AZ ARTÉRIÁS PULZUSHULLÁM NON-INVAZÍV OSZCILLOMETRIÁS VIZSGÁLATA GYERMEKEKBEN ÉS SERDÜLŐKBEN

PhD tézis

Dr. Hidvégi Erzsébet Valéria

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szívgyógyászati Klinika
Pécs

2013.

AZ ARTÉRIÁS PULZUSHULLÁM NON-INVAZÍV OSZCILLOMETRIÁS VIZSGÁLATA GYERMEKEKBEN ÉS SERDÜLŐKBEN

PhD tézis

Dr. Hidvégi Erzsébet Valéria

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA Doktora

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Koller Ákos, az MTA Doktora

Témavezetők: Dr. Cziráki Attila, PhD

Dr. Illyés Miklós, PhD

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Szívgyógyászati Klinika
Pécs

2013.

1. BEVEZETÉS

Az artériás érfali funkció non-invazív vizsgálatát egyre szélesebb körben alkalmazzák a felnőtt populációban az egyéni szív- érrendszeri betegségekre vonatkozó kockázatbecslés folyamatában, valamint a célszerv károsodások felmérésében. Egyre emelkedik azon közlemények száma, melyek igazolják az artériás érfali funkció károsodását különböző gyermekkori kórképekben is. Sajnos, napjainkig kevés tanulmányban kisszámú egészséges gyermek- és serdülőkorú egyénről közöltek artériás érfali funkciós referencia értékeket, mert az eddig rendelkezésre álló non-invazív vizsgáló módszerek csak korlátozottan alkalmazhatók a gyermekpopulációban. Vizsgálatunk célja az artériás érfali funkció referencia értékeinek meghatározása nagylétszámú egészséges, életkori eloszlás tekintetében jól kiegyensúlyozott populációban egy újonnan kifejlesztett, non-invazív, oklúzív-oszcillometriás elven működő, invazív módon is validált műszerrel (Arteriográf®, TensioMed Kft., Budapest), mely kis mérete miatt hordozható, könnyen kezelhető, a mérési folyamat teljesen automatizált, így felhasználó-független, a mérés gyors és fájdalmatlan. Ezek a tulajdonságok teszik lehetővé a mérések kivitelezését még kisgyermekek esetében is (<6 év), és teszik alkalmassá az eszközt a mindennapi klinikai gyakorlatban való használatra is.

2. CÉLKITŰZÉSEK

a./ Az aorta pulzushullámterjedési sebesség (aortic pulse wave velocity; PWV_{ao}) referencia értékeinek meghatározása egészséges, normális testsúlyú és normális vérnyomású 3-18 éves populációban, az életkorral összefüggő változások élettani okainak elemzése.

b./ Az aorta augmentációs index (aortic augmentation index; Aix_{ao}), valamint az azzal egyidőben mért szisztolés pulzushullám visszatérési idő (return time, RT) referencia értékeinek meghatározása a vizsgált populációban, bizonyítani a testmagasság meghatározó szerepét az Aix_{ao} életkorral összefüggő változásaiban.

c./ Meghatározni ugyanezen populáció centrális szisztolés vérnyomásának (aortic systolic blood pressure; SBP_{ao}) referencia értékeit, összehasonlítani azt a szimultán mért perifériás szisztolés vérnyomás (brachial systolic blood pressure; SBP_{brach}) értékeivel, elemezni az életkorral összefüggő változások hátterét.

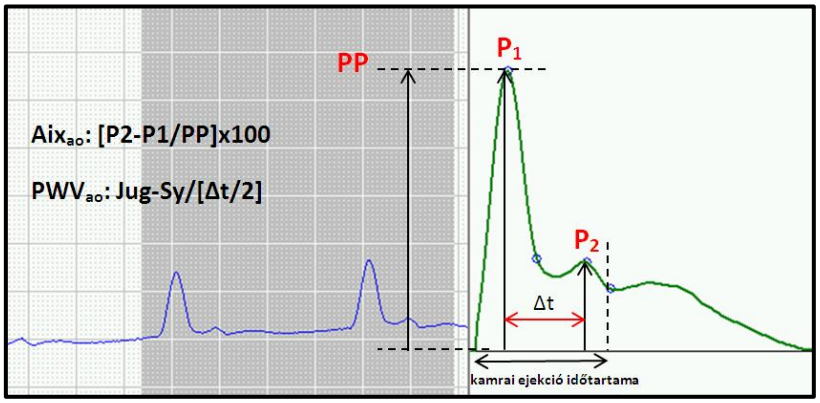
d./ Fiatalkori magasvérnyomás betegségben (juvenile essential hypertension, JEH) szenvedő gyermekek és serdülők centrális és perifériás szisztolés vérnyomásának összehasonlító vizsgálata egészséges egyénekével.

3. VIZSGÁLT EGYÉNEK, BETEGEK ÉS MÓDSZER

A vizsgálatba 3.374 egészséges egyént (1.802 fiú, 1.572 lány, életkor: 3-18 év) vontunk be, akik semmiféle orvosi kezelés alatt nem álltak, nem szedtek gyógyszert. Testtömeg indexük, szisztolés és diasztolés vérnyomás értékük - az alkalmazott idevágó módszertani ajánlások szerint - a korra- és nemre vonatkoztatott 3 és 97 percentilis érték között volt. A mérések magyarországi óvodákban, általános-, és középiskolákban történtek.

A fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegek csoportjában 217 (173 fiú, kor: 15,1±2,2 év, hossz: 174,4±12,8 cm, súly: 83,1±20,4 kg; 44 lány, kor: 14,3±2,7 év, hossz: 163,3±13,3 cm, súly: 81,6±20,8 kg) páciens, valamint a korban és nemben hozzájuk rendelt 217 egészséges kontrollként szolgáló egyén (173 fiú, 15,1±2,2 év, hossz: 169,4±13,8 cm, súly: 57,9±13,4 kg; 44 lány, kor: 14,3±2,7 év, hossz: 160,3±12,4 cm, súly: 52,2±13,8 kg) adatai szerepelnek.

Az artériás funkciós paraméterek mérése Arteriográffal történt. A mérési folyamat gyakorlatilag nem különbözik egy standard digitális vérnyomásméréstől. A módszer a következő élettani jelenségen alapul: a bal kamrai ejekció eredményeként az aorta ascendensben kialakuló elsődleges szisztolés pulzusnyomás hullám (P_1) végighaladva az aortán elsősorban az aorta bifurcatio magasságából visszaverődve másodlagos, vagy visszavert hullám (P_2) formájában még a szisztole ideje alatt megjelenik az aorta gyökben, s "rárakódik", augmentálódik az elsődleges, vagy primer hullámra (1. ábra). Ha a brachialis artériát oklúdáljuk az aktuális szisztolés vérnyomás értékét 35-40 Hgmm-rel meghaladó mandzsetta nyomással, akkor a fentebb említett két pulzusnyomás hullám csúcspont (P_1, P_2) könnyen detektálható, megkülönböztethető és regisztrálható. A két csúcs megjelenése között eltelt idő (Δt) azonos a pulzusnyomás hullámnak az aorta gyöktől az aorta bifurcatióig, illetve az aorta bifurcatiótól az aorta gyökig történő "utazásának" idejével. A jugulum és az os pubis felső széle közötti távolságot megmérve (jugulum-symphysis távolság [Jug-Sy]) – mely távolság nagyon jó korrelációt mutat a valódi aorta hosszal -, majd elosztva a fenti időtartam felével, az aorta pulzushullámterjedési sebesség kiszámítható: PWV_{ao}= Jug-Sy/[Δt/2]. Az aorta augmentációs index (Aix_{ao}) a [P2-P1/PP]x100 képlet alapján kalkulálható. Az aortás pulzusnyomás (PP) a legnagyobb pulzushullám amplitúdójával egyező, a centrális szisztolés nyomás (SBP_{ao}) az artériás középnyomás és az aortás pulzusnyomás együttes értéke.



1. ábra

Arteriográf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbe. P_1; primer hullám amplitúdója, P_2; szekunder hullám amplitúdója, PP; pulzusnyomás, Aix_{ao}; aorta augmentációs index, PWV_{ao}; aorta pulzushullámterjedési sebesség, Jug-Sy; jugulum-symphysis távolság, Δt; visszatérési idő.

A méréseket kényelmes, háton fekvő pozícióban végeztük 2-3 perces pihenést követően. A fiatalkori magasvérnyomás betegség diagnózisát az módszertani ajánlás szerint lege artis állítottuk fel.

Az adatokat átlagukkal és szórásukkal jellemezve adjuk meg. A statisztikai analízist Student-féle független 2 mintás t-próbával végeztük, statisztikailag szignifikáns eltérésnek a $p<0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízis SPSS 15.0 programmal történt (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). A PWV_{ao}, Aix_{ao}, RT, SBP_{ao}, SBP_{brach} percentilis értékeit LMS-módszerrel határoztuk meg, melyhez az "LMS Chartmaker" számítógépes programot alkalmaztuk.

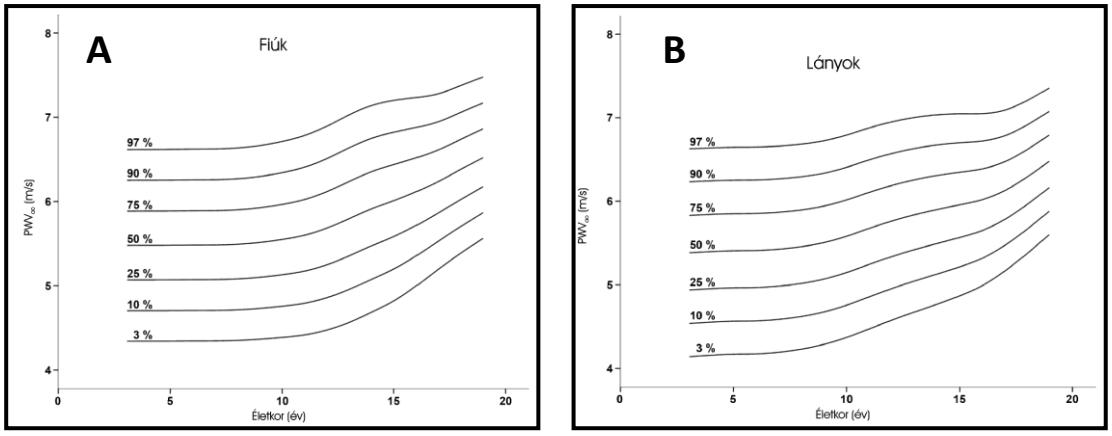
Az artériás funkciós paraméterek (PWV_{ao}, Aixao, SBPao, stb…) és az egyéb változók oki kapcsolatának elemzésekor a multivariációs lineáris regressziós analízist az életkor, az antropometriai és a haemodinamikai jellemzők között fennálló nagyfokú multiko-linearitás miatt nem alkalmazhattuk, helyette grafikus elemzést végeztünk.

4. EREDMÉNYEK

A vizsgált populáció az életkori eloszlás tekintetében jól kiegyensúlyozott volt mind a fiúk, mind a lányok esetében. A vizsgált egyének 15%-a nagyon fiatal (3-6 év). A fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegek szignifikánsan magasabbak, nehezebbek voltak a korban és nemben hozzájuk rendelt kontroll egyénekéhez képest.

a./ A PWV_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

A 3-18. életév közötti átlagos PWV_{ao} emelkedés mértéke durván 1 m/s volt mindkét nemben, fiúk esetében 5,5±0,6 m/s-ról 6,5±0,5 m/s-ra, míg a lányok esetében 5,6±0,6 m/s-ról 6,4±0,5 m/s-ra nőtt annak értéke. A fiúk és lányok PWV_{ao} értékeinek életévenkénti összehasonlításakor statisztikailag értékelhető különbséget csak a 14 éves és 16 éves korosztály esetében találtunk. Ezeket a különbségeket azonban (mindössze 0,1, illetve 0,2 m/s) klinikailag elhanyagolhatónak tartjuk. A fiúk és lányok PWV_{ao} 3.-97. percentilis görbéit az 2. ábra mutatja.

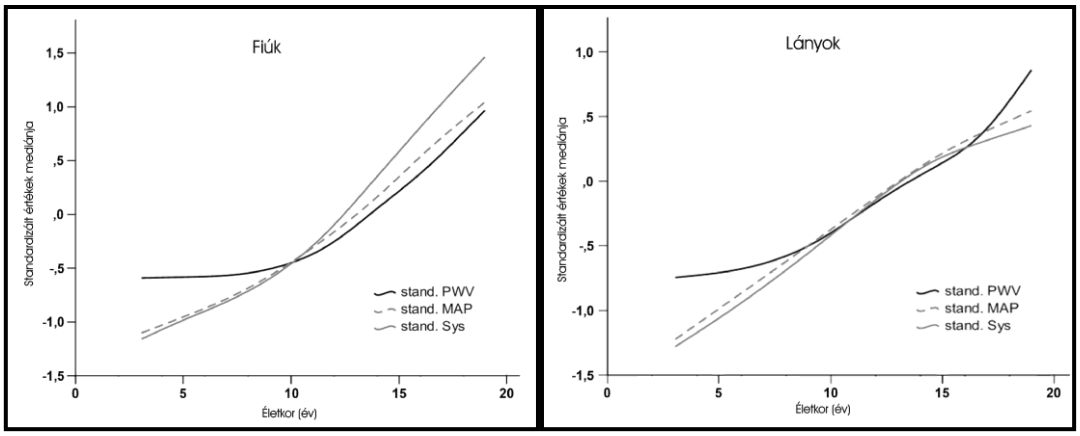


2. ábra

PWV_{ao} 3-97 percentilis görbéi az életkor függvényében fiúk (A) és lányok (B) esetében.

A fiúk és lányok medián (50. percentilis) PWV_{ao} görbéjének vizsgálatakor látjuk, hogy az életkor előrehaladásával történő PWV_{ao} emelkedés nem egyenletes, értékei egyik nemben sem változnak lényegesen a 3. életév és a pubertás kezdete között (mely a lányoknál korábban jelentkezik), míg azt követően jelentős emelkedést látunk mindkét nemnél.

A PWV_{ao} és a brachialis (SBP_{brach}), valamint az artériás középnyomás (MAP) standardizált mediánjainak életkorral összefüggő változásait elemezve azt találtuk, hogy gyermekkorban a MAP és SBP_{brach} folyamatos emelkedése mellett a PWV_{ao} lényegében változatlan, míg a serdülőkor kezdete után valamennyi vizsgált paraméter egymással arányos és egyenletes emelkedést mutat.



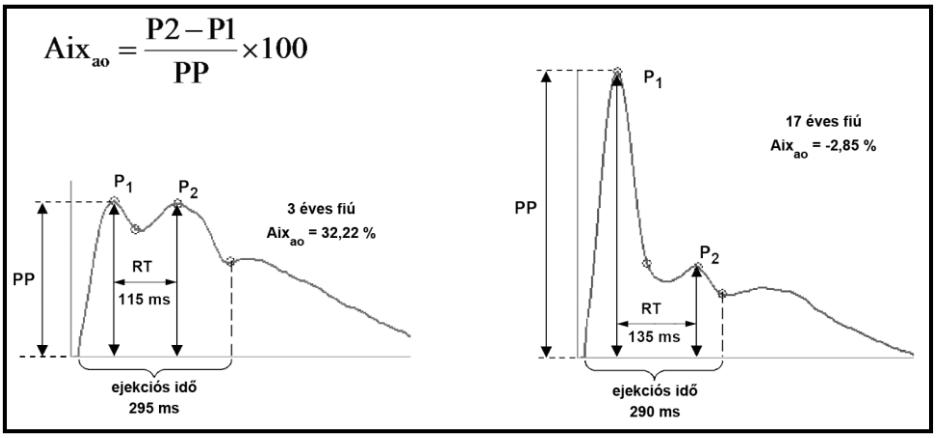
3. ábra

A PWV_{ao}, SBP_{brach}, MAP standardizált mediánjai az életkor függvényében fiúk (A) és lányok (B) esetében.

b./ Az Aix_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

Ismertes, hogy kisgyermekekben az aorta augmentációs index (Aix_{ao}) a felnőttekben különböző kórképekben látott emelkedett értékhez hasonlóan magas. Ez a hipotézis azonban eddig közvetlenül még nem nyert bizonyítást, mert a korábbi tanulmányokban a szerzők csak az Aix_{ao}-t és a testmagasságot mérték, de nem vizsgálták – vagy nem közölték – egyidejűleg a szisztolés hullámreflexió idejét (return time, RT), amelynek életkorral és testmérettel összefüggő változása bizonyítaná a fenti teóriát. Abban az esetben, ha az RT kora gyermekkorban sokkal rövidebb, mint a serdülőkor végén - amely időpontok között a gyermekek magassága több mint egy méterrel lesz nagyobb -, továbbá ha az RT arányosan emelkedik a testmagasság növekedésével, bizonyítottnak tekinthetjük a testmagasság, azaz az aorta hossz növekedésének meghatározó szerepét az Aix_{ao} élettani csökkenésében.

Az Aix_{ao} és az RT életkori változását a 3. ábra szemlélteti, amelyen látható, hogy igen markáns különbség van a kisgyermekkorban, illetve a serdülőkorban mért Aix_{ao} között. A reflektált, szekunder systolés hullám amplitúdója nagymértékben csökken a serdülőkorra a kisgyermekkori állapothoz viszonyítva, a RT viszont kisgyermekkorban jóval rövidebb, mint serdülőkorban.



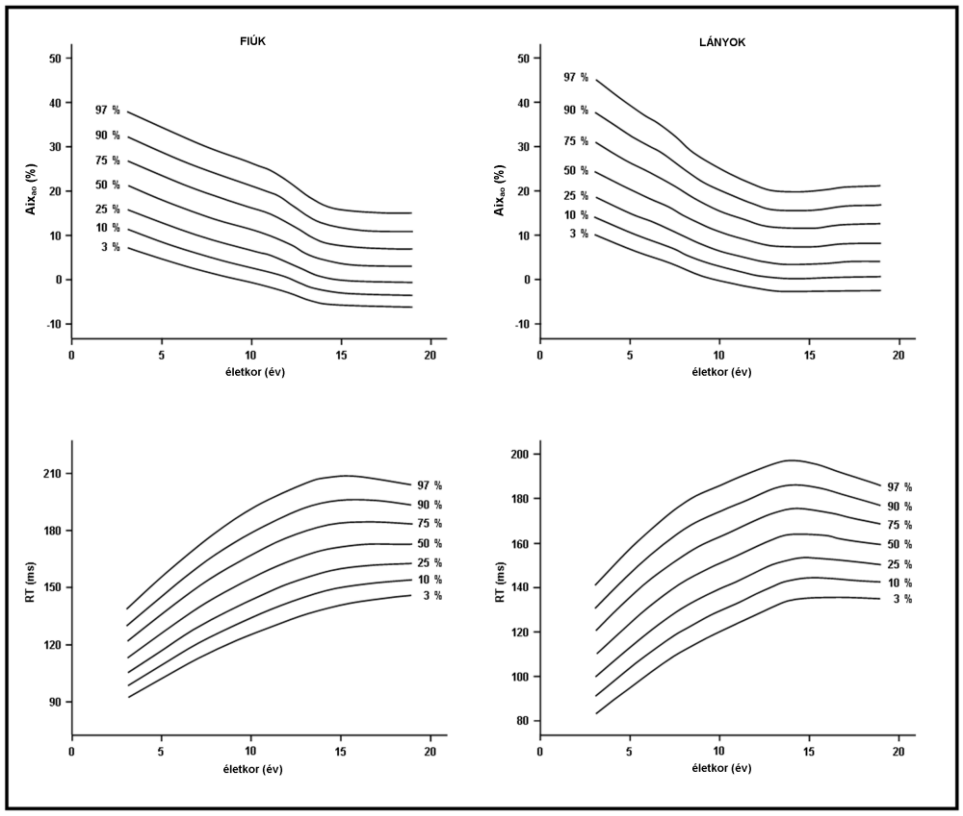
3. ábra

Arterigráf által regisztrált eredeti pulzusnyomás görbék 3 éves (bal oldali), és 17 éves (jobb oldali) fiú esetében.

A fentiekben leírt jelenség kimutatható volt a populációs életkori átlagértékek alapján is, hiszen az Aix_{ao} a fiúk esetében 18,6±8,7 százalékról 4,7±4,3 százalékra, lányok esetében 20,6±11,7 százalékról 8,3±5,0 százalékra csökkent. A két nem átlagértékei között tendenciózus különbséget a 14. évtől kezdve észleltünk, amikor is a lányok esetében a fiúkéhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb volt az Aix_{ao}.

Az Aix_{ao}-hoz hasonló markáns változás volt megfigyelhető az RT esetében is, amely a 3 éves korban észlelt 114,4±17,1 msec-ról 18 éves korra 166,3±20,7 msec-ra nőtt fiúk esetében, míg a 3 éves korban észlelt 106,2±21,3 msec-ról a 18. életévre 158,2±15,8 msec-ra nőtt lányok esetében (14. táblázat). A nemek között szignifikáns differencia a 15. életévtől kezdve volt megfigyelhető, az RT a fiúk esetében volt magasabb.

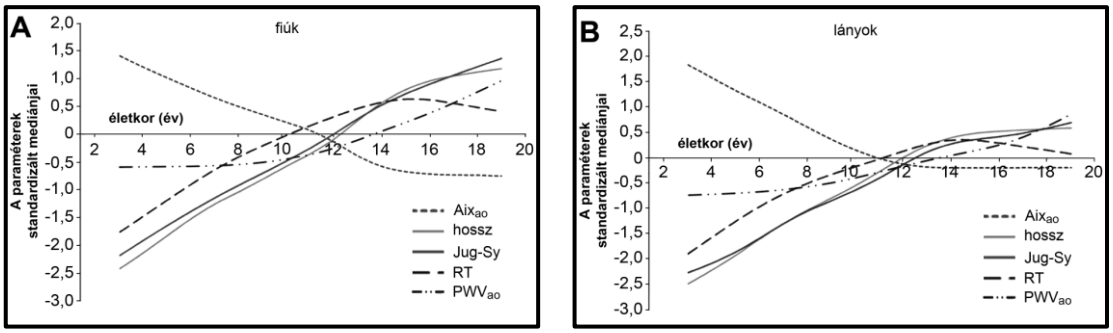
Az Aix_{ao} és az RT percentilis görbéit a 4. ábra mutatja. Látható, hogy az életkor előrehaladtával az Aix_{ao} értéke fokozatosan csökkent mindkét nemben, de ennek a csökkenésnek a mértéke jelentősen lelassul a pubertás kezdetekor. Ugyanez észlelhető (természetesen fordított előjellel) a RT vonatkozásában, azaz az RT növekedésének üteme igen jelentősen lelassul, gyakorlatilag megszűnik a pubertás kezdete után.



4. ábra

Aix_{ao} (felső grafikonok) és RT (alsó grafikonok) 3-97 percentilis görbéi az életkor függvényében fiúk (bal oldali grafikonok) és lányok (jobb oldali grafikonok) esetében. Aix_{ao}; aorta augmentációs index, RT; return time

Az Aix_{ao}, az RT, a PWV_{ao}, valamint az egyéb változók (életkor, testmagasság, jugulum-symphysis távolság) oki kapcsolatának grafikus elemzését mutatja az 5. ábra.



5. ábra

A standardizált medián Aix_{ao}, testmagasság, Jug-Sy, RT, PWV_{ao} értékek életkorral összefüggő változása fiúk (A), és lányok (B) esetén. Aix_{ao}; aorta augmentációs index, Jug-Sy; jugulum-symphysis távolság, RT; return time, PWV_{ao}; aorta pulzushullámterjedési sebesség.

Látható, hogy a PWV_{ao} értéke változatlan a pubertáskor kezdetéig, így az RT növekedését, a következményes Aix_{ao} csökkenést a testmagasság növekedése okozza. A serdülőkor kezdete után – bár a testmagasság tovább nő, azonban a PWV_{ao} is emelkedik, így az RT növekedés, Aix_{ao} csökkenés lelassul. Így bizonyítottnak tekinthetjük, hogy kisgyermekekben az emelkedett Aix_{ao} hátterében az alacsony testmagasság (rövid aorta hossz), nem pedig a kórosan emelkedett aortás falmerevség áll.

c./ A centrális és perifériás szisztolés vérnyomás vizsgálata egészséges populációban és fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegekben

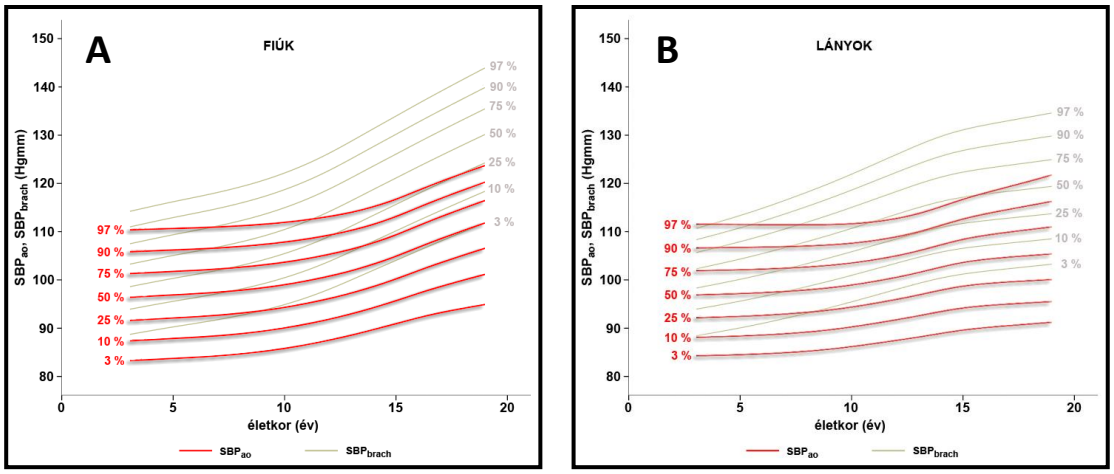
Az SBP_{ao} a fiúk esetében 3 és 18 éves kor között 96,8±7,1 Hgmm-ről 110,1±7,3 Hgmm-re, a lányoknál 97,5±7,8 Hgmm-ről 105,0±7,5 Hgmm-re emelkedett, míg az SBP_{brach} a fiúknál 103,0±5,5 Hgmm-ről 128,2±8,3 Hgmm-re, a lányok esetében 102,5±5,1 Hgmm-ről 118,8±8,6 Hgmm-re nőtt.

A fiúk esetében mind az $SBP_{brach,}$ mind az SBP_{ao} tekintetében nagyobb mértékű az emelkedés, mint a lányoknál, hiszen az életkori átlagok alapján az SBP_{brach} 25,2 Hgmm-t, míg az SBP_{ao} 13,3 Hgmm-t emelkedett abszolút értékben ($p<0,001$) a fiúknál, míg a lányoknál az SBP_{brach} 15,3 Hgmm-t, és az SBP_{ao} csupán 8,0 Hgmm-t emelkedett ($p<0,001$).

A két nem között statisztikailag értékelhető különbséget SBP_{brach} tekintetében a 13. életévtől, míg az SBP_{ao} tekintetében a 16. életévtől észleltünk, mindkét esetben a lányok vérnyomás értékei az alacsonyabbak.

Az SBP_{ao} és az ezzel párhuzamosan mért SBP_{brach} életkor függvényében ábrázolt 3-97-es percentlis görbéit a 6. ábra mutatja. Figyelemre méltó, hogy sem a perifériás, sem a centrális szisztolés vérnyomás emelkedése nem lineáris egyik nemben sem.

A SBP_{ao} a fiúk esetében alig változik a 3-10 éves kor között, mely kor után annak emelkedése egyenletesnek tűnik. A lányoknál az SBP_{ao} előbb leírt stagnáló periódusa valamivel tovább tart (11 év), mint a fiúknál, és a 15. életévtől – ellentétben a fiúknál látható folyamatos emelkedéssel - lényegében már nem változik.



6. ábra

A centrális (SBP_{ao}) (piros vonal) és perifériás (SBP_{brach}) (szürke vonal) szisztolés vérnyomás 3-97 percentilis értékei az életkor függvényében fiúk (A) és lányok (B) esetében.

A fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő fiúk és lányok perifériás és centrális vérnyomásának, valamint a hozzájuk korban és nemben hozzárendelt kontroll egyének adatait mutatja a 1. táblázat.

1. táblázat Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás átlagértékei JEH betegek és egészséges kontrollok esetében

	FIÚK			**LÁNYOK**		
	JEH	**kontroll**	**Student t-próba**	**JEH**	**kontroll**	**Student t-próba**
n *(fő)*	**173**	**173**	**-**	**44**	**44**	**-**
SBP_{brach} *(Hgmm)*	**147,79 ± 12,11**	**121,72 ± 8,84**	**p < 0,001**	**147,32 ± 15,00**	**117,95 ± 6,99**	**p < 0,001**
SBP_{ao} *(Hgmm)*	**127,84 ± 10,43**	**106,12 ± 7,27**	**p < 0,001**	**129,38 ± 14,36**	**104,59 ± 6,36**	**p < 0,001**

JEH; juvenilis esszenciális hipertónia, SBP_{brach}; perifériás szisztolés vérnyomás, SBP_{ao}; centrális szisztolés vérnyomás.

Mind a hipertóniás fiúknak, mind a hipertóniás lányoknak magasabb mind a perifériás, mind a centrális szisztolés vérnyomása a kontroll egyénekéhez képest.

5. MEGBESZÉLÉS

Először alkalmaztuk az újonnan kifejlesztett non-invazív oklúzív-oszcillometriás vizsgálati módszert (Arteriográf) gyermekek és serdülők artériás funkciós paramétereinek mérésére.
Vizsgálatunk legnagyobb értékének azt tartjuk, hogy e módszer alkalmazásával rövid idő alatt képesek voltunk a napjainkig valaha is közölt legnagyobb adatbázist létrehozni az artériás funkció (PWV_{ao}, Aix_{ao}, RT, SBP_{ao}, SBP_{brach}) referencia értékeire vonatkozóan.
Ez egy gyors és fájdalom nélküli mérési módszer, ezért még a legfiatalabb kisgyermekek is jól tolerálják. Az eszköz kisméretű, hordozható, így könnyen kitelepülhettünk óvodákba,

iskolákba a mérések elvégzése céljából. Mindemellett a vizsgálati folyamat teljesen automatizált, vizsgálófüggetlen. Tapasztalataink alapján a technológia alkalmas a mindennapi gyermekgyógyászati gyakorlatban való széleskörű alkalmazásra is.

a./ A PWV_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

Az átlagos PWV_{ao} értékek növekedése a vizsgált életkori szakaszban a két nemben gyakorlatilag egyforma volt, csak biológiailag jelentéktelen különbséget észleltünk. Mindez arra utal, hogy ebben az életkori periódusban nincs jelentős különbség az aortafal szerkezetében a két nem között.
A PWV_{ao} referencia értékei az életkor előrehaladtával nem egyenletesen emelkednek: 3 éves kor és a pubertás kezdete között az átlagos PWV_{ao} értékek gyakorlatilag változatlanok mindkét nemben. A PWVao emelkedés kezdetének időpontja a két nemben eltérő (fiúk: 12,1 év, lányok: 10,4 év).
Figyelemreméltó, hogy míg gyermekkorban a PWV_{ao} gyakorlatilag nem változik, a vérnyomás – mind a MAP, mind az SBP_{brach} – egyenletesen emelkedik. Ez a tény különböző élettani kérdéseket vet fel. Feltételezhetjük, hogy ebben a nagyon fiatal életkorban az aortafal annyira rugalmas, hogy a vérnyomás emelkedése nem okoz következményes aortafal feszülést, illetve azt is, hogy a későbbi, 10-18 éves kor közötti periódusban az aorta fokozatosan elveszti ezt a rugalmas tulajdonságát – hiszen a standardizált $PWV_{ao,}$ a MAP és a SBP_{brach} értékek ebben az időszakban gyakorlatilag egyformán emelkednek. Ennek az elméletnek az igazolásához azonban további, speciálisan ennek a kérdésnek a bizonyítására megtervezett vizsgálatra lenne szükség.
Több szerző bizonyította, hogy már nagyon korai életkorban változik az aortafal szerkezete, illetve biokémiai összetétele, mely azt eredményezheti, hogy az életkor előrehaladtával az aortafal fokozatosan elveszti elasztikus tulajdonságait.
Lehetséges, hogy a 3-8 éves kor között egyenletesen emelkedő vérnyomás folyamatosan emelkedő oldalirányú feszülést okoz az aortafalban. Így 10-12 éves kor körül, illetve a későbbi életkorban ezt a feszülést az aortafal már nem tudja úgy kompenzálni, mint korábban, így az aortafal fokozottabb feszülése elkerülhetetlen lesz, a PWV_{ao} értékek emelkedek.
Annak megválaszolása, hogy egy egyénen belül a PWV_{ao} hirtelen emelkedése (pl. pár éven belül 25-ről 90 percentilisre) lehet-e prediktora a szív- érrendszeri morbiditásnak, mortalitásnak, további, elsősorban longitudinális vizsgálatokat igényel.

b./ Az Aix_{ao} referencia értékei egészséges 3-18 éves korú populációban

Elsőként közöljük az Aix_{ao}, valamint az Aix_{ao}-val egyidőben mért systolés hullámreflexiós idő (RT) 3-97 percentilis értékeit. A nemekre vonatkozó adatbázisok létrehozása lehetőséget adott a nemek közötti eltérések felismerésére, nevezetesen, hogy az Aix_{ao} 14 éves kortól szignifikánsan magasabb lányokban, mint fiúkban és ez a differencia még kifejezettebbé válik a későbbi életévekben.
Az RT ismeretében bizonyítanai tudtuk a bevezetésben felvázolt hipotézisünket, miszerint a serdülőkorig észlelt lineáris testmagasság (Jug-Sy) növekedésével szinkronban ugyancsak lineárisan és arányosan növekszik az RT, és csökken az Aix_{ao}. Az Aix_{ao} változását tehát a fentiek alapján az okozza, hogy a folyamatosan növekvő RT miatt a reflektált késői szisztolés hullám az első szisztolés hullám leszálló ágának egyre alacsonyabb pontján augmentálódik, így az Aix_{ao} ennek megfelelően csökken Új felismerés, hogy a serdülőkor kezdetét követően -

bár a testmagasság (és ezzel együtt a Jug-Sy távolság) folyamatosan és lineárisan növekszik -, ezt azonban az RT és Aix_{ao} változás trendje nem követi, ezen paraméterek változása gyakorlatilag megáll.
Méréseink egyedülállóak abban a tekintetben is, hogy rendelkezünk a szimultán mért PWV_{ao} értékekkel, melynek életkori trendje mindkét nemben változatlan a serdükor kezdetéig. Ez azt jelenti, hogy az aortás pulzushullám állandó sebességgel terjed a gyermekkorban, majd a pubertás kezdetét követően mindkét nemben emelkedő tendenciát mutat.
A serdülőkorig változatlan PWV_{ao} arra utal, hogy a RT növekedése, következésképpen az Aix_{ao} a fentiekben leírt okok miatt bekövetkező arányos csökkenése csak és kizárólag a gyermek magasságának növekedésével arányos aorta hossz növekedése miatt jön létre. A pubertás kezdete után észlelt változások, azaz a testmagasság (Jug-Sy) folyamatos egyenletesen emelkedő tredjéhez viszonyítottan kisebb mértékű - sőt ellapuló - RT növekedés a PWV_{ao} emelkedésének a következménye.
A vizsgált jelenség (alacsony kisgyermek - magas Aix_{ao}; magas serdülő - alacsony Aix_{ao}) élettani jelentőségét tekintve elképzelhető, hogy az újszülött, csecsemő, kisded korban perzisztáló kifejezetten emelkedett Aix_{ao} a szív bal kamráját fokozott munkavégzésre készteti, így a bal kamrai izomtömeg növekedésének, a bal kamrai teljesítmény fokozásának triggere lehet.

c./ A centrális és perifériás szisztolés vérnyomás vizsgálata egészséges populációban és fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegekben

Ez az első vizsgálat, mely leírja a centrális szisztolés vérnyomás nemekre vonatkoztatott referencia értékeit és viszonyát a szimultán mért perifériás szisztolés vérnyomáshoz 3-18 éves korú egészséges populációban.
A centrális szisztolés vérnyomás átlagos értékeinek növekedése a 3. és 15. életév között a két nemben gyakorlatilag nem különbözött, a 16. életévben volt tapasztalható először szignifikáns különbség a nemek között (lányoké alacsonyabb), mely ezt követően is fennállt: míg a lányok átlagos centrális szisztolés vérnyomása lényegében változatlan volt a 15-18. életév közötti időszakban, addig a fiúké folyamatosan emelkedett. Miután a centrális szisztolés vérnyomás meghatározó tényezője a perctérfogat, valamint a PWV_{ao} által jellemezhető aorta falmerevség (stiffness), úgy tűnik, a két nemben nincs jelentős különbség a serdülő korig sem a perctérfogat, sem pedig az aortafal szerkeztének tekintetében. Az ezt követő időszakban a fiúk magasabbak, arányosan nehezebbek, mint a lányok, így feltételezésünk szerint a nagyobb testtömeg igényeinek kielégítését szolgáló megnövekedett perctérfogat okozhatja a fentiekben ismertetett nemek közötti különbséget.
Vizsgálatunk egyedülálló abban a tekintetben is, hogy szimultán méréssel elsőként határoztuk meg - nemekre vonatkoztava is - a centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egymáshoz való viszonyát. Az SBP_{brach} értékek mind a fiúk, mind a lányok esetében magasabbak az egész vizsgálati periódusban, mint az SBP_{ao} értékek, és előbbiek emelkedése az életkor előrehaladtával jelentősebb, és egyenletes.
Munkánk egyik legérdekesebb és legértékesebb felfedezésének azt tartjuk, hogy megismertük az SBP_{ao} és SBP_{brach} egymáshoz való viszonyát a fiatalkori esszenciális magasvérnyomás betegségben szenvedő serdülők esetében, nevezetesen, hogy – míg a hagyományos felkaros mandzsettás vérnyomásmérés során emelkedett szisztolés vérnyomást mérünk -, a szimultán mért, és a szív- érrendszeri megbetegedések és halálozás szempontjából meghatározó szerepet játszó centrális szisztolés vérnyomás ebben az életkorban mindkét nemben a korra és nemre vonatkoztatott normális tartományban van.

Jelen doktori értekezés olyan élettani jelenségek (artériás funkciós paraméterek, így PWV_{ao}, Aix_{ao}, SBP_{ao} változása a gyermekek és serdülők növekedése során) részletes leírását adja, melyekről elenyésző számú adat ugyan napjainkig is ismert volt, azonban nemekre vonatkoztatott percentilis adatok képzéséhez ezek elégtelenek voltak.
Az artériás funkció életkorral összefüggő élettani változásainak elemzése során kiderült, hogy a megfigyelt jelenségek magyarázatára számos esetben nem találtunk irodalmi adatokat. Remélhetően az általunk leírt élettani jelenségek ismeretében új kutatások indulnak majd a fenti kérdések megválaszolására.
Ugyanakkor a közölt referencia értékek lehetőséget adnak a kutatók és klinikusok számára a gyermek- és serdülő korban károsodott artériás funkcióval járó különböző kórképek kórélettani hátterének feltárására.

6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEGZÉSE

1. Első ízben alkalmaztuk az artériás funkció mérésére újonnan kifejlesztett és validált non-invazív, oklúzív-oszcillometriás mérési módszert (Arteriográf) gyermekekben és serdülőkben.

2. Létrehoztuk és közöltük az eddigi legnagyobb PWV_{ao} referencia adatbázist. Elsőként írtuk le a PWV_{ao} referencia értékek életkorral összefüggő változásainak jellemzőit, nevezetesen azt, hogy a PWV_{ao} nagyon fiatal életkorban a fokozatosan növekvő vérnyomás ellenére gyakorlatilag változatlan marad, míg a serdülőkorban a PWV_{ao} értékek a vérnyomás emelkedésével arányosan együtt emelkednek.

3. Létrehoztuk az eddigi legnagyobb Aix_{ao} – és az ezzel párhuzamosan mérhető - hullámvisszaverődési idő (RT) referencia adatbázisokat. Elsőként bizonyítottuk, hogy az Aix_{ao} érték kialakulásában a testmagasság (aorta hossz) játszik meghatározó szerepet. Gyermekekben a reflektált hullám az alacsonyabb testmagasság, rövidebb aorta hossz miatt tér vissza korábban az aorta gyökbe, nem pedig a rigidebb, merevebb aortafal miatt.

4. Elsőként írtuk le a centrális (aorta) szisztolés vérnyomás referencia értékeit és azok viszonyát a szimultán mért perifériás szisztolés vérnyomáshoz 3-18 éves egészséges populációban. Elsőként közöltük, hogy a centrális szisztolés vérnyomás a kisgyermek-, gyermekkorban lényegében változatlan, majd a serdülőkor kezdetén jelentős emelkedést mutat, mely emelkedés fiúk esetében a 18. életévig tart, lányokban a 15 életévtől kezdve megáll.

5. Elsőként közöltünk jelentős létszámú fiatalkori magasvérnyomás betegségben szenvedő betegekben szimultán mért perifériás és centrális szisztolés vérnyomás adatokat, bizonyítva, hogy e betegek centrális szisztolés vérnyomása – hasonlóan az egészséges kontrollokhoz – lényegesen alacsonyabb, mint a perifériás.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm prof. dr. KOLLER ÁKOS-nak, az MTA doktorának, hogy kutatómunkámat az általa vezetett Ph.D. program keretei között végezhettem.

Hálásan köszönöm dr. CZIRÁKI ATTILA Tanár Úr segítségét, aki útmutatásával, hasznos tanácsaival segítette munkámat a kutatás, az eredmények közlése, az értekezés megírása során.

Hálás köszönettel tartozom dr. ILLYÉS MIKLÓS-nak, aki megismertetett az általa feltalált műszerrel, az Arteriográffal, bevezetett az artériák működésének élettanába, biztatott a Ph.D. fokozat megszerzésére, megtanított a tudományos kutatás, az adatfeldolgozás, a közlés alapjaira. Példaképemnek tekintem őszinte, nyílt személyisége, rendkívüli tárgyi tudása, mindenre nyitott elméje, a munkában megkövetelt igényessége, precizitása miatt.

Köszönöm MOLNÁR FERENC mérnök, statisztikusnak, hogy elvégezte adataink statisztikai elemzését, - miközben igyekezett megvilágítani a különböző statisztikai eljárások hátterét. Örülök, hogy számos alkalommal hallhattam mérnöki álláspontot tükröző véleményét egy-egy keringésélettani kérdés megvitatása során.

Köszönöm HUBERT JÁNOS-nak, JÁKLI GYÖRGYI-nek, KELEMEN ILONÁ-nak, KLEMENCZ HAJNALKÁ-nak az adatgyűjtésben, ÉRSEK GÁBOR-nak az adatfeldolgozásban nyújtott szíves segítségét.

Köszönöm családom valamennyi tagjának, hogy biztattak, támogattak, minden segítséget megadtak számomra a Ph.D. képzés ideje alatt.

A tanulmány az OTKA 78480. számú támogatásával készült.

NON-INVASIVE OSCILLOMETRIC ASSESSMENT OF THE ARTERIAL PULSE PRESSURE WAVE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

PhD Thesis

Erzsébet Valéria Hidvégi MD

Heart Institute
Faculty of Medicine, University of Pécs
Pécs, Hungary

2013

NON-INVASIVE OSCILLOMETRIC ASSESSMENT OF THE ARTERIAL PULSE PRESSURE WAVE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

PhD Thesis

Erzsébet Valéria Hidvégi MD

Head of the Doctoral School: Prof. Sámuel Komoly MD, DSc

Head of the Doctoral Program: Prof. Ákos Koller MD, DSc

Supervisor: Attila Cziráki MD, PhD

Miklós Illyés MD, PhD

Heart Institute
Faculty of Medicine, University of Pécs
Pécs, Hungary

2013

1. INTRODUCTION

The non-invasive assessment of the arterial function is a widely accepted method for stratifying individual cardiovascular risk and for detecting target organ damage in adults. Moreover, we have an increasing volume of evidence concerning impaired vascular function in different diseases in paediatric population. Unfortunately, only few studies with relatively small populations are available which detail the reference values of the arterial function parameters in children and adolescents, because the non-invasive techniques applyied in adults are limited in use in paediatric patients. The aim of our study, therefore, was to determine the reference values of the arterial function parameters in a large healthy population which showed a fair balance in terms of age. We intended to apply a newly developed, invasively validated occlusive-oscillometric device (Arteriograph®, TensioMed Ltd., Budapest, Hungary), which is portable due to its small size, easy-to-use, the measuring procedure is user-independent, fast and painless, which allowed us to expand measurement even into a very young (<6 years) population and within a daily clinical routine.

2. AIMS

a./ To determine the reference values of the aortic pulse wave velocity (PWV_{ao}) in a large healthy population with normal body mass index (BMI) and systolic and diastolic blood pressure aged between 3-18 years, to analyse the physiological background of the observed age-related changes.

b./ To determine the reference values of the aortic augmentation index (Aix_{ao}) and the simultaneously measured return time of the systolic pulse wave (RT) in relation to body height in order to prove the determining role of the body height in characteristics of the Aix_{ao} in childhood.

c./ To determine the reference values of the central (aortic) systolic blood pressure (SBP_{ao}), and to compare them with the reference values of the simultaneously measured peripheral (brachial) systolic blood pressure (SBP_{brach}), to analyze the the background of the age-related changes.

d./ To compare the central (SBP_{ao}) and the peripheral (SBP_{brach}) systolic blood pressure maesured in patients of juvenile essential hypertension (JEH) and in healthy children and adolescents.

3. METHODS, SUBJECTS AND PATIENTS

3,374 apparently healthy Caucasian subjects from Hungary (1,802 boys and 1,572 girls) aged 3-18 years, without any medication, having body mass index and systolic and diastolic blood pressure within the 3^{th} and 97^{th} percentile, as established by the relevant guidelines, were recruited from nursery, elementary and secondary schools.

Data of 217 patients with JEH (173 boys, average age: 15.1±2.2 years, height: 174.4±12.8 cm, weight: 83.1±20.4 kg; 44 girls, average age: 14.3±2.7 years, height: 163.3±13.3 cm, weight: 81.6±20.8 kg) were compared with data of 217 sex- and age matched children and adolescents (173 boys, average age: 15.1±2.2 years, height: 169.4±13.8 cm, weight: 57.9±13.4 cm; 44 girls, average age: 14.3±2.7 years, height: 160.3±12.4 cm, weight: 52.2±13.8 cm).

The arterial function was assessed by Arteriograph. The operating procedure did not, in practice, differ from a standard digital blood pressure measurement. The method is based on the physiological fact that the early (P_1) systolic pulse pressure wave of the aorta generated by the left ventricule ejection, travels along the aorta and is reflected from the area of the aortic bifurcatio, and comes back as a secondary pulse wave (P_2) into the aortic root even in the systole and augments to the primary wave (Figure 1). Occluding the brachial artery by pressurizing the cuff 35-40 mmHg above the actual SBP_{brach} creates easily distinguished, pronounced pressure peaks (P_1, P_2) in the cuff. The time lapses between P_1 and P_2 peaks (Δt) are eaqual to the travel time of the aortic pressure wave from the aortic root to the bifurcation and back. By halving this time and measuring the sternal notch – pubic bone distance (wich is rather close to the true aortic length), the PWV_{ao} can be calculated: PWV_{ao}= Jug-Sy/[Δt/2]. The Aix_{ao} can be calculated as [P2-P1/PP]x100. The pulse pressure in the aortic root (PP) are equal the amplitude of the higher pulse pressure peak (in that case is P_1), the central systolic blood pressure (SBP_{ao}) created as the mean arterial pressure (MAP) and pulse pressure (PP).

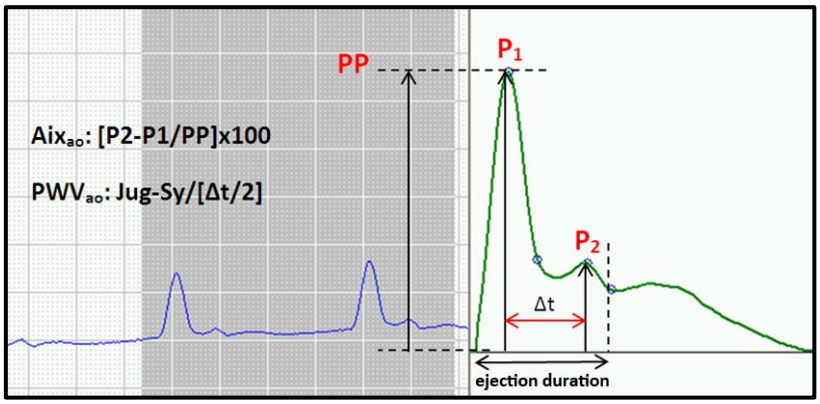


Figure 1

Original pulse pressure curve registered by Arteriograph. P_1; amplitude of the primary pulse pressure wave, P_2; amplitude of the reflected pulse pressure wave, PP; pulse pressure, Aix_{ao}; aortic augmentation index, PWV_{ao}; aortic pulse pressure wave, Jug-Sy; distance between jugulum and symphysis, Δt; return time.

The measurements were taken place with the participant in a calm, supine position after 2-3 minutes of rest. The juvenile essential hypertension was diagnosed lege artis, as the relevant guideline recommended.

Data are reported as mean and SD for continuous data. For data comparison, a Student's *t*-test was used after checking that the assumption of normality was met. A significance level of 0.05 was used for statistical tests. Statistical analysis was performed with the SPSS 15.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Reference percentile curves of PWV_{ao}, Aix_{ao}, RT, SBP_{ao}, SBP_{brach} were obtained with the use of the LMS method, specifically with the LMS Chartmaker software.

To study causal relationships between arterial functional parameters (PWV_{ao}, Aix_{ao}, SBP_{ao}, etc..) and other variables, graphical analyses were used, as multivariate linear regression cannot be applied due to the high multicollinearity among age, anthropetric and hemodynamic parameters.

4. RESULTS

In the examined healthy population both the boys and girls were fairly well balanced in terms of age, whereas 15% of the population was recruited from very young age groups (3-6 years). The patients with JEH were significantly higher and more ponderous, than were the age and sex matched subjects.

a./ Reference values of the PWV_{ao} in a healthy population aged between 3-18 years.

The increase of mean PWV_{ao} turned out to be roughly 1 m/s in both genders from the age of 3 to 18 years, as this parameter increased from 5.5±0.6 to 6.5±0.5 m/s ($p<0.05$) in boys and from 5.6±0.3 to 6.4±0.3 m/s ($p<0.05$) in girls. When comparing the mean PWV_{ao} values in each year between boys and girls, noticible differences were found in the 14-years and 16-year age groups. However, these differences are merely 0.1 and 0.2 m/s, respectively, and so cannot be considered as clinically significant.

Smoothed percentile curves of PWV_{ao} from the 3rd to the 97th for boys and girls are shown in Figure 2.

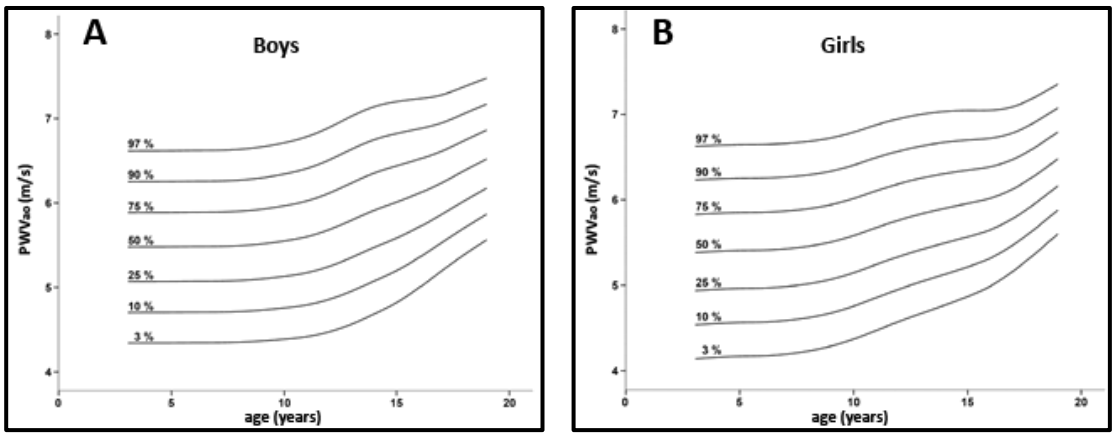


Figure 2

Smoothed percentile curves of PWV_{ao} from 3rd to 97th for boys (A) and girls (B) .

Analysing the curves of the median values of PWV_{ao} in boys and girls, it became clear that the increase was not constant with age, but had more complex dynamics (Figure 2). In both sexes, the PWV_{ao} values exhibit a flat period between 3 and 8 years, with a steeper increase thereafter. The first pronounced increase occured at the age of 12.1 years in boys and 10.4 years in girls.

In Figure 3 we demonstrate the relationship between PWV_{ao}, mean arterial pressure (MAP) and brachial SBP (SBP_{brach}), featuring the median of standardized values of the parameters mentioned in boys and girls. Interestingly, at ages between 3 and 8 years a marked difference was observed in the trend of changes in SBP_{brach}, and MAP versus PWV_{ao}. Although the blood pressure increased continuously, the PWV_{ao} remained practically unchanged in this age range. However, beyond 9 years of age, the blood pressure and aortic stiffness trends basically travelled together.

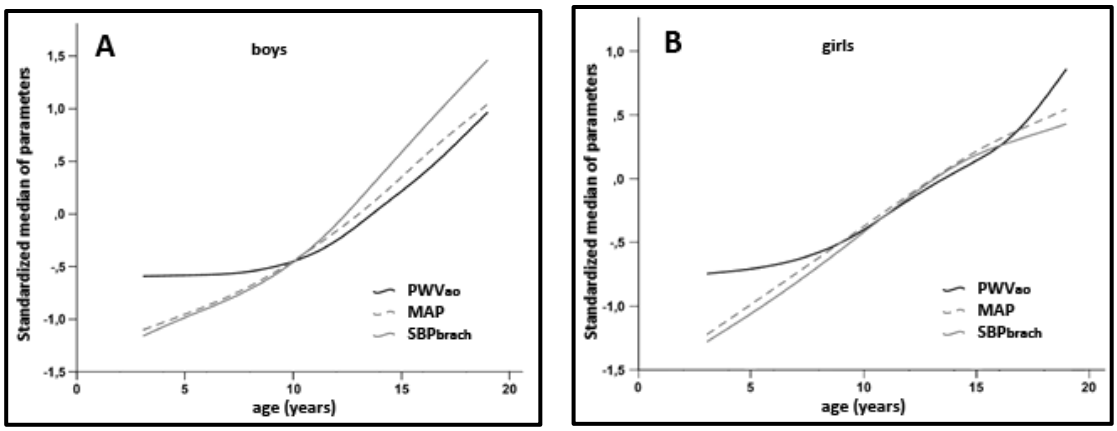


Figure 3

Standardized median curves of aortic pulse wave velocity (PWV_{ao}), mean arterial pressure (MAP) and brachial SBP (SBP_{brach}) related to age for boys (A) and girls (B).

b./ Reference values of the aortic augmentation index (Aix_{ao}) and the simultaneously measured return time of the systolic pulse wave (RT) in relation to body height

The increased aortic augmentation index (Aix_{ao}) observed in infants and small children – which are similar to those measured in adults with different diseases – is a well-known data. This phenomenon is explained by the majority of the authors on the basis of the growing body height. However, this hypothesis still has not been proved directly because in the previous studies the athors measured only the Aix_{ao} and the height of the patients without the return time of the systolic wave reflection (RT) – at least we are not aware of any publication. In the case if the RT is much more shorter in early childhood as at the end of the adolescent age – during this period the body height of the children increases with more than one meter – and also if the RT is increasing proportionally with the body height; we can prove that the growing aortic length plays a decisive role in the age–related physiological decreasing of the Aix_{ao}.

The age-related changes of the Aix_{ao} and RT are shown on Figure 4. There is a remarkably difference regarding Aix_{ao} measured in the early childhood and at the end of puberty. Apparently, the amplitude of the reflected systolic pulse wave (P_2) significantly decreased by the end of the puberty compared to that measured in early childhood; on the other hand, this figure demonstrates that the RT is much more shorter in a small child, than it is in an adolescents.

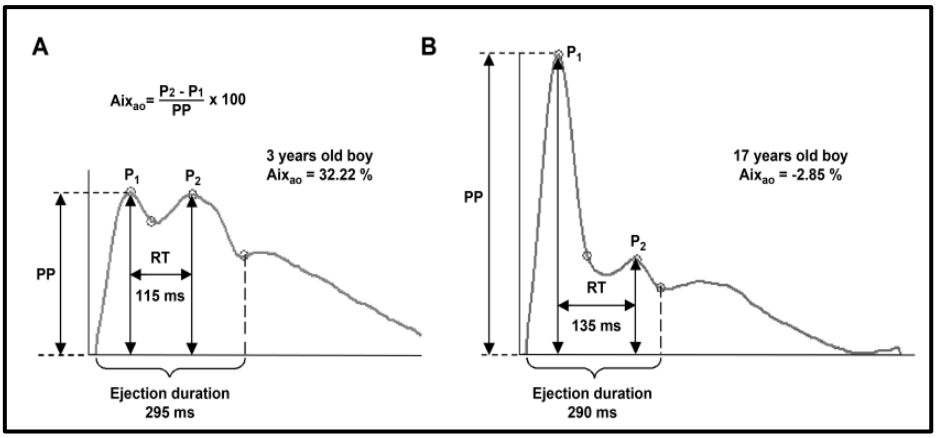


Figure 4.

Original pulse pressure curves registered by Arteriograph in case of 3-years-old (A) and 17-years-old (B) healthy boy.

The above described phenomenon was proved by the measured age-related mean values of Aix_{ao}, as it decreased from 18.6±8.7% to 4.7±4.3% ($p<0.0001$) in boys and from 20.6±11.7% to 8.3±5.0% ($p<0.0001$) in girls, respectively. From the age of 14 the Aix_{ao} were significantly higher in girls ($p<0.02$), and this diffenrence had become even more pronounced from the age of 15 to 18 ($p<0.001$).

Similarly to $Aix_{ao,}$ remarkably changes were observed in RT, which increased from 114.4±17.1 msec to 166.3±20.7 msec ($p<0.0001$) in boys and from 106.2±21.3 msec to 158.2±15.8 msec ($p<0.0001$) in girls between 3 and 18 years of age. Significanct diffenerence between genders was found from the age of 15, RT was higher in boys ($p<0.001$), and this difference had continued to the age of 18 years.

Smoothed reference percentile curves of the Aix_{ao} and the RT from the third to the ninety-seventh are shown on Figure 5. The Aix_{ao} decreased gradually with age in both genders, but this tendency was not constant, it slowed down at the beginning of the puberty significantly. The same phenomenon – with negative prefix – was observed in case of RT, because its increase with age stopped around the puberty. Analyzing the median curves of Aix_{ao} and RT, a difference was found in the timing of these changes between the two genders. The Aix_{ao} tended to decrease with age until around 15 years in boys, and 12 years in girls and then floated thereafter.

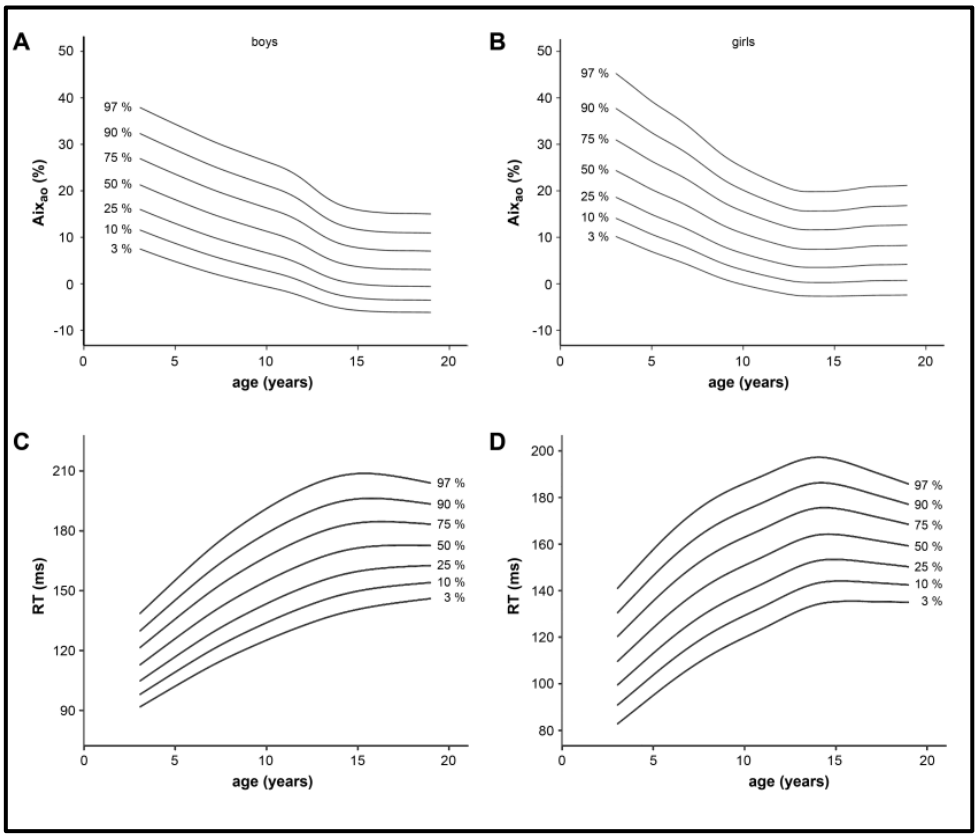


Figure 5

Smoothed percentile curves from 3th to 97th of aortic augmentation index (Aix_{ao}) and return time (RT) related with age for boys (A, C) and girls (B, D).

To study the causal relationships between Aix_{ao} and other variables, graphical analyses were performed. For the graphical analysis we also determined the percentile curves of body height and Jug-Sy distance. Thus, having collected all of the above mentioned parameters, in Figure 6 we were able to demonstrate the relationship between Aix_{ao}, body height, Jug-Sy and RT featuring the changes of the standardized values with age in boys and girls, respectively.

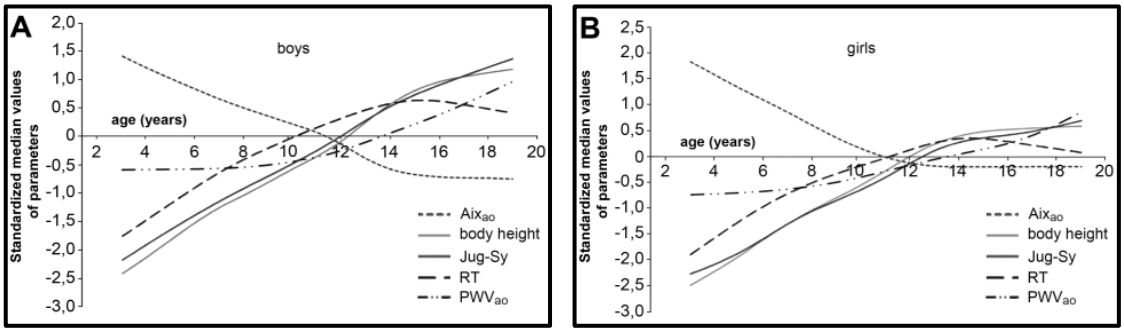


Figure 6

Standardized velocity of median values of aortic augmentation index (Aix_{ao}), body height, distance between jugulum and symphysis (Jug-Sy), return time (RT) and aortic pulse wave velocity (PWV_{ao}) related to age for boys (A) and girls (B).

These complex figures demonstrate that the body height and Jug-Sy were constantly growing until the age of 18 years in both genders. However the decreasing trend of the median Aix_{ao} in boys flattens from the age of 15 years, and the values remain practically unchanged until the age of 18 years while in girls the decrease of the median Aix_{ao} stops earlier (14 years). Similar tendencies were seen with RT, as well. In boys the increase of the median of the RT flattens from the age of 15 years, but in girls this flattening occurs earlier at the 14^{th} year. The mean values of PWV_{ao} were essentially unchanged between age 3 and the start of the puberty, in girls and boys alike. If the travel velocity of the pulse pressure wave (PWV_{ao}) is constant, the increase of time necessary to cover the distance (RT) - and the proportional decrease of Aix_{ao} - can only be caused by the growth of the distance (Jug-Sy, wich is proportional with body height) to be covered. After the start of puberty the PWV_{ao} increases in both genders.

c./ Central (SBP_{ao}) and the peripheral (SBP_{brach}) systolic blood pressure in healthy children and adolescents and in patients with juvenile essential hypertension (JEH)

The SBP_{ao} increased from 96.8±7.1 mmHg to 110.1±7.3 mmHg ($p<0.001$) in boys and from 97.5±7.8 mmHg to 105.0±7.5 mmHg ($p<0.001$) in girls between age of 3-18 years, while the SBP_{brach} increased from 103.0±5.5 mmHg to 128.2±8.3 mmHg ($p<0.001$) in boys and from 102.5±5.1 mmHg to 118.8±8.6 mmHg ($p<0.001$) in girls, respectively.

The elevation regarding both the SBP_{brach} and SBP_{ao} between the age of 3 and 18 years was higher in boys, than in girls, as the increasing of SBP_{brach} was 25.2 mmHg in boys and 15.3 mmHg in girls ($p<0,001$), while the increasing of SBP_{ao} was 13,3 mmHg in boys and 8.0 mmHg ($p<0,001$) in girls, respectively.

From the age of 13 the SBP_{brach} was significantly higher in boys ($p<0.01$), and this diffenrence had become even more pronounced from the age of 15 to 18 ($p<0.001$). There is a same situation regrading SBP_{ao}: from the age of 16 the SBP_{ao} was significantly higher in boys ($p<0.001$), and this diffenrence had continued till the age of 18.

Smoothed percentile curves of the SBP_{ao} and SBP_{brach} measured simoultaneously are shown on Figure 7. Analysing the curves of the median values of SBP_{ao} in boys and girls, it became clear that the increase was not constant with age. In both sexes, the SBP_{ao} and values exhibit a flat period between 3 and 8 years, with a steeper increase thereafter. The first pronounced increase occured at the age of 12.1 years in boys and 10.4 years in girls.

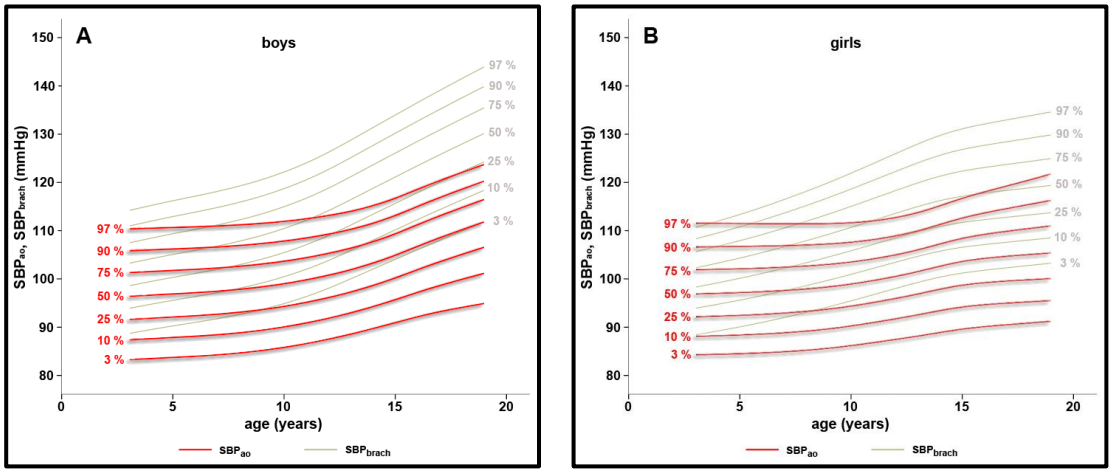


Figure 7

Smoothed percentile curves from the 3rd to 97th of central (SBP_{ao}) (red line) and peripheral (SBP_{brach}) (gray line) blood pressure related with age for boys (A) and for girls (B).

The mean values of the peripheral (SBP_{brach}) and central (SBP_{ao}) systolic blood pressure of the patients with juvenile essential hypertension (JEH) and of the sex- and age matched control groups are shown in Table 1.

Table 1. The mean values of the peripheral and the central systolic blood pressure in patients with juvenile essential hypertension and in sex- and age matched control groups

	BOYS			GIRLS		
	JEH	**control group**	**Student's t-test**	**JEH**	**control group**	**Student's t-test**
n	**173**	**173**	**-**	**44**	**44**	**-**
SBP_{brach} *(mmHg)*	**147.79 ± 12.11**	**121.72 ± 8.84**	**p < 0.001**	**147.32 ± 15.00**	**117.95 ± 6.99**	**p < 0.001**
SBP_{ao} *(mmHg)*	**127.84 ± 10.43**	**106.12 ± 7.27**	**p < 0.001**	**129.38 ± 14.36**	**104.59 ± 6.36**	**p < 0.001**

JEH; juvenile essential hypertension, SBP_{brach}; peripheral (brachial) systolic blood pressure, SBP_{ao}; central (aortic) systolic blood pressure

Obviously, the mean values of the peripheral (SBP_{brach}) and central (SBP_{ao}) systolic blood pressure of the patients with juvenile essential hypertension (JEH) were significantly higher ($p<0.001$) than they were in the sex- and age matched control groups. Interestingly, the SBP_{ao} were significantly lower in both patients' groups (boys and girls) ($p<0.001$) than were the SBP_{brach}, and what is more, the mean SBP_{ao} were in the sex- and age related normal range.

5. DISCUSSION

We applied at first the newly development non-invasive occlusive-oscillometric device (Arteriograph) for measurement of arterial function parameters in children and adolescents.
The most important finding of our study is that we were able to determine the reference values of the arterial function parameters ($PWV_{ao,}$ Aix_{ao}, RT, SBP_{ao}, SBP_{brach}) on the largest database to date of healthy children and adolescents between the ages of 3 and 18 years.
It is a very rapid and painless procedure and is well tolerated even by the youngest participants. The small size of the portable device enabled us to visit kindergartens and schools to collect the database very easily. Newertheless, the operational procedure of the device is fully automatized, and user-independent. On the basis of our experiences the adoption of this technology for routine paediatric practice seems to be realistic.

a./ Reference values of the PWV_{ao} in a healthy population aged between 3-18 years

The overall increase with age of mean PWV_{ao} values was identical in both sexes, only biologically insignificant differences were observed between them. These findings suggest that no significant structural difference exists in the aortic wall between sexes in this age range.
We proved, that the PWV_{ao} does not increase constantly with age. Between 3 and 8 years the median PWV_{ao} values are practically constant for both sexes. A new original finding was, too, that the steepest increas differs in terms of time between boys and girls, that is it occurs at 12.1 years in boys and at 10.4 years in girls. We can hypothesize that this newly observed phenomenon might be explained by the differing onset of adolescence in boys and girls.
When we compared the age-related changes of the median of the standardized values of PWV_{ao}, MAP and SBP_{brach}, a further new and interesting feature appeard. We observed marked differences between the ages of 3 and 8 years in the trends of PWV_{ao}, MAP and SBP_{brach}. Interestingly, the PWV_{ao} remained practically unchanged, whereas the blood pressure trend constantly increased. This rises several physiological questions.
We might suppose that, at a very young age, the aortic wall is so elastic that an increase in blood pressure does not cause any consequential stiffening in the aortic wall. Similarly the practically identical increase of the standardized PWV_{ao} and peripheral blood pressure at the later ages of 10-18 years might be due to a gradual loss of aortic elastic properties. Further, specifically designed studies would be needed to confirm this hypothesis.
Several authors have provided evidence about the changes in the structure and composition of the aortic wallat an early age, specifically that aging causes a loss in elastic properties. It is possible that the continuously increasing blood pressure which occures between the ages of 3 and 18 years may lead to a simultaneous increase in lateral tension in the aortic wall. Than beyond the age of 10-12 years, this load cannot be compensated for as successfully as was the case between 3 and 8 years. Hence, the rise in pressure will inevitably be accompanied by a rise in aortic stiffness and the PWV_{ao} increases.
Whether the abnormally steep increase of PWV_{ao} (e.g. an individual's increase in PWV_{ao} from 25^{th} to 90^{th} percentile whithin a few years) might have pathological value in assessing cardiovascular risk characterized by the accelerated stiffening of the aortic wall is something which remains to be clarified by further, preferably longitudinal examinations.

b./ Reference values of the aortic augmentation index (Aix_{ao}) and the simultaneously measured return time of the systolic pulse wave (RT) in relation to body height

This paper provides the first description of the percentile values from 3^{rd} to 97^{th} of Aix_{ao} and the reference values of the simultaneously measured RT.
Knowing the reference values of the Aix_{ao} and RT related to genders allowed us to discover differences between the genders, namely that the Aix_{ao} was significantly higher in girls than in boys at the age of 14. This difference had become even more pronounced from age of 15 to 18. Difference was also found between the genders regarding RT, which was significantly higher in boys from the age of 15 and thereafter. In addition – although the tendency of the changes was the same for both genders (Aix_{ao} decreased, RT increased linearly in childhood and both processes slowed down at the beginning of the puberty) – the onset of slowing down of this linear changes was different in boys and girls, it happened earlier in girls.
Knowing the RT values we were able to prove our hypothesis presented in the introduction, namely, that simultaneous linear and proportional increase of the body height (Jug-Sy) and RT, and decrease of the Aix_{ao} were found during childhood, until the beginning of the puberty. On the basis of these findings we confirmed that the changes of Aix_{ao} were caused by the increasing RT, namely that the reflected, late systolic pulse pressure wave returns later because of the higher body height (aortic length). Therefore the point of augmentation to the declining slope of the first systolic wave is lower, consequently the Aix_{ao} decreases.

It is also a new finding that the trends of the changes of body height (Jug-Sy), Aix_{ao} and RT were different after the onset of puberty, namely, while the body height (Jug-Sy) increased constantly and linearly after that time, the changes of Aix_{ao} and RT did not follow that trend, on the contrary, the changes of these parameters practically stopped.

Our work is also unique in the aspect that we have percentile values of PWV_{ao} measured simultaneously in the same population, and its trend was unchanged during childhood in both genders. It means that in this interval the spreading velocity of the pulse pressure wave is basically constant independently of age and has no correlation to growth, while after the onset of puberty the PWV_{ao} starts growing in both genders.
On the basis of the above described findings it is proved that the increased Aix_{ao} detected in early childhood can only be caused by the shorter RT due to the shorter aortic length, ie. due to the early return of the reflected systolic pulse wave it augments to a higher point of the declining slope of the first systolic pulse wave, consequently the Aix_{ao} elevates.
We can describe this phenomenon as follows: the mean values of PWV_{ao} were practically unchanged between age 3 and the start of the puberty, in girls and boys alike. If the travel velocity of the pulse pressure wave is constant, the increase of time necessary to cover the distance (RT) - and the proportional decrease of Aix_{ao} - can only be caused by the growth of the length of the distance (Jug-Sy, wich is proportional with body height) to be covered.
The observed changes in the trend of Aix_{ao} after the beginning of puberty – constant increase of body height (Jug-Sy) after the onset of puberty, while both the decrease of Aix_{ao} and the increase of RT slowed down and then stagnated – were caused by the increasing PWV_{ao}. The increasing PWV_{ao} indicates that the characteristics of the aortic wall change, namely the aortic stiffness rises.
The physiological importance of the examined phenomenon (enhanced vawe reflection in infants and small children) may be related to cardiac growth. It is resonable to assume that the enhanced pressure wave reflection is a trigger for the left ventricule performance until the body height reaches its maximum.

c./ Central (SBP_{ao}) and the peripheral (SBP_{brach}) systolic blood pressure in healthy children and adolescents and in patients with juvenile essential hypertension (JEH)

This is the first study which provides detailed description of the percentile values from 3rd to 97th of the central (SBP_{ao}) and the peripheral (SBP_{brach}) systolic blood pressure related to gender measured simultaneously in a healthy population aged 3-18 years.

There was no difference between the genders regarding the mean values of SBP_{ao} in the age period of 3-15 years. Significant difference was observed at first at the age of 16 (SBP_{ao} was lower in girls), which difference had continued therafter. While the mean values of SBP_{ao} were practically unchanged in girls in the age period of 16-18 years, this parameter showed a continuous increasing in boys.

The SBP_{ao} is determined by the aortic wall structure and function – which is characterized by PWV_{ao} – and by the actual cardiac output. No differences were found in SBP_{ao} between genders till the age of 15 years, therefore we may suppose no differences regarding the aortic wall structure and the cardiac output between girls and boys in childhood. During the later age period the boys had became higher and weighter than had done the girls. We speculate, that the higher SBP_{ao} observed in boys is caused by the increased cardiac output, which needs to serve the excessively growing body mass.

Our work is also unique in the aspect that we determined the relationship between the SBP_{ao} and the SBP_{brach} measured simultaneously at first. The mean values of SBP_{brach} were higher during the whole examined age period in both gender, than were the mean values of SPB_{ao}. The increase of the mean values of SBP_{brach} related with age were constant and higher in extent.

The more interest and important finding of our work that we discovered the relationship between the SBP_{ao} and SBP_{brach} in patients with juvenile essential hypertension (JEH). We proved that in group of JEH patients the SBP_{ao} is much more lower, than is the simultaneously measured SBP_{brach}. Hence, it became clear, that while the conventionaly measured SBP_{brach} were very high in the patients group, the SBP_{ao} – which is a determining risk factor for cardiovascular morbidity and mortality – falled into the sex- and age related normal range in all patients.

In summary we presented a detailed description of the age and gender related physiological changes of the arterial function parameteres, such as PWV_{ao}, Aix_{ao}, SBP_{ao} and SBP_{brach} based on a large database measured in a healthy population aged 3-18 years. Analysing our data it became clear that in several cases we coud not find data in the literature to explain the physiological phenomenon observed by us. Hopefully, our work will facilitate further researches in order to answer the opened questions. However, our fidings may contribute to a better understanding of the pathophysiological background of the several diseases with impaired arterial function occur in children and adolescents.

6. NOVEL FIDINGS

1. We applied at first the newly developement, validated, non-invasive, occlusive-oscillometric technique (Arteriograph) for arterial function measurement in children and adolescents.

2. We determined and published the reference values of PWV_{ao} on the largest database to date. We first detailed the specific characteristics of the changes of PWV_{ao} – namely that the PWV_{ao} remains unchanged in the very young despite increasing blood pressure, and we found the gradual increase of PWV_{ao} in adolescence – which is proportionate to the increase in blood pressure.

3. We determined the largest database to date of reference values Aix_{ao} and the simultaneously measured RT. We provided at first evidence about the determining role of the body height (aortic length) in characteristics of the Aix_{ao} in childhood. In children the reflected systolic pulse pressure wave returns earlier because of the shorter body height (aortic length) and not because the stiffer aortic wall.

4. This is the first study which provides detailed description of the percentile values of the central (SBP_{ao}) and the peripheral (SBP_{brach}) systolic blood pressure related to gender measured simultaneously in a healthy population aged 3-18 years. The SBP_{ao} was practically unchanged in the age period of 3-10 years in both gender, after the onset of puberty SBPao showed a continuous increasing in boys and a stagnated in girls.

5. We discovered the relationship between the SBP_{ao} and SBP_{brach} in patients with juvenile essential hypertension (JEH). We proved that in group of patients with JEH the SBP_{ao} is much more lower, than is the simultaneously measured SBP_{brach}.

7. ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my gratitude to all those who gave me the possibility to complete this thesis.

I thanks to Prof. Dr. Ákos KOLLER to do my research in the Doctoral Program headed by Him.

I am greatful to my supervisor Dr. Attila CZIRÁKI for the continuing support in field of research, publication and writing of this thesis.

I am deeply indebted to my supervisor Dr. Miklós ILLYÉS, who reviewed me the new device, the Arteriograph discovered by Him, who introduced me into the physiology of the arterial function, encouraged me to win scientific degree. He is my icon because of his straight personality, open-minded mentality and because of his working style of high standard.

I thanks to Ferenc MOLNÁR for the statistical analyses of data presented in this thesis and for the very useful advises given by him as a consulting engineer.

I thanks Dr. János HUBERT, Dr. Györgyi JÁKLI, Dr. Ilona KELEMEN, Dr. Hajnalka KLEMENTZ (data collection) and Gábor ÉRSEK (data analysis) for their contribution to this work.

Especially, I would like to give my special thanks to my family whose patient love enabled me to complete this work.

This study was supported by the Hungarian National Research Foundation (OTKA) No. 78480.

8. PUBLICATIONS OF THE AUTHORS

Original papers and letters:

1. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés, Béla Benczúr, Renáta M. Böcskei, László Rátgéber, Zsófia Lenkey, Ferenc T. Molnár, Attila Cziráki. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. ***J Hypertension***. 2012; 30:2314-21. ***(IF: 3.806)***
2. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés, Zsófia Lenkey, Ferenc Tamás Molnár, Attila Cziráki. Reference Values of Aortic Pulse Wave Velocity in a Large Healthy Population Aged between 3 and 18 Years – Reply. ***J Hypertension.*** 2013; 31:422-427. ***(Letter; IF: 3.806)***
3. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Miklós Illyés, Ferenc T. Molnár, Attila Cziráki. Evidence about the Determining Role of the Body Height in the Characteristics of the Aortic Augmentation Index in Childhood. ***J Hypertension. (IF: ~3.806,*** *submitted*)
4. László Rátgéber, Zsófia Lenkey, Ádám Németh, **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Zsófia Verzár, Miklós Illyés, József Bódis, Attila Cziráki. The effect of physical exercise on arterial stiffness parameters in young sportsmen. ***Acta Cardiologica*****. (*****IF: 0,604*****,*** *under revision*)
5. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós, Molnár T. Ferenc, Böcskei M. Renáta, Benczúr Béla, Lenkey Zsófia, Cziráki Attila. Az aorta pulzushullámterjedési sebesség referencia értékei egészséges gyermekekben és serdülőkben. ***Gyermekgyógyászat.*** 2013; 64:287-291.
6. **Hidvégi Erzsébet Valéria.** Válasz a szerkesztői kommentárra. ***Gyermekgyógyászat.*** 2013; 64:293-294.
7. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Illyés M, Lenkey Zs, Molnár FT, Cziráki A. Reference Values of Aortic Pulse Wave Velocity in a Large Healthy Population Aged between 3 and 18 Years. ***Pediatric Pharmacology.*** 2013; 10:64-71, angol nyelvű, 72-79, orosz nyelvű

Citable abstracts:

1. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Az Arteriográf alkalmazása gyermekkorban. ***Hypertonia és Nephrologia.*** 2006; 10(S5):169.
2. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Huberth J, Jákli Gy, Kelemen I, Klemencz H, Illyés M. First database of arterial function (PWV_{ao}, Aix_{brach}, SBP_{ao}) from healthy children and adolescents measured by a new non-invasive oscillometric method (Arteriograph). ***5th World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Cairns, Australia*** 2009; Abstract Book
3. **Erzsébet Valéria Hidvégi**, Huberth J, Jákli Gy, Kelemen I, Klemencz H, Illyés M. The reference values of aortic pulse wave velocity (PWVao) in a healthy population aged 3-18 years and the plausible physiological background of the observed changes. ***Cardiology in the Young.*** 2010; 20(Suppl.2.):S67-68. ***(IF: 0.858)***
4. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Az aorta PWV referencia értékei nagy 3-18 éves korú egészséges populációban. ***Gyermekgyógyászat****.* 2010; 61(5):154.

5. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egészséges gyermekekben és serdülőkben valamint juvenilis esszenciális hypertóniás betegekben. ***Gyermekgyógyászat.*** 2011; 62*(*5):197.
6. **Erzsébet Valéria Hidvégi,** Miklós Illyés. Central and Peripherial Systolic Blood Pressure in Healthy Children and Adolescents and in Patients with Juvenile Hypertension. ***Cardiology in the Young.*** 2011; 21(Suppl.1.):S51-52. ***(IF: 0.759)***
7. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós. Aorta pulzushullámterjedési sebesség referencia értékei 3-18 éves populációban. ***Cardiologia Hungarica.*** 2012; 42(Suppl.A):S44
8. **Erzsébet Valéria Hidvégi,** Miklós Illyés. Reference Values of Aortic Augmentation Index in a Large Healthy Population Aged 3-18 Years. ***Cardiology in the Young.*** 2012; 22(Suppl.1.):S44-45 ***(IF: 0.759)***
9. **Hidvégi Erzsébet Valéria**, Illyés Miklós, Cziráki Attila. Centrális és perifériás szisztolés vérnyomás egészséges gyermekekben és serdülőkben valamint juvenilis esszenciális hypertóniás betegekben. ***Cardiologia Hungarica*****.** 2013; 43(Suppl.B):S33.

Reviews:

Doyon A, Kracht D, Bayazit A, Deveci M, Duzova A, Krmar R et al. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents: Reference Values and Role of Body Dimensions. ***(Hypertension, accepted)(IF: 6.207)***

Summed impact factor: 3,806

Number of own publication: 13