra* (common~C) és (iii) *egyéni környezeti hatásokra* (unique~E). Mivel az MZ ikrek génállománya 100%-ban egyezik, valamint a DZ ikrek genetikailag átlagosan 50%-ban mutatnak egyezést, így az additív genetikai komponens MZ ikertestvérek közötti korrelációja: 1 (100%), DZ ikrek között: 0,5 (50%). A közös környezeti hatások korrelációja ikerpárokon belül, zigozitástól függetlenül: 1.
- Az egyéni környezeti hatások nem mutatnak ikertestvérek között korrelációt, mivel ezen hatások az egyének fenotípusát külön-külön befolyásolják.

Összefoglalva: az ikertestvérek közötti fenotípusos különbség (a variancia azon része, amely nem mutat kovarianciát a testvér varianciájával) szár-



mazhat egyrészt az egyéni környezeti hatásokból, másrészt – főként DZ ikrek esetében – az eltérő genetikai befolyástól.

Strukturált modellünk az alábbi egyenletekből áll össze:

Az ikrek fenotípusát A, C és E látens változók hatásai (a, c és e) determinálják:

$$P = a^2 + c^2 + e^2$$

Az ikrek közötti korreláció MZ és DZ ikrekre külön-külön felírva:

$$rMZ = 1 \times a^2 + c^2$$

$$rDZ = 0,5 \times a^2 + c^2$$

Az egyenletek átrendezve, megoldható formában:

$$a^2 = 2 \times (rMZ - rDZ)$$

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

$$e^2 = P - rMZ$$

A fent részletezett strukturált modellt 1000×-es *bootstrap* újramintavételezéssel, *maximum valószínűségi becslés* (maximum-likelihood estimation~MLE) segítségével illesztettük a mérési adatokra.

Az MZ és DZ ikrek fenotípusát jellemző paraméterek átlagát, annak szórádását, az ikertestvérek közti korrelációkat, valamint a korreláció strukturált felbontását és illesztését minden esetben az MLE módszerrel végeztük el.

Az 1000× illesztett variancia és varianciakomponensek (A, C és E)  $\chi^2$  elosztást mutatnak, így a valós adatok varianciájával és kovarianciájával  $\chi^2$  próbával hasonlíthatók össze. Amennyiben az MLE által a valós adatokra adott legjobb valószínűségű becslés az alkalmazott  $\chi^2$  próbával szignifikáns eltérést eredményez, úgy a kérdéses modelltől nem vonhatunk le következtetéseket. Csak akkor fogadható el a modell, amennyiben az illeszkedés-vizsgálat nem eredményez szignifikáns eltérést.

Miután meghatároztuk az ikreket leíró demográfiai paramétereket, meghatároztuk az ikertestvéreken belüli korrelációkat, valamint ezen korrelációkat felbontottuk A, C és E komponenseire és további, részleges modelleket definiáltunk. A részleges modellek a SEM modellezés során a teljes ACE modellhez képest kevesebb beviteli egyenletet tartalmaznak. Az AE részleges modellből a közös környezetet leíró egyenletet (C) hagytuk ki, míg a CE részmodellben a genetikai hatás befolyását leíró (A) összefüggést hanyagoltuk el. Vizsgáltuk annak a lehetőségét, hogy ezen részleges modellek milyen mértékben adnak elfogadható becslést a teljes ACE modellhez képest. Amennyiben az ACE modellhez viszonyítva a kérdéses részmodell jó becslést ad a valóságra, akkor a legjobb és leggazdaságosabb modellként a részmodell választható az adatok publikációja céljából. Amennyiben nem lehet egyértelműen kiválasztani, hogy melyik részmodell alkalmazható leginkább, úgy a konvenciók szerint a teljes ACE modellt kell választanunk.

# Eredmények

## Demográfiai adatok

A résztvevő 100 ikerpár demográfiai elemzésének eredményeit az 1. táblázat tartalmazza. A vizsgált párok közül az MZ és a DZ párok aránya ~6/4 volt. A résztvevők ~70%-a volt nő. Az MZ ikrek átlagosan ~10 évvel voltak idősebbek DZ társaiknál. Ez az életkorbeli különbség nyomon követhető volt mind a perifériás (brachialis), mind a centrális (carotis) vérnyomásértékek alakulásában.

		MZ (63 pár)		DZ (37 pár)		P
		átlag	SD	átlag	SD	
<b>nők</b>	[%]	73	-	70	-	0,77
<b>életkor</b>	[év]	48	15,0	37	13,7	<0,001
<b>BMI</b>	$\left[\frac{kg}{m^2}\right]$	26	5,0	25	5,8	0,38
<b>haskőrfogat</b>	[cm]	88	14,5	88	15,5	0,90
<b>szívfrekvencia</b>	[1/perc]	70	11,9	71	8,2	0,51
<i>Brachialis 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
<i>Carotis 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

**1. táblázat.** MZ és DZ ikrek cluster-korrigált demográfiai paraméterei. Statisztika: MLE hipotézis teszt

## A fenotípust jellemző adatok

A vizsgált fenotípusos változók értékeit (BRS és carotis elaszticitás) a 2. táblázat tartalmazza. Életkorból fakadó különbségeket találtunk MZ és DZ ikrek között mind a BRS, mind az ACC elaszticitás/stiffness paramétereit illetően. Az MZ ikrek esetében a BRS mutatók átlagosan ~3 ms/Hgmm-el maradtak el a DZ ikreknél mért értékektől. [3] Az ACC elaszticitás paraméterei (CC és DC) alacsonyabb, míg a stiffness mutatók (Einc és stiffness  $\beta$ ) magasabb értékeket mutattak az egypetéjű ikrek esetében. Annak ellenére, hogy az MZ ikrek BRS és ACC elaszticitás/stiffness paramétereiben kimutatható volt az életkorral járó, kóros irányú funkcióbeszűkülés, a kapott értékek így is az egészségesnek mondott normál tartományba estek. [4]

		MZ		DZ		p
		átlag	SD	átlag	SD	
<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
$\alpha$ <b>LF</b>	$\left[ \frac{ms}{Hgmm} \right]$	8,2	7,4	11,8	8,6	0,02
<b>LFgain</b>	$\left[ \frac{ms}{Hgmm} \right]$	6,6	5,6	8,1	5,3	0,02
<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

**2. táblázat.** A résztvevő ikrek fenotípusát leíró adatok. Statisztika: cluster-korrigált MLE hipotézis teszt

## Ikertestvérek közötti korrelációk eredményei

A fenotípusos jellemzők ikertestvérek közötti korrelációit és azok 95%-os megbízhatósági tartományát a 3. táblázat foglalja össze. A vizsgált változók korrelációi kivétel nélkül jó illeszkedést mutattak a valósággal. A jó illeszkedés az alapján mondható ki, hogy a p oszlopban feltüntetett  $\chi^2$  teszt p-értékei nem mutattak statisztikai szignifikanciát. Az MZ és DZ korrelációk a BRS mutatók esetében közel azonosak voltak. Ez a jelenség – feltételezhetően – az rMZ-hez mérten felerősödött rDZ értékeknek köszönhető. Az rDZ korrelációk felerősödése a közös környezet befolyását vetíti előre. [3] Az ACC elaszticitás/stiffness fenotípus esetében az rMZ értékek jóval meghaladták a DZ ikrek között mért korrelációkat. Az rMZ minden esetben legalább kétszerese volt az rDZ adatoknak. Ez a korrelációs arány az additív genetikai hatások dominanciáját sejtetik. [4]

	<b>rMZ</b>	95% CI	<b>rDZ</b>	95% CI	<b>p</b>
<b>Seq+</b>	<b>0,350</b>	0,071 - 0,589	<b>0,294</b>	-0,013 - 0,582	0,939
<b>Seq-</b>	<b>0,301</b>	0,115 - 0,491	<b>0,284</b>	-0,432 - 0,664	0,524
<b><math>\alpha</math>LF</b>	<b>0,440</b>	0,184 - 0,663	<b>-0,085</b>	-0,341 - 0,280	0,230
<b>LFgain</b>	<b>0,350</b>	0,071 - 0,589	<b>0,294</b>	-0,013 - 0,582	0,939
<b>CC</b>	<b>0,601</b>	0,388 - 0,750	<b>0,368</b>	0,124 - 0,594	0,856
<b>DC</b>	<b>0,635</b>	0,450 - 0,768	<b>0,328</b>	-0,008 - 0,596	0,455
<b>Stiff <math>\beta</math></b>	<b>0,580</b>	0,292 - 0,772	<b>0,190</b>	-0,166 - 0,527	0,206
<b>Einc</b>	<b>0,635</b>	0,472 - 0,768	<b>0,105</b>	-0,319 - 0,531	0,272

**3. táblázat.** *Ikertestvérek közötti korrelációk. rMZ és rDZ egy-, illetve kétpe-téjű ikrek közötti korrelációk; Stiff $\beta$ : stiffness index  $\beta$ ; CI: konfidencia intervallum; p: modell illeszkedés  $\chi^2$  teszt szignifikancia-szintje. Statisztika: életkorra és nemre korrigált MLE bivariáns korreláció*

## A teljes és részleges ACE modellek eredményei

A BRS és az ACC stiffness mutatók ACE modelljeinek eredményeit a 4. táblázat foglalja össze. Megjegyzendő, hogy a táblázatban csak a véglegesen elfogadott modellek szerepelnek. A táblázat első három oszlopa a teljes ACE és a két részleges (AE és CE) modell illeszkedését leíró adatokat tartalmazza. Az első oszlopban (p) szereplő  $\chi^2$  p érték megmutatja, hogy a 3. táblázatban szereplő korrelációs modellhez képest milyen módon illeszkedik a teljes ACE és a kérdéses AE, illetve CE részmodell. Mivel a teljes és a részleges modellek a korrelációt bontják fel részekre, így elengedhetetlen, hogy mind az ACE, mind pedig a részmodellek jól illeszkedjenek a korrelációs modellhez. Amennyiben az első oszlop p értéke nem szignifikáns, úgy a modell jól illeszkedik a korrelációs modellre, tehát alkalmazható; ellenkező esetben a kérdéses modell elvetendő. A harmadik oszlopban szereplő illeszkedés-vizsgálat p értéke arról tájékoztat, hogy a teljes ACE modellhez viszonyítva milyen illeszkedést mutat a két részmodell (AE, CE). Amennyiben ez az illeszkedés szignifikánsan rosszabb eredményt ad ( $p < 0,05$ ), úgy a kérdéses részmodell nem illeszkedik jól a teljes modellre, tehát elvethető. Abban az esetben, ha az egyik részmodell kizárható, úgy a végleges modellt az *Akaike-féle információs kritérium* alapján (második oszlop–AIC) választhatjuk ki. Minél kisebb az AIC érték, a modell annál robosztusabb (kevesebb beviteli paraméterrel is megfelelően jó illeszkedést ad). Amennyiben nem zárható ki egyik részmodell sem, úgy a – konvenciók szerint – teljes ACE modell választandó végleges modellként.

## A baroreflex indexek ACE modelljei

A BRS eredmények alapján nem tudtunk egyedülálló részmodellt definiálni, így minden esetben a teljes ACE modellt választottuk. A Seq+ esetében a közös környezeti tényezők (C) 32%-ban, az egyéni környezeti tényezők (E) 68%-ban determinálták a varianciát. A Seq- esetében a genetikai meghatározottság (A) 39% volt, míg az egyéni környezet 61%-os befolyást gyakorolt a változóra. A Seq- varianciájára a modell átlagosan 0 közös környezeti hatást becsült, azonban megjegyzendő, hogy a C-hez tartozó konfidencia-

intervallum nagy átfedést mutat az additív genetikai hatások megbízhatósági tartományával. A spektrális indexek közül az  $\alpha$ LF esetében a genetikai meghatározottság 35% volt, az egyéni környezet 65%-ban befolyásolta a varianciáját. Az  $\alpha$ LF-re kifejtett közös környezeti (C) hatás ugyan része volt a modellnek, azonban a vizsgált ikermintában ezen befolyás mértéke nem volt kimutatható. Az LFGain modell esetében A, C és E komponens is kimutatható volt. Adataink alapján az LFGain 22%-ban genetikai, 2%-ban közös környezeti és 76%-ban egyéni környezeti tényezők együttes hatására alakult ki.

### **A carotis elaszticitás/stiffness ACE modelljei**

A compliance kivételével minden egyéb biomechanikai mutatónál az AE részmodell mutatkozott a legrobosztusabbnak. A compliancénél – a BRS indexekhez hasonlóan – nem tudtunk bizonyossággal részmodellt definiálni, így a teljes ACE modellt alkalmaztuk. A CC esetében a genetikai meghatározottság 47% volt, míg modellünk a közös környezetnek 14%-os, az egyéni környezetnek 40%-os hatáserősséget tulajdonított. A DC, a stiffness  $\beta$  és az Einc esetében az additív genetikai hatások rendre: 64%, 58% és 62%-nak adódtak. A három paramétert illetően modellünk nem tudott közös környezeti hatást megkülönböztetni, így az egyéni környezet befolyása a fenti paraméterekre rendre: 36%, 42% és 38%-nak mutatkozott.

Modell	p	AIC	$p_{\chi^2}$	A	95% CI	C	95% CI	E	95% CI	
<b>Seq+</b>	ACE	0,595	1007,972	-	<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>	ACE	0,458	1037,088	-	<b>0,39</b>	0,00 - 0,72	<b>0,00</b>	0,00 - 0,49	<b>0,61</b>	0,36 - 0,79
$\alpha$ LF	ACE	0,096	480,216	-	<b>0,35</b>	0,07 - 0,62	<b>0,00</b>	0,00 - 0,00	<b>0,65</b>	0,38 - 0,92
<b>Lfgain</b>	ACE	0,993	1125,696	-	<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>CC</b>	ACE	0,856	-834,258	-	<b>0,47</b>	0,00 - 0,73	<b>0,14</b>	0,00 - 0,53	<b>0,40</b>	0,25 - 0,60
<b>DC</b>	AE	0,537	542,807	0,950	<b>0,64</b>	0,47 - 0,77	-	-	<b>0,36</b>	0,23 - 0,53
<b>Stiff<math>\beta</math></b>	AE	0,253	51,591	1,000	<b>0,58</b>	0,30 - 0,77	-	-	<b>0,42</b>	0,23 - 0,69
<b>Einc</b>	AE	0,251	157,233	1,000	<b>0,62</b>	0,46 - 0,77	-	-	<b>0,38</b>	0,23 - 0,54

**4. táblázat.** Életkorra és nemre korrigált fenotípusos változók ACE modelljei. p: modell-illeszkedés próba p értéke; AIC: Akaike-féle információs kritérium;  $p_{\chi^2}$ : a részleges modellek illeszkedése a teljes ACE modellre; A: additív genetikai hatásérősség; C: közös környezet hatásérőssége; E: az egyéni környezet hatásérőssége; CI: konfidencia intervallum



## Következtetések

100, egészséges magyar ikerpár körében végzett non-invazív vizsgálatokkal határoztuk meg, hogy a genetikai és környezeti hatások milyen mértékben vesznek részt a baroreflex-érzékenység és a reflexfunkciót nagy mértékben meghatározó a. carotis communis elaszticitásának kialakításában.

Az életkorra és nemre korrigált, ikertestvérek közötti korreláció a BRS paramétereket illetően közel azonos volt. Ugyan az MZ ikrek közötti korreláció mértéke meghaladta a DZ ikrek közötti értékeket, a két csoport lényegi korrelációs különbséget nem mutatott. Ebből arra következtethetünk, hogy a közös környezeti hatások mértéke felerősödött a genetikai hatásokhoz képest. Ezen közös környezeti hatás-felerősödést a kis esetszám miatt nem sikerült ACE modellekkel igazolni. Az ikertestvérek közötti hasonlóság az A és C hatások eredménye. A 4. táblázatból kiolvasható, hogy a BRS indexeket illetően az A és a C hatások középértékei ugyan eltérnek egymástól, de a megbízhatósági tartományuk jelentős átfedést mutat.

*Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy az artériás baroreflexet túlnyomó részben környezeti hatások, kisebb mértékben genetikai tényezők alakítják.*

Adataink alapján az MZ ikrek ACC elaszticitást jellemző mutatói kb. kétszeresei voltak a DZ ikrek közti korrelációnak. A stiffness paraméterek esetében az rMZ több, mint kétszer nagyobb értéket vett fel az rDZ-hez képest. Ezen adatok arra engednek következtetni, hogy a fenotípus alakításában az additív és episztatikus génhatásoknak központi szerepe lehet. A korrelációs vizsgálatokból levont következtetéseket az ACE modellezés eredményei megerősítették. A 4. táblázatban szereplő legtöbb modellben a genetikai hatások összességében 60%-ban, míg az egyéni környezeti hatások megközelítően 40%-ban határozták meg az elaszticitás és stiffness mutatóinak alakulását.

*Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy az ACC elaszticitás/stiffness közepes mértékben öröklődő jellegzetesség, amelyre a környezeti tényezők csak enyhébb hatást fejtenek ki.*

# Irodalomjegyzék

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

# Saját publikációk jegyzéke

## A disszertáció témájával kapcsolódó publikációk

1. Horváth T, Osztoivits 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. Osztoivits 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, Osztoivits 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:-)**

## 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, Nisticó L, Fagnani

- C, Karlinger K, Horváth T, Molnár AÁ, 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, Lazar 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 A, 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 A, 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. Osztoivits 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. Osztoivits 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 cardiovascular regulation in exfoliation syndrome. *J Glaucoma*, 17: 133–138.