

OLKAVARREN ENDOTEELITOIMINNAN MITTAUKSEN METODISTA TARKASTELUA

Eino Ahtola  
Opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede  
Helmikuu 2013

## Detailed analysis of flow-mediated dilatation response

We sought to analyze details of the flow-mediated dilatation (FMD) of brachial artery to characterize parameters which can be used to quantify magnitude of dilatation response so that not only amplitude but also duration and dynamics of FMD response is taken into account. Brachial artery FMD was assessed by high-resolution ultrasound imaging in 138 young adults of which 86 were born from complicated pregnancies (small for gestational age and/or pre-eclampsia) and 52 subjects were born from uncomplicated pregnancies. The FMD response was measured from intermittent measurements of 5-seconds time-averaged diameter values recorded at baseline and 20, 40, 60, 80, 100 and 120 s after cuff release. The continuous ultrasound scan was analyzed for 24 subjects with uncomplicated fetal period to characterize complete FMD response. In addition to the traditional FMD% assessed by the maximum vessel diameter after reactive hyperemia relative to the baseline diameter, area under curve values were determined as integral in the periods of 0-1 min ( $FMD_{AUC-1}$ ) and 0-2 min ( $FMD_{AUC-2}$ ) which reflect not only amplitude but also duration of the FMD response. Possible advantage is that  $FMD_{AUC-1}$  and  $FMD_{AUC-2}$  are likely to reflect dilatation response irrespective of baseline diameter. In detailed analysis of dynamic FMD response we recognized a depression phase, a dilatation phase and a reversion phase as characteristic phases which can be presented as parameters according to amplitude of response such as amplitude of depression, peak dilatation and residual dilatation or as parameters reflecting dynamics of FMD response such as time to peak dilatation and peak dilatation rate. The physiological background as well as clinical usefulness of these parameters needs further investigation.

## TIIVISTELMÄ

Tutkimuksessa pyrittiin analysoimaan virtauksen lisääntymisestä johtuvaa valtimon seinämän laajenemista (Flow-mediated dilatation, FMD) olkavaltimossa ja määrittelemään muuttujia, joita voidaan käyttää laajenemisvasteen suuruuden määrittämiseen niin, että huomioon otetaan suuruuden/amplitudin lisäksi myös laajenemisvasteen kesto ja dynamiikka. Olkavarren FMD mitattiin korkearesoluutioisella ultraäänilaitteella 138 nuorelta aikuiselta, joista 86 oli syntynyt komplisoituneista raskauksista (pienikokoisena syntyneet ja/tai pre-eklampsia) ja 52 ilman komplikaatioita. FMD-vaste mitattiin valtimon läpimitan keskiarvoista viiden sekunnin kuvasarjoissa, jotka otettiin lähtötilanteessa (baseline) sekä 20, 40, 60, 80, 100 ja 120 sekunnin kohdalla verenpainemansetin vapauttamisen jälkeen. Jatkuva ultraääninauhoitus analysoitiin 24:n ei-komplisoituneista raskauksista syntyneen koehenkilön osalta yksityiskohtaisen laajenemisvasteen määrittelemiseksi. Perinteisesti laajenemisvasteesta on määritelty laajenemisprosentti (FMD%), joka määritetään reaktiivisen hyperemian jälkeisen suonen suurimman läpimitan suhteesta suonen läpimittaan ennen hyperemiaa (baseline). Perinteisen mittauksen lisäksi määrittelimme läpimittaa kuvaavan käyrän alle jäävän pinta-alan (area under curve) integraaleina aikaväleillä 0-1 min ( $FMD_{AUC-1}$ ) ja 0-2 min ( $FMD_{AUC-2}$ ). Nämä arvot kuvaavat suuruuden/amplitudin lisäksi myös FMD-vasteen kestoja, minkä mahdollinen etu perinteiseen menetelmään nähden on se, että  $FMD_{AUC-1}$  ja  $FMD_{AUC-2}$  todennäköisesti kuvaavat laajenemisvastetta riippumatta valtimon alkuperäisestä läpimitasta. FMD-vasteen dynamiikan yksityiskohtaisessa erittelyssä havaitsimme kolme vaihetta: pienenemisvaiheen, laajenemisvaiheen ja palautumisvaiheen, joita voidaan pitää FMD-vasteen tyypillisinä vaiheina. Näistä vaihteista voidaan määritellä vasteen suuruutta/amplitudia kuvaavia muuttujia, kuten pienenemisen amplitudi, laajeneminen suurimmillaan ja laajenemisreaktion jäännösamplitudi, tai FMD-vasteen dynamiikkaa kuvaavia parametreja, kuten suurimman laajenemisen saavuttamiseen kuluva aika ja laajenemisen nopeus. Näiden parametrien fysiologinen tausta, kuin myös niiden käyttö kliinisessä työssä, kaipaavat lisätutkimuksia.

## JOHDANTO

Endoteelin toimintahäiriötä on pidetty ennustetekijänä ateroskleroosille, sillä se edeltää verisuonen seinämän rakenteellisia ateroskleroottisia muutoksia. Plakin muodostumisen lisäksi myös alttius plakkirepeämään liittyville komplikaatioille on yhteydessä endoteelin toimintahäiriön proinflammatorisiin mekanismeihin. Akuuttia koronaarioireyhtymää sairastavilla potilailla endoteelista riippuvaisen vasoreaktiivisuuden on todettu ennustavan epästabiiliuden uusiutumista ja sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumista. Virtauksen lisääntymisestä johtuva valtimon seinämän laajeneminen (Flow-mediated dilatation, FMD) on pääasiassa seurausta endoteelitoiminnasta riippuvasta vasomotorisesta ohjauksesta. Erityisesti olkavaltimon vähäistä vasodilatorista vastetta postiskeemisen hyperemian aikana on pidetty sydän- ja verisuonisairauksien lisääntymisen riskitekijänä.

Olkavaltimon FMD:n mittaaminen on noninvasiivinen endoteelitoiminnan arvioinnin menetelmä, ja sen kautta voidaan arvioida suuren periferisen valtimon endoteelitoimintaa. FMD mitataan suuritaajuuden ultraäänen avulla, ja mittaustulokset on normaalisti määritelty joko prosenttina (FMD%) reaktiivisen hyperemian jälkeisen suonen suurimman läpimitan suhteesta suonen läpimitaan ennen hyperemiaa (ns. baseline) tai läpimitan absoluuttisesta muutoksesta. On kuitenkin mahdollista analysoida vasodilataatioreaktiota myös tarkemmin, ja sen täyden vasteen tai vasodilataatioreaktion vaiheiden määrittäminen voi lisätä FMD:n testauksen diagnostista arvoa.

Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida olkavaltimon läpimitan muutosta valtimon kompression jälkeen ja määrittää virtauksen lisääntymisestä johtuvaa olkavaltimon vasodilataatiota mansetin aiheuttaman okklusion vapauttamisen jälkeen.

## **MENETELMÄT**

### **Koehenkilöt**

Tutkimusjoukko kerättiin kahdesta aikaisemmasta tutkimuksesta, jotka käsittelivät pienikokoisena syntyneitä (small for gestational age, SGA) ja raskausmyrkytyksestä (pre-eklampsia) kärsineitä lapsia, jotka olivat syntyneet Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 1984–1986. Tämän tutkimuksen tutkimusjoukko koostui 138 kaukasialaisesta koehenkilöstä, joista 35 oli täysiaikaisena syntyneitä SGA-lapsia, 47 oli syntynyt pre-eklampsisesta raskaudesta ja neljällä koehenkilöllä oli anamneesissa sekä SGA että pre-eklampsia. Loput 52 koehenkilöä olivat syntyneet komplisoitumattomista raskauksista. Tämä seurantatutkimus tehtiin 1.9.2005–31.11.2006 välisenä aikana. Kuopion yliopistollisen sairaalan eettinen toimikunta hyväksyi tutkimussuunnitelman. Osallistujilta pyydettiin kirjallinen suostumus aineiston käyttöön.

### **Olkavaltimon kuvantaminen**

Olkavaltimon FMD:n mittaamiseen käytettiin suositusten mukaista ultraäänilaitetta. Vasemman olkavaltimon kyynärpään yläpuolista osaa kuvattiin pitkittäissuunnassa Sequoia 512 - ultraäänilaitteella (Acuson, CA) 14.0 MHz:n lineaarianturilla. EKG-signaali (simuloitu V5-kytkentä) nauhoitettiin ja ohjattiin näkymään B-moodi-kuvasarjojen kanssa. Kyynärvarteen asetettu verenpainemansetti täytettiin ilmalla 250 mmHg:n paineella 4,5 minuutin ajaksi. 5 sekunnin kuvasarjat (25 kuvaa sekunnissa) tallennettiin digitaalisesti levossa (baseline), okklusiojakson lopussa ennen mansetin tyhjentämistä (rebaseline) sekä 20, 40, 60, 80, 100 ja 120 sekunnin kohdalla mansetin tyhjentämisen jälkeen. Lisäksi koko ultraäänikuvaus nauhoitettiin jatkuvana kuvana VHS-kaseteille.

### **Data-analyysi**

Olkavaltimon läpimitta mitattiin 5 sekunnin mittaisista kuvasarjoista käyttäen MATLAB-ohjelmaa (Mathworks Inc). Mitattava alue määritettiin visuaalisen arvioinnin perusteella kunkin kuvasarjan ensimmäisestä kuvasta. Valitulta alueelta ohjelma tunnistaa valtimon lumenin ja intiman rajan käyttäen neuroverkkoon perustuvaa reunojentunnistusmenetelmää ja määrittää valtimon läpimitan sen lähemmän ja kauemman seinämän välisen etäisyyden perusteella. Valtimon läpimitta määritettiin lyönti lyönniltä (beat-by-beat) loppudiasistolisista kuvasarjoista, jotka oli tunnistettu EKG-signaalin R-aaltojen ulkonäön perusteella. Kunkin 5 sekunnin mittaisen kuvasarjan kaikista läpimitoista laskettiin keskiarvo, jota käytettiin valtimon läpimittana.

FMD-vaste arvioitiin valtimon läpimitan keskiarvoista 5 sekunnin kuvasarjoissa, jotka nauhoitettiin lepotilassa (baseline) sekä 20, 40, 60, 80, 100 ja 120 sekuntia mansetin vapauttamisen jälkeen. FMD% mitattiin suonen suurimmasta läpimitasta reaktiivisen hyperemian jälkeen suhteessa lähtötasoon. Lisäksi läpimittakäyrän alle jäävä pinta-ala (area under curve) määritettiin eri vaiheiden integraaleina: 0-1 minuuttia ( $FMD_{AUC-1}$ ), 0-2 minuuttia ( $FMD_{AUC-2}$ ), missä ajanhetki 0 tarkoittaa hyperemian jälkeistä lähtötasoa (rebaseline).

24 koehenkilöltä, joilla oli komplisoitumaton sikiökausi, kuvattiin onnistuneesti ultraäänimittaus ja mittauksia käytettiin jatkuvaan FMD-vasteen analysointiin. Videonauhojen kuva muutettiin digitaaliseksi ja valtimon läpimitta mitattiin lyönti lyönniltä koko kuvauksen ajalta. Kuvaus alkoi 30 sekuntia ennen mansetin vapauttamista ja loppui 2 minuuttia mansetin vapauttamisen jälkeen. FMD-vaste mitattiin jatkuvasti sarjasta 5 sekunnin keskiarvoläpimittoja koko 2,5 minuutin kuvauksen ajalta. FMD-vaste määriteltiin tunnistamalla tyypilliset vaiheet ja laskemalla olkavaltimon läpimitan todellinen maksimiarvo sekä vastaava FMD% ( $FMD\%c$ ), suurimman läpimitan saavuttamiseen kulunut aika, suurin laajenemisnopeus ja residuaalinen laajeneminen 2 minuuttia mansetin vapauttamisen jälkeen.

### **Tilastolliset menetelmät**

Tilastollisessa analyysissä käytettiin SPSS for Windows -ohjelmistoa (julkaisu 14.0, SPSS Inc., Chicago, IL), Origin-ohjelmaa (v.7.0383) ja Microsoft Exceliä. Baselinen ja rebaselinen halkaisijoiden yhtäpitävyys analysoitiin suorittamalla parittainen t-testi, määrittämällä yhtenevyvyysrajat Bland-Altmanin kuvaajasta ja laskemalla Pearsonin korrelaatiokertoimet. Lisäksi FMD-vasteen eri tutkimusmenetelmiä arvioitiin analysoimalla niiden korrelaatiota kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin.  $P < 0.05$  määritettiin tilastollisesti merkitseväksi.

## TULOKSET

### Taustatiedot.

Taustatiedot näkyvät taulukossa 1.

### Baseline verrattuna rebaselineen

Alkutilanteessa (baseline) olkavaltimon läpimitta oli  $3.07 \pm 0.51$  mm. Kynärvarren valtimoverenkierron okklusion aikana rebaselineessa olkavaltimon läpimitta oli  $3.07 \pm 0.52$  mm (NS vs Baseline). Baseline ja rebaseline välinen Pearsonin korrelaatiokerroin oli 0.988 ( $P < 0.01$ ). Korrelaatio- ja Bland-Altman-kuvaajat näkyvät kuvassa 1.

### FMD%:n, FMD:n<sub>AUC-1</sub>, FMD:n<sub>AUC-2</sub> ja kliinisten muuttujien välinen korrelaatio

FMD% korreloi vahvasti FMD:n<sub>AUC-1</sub> ( $r=0.817$ ,  $P < 0.001$ ) ja FMD:n<sub>AUC-2</sub> ( $r=0.88$ ,  $P < 0.001$ ) kanssa. FMD%:n ja olkavaltimon baseline-läpimitan välinen korrelaatio oli merkittävää ( $r=-0.386$ ,  $P < 0.001$ ), mutta vastaavaa merkittävää korrelaatiota ei havaittu FMD:n<sub>AUC-1</sub> ja baseline-läpimitan välillä ( $r=-0.138$ , NS) tai FMD:n<sub>AUC-2</sub> ja baseline-läpimitan välillä ( $r=-0.163$ , NS).

FMD%:n, FMD:n<sub>AUC-1</sub>, FMD:n<sub>AUC-2</sub> ja tiettyjen kliinisten muuttujien väliset korrelaatiot näkyvät taulukossa 2. FMD% korreloi merkittävästi pituuden kanssa, kuin myös seerumin vapaiden rasvahappojen ja insuliinin pitoisuuksien kanssa. Tilastollisesti merkittäviä korrelaatioita havaittiin vastaavasti myös FMD<sub>AUC-1</sub> ja vapaiden rasvahappojen sekä insuliinin pitoisuuksien välillä, mutta ei FMD:n<sub>AUC-1</sub> ja pituuden välillä. FMD<sub>AUC-2</sub> ei korreloinut merkittävästi minkään kliinisen muuttujan kanssa.

### Lyönti lyönniltä (beat-to-beat) -muuttujat

Beat-to-beat-tiedot kerättiin 24 kontrollihenkilöltä ja niiden analysointi onnistui jokaisen kohdalla. Kun mallikuvaaja jaettiin 5 sekunnin osiin, tunnistimme normaalivasteen kuvaajasta (Kuva 2) kolme vaihetta. Näitä kolmea vaihetta kutsutaan pienenemisvaiheeksi (vaihe 1), dilataatiovaiheeksi (vaihe 2) ja palautumisvaiheeksi (vaihe 3). Välittömästi mansetin irrotuksen jälkeen olkavaltimon läpimitta pieneni. 18 koehenkilöllä 24:stä havaittiin merkittävä pienenemisvaihe (vaihe 1) välittömästi mansetin irrotuksen jälkeen. Keskimääräinen amplitudi alkuvaiheen pienenemisvaiheessa oli  $0.02 \pm$

0.05 mm. Ensimmäisten 5 sekunnin aikana alun pienenemisvaiheen jälkeen valtimon läpimitta alkoi kasvaa (vaihe 2). Tässä vaiheessa FMD% oli beat-to-beat-analyysin mukaan  $13.4 \pm 5.4$  %. Vastaava FMD% perinteisellä tavalla, 20 sekunnin välein otettuja otoksia käyttäen, oli  $11.8 \pm 6.2\%$  ( $P < 0.05$ ). Suurin dilataationopeus oli 0.011 mm/s ja se mitattiin 20–25 sekunnin kohdalla mansetin irrottamisen jälkeen. Aikaa suurimpaan dilataatioon kului  $46 \pm 13$  s. Kolmannessa vaiheessa (vaihe 3) ilmeni palautuminen, joka tapahtui epätäydellisenä mansetin irrottamisen jälkeisen kahden minuutin seurantajakson aikana. Lopussa (eli 2 minuutin ajanhetkellä) alkuperäisarvoista oli vielä nähtävissä  $4.7 \pm 4.8$  % dilataatio.

### **Perinteisen FMD%:n, FMD%:c:n, suurimman dilataationopeuden, suurimpaan dilataatioon kuluvan ajan ja kliinisten muuttujien välinen korrelaatio**

24 terveen koehenkilön olkavaltimon läpimitan tarkastelussa havaitsimme, että FMD%:n ja korreloi merkitsevästi seerumin triglyseridien pitoisuuden kanssa ( $r = 0.629$ ,  $P < 0.01$ ). Vastaavasti myös FMD%:c ( $r = 0.516$ ,  $P < 0.01$ ) ja suurin dilataationopeus ( $r = 0.441$ ,  $p < 0.05$ ) korreloivat merkitsevästi seerumin triglyseridien pitoisuuden kanssa. Vapaiden rasvahappojen pitoisuus korreloi kuitenkin myös perinteisen FMD%:n ( $r = 0.435$ ,  $P < 0.05$ ) kanssa, kun taas merkittävää korrelaatiota ei löytynyt FMD%:c:n tai suurimman dilataationopeuden välillä. Suurimpaan dilataatioon kuluva aika ei korreloinut merkitsevästi minkään kliinisen muuttujan välillä.



## POHDINTA

FMD heijastaa endoteelisolujen kykyä tuottaa vasodilatorisia (verisuonten laajenemista aiheuttavia) yhdisteitä, erityisesti typpioksidia, seurauksena lisääntyneestä verenvirtauksesta ja leikkausvoimasta. Näin ollen mittaamalla valtimon läpimitta postiskeemisen reaktiivisen hyperemian aikana voidaan saada arvokasta tietoa endoteelin toiminnasta, joka puolestaan heijastaa verisuonten terveyttä. Analysoimalla olkavaltimon laajenemiskykyä yksityiskohtaisesti olemme määritelleet normaalin FMD-vasteen tyypilliset vaiheet. Lisäksi esittelemme joitain parametreja, joita voidaan käyttää laajenemistavasteen määrittelyyn niin, että huomioon otetaan paitsi amplitudi, myös laajenemisen kesto sekä vasteen dynamiikka.

Valtimon laajenemiskykyä tutkittaessa on tärkeää tietää valtimon alkuperäinen läpimitta. Yleensä olkavarren valtimon läpimitta lepotilassa mitataan ennen provokaatiota (esim. ennen verenpainemansetin asettamista käsivarteeseen), jotta saataisiin stimuloimaton alkuperäisarvo (baseline). Kuitenkin kun dynaamista vastetta mitataan jatkuvasti tutkimalla läpimitan muutosta lepotilasta laajentumiseen, läpimitta levossa mitataan mieluiten olkavarren puristuksen aikana juuri ennen mansetin vapauttamista. Kokeen aiheuttama kompressio aiheuttaa epämiellyttävää pistelyn tunnetta kädessä, mikä voi johtaa sympaattisen hermoston aktivaatioon ja näin ollen kasvattaa valtimon läpimittaa verenpaineen noustessa. Toisaalta vähentynyt leikkausvoima valtimossa okklusion aikana saattaa vaikuttaa läpimitaan päinvastaisella tavalla heikentämällä vasodilatoivien yhdisteiden tuotantoa. Eräissä aiemmassa tutkimuksessa havaittiin okklusion aiheuttavan lievää olkavaltimon laajenemista lapsissa ja aikuisissa, mutta ei iäkkäissä koehenkilöissä. Tässä tutkimuksessa emme kuitenkaan havainneet nuorissa aikuisissa merkittäviä muutoksia olkavaltimon läpimitassa ennen kompressiota tai olkavarren verenvirtauksen okklusion lopussa.

Olkavaltimon laajenemiskykyä noninvasiivisesti testattaessa laajenemiskyky on perinteisesti määritelty olkavaltimon läpimitan absoluuttisena (FMD) ja prosentuaalisena (FMD%) muutoksena postiskeemisen hyperemian jälkeen. Jatkuvassa mittauksessa hetkellinen maksimiarvo on helppo havaita, kun taas ajoittaisissa mittauksissa todellinen maksimiarvo saattaa esiintyä mittausten välissä. Havaitsimmekin, että FMD% oli merkittävästi korkeampi jatkuvasta mittauksesta saaduissa tuloksissa kuin 20 sekunnin väliajoin kuvatuissa mittauksissa.

Perinteisellä metodilla mitattaessa niin absoluuttinen FMD kuin FMD%:kin on sidottu siihen yksittäiseen ajanhetkeen, jona laajeneminen on huipussaan, eikä tällaisissa parametreissa oteta huomioon laajenemistavasteen dynamiikkaan liittyvää informaatiota. Toistettujen tai jatkuvien

läpimitan mittausten avulla on mahdollista havaita myös laajenemisvasteen dynamiikkaan liittyviä parametreja. Vain harvoissa aikaisemmissa tutkimuksissa on kuitenkin pidetty koko laajenemisvastetta tai sen suhdetta aikaan markkerina endoteelitoiminnasta. Havaitimme, että terveissä nuorissa aikuisissa FMD-vaste saavutti maksimiarvonsa keskimäärin 46 sekuntia olkavarren mansetin vapauttamisen jälkeen. Samanlainen tulos saatiin myös aiemmassa samanikäisillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa. Laajenemisen huipun saavuttamisen jälkeen läpimitta alkoi pienetä, mutta selvää residuaalista laajenemista oli havaittavissa jopa 2 minuuttia okklusion vapauttamisen jälkeen. Järvisalon ja kollegoiden tutkimuksessa sekä maksimilaajeneminen että residuaalinen laajeneminen 2-3 minuuttia mansetin vapauttamisen jälkeen olivat huomattavan heikentyneet koehenkilöissä, joilla C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus veressä oli tavallista korkeampi. Tämä viittaa siihen, että maksimilaajenemisen ohella myös residuaalinen laajeneminen saattaa ilmaista tärkeää tietoa laajenemisvasteesta.

FMD%:n lisäksi laskimme FMD-vasteen läpimittakäyrän alle jäävän pinta-alan (area under curve) perusteella aikaväleillä 0-1 min ja 0-2 min. Tämä menetelmä ottaa huomioon laajenemisen amplitudin lisäksi myös FMD-vasteen pituuden. Havaitimme, että FMD:n<sub>auc-1</sub>, FMD:n<sub>auc-2</sub> ja FMD%:n välillä oli paljon molemminpuolista korrelaatiota, mikä viittaa siihen, että nämä muuttujat ilmaisevat samanlaisia tietoja. Yksi FMD:n<sub>auc-1</sub> ja FMD:n<sub>auc-2</sub> mittauksen hyödyistä on, että nämä parametrit eivät näytä olevan riippuvaisia valtimon lähtöläpimitasta. Kuten monissa aiemmissa tutkimuksissa niin meidän laboratoriossamme kuin muuallakin, havaitimme, että FMD% on kääntäen verrannollinen olkavaltimon läpimittaan. Vastaavaa riippuvuutta läpimitasta ei ollut havaittavissa FMD:ssa<sub>auc-1</sub> ja FMD:ssa<sub>auc-2</sub>. Baseline-läpimitan suuren vaikutuksen takia FMD%:ia pidetään epätäydellisenä endoteelitoiminnan markkerina. Niinpä on tarvetta parametreille, jotka kuvaavat nimenomaan endoteelitoimintaa riippumatta baseline-läpimitasta. Koko laajenemisvastetta kuvaavien parametrien kliinistä käyttökelpoisuutta ei ole vielä arvioitu perusteellisesti. Pienessä terveiden koehenkilöiden otannassa havaitimme merkittäviä yhteyksiä FMD:n<sub>auc-1</sub> ja FMD:n<sub>auc-2</sub> sekä joidenkin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden välillä, mutta vastaavia yhteyksiä oli myös FMD%:iin. Näin ollen aineistomme ei ratkaisevasti paljasta näiden uusien parametrien lisähyötyä FMD%:iin nähden. On kuitenkin otettava huomioon, että tutkimme vain terveitä nuoria aikuisia, joilla ei ollut merkillepantavaa kohonnutta sydän- ja verisuonitautiriskiä, ja tarvitaan lisää tutkimuksia FMD:n<sub>auc-1</sub> and FMD:n<sub>auc-2</sub> kliinisestä käyttökelpoisuudesta tutkimusjoukossa, jossa esiintyy korkeaa sydän- ja verisuonitautien riskiä ja todennäköisyyttä.

Dynaamisen laajenemisvasteen yksityiskohtaisessa tarkastelussa määrittelimme kolme tunnusomaista vaihetta, jotka ovat pienenemisvaihe, dilataatiovaihe ja palautumisvaihe. Muissa tutkimuksissa, joissa FMD:tä on tutkittu jatkuvalla läpimitan mittauksella, on havaittu tyyppilliseksi

hyvin samantapainen dynaaminen vaste, jolla on samat vaiheet. Tutkimuksessamme on se rajoite, ettei tutkimusmenetelmämme tarjoa keinoja tutkia näiden kolmen tyyppillisen vaiheen fysiologista taustaa. Mansetin vapauttamista seuraa lyhyt pienenemisvaihe, jonka aikana valtimon läpimitta pienenee tilapäisesti. Arvelemme, että tämä alkuvaiheen pieneneminen saattaa johtua verenkierron muutoksista verenvirtauksen lisääntyessä nopeasti heti käsivarren okklusion vapauttamisen jälkeen, minkä on osoitettu tapahtuvan ensimmäisten 10–20 sekunnin aikana mansetin vapauttamisen jälkeen. Tämä alkuvaiheen pieneneminen saattaa perustua siihen mekanismiin, että heti mansetin vapauttamisen jälkeen veri alkaa virrata nopeasti käden distaaliossa verisuonistossa ja veren määrä suuressa valtimossa pienenee hetkellisesti. Dilataatiovaiheen mekanismi on hyvin kuvattu, ja sen tiedetään olevan vaikutusta siitä, että lisääntyneen verenvirtauksen ja siitä seuraavan lisääntyneen leikkausvoiman tuloksena endoteeli vapauttaa vereen vasodilatoivia yhdisteitä. Väliaikainen laajeneminen ja sen palautuminen liittyvät todennäköisesti vasoaktiivisten yhdisteiden toimintaan ja poistumiseen. Typpioksidin lisäksi on muita aineita, jotka vaikuttavat sileiden lihassolujen supistumiseen ja joilla on erilaisia vaikutuksia FMD-vasteen aikana. Niinpä huippulaajeneminen ja residuaalinen laajeneminen saattavat kuvata endoteelitoimintaa eri tavalla. Tulevaisuudessa kunkin vaiheen kliinisen käyttökelpoisuuden tarkastelu voi olla kannattavaa.

## **YHTEENVETO**

Olkavaltimon virtauksen lisääntymisestä johtuvan valtimon seinämän laajenemisen yksityiskohtaisen analyysin avulla kuvaamme useita parametreja, joita voidaan käyttää perinteisen FMD%-n rinnalla. Erityisesti kolme tyypillistä vaihetta, pienenemisvaihe, laajenemisvaihe ja palautumisvaihe, voidaan tunnistaa jatkuvasta pitkäkestoisesta läpimitan muutosten nauhoittamisesta. Korostamme sellaisten parametrien käyttöä, joita voidaan käyttää laajenemisvasteen kuvaamiseen niin, että laajenemisen amplitudin lisäksi FMD-vasteen kesto ja dynamiikka voidaan ottaa huomioon.

**Taulukko 1.** Tutkimusjoukon kliiniset muuttujat.

---

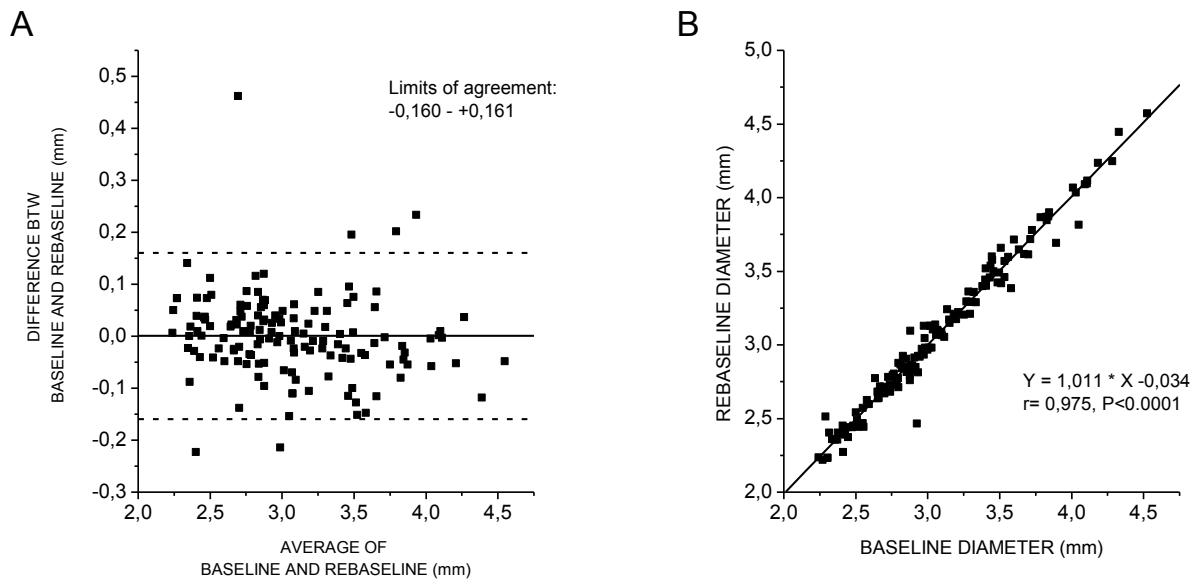
Sukupuoli, mies/nainen	50/88
Paino, kg	68.2 ± 16.3
Pituus, cm	169.9 ± 8.96
Painoindeksi, kg/m <sup>2</sup>	23.5 ± 4.9
Rasvaprosentti, (%)	30.6 ± 9.6
Systolinen verenpaine, mmHg	125 ± 13
Diastolinen verenpaine, mmHg	76 ± 7
Vyötärön ympäryys, cm	80.1 ± 12.3
Kokonaiskolesteroli, mmol/l	4.33 ± 0.87
LDL-kolesteroli, mmol/l	1.48 ± 0.38
HDL-kolesteroli, mmol/l	2.63 ± 0.81
Triglyceridit, mmol/l	1.10 ± 0.56
Vapaat rasvahapot, mmol/l	0.64 ± 0.28
Glukoosi, mmol/l	5.14 ± 0.45
Insuliini, mmol/l	8.27 ± 5.37

---

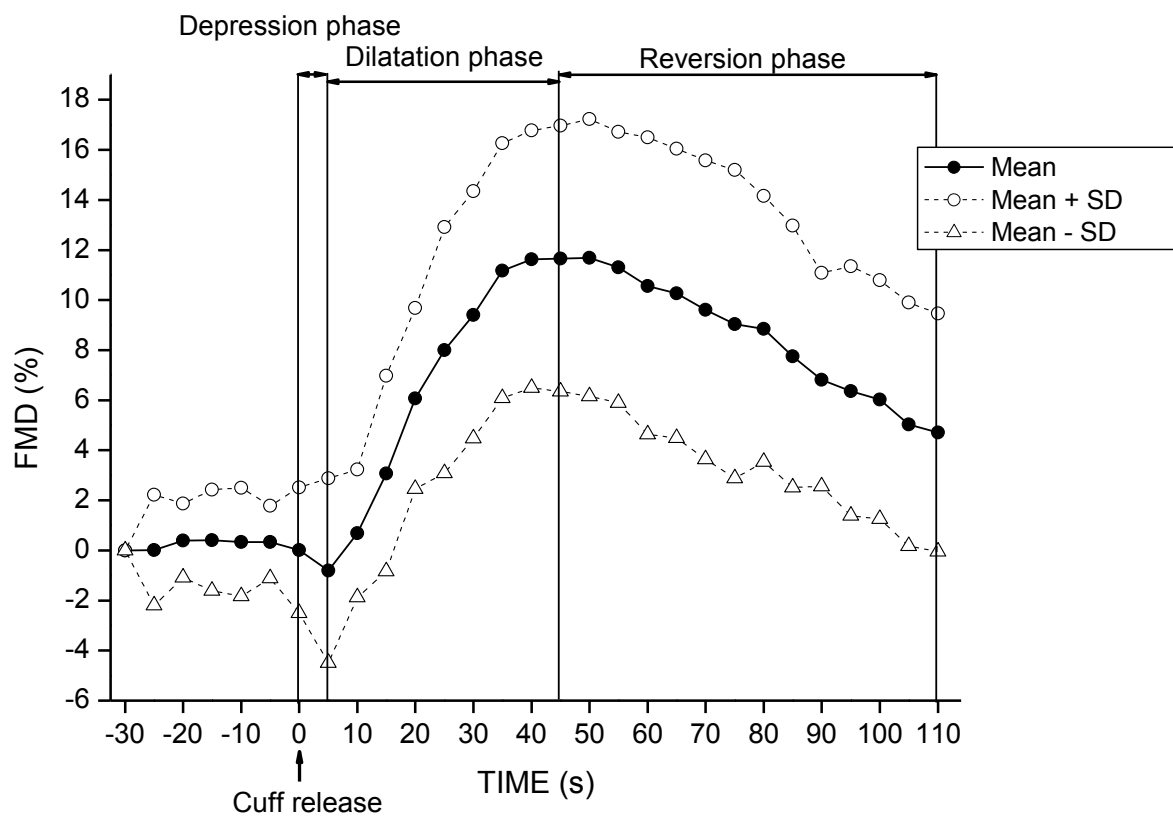
Arvot ovat lukumääriä tai keskiarvoja ± SD.

**Taulukko 2.** FMD-lukujen ja kliinisten muuttujien väliset korrelaatiot.

	FMD%	FMD <sub>AUC-1</sub>	FMD <sub>AUC-2</sub>
Paino	-0.075	-0.008	-0.047
Pituus	-0.237**	-0.143	-0.127
Systolinen verenpaine	-0.042	0.022	0.018
Vyötärönympäryys	-0.015	0.011	-0.006
Kokonaiskolesteroli	0.018	0.086	-0.008
HDL-kolesteroli	0.107	0.038	0.008
LDL-kolesteroli	-0.067	0.034	-0.034
Triglyseridit	0.109	0.093	0.014
Vapaat rasvahapot	0.241**	0.223**	0.149
Glukoosi	0.143	0.141	0.155
Insuliini	0.265**	0.211*	0.125



**Kuva 1.** Blandt-Altman -kuvaaja (A) ja sirontakuvaaja (B) havainnollistavat hyvää yhtäpitävyyttä ja korkeaa olkavaltimon läpimitan mittausten välistä korrelaatiota ennen kompressiota ja okklusion jälkeisen verenkierron aikana nuorilla aikuisilla.



**Kuva 2.** Tämä kuva on yhteenveto jatkuvan ultraäänikuvausten mittauksesta 24 koehenkilöllä. Kuvaajassa on nähtävissä kolme FMD-vasteelle tunnusomaista vaihetta: pienenemisvaihe, dilataatiovaihe ja palautumisvaihe.



## VIIITEET

1. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; **105**: 546-549.
2. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The endothelium and inflammation. *Endothelium* 2006; **13**: 423-429.
3. Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des* 2007; **13**: 1741-1750.
4. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; **104**: 365-372.
5. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003; **108**: 1917-1923.
6. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004; **110**: 1926-1932.
7. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolfl G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 207-210.
8. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002; **105**: 1567-1572.
9. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; **340**: 1111-1115.
10. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 257-265.
11. Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jaaskelainen J, et al. Tracking serum lipid levels and the association of cholesterol concentrations, blood pressure and cigarette smoking with carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J* 2010; **74**: 2419-2425.
12. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005; **568**: 357-369.
13. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension* 2011; **57**: 363-369.
14. Thijssen DH, van Bommel MM, Bullens LM, Dawson EA, Hopkins ND, Tinken TM, et al. The impact of baseline diameter on flow-mediated dilation differs in young and older humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; **295**: H1594-1598.
15. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 1323-1328.
16. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. *Hypertension* 2008; **51**: 203-210.
17. Craiem D, Chironi G, Simon A, Levenson J. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. *Am J Ther* 2008; **15**: 340-344.
18. Liuni A, Luca MC, Lisi M, Dragoni S, di Stolfo G, Mariani JA, et al. Observations of time-based measures of flow-mediated dilation of forearm conduit arteries: implications for the accurate assessment of endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **299**: H939-945.
19. Tyldum EV, Backe B, Stoylen A, Slordahl SA. Maternal left ventricular and endothelial functions in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; **91**: 566-573.
20. Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, Juonala M, Heiskanen N, Lyyra-Laitinen T, et al. Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J* 2006; **70**: 768-772.

21. Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Agren JJ, Pihlajamaki J, Rauramaa R, et al. Endothelial function in hypercholesterolemic subjects: Effects of plant stanol and sterol esters. *Atherosclerosis* 2006; **188**: 425-432.
22. Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Moilanen L, Miettinen TA, Gylling H. Effects of plant stanol esters on serum cholesterol concentrations, relative markers of cholesterol metabolism and endothelial function in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2008; **199**: 432-439.
23. Atkinson G, Batterham AM, Thijssen DH, Green DJ. A new approach to improve the specificity of flow-mediated dilation for indicating endothelial function in cardiovascular research. *J Hypertens* 2012;
24. Pyke KE, Tschakovsky ME. Peak vs. total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation? *J Appl Physiol* 2007; **102**: 1510-1519.
25. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; **300**: H2-12.
26. Padilla J, Johnson BD, Newcomer SC, Wilhite DP, Mickleborough TD, Fly AD, et al. Normalization of flow-mediated dilation to shear stress area under the curve eliminates the impact of variable hyperemic stimulus. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; **6**: 44.
27. Stoner L, McCully KK. Peak and time-integrated shear rates independently predict flow-mediated dilation. *J Clin Ultrasound* 2012; **40**: 341-351.
28. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 2005; **127**: 2254-2263.
29. Stoner L, Erickson ML, Young JM, Fryer S, Sabatier MJ, Faulkner J, et al. There's more to flow-mediated dilation than nitric oxide. *J Atheroscler Thromb* 2012; **19**: 589-600.