

Hemoreológiai és angiológiai vizsgálatok verőérbetegségekben

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Dr. Késmárky Gábor



Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
I. sz. Belgyógyászati Klinika

2021.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	2
1. ELŐSZÓ	3
2. BEVEZETÉS	3
2.1. Perifériás verőérbetegség	3
2.2. Cukorbetegség és verőérbetegség	4
2.3. Hemoreológiai tényezők	5
2.4. von Willebrand faktor	8
2.5. Raynaud-jelenség	9
2.6. Perifériás verőérbetegségek tüneti kezelése	11
3. CÉLKITŰZÉSEK	15
4. MÓDSZEREK	17
4.1. Plazma fehérjék vizsgálata	17
4.2. Hemoreológiai mérések	18
4.3. Műszeres angiológiai diagnosztika	20
5. VIZSGÁLT SZEMÉLYEK, VIZSGÁLATOK MENETE	24
5.1. von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél	24
5.2. Raynaud-jelenség és vulnerábilis vér	24
5.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben	25
5.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél	25
5.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata	26
6. EREDMÉNYEK	28
6.1. von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél	28
6.2. Raynaud-jelenség és vulnerábilis vér	30
6.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben	32
6.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél	33
6.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata	40
7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	51
DOLGOZATHOZ FELHASZNÁLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	53
PUBLIKÁCIÓS LISTA A MAGYAR TUDOMÁNYOS MŰVEK TÁRÁBÓL	54
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	63

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACC	American College of Cardiology
ACS	akut koronária szindróma
ADP	arteria dorsalis pedis
AHA	American Heart Association
AI	aggregációs index
AS	akut stroke
ATP	arteria tibialis posterior
BKI	boka-kar index
CI	konfidencia intervallum
CTA	CT angiográfia
CTS	csukló alagút szindróma (carpal tunnel syndrome)
DSA	digitális szubtrakciós angiográfia
EI	elongációs index
EI _{max}	végtelen nyírófeszültséghez tartozó számított maximális elongációs index
ESC	European Society of Cardiology
ESVM	European Society of Vascular Medicine
GP	glikoprotein
Htk	hematokrit
LDF	lézer Doppler áramlásmérés (laser Doppler flowmetry)
MWD	maximális járástávolság (maximal walking distance)
n.s.	nem szignifikáns
PAD	perifériás verőérbetegség (peripheral artery disease)
PBS	foszfát pufferes sóoldat (phosphate buffered saline)
PFWD	fájdalommentes járástávolság (pain-free walking distance)
PRIMA	független sokváltozós mintafelismerés (pattern recognition by independent multcategory analysis)
PV	plazma viszkozitás
SD	standard deviáció
SEM	közéérték középhiba (standard error of mean)
SS	nyírófeszültség (shear strain)
SS _{1/2}	EI _{max} feléhez tartozó nyírófeszültség (shear strain)
TASC	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease
TBI	lábujj-kar index (toe-brachial index)
t _{1/2}	vörösvérsejt aggregációs görbe maximális amplitúdóváltozásának feléig eltelő idő
tcpO ₂	transzkután parciális szöveti oxigéntenzió
TOS	mellkaskimeneti szindróma (thoracic outlet syndrome)
TVV	teljes vér viszkozitás
UH	ultrahang
VVS	vörösvérsejt
vWf	von Willebrand faktor

1. ELŐSZÓ

A krónikus és akut **verőérbetegségek** vezető morbiditási és mortalitási tényezők a világ számos országában. E betegségek hátterében leggyakrabban ateroszklerózis áll, ami lassú progresszió vagy hirtelen kialakuló atero-trombotikus esemény eredményeként klinikai kórképeket és (hirtelen) halált okozhat. Bár néhány betegség kezelésében az egészségügy jelentős sikereket ért el az elmúlt 20-30 évben, melyek közül kiemelendő az akut ST elevációs szívinfarktus és akut stroke hospitális ellátása, összességében a verőérbetegségek esetszáma – az idős korú népesség növekedésével és a cukorbetegség gyakoribbá válásával – emelkedik, és számolnunk kell az akut ellátás sikerei mellett az alapvető diagnosztikus eljárások és a hosszú távú betegellátás hiányosságaiával. A verőérbetegségek közül a perifériás verőérbetegség különösen mostoha területnek számít: magas a fel nem ismert vagy előrehaladott állapotban felismert betegek aránya, akik így megfelelő terápiában sem részesülhetnek. A diagnosztikus rés gyakran már a rizikófel mérés és az alapvető vizsgálatok szintjén jelentkezik, s különösen hiányos a perifériás verőérbetegségek műszeres diagnosztikája.

Az érbetegségek kialakulásában az ateroszklerózis döntő jelentőségű. Az ateroszklerotikus elváltozások az érrendszeren belül nem véletlenszerűen helyezkednek el, hanem gyakrabban alakulnak ki érelágazásoknál és kanyarulatokban. Ezért valószínűsíthetjük, hogy az ateroszklerotikus plakkok kialakulásában lokális hemodinamikai és hemoreológiai tényezők szerepet játszanak. Az elmúlt évtizedekben az ateroszklerózis és a vulnerábilis plakk állt a kutatások előterében, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris betegségekről sok tudományos és klinikai közlemény készült. Dolgozatomban a verőérbetegségek ritkábban vizsgált területére, a *vulnerábilis vér* egyes összetevőire és a *vulnerábilis végtagra* szeretném ráirányítani a figyelmet.

2. BEVEZETÉS

2.1. Perifériás verőérbetegség

Perifériás verőérbetegségeknek nevezzük tágabb értelemben az aortán és a koszorúereken kívül az összes artéria betegségeit, szűkebb értelemben a végtagok, leggyakrabban az alsó végtagok artériáinak ateroszklerotikus betegségét értjük alatta. Az alsó végtagi artériák patológiás eltérése számos klinikai állapotot eredményezhet, tünetmentes érbetegséget, járással provokálható alsó végtagi fájdalmat (*claudicatio intermittens*), atípusos végtag fájdalmat, akut végtag iszkémiát és krónikus kritikus, végtagot fenyegető iszkémiát.

A perifériás verőérbetegség klasszikus tünete a „*claudicatio intermittens*”: nyugalomban tünetmentes személynél gyaloglás hatására típusosan a lábszárban fájdalom alakul ki, ami megállást követően pihenésre megszűnik, melynek oka a lábszári izomzat vérellátási zavara és a metabolikus igény miatt kialakuló oxigénhiány (iszkémia). A *claudicatio intermittens*-szel az a komoly probléma, hogy a betegek jelentős részének nincsen típusos fájdalma. Atípusos végtag fájdalom, nyugalmi fájdalom (kritikus végtag iszkémia nélkül is) éppúgy lehetséges, mint panaszmentesség. A tünetmentes és tünetes betegek aránya kb. 4:1, ezért a felfedezetlen és a későn diagnosztizált betegek aránya magas. A panaszt

nem okozó betegséget legnehezebb korai stádiumban felderíteni, pedig gyakori jelenségről van szó. A panaszmentesség háttérében számos tényező állhat, pl. mozgásszegény életmód, tünetet nem provokálóan lassú járás, perifériás polineuropátia („silent ischaemia”), szívelégtelenség, krónikus légzési elégtelenség. Alsó végtagi fájdalmat artéria betegségen kívül számos más kórkép okozhat: pl. degeneratív vázrendszeri, ízületi betegségek, gerincsatorna-szűkület, perifériás polineuropátia, krónikus vénás vagy nyirokrendszeri betegség. Hazánkban a perifériás verőérbetegek jelentős részét kritikus végtag iszkémia stádiumban diagnosztizálják először; a perifériás verőérbetegség gyakran rejtett, csak szisztematikusan elvégzett vizsgálatokkal lehet(ne) rá fényt deríteni. Perifériás érbetegségek terén nagy a diagnosztikus rés: sokszor még a kardiovaszkuláris rizikóbecslést és az alapvető vizsgálatokat (fizikális vizsgálatot és Doppler-ultrahanggal végzett négy végtagi vérnyomásmérést) sem végzik el. Ha mégis bekerül a beteg a szakellátásba, a részletes noninvazív funkcionális és strukturális műszeres vizsgálatokra (lábujj vérnyomásmérésre, lábujj-kar index meghatározásra, transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérésre, járástesztekre, ill. képalkotó ultrahang vizsgálatra) általában nem kerül sor.

2.2. Cukorbetegség és verőérbetegség

A cukorbetegség prevalenciája gyorsan növekszik, Európában 2017-ben 60 millióra becsülték a betegek számát, s ez óriási terhet ró az egészségügyi ellátó rendszerekre. A diabéteszes szövődmények jelentős része (retinopátia, nefropátia, neuropátia, szívbetegség, diabéteszes láb szindróma) makro- vagy mikroangiopátiára vezethetők vissza. A cukorbetegség és a perifériás verőérbetegség közötti összefüggést számos vizsgálat leírta. A cukorbetegség különösen hajlamosít sebek kialakulására az alsó végtagokon, melyek lehetnek polineuropátiás, iszkémiás vagy kevert etiológiájúak. A sebek sokszor fájdalomtalanok, könnyen elfertőződnek, előbb lokális, majd progresszió esetén szisztémás gyulladást, szepszist okozhatnak. A jól ismert súlyos szövődmények ellenére, szűrés hiányában az alsó végtag károsodását gyakran csak előrehaladott stádiumban fedezik fel, melynek következménye a végstádiumú betegség, a kritikus mértékű iszkémia és a polineuropátia miatt irreverzibilisen károsodott alsó végtag, melyet sokszor drasztikus kényszermegoldásként életmentés céljából amputálni kell. A diabéteszes betegek jelentős része a polineuropátia miatt nem érez fájdalmat, ezért érszűkületük hosszú ideig rejtett maradhat. Diabéteszes betegnél különösen fontos tisztázni, hogy a végtag tünetek háttérében van-e jelentős mértékű iszkémia, vagy „csak” polineuropátia, hiszen ennek terápiás és prognosztikus konzekvenciája van. A perifériás verőérbetegség diagnózisa a fizikális vizsgálaton és a Doppler-készülékkel végzett perifériás artériás vérnyomásmérésén alapul. A Doppler-készülékkel és kézi működtetésű vérnyomásmérővel elvégzett bokanyomás mérés és a boka-kar index számítás elsősorban a nem diabéteszes betegek osztályozására hasznos, de megbízhatóbb diabéteszes betegekben a lábszár artériák falának megkeményedése miatt. A kemény falú ereket a levegővel felfújt mandzsetta egyáltalán nem vagy nehezebben tudja összenyomni, így a tényleges intraluminális nyomásnál magasabb nyomásértéket mérhetünk. Diagnosztikus jele a médiasklerózisnak, ha a boka-kar index 1,4 felett van, de az intraluminális nyomás ekkor is ismeretlen marad, az ajánlások szerint a beteget más módszerrel tovább kell(ene)

vizsgálni. Ha a nyomás alapján normális vagy határérték BKI-t észlelünk (1,0-1,4 ill. 0,90-1,00), az eredmény akár fals negatív lehet. Más nem invazív vaszkuláris tesztek, pl. Doppler-hullámforma analízis, lábujj vérnyomásmérést, lézer Doppler áramlásmérést, transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérést és a képalkotó ultrahangot a napi klinikai gyakorlatban Magyarországon kevés helyen használják.

2.3. Hemoreológiai tényezők

Az érbetegségek kialakulásában az ateroszklerózis döntő fontosságú. Az ateroszklerotikus léziók az érrendszeren belül nem véletlenszerűen alakulnak ki, hanem gyakrabban helyezkednek el elágazásoknál és kanyarulatokban. Kialakulásukat helyi hemodinamikai és hemoreológiai tényezők befolyásolják. Epidemiológiai vizsgálatok felvetették a hemoreológiai tényezők rizikófaktor szerepét: a magasabb hematokrit, a magas fibrinogén koncentráció, a plazma viszkozitás és a teljes vér viszkozitás a kardiovaszkuláris kórképek rizikófaktorai, és az ateroszklerózis stádiumaival is összefüggenek.

A keringési rendszer minden egyes részének megvan a sajátossága. A koszorúérrendszerben a perfúziós nyomás, a véráramlás és a nyíróerő periodikusan változnak a szív ciklus függvényében, különösen a szívizom szubendokardiális részén. A szívizom oxigén extrakciója a vérből maximális, ezért az oxigénigény növekedését csak az áramlás növelésével, az áramlási rezerv kapacitás kihasználásával lehet kielégíteni. A szervezet legkisebb átmérőjű kapillárisai a szívben találhatóak, melyeken a deformabilitásukat megőrzött sejtek tudnak átjutni. Normális körülmények között elsősorban a hemodinamikai viszonyok meghatározóak, de érszűkületnél a hemoreológiai tényezők szerepe megnőhet. Állatkísérletes modellben kimutatták, hogy koszorúér szűkület esetén a hematokrit növelése nagyobb mértékben növelte az áramlási ellenállást, mint szűkület nélkül. Az alsó végtagok keringésének más jellegzetességei vannak. A vázizmokra nyugalomban kis perfúzió és oxigénfogyasztás jellemző, az áramlás csak izomműködéskor növekszik: ennek egyik gyakorlati következménye, hogy ha a beteg keveset jár, iszkémiás küszöbét nem éri el (izomzata pedig megfogyatkozik). A bőr és a bőr alatti szövetek hőmérséklete – különösen az akrális részeken – a maghőmérsékletnél alacsonyabb (érszűkület vagy ér összehúzódás esetén ez különösen jellemző), és a hőmérséklet csökkenésével a vér viszkozitása nő. Diabéteszben az értónus szabályozása zavart szenvedhet, ami szabályozatlan „luxus” perfúziót eredményez a végtagban, ha nincs jelentős szűkülettel járó angiopátia. Diabéteszes makroangiopátiára jellemző az érfal középső részének meszesedése, merevvé válása, diffúz disztális szűkületek, elzáródások kialakulása, szegényes vagy hiányzó kollaterális keringés. Az artériákban a fázis szeparáció jelenségével is számolnunk kell: ha egy bifurkáció utáni érszakasz perfúziója bármilyen okból kisebb, az érintett ágba jutó vér hematokritja alacsonyabb, és az oxigénszállítás mindkét okból romlik. Érszűkület, spazmus, mikrocirkulációs zavar (pl. „no reflow”) miatt az áramlás lassulásával a vér viszkozitása növekszik. A perfúziós nyomásgradiens jelentős csökkenése miatt a nyírófeszültség egy kritikus érték, a vér küszöbfeszültsége alá csökkenhet, ami áramlási zavart okozhat: küszöb nyírófeszültség alatt a vér nem tud folyni, sztázis alakul ki.

Hematokrit

A mindennapi klinikai hemoreológiai gyakorlatban a leggyakrabban használt paraméter, ami a vérben lévő sejtes elemek térfogatarányát mutatja meg. A vörösvérsejtek többi sejténél nagyságrendekkel magasabb száma miatt elsősorban a vörösvérsejtek mennyisége és térfogata határozza meg. A kapilláris centrifugálással mérhető hematokrit valamivel magasabb, mint a vérkép automaták által megadott érték (35–50% hematokrit tartományban saját megfigyelés alapján 3–4 százalékpont az eltérés). Férfiak hematokritja általában magasabb, mint a nőké. A hematokrit a teljes vér viszkozitás fő meghatározó tényezője. A hematokrit csökkenése esetén a vér oxigénkötő kapacitása csökken; a hematokrit növekedése esetén az oxigénkötő kapacitás lineárisan, a viszkozitás exponenciálisan nő. A hematokrit és teljes vér viszkozitás arányának optimális értéke egészséges állapotban és betegségek esetén eltérő. Epidemiológiai vizsgálatok szerint a magas hematokrit magasabb morbiditással és mortalitással járhat együtt.

Plazma viszkozitás, plazma fibrinogén

A plazma newtoni folyadék, melynek viszkozitását elsődleges komponense a víz mellett a plazmafehérjék (albumin, fibrinogén, immunglobulinok) koncentrációja, kisebb mértékben a triglicerid szint határozza meg, normálisan 1,10-1,35 mPas 37°C-on. A plazma viszkozitás egészségesekben alacsonyabb, kardiovaszkuláris betegségben magasabb, paraproteinémiákban lehet a legmagasabb. A fehérje frakciók hozzájárulását a plazma viszkozitáshoz a molekula alakja és koncentrációja határozza meg. A plazmában albumin van legnagyobb koncentrációban; az ugyanolyan koncentrációjú fibrinogén oldat viszkozitása jelentősen magasabb volna molekuláris szerkezeti tulajdonságai miatt, de a fibrinogén koncentrációja a plazmában egy nagyságrenddel kisebb. A plazma fibrinogén azon túl, hogy a plazma viszkozitás egyik meghatározó tényezője, szerepet játszik a trombocita aggregációban és a vörösvérsejt aggregációban. A plazma fibrinogén és a plazma viszkozitás az érbetegségek rizikófaktora, magasabb értékük összefüggést mutat az érbetegség súlyosságával. Makroglobulinok magas koncentrációja jelentősen megemeli a plazma viszkozitást. A plazma viszkozitást elsősorban cső típusú viszkoziméterben lehet megmérni.

Vörösvérsejt aggregáció

A vörösvérsejtek alacsony nyírási sebességgrádiens mellett reverzibilisen összekapcsolódnak, aggregálódnak. Normális körülmények között pénztekereshez hasonló aggregátumokat hoznak létre („rouleaux”). Ez megfigyelhető nagy erekben a tömeges áramlás fázisában, amikor a vörösvérsejtek az ér közepe felé rendeződnek – az érfal mentén keskeny, sejtszegény, alacsonyabb viszkozitású réteget hagyva. A vörösvérsejtek között nemcsak a vérben alakulhat ki aggregáció, hanem kísérletes körülmények között makromolekuláris közegben (pl. dextrán oldatban) reszuszpendálva. Az aggregátumok nagyobb nyíróerő hatására dezaggregálódnak, szemben az agglutinációval, ami irreverzibilis állapot. Fokozott vörösvérsejt aggregáció esetén elágazó, háromdimenziós aggregátumok jöhetnek létre, melyek az áramlást akadályozhatják. A vörösvérsejt aggregátumok kialakulását kétféle modellel magyarázzák: az egyik a „bridging” hipotézis, mely szerint a vörösvérsejteket a

felszínükre nem specifikusan kötődő molekulák (pl. fibrinogén) kapcsolják össze; a másik a kolloid kémiából vett depléciós hipotézis, ami feltételezi, hogy az egymáshoz közeledő sejtek közötti térben csökken a molekulák koncentrációja, ami az ozmotikus nyomás csökkenéséhez vezet, s ez összetereli a sejteket. A vörösvérsejt aggregáció dinamikus folyamat, amit a nyíróerő és a szuszpendáló közeg mellett a VVS membrán tulajdonságai és a sejt deformabilitása befolyásolnak. A deformabilitás hatással van az aggregálódó sejtek kontakt felületére. A vörösvérsejt aggregáció a teljes vér viszkozitást főleg alacsony nyírási sebességgrádiensnél befolyásolja (pl. posztkapilláris venulákban). Mértéke fokozódhat érbetegségekben, szepszisben, autoimmun betegségekben, malignus kórképekben. A vörösvérsejt aggregáció mértékét alacsony nyírási sebességgrádiensű viszkozimetriával, vörösvérsejt süllyedéssel, ultrahang vizsgálattal vagy speciális vörösvérsejt aggregométerrel lehet megbecsülni. Leggyakrabban fény transzmisszió vagy visszaverődésen alapuló aggregométert használnak: vörösvérsejt aggregátumok képződése miatt közöttük több fény jut át, a fény intenzitás változása az idő függvényében ábrázolható.

Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejtek normális, bikonkáv keresztmetszetű alakja nemcsak az oxigén felvétel/leadásban és szállításban alapvető felszín-térfogat arányt teszi optimálissá, hanem lehetővé teszi a sejtek deformációját nyíróerők hatására. A vörösvérsejtek deformációja alapvető az átmérőjüknél kisebb kapillárisokon való átjutáshoz. A deformabilitást a membrán viszkoelaszticitása, a sejt belső viszkozitása, a sejt alakja, felület és térfogat aránya határozza meg. Genetikai eltérések (hemoglobinopátiák, enzim- és membránfehérje defektusok), anyagcsere eltérések (cukorbetegség), oxidatív stressz (iszkémia, reperfüzió), parazita fertőzés (pl. malária), műbillentyű vagy extrakorporális keringés okozta mechanikai trauma ronthatják. Vörösvérsejtek deformabilitását mikropipetta aspirációval, pórus tranzitidő (filterabilitás) méréssel, lézer diffrakciós ellipszometriával (ektacitometriával) lehet megbecsülni. Ektacitometriánál magas viszkozitású médiumba szuszpendált vörösvérsejtek egy koaxiális rendszerben nyírófeszültségnek kitéve alakváltozáson mennek keresztül, ellipszoid alakba elongálódnak, ami az átbocsájtott lézertfény diffrakciós mintázatát megváltoztatja. Ebből a mintázatból számítható ki az elongációs index.

Teljes vér viszkozitás

A teljes vér viszkozitás fő meghatározó tényezői a hematokrit, a plazma viszkozitás, a vörösvérsejt aggregáció, a vörösvérsejt deformabilitás, a nyírófeszültség, a hőmérséklet és az ér átmérő; kóros esetben az ateroszklerotikus plakk geometriájának is van hatása. A vér viszkozitását nem newtoni folyadékmodellek segítségével jellemezték, legtöbbször a cassoni folyadékmodellt alkalmazták: a vér egy bizonyos nyírófeszültség, az ún. küszöbfeszültség alatt nem tud folyni (elasztikus szilárd testként viselkedik), e fölött az áramlás megindul, a nyírófeszültség növekedése esetén viszkozitása csökken. A teljes vér viszkozitásának mérésekor látszólagos viszkozitást lehet megadni, ami 90 s^{-1} nyírási sebességgrádiensnél normálisan 3,5-4,5 mPas 37°C -on. Magas viszkozitást okoz akár egy-egy összetevő változása miatt a hemokoncentráció, a paraproteinémia (különösen az IgM típusú), a policitémia vagy poliglobúlia. Normálisan a fehérvérsejtek a teljes vér

viszkozitást nem befolyásolják, de mieloproliferatív betegségben igen magas fehérvérsejt szám esetén jelentősen megnövelhetik; másrészt a mikrocirkuláció területén szerepet játszanak a revaszkularizációt követő „no reflow” jelenségben, ami nemcsak gyulladással, hanem hemoreológiai kaskádokat is eredményez. Érbetegségekben és cukorbetegségben az oxidatív stressz, a magas fibrinogén szint, a vörösvérsejt aggregáció fokozódása, a sejtek deformabilitásának csökkenése a teljes vér viszkozitást növelhetik, ami az áramlási ellenállást fokozza, a szívre nagyobb terhet ró, az áramlás fenntartásához a nyomásgradiens emelésére is szükség lehet. Mindez hosszú távon érfalsérüléshez, érfali és szívizom remodellinghez, ateroszklerózishoz vezet, keringési elégtelenségben pedig a hemoreológiai ördögi kör hozzájárulhat a keringés összeomlásához. A teljes vér viszkozitást olyan viszkoziméterben lehetne optimálisan megbecsülni, amiben a nyírási sebességgradiens széles határok között változtatható, a hőmérséklet pontosan beállítható, és a mérés szempontjából kedvezőtlen fizikai és biológiai jelenségek hatása minimalizálható. A rotációs viszkoziméterek biztosítják jobban ezeket a feltételeket, de egyes kapilláris viszkoziméterek is közepes nyírási sebességgradiens tartományban jól reprodukálható eredményeket adnak.

2.4. von Willebrand faktor

A keringő vér és a szövetek közötti összeköttetést és barriert az érfal biztosítja. Az ateroszklerózis kezdő eseménye az érbelhártyát alkotó endotélium sejtek sérülése. Az endotél sejtek összefüggő áramlási felszín alkotnak a keringésben. Az endotéliumnak számos funkciója van: 1. barrier funkció a keringő vér és a érfal többi rétege, az alatta lévő szövetek elválasztását jelenti oly módon, hogy közben az anyagok passzív vagy aktív transzportja is megvalósul; 2. szenzor funkció az érfalat érő mechanikai és biokémiai behatások érzékelését és válaszreakció elindítását jelenti; 3. az endotélium számos anyagot is termel, adhézions molekulákat, növekedési faktorokat, vazodilatátor (nitrogén-monoxid, prosztaciklin, prosztoglandin E₂, bradikinin, adenzin) és vazokonstriktor (endotelin, tromboxán A₂, angiotenzin II, prosztoglandin H₂) anyagokat, valamint a vérárvadásban résztvevő molekulákat, melyek egy részét tárolja is, például a von Willebrand-faktort; 4. az endotélium részt vesz a normális hemosztázis fenntartásában. A hemosztázisban fontos szerepe van az endotélium által termelt prokoaguláns (szöveti alvadási faktor, XIII. faktor), antikoaguláns (trombomodulin, glükózaminoglikánok) és fibrinolitikus hatású (szöveti plazminogén aktivátor) anyagoknak. Az adhézions molekulák a gyulladással sejtek adhézijáért és migrációjáért felelősek, a növekedési faktorok az érfali simaizomsejtek proliferációját szabályozzák. Endotélium diszfunkció esetén felborul az egyensúly a vazodilatátor – vazokonstriktor, az antikoaguláns – prokoaguláns, az antioxidáns – prooxidáns, az antiproliferatív – proliferatív tényezők között, ami az ateroszklerózis progressziójában, plakk instabilizálódásban és trombózis képződésben nyilvánulhat meg.

A kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában az érfali endotélium szerepe az elmúlt évtizedekben nyilvánvalóvá vált. Endotél funkciózavar, aktiváció, érfali gyulladással folyamat zajlása előrevetítheti ateroszklerotikus esemény fellépését. Ezért az endotélium működési zavarát hasznos volna kimutatni az endotél sejtekre specifikus, a keringő vörösvérsejt és az endotélium közötti kapcsolatban szerepet játszó, stabil, keringő (azaz

vérből kimutatható) anyagból. Ezeknek a kritériumoknak a von Willebrand-faktor megfelelhet. A von Willebrand-faktor (vWf) nagy méretű glikoprotein, ami a plazmában multimer formában található meg. A vWf hiánya vagy minőségi rendellenessége eredményezi a von Willebrand-betegséget, ami a leggyakoribb öröklött vérzékenységgel járó megbetegedés. A vWf-nak normális véralvadásban, gyulladásozó folyamatokban, érbetegségekben játszott szerepéről egyre több ismerettel rendelkezünk. A von Willebrand-faktort endotél sejtek és megakariociták termelik, a sok aminosavból álló alap molekula (prepro-vWf) számos poszttranszlációs módosuláson, dimerizálódáson és multimerizálódáson megy keresztül. A vWf multimerek képesek az érfal extracelluláris mátrixához és a trombocita receptorokhoz egyaránt kötődni, ami a trombocita adhézió alapvető eleme.

A von Willebrand-faktornak számos funkciója ismert. A VIII. faktorról nem kovalens kötésű komplexet képez a D¹/D3 doménon keresztül, amelyet stabilizál és megvédi az inaktiválástól. A C1 domén integrinnek, mint a trombocita glikoprotein (GP) IIb/IIIa és a vitronektin receptor $\alpha\beta 3$ kötőhelye. Míg ezek a kötőhelyek állandóak a vWf molekulán, más kötőhelyek környezeti hatás által előidézett konformáció változás eredményeként válnak aktívvá. Kollagén felszínén való immobilizáció vagy nagy nyírófeszítés teszi lehetővé a vWf A1 doménje és a trombocita glikoprotein Ib/IX komplex közötti kapcsolat létrejöttét. A keringő, nyugalmi állapotban lévő, globuláris vWf nem képes GP Ib/IX kapcsolódásra. Endotél sérülés esetén szabaddá váló szubendoteliális mátrix kollagénjéhez való kötődés, illetve magas nyírófeszítés hatására (ami jellemző például plakk okozta szűkületnél) a vWf konformáció változáson megy keresztül, globuláris formából lineárisává válik, ami már le tudja kötni a trombociták GP Ib/IX komplexét, ez a trombociták adhéziójához és aterotrombotikus események láncolatához vezet. A von Willebrand-faktorra gondolhatunk úgy, mint a vulnérábilis plakk és a vulnérábilis vér közötti egyik összekötő elemre, amelyet a hemoreológiai viszonyok megváltozása aktivál.

A vWf plazma szintjét növelik egyes hormonok, ösztrogén, pajzsmirigy hormon, adrenalin, vazopresszin és számos más anyag, trombin, hisztamin, fibrin, komplement C5a és C5b-9, leukotriének, oxigén szabadgyökök, hipoxia, ADP. Szintje megemelkedik endotél sejtek sérülése esetén, adrenerg hatásra, akut fázis reakcióban, terheléskor, pajzsmirigy-túlműködésben, májcirrózisban és terhességben. A vWf normális tartományaként a szakirodalomban 0,40-1,55 NE/ml található. A vWf az aktivált vagy sérült endotél sejtekből szabadul fel, legmagasabb szintet súlyos betegségben éri el. Klinikai vizsgálatokban a vWf szintjét magasabbnak találták rizikófaktorokkal kapcsolatosan és kardiovaszkuláris kórképekben. Mindezek alapján merült fel, hogy a von Willebrand-faktor plazma szintje az endotélium sérülés markereként használható.

2.5. Raynaud-jelenség

Az előzőekben írt ateroszklerotikus és diabéteszes verőérbetegség az életminőséget és az életkilátásokat is jelentősen rontja; ezek a betegségek a középkorú és az idős populációt érintik nagy számban. Raynaud-jelenség ezzel szemben bármely életkorban kialakulhat, jellemzően fiatal vagy középkorú aktív személyeket érint, s bár az életkilátásokat sokszor

nem befolyásolja (ha nincs súlyos betegség a háttérben), az életminőséget kifejezetten ronthatja, a beteg normális életvitelét, aktív munkavégző képességét korlátozhatja. A Raynaud-jelenséget leggyakrabban úgy jellemzik, hogy rohamokban fellépő vazospasztikus rendellenesség, túlzott vazomotoros válasz, amelynek következtében bizonyos területek vérellátása romlik, így azok jellegzetes, körülhatárolt színváltozással reagálnak. A rohamokban jelentkező, fájdalmas keringészavart rendszerint hideg vagy érzelmi stressz váltja ki, változó mértékben érinti a termoregulációs és a nutritív keringést az akrális részeken, ennek függvénye a lokális iszkémia mértéke. Az érintett területek jellemzően a kéz ujjai, de a lábakon, a törzsön, sőt az arcon, füleken, orron, nyelven is jelentkezhetnek a tünetek. A roham típusosan három fázisban zajlik le: az érintett terület elfehéredik a vérellátás romlása miatt („algid syncope”, iszkémia), majd kék színt vesz fel a hipoxia miatt venulákban felszaporodó redukált hemoglobin következtében („livid asphyxia”, cianózis), ezután a spasmus oldódását követően kipirulás következik be (reaktív hiperémia, reperfüzió). Enyhébb esetben a lokális iszkémia nem okoz szöveti sérülést (nekrózist), súlyos esetben a keringési zavar fekélyesedéshez, gangrénához vezethet. Nevét első leírójáról Maurice Raynaud francia orvosról kapta (1862). A Raynaud-jelenség háttérében sokféle patomechanizmus merült fel: szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása, kiserek károsodása, vér magasabb viszkozitása, perfúziós nyomás csökkenése, neurovaszkuláris ingerületátvitel zavara, endotél diszfunkció. Valószínűleg több tényező együttesen, a provokáló tényező és az esetleges háttérbetegség függvényében változó súllyal vesz részt a jelenség kialakulásában. A Raynaud-jelenségnek két formáját különböztetjük meg: a primér és a szekunder formát. A közelmúltig a háttérbetegség nélküli, primér Raynaud-jelenséget Raynaud-kórnak, a háttérbetegség okozta, szekunder formát pedig Raynaud-szindrómának nevezték. A 2017-ben megjelenő európai irányelv a „kór” és a „szindróma” elnevezések mellőzését és primér illetve szekunder Raynaud-jelenség elnevezés használatát javasolta. A primér Raynaud-jelenség kialakulása alapbetegséghez nem köthető, bár ennek kimondása nehéz, hiszen ismert, hogy a Raynaud-jelenség évekkel, esetleg évtizedekkel megelőzheti a háttérbetegség (pl. autoimmun kórkép) teljes manifesztációját. A szekunder Raynaud-jelenség háttérében sokféle tényező és betegség állhat.

A Raynaud-jelenség sok embert, a populáció 3-21%-át érintheti, gyakrabban fordul elő nőknél, előfordulását a klimatikus viszonyok befolyásolják. A panaszos, tünetes személyek jelentős része fiatal vagy középkorú, tehát aktív életet élő személy, akiknek az életminőségét jelentősen rontja, mindennapi életét, munkavégzését zavarja rendszeresen visszatérő problémájuk. Az érintettek nagy hányadánál nem tudunk egyértelmű háttérbetegséget kimutatni, de a jelenség háttérében akár súlyos, életveszélyes betegség is állhat, ezért a páciensek körültekintő kivizsgálása indokolt.

A jelenség patomechanizmusa még mindig nem teljesen ismert. A folyamat legismertebb összetevője a vazokonstrikció és vazodilatáció egyensúlyának felborulása a vazokonstrikció felé, melyben érfali, éren belüli és neurális tényezők játszanak szerepet. Az éren belüli tényezők egyike lehet a teljes vér és a benne lévő vörösvérsejtek reológiai jellemzőinek változása. A vér viszkozitása növekszik paraproteinek, krioproteinek, hidegagglutininek, magas fibrinogén szint, policitémia hatására, továbbá a lassult áramlás

(csökkenő nyírófeszültség) növeli a vér viszkozitását. Az akrális testrészek hőmérsékletének csökkenése – ami hidegben és rossz keringés esetén a maghőmérsékletnél 15-20°C-kal is alacsonyabb lehet – szintén emeli a viszkozitást. A vérkeringés lokális lassulása miatt a nyírófeszültség annyira lecsökkenhet, hogy a vérkeringés újbóli elindulásához a vér küszöbfeszültségét meghaladó nyírófeszültségnek kell fellépnie. A Raynaud-jelenség és a hemoreológiai tényezők kapcsolatát többen vizsgálták, és az eredmények nem voltak egyértelműek. Egyes szerzők nem találtak kapcsolatot a primér Raynaud-jelenség és a hemoreológiai paraméterek között, mások magas fibrinogén szintet és plazma viszkozitást észleltek férfiaknál. Szekunder Raynaud-jelenségben magas plazma viszkozitást, csökkent vörösvérsejt deformabilitást, emelkedett fibrinogén szintet és vörösvérsejt aggregációt írtak le. Magasabb teljes vér viszkozitás is előfordult, amit más vizsgálat nem erősített meg. A primér és szekunder Raynaud-jelenség között nem találtak különbséget a hemoreológiai viszonyokban. A Raynaud-jelenség legfontosabb provokáló tényezője a hideg hatás. Logikus azt feltételeznünk, ha a keringésben hidegben reagáló fehérjék vannak, ezek a Raynaud-jelenség közvetlen okozói lehetnek.

Hidegagglutininek

A hidegagglutininek olyan keringő autoantitestek, melyeket akár normális, akár kóros immunválasz eredményeként termelnek a limfociták, és amelyek vörösvérsejteket támadnak meg a maghőmérsékletnél többnyire alacsonyabb hőmérsékleten (pl. akrális testrészek), súlyos esetben normális testhőmérsékleten is, ami a vörösvérsejtek agglutinációjához és komplement kötés révén intravaszkuláris hemolíziséhez vezethet. A leggyakoribb ok valamilyen - akár banális, akár súlyos - fertőzés, hematológiai vagy autoimmun betegség. Joggal feltételezzük, hogy a hidegnek kitett végtagokon kialakuló Raynaud-jelenség hátterében akár hidegagglutininek állhatnak.

Krioglobulinok

A krioglobulinok a keringésben megjelenő, immunoglobulin természetű fehérjék, melyek hideg hatásra kicsapódnak, melegben újra feloldódnak. Bár kis mennyiségben egészséges emberben is előfordulhatnak, általában valamilyen betegségben alakulnak ki. Ha nagy mennyiségben vannak jelen, illetve a molekula nagy méretű, növelik a plazma és a teljes vér viszkozitást, lassítják a véráramlást. Az immunrendszer aktiválása esetén immunkomplexek keletkezhetnek, amelyek bőrt és más szerveket (pl. vesét) is károsíthatnak. Enyhébb esetben Raynaud-jelenség alakul ki, súlyosabb esetben hiperviszkozitás szindróma tünetei és bőr fekélyek, gangréna, továbbá vesebetegség, szisztémás gyulladásos reakció fejlődhetnek ki. Krioglobulinémia hátterében sokféle betegség állhat: (korábbi) fertőzések, vaszkulitiszek, autoimmun betegségek, limfoproliferatív betegségek.

2.6. Perifériás verőérbetegségek tüneti kezelése

Klasszikus ateroszklerotikus verőérbetegségben, diabéteszes érbántalmakban és Raynaud-jelenségben egyaránt óriási igény van hatékony gyógyszeres kezelésre. A hatékonyság megközelítése az egészségügy számára elsősorban objektív kérdés, a beteg szempontjából viszont – különösen egy újonnan megjelenő panaszos esetről – első

megközelítésben szubjektív: a beteg ugyanis olyan gyógyszert szeretne, amitől hamar jobban érzi magát. A perifériás verőérbetegség hatékony kezelése elsősorban a korán elkezdett, morbiditás és mortalitás csökkentő szekunder prevenciók terápiaiból áll, melyet járástávolságot növelő, klaudikációs fájdalmat csökkentő kezelés, kritikus végtag iszkémia esetén fájdalomcsillapító tüneti kezelés, szükség esetén seb és infekció kontroll egészít ki. A kezelés célja – melyet a pácienssel fontos megbeszélünk – a progresszió megállítása, az akut események, amputáció megakadályozása, a hospitalizáció elkerülése, az élet meghosszabbítása és az életminőség javítása. A szekunder prevenció nem gyógyszeres és gyógyszeres elemekből tevődik össze: dohányzásmentesség, rendszeres (lehetőleg felügyelt) testmozgás, egészséges étrend, testsúlykontroll, valamint célértéket figyelembe vevő, hatékony lipidprofil javító, érfalvédő, sztatín alapú kezelés, trombocita aggregáció gátlás, megfelelő indikációval kis dózisú rivaroxaban, vérnyomás beállítás, cukorbetegknél a szénhidrát anyagcsere kontrollja. Kritikus végtag iszkémiában a revaszkularizációnak végtagmentő szerepe van. A szekunder prevenciók eljárások egy részének – dohányzásmentességnek, rendszeres mozgásnak, sztatín és ACE gátló kezelésnek – is van tüneti hatása közép-, hosszú távon.

Panaszos, tünetes perifériás verőérbetegek jelentős részénél az érbetegség kiterjedtsége és/vagy a társbetegségek miatt endovaszkuláris vagy műtéti intervenció nem kivitelezhető, vagy a beteg (és az orvos) szeretné a megterhelő beavatkozást elkerülni. A revaszkularizációra alkalmatlan kritikus végtag iszkémiás betegeken is szeretnének segíteni, az amputációt elkerülni, a beteg panaszát mérsékelni. Raynaud-jelenségben szekunder prevenciók gyógyszeres kezeléséről általában nem beszélhetünk, intervencióra vagy műtetre ritkán, csak speciális indikáció (pl. érszűkület, súlyos tüneteket okozó TOS) esetében kerül sor. A rossz életminőség és a mindennapi életvitel korlátozottsága miatt Raynaud betegnél is fontos volna a hatékony tüneti kezelés. A panaszos betegek egy részének kifejezett igénye van keringésjavító gyógyszeres (infúziós) kezelésre. A tüneti kezeléshez egyes orális és intravénás gyógyszerkészítményeket, a hemodilúciót, Fontaine II. stádiumban az endovaszkuláris vagy műtéti revaszkularizációt soroljuk, speciális esetben aferezisre (krioferezis, reoferezis) kerülhet sor. Az érbetegségek kezelésére számos „vazoaktív”-nak, „értágító”-nak vagy „keringésjavító”-nak tartott gyógyszer terjedt el, többségük már évtizedek óta elérhető, használatuk részben megelőzte a prevenciók gyógyszereket. A vazoaktív szerek nem rendelkeznek evidenciával arra vonatkozóan, hogy javítanák a PAD mortalitását, és morbiditás csökkentő, illetve tüneti hatásukat is megkérdőjelezték. Ezen túlmenően hatásmechanizmusuk sem teljes mértékben tisztázott. Pentoxifillin, pentozán-poliszulfát, naftidrofuril és cilosztazol az ismertebb, elterjedt vazoaktív szerek, valamivel kevésbé közismert, de szintén több évtizede forgalomban lévő készítmények a prosztanoid származékok, a prosztaglandin E₁ és a prosztaglandin I₂. E szerek közül a parenterálisan adagolható készítményekkel foglalkozom dolgozatomban.

Iloprost a prosztaciklin (prosztaglandin I₂) szintetikus analógja, tágítja az arteriolákat és a venulákat, gátolja a trombocita aktivációt, adhéziót és aggregációt, továbbá a trombocita-fehérvérsejt adhéziót, csökkenti a vaszkuláris permeabilitást a mikrocirkulációban. Endogén fibrinolitikus hatást is leírtak, csökkenti a tumor nekrozis

faktor felszabadulását. Alkalmazási előirat szerint perifériás verőérbetegség súlyos formáiban, thrombangiitis obliterans okozta kritikus végtag iszkémiában és más terápiára nem reagáló, súlyos Raynaud-jelenség esetében használható.

Alprostadil egy másik prosztanoid, prosztoglandin E₁, ami az arteriolák dilatációját okozza, lazítja a prekapilláris szfinktereket, a vörösvérsejtek deformabilitását javítja, aggregációjukat gátolja. Gátolja a trombocita aktivációt és kis mértékben az aggregációt, növeli a fibrinolitikus aktivitást a plazminogén-aktivátor stimulálásával. A koleszterin szintézisét is gátolja, csökkenti az LDL receptorok aktivitását, csökkenti a koleszterin intracelluláris felvételét. Plazma eliminációs féleletideje nagyon rövid, 30 s, tüdön áthaladva kb. 80%-ban metabolizálódik, a metabolitok főleg vesén keresztül ürülnek ki, eliminációs féleletideje 1,6 óra. Alkalmazási előirat szerint perifériás verőérbetegség Fontaine III. és IV. stádiumában alkalmazható.

A pentoxifillin xantin származék, ami a gyógyszer hivatalos leírása szerint csökkenti a vörösvérsejtek és fehérvérsejtek rigiditását, gátolja a vörösvérsejt aggregációt, csökkenti a vér viszkozitását. Csökkenti a fibrinogén szintet, gátolja a trombocita adhéziót és aggregációt, valamint a fehérvérsejtek adhézióját az endotéliumhoz. Enyhe értágító és pozitív inotróp hatást is leírtak. A szervezetben jelentős first-pass effektuson megy át, csak 20-30%-a hasznosul. A májban metabolizálódik, fő metabolitja az 1-(5-hidroxihexil)-3,7-dimetilxantin, hatást mind a metabolit, mind a pentoxifillin kifejti. Plazmafelezési ideje kb. 1,6 óra. Egy metaanalízisben a pentoxifillint hatásosnak találták a maximális járástávolság növelésében, de más vizsgálatok nem igazoltak kedvező hatást.

A szulodexid glükózaminoglikánok keveréke, 80% heparán-szulfát, 20% dermatán-szulfát. Gátolja az aktivált X. faktort és a trombin, trombocita aggregáció gátló és fibrinolitikus hatást is tulajdonítanak neki, utóbbit a plazminogén aktivátor inhibitor szint csökkentése és a szöveti plazminogén aktivátor szint növelése révén. Izotóp vizsgálatok szerint az ér endotélhez nagy affinitása van. In vitro csökkenti az artériák simaizomsejtjeinek proliferációját, in vivo gátolja az intima proliferációt. Fibrinogén szint csökkentést és vér viszkozitás csökkentést is leírtak. Krónikus vénás elégtelenségben javítja a fekély gyógyulást; vénás tromboembóliát elszenvedett, valamilyen okból nem antikoagulálható betegeknél használható a rekurrencia hosszú távú megelőzésére a valódi véralvadásgátlóknál kisebb hatékonysággal.

A pentozán-poliszulfát-nátrium (PPS) egy növényi alapanyagokból előállított, kis molekulatömegű heparin analóg, melynek véralvadásgátló és fibrinolitikus hatást tulajdonítanak ezáltal gátolva a trombus képződést, továbbá lipidcsökkentő és gyulladáscsökkentő hatás is felmerült. A vörösvérsejtek deformabilitásának növelése által a vér viszkozitását csökkenti, a szöveti perfúziót javítja. Javíthatja az epitélium integritását (pl. a húgyhólyagban), ezért intersticiális cisztitiszben hatásos lehet. Lipoprotein-lipáz felszabadítása révén csökkenti a vér triglicerid és össz koleszterin szintjét, ezért a szernek ateroszklerózist gátló hatást is tulajdonítottak. Biohasznosulása szájon át alkalmazva 10%, felezési ideje 25 óra. Fontaine II. stádiumú perifériás verőérbetegségeknél a járástávolságot a pentoxifillinhez és a cilosztazolhoz hasonló mértékben javította, hatásában hemoreológiai tényezőknek tulajdonítottak szerepet.

Az injekcióban elérhető szerek parenterális kúraszerű alkalmazása Magyarországon széles körben elterjedt. A parenterális adagolás általában infúzió adását jelenti, ami lényegében hipervolémiás hemodilúciónak felel meg. Hipervolémiás vagy izovolémiás hemodilúciót krisztalloid és/vagy plazmaexpander adásával (vérlebocsátással vagy anélkül) szintén gyakran alkalmaztak keringésjavítás céljából. Az izovolémiás hemodilúcióról korábban leírták, hogy csökkenti a hematokritot és a teljes vér viszkozitást, javítja a fájdalommentes járástávolságot, ezáltal az életminőséget femoropoplitealis elzáródásban szenvedő betegeknél. Tekintettel arra, hogy számos korábbi vizsgálat szerint a hemoreológiai paraméterek kedvezőtlen alakulása elsődleges és független kardiovaszkuláris rizikófaktor, a csökkent vörösvérsejt deformabilitás és a fokozott vörösvérsejt aggregáció csökkenti a szöveti perfúziót, ezért a hemoreológiai viszonyok javítása a verőérbetegek tüneti kezelésének egyik lehetséges támadáspontja.

3. CÉLKITŰZÉSEK

1. Első vizsgálatunkban tanulmányozni kívántuk a von Willebrand faktort, mint az endotélium funkciózavarának kimutatására alkalmasnak tartható paramétert. plazma szintjét krónikus és akut artériás betegségekben határoztuk meg, és összehasonlítottuk egészséges kontroll személyek értékeivel. Vizsgálatunk második felében a sztatin terápia von Willebrand faktorra gyakorolt hatását figyeltük meg.
2. Raynaud-jelenségben szenvedő betegek hemoreológiai tulajdonságait határoztuk meg, ami segíthet a patomechanizmus megértésében: hematokrit, plazma és teljes vér viszkozitás, vörösvérsejt aggregáció és deformabilitás mérést végeztünk, az értékeket egészséges kontroll személyek adataival vetettük össze. Tanulmányozni kívántuk továbbá kóros fehérjék, hidegagglutininek, krioglobulinok jelenlétét Raynaud-jelenségben.
3. A hazai fekvőbeteg ellátásban számos gyógyszert használnak vazóaktív, keringésjavító kezelésként, melyek hatékonysága nem kellően bizonyított. E szerekek előnyös hemoreológiai tulajdonságokat is tulajdonítanak. Ezen alapulva kutatásunk céljaul tűztük ki, hogy a vizsgálat idején parenterális formában elérhető szerek, az alprostadil, az iloproszt, a pentoxifillin, a pentozán-poliszulfát és a szulodexid hemoreológiai hatását laboratóriumi modellben elemezzük. Vizsgálatunk alap gondolata, hogy intravénás adagolásnál az orális gyógyszerek felszívódásából és májon keresztüli „first pass” metabolizmusából adódó hatásokat nem kell figyelembe vennünk, a beadott szernek direkt hatása lehet a keringő sejtekre, amit modellezni tudunk.
4. Hazánkban mintegy nyolcszázezer embernek van cukorbetegsége, és évente kb. négyezer nagy amputációt végeznek el a cukorbetegség későn felfedezett szövődményeként. A perifériás verőérbetegség korai felderítése diabéteszben elhanyagolt területe az egészségügynek. Vizsgálatunk elsődleges célja az alsó végtagi verőérbetegség gyakoriságának felmérése volt olyan cukorbetegknél, akiknél egy szövődmény, a retinopátia már ismert. Másodlagos célként jelöltük meg az alsó végtagi iszkémia és a hemoreológiai változók közötti összefüggés keresését.
5. A perifériás verőérbetegség korai felismerését az epidemiológiai vizsgálatok és az irányelvek kihangsúlyozzák, a megfelelő stádium besorolásra is felhívják a figyelmet. A legújabb irányelvek csak a járásteszt utáni boka-kar index meghatározást említik a panaszos, 0,9 feletti boka-kar indexszel rendelkező személyek vizsgálatára, illetve lábujj vérnyomásmérést csak >1,4 boka-kar index felett ajánlják. Az irányelvekben a járástesztet követő transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérést vagy lábujj vérnyomásmérést nem említik meg. Feltételeztük, hogy a csak nyugalomban elvégzett boka-kar index meghatározás önmagában nem elegendő az alsó végtagi verőérbetegség diagnosztizálására és súlyosságának megállapítására. Vizsgálatunkban boka vérnyomásmérést, lábujj vérnyomásmérést és transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérést egyaránt használtunk nyugalomban és járástesztet követően: célunk e noninvazív műszeres vizsgálatok diagnosztikus értékének meghatározása és

a betegek funkcionális állapotának objektív felmérése volt. Perifériás verőérbetegeink hemoreológiai paramétereit is vizsgáltuk.

6. Klinikai munkánk gyakori része a panasz vagy tünet (pl. fájdalom, seb) hátterének differenciáldiagnosztikája, alsó végtag esetében az iszkémiás eredet kimutatása vagy ennek kizárása. A Doppler-vizsgálattal végzett négy végtagi vérnyomásmérés sok esetben szolgáltat normális vagy bizonytalan eredményt még perifériás verőérbetegeknél is. Ezért kerestük az atípusos végtag fájdalommal rendelkező, nem verőérbetegek és a nem kóros boka-kar indexű perifériás verőérbetegek elkülönítésére alkalmas műszeres vizsgálatot.

4. MÓDSZEREK

4.1. Plazma fehérjék vizsgálata

von Willebrand faktor aktivitás mérése

A vWf aktivitás meghatározására kvantitatív direkt enzim immunoassay-t használtunk ELISA kittel (Shield Diagnostics Ltd, Egyesült Királyság). A 3,2% trinátrium-citrát tartalmú Vacutainer csőbe levett vénás vérből a plazmát 2500g 10 perc centrifugálással választottuk el. A mintákat és a kitben található, ismert aktivitású kontrollt szobahőmérsékleten ($22\pm 1^\circ\text{C}$) 1:20 arányban hígítottuk a mellékelt puffer oldattal. A kithoz mellékelt, ismert aktivitású kalibrátor oldatból 8 koncentrációt tartalmazó feles hígítási sorozatot készítettünk. Az előkészített mintákból, kontrollból és kalibrátorból 100 μl -t a vWf GP1b kötőhelyét felismerő, tisztított egér anti-vWf monoklonális antitesttel bevont mikrotiter lemezbe adagoltuk. Szobahőmérsékleten végzett 60 perces inkubáció során a vWf az ellenanyag réteghez kötődött, majd a mintákat a lemezről leöntöttük, a le nem kötött plazma alkotó elemeket mosópufferrel mostuk. Ezt követően tormaperoxidázzal jelölt, egér anti-humán monoklonális anti-vWf antitestet pipettáztunk a lemezre. 15 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd a le nem kötött konjugátumot lemostuk. A mintákat tetrametil-benzidin szubsztráttal kezeltük, és 15 percig inkubáltuk a színreakció kialakulásáig, majd kénsavat tartalmazó stop-oldattal állítottuk le a reakciót. A minták extinkcióját Rosys Anthos 2010 abszorpciós fotométerrel (Anthos Labtec Instruments Ltd., Németország) mértük meg a PTE ÁOK Biokémiai Intézetben, az értékeket 450 nm hullámhosszon olvastuk le. Az ismert aktivitású kalibrátor oldatok extinkciós értékei alapján kalibrációs görbét készítettünk, a minták vWf aktivitását ennek segítségével határoztuk meg.

Hideg agglutininek vizsgálata

Hidegagglutinin vizsgálathoz a mintákat szérum Vacutainer csövekbe gyűjtöttük, és 37°C -on tároltuk a vérvételtől a szérum elválasztásáig. A meghatározást az Országos Vérellátó Szolgálat Pécsi Regionális Vérellátó Központjában végezték: a páciens szérumát 1:1 arányban 3-5%-os PBS-ben oldott, humán 0 vércsoportú köldökzsinór vér vörösvérsejt mintáival tesztelték. Ha a páciens nem 0 vércsoportú volt, A vércsoport esetén A1 és A2 felnőttből származó tesztsejtekkel, AB vércsoport esetén A1, A2, B felnőtt tesztsejtekkel, B vércsoport esetén B csoportú felnőtt tesztsejtekkel is elvégezték a vizsgálatot. Kontrollként a szérumot a saját vörösvérsejtekkel is reszuspendálták. A tesztcsöveket először 2 órán át $+4^\circ\text{C}$ -on inkubálták, majd a célhőmérsékleten, 15, 20, 25, 30 és 37°C -on 30 percig. Az inkubációt követően a vörösvérsejt agglutinációt makroszkóposan vizsgálták enyhe rázás mellett osztályozva: a normálistól való eltérést +/-, +, ++, +++, +++++ jelzéssel látták el.

Krioglobulinok vizsgálata

Krioprotein szűréshez a vért 37°C -ra előmelegített Vacutainer csövekbe vettük le: natív, 3,8% trinátrium-citrát és lítium-heparin tartalmú csőbe. A meghatározást a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében végezték. A csöveket 60 percig állni hagyták 37°C -on, majd a szérumot ill. a plazmát melegen, 2500g 10 perc centrifugálással elválasztották. 1,5 ml szérumot ill. plazmát másik csőben 4°C -os

hűtőszekrénybe helyezték, és 7 nap elteltével ellenőrizték a krioprecipitátumokat. Ezután a mintákat 1 órán át 37°C-os termosztátban tartották annak igazolására, hogy a precipitátum valóban krioprecipitátum, ami meleg hatására feloldódik. Ha a hűtött szérum és a citrátos plazma tartalmazott krioprecipitátumot, akkor ezt krioglobulinoknak feleltették meg; ha a precipitátum csak a hűtött citrátos plazmában jelent meg, akkor ezt kriofibrinogénnek; ha a krioprecipitátum a heparinos plazmában jelent, kriofibronektinnek tartották. Az eredményeket szemikvantitatív módon jelölték: negatív, enyhén pozitív, pozitív, erősen pozitív (megj.: a krioproteinek kvantitatív meghatározására nem volt lehetőségünk).

4.2. Hemoreológiai mérések

A hemoreológiai mérések nagy részéhez a vénás vért etilén-diamin-tetraacetát (10,8 mg EDTA) tartalmú 2×6 ml Vacutainer csőbe vettük le. A méréseket a vérvételtől számított egy órán belül elvégeztük klinikánk Hemoreológiai Kutatólaboratóriumában.

Hematokrit

Hematokritot (Htk) hagyományos kapilláris módszerrel határoztuk meg. Antikoagulált vért kapillárisba juttattuk, és mikrohematokrit centrifugával (Haemofuge, Heraeus Instr., Németország) 12.000 rpm-en 3 percig centrifugáltuk szobahőmérsékleten (22±1°C). A vörösvérsejtes frakció arányát hematokrit leolvasó lemezzel határoztuk meg.

Plazma fibrinogén

4,5 ml vérmintát trinátrium-citrát tartalmú Vacutainer csőbe vettünk le (0,129 M, 1:10 hígítás). A plazma fibrinogén koncentráció mérése Clauss-módszer alapján készült a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében.

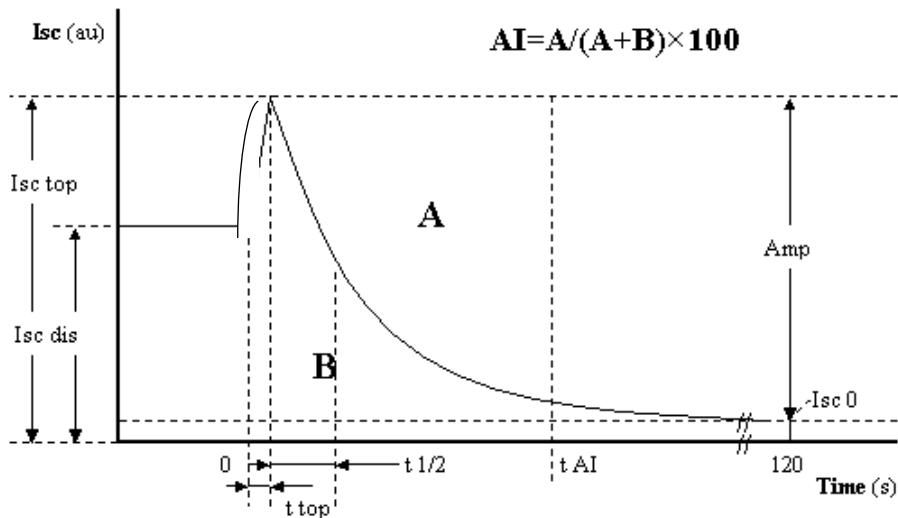
Plazma viszkozitás, teljes vér viszkozitás

A plazma viszkozitás (PV) és a teljes vér viszkozitás (TVV) méréséhez Hevimet 40 kapilláris viszkozimétert használtunk (Hemorex Kkt., Budapest) klinikánk Hemoreológiai Kutatólaboratóriumában. A plazmát 10 perces centrifugálással (2500 g) választottuk el a sejtes alkotórészekről (Labofuge 400 R, Heraeus Instr., Németország). 620 µl mintát (plazmát ill. teljes vért) fecskendeztünk a viszkoziméter csővébe, melyben a folyadék saját súlya révén ereszkedik lefelé. A viszkoziméterben egy kis átmérőjű, függőleges üvegcső egy kapillárishoz csatlakozik, a függőleges cső mentén 40 db fényérzékelő dióda helyezkedik el, melyek távolsága az alaptól ismert. A csövet 37°C-os olajfürdő veszi körül ezzel biztosítva az állandó hőmérsékletet. A felülről megvilágított véroszlop tetejének lassuló mozgását a diódák érzékelik, melyből az idő függvényében folyási görbe készül. A cső adataiból (hossz és sugár) és a folyási görbéből nyert adatokból a folyadék áramlását fenntartó hidrosztatikus nyomás és nyírófeszültség, az áramlási sebesség alapján pedig a sebességgrádiens meghatározható. A nyírófeszültség és a sebességgrádiens adatokból a viszkozitás kiszámolható. A minta bizonyos nyírófeszültség tartománynak van kitéve, a látszólagos teljes vér viszkozitást szoftver számítja ki, és az inter-/extrapolált adatokat 10 - 240 s⁻¹ sebességgrádiens tartományban adja meg. A látszólagos teljes vér viszkozitást e tartomány középső részére eső 90 s⁻¹

sebességgradiensre interpolált értékként adtuk meg. A hematokritból és teljes vér viszkozitásból H_{tk}/TVV arányt számoltunk, ami a vér oxigénszállító tulajdonságára utal.

Vörösvérsejt aggregáció

A vörösvérsejt (VVS) aggregációt LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer; R&R Mechatronics, Hoorn, Hollandia) aggregométerrel mértük. A készülék detektálja a vörösvérsejtekről visszaverődő szórt lézer fényt a koaxiális henger elrendezésű rendszerben. 1 ml vérmintát fecskendeztünk a statikus belső és a forgó külső henger közötti részbe. A külső henger forgása révén a mozgó és az álló felület között nyíróerő ébred, kellően nagy nyíróerő a vörösvérsejtekből álló aggregátumokat dezaggregálja, a nyíróerő megszűntével az aggregátum képződés ismét elkezdődik. A kibocsátott lézer nyalábot a mintában lévő vörösvérsejtek eltérítik, egy részét visszaverik, melynek intenzitása a vörösvérsejt aggregációtól függ. A fényintenzitást az idő függvényében ábrázolva kapjuk a szillektogramot (1. ábra). A mérés során meghatároztuk az aggregációs indexet (AI), az amplitúdó változás feléig eltelő időt ($t_{1/2}$, ami az aggregátum képződés gyorsaságára utal) és a dezaggregációs küszöb nyírási sebességgradienst (γ , ez az a legkisebb, ún. küszöb nyírási sebességgradiens, ami a vörösvérsejtek teljes dezaggregációjához szükséges). Az utóbbi értéket a műszer a minta többszöri, különböző nyírási sebességgradienseken való mérésével tudja meghatározni. A méréseket 37°C -on végeztük.



1. ábra. Szillektogram (aggregogram) - LORCA készülékben detektált fény-intenzitás (I_{sc}) változása a vörösvérsejt aggregáció függvényében a lézer fény visszaverődésén (szóródásán) alapszik (vö. „backscatter”). Aggregációs index képlete az ábra felső részén olvasható. I_{sc} , visszavert (szórt) fény intenzitása, au, mesterséges egység (arbitrary unit); $I_{sc\ dis}$: fényintenzitás dezaggregációkor; $I_{sc\ top}$: maximális intenzitás a dezaggregáció leállítását követően a VVS-ek orientációjának és elongációjának megszűnésével; $I_{sc\ 0}$: minimális intenzitás maximális aggregációkor; Amp (amplitúdó) = $I_{sc\ top} - I_{sc\ 0}$; t_{top} : maximális amplitúdó eléréséig szükséges idő; $t_{1/2}$: amplitúdó változás feléig eltelő idő; t_{AI} : aggregációs idő (t_{top} után 10 s); A: görbe feletti terület; B: görbe alatti terület.

Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejt deformabilitás meghatározása LORCA ektacitométerrel történt. $20\ \mu\text{l}$ vért 4 ml nagy viszkozitású (29,43 mPas) polivinil-pirrolidon oldatban szuszpendáltunk. A

deformabilitást kilenc különböző nyírófeszültségnél mértük meg 30 Pa és 0,3 Pa között. A két henger közötti résben elhelyezkedő vörösvérsejt szuszpenzióra nyíróerő hat, melynek következtében a vörösvérsejtek – deformabilitásuk mértékének függvényében – megnyúlnak (elongáció). A szuszpenzió át bocsátott lézer nyalábot a sejtek alakváltozásuk függvényében eltérítik, ami a hengereken kívül elhelyezkedő ernyőn jellegzetes diffrakciós mintázatot hoz létre. A VVS deformabilitás mérése során az elongációs indexet (EI) a lézer diffrakciós ellipszoid minta két átmérőjéből (A, B) kapjuk meg a következő egyenletből:

$$EI = (A - B) / (A + B)$$

A deformabilitási értékeket Lineweaver-Burke nonlinearis regresszió alapuló egyenlettel elemeztük, ennek segítségével kiszámoltuk a maximális elongációs indexet (EI_{max} – végtelen nagy nyírófeszültséghez tartozó elongációs index) és azt a nyírófeszültséget, ami ezen érték felénél a görbéből leolvasható ($SS_{1/2}$).

4.3. Műszeres angiológiai diagnosztika

Folyamatos hullámú Doppler vizsgálat, boka-kar index

Számos nemzetközi irányelv szerint a perifériás verőérbetegség első vonalbeli műszeres vizsgáló eljárása a folyamatos hullámú kézi Doppler-ultrahanggal detektált áramlás vizsgálaton alapuló boka vérnyomás mérés. Az áramlást 8 MHz frekvencián működő ultrahang fejjel (MultiDoppy, Medicad, Magyarország) és kézi működtetésű vérnyomásmérővel végeztük, melynek során mindkét oldalon az arteria dorsalis pedis-ben, az arteria tibialis posterior-ban és az arteria brachialis-ban mértük meg a szisztolés vérnyomást ugyanabban a sorrendben (jobb kar – jobb boka – bal boka – bal kar). A mandzsettát az alsó végtagokon kb. 1 cm-rel a belboka fölé helyeztük, a szisztolés véráramlás visszatérését a szisztolés vérnyomás fölé pumpált mandzsetta lassú (2 Hgmm/s) leengedésekor detektáltuk. A méréseket fekvő helyzetben végeztük el. Az abszolút nyomás értékek feljegyzése mellett boka-kar indexet (BKI) számoltunk oly módon, hogy az arteria dorsalis pedis és arteria tibialis posterior felett mért szisztolés érték közül a magasabbat elosztottuk a magasabb kar vérnyomás értékkel. A boka körüli két artériában mért vérnyomás közül a magasabb érték használata jobb specificitást eredményez, mint az alacsonyabb érték használata (83% vs. 64%). Alsó végtagi verőérbetegségre utaló boka-kar index küszöbértéknek a $BKI \leq 0,90$ -et tekintettük. 0,90-0,71 közötti BKI enyhe, 0,70-0,41 közepsúlyos, $\leq 0,40$ súlyos alsó végtagi verőérbetegséget jelzett, az 1,4-et meghaladó boka-kar indexet az érfal összenyomhatatlanságát eredményező médiasklerózisnak tulajdonítottuk, a 0,91-1,00 közötti értéket szürke zónának tekintettük. A boka-kar index meghatározás angiográfiával összevetve megbízható, valid vizsgálat az $\geq 50\%$ verőérszűkület kimutatására, de újabb tanulmányok szerint míg a $BKI \leq 0,90$ specificitása 83-99%, addig szenzitivitása 15-79% között mozgott. Az alacsony szenzitivitásnak többféle oka lehet: a BKI érzékenyebben jelezheti az aorto-ilio-femoro-poplitealis tengelyen lévő elváltozásokat; a BKI nem megbízható a perifériás verőérbetegség vizsgálatára súlyos kalcifikáció esetén, azaz cukorbetegségben és idős korban, és ezek mindegyike egyre nagyobb lélekszámú populációt jelent. A klaudikáló betegek 30%-ának normális a boka-kar indexe nyugalomban. Egyes tanulmányok szerint a BKI érzékenysége növelhető, ha a nyugalmi

vizsgálatot járószalagos terhelés után megismételjük. Egészséges személy boka-kar indexe érdemben nem csökken terhelést követően. Ha terhelést követően a boka-kar index kóros, ez diagnosztikus lehet perifériás verőérbetegsége, illetve vizsgálatok szerint ilyen betegeknél a mortalitás magasabb. Az abszolút boka nyomás >30 Hgmm csökkenése vagy a BKI $>20\%$ csökkenése diagnosztikus értékű lehet perifériás verőérbetegsége. A nemzetközi irányelvek javasolják a terhelés utáni boka-kar index meghatározást, ha a nyugalmi BKI $>0,9$, és perifériás verőérbetegség gyanúja fennáll.

Lézer Doppler áramlás mérés, lábujj vérnyomás és lábujj/kar index

A lézer Doppler áramlás mérés (LDF, laser Doppler flowmetry/fluxmetry) noninvazív, valós idejű módszer, ami a bőr nutritív és termoregulációs kapillárisainak áramlását lézer fény segítségével, Doppler-effektus révén detektálja, és az áramlás mértékére utaló adatokat szolgáltat. A LDF műszer (PeriFlux System 5000, Perimed, Stockholm, Svédország) egymástól 0,25 mm-re elhelyezett optikai szálakat használ a 780 nm hullámhosszú monokromatikus lézerfény továbbítására és detektálásra. A hozzá kapcsolt számítógép (PeriSoft v2.50) folyamatos görbén mutatja a Doppler-elv alapján észlelt áramlást, egy adott térfogatban mért mozgó vörösvérsejtek számától függ az eltolódott és a nem eltolódott, visszavert lézerfény aránya, a mozgó vörösvérsejtek átlagsebessége az eltolódás mértékét adja meg. A fény hullámhossza, az optikai szálak egymástól való távolsága és a bőr optikai tulajdonságai (pl. vastagság, pigmentáció, kapilláris sűrűség) befolyásolják a vizsgálat detektálási mélységét, ami max. 0,5-1,0 cm. A lézer Doppler-vizsgálat során ténylegesen a bőr felső 1-1,5 mm³-ét vizsgáljuk, melyben a teljes – arteriolákon, kapillárisokon, venulákon, söntökön keresztüli – véráram detektálásra kerül. A mérés előtt az eszközt a gyártó előírásai szerint kalibrálni kell. A mérőfejet a bőrhez a gyártó által forgalmazott kétoldalú ragasztó gyűrűvel rögzítettük szőrmentes bőrfelületre kerülve a csontos alapot, a gyulladt, ödémás bőrt. A detektált áramlást (fluxot) perfúziós egységben (PU) adja meg a készülék. A perfúziós egységet a detektor alatt a bőr egy adott volumenében mozgó vörösvérsejtek számából és átlagsebességéből számolja a műszer. Az abszolút szisztolés lábujj vérnyomást lézer Doppler áramlásméréssel lineáris deflációs módszerrel és szoftveranalízis segítségével határoztuk meg. A vizsgálat során megfelelő méretű mandzsettát (Hokanson, Bellevue, WA, USA) helyeztünk a nagylábujj (hiányában a II. lábujj) proximális részére. A mérőfejet kétoldalú ragasztóval a lábujj disztális részének (végpercének) plantáris felszínére rögzítettük fertőtlenítést követően. A mandzsettát kb. 20 Hgmm-rel a szisztolés vérnyomás fölé pumpáljuk, és a levegőt a készülék fokozatosan (2 Hgmm-ként) engedi le. A mandzsetta szisztolés vérnyomás fölé emelése a perfúzió leállítását eredményezi, és perfúziós egység újbóli emelkedése jelzi a perfúzió visszatérését. A LDF és technikai variabilitás lehetősége miatt három egymás utáni lábujj vérnyomás mérés átlagát vettük figyelembe. A lábujj vérnyomás normálisan 30 Hgmm-rel alacsonyabb a bokánál mérhető vérnyomásnál. Mérése azért célszerű, mert a lábujjak ereit az érfali kalcifikáció általában nem érinti, ezért régóta fennálló cukorbetegségben, veseelégtelenségben, idős korban megbízhatóbb adatot ad az intraluminális nyomásról, mint a boka vérnyomás mérés. Ezen túlmenően a lézer Doppler áramlás mérés alacsony perfúziójú állapotokban is használható.

Vizsgálatunkban a méréseket szobahőmérsékleten (20-22°C) végeztük, a lábujj vérnyomás méréshez lokális melegítést nem alkalmaztunk, a lábujj hőmérsékletét a készülék hőmérő műszeregysége mérte meg. Az index végtag lábujj vérnyomását mind nyugalomban, mind járasteszt után lemértük. Az abszolút lábujjvérnyomás értékekből lábujj-kar indexet (TBI) számoltunk: az abszolút lábujj vérnyomást elosztottuk a két kar közül magasabbnak mért vérnyomás értékkel az előző bekezdésben írt módon meghatározott kar vérnyomás érték felhasználásával. Perifériás verőérbetegséget jelez, ha $TBI \leq 0,70$; a $TBI \leq 0,25$ súlyos perifériás verőérbetegségre utal. A bokánál mérhető vérnyomás < 50 Hgmm, a lábujj vérnyomás ≤ 30 Hgmm esetén beszélünk kritikus végtag iszkémiáról.

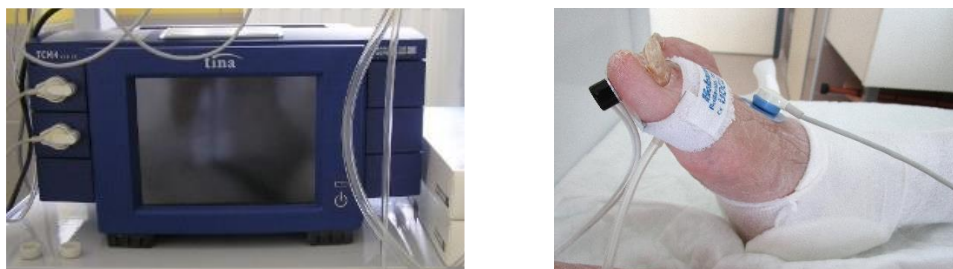
Transzcután parciális szöveti oxigéntenzió mérés

A transzcután parciális oxigéntenzió ($tcpO_2$) mérés a szövetek oxigén koncentrációjának valós idejű, noninvazív elektrokémiai monitorozására alkalmas eljárás. A $tcpO_2$ mérést számos indikációval használhatjuk: 1. perifériás verőérbetegségben és a diabéteszes láb szindrómában a végtag iszkémia megítélésére és követésére, 2. gyógyszeres vagy eszközös kezelés hatékonyságának megítélésére, 3. fekély eredetének vizsgálatára, 4. seb gyógyhajlamának megbecslésére, 3. amputáció szintjének meghatározására, 4. plasztikai műtétnél bőrlebens életképességének megítélésére, 5. hiperbárikus oxigén kezelés indikációjának meghatározására.

A $tcpO_2$ készülékünk központi egységből és hozzá csatlakozó, Clark-típusú elektródákat tartalmazó oxigén szenzorokból áll. Az előírás szerinti kalibrálást követően a méréshez a szenzorokat öntapadós fixációs gyűrűkkel a bőr felszínéhez rögzítjük szőrmentes bőrfelületen kerülve a láthatóan nagyobb méretű felszíni ereket, a csontos alapot és a gyulladt, ödémás bőrt. A szenzor és a bőr közé néhány csepp kontakt folyadékot kell cseppenteni a fixációs gyűrűbe, ami elősegíti az oxigén molekulák diffúzióját a szövetektől az elektróda felé. A szenzor oxigén áteresztő membránból és platina-ezüst elektródából áll, közöttük foszfát tartalmú puffer oldat helyezkedik el. A folyamatos polarizáló feszültség elektromos potenciált generál, ami arányos a szövet oxigén koncentrációjával és parciális oxigén tenziójával. Az eredmény Hgmm-ben jelenik meg a kijelzőn. A bőr felszínén a hőmérséklet általában alacsonyabb, mint a maghőmérséklet a vizsgáló helyiség szokásos $22 \pm 1^\circ C$ hőmérséklete esetén, ami vazokonstriktiót okozna. Ennek kiküszöbölése, a felszíni erek maximális vazodilatációja és az oxigén diffúzió optimalizálása céljából a szenzor $44^\circ C$ -ra melegszik fel. Az így detektált oxigén molekulák a vizsgált bőrterület nutritív kapillárisaiból származnak valós idejű információt adva a szövet oxigén ellátásáról. Az ekvilibrium 15 percen belül kialakul. Egy referencia elektródot a mellkasra helyezünk szisztémás hipoxia ellenőrzése céljából. A mérést a szövetek oxigén koncentrációja mellett néhány tényező befolyásolhatja: csontos alap, értágulat, hiperémia, külső tényezők közül pedig a tengerszint feletti magasság. A $tcpO_2$ -t normálisnak tartjuk szakirodalmi adatok alapján 50 Hgmm felett, 40 Hgmm alatti érték szöveti hipoxiára utal, és 30 Hgmm alatti $tcpO_2$ érték pedig súlyos hipoxiára, szöveti iszkémiára utal (normális légnyomás mellett).

Vizsgálatainkban a gyártó előírása szerint kalibrált Clark-elektrodát (Tina TCM 4000 oximéter, Radiometer, Dánia) az elülső mellkasfal második bordaközébe, mint referencia

elektrodát pozícionáltuk, míg egy másik elektrodát az index lábhátra, az I. és II. lábujjhoz minél közelebb helyeztük el (2. ábra). Index lábnak azt a végtagot tekintettük, amelyre a résztvevő panaszt jelzett, vagy rosszabb boka feletti abszolút vérnyomás volt detektálható. Az elektrodákat fixációs gyűrűkkel, bennük két csepp kontakt folyadékkal rögzítettük szőrmentes bőrfelületen kerülve a láthatóan nagyobb méretű felszíni ereket. Az egyensúlyi állapot eléréséhez a résztvevők hanyatt fekvő pozícióban, nyugalomban helyezkedtek el 15 percig, az elektrodák 44°C-ra melegítették fel az alattuk lévő bőrterületet a külső hőmérséklet okozta vazokonstriktió kiküszöbölése (maximális helyi vazodilatáció elérése) érdekében.



2. ábra. Kétcsatornás transzcután szöveti oxigéntenzió mérő készülék (balra), lézer Doppler mérőfej és lábujj mandzsetta a jobb I. lábujjon, tcpO2 mérő elektróda a lábháton.

Kalibrált hangvillateszt

A cukorbetegség egyik leggyakoribb szövődménye a polineuropátia, ami a diabétesz eredetű alsó végtag amputációk több mint feléért felelős. Hosszú tünetmentes kialakulási periódus jellemző, vizsgálat nélkül sokáig rejtve maradhat. A polineuropátia szűrése alapvető volna cukorbetegéknél, és a vizsgálatot évente ismételni kellene. Betegedukációval, lábápolás javításával, a szükség esetén a végtag tehermentesítésével a súlyos alsó végtagi szövődmények egy része megelőzhető volna. A diabéteszes polineuropátia okozta érzéscsökkenés vizsgálatára Rydel-Seiffer kalibrált hangvillát használtunk. 128 Hz-es, kézzel megrezdített hangvillát helyeztünk a radius és az ulna disztális végére mindkét oldalon és az első lábujj metatarsusára a lábháti oldalon. A hangvillán található nyolc fokozatú skálát a beteg vibrációérzés megszűnéséről szóló jelzése alapján olvastuk le (8: normális vibrációérzés, 0: teljes érzéketlenség).

Járásteszt járószalagon

A vizsgálat során a résztvevők a nyugalmi méréseket követően járószalag (Marquette Series 2000, GE Medical Systems, USA) terhelést végeztek 3,2 km/h sebességgel, 10% emelkedőn. A járószalag teszt a tünetek (pl. alsó végtagi izomgörcs, nehézlégzés) jelentkezéséig, a maximális időtartam (5 perc) eléréséig vagy a résztvevő megszakítási kéréséig tartott. Azon résztvevők, akik nem tudták a járószalag tesztet végrehajtani (pl. ízületi vagy degeneratív gerincbetegség miatt), alternatív megoldásként 6 perces járástesztet végeztek. A műszeres vizsgálatokat a terhelést követően megismételtük.

Hatperces járásteszt

Hatperces járásteszt során a vizsgált személy a saját maximális sebességével gyalogolt 30 méter hosszú folyosón: megmértük a 6 perc alatt megtett maximális járástávolságot és a beteg jelzése alapján a fájdalommentes járástávolságot.

5. VIZSGÁLT SZEMÉLYEK, VIZSGÁLATOK MENETE

5.1. von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél

A krónikus verőérbeteg csoport 56 részvevőjének kórtörténetében három hónapnál nem frissebb kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris esemény vagy radiológiailag igazolt perifériás verőérbetegség szerepelt, őket az I.sz. Belgyógyászati Klinika és a Neurológiai Klinika szakambulanciáiról vontuk be a vizsgálatba. A 29 akut koronária szindrómás beteget az I.sz. Belgyógyászati Klinika Koronária Őrzőjébe vettük fel panaszai és EKG eltéréseik alapján. A betegek 78%-a troponin pozitív, 22%-a troponin negatív volt. A vizsgálatba kerülő 15 akut stroke beteget a Neurológiai Klinikára vették fel, tüneteik 24 órán belül kezdődtek, a diagnózist klinikai neurológiai és neuroradiológiai (CT, MR) vizsgálatok alapján állították fel. A kontroll csoportban 23 egészséges, fiatal személy volt, akiknek nem volt kardiovaszkuláris rizikófaktora vagy tünetes verőérbetegsége. Minden betegnél anamnézis felvételt és rizikófaktor felmérést végeztünk beleértve a dohányzási szokásokat, a magasvérnyomás-betegséget, a cukorbetegséget és a lipid anyagcserezavart, a testsúlyt és testmagasságot. Magasvérnyomás-betegségnek tartottuk, ha a beteg vérnyomáscsökkentő kezelést kapott, vagy szisztolés vérnyomása magasabb volt 140 Hgmm-nél, diasztolés vérnyomása 90 Hgmm-nél. Cukorbetegséget orális anti-diabetikummal és/vagy inzulinnal kezelt esetben vagy 7,0 mmol/l éhgyomri vércukor esetén állapítottunk meg. Lipid anyagcserezavart írtunk le lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés vagy 5,2 mmol/l feletti össz koleszterin vagy 2,0 mmol/l feletti triglicerid érték esetén. Obezitást 30 kg/m² feletti testtömeg index esetén véleményeztünk. A vizsgált személyek demográfiai és rizikófaktor adatai az eredmények között olvashatók. A von Willebrand faktor aktivitás méréséhez vénás vért vettünk könyökhajlati vénából 3,2% trinátrium-citrát tartalmú Vacutainer csőbe. Az akut koronária szindrómás és az akut stroke-os betegektől felvétel napján, a 2. és a 6. napon vettünk vért. Az akut esetek kivételével a vérvételeket reggel 7 és 8 óra között 12 órás éhezést követően végeztük el.

Vizsgálatunk második felében 27 diszlipidémiás, krónikus verőérbeteg vWf aktivitását határoztuk meg 10 mg/nap adagú atorvasztatin kezelés előtt és egy hónap elteltével a lipid profil mérése mellett. A vizsgálatban résztvevők előzőleg nem szedtek sztatint (megj.: vizsgálatunk idején a sztatín kezelés a mostaninál kevésbé volt elterjedt). A vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásértékelési Bizottsága engedélyével és az OTKA F030770 ifjúsági pályázat segítségével folytattuk le 2000-2002-ben.

5.2. Raynaud-jelenség és vulnérábilis vér

A dél-dunántúli régióban 2009-ben elindított angiológiai szakambulanciánkon a klasszikus verőérszűkületes és vénás betegek mellett jelentős számban jelentek meg páciensek Raynaud-jelenség tüneteivel. Vizsgálatunkban 74 beteg vett részt, akiket szakambulanciánkon Raynaud-jelenség miatt vizsgáltunk 2010 és 2013 között. A Raynaud-jelenség diagnózisa a betegek panaszain és az ambuláns betegvizsgálaton alapult. A betegvizsgálat során kórtörténet felvételét, fizikális vizsgálatot és vérvételt végeztünk, a laboratóriumi vizsgálatokat az Angiológiai útmutató alapján kértük meg, melyek közül tanulmányunkban a hemoreológiai, hidegagglutinin és krioglobulin

eredményeket elemeztük. A hemoreológiai vizsgálati eredményeket 58 egészséges, nem dohányzó személy adataival vetettük össze, akiknek a kórelőzményében krónikus betegség nem volt, és gyógyszert nem szedtek. Vizsgálatunkat az egyetem Regionális Kutatás-Értékelési Bizottsága (engedély szám: 4428) és Adatvédelmi Osztálya engedélyezte.

5.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatása laboratóriumi modellben

19 egészséges, nem dohányzó, önkéntes férfi (átlagéletkor $27,2 \pm 4,3$ év) vérért használtuk vizsgálatunkban. A vérmintákat 12 órás éhezést követően könyökhajlati vénából vettük le EDTA tartalmú Vacutainer csövekbe. A következő intravénásan használható gyógyszerek hatásait vizsgáltuk meg: iloproszt, alprostadil, pentoxifillin, szulodexid, pentozán-poliszulfát. A gyógyszereket terápiás szérumban koncentrációban adtuk a vérmintákhoz, a kontroll mintákhoz fiziológiás sóoldatot adtunk, hogy elkerüljük a dilúció okozta reológiai eltéréseket (10 µl fiziológiás sóoldatot 3990 µl vérmintához). A mintákat 1 órán át 37°C-on inkubáltuk folyamatos forgatás mellett. A méréseket az inkubációt követő 1 órán belül elvégeztük klinikánk Hemoreológiai Kutatólaboratóriumában. A felhasznált gyógyszereket az alábbi táblázatban feltüntetett mennyiségben adagoltuk a mintához (1. táblázat).

1. táblázat. A vizsgálathoz használt készítmények adagolása.

Gyógyszer	Gyógyszer koncentráció	Gyártó	Plazma koncentráció	Adagolt mennyiség	Minta mennyiség
iloproszt*	20 µg/ml	Bayer Schering Pharma	62,5 pg/ml ¹	12,5 µl	3987,5 µl
alprostadil ¹⁴⁵	20 µg/ml	Gebro Pharma GmbH	2,4 pg/ml ²	6,0 µl	3994,0 µl
pentoxifillin ¹⁴⁶	20 mg/ml	Sanofi-Aventis	1000 ng/ml ³	10,0 µl	3990,0 µl
szulodexid*	600 LSU/2 ml	Alfa Wassermann	0,12 LSU/ml ¹	8,0 µl	3992,0 µl
pentozán-poliszulfát*	100 mg/ml	Bene-Arzneimittel GmbH	0,020 mg/ml ¹	8,0 µl	3992,0 µl

*Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) hivatalos gyógyszer információ. LSU, lipaszémiás egység.

5.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél

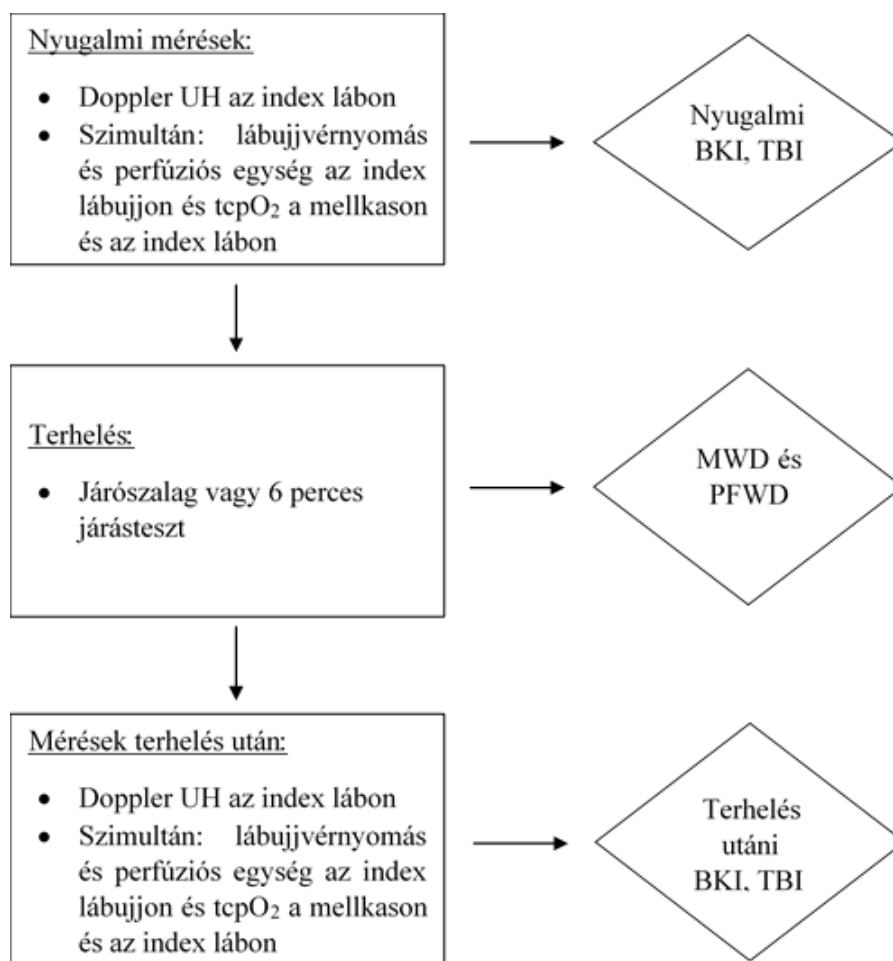
105 diabéteszes retinopátiás beteget, 42 egészséges, fiatal, nem dohányzó önkéntest és 35 életkorban illesztett, nem diabéteszes önkéntest vontunk be vizsgálatunkba. A diabéteszes retinopátiás betegek a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szemészeti Klinika Szakambulanciájáról érkeztek önkéntes alapon. Az életkorban illesztett kontroll személyeket a klinikai dolgozók és a szakambulanciánkon megjelenő páciensek hozzátartozói közül toboroztuk, közös jellemzőjük volt, hogy rendszeres fizikai aktivitást végeztek (túráltak). A vizsgálatot egyetemünk Regionális Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélyével (engedély szám: 5121) és Adatvédelmi Osztályának hozzájárulásával folytattuk le az I. sz. Belgyógyászati Klinika Angiológiai Szakambulanciáján és Hemoreológiai Kutatólaboratóriumában 2013-2015. között. A résztvevőknél anamnézis felvételt, rizikófaktor felmérést és fizikális vizsgálatot végeztünk, és a hemoreológiai vizsgálathoz vért vettünk kar vénából EDTA tartalmú Vacutainer csöbe. A 22-24°C-os

szobában 5 perces akklimatizálódást követően a háton fekvő helyzetű páciensnél folyamatos hullámú Doppler-készülék segítségével négy végtagi szisztolés vérnyomásmérést végeztünk, melyből boka-kar indexet számoltunk; a diabéteszes polineuropátia szűrését 128 Hz-es kalibrált hangvillával végeztük el. A transzkután szöveti parciális oxigéntenzió mérést 15 perc akklimatizáció után végeztük el. Az elektródákat fertőtlenített, szörtelen(itett) bőrfelületre ragasztottuk öntapadós fixációs gyűrűk segítségével. A referencia méréshez az elektróda a jobb mellkasfélre került a kulcscsont alatti régióban, majd az alsó végtagon az elektródákat a lábszár laterális oldalára és a lábháton az első intrametatarsális részbe rögzítettük. A tcpO_2 méréshez az elektróda helyileg 44°C -ra melegítette a területet. A nyugalmi, háton fekvő helyzetben végrehajtott vizsgálat után provokációs próbák következtek a láb 30 fokos megemelésével 5 percig, majd a vizsgáló pamlag melletti függőleges lelógatásával újabb 5 percig. A méréseket követően 6 perces járatesztre került sor.

5.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata

A vizsgálatba 120 beteget vontunk be, akik a bevételi kritériumokat teljesítették: ≥ 18 éves perifériás verőérbeteg (a betegséget korábbi képzővizsgálat igazolta, illetve endovaszkuláris vagy műtéti intervención esett át, vagy BKI $< 0,9$ vagy $> 1,4$. Kizárási kritériumok a következők voltak: a páciens nem írta alá a beleegyező nyilatkozatot, vagy nyugalmi iszkémiás fájdalom/fekélye/gangrénája volt. Az angiológiai szakambulanciánkon megjelenő betegeket szakorvosi referálás alapján vettük be a vizsgálatba. A kontroll csoportba olyan 30 önkéntes személyt vontunk be véletlenszerűen, akiknél artériás betegség nem volt ismert a kórelőzményi adatok és a normális ($0,9$ - $1,4$ közötti) BKI alapján. Minden résztvevő tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozatot írt alá. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásértékelési Bizottsága hagyta jóvá (N^o 5909). A műszeres méréseket egy személy végezte el. Prospektív vizsgálatunkat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika Angiológiai Szakambulanciáján folytattuk le 2015 - 2017 . között.

A résztvevők kórtörténetét, rizikófaktorait, társbetegségeit és gyógyszeres kezelésüket feljegyeztük. A klaudikációt az Edinburgh klaudikációs kérdőív alapján mértük fel, a „claudicatio intermittens” fogalmát a Rose-kritériumok alapján használtuk. A hemoreológiai vizsgálatához vérvételre került sor. Fizikális vizsgálat során pulzustapintás és bőrhőmérséklet mérés történt. Mielőtt a résztvevőket bármilyen műszeres vizsgálatnak vetettük volna alá, legalább 5 percnyi idő állt rendelkezésre, hogy a helyiség hőmérsékletéhez (20 - 22°C) akklimatizálódjanak. A méréseket háton fekvő helyzetben végeztük. Index lábnak azt a végtagot tekintettük, amelyre a résztvevő panaszt jelzett, vagy rosszabb boka feletti abszolút vérnyomás volt detektálható. Az index lábujj hőmérséklete $26,6 \pm 2,7^\circ\text{C}$ (medián: $26,7^\circ\text{C}$) volt a beteg csoportban, ami nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoport értékétől, ami $26,5 \pm 3,0^\circ\text{C}$ ($25,9^\circ\text{C}$) volt. A mérések körülbelül egy órát vettek igénybe, nem kívánatos eseményt nem észleltünk. A mérések menete az 3. ábrán látható.



3. ábra. A vizsgálat algoritmus. UH, ultrahang, BKI, boka-kar index, TBI, lábujj-kar index, tcpO₂, transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérés, MWD, maximális járástávolság, PFWD, fájdalommentes járástávolság.

A terheléses vizsgálat alatt az elektródákat eltávolítottuk a vizsgálati alany védelme érdekében és az elektródák sérülésének elkerülésére, a fixációs gyűrűk ragasztószalaggal fedve a korábbi pozíciókban maradtak. A terhelést követően az elektródákat a fixációs gyűrűkbe kontakt folyadék becseppentését követően visszahelyeztük, az index láb hát tcpO₂ értékét az 5., 10. és 15. percben rögzítettük.

Vizsgálatsorunk másik részében angiológiai szakambulanciánkra atípusos végtag fájdalom miatt küldött 19 beteget elemeztünk. 19 beteg közül 10-nek volt nyugalmi fájdalma, 12-nek járás közben alakult ki panasz. A szokásos rizikó felmérést és fizikális vizsgálatot követően részletes műszeres vizsgálatot végeztünk: folyamatos hullámú Doppler-készülék segítségével négy végtagi vérnyomásmérést, transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérést és lábujj vérnyomásmérést nyugalomban és járástesztet követően. Boka-kar indexet és lábujj-kar indexet számoltunk. Eredményeiket 44 olyan ismert perifériás verőérbeteg személy adataival hasonlítottuk össze, akiknek a nyugalmi boka-kar indexe nem volt egyértelműen kóros, azaz a BKI 0,9-1,4 közé esett.

6. EREDMÉNYEK

6.1. von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél

A von Willebrand faktor vizsgálatát a 2000-es évek elején végeztük. A vizsgálat demográfiai adatai az 2. táblázatban láthatók. A verőérbetegek életkora nagyon hasonló volt, ebben a vizsgálatban az egészséges önkéntes kontroll személyek fiatalabbak voltak. Nagyjából kétszer annyi férfi került a vizsgálatba, mint nő.

2. táblázat. Kontroll és beteg csoportok demográfiai adatai (életkor: átlag \pm szórás); ACS: akut koronária szindróma.

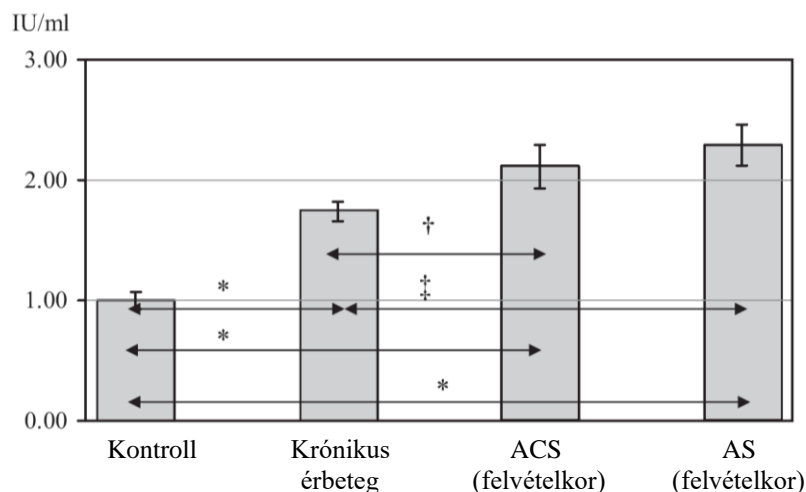
	n	Kor (év)	Férfi : Nő
Krónikus verőérbetegek	56	67 \pm 10	38 : 18
ACS betegek	29	67 \pm 13	18 : 11
Stroke betegek	15	67 \pm 12	10 : 5
Kontroll személyek	23	36 \pm 12	14 : 9

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok gyakoriságát a 3. táblázatban foglaltuk össze. Látható a magasvérnyomás-betegség nagy aránya a beteg populációkban, a magas koleszterinszint és az elhízás közel kétharmados előfordulása a krónikus verőérbetegeknél és az akut koszorúérbetegeknél.

3. táblázat. A betegcsoportok szív-, érrendszeri rizikófaktorainak százalékos előfordulási gyakorisága (%); ACS: akut koronária szindróma.

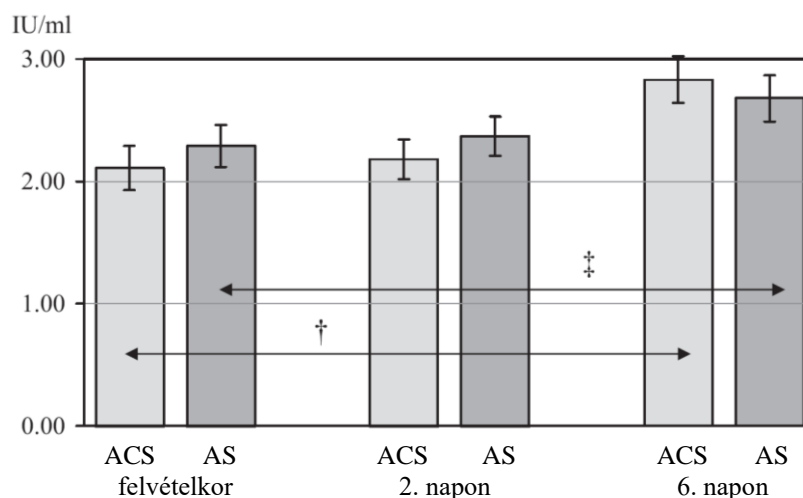
	Krónikus verőérbetegség	ACS	Akut stroke
Dohányzás	29	36	42
Magasvérnyomás-betegség	88	75	92
Cukorbetegség	39	29	29
Magas koleszterin	65	61	42
Magas triglicerid	29	36	17
Elhízás	61	62	31

A vizsgált csoportok egyikében sem volt különbség a nők és a férfiak eredményei között. Az életkor nem befolyásolta a vWf aktivitást a kontroll csoporton és a betegcsoportokon belül. A vWf aktivitás szignifikánsan magasabb volt minden betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest. A vWf értékek szignifikánsan magasabbak voltak az akut koszorúérbeteg és az akut stroke csoportban a krónikus verőérbetegekhez képest (4. ábra).



4. ábra. von Willebrand-faktor aktivitás a kontroll csoportban és a betegcsoportokban (átlag \pm SEM); ACS: akut koronária szindróma, AS: akut stroke; IU: nemzetközi egység; † $p < 0,05$, ‡ $p < 0,01$, * $p < 0,001$.

A krónikus verőérbeteg csoporton belül nem volt szignifikáns különbség a koszorúér, agyi ér és perifériás verőérbeteg alcsoportok között. Az akut koronária szindrómás és az akut stroke-os betegek vWf aktivitása a bennfekvés alatti 6. npra szignifikánsan megemelkedett (5. ábra).



5. ábra. von Willebrand-faktor aktivitás akut koronária szindrómában (ACS) és akut stroke-ban (AS) felvétélkor, 2. napon és 6. napon (átlag \pm SEM); † $p < 0,05$, ‡ $p < 0,01$.

Akut koronária szindrómában a troponin pozitív betegek vWf aktivitása jelentősen magasabbnak tűnt a troponin negatív esetekéhez képest, de a troponin negatív betegek kis száma miatt ezt statisztikailag nem jellemeztük.

A krónikus verőérbetegek közül atorvasztatinnal újonnan kezelt és von Willebrand-faktorra megvizsgált 27 beteg átlag életkora 61 ± 8 év, férfi : nő aránya 13 : 14 volt. A 10 mg atorvasztatinnal megvalósított egy hónapos kezelés hatására az össz koleszterin 27%-kal, az LDL koleszterin 40%-kal, a triglicerid 20%-kal csökkent, a HDL koleszterin

koncentráció érdemben nem változott. A vWf aktivitást az egy hónapos sztatín kezelés után 11%-kal alacsonyabbnak találtuk a kiindulási értékhez viszonyítva (4. táblázat).

4. táblázat. Egy hónap atorvasztatin kezelés hatása a lipid értékekre, a von Willebrand-faktor szint a kezelés előtt és után (átlag \pm SEM).

	Kezelés előtt	Kezelés után	p
Össz koleszterin (mmol/l)	7,03 \pm 0,24	5,11 \pm 0,16	< 0,001
LDL koleszterin (mmol/l)	4,32 \pm 0,20	2,61 \pm 0,13	< 0,001
HDL koleszterin (mmol/l)	1,55 \pm 0,09	1,57 \pm 0,10	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	2,32 \pm 0,21	1,86 \pm 0,21	< 0,01
von Willebrand-faktor (IU/ml)	1,48 \pm 0,09	1,32 \pm 0,05	< 0,05

6.2. Raynaud-jelenség és vulnérabilis vér

A 74 páciens átlagéletkora 48,0 \pm 14,7 év, nő : férfi aránya 56 : 18 volt. A betegeknek fizikális és folyamatos hullámú Doppler-készülékkel végzett vizsgálat alapján nagy artéria jelentős szűkülete nem merült fel. 54 személynél találtunk a Raynaud-jelenség hátterében valamilyen kiváltó tényezőt, leggyakrabban autoimmun kórképet, neurovaszkuláris kompressziós szindrómát vagy hematológiai eltérést (5. táblázat). A többi 20 személyt, akiknél két év alatt nem derült ki etiológiai tényező, primér Raynaud-jelenségnek tartottuk. A Raynaud betegek eredményeit 58 egészséges személy adataival vetettük össze, akiknek átlagéletkora 31,5 \pm 8,4 év, nő : férfi aránya 24 : 34 volt.

5. táblázat. A Raynaud-jelenséget mutató betegcsoport etiológiai jellemzői.

Etiológia	n
Primér	20
Szekunder	54
Autoimmun betegség	15
Szisztémás szklerózis	6
Reumatoid arthritisz	2
Antifoszfolipid szindróma	2
Szisztémás lupusz eritematózus	1
Más	4
Neurovaszkuláris kompressziós szindróma (CTS, TOS)	12
Hematológiai eltérés (krioglobulinémia, hidegagglutinin pozitívitas)	21
Más (infekció, malignitás, vibrációs ártalom)	6

CTS, carpal tunnel syndrome (csukló alagút szindróma), TOS, thoracic outlet syndrome (mellkaskimeneti szindróma).

Raynaud páciensek 71%-ánál hidegagglutinin, 44%-ánál krioglobulin pozitívítást találtunk. Az ún. mikroreológiai paraméterek közül a vörösvérsejt aggregációs index (AI)

szignifikánsan magasabb volt a Raynaud csoportban, mint az egészséges csoportban (Raynaud: $64,54 \pm 8,93$; kontroll: $61,11 \pm 7,05$, $p < 0,05$). A vörösvérsejt deformabilitás a magasabb nyírófeszültség tartományban – ami *in vivo* a kis erekre, pl. arteriolákra (vagy érszűkültre) jellemző – szignifikánsan alacsonyabb volt a Raynaud csoportban (6. táblázat). A számított maximális elongációs index (EI_{max} , elméleti végtelen nyírófeszültséghez tartozó elongációs index érték) a Raynaud csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban (Raynaud: $0,669 \pm 0,002$ vs. kontroll: $0,681 \pm 0,001$, $p < 0,05$).

6. táblázat. Vörösvérsejt deformabilitásra utaló elongációs index (EI) alakulása Raynaud pácienseknél és a kontroll csoportban különböző nyírófeszültség értékeknél, * $p < 0,05$.

Nyírófeszültség (Pa)	30	16,87	9,49	5,33	3	1,69	0,95	0,53	0,3
Raynaud	$0,624 \pm 0,010^*$	$0,593 \pm 0,010^*$	$0,549 \pm 0,010^*$	$0,491 \pm 0,010^*$	$0,420 \pm 0,014^*$	$0,325 \pm 0,020$	$0,214 \pm 0,025$	$0,098 \pm 0,030$	$0,001 \pm 0,038^*$
Kontroll	$0,633 \pm 0,007$	$0,603 \pm 0,008$	$0,557 \pm 0,008$	$0,501 \pm 0,009$	$0,425 \pm 0,011$	$0,327 \pm 0,015$	$0,213 \pm 0,019$	$0,094 \pm 0,020$	$0,017 \pm 0,023$

A makro-hemoreológiai paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között: hematokrit (Raynaud: $43,27\% \pm 3,85$; kontroll: $44,10\% \pm 3,70$, $p=0,236$), plazma viszkozitás (Raynaud: $1,27$ mPas $\pm 0,08$; kontroll: $1,24$ mPas $\pm 0,09$, $p=0,148$), látszólagos teljes vér viszkozitás 90 s⁻¹-nél (Raynaud: $4,12$ mPas $\pm 0,52$; kontroll: $4,26$ mPas $\pm 0,46$, $p=0,140$). A Raynaud csoporton belül nem volt szignifikáns különbség a hidegagglutinin pozitív és negatív, valamint a krioglobulin pozitív és negatív személyek adatai között (7. táblázat). A primér és szekunder Raynaud páciensek hemoreológiai profilja hasonló volt (következő oldal, 8. táblázat).

7. táblázat. A hidegagglutinin ill. krioglobulin pozitív és negatív betegek hemoreológiai jellemzői.

	Hidegagglutinin			Krioglobulin		
	Pozitív	Negatív	p	Pozitív	Negatív	p
Htk	$43,06 \pm 4,03$	$43,07 \pm 3,83$	0,840	$44,64 \pm 4,17$	$43,52 \pm 3,84$	0,078
PV	$1,28 \pm 0,09$	$1,26 \pm 0,08$	0,468	$1,29 \pm 0,09$	$1,25 \pm 0,09$	0,147
TVV	$4,14 \pm 0,48$	$3,98 \pm 0,56$	0,375	$4,26 \pm 0,60$	$3,99 \pm 0,46$	0,121
AI	$65,87 \pm 10,08$	$64,36 \pm 7,42$	0,721	$66,56 \pm 8,05$	$63,62 \pm 9,17$	0,250
EI_{max}	$0,668 \pm 0,01$	$0,671 \pm 0,01$	0,269	$0,666 \pm 0,02$	$0,671 \pm 0,01$	0,103

Htk, hematokrit; PV, plazma viszkozitás; TVV, látszólagos teljes vér viszkozitás 90 s⁻¹ nyírási sebességgradiensnél, AI, aggregációs index, EI_{max} , végtelen nyírófeszültséghez tartozó számított maximális elongációs index.

8. táblázat. Hemoreológiai paraméterek primér és szekunder Raynaud-jelenségben.

	Primer	Szekunder	p
Htk	43,00±4,12	43,39±3,76	0,363
PV	1,24±0,06	1,27±0,09	0,128
TVV	4,14±0,48	4,10±0,54	0,410
AI	62,26±7,87	65,54±9,17	0,118
El _{max}	0,668±0,02	0,670±0,02	0,341

Htk, hematokrit; PV, plazma viszkozitás; TVV, látszólagos teljes vér viszkozitás 90 s⁻¹ nyírási sebességgrádiensnél, AI, aggregációs index, El_{max}, végtelen nyírófeszültséghez tartozó számított maximális elongációs index.

6.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben

A vizsgálati készítményekkel kapott teljes vér és plazma viszkozitás, valamint a vörösvérsejt aggregáció eredményeit az 9. táblázatban foglaltam össze. A vörösvérsejt deformabilitásra utaló elongációs adatok a következő oldalon a 10. táblázatban jelennek meg.

9. táblázat. Az iloproszt, alprostadil, pentoxifillin, szulodexid és a pentozán-poliszulfát inkubáció hatása a viszkozitás értékekre és a vörösvérsejt aggregációra a kontroll mintához képest. Htk, hematokrit; TVV, teljes vér viszkozitás 90 s⁻¹-nél; PV, plazma viszkozitás; AI, aggregációs index; t_{1/2}, vörösvérsejt aggregátum képződés.

	Kontroll	Iloprosz	Alprostadil	Pentoxifillin	Szulodexid	Pentozán-poliszulfát
Htk (%)	46,57±2,43	46,77±2,71	46,64±2,70	46,80±1,54	47,00±2,35	46,73±1,95
TVV (mPas)	4,64±0,42	4,67±0,43	4,64±0,50	4,62±0,37	4,50±0,42*	4,77±0,37*
PV (mPas)	1,26±0,07	1,28±0,07	1,27±0,05	1,26±0,07	1,26±0,04	1,22±0,08
Htk/TVV	10,06±0,63	10,09±0,56	10,16±0,80	10,18±0,7	10,47±0,61*	9,71±0,67*
AI	59,35±6,89	58,99±6,47	60,15±6,87	61,06±8,70	60,06±5,16	61,35±9,02*
t _{1/2} (s)	2,67±0,89	2,71±0,88	2,57±0,90	2,49±1,09	2,55±0,64	2,48±1,11*
γ (s ⁻¹)	79,47±24,16	77,5±27,89	80,00±30,25	79,32±27,2	70,00±12,5	82,50±33,41

*=szignifikáns különbség a kezelt és a kontroll vérminták között (p<0,05)

Az iloprosztnak nem volt szignifikáns hatása a plazma és teljes vér viszkozításra, továbbá nem volt szignifikáns különbség a vörösvérsejt elongációban és aggregációban sem. Az alprostadil mellett sem változott a plazma viszkozitás, a teljes vér viszkozitás és a vörösvérsejt aggregáció. Alprostadillal kezelt vérmintákban a vörösvérsejt deformabilitásra utaló elongációs index két alacsony nyírófeszültségen végzett mérésnél

(0,53 és 0,95 Pa-nál) szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontroll vérmintában. A pentoxifillinnek nem volt szignifikáns hatása a plazma és a teljes vér viszkozitásra, valamint a vörösvérsejt aggregációra. Az elongációs indexek pedig a 0,53 és 5,33 Pa közötti nyírófeszültség tartományban szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a kontrollhoz képest. Szulodexiddel kezelt vérmintákban szignifikánsan alacsonyabb teljes vér viszkozitást és szignifikánsan magasabb Htk/TVV arányt észleltünk, az elongációs index számított maximuma (EI_{max}) szignifikánsan magasabb volt. Pentozán-poliszulfáttal inkubált vérminták esetében szignifikánsan magasabb teljes vér viszkozitást és szignifikánsan alacsonyabb Htk/TVV arányt kaptunk; valamint szignifikánsan magasabb aggregációs indexet és rövidebb aggregátum képződési időt mértünk; az elongációs indexek nem különböztek szignifikánsan.

10. táblázat. Az iloproszt, alprostadil, pentoxifillin, szulodexid és a pentozán-poliszulfát hatása a vörösvérsejt deformabilitásra az elongációs index értékek és EI_{max} megadásával.

Nyíró-feszültség	Kontroll	Iloprooszt	Alprostadil	Pentoxifillin	Szulodexid	Pentozán-poliszulfát
30,00 Pa	0,63±0,01	0,63±0,01	0,63±0,01	0,62±0,07	0,63±0,01	0,63±0,008
16,87	0,60±0,01	0,60±0,01	0,60±0,01	0,59±0,009	0,60±0,01	0,60±0,01
9,49	0,56±0,01	0,56±0,01	0,56±0,01	0,55±0,01	0,56±0,01	0,55±0,012
5,33	0,50±0,01	0,50±0,01	0,50±0,02	0,49±0,01*	0,50±0,02	0,49±0,013
3,00	0,43±0,02	0,43±0,02	0,43±0,02	0,41±0,01*	0,43±0,02	0,42±0,02
1,69	0,34±0,18	0,34±0,02	0,34±0,05	0,32±0,02*	0,34±0,03	0,32±0,02
0,95	0,23±0,02	0,23±0,02	0,24±0,02*	0,21±0,02*	0,23±0,03	0,22±0,02
0,53	0,12±0,02	0,12±0,02	0,13±0,02*	0,10±0,02*	0,12±0,03	0,11±0,03
0,30	0,03±0,02	0,03±0,02	0,04±0,01	0,02±0,033	0,02±0,03	0,02±0,03
EI_{max}	0,673±0,006	0,672±0,005	0,672±0,007	0,674±0,009	0,676±0,008*	0,675±0,01

*= szignifikáns különbség a kezelt és a kontroll vérminták között ($p<0,05$).

6.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél

105 diabéteszes beteget, 35 életkorban illesztett, nem diabéteszes önkéntest és 42 egészséges, fiatal, nem dohányzó önkéntest vontunk be vizsgálatunkba. A kontroll csoportok résztvevőinél klaudikáció, iszkémiás szívbetegség, polineuropátia vagy retinopátia nem állt fenn. A diabéteszes betegek 23%-ának volt dokumentált perifériás verőérbetegség a kórelőzményében (endovaszkuláris vagy műtéti intervenció), 19%-nak volt klaudikációs panasza, és majdnem 10%-nak fekélye. Epidemiológiai adataikat a 11. táblázatban mutatom be.

11. táblázat. A vizsgálati csoportok epidemiológiai jellemzői.

	<i>Diabéteszes betegek (n=105)</i>	<i>Nem diabéteszes személyek (n=35)</i>	<i>Fiatal önkéntesek (n=42)</i>
Átlagéletkor (év)	64,64±9,01	61,65±7,60	25,52 ±3,32
Nem (%)			
Férfi	53,4	60,0	47,6
Nő	46,6	40,0	52,4
Diabétesz fennállása (év)	15,4	-	-
Diab. retinopátia típusa (%)			
Proliferatív	23,8	-	-
Nem proliferatív	76,2	-	-
Dohányzási szokások (%)			
Jelenleg	12,4	2,4	-
Nem/Korábban	87,6	97,6	100
Magasvérnyomás-betegség (%)	96,2	53,0	-
Lipid anyagcserezavar (%)	65,7	16,6	-
Koszorúér-betegség (%)	29,5	-	-
Agyi érbetegség (%)	11,4	-	-
Perifériás verőérbetegség a kórtörténetben (%)	22,9	-	-
Amputáció (%)	6,7	-	-
Klaudikáció (%)	19,0	-	-
Alsó végtagi fekély (%)	9,5	-	-

A fiatal kontroll személyek nem szedtek rendszeresen gyógyszert. A diabéteszes betegek és a korban illeszkedő, nem diabéteszes személyek kezelését a 12. táblázatban foglalom össze.

12. táblázat. A diabéteszes és nem diabéteszes csoport gyógyszeres kezelése. ACEI: angiotenzin konvertáló enzim gátló, ARB: angiotenzin receptor blokkoló, OAD: orális antidiabetikum.

	<i>Diabéteszes betegek (%)</i>	<i>Nem diabéteszes személyek (%)</i>
Orális antidiabetikum	37	-
Inzulin	24	-
Inzulin + OAD	39	-
ACEI/ARB	95	53
Sztatin	67	20
Trombocita aggregáció gátló	71	23
Orális antikoaguláns	17	-

Pulzus, boka vérnyomás, boka-kar index

Fizikális vizsgálatnál az arteria dorsalis pedis és az arteria tibialis posterior minden kontroll (fiatal és nem fiatal, nem diabéteszes) személynél tapintható volt. A diabéteszes betegek 34%-ánál (24 férfinél és 12 nőnél) legalább egy disztális pulzus nem volt tapintható. A vérnyomáscsökkentő kezelés ellenére mind a diabéteszes, mind az életkorban illesztett nem diabéteszes személyek vérnyomás átlaga enyhén magas volt, a fiatal kontroll személyek vérnyomása normális volt. A karon és a bokánál mért vérnyomás értékek a 13. táblázatban olvashatók.

13. táblázat. Folyamatos hullámú Doppler-készülék segítségével mért szisztolés vérnyomás a felkaron és a bokánál (átlag \pm SEM, Hgmm). ADP: arteria dorsalis pedis; ATP: arteria tibialis posterior.

	<i>Diabéteszes betegek (Hgmm)</i>	<i>Nem diabéteszes személyek (Hgmm)</i>	<i>Fiatal önkéntesek (Hgmm)</i>
Bal kar	146,08 \pm 2,40 ^a	141,45 \pm 3,05 ^a	115,70 \pm 2,15
Jobb kar	148,41 \pm 2,08 ^a	141,12 \pm 2,13 ^a	117,81 \pm 3,20
Bal ADP	143,09 \pm 5,08	139,21 \pm 3,23	126,43 \pm 2,48
Bal ATP	143,04 \pm 4,93	143,44 \pm 3,53	132,92 \pm 2,62
Jobb ADP	142,30 \pm 5,60	137,65 \pm 4,07	128,37 \pm 2,50
Jobb ATP	142,35 \pm 5,31	142,50 \pm 4,22	133,24 \pm 2,45

a: szignifikáns különbség a fiatal csoporthoz képest (p<0,001).

Minden fiatal önkéntes boka-kar index (BKI) értéke a normális tartományban volt. A nem diabéteszes csoport jelentős részének normális (1,0-1,4) vagy határérték (0,9-1,0) boka-kar indexe volt, csak egyetlen páciensnek volt enyhén csökkent értéke. A diabéteszes betegek >60%-át a normális vagy határérték tartományba sorolhattuk, kisebb részükről, de így is közel 40%-ukról lehetett perifériás verőérbetegséget megállapítani az abnormális (<0,9 vagy >1,4) BKI alapján; két betegnek kritikusan alacsony BKI értéke volt (14. táblázat).

14. táblázat. A vizsgált populációk boka-kar index értékeinek százalékos eloszlása a megadott tartományokban.

BKI tartományok	<i>Diabéteszes betegek (%)</i>	<i>Nem diabéteszes személyek (%)</i>	<i>Fiatal önkéntesek (%)</i>
< 0,4	1,90	-	-
0,4 - 0,7	9,52	-	-
0,7 - 0,9	12,38	2,86	-
0,9 - 1,0	15,24	57,14	-
1,0 - 1,4	46,67	40,00	100
> 1,4	14,29	-	-

Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió

Az alsó végtagi iszkémia vizsgálatára transzkután parciális szöveti oxigéntenzió (tcpO₂) mérést végeztünk. A diabéteszes csoportban szignifikánsan alacsonyabb tcpO₂ értékeket mértünk minden lokalizációban összehasonlítva a fiatal önkéntesekkel, és a lábszáron mért érték szignifikánsan alacsonyabb volt a diabéteszes populációban a nem diabéteszes csoporthoz képest. A nem diabéteszes csoportban a lábfejen alacsonyabb értékeket

mértünk a fiatal önkéntesekhez képest (15. táblázat).

15. táblázat. A transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérés eredményei.

Elektróda pozíciója	Diabéteszes betegek (Hgmm)	Nem diabéteszes személyek (Hgmm)	Fiatal önkéntesek (Hgmm)
Mellkas	52,46±1,54 ^{a, b}	63,32±1,35	68,78±2,57
Lábszár nyugalmi	46,81±1,59 ^{a, b}	55,35±3,42	60,02±1,92
emelés	43,13±1,50 ^a	50,93±3,56	51,24±2,45
lógatás	58,11±1,58 ^{a, b}	68,00±2,76	66,05±2,22
Lábfej nyugalmi	40,06±1,40 ^a	42,91±2,22 ^a	55,32±1,92
emelés	37,88±1,91 ^a	37,78±2,44 ^a	51,02±2,37
lógatás	51,25±1,78 ^a	55,05±3,22 ^a	67,69±1,25

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva ($p < 0,05$).

b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$).

A tcpO₂ értékeket tartományokba soroltuk. A diabéteszes betegek mindössze 20%-ának volt normális transzkután parciális szöveti oxigénnyomás értéke, és közel 20%-nál súlyos végtag iszkémia igazolódott. A nem diabéteszes csoport résztvevőinek értékei többnyire enyhe eltérést mutattak, vagy normálisak voltak (16. táblázat).

16. táblázat. A vizsgált csoportok eloszlása a különböző tcpO₂ tartományokban (lábfejen mért nyugalmi értékek).

TcpO ₂ tartományok	Diabéteszes betegek (%)	Nem diabéteszes személyek (%)	Fiatal önkéntesek (%)
> 50 Hgmm	20,93	25,0	67,6
40-50 Hgmm	30,23	53,12	27,0
30-40 Hgmm	30,23	15,62	5,4
< 30 Hgmm	18,61	6,26	-

Kalibrált hangvilla teszt

A kalibrált hangvillával vizsgált vibrációérzés a diabéteszes csoportban volt a legrosszabb a két kontroll csoporthoz viszonyítva. A diabéteszes betegek 23%-ának volt 4 alatti hangvilla eredménye az alsó végtagokon, ami jelentős vibrációérzés csökkenésre utal. Enyhe, szignifikáns mértékben a diabéteszesek vibrációérzése a felső végtagon is rosszabbnak bizonyult. Az életkorban illesztett kontrollcsoportnak a halluxon mérve szignifikánsan alacsonyabb vibrációérzése volt a fiatal önkéntesekhez képest. A hangvillatesztet mindkét oldalon elvégeztük, érdemi oldalkülönbséget nem észleltünk, a feltüntetett értékek a bal oldalt reprezentálják (17. táblázat).

17. táblázat. A kalibrált hangvillateszt eredményei.

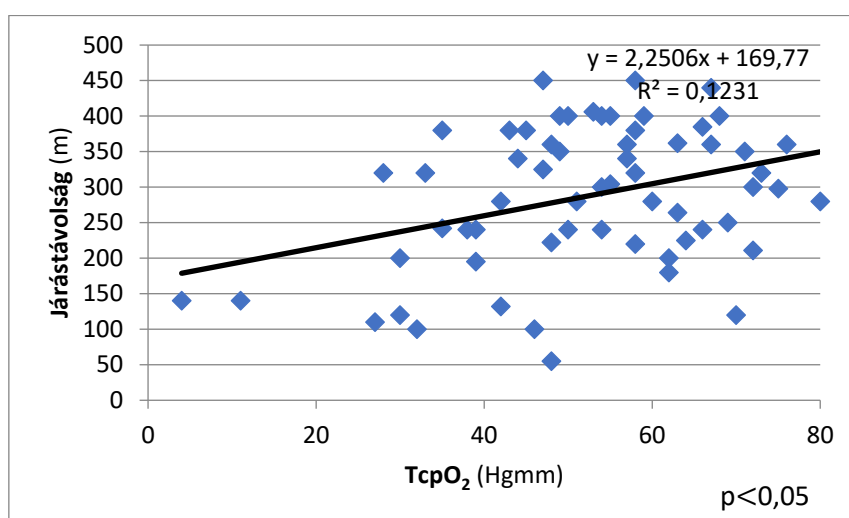
Mérés helye	Diabéteszes betegek	Nem diabéteszes személyek	Fiatal önkéntesek
Hallux	4,38±0,21 ^{a, b}	5,78±0,09 ^a	7,65±0,15
Proc. styl. radii	6,3±0,16 ^{a, b}	7,34±0,12	7,57±0,15
Proc. styl. ulnae	6,3±0,15 ^{a, b}	7,28±0,09	7,71±0,12

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva ($p < 0,05$).

b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$).

Hatperces járásteszt

Hatperces járásteszt során a diabéteszes csoport, az életkorban illesztett nem diabéteszes csoport és a fiatal önkéntesek által megtett maximális járástávolság rendre $275,22 \pm 13,01$ (min. – max.: 55 – 450), $410,51 \pm 6,53$ (320 – 470) és $572,20 \pm 19,69$ (378 – 890) méter volt, a különbség minden csoport között szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$). A diabéteszes csoportban nyolc személy nem tudta teljesíteni a hatperces járástesztet ízületi panaszok vagy fájdalmas fekély miatt. A diabéteszes betegek 19%-ánál alakult ki klaudikációs panasz a járásteszt alatt, a másik két csoport tagjainak nem volt panasza. A diabéteszes betegek járástesztjénél mért maximális járástávolsága pozitívan korrelált az arteria dorsalis pedis-ben és arteria tibialis posterior-ban nyugalomban mérhető vérnyomással, továbbá a lábszáron és lábfejen lógatáskor mért tcpO_2 értékekkel (r értékek sorban: 0,246, 0,251, 0,268, és 0,337, $p < 0,05$; 6. ábra).



6. ábra. A járástávolság és a lógatott lábon nyugalomban mérhető transzkután parciális szöveti oxigéntenzió (tcpO_2) viszonya diabéteszes betegeknél.

Hemoreológiai tényezők

A hemoreológiai paraméterek közül a hematokrit (Htk) enyhén alacsonyabb volt a diabéteszes csoportban, a teljes vér viszkozitás (TVV) ehhez hasonlóan tért el. A hematokrit-viszkozitás hányados (Htk/TVV) és a plazma viszkozitás (PV) a diabéteszes csoportban rosszabb volt, mint a korban illesztett kontroll csoporté. Az utóbbi csoport makroreológiai eredményei voltak a legkedvezőbb tendenciájúak ebben az összehasonlításban. A vörösvérsejt aggregációs index (AI) szignifikánsan magasabb, a $t_{1/2}$ érték szignifikánsan alacsonyabb volt a diabéteszes populációban és az életkorban illesztett kontroll csoportban a fiatal önkéntesekhez képest; a dezaggregációs küszöb nyírési sebességgradiens (γ) a diabéteszes csoportban volt a legrosszabb (18. táblázat).

18. táblázat. A vizsgálati csoportok makro-hemoreológiai és vörösvérsejt aggregációs eredményei.

	<i>Diabéteszes betegek</i>	<i>Nem diabéteszes személyek</i>	<i>Fiatal önkéntesek</i>
Htk (%)	41,29±4,26 ^a	42,54±3,31	43,94±3,67
PV (mPas)	1,28±0,15 ^c	1,25±0,01	1,30±0,15 ^c
TVV (mPas)	4,15±0,57 ^b	4,11±0,43	4,43±0,47 ^b
Htk/TVV	10,00±0,87 ^b	10,46±0,71	10,00±0,74
AI	67,38±0,70 ^a	64,32±11,43 ^a	59,09±1,10
t _{1/2} (s)	1,79±0,07 ^a	1,83±0,091 ^a	2,74±0,15
γ (s ⁻¹)	146,36±5,91 ^{a,b}	122,79±6,90 ^a	85,67±4,01

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva (p <0,05).

b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva (p <0,05).

c: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva (p <0,001).

A vörösvérsejt deformabilitásra utaló elongációs index diabéteszesekben szignifikánsan alacsonyabb volt a nem diabéteszesek értékeihez képest mindegyik alkalmazott nyírófeszültség esetén, a fiatalokhoz képest pedig a vizsgálható nyírófeszültség tartomány nagy részében (5,33 – 0,30 Pa). A nem diabéteszes személyek és a fiatalok eredményei között a 0,30 – 0,95 és a 3,00 – 9,49 Pa tartományban volt szignifikáns különbség az előbbieik javára. A Lineweaver-Burke nonlineáris görbeillesztés alapján számított maximális elongációs index (EI_{max}) nem mutatott szignifikáns különbséget, de a maximális elongáció feléhez tartozó nyírófeszültség szignifikánsan magasabb volt a diabéteszes csoportban a másik két csoporthoz képest (19. táblázat).

19. táblázat. A vörösvérsejt deformabilitás eredményei LORCA ektacitóméterrel készített mérések alapján: elongációs index (EI) különböző nyírófeszültségeknél (SS).

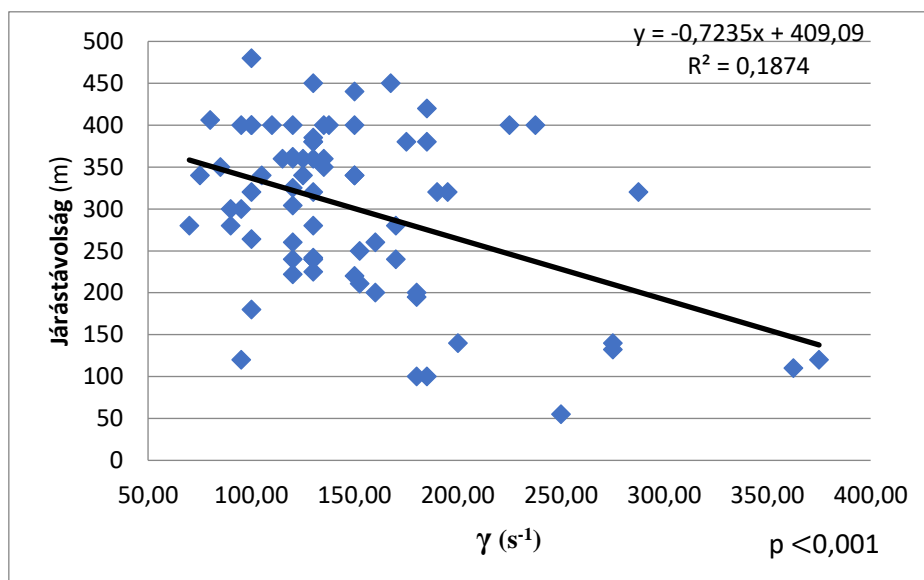
Nyírófeszültség (Pa)	<i>Diabéteszes betegek</i>	<i>Nem diabéteszes csoport</i>	<i>Fiatal önkéntesek</i>
30	0,617±0,001 ^b	0,625±0,0009	0,622±0,002
16,87	0,588±0,0013 ^b	0,597±0,0011	0,592±0,002
9,49	0,541±0,0014 ^b	0,550±0,0011 ^a	0,546±0,0021
5,33	0,482±0,0016 ^{a,b}	0,497±0,0013 ^a	0,489±0,0028
3	0,403±0,0018 ^{a,b}	0,423±0,0018 ^a	0,413±0,0039
1,69	0,308±0,0024 ^{a,b}	0,333±0,0025	0,321±0,0039
0,95	0,201±0,0027 ^{a,b}	0,230±0,0031 ^a	0,214±0,0049
0,53	0,096±0,0026 ^{a,b}	0,123±0,0035 ^a	0,103±0,0053
0,3	0,012±0,0031 ^{a,b}	0,037±0,0041 ^a	0,016±0,0014
EI _{max}	0,674±0,017	0,664±0,009	0,673±0,170
SS _{1/2} (Pa)	2,59±0,82 ^{a,b}	1,91±0,28	2,16±0,42

a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva (p <0,05).

b: szignifikáns különbség a nem diabéteszes csoporthoz viszonyítva (p <0,05).

Járástávolság összefüggése a vörösvérsejt aggregációval

A diabéteszes populációban szignifikáns összefüggést találtunk a maximális járástávolság és a vörösvérsejt aggregáció mértéke között: magasabb AI, alacsonyabb $t_{1/2}$ és magasabb γ értékekhez (azaz fokozottabb vörösvérsejt aggregabilitáshoz) alacsonyabb járástávolság társult. A járástávolság az AI, $t_{1/2}$ és γ függvényében rendre: $r_{AI} = -0,245$, $p < 0,05$; $r_{t_{1/2}} = 0,223$, $p = 0,052$; $r_{\gamma} = -0,419$, $p < 0,001$. A járástávolságot a dezaggregációs nyírási sebességgradiens függvényében a 7. ábra mutatja be.



7. ábra. A maximális járástávolság összefüggése a vörösvérsejt aggregációval: vörösvérsejt aggregátumok nehezebb dezaggregációja rövidebb járástávolságot eredményezhet; $r_{\gamma} = -0,419$, $p < 0,001$.

6.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata

A vizsgálatba 120 perifériás verőérbeteget és 30 kontroll személyt vontunk be. A vizsgált csoportok demográfiai adatait és alapvető klinikai jellemzőit az 20. táblázatban foglaltam össze.

20. táblázat. A vizsgálati populáció alap adatai.

	Betegcsoport (n= 120)	Kontroll csoport (n= 30)	p
Életkor (átlag ± SD, év)	66 ± 10	61 ± 10	0,045
Férfi nem (N ^o , %)	55 (46%)	15 (50%)	0,689
Testtömegindex (átlag ± SD, kg/m ²)	28 ± 6	27 ± 4	0,272
Társbetegségek és rizikófaktorok (N ^o , %)			
Koszorúér-betegség	40 (33%)	0 (0%)	<0,005
Agyi ér esemény	15 (13%)	0 (0%)	0,042
Nyaki verőérbetegség	41 (34%)	0 (0%)	<0,005
Veseverőér-betegség	7 (6%)	0 (0%)	0,346
Magasvérnyomás-betegség	102 (85%)	10 (33%)	<0,005
Cukorbetegség*	62 (52%)	0 (0%)	<0,005
Lipidanyagcsere-zavar	92 (77%)	6 (20%)	<0,005
Dohányzás (jelenleg)	39 (33%)	5 (17%)	<0,005
Dohányzás (korábban)	51 (43%)	1 (3%)	<0,005
Ülő életmód	26 (22%)	1 (3%)	0,003
Gyógyszeres kezelés (N ^o , %)			
Vérlemezke aggregáció gátló	91 (76%)	4 (13%)	<0,005
Véralvadásgátló	22 (18%)	0 (0%)	0,005
ACEI	83 (69%)	6 (20%)	<0,005
ARB	23 (19%)	2 (7%)	0,079
Béta-blokkoló	63 (53%)	7 (23%)	0,003
Kalcium-csatorna blokkoló	56 (47%)	3 (10%)	<0,005
Sztatin	92 (77%)	6 (20%)	<0,005
Fibrát	20 (17%)	0 (0%)	0,008

N^o: esetszám; SD: standard deviáció; ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim gátló, ARB: angiotenzin receptor blokkoló. *Cukorbetegség átlagos fennállása: 14,1±1,4 év, hemoglobin A_{1c}: 7,4±1,7%; cukorbeteg 63%-ának volt polineuropátiája.

Fizikális vizsgálat során pulzustapintás és bőrhőmérséklet mérés történt. A vizsgálati személyek önbevalláson alapuló tüneteit és pulzustapintási eredményét a 21. táblázat tartalmazza.

21. táblázat. Tünetek és pulzus.

	Betegcsoport (n= 120)	Kontroll csoport (n= 30)	p
Alsó végtag panasz (N ^o , %)			
Nem-iszkémiás nyugalmi fájdalom	5 (4%)	0 (0%)	<0,005
Claudicatio intermittens	84 (70%)	0 (0%)	<0,005
Atípusos claudicatio	11 (9%)	0 (0%)	<0,005
Tünetmentes (N ^o , %)	20 (17%)	30 (100%)	<0,005
Fájdalommentes járástávolság, bementett (átlag ± SD, m)	220 ± 239	N.A.	
Hiányzó pulzus (N ^o , %)			
Arteria dorsalis pedis	64 (53%)	0 (0%)	<0,005
Arteria tibialis posterior	66 (55%)	0 (0%)	<0,005

N^o: esetszám, SD: standard deviáció, m: méter; N.A.: nem alkalmazható.

Járástereszt

A vizsgált személyek közül 57 (48%) beteg járószalag, 63 (52 %) beteg 6 perces járásteresztet teljesített; 21 (70%) kontroll személy végzett járószalag és 9 (30%) random kontroll személy 6 perces járásteresztet (6MWT). Az anamnézis alapján 84 klaudikáló betegből 54-nél (60%) provokált valamely terheléses teszt klaudikációs fájdalmat; 46 diabéteszes betegnél volt anamnesztikusan klaudikáció, 44-nek (96%) jelentkezett is a járástereszt alatt. A résztvevők maximális és fájdalommentes járástávolságát az 22. táblázat mutatja: a teszt segítségével mért fájdalommentes járástávolság szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a betegek által bementett járástávolság (112 vs. 220 m, ld. a 21. táblázatban is, $p < 0,05$); nem volt szignifikáns különbség a műszeres mérési eredményekben a járószalagos vagy a 6 perces járásteresztet teljesítők között.

25. táblázat. A vizsgálat résztvevőinek maximális és fájdalommentes járástávolsága (átlag ± SD; zárójelben a medián érték).

	Betegcsoport	Kontroll csoport	p
6 perces járástereszt (m)	n= 63	n= 9	
Maximális járástávolság	228 ± 88 (220)	610 ± 137 (600)	<0,005
Fájdalommentes járástávolság	112 ± 104 (94)	610 ± 137 (600)	<0,005
Járószalag (m)	n= 57	n= 21	
Maximális járástávolság	161 ± 77 (130)	267 ± 0 (267)	<0,005
Fájdalommentes járástávolság	124 ± 80 (90)	267 ± 0 (267)	<0,005

SD: standard deviáció; m: méter.

Boka feletti vérnyomás és boka-kar index

A boka feletti abszolút vérnyomások és boka/kar index értékek a 23. táblázatban tekinthetők meg. A betegcsoportban mind az abszolút ADP, ATP nyomás, mind a boka-kar index szignifikánsan csökkent a járástereszt következtében, míg a kontroll csoportban

az abszolút vérnyomás értékek növekedtek, a boka-kar index változatlan maradt ($p < 0,005$). A betegek 22%-ánál nyugalomban nagyon alacsony (< 50 Hgmm) boka feletti vérnyomást mértünk; járásteszt hatására ez az arány 40%-ra növekedett ($p = 0,002$).

23. táblázat. Bokán mért vérnyomások, BKI, lábujjvérnyomás, TBI, lézer Doppler perfúziós egység és tcpO_2 nyugalomban, majd terhelést követően (átlag \pm SD; zárójelben a medián érték).

	Betegcsoport (n= 120)	Kontroll csoport (n= 30)	p
6 perces járásteszt (m)	n= 63	n= 9	
Maximális járástávolság	228 \pm 88 (220)	610 \pm 137 (600)	<0,005
Fájdalommentes járástávolság	112 \pm 104 (94)	610 \pm 137 (600)	<0,005
Járószalag (m)	n= 57	n= 21	
Maximális járástávolság	161 \pm 77 (130)	267 \pm 0 (267)	<0,005
Fájdalommentes járástávolság	124 \pm 80 (90)	267 \pm 0 (267)	<0,005
Bokanyomások nyugalomban (Hgmm)			
ADP	89 \pm 51 (85)	135 \pm 29 (130)	<0,005
ATP	97 \pm 47 (90)	140 \pm 28 (140)	<0,005
BKI nyugalomban	0,75 \pm 0,34 (0,63)	1,07 \pm 0,17 (1,00)	<0,005
Bokanyomások terhelés után (Hgmm)			
ADP	75 \pm 57 (65) ^a	141 \pm 31 (140) ^a	<0,005
ATP	82 \pm 56 (70) ^a	149 \pm 29 (150) ^b	<0,005
BKI terhelés után	0,59 \pm 0,38 (0,53) ^a	1,02 \pm 0,13 (1,05)	<0,005
Abszolút lábujj vérnyomás (Hgmm)			
Nyugalomban	62 \pm 28 (60)	101 \pm 23 (101)	<0,005
Terhelés után	56 \pm 34(50) ^a	105 \pm 22 (103)	<0,005
TBI			
Nyugalomban	0,43 \pm 0,20 (0,40)	0,78 \pm 0,18 (0,78)	<0,005
Terhelés után	0,35 \pm 0,22 (0,31) ^a	0,73 \pm 0,16 (0,72)	<0,005
Perfúziós egység (PU)			
Nyugalomban	177 \pm 90 (170)	223 \pm 89 (215)	0,045
Terhelés után	174 \pm 91 (165)	242 \pm 55 (225)	0,001
TcpO ₂ mellkason mérve (Hgmm)			
Nyugalomban	53 \pm 12 (54)	60 \pm 11 (58)	0,002
5 perccel terhelés után	54 \pm 16 (56)	62 \pm 12 (63)	0,030
10 perccel terhelés után	54 \pm 14 (54)	61 \pm 13 (64)	0,019
15 perccel terhelés után	54 \pm 14 (56)	62 \pm 13 (61)	0,006
TcpO ₂ az index lábfejen (Hgmm)			
Nyugalomban	42 \pm 15 (44)	55 \pm 9 (55)	<0,005
5 perccel terhelés után	33 \pm 20 (36) ^a	57 \pm 9 (56)	<0,005
10 perccel terhelés után	40 \pm 17 (43)	59 \pm 10 (57) ^a	<0,005
15 perccel terhelés után	42 \pm 17 (45)	60 \pm 11 (60) ^a	<0,005

6PJT: 6 perces járásteszt, *SD*: standard deviáció, *ADP*: arteria dorsalis pedis, *ATP*: arteria tibialis posterior, *BKI*: boka-kar index, *TBI*: lábujj-kar index, *PU*: perfúziós egység; *TcpO₂*: transzkután parciális szöveti oxigéntenzió; a, b: szignifikáns különbség a csoporton belül a nyugalmi értékhez viszonyítva (a: $p < 0,005$, b: $p < 0,05$).

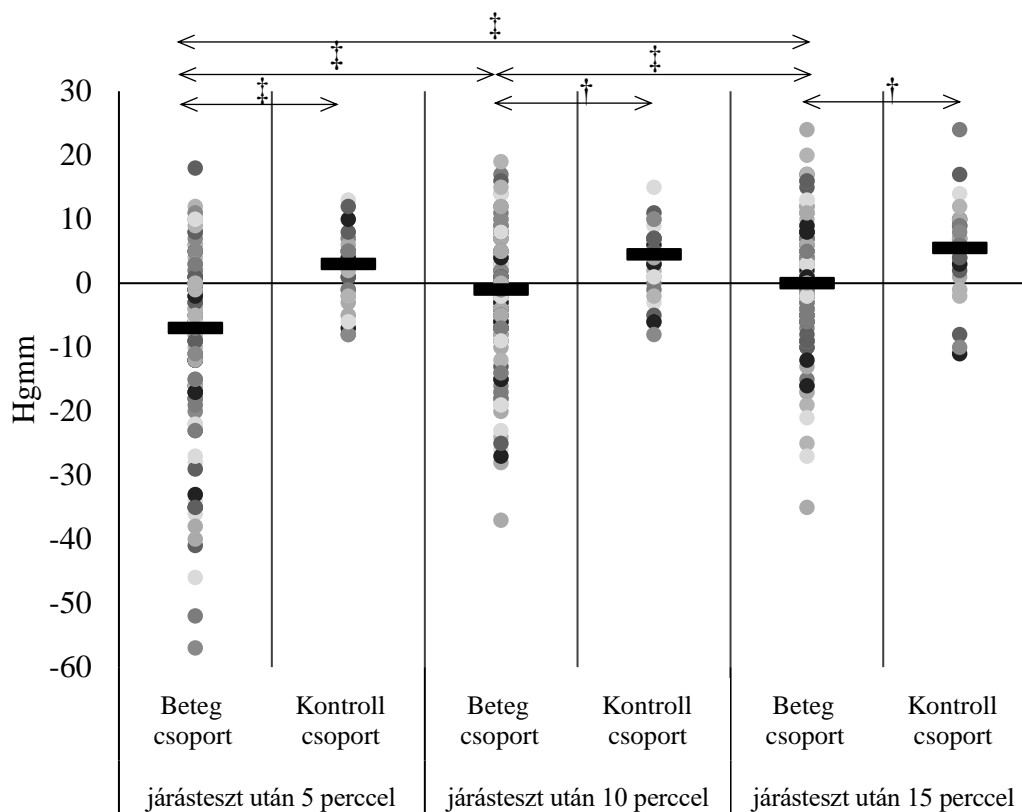
Abszolút lábujj vérnyomás, lábujj-kar index

A nyugalmi és a járásteszt utáni abszolút lábujj vérnyomás és lábujj-kar index (TBI) értékek szintén a 23. táblázatban találhatóak meg. A járástesztet követően az abszolút

lábujj vérnyomás és a TBI szignifikáns mértékben csökkent a betegcsoportban ($p=0,003$ és $p<0,005$). A betegek 14%-ánál nyugalomban, 24%-uknál terhelést követően <30 Hgmm abszolút lábujj vérnyomás volt detektálható ($p=0,049$). Nyugalomban kritikusán alacsony TBI ($\leq 0,25$) a betegek 24%-ánál, alacsony TBI 64%-ánál, míg normális TBI ($> 0,70$) 12%-ánál volt számítható. A terhelést követően ezen arányok 39%, 55%, illetve 6%-ra változtak (a TBI $\leq 0,25$ -kal rendelkező betegek esetében a változás szignifikáns volt, $p=0,018$). A betegeknél a járateszt előtt és után mért perfúziós egység (PU) nem különbözött szignifikánsan, a kontroll csoportban mind terhelés előtt, mind terhelés után magasabb PU-t mértünk, mint a betegeknél (23. táblázat). A diabéteszes betegek PU értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem diabéteszes betegeké (átlag \pm SD (medián): 159 ± 93 (146) vs. 198 ± 84 (189), $p=0,028$).

Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió

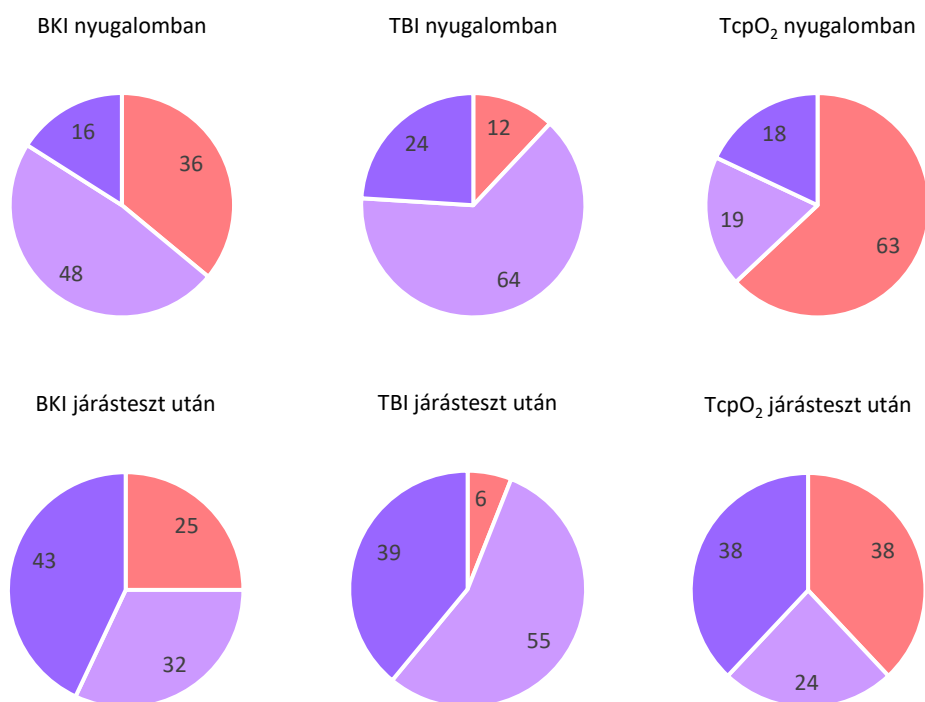
A betegcsoport $tcpO_2$ értékei a kontroll csoportéhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabbak voltak mind nyugalomban, mind járateszt után (23. táblázat). A nyugalmi értékhez képest járateszt után bekövetkező változások a 8. ábrán láthatók. Jelentősen alacsony (<30 Hgmm) $tcpO_2$ nyugalomban a betegek 18%-ánál, járateszt után 38%-ánál volt mérhető ($p < 0,005$). A betegek 19%-át soroltuk a szürke zónába (30-40 Hgmm) nyugalomban, 25%-át pedig terhelés után; normális $tcpO_2$ értékkel (>40 Hgmm) rendelkező betegek aránya terhelést követően 63%-ról 38%-ra csökkent ($p < 0,005$).



8. ábra. Pontdiagram mutatja a két csoport lábfejen mért $tcpO_2$ járateszt utáni és előtti értékeinek különbségét (vastag fekete vonal a medián érték; † $p < 0,001$, ‡ $p < 0,01$).

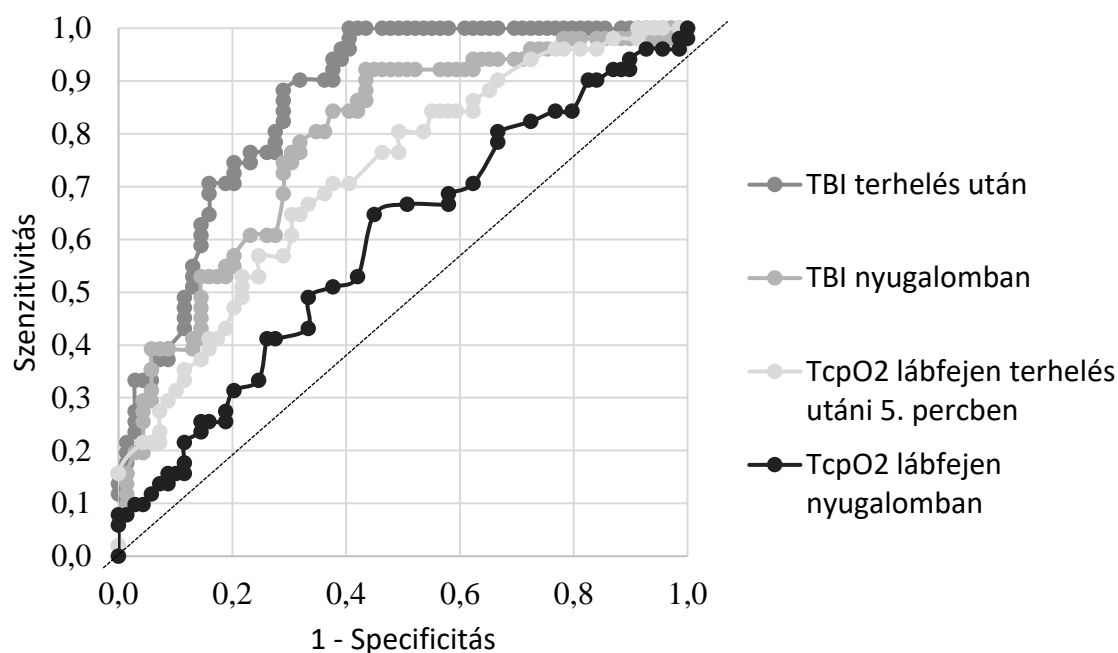
Noninvazív funkcionális vizsgálatok diagnosztikus hatékonysága

Járástoneszt alapján a betegek nagyobb hányada került az abnormális vizsgálati értéket mutató csoportba a nyugalmi vizsgálatához képest, melyet a 9. ábra mutat. A $BKI \leq 0,9$, $TBI \leq 0,70$ és $tcpO_2 < 40$ Hgmm értékeket tartottuk kórosnak, a $BKI \leq 0,40$, $TBI \leq 0,25$ és lábfejen mért $tcpO_2 < 30$ Hgmm értékeket pedig súlyosan kórosnak.



9. ábra. Normális ●, kóros ● és súlyosan kóros ● eredményű betegek százalékos aránya nyugalomban és járástonesztet követően (n= 120).

A noninvazív műszeres alsó végtagi funkcionális vizsgálatok rendszeres végzésének tapasztalataiból kiindulva fontosnak tartottuk kiemelni a legrosszabb eredményekkel rendelkező betegeket és kiválasztani a diagnosztikusan legérzékenyebb vizsgálatot. A noninvazív vizsgálatok diagnosztikus hatékonyságát először ROC görbe analízissel vizsgáltuk meg (10. ábra). A járástoneszt utáni $BKI \leq 0,4$ alapján a betegcsoportot két alcsoportra osztottuk: alsó végtagi verőérbetegek súlyos végtag iszkémiával vagy anélkül. A súlyos végtag iszkémia előfordulása 51 (43%) volt. A nyugalmi lábujj-kar index (TBI) ROC görbéje szignifikánsan különbözött a nyugalmi, lábfejen mért $tcpO_2$ ROC görbétől (a görbe alatti területek különbsége: 0,193; $p=0,0014$). A terhelés utáni TBI ROC görbéje szignifikánsan különbözött mind a nyugalmi (0,267; $p < 0,005$), mind a terhelés utáni (0,140; $p = 0,0024$) $tcpO_2$ görbétől. A terhelés után 5. percben mért $tcpO_2$ ROC görbéje szignifikánsan különbözött a nyugalmi $tcpO_2$ ROC görbétől (0,127; $p = 0,0032$).



10. ábra. A TBI és tcpO₂ ROC görbéje (n= 120). A pontozott vonal reprezentálja azt a határt, ami alatt a vizsgálatok nem diszkriminálnak. A ROC görbe átlós szegmensei az adott vizsgálat egyazon értékeiből adódnak.

A szenzitivitást és a specificitást a ROC görbe maximális Youden-indexének meghatározása alapján számoltuk ki, a kapott eredmények a 24. táblázatban láthatók.

24. táblázat. A ROC görbe alapján számolt szenzitivitás és specificitás értékek [95%-os konfidencia intervallum].

	<i>TBI terhelés után</i>	<i>TBI nyugalomban</i>	<i>TcpO₂ terhelés után</i>	<i>TcpO₂ nyugalomban</i>
Görbe alatti terület (AUC)	0,860 [0,796-0,924]	0,785 [0,703-0,867]	0,720 [0,629-0,811]	0,593 [0,490-0,696]
P	<0,001	<0,001	<0,001	0,079
Szenzitivitás	88,24 [76,1-95,6]	92,16 [81,1-97,8]	64,71 [50,1-77,6]	65,71 [50,1-77,6]
Specificitás	71,01 [58,8-81,3]	56,52 [44,0-68,4]	69,57 [57,3-80,1]	69,2 [60,5-76,7]

Annak megállapítására, hogy melyik noninvazív módszer különbözteti meg jobban a súlyos iszkémiás és a nem súlyos iszkémiás személyeket, független sokváltozós, minta felismerő osztályozó rendszert (PRIMA) használtunk. Ehhez a súlyos végtag iszkémia irányelvekben meghatározott határértékeit használtuk, azaz BKI $\leq 0,40$, TBI $\leq 0,25$, lábfejen mért tcpO₂ < 30 Hgmm. Minden határértékek alapján a betegeket két csoportba soroltuk: akiknek súlyos végtag iszkémiája van, és akiknek nincs. A vizsgálatok közül a járásteszt utáni BKI $\leq 0,40$ értékét tekintettük diagnosztikus standardnak. Ez az

osztályozás a következő diszkriminációs pontszámokat eredményezte (ahol ≥ 1 jobb, mint < 1 ; * $p < 0,005$; CI 95%):

1. járásteszt utáni TBI	1,815*
2. 5 perccel járásteszt utáni tcpO ₂	1,693*
3. járásteszt utáni BKI	1,393*
4. nyugalmi TBI	1,110*
5. nyugalmi BKI	0,656
6. nyugalmi tcpO ₂	0,653

A PRIMA osztályozása 89% szenzitivitást [95% CI: 79,5-95,2%], 85% specificitást [95% CI: 71,7-93,8%], 88% diagnosztikus pontosságot [95% CI: 79,9-92,6%] és 46-os esélyhányadost [95% CI: 16-138] eredményezett. A fenti elemzések arra utalnak, hogy a perifériás verőérbetegség műszeres hemodinamikai vizsgálatai közül a járásteszttel összekötött lábujj-kar indexnek jelentős diagnosztikus értéke lehet.

Perifériás verőérbetegek hemoreológiai jellemzői

Vizsgálatunkban a perifériás verőérbetegek és a kontroll csoport hemoreológiai változóit is lemértük. A perifériás verőérbetegek plazma fibrinogén szintje és plazma viszkozitás értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll személyek eredményeihez képest. A hematokrit és a teljes vér viszkozitás nem különbözött. A betegek vörösvérsejtjeinek aggregációs készsége fokozottabbnak bizonyult: az aggregáció mértékére utaló aggregációs index érték magasabb, az aggregátum képződés gyorsaságát jellemző idő rövidebb, a vörösvérsejtek aggregációjának erejét kifejező dezaggregációs nyírási sebességgradiens nagyobb volt, mint a kontroll személyek hasonló értékei (25. táblázat).

25. táblázat. Perifériás verőérbetegek hemoreológiai jellemzői a kontroll csoport adataival összevetve (átlag \pm szórás). $t_{1/2}$: aggregációs görbe maximális amplitúdó változásának feléig eltelt idő, γ : aggregátumok teljes dezaggregációjához szükséges nyírási sebességgradiens; *n.s.*: nem szignifikáns.

	<i>Betegcsoport</i> (<i>n</i> = 120)	<i>Kontroll csoport</i> (<i>n</i> = 30)	<i>Szignifikancia szint</i> (<i>p</i>)
Hematokrit (%)	42,4 \pm 4,0	42,8 \pm 4,43	n.s.
Fibrinogén (g/l)	3,68 \pm 0,89	2,92 \pm 0,47	<0,005
Plazma viszkozitás (mPas)	1,27 \pm 0,10	1,22 \pm 0,06	<0,005
Teljes vér viszkozitás 90 s ⁻¹ -nál (mPas)	4,11 \pm 0,54	4,17 \pm 0,63	n.s.
Aggregációs index	67,87 \pm 7,62	60,67 \pm 12,41	<0,010
$t_{1/2}$ (s)	1,80 \pm 0,85	2,25 \pm 0,94	<0,005
γ (s ⁻¹)	134 \pm 54	106 \pm 35	<0,005

Műszeres vizsgálatok gyakorlati alkalmazása

Az előző oldalakon vizsgálati populációink eredményei voltak olvashatók. Az ismertetett műszeres vizsgálatokat a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazzuk. A strukturális képalkotó vizsgálatokat a funkcionális tesztekkel együtt értékeljük. Négy személy esetét mutatom be, demográfiai adataikat a 26. táblázat tartalmazza. A táblázatban látható, hogy a két-két középkorú nő és férfi hipertóniás és cukorbeteg volt, a nők elhízottak, a férfiak túlsúlyosak voltak. Kritikus végtag iszkémiára utaló nyugalmi fájdalomuk, fekélyük vagy gangrénájuk nem volt, járás közben fellépő klaudikációs fájdalomról számoltak be.

26. táblázat. Négy vizsgált személy demográfiai adatai és rizikófaktorai. BMI: testtömegindex.

	1	2	3	4
Kor (év)	59	46	62	58
Nem	nő	férfi	férfi	nő
Dohányzás	igen	korábban	nem	korábban
Hipertónia	igen	igen	igen	igen
Diabétesz	igen	igen	igen	igen
BMI (kg/m ²)	41,5	26,1	26,4	39,5
Fizikai aktivitás	inaktív	aktív	aktív	aktív
Egyéb	-	családi halmozódás	-	-

A betegeknél életminőséget rontó klaudikációs panaszuk miatt DSA vizsgálat készült, ami mindegyik betegnél kétoldali ilio-femorális ill. femoralis elzáródást vagy szubtotális szűkületet mutatott változó mértékű kollaterális hálózat és egyéb léziók mellett. A DSA-n látható strukturális eltérések alapján a páciensek funkcionális stádiuma nem mondható meg. Egy betegnél észleltünk nyugalomban nem komprimálható lábszári ereket a Doppler-vizsgálatnál. A nyugalomban végzett műszeres vizsgálatok eredményeiből kiemelhető a kóros boka-kar index, lábujj-kar index és transzkután parciális szöveti oxigéntenzió érték. Két beteg boka vérnyomása a kritikus határon vagy ahhoz nagyon közel volt; a nyugalmi tcpO₂ két betegnél bizonyult súlyosan alacsonynak. A betegek funkcionális stádiumát csak a nyugalmi boka vérnyomás és boka-kar index értékeik alapján nem tudnánk megjósolni (27. táblázat).

A járástesztek változatos eredményt hoztak mind a járástávolságot, mind a hemodinamikai és a szöveti iszkémiára utaló paramétereket illetően. Az 1. beteg fájdalommentes járástávolsága (PFWD) igen alacsony volt, egyértelműen súlyos fokú alsó végtag iszkémiát nem lehetett kimutatni, és a PFWD-től eltekintve paraméterei jobban alakultak, mint a 4. betegé. A 2. betegnél klaudikációs panasz és iszkémia alakult ki, de a kollaterális keringésnek köszönhetően tovább tudott menni, és maximális

járástávolsága normális lett; a lecsökkenő tcpO₂ a járásteszt után 15 perccel rendeződött. A 3. beteg boka nyomása a járástesztel történt provokáció után elnyomhatóvá vált, kritikushoz közeli alacsony értéket mutatott. A lábujj-kar index két betegnél (3. és 4.) csökkent le a kritikus tartományba, de a 3. betegnél ezt nem kísérte a tcpO₂ rosszabbodása, járástávolsága megfelelő volt. Legsúlyosabb iszkémia a 4. betegnél alakult ki, ami a monitorozás feltüntetett 15 perce alatt nem rendeződött. Iszkémia provokálására a járászalag teszt és a hatperces járásteszt egyaránt alkalmas volt.

27. táblázat. A négy személy boka vérnyomás, boka-kar index, lábujj vérnyomás, lábujj-kar index, transzkután parciális szöveti oxigéntenzió eredményei nyugalomban és járástesztet követően. Az értékek az ún. index végtagot reprezentálják.

	1.	2.	3.	4.	
Nyugalomban	ADP nyomás (Hgmm)	70	50	nem kompr.	65
	APT nyomás (Hgmm)	80	50	nem kompr.	50
	BKI	0,53	0,57	>1,4	0,56
	Lábujj vérnyomás (Hgmm)	55	67	68	42
	TBI	0,37	0,48	0,37	0,35
	TcpO ₂ a lábfejen (Hgmm)	35	36	<u>27</u>	<u>18</u>
Terhelés után	Fájdalommentes járástávolság (m)	<u>11,5*</u>	164*	240+	82+
	Maximális járástávolság (m)	94*	396*	267+	82+
	ADP nyomás (Hgmm)	60	20	<u>50</u>	0
	APT nyomás (Hgmm)	80	30	<u>55</u>	40
	BKI	0,53	<u>0,19</u>	0,34	<u>0,25</u>
	Lábujj vérnyomás (Hgmm)	46	54	29	23
	TBI	0,30	0,34	<u>0,18</u>	<u>0,14</u>
	TcpO ₂ 5 perccel terhelés után (Hgmm)	30	<u>13</u>	31	<u>1</u>
	TcpO ₂ 10 perccel terhelés után (Hgmm)	34	22	35	<u>1</u>
	TcpO ₂ 15 perccel terhelés után (Hgmm)	33	32	38	<u>1</u>

ADP: arteria dorsalis pedis, ATP: arteria tibialis posterior

*6 perces járásteszt; + járászalagteszt

Műszeres vizsgálatok az alsó végtagi panaszok differenciáldiagnosztikájában

19 atípusos végtag fájdalom miatt vizsgált beteg (átlagéletkor: 63 ± 8 év) adatait dolgoztuk fel, és hasonlítottuk össze 44 olyan ismert perifériás verőérbetegével (68 ± 9 év), akiknek a boka-kar indexe ($>0,90$) önmagában nem volt diagnosztikus a verőérbetegségre, tehát a két csoport között ez a tradicionális angiológiai paraméter nem differenciálható. Eredményeink a 28. táblázatban olvashatók.

28. táblázat. A végtag panaszos, nem verőérbeteg csoport és a verőérbetegek műszeres vizsgálati eredményei.

		<i>Végtag panaszos, nem verőérbetegek</i>	<i>Verőérbetegek</i>	<i>P</i>
ADP	nyugalomban (Hgmm)	151 ± 25	141 ± 35	$<0,05$
	járástereszt után (Hgmm)	175 ± 27^a	132 ± 41	$<0,05$
ATP	nyugalomban (Hgmm)	165 ± 31	132 ± 41	$<0,05$
	járástereszt után (Hgmm)	171 ± 23	138 ± 37	$<0,05$
BKI	nyugalomban	$1,19 \pm 0,14$	$1,12 \pm 0,15$	n.s.
	járástereszt után	$1,17 \pm 0,20$	$0,98 \pm 0,25^a$	$<0,05$
Lábujj vérnyomás				
	nyugalomban (Hgmm)	102 ± 25	79 ± 29	$<0,01$
	járástereszt után (Hgmm)	107 ± 25	74 ± 34	$<0,01$
TBI	nyugalomban	$0,70 \pm 0,13$	$0,54 \pm 0,20$	$<0,01$
	járástereszt után	$0,66 \pm 0,15$	$0,47 \pm 0,22^a$	$<0,01$
TcPO ₂	nyugalomban (Hgmm)	47 ± 5	45 ± 15	n.s.
	járástereszt után 5'	47 ± 7	35 ± 19^b	$<0,05$
	járástereszt után 10'	47 ± 6	43 ± 15	n.s.
	járástereszt után 15'	48 ± 7	45 ± 15	n.s.

a, b: szignifikáns különbség a csoporton belül a nyugalmi értékhez képest (a: $p < 0,05$, b: $p < 0,01$)

A két csoport nyugalmi boka-kar indexe között nem volt szignifikáns különbség, ami a perifériás verőérbeteg csoport kiválasztásából következett. A végtag panasszal jelentkező, de nem verőérbeteg csoport abszolút boka vérnyomása nyugalomban szignifikánsan magasabb volt a verőérbetegekéhez képest, a különbség a járásteresztet követően is megmaradt. A perifériás verőérbetegek boka-kar indexe járásteresztet követően szignifikánsan csökkent a nyugalmi értékhez képest, és a nem artériás betegekéhez képest is alacsonyabbá vált, az utóbbiak boka-kar indexe járástereszt hatására nem változott. A végtag panaszos, nem artériás betegek lábujj vérnyomása és lábujj-kar indexe szignifikánsan magasabb volt a perifériás verőérbetegekéhez képest. Járástereszt hatására a nem artériás betegekénél enyhe növekvő, az artériás betegekénél csökkenő tendenciát

figyeltünk meg a lábujj vérnyomást illetően, a két csoport között a különbség szignifikáns maradt, a TBI a verőérbetegeknél szignifikánsan csökkent. A transzkután parciális szöveti oxigéntenzió hasonló volt a két betegcsoportban nyugalomban, a nem artériás betegeknél a kiindulási szinten maradt járástesztet követően is, a perifériás verőérbetegeknél pedig szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető az 5 perces mérésnél, ami a nem artériás betegekéhez képest is szignifikánsan alacsonyabb volt; a 10 és 15 perces mérési időpontokra ez a változás rendeződött. A két csoport fájdalommentes és maximális járástávolsága között nem volt szignifikáns különbség. A nem típusos alsó végtag fájdalommal jelentkező betegcsoportban a multimodális műszeres vizsgálatok nem jeleztek perifériás verőérbetegségre utaló hemodinamikai eltérést vagy szöveti iszkiémiát. Panaszuk háttérében a kivizsgálás során krónikus vénás elégtelenséget, gerinc, ízületi degeneratív betegséget és perifériás idegrendszeri eltérést találtunk. A járástesztel kiegészített multimodális funkcionális tesztek segítettek elkülöníteni a végtag panasz iszkiémiás vagy nem iszkiémiás eredetét.

7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A von Willebrand-faktor az endotélium funkciózavarának vagy sérülésének markere lehet; szintje összefüggést mutathat a verőérbetegség krónikus vagy akut jellegével. Méréseivel új laboratóriumi módszert sikerült beállítanunk klinikánkon, melyre átmenetileg volt lehetőségünk. A vWf rutinszerű mérése az igen magas kockázatú ér betegek kiemelését segíthetné.
2. Raynaud-jelenségben szenvedő, enyhe és közepes panaszokkal élő személyeknél a hidegagglutinin és a krioglobulin pozitívitas nagyon gyakori, véletlenszerű előfordulásnál frekvensebbnek tűnik; a tünetek kiváltásában a hidegben reagáló molekulák szerepet játszhatnak. Raynaud-jelenségben a hemoreológiai tényezők, a vörösvérsejt aggregáció és deformabilitás kedvezőtlen változásai hozzájárulhatnak a roham kialakulásához és lassúbb oldódásához.
3. A vulnerábilis vér lehetséges összetevői perifériás verőérbetegségben és diabéteszes angiopátiában: magas von Willebrand faktor, fibrinogén, plazma viszkozitás, fokozott vörösvérsejt aggregáció. Diabéteszben a vörösvérsejt aggregabilitás fokozódása kedvezőtlenül befolyásolhatja a járástávolságot. A vulnerábilis vér lehetséges összetevői Raynaud-jelenségben: hidegagglutinin, krioglobulinok, fokozott vörösvérsejt aggregáció, csökkent vörösvérsejt deformabilitás.
4. Hemoreológiai laboratóriumi modellünk segítheti új gyógyszerek hatásmechanizmusának vizsgálatát. A hemoreológiai hatásúnak tartott szerek egy részével kapcsolatban felmerül, hogy hatása nem a gyógyszernek, hanem a hipervolémiás hemodilúciónak van. Szulodexid laboratóriumi modellben kedvező hemoreológiai hatást fejtett ki. E gyógyszert érdemes volna tesztelni nagy létszámú betegpopuláción klinikai vizsgálat keretében, hogy perifériás artériás betegségben igazolhatóan van-e szekunder prevenció vagy tüneti hatása.
5. Diabéteszes retinopátiás betegeink között magas arányban fordul elő perifériás verőérbetegség, ami korábban ebben a betegcsoportban nagyrészt felderítetlen volt. Diabéteszben az abszolút bokanyomás és BKI értékek az alacsonytól a normálisnál magasabb tartományba eshetnek, így a BKI >0,9 akár súlyos verőérbetegséget fedhet el. Bármely szervi szövödménnyel rendelkező cukorbetegnél a perifériás verőér állapotot részletes műszeres vizsgálattal fel kellene mérni, melyhez nemcsak a boka-kar indexet, hanem más modalitást is alkalmazni kellene. Vizsgálatunk volt az első, amelyik diabéteszes retinopátiás betegekben alsó végtagi iszkémiát vizsgált transzkután parciális szöveti oxigéntenzió méréssel. Diabéteszes betegeknek a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérés alkalmas a perifériás verőérbeteggek kiemelésére, súlyos végtag iszkémia, vulnerábilis végtag kimutatására olyan esetekben is, amikor a hagyományos vizsgálat (boka-kar index) normális értéket mutat.
6. Perifériás verőérbetegyeknél egy noninvazív teszt általában nem elegendő a szignifikáns perifériás verőérbetegség kimutatására vagy kizárására. Ezért betegeink parallel multimodális műszeres vizsgálatát és e vizsgálatok összehasonlítását

valósítottuk meg nyugalomban és járatesztet követően. Vizsgálati összeállításunk lehetővé teszi a perifériás verőérbetegség valós stádiumának megállapítását, felfedhetjük a „silent” iszkiémiát és az álcázott verőérbetegséget, korábban megtalálhatjuk a vulnerábilis végtagokat.

7. Eredményeink szerint a hatperces járateszt olcsó és könnyen kivitelezhető a járáskéesség felmérésére, és a járószalag teszt alternatívája lehet a végtag iszkiémiá provokálásában, ezért rutinszerű használatát javasoljuk. Járateszttel súlyos végtag iszkiémiát provokáltunk a normális vagy enyhén csökkent boka-kar indexszel rendelkező betegek egy részénél.
8. Vizsgálatunk az első, amelyik a járateszt utáni lábujj-kar indexet értékelte perifériás verőérbetegségben, ami e módszerek közül a legérzékenyebbnek bizonyult a végtag keringési zavarának kimutatására.
9. Atípusos végtag panasszal vagy alsó végtag fekélyvel jelentkező betegeknel a noninvasív műszeres vizsgálatok segítik a differenciál diagnosztikát; a diagnosztikus CTA és DSA vizsgálatok egy része elkerülhető.
10. Az alsó végtagi verőérbetegség klasszikus osztályozásai szerint a tünetmentesség Fontaine I. vagy Rutherford 0. stádiumnak felel meg, ami a legenyhébb állapotot jelenti. A műszeres vizsgálatok a tünetmentes betegek egy részénél súlyos végtag iszkiémiát tártak fel, azaz végtag iszkiémiájuk és funkcionális állapotuk rosszabb, mint ami a beteg elmondásából kiderül; ezért a régi klasszifikációk félrevezetőek, az ellátatlanságot fokozhatják. A nagy számú panaszmentes verőérbeteg miatt a Fontaine- és a Rutherford-stádium beosztások a jelenlegi formájukban nem használhatók, objektív adatokon alapuló új beosztás volna szükséges.
11. Strukturális képalkotó vizsgálat alapján a betegek funkcionális állapota, Fontaine II. stádiumban az intervenció igénye nem állapítható meg pontosan; funkcionális tesztek is használnunk kellene a beteg járáskéességének, munkakéességének, terápiás igényének és a terápia hatékonyságának megítélése céljából. A terheléses funkcionális teszteknek érbeteg rehabilitáció során is hasznát vennénk.
12. A rendelkezésre álló technikákon alapuló műszerezettség lehetőséget adna a súlyos/kritikus végtag iszkiémiás, igen magas kockázatú betegek alsó végtagi állapotának rendszeresen ismételt mérésére, a tcpO₂ valós idejű ágy melletti monitorozására. A legsúlyosabb perifériás verőérbetegek ellátását az instabil szív- és agyi érbetegekhez hasonló szintre kellene emelnünk megteremtve az esélyegyenlőséget az állapotjavulásra. Ezt specializált, hemodinamikai és alsó végtagi monitorozásra alkalmas láb őrző egységben, a „coronary care unit” mintájára ún. „foot care unit”-ban tudnánk megtenni. A sürgősségi betegellátásban lehetőséget kell teremtenünk a súlyos végtag iszkiémiá műszeres kimutatására. Egységesen jól felszerelt angiológiai gondozó hálózat kiépítését javaslom hazánkban.

DOLGOZATHOZ FELHASZNÁLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

1. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Z, Alexy T, Koltai K, Czopf L, Wittmann I, Juricskay I, Toth K, Kesmarky G. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol*, 2004;9:31-34.
2. Kesmarky G, Feher G, Koltai K, Horvath B, Toth K. Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006;35:67-73.
3. Toth K, Kesmarky G, Alexy T. Clinical significance of hemorheological alterations. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds.). *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, Netherlands, 2007; pp. 392-432.
4. Kesmarky G, Kenyeres P, Rabai M, Toth K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008;39:243-246.
5. Biro K, Sandor B, Toth A, Koltai K, Papp J, Rabai M, Toth K, Kesmarky G. In vitro hemorheological effects of parenteral agents used in peripheral arterial diseases. *Korea-Australia Rheology Journal*, 2014;26:243-247.
6. Papp J, Sandor B, Toth A, Biro K, Rabai M, Botor D, Kovacs D, Csernus Z, Toth K, Kesmarky G. Altered microrheological parameters in Raynaud's phenomenon. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017;65:23-29.
7. Késmárky G, Kovács D, Csiszár B, Biró K, Koltai K, Endrei D, Tóth K. Non-invazív módszerek és terheléses vizsgálatok szerepe az alsó végtagi panaszok differenciál diagnosztikájában. *Érbetegségek*, 2017;24(2):12.
8. Biro K, Sandor B, Kovacs D, Csiszar B, Vekasi J, Totsimon K, Toth A, Koltai K, Endrei D, Toth K, Kesmarky G. Lower limb ischemia and microrheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018;69:23-35.
9. Kovacs D, Csiszar B, Biro K, Koltai K, Endrei D, Juricskay I, Sandor B, Praksch D, Toth K, Kesmarky G. Toe-brachial index and exercise test can improve the exploration of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, 2018;269:151-158.
10. Késmárky G, Koltai K, Biró K, Endrei D, Tóth K. Alsó végtagi perifériás verőérbetegségek noninvazív diagnosztikája. *Cardiologia Hungarica*, 2018;48:206-210.
11. Kovacs D, Biro K, Koltai K, Endrei D, Toth K, Kesmarky G. Reply to: "Exercise oximetry in patients with arterial claudication". *Atherosclerosis*, 2018;272:245-246.
12. Biró K, Kovács D, Koltai K, Tóth K, Késmárky G. Haemorheological aspects of peripheral vascular diseases. In: Catalano M, Pecsvarady Zs, Olinic D, Wautrecht JC, Gerotziafas G, Amann-Vesti B, Karetova D, Fagrell B, Diehm C, Kozak M, Edmonds M (eds.). *VAS European Book on Angiology / Vascular Medicine*. Canterano, Olaszország: Aracne editrice S.r.l., 2018; pp. 97-103.

PUBLIKÁCIÓS LISTA A MAGYAR TUDOMÁNYOS MŰVEK TÁRÁBÓL

I. Folyóiratcikkek

Rövid közlemény

1. PAPP, JUDIT; GÁL, ROLAND; KÉSMÁRKY, GÁBOR; GOJÁK, ILONA; PINTÉR, ÖRS; SZABADOS, SÁNDOR; TÓTH, KÁLMÁN; HABON, TAMÁS. Bal- vagy jobbszívfél-elégtelenség? *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 45: (5) pp. 342-344., 3 p. (2015)

Összefoglaló cikk

2. SZAPÁRY, LÁSZLÓ; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN; MISNYOVSZKY, MELINDA; TÓTH, TÍMEA; BALOGH, ÁGNES; NAGY, KRISZTIÁN; NÉMETH, GYÖRGY; FEHÉR, GERGELY. Vinpocetin alkalmazása neurológiai kórképekben. *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 65: (11-12) pp. 387-393., 7 p. (2012)
Q4 IF: 0,348 Független idéző: 5 Fügő idéző: 1 Összesen: 6
3. BIRÓ, KATALIN; KOLTAI, KATALIN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. Az apixaban szerepe a vénás tromboembólia terápiájában. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 45: 2pp. 117-122., 6 p. (2015)
4. KOLTAI, K; KESMARKY, G; FEHER, G; TIBOLD, A; TOTH, K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 18: (8) Paper: 1803, 21 p. (2017)
Q1 IF: 3,687 Független idéző: 42 Összesen: 42
5. KÉSMÁRKY, GÁBOR; KOLTAI, KATALIN; BIRÓ, KATALIN; ENDREI, DÓRA; TÓTH, KÁLMÁN. Alsó végtagi perifériás verőérbetegségek noninvazív diagnosztikája. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 48: (3) pp. 206-210., 5 p. (2018)

Szakcikk

6. KESMARKY, G; TOTH, K; HABON, L; VAJDA, G; JURICKSKAY, I. Hemorheological parameters in coronary artery disease. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 18: (4) pp. 245-251., 7 p. (1998)
Q2 IF: 0,725 Független idéző: 44 Fügő idéző: 27 Összesen: 71
7. KÉSMÁRKY, G; TÓTH, K; HABON, L; VAJDA, G; JURICKSKAY, I. Haemorheologiai paraméterek koszorúér-betegségben. *ORVOSI HETILAP* 139: (24) pp. 1465-1468., 4 p. (1998)
Független idéző: 1 Összesen: 1
8. TÓTH, K; NEMES, J; CZOPF, L; KAPRONCZAY, P; KÉSMÁRKY, G; JURICKSKAY, I. Doxazosin hatása a hemoreológiai, hemodinamikai és lipidparaméterekre essentialis hypertóniában. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* 2: (1) pp. 30-34., 5 p. (1998)
9. CZOPF, L; HALMOSI, R; KESMARKY, G; HABON, T; TOTH, K; JURICKSKAY, I; ROTH, E; MOZSIK, G. Lovastatin and nitrate therapy induced changes in hemorheological parameters and in free radical mediated processes in patients with ischemic heartdisease. *PERFUSION-GERMANY* 12: (2) pp. 50-58., 9 p. (1999)
Q4 IF: 0,91 Független idéző: 2 Fügő idéző: 2 Összesen: 4
10. HALMOSI, R; CZOPF, L; KÉSMÁRKY, G; HABON, T; TÓTH, K; JURICKSKAY, I; RÓTH, E; MÓZSIK, GY. Haemorheologiai paraméterek és szabad gyökös folyamatok változása ischaemiás szívbetegekben nitrát, illetve lovastatin kezelés hatására. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 28: (2) pp. 53-59., 7 p. (1999)
11. TOTH, K; NEMES, J; CZOPF, L; KAPRONCZAY, P; KESMARKY, G; JURICKSKAY, I. Effects of doxazosin on hemorheological, hemodynamic and lipid parameters in patients with essential hypertension. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 20: (1) pp. 57-61., 5 p. (1999)
Q2 IF: 0,395 Független idéző: 7 Fügő idéző: 1 Összesen: 8
12. TÓTH, K; TÓTH, A; MÁRTON, ZS; CZOPF, L; KÉSMÁRKY, G; HALMOSI, R; HABON, T; JURICKSKAY, I; MÓZSIK, GY. A QRS-komplexus terheléses EKG-vizsgálat során bekövetkező amplitúdóváltozásainak értékelése ischaemiás szívbetegekben. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 52: (1) pp. 73-80., 8 p. (1999)

13. TÓTH, KÁLMÁN; KÉSMÁRKY, GÁBOR; VÉKÁSI, JUDIT; NEMES, JÁNOS; CZOPF, LÁSZLÓ; KAPRONCZAY, PIROSKA; HALMOSI, RÓBERT; PAPP, ELŐD; JURICSKAY, ISTVÁN. Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 21: (3-4) pp. 209-216., 8 p. (1999)
Q2 IF: 0,395 Független idéző: 21 Független idéző: 3 Összesen: 24
14. HABON, T; SZABADOS, E; KESMARKY, G; HALMOSI, R; PAST, T; SUMEGI, B; TOTH, K. The effect of carvedilol on enhanced ADP-ribosylation and red blood cell membrane damage caused by free radicals. *CARDIOVASCULAR RESEARCH* 52: (1) pp. 153-160., 8 p. (2001)
D1/Q1 IF: 4,552 Független idéző: 15 Független idéző: 6 Összesen: 21
15. HABON, T; SZABADOS, E; KESMARKY, G; HALMOSI, R; PAST, T; SUMEGI, B; TOTH, K. Carvedilol hatása a szabadgyök indukálta ADP-ribozilációra és vörösvértest membrán károsodásra. *ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA* 71: (3) pp. 306-313., 8 p. (2001)
Q3 Független idéző: 1 Összesen: 1
16. KESMARKY, G; TOTH, K; VAJDA, G; HABON, L; HALMOSI, R; ROTH, E. Hemorheological and oxygen free radical associated alterations during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 24: (1) pp. 33-41., 9 p. (2001)
Q3 IF: 0,297 Független idéző: 8 Független idéző: 11 Összesen: 19
17. MARTON, Z; KESMARKY, G; VEKASI, J; CSER, A; RUSSAI, R; HORVATH, B; TOTH, K. Red blood cell aggregation measurements in whole blood and in fibrinogen solutions by different methods. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 24: (2) pp. 75-83., 9 p. (2001)
Q3 IF: 0,297 Független idéző: 37 Független idéző: 4 Összesen: 41
18. MARTON, Z; HALMOSI, R; HORVATH, B; ALEXY, T; KESMARKY, G; VEKASI, J; BATTYANY, I; HIDEG, K; TOTH, K. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY* 38: (5) pp. 745-753., 9 p. (2001)
Q1 IF: 1,553 Független idéző: 12 Független idéző: 14 Összesen: 26
19. TOTH, A; MARTON, ZS; CZOPF, L; KESMARKY, G; HALMOSI, R; JURICSKAY, I; HABON, T; TOTH, K. QRS score: a composite index of exercise-induced changes in the Q, R, and S waves during exercise stress testing in patients with ischemic heart disease. *ANNALS OF NONINVASIVE ELECTROCARDIOLOGY* 6: (4) pp. 310-318., 9 p. (2001)
Q2 Független idéző: 9 Összesen: 9
20. VEKASI, J; MARTON, ZS; KESMARKY, G; CSER, A; RUSSAI, R; HORVATH, B. Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 24: (1) pp. 59-64., 6 p. (2001)
Q3 IF: 0,297 Független idéző: 26 Független idéző: 6 Összesen: 32
21. VÉKÁSI, J; MÁRTON, ZS; KÉSMÁRKY, G; CSER, A; RUSSAI, R; KOVÁCS, B. Haemorheologiai faktorok szerepe hypertóniás és diabeteses retinopathiában. *ORVOSI HETILAP* 142: (20) pp. 1045-1048., 4 p. (2001)
Q3 Független idéző: 5 Összesen: 5
22. HORVATH, B; MARTON, ZS; HALMOSI, R; ALEXY, T; SZAPARY, L; VEKASI, J; BIRO, ZS; HABON, T; KESMARKY, G; TOTH, K. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine. *CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY* 25: (1) pp. 37-42., 6 p. (2002)
Q1 IF: 1,58 Független idéző: 69 Független idéző: 6 Összesen: 75
23. HORVÁTH, BEÁTA; MÁRTON, ZSOLT; HALMOSI, RÓBERT; ALEXY, TAMÁS; SZAPÁRY, LÁSZLÓ; TÓTHNÉ VÉKÁSI, JUDIT; BÍRÓ, ZSOLT; HABON, TAMÁS; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN. Cerebrovasculáris támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata. *ORVOSI HETILAP* 143: (1) pp. 13-17., 5 p. (2002)
Q3 Független idéző: 2 Összesen: 2
24. MÁRTON, ZS; HALMOSI, R; HORVÁTH, B; ALEXY, T; KÉSMÁRKY, G; VÉKÁSI, J; BATTYÁNY, I; HIDEG, K; TÓTH, K. Kísérleti stádiumban lévő és a klinikai gyakorlatban használt kardiovaszkuláris gyógyszerek antioxidáns hatásának vizsgálata. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 32: (2) pp. 63-69., 7 p. (2002)

25. BOGÁR, L; TÓTH, K; JURICKAY, I; KÉSMÁRKY, G; PÁLFI, A. Az áramlástan szempontról optimális hematokritérték meghatározása. *TRANSZFUZIÓ* 36: (1) pp. 13-18., 6 p. (2003)
26. HORVÁTH, B; HEGEDŰS, D; SZAPÁRY, L; MÁRTON, ZS; ALEXYS, T; KOLTAI, K; GYEVNÁR, ZS; JURICKAY, I; TÓTH, K; KÉSMÁRKY, G. A von Willebrand faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata érbetegekben. *ORVOSI HETILAP* 144: (50) pp. 2471-2476., 6 p. (2003)
Q3 Független idéző: 4 Összesen: 4
27. MÁRTON, ZSOLT; HORVÁTH, BEÁTA; ALEXYS, TAMÁS; KÉSMÁRKY, GÁBOR; GYEVNÁR, ZSUZSANNA; CZOPF, LÁSZLÓ; HABON, TAMÁS; KOVÁCS, LÁSZLÓ; PAPP, ELŐD; MEZEY, BÉLA et al. Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 29: (2) pp. 81-94., 14 p. (2003)
Q2 IF: 0,833 Független idéző: 17 Független idéző: 14 Összesen: 31
28. SZAPÁRY, L; SZÓTS, M; HORVÁTH, B; MÁRTON, ZS; ALEXYS, T; KÉSMÁRKY, G; JURICKAY, I; NAGY, F; GAÁL, V; PÁLFI, A et al. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az agyérbetegek hemoreológiai viszonyaira. *ORVOSI HETILAP* 144: (22) pp. 1085-1090., 6 p. (2003)
Q3 Független idéző: 5 Független idéző: 1 Összesen: 6
29. SZAPÁRY, L; HORVÁTH, B; ALEXYS, T; MÁRTON, ZS; KÉSMÁRKY, G; SZÓTS, M; NAGY, F; CZOPF, J; TÓTH, K. Vinpocetin hatása krónikus agyérbetegségben szenvedők hemoreológiai viszonyaira. *ORVOSI HETILAP* 144: (20) pp. 973-978., 6 p. (2003)
Q3 Független idéző: 5 Független idéző: 4 Összesen: 9
30. ALEXYS, T; TOTTH, A; MARTON, Z; HORVATH, B; KOLTAI, K; FEHER, G; KESMARKY, G; KALAI, T; HIDEG, K; SUMEGI, B et al. Inhibition of ADP-evoked platelet aggregation by selected poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY* 43: (3) pp. 423-431., 9 p. (2004)
Q2 IF: 1,576 Független idéző: 7 Független idéző: 6 Összesen: 13
31. HORVATH, B; HEGEDUS, D; SZAPARY, L; MARTON, Z; ALEXYS, T; KOLTAI, K; CZOPF, L; WITTMANN, I; JURICKAY, I; TÓTH, K; KÉSMÁRKY, G. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *EXPERIMENTAL AND CLINICAL CARDIOLOGY* 9: (1) pp. 31-34., 4 p. (2004)
Q4 Független idéző: 42 Független idéző: 1 Összesen: 43
32. MARTON, ZSOLT; HALMOSI, ROBERT; ALEXYS, TAMAS; HORVATH, BEATA; TOTTH, AMBRUS; FEHER, GERGELY; KOLTAI, KATALIN; KESMARKY, GABOR; HABON, TAMAS; SUMEGI, BALAZS et al. Hemorheological methods in drug research. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 30: (3-4) pp. 243-252., 10 p. (2004)
Q3 IF: 0,63 Független idéző: 3 Összesen: 3
33. SZAPARY, L; HORVATH, B; MARTON, Z; ALEXYS, T; DEMETER, N; SZOTS, M; KLABUZAI, A; KESMARKY, G; JURICKAY, I; GAAL, V et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 31: (1) pp. 1-9., 9 p. (2004)
Q3 IF: 0,63 Független idéző: 38 Független idéző: 5 Összesen: 43
34. SZAPARY, L; HORVÁTH, B; MARTON, Z; ALEXYS, T; KESMARKY, G; HABON, T; SZOTS, M; KOLTAI, K; JURICKAY, I; CZOPF, J et al. Short-term effect of low-dose atorvastatin on haemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS DRUGS* 18: (3) pp. 165-172., 8 p. (2004)
D1/Q1 IF: 4,18 Független idéző: 43 Független idéző: 4 Összesen: 47
35. BOGAR, L; JURICKAY, I; KESMARKY, G; KENYERES, P; TOTTH, K. Erythrocyte transport efficacy of human blood: a rheological point of view. *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION* 35: (11) pp. 687-690., 4 p. (2005)
D1/Q1 IF: 2,684 Független idéző: 25 Független idéző: 4 Összesen: 29
36. BOGÁR, L; JURICKAY, I; KÉSMÁRKY, G; FEHÉR, G; KENYERES, P; TÓTH, K. Gender differences in hemorheological parameters of coronary artery disease patients. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 35: (1-2) pp. 99-103., 5 p. (2006)
Q2 IF: 1,242 Független idéző: 11 Független idéző: 2 Összesen: 13

37. FEHER, G; KOLTAI, K; KESMARKY, G; SZAPARY, L; JURICKSKAY, I; TOTH, K. Hemorheological parameters and aging. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 35: (1-2) pp. 89-98., 10 p. (2006)
Q2 IF: 1,242 Független idéző: 27 Fügő idéző: 1 Összesen: 28
38. FEHÉR, GERGELY; KOLTAI, KATALIN; PAPP, ELŐD; ALKONYI, BÁLINT; SÓLYOM, ALEXANDER; KENYERES, PÉTER; KÉSMÁRKY, GÁBOR; CZOPF, LÁSZLÓ; TÓTH, KÁLMÁN. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and hemorrheological variables. DRUGS & AGING 23: (7) pp. 559-567., 9 p. (2006)
Q1 IF: 2,2 Független idéző: 34 Fügő idéző: 8 Összesen: 42
39. KENYERES, P; JURICKSKAY, I; TARSOLY, P; KÉSMÁRKY, G; MÜHL, D; TÓTH, K; BOGÁR, L. Az alacsony hematokrit/vérviszkozitás arány mint a koszorúérbetegek halálozási rizikótényezője. HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 39: (4) pp. 174-178., 5 p. (2006)
40. KESMARKY, G; FEHER, G; KOLTAI, K; HORVATH, B; TOTH, K. Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart diseases. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 35: (1-2) pp. 67-73., 7 p. (2006)
Q2 IF: 1,242 Független idéző: 36 Fügő idéző: 1 Összesen: 37
41. KOLTAI, K; FEHER, G; KESMARKY, G; KESZTHELYI, ZS; CZOPF, L; TOTH, K. The effect of blood glucose levels on hemorheological parameters, platelet activation and aggregation in oral glucose tolerance tests. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 35: (4) pp. 517-525., 9 p. (2006)
Q2 IF: 1,242 Független idéző: 16 Fügő idéző: 2 Összesen: 18
42. SZAPARY, L; HORVATH, B; ALEXY, T; MARTON, ZS; KESMARKY, G; SZOTS, M; NAGY, F; TOTH, K; CZOPF, L. Vlijanie kavintona na gemoreologičeskie parametry pacientov s hroničeskoj cerebrovaskuljarnoj sistemoj. ZHURNAL NEVROPATOLOGII I PSIKHIATRII IMENI S S KORSAKOVA 106: (6) pp. 47-51., 5 p. (2006)
IF: 0,129
43. FEHÉR, GERGELY; KOLTAI, KATALIN; ALKONYI, BÁLINT; PAPP, ELŐD; KESZTHELYI, ZSUZSANNA; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN. Clopidogrel resistance: role of body mass and concomitant medications. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 120: (2) pp. 188-192., 5 p. (2007)
Q1 IF: 2,878 Független idéző: 62 Fügő idéző: 5 Összesen: 67
44. FEHER, G; KOLTAI, K; KESMARKY, G; TOTH, K. Hemorheological background of acetylsalicylic acid resistance. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 38: (3) pp. 143-152., 10 p. (2008)
Q2 IF: 1,814 Független idéző: 3 Fügő idéző: 6 Összesen: 9
45. KENYERES, P; JURICKSKAY, I; TARSOLY, P; KESMARKY, G; MUHL, D; TOTH, K; BOGAR, L. Low hematocrit per blood viscosity ratio as a mortality risk factor in coronary heart disease. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 38: (1) pp. 51-56., 6 p. (2008)
Q2 IF: 1,814 Független idéző: 19 Fügő idéző: 5 Összesen: 24
46. KESMARKY, G; KENYERES, P; RABAI, M; TOTH, K. Plasma viscosity: a forgotten variable. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 39: (1-4) pp. 243-246., 4 p. (2008)
Q2 IF: 1,814 Független idéző: 174 Összesen: 174
47. KOLTAI, K; FEHER, G; KENYERES, P; LENART, I; ALEXY, T; HORVATH, B; MARTON, ZS; KESMARKY, G; TOTH, K. Relation of platelet aggregation and fibrinogen levels to advancing age in aspirin- and thienopyridine-treated patients. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 40: (4) pp. 295-302., 8 p. (2008)
Q2 IF: 1,814 Független idéző: 6 Fügő idéző: 3 Összesen: 9
48. VÉKÁSI, J; KOLTAI, K; GAÁL, V; TÓTH, A; JURICKSKAY, I; KÉSMÁRKY, G. The effect of aspirin on hemorheological parameters of patients with diabetic retinopathy. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 39: (1-4) pp. 385-389., 5 p. (2008)
Q2 IF: 1,814 Független idéző: 11 Összesen: 11
49. FEHER, G; KOLTAI, K; KESMARKY, G; HORVATH, B; TOTH, K; KOMOLY, S; SZAPARY, L. Effect of parenteral or oral vinpocetine on the hemorheological parameters of patients with chronic

- cerebrovascular diseases. *PHYTOMEDICINE: INTERNATIONAL JOURNAL OF PHYTOTHERAPY AND PHYTOPHARMACOLOGY* 16: (2-3) pp. 111-117., 7 p. (2009)
D1/Q1 IF: 2,174 Független idéző: 10 Független idéző: 1 Összesen: 11
50. FEHÉR, GERGELY; FEHÉR, ANDREA; PUSCH, GABRIELLA; KOLTAI, KATALIN; TIBOLD, ANTAL; GASZTONYI, BEÁTA; PAPP, ELŐD; SZAPÁRY, LÁSZLÓ; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *WORLD JOURNAL OF CARDIOLOGY* 2: 7pp. 171-186., 16 p. (2010)
Független idéző: 14 Független idéző: 2 Összesen: 16
51. KENYERES, P; RABAI, M; TOTH, A; KESMARKY, G; MARTON, ZS; ALEXY, T; TOTH, K. Reviewing data reduction methods for ektacytometry. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 47: (2) pp. 143-150., 8 p. (2011)
Q2 IF: 3,398 Független idéző: 4 Független idéző: 1 Összesen: 5
52. PAPP, J; TOTH, A; SANDOR, B; KISS, R; RABAI, M; KENYERES, P; JURICKSKAY, I; KESMARKY, G; SZABADOS, S; TOTH, K. The influence of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting on hemorheological parameters. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 49: (1-4) pp. 331-346., 16 p. (2011)
Q2 IF: 3,398 Független idéző: 12 Független idéző: 1 Összesen: 13
53. SCHUMACHER, E; VIGH, E; MOLNAR, V; KENYERES, P; FEHER, G; KESMARKY, G; TOTH, K; GARAI, J. Thrombosis preventive potential of chicory coffee consumption: a clinical study. *PHYTOTHERAPY RESEARCH* 25: (5) pp. 744-748., 5 p. (2011)
Q2 IF: 2,086 Független idéző: 27 Összesen: 27
54. PAPP, JUDIT; BÓTOR, DÁVID; SÁNDOR, BARBARA; TÓTH, ANDRÁS; BIRÓ, KATALIN; CSERNUS, ZITA; TÓTH, KÁLMÁN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. A Raynaud-jelenség hemoreológiai vonatkozásai. *ÉRBETEGSÉGEK / HUNGARIAN JOURNAL OF VASCULAR DISEASES* 20: (2) pp. 33-39., 7 p. (2013)
55. BIRO, K; SANDOR, B; TOTH, A; KOLTAI, K; PAPP, J; RABAI, M; TOTH, K; KESMARKY, G. In vitro hemorheological effects of parenteral agents used in peripheral arterial diseases. *KOREA-AUSTRALIA RHEOLOGY JOURNAL* 26: (2) pp. 243-247., 5 p. (2014)
Q2 IF: 0,875
56. KOLTAI, K; PAPP, J; KENYERES, P; FEHER, G; TIBOLD, A; ALEXY, T; MARTON, Z; KESMARKY, G; TOTH, K. Gender differences in hemorheological parameters and in in vitro platelet aggregation in acetylsalicylic acid and clopidogrel treated vascular patients. *BIORHEOLOGY* 51: (2-3) pp. 197-206., 10 p. (2014)
Q3 IF: 1,179 Független idéző: 3 Összesen: 3
57. TOTH, A; SZUKITS, S; VARADY, E; SANDOR, B; RABAI, M; PAPP, J; JURICKSKAY, I; KESMARKY, G; TOTH, K; SUMEGI, B et al. Hemorheological parameters in coronary artery disease detected by multi-slice CT. *KOREA-AUSTRALIA RHEOLOGY JOURNAL* 26: (2) pp. 229-235., 7 p. (2014)
Q2 IF: 0,875 Független idéző: 2 Független idéző: 2 Összesen: 4
58. TOTH, A; PAPP, J; RABAI, M; KENYERES, P; MARTON, Z; KESMARKY, G; JURICKSKAY, I; MEISELMAN, HJ; TOTH, K. The role of hemorheological factors in cardiovascular medicine. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 56: 3pp. 197-204., 8 p. (2014)
Q2 IF: 2,242 Független idéző: 20 Független idéző: 1 Összesen: 21
59. KOLTAI, K; BIRÓ, K; KOVÁCS, D; CSISZÁR, B; TÓTH, K; KÉSMÁRKY, G. A cilostazol hatásmechanizmusa és szerepe a perifériás verőérbetegség kezelésében. *LEGE ARTIS MEDICINAE* 25: (4-5) pp. 177-181., 5 p. (2015)
Független idéző: 1 Összesen: 1
60. TOTH, A; SANDOR, B; MARTON, Z; KESMARKY, G; SZABADOS, E; KEHL, D; JURICKSKAY, I; CZOPF, L; TOTH, K. Comparison of hemorheological changes in patients after acute coronary events, intervention and ambulatory rehabilitation. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 64: (4) pp. 565-574., 10 p. (2016)
Q2 IF: 1,679 Független idéző: 3 Független idéző: 1 Összesen: 4

61. PAPP, J; SANDOR, B; TOTH, A; BIRO, K; RABAI, M; BOTOR, D; KOVACS, D; CSERNUS, Z; TOTH, K; KESMARKY, G. Altered microrheological parameters in Raynaud's phenomenon. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 65: (1) pp. 23-29., 7 p. (2017)
Q2 IF: 1,914 Független idéző: 1 Összesen: 1
62. BIRO, K; SANDOR, B; KOVACS, D; CSISZAR, B; VEKASI, J; TOTSIMON, K; TOTH, A; KOLTAI, K; ENDREI, D; TOTH, K et al. Lower limb ischemia and microrheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 69: (1-2) pp. 23-35., 13 p. (2018)
Q3 IF: 1,642 Független idéző: 5 Fügő idéző: 1 Összesen: 6
63. KOVACS, D; TOTSIMON, K; BIRO, K; KENYERES, P; JURICKSKAY, I; KESMARKY, G; TOTH, K; TOTH, A. Viscometer validation studies for routine and experimental hemorheological measurements. *CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION* 69: (3) pp. 383-392., 10 p. (2018)
Q3 IF: 1,642 Független idéző: 2 Összesen: 2
64. KOVACS, DAVID; CSISZAR, BEATA; BIRO, KATALIN; KOLTAI, KATALIN; ENDREI, DORA; JURICKSKAY, ISTVAN; SANDOR, BARBARA; PRAKSCH, DORA; TOTH, KALMAN; KESMARKY, GABOR. Toe-brachial index and exercise test can improve the exploration of peripheral artery disease. *ATHEROSCLEROSIS* 269 pp. 151-158., 8 p. (2018)
Q1 IF: 4,255 Független idéző: 4 Fügő idéző: 1 Összesen: 5
65. BÍRÓ, KATALIN; ENDREI, DÓRA; FENDRIK, KRISZTINA; KOLTAI, KATALIN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. Alsó végtagi perifériás ütőérbetegség előfordulása és diagnosztikája diabéteszes betegekben. *METABOLIZMUS* 17: (3) pp. 171-174., 4 p. (2019)
66. FENDRIK, KRISZTINA; BIRÓ, KATALIN; KOLTAI, KATALIN; ENDREI, DÓRA; TÓTH, KÁLMÁN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. Mitől fájhat a beteg lába? Végtag ischaemia. *LEGE ARTIS MEDICINAE* 29: (8-9) pp. 343-346., 5 p. (2019)
67. HORVÁTH, LILLA; BONCZ, IMRE; KÍVÉS, ZSUZSANNA; NÉMETH, NOÉMI; BIRÓ, KATALIN; FENDRIK, KRISZTINA; KOLTAI, KATALIN; KÉSMÁRKY, GÁBOR; ENDREI, DÓRA. A perifériás verőérbetegek életminőségét vizsgáló angol nyelvű kérdőív magyar adaptálása. *ORVOSI HETILAP* 161: (51) pp. 2153-2161., 9 p. (2020)
Q4 IF: 0,497
68. ENDREI, D; BÍRÓ, K; KOLTAI, K; FENDRIK, K; KÉSMÁRKY, G. A végtagot veszélyeztető krónikus artériás elzáródás ellátásának új irányelvei. *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 28: (3) pp. 35-41., 7 p. (2021)

III. Könyvrészlet

Felsőoktatási tankönyv része

1. KÉSMÁRKY, G; TÓTH, K. A szív: Ritmuszavarok. In: Petrányi, Gyula (szerk.) *Belgyógyászati diagnosztika: Az orvosi vizsgálat módszertana*. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt. (2010) 582 p. pp. 118-120., 3 p.
2. KÉSMÁRKY, G; TÓTH, K. A szív: Elektrokardiográfia. In: Petrányi, Gyula (szerk.) *Belgyógyászati diagnosztika: Az orvosi vizsgálat módszertana*. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt. (2010) 582 p. pp. 91-97., 7 p.
3. BIRÓ, KATALIN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. Verőérbetegségek. In: Sótónyi, P; Járai, Z; Menyhei, G; Nemes, B (szerk.) *Az érgyógyászat alapvonalai*. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt. (2021) 616 p. pp. 81-90., 10 p.
4. FENDRIK, KRISZTINA; KÉSMÁRKY, GÁBOR. A hemoreológia alapjai. In: Sótónyi, P; Járai, Z; Menyhei, G; Nemes, B (szerk.) *Az érgyógyászat alapvonalai*. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt. (2021) 616 p. pp. 28-32., 5 p.
5. KOLTAI, KATALIN; KÉSMÁRKY, GÁBOR; VASS, ANDREA. Az atherosclerosis etiológiája és kockázati tényezői. In: Sótónyi, P; Járai, Z; Menyhei, G; Nemes, B (szerk.) *Az érgyógyászat alapvonalai*. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt. (2021) 616 p. pp. 57-64., 8 p.

Könyvfejezet

6. KÉSMÁRKY, G; HORVÁTH, B; TÓTH, K. Haemorheologiai változások. In: Császár, Albert (szerk.) Atherosclerosis. Elmélet, klinikum. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt. (2010) 456 p. pp. 100-105., 6 p.
7. PAPP, ELŐD; LUPKOVICS, GÉZA; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN. A restenosis jellemvonásai. In: Császár, Albert (szerk.) Atherosclerosis. Elmélet, klinikum. Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt. (2010) 456 p. pp. 130-138., 9 p.
8. KÉSMÁRKY, GÁBOR. Perifériális érbetegség és a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése. In: Szabados, Eszter; Tonelli, Miklós; Tóth, Kálmán; Vályi, Péter; Vértes, András (szerk.) Kardiovaszkuláris prevenció a klinikai gyakorlatban: Útmutatóháziorvosoknak, kardiológusoknak. Budapest, Magyarország: Viviankom-2002 Kft. (2017) 317 p. pp. 231-236., 6 p.
9. BIRÓ, KATALIN; KOVÁCS, DÁVID; KOLTAI, KATALIN; TÓTH, KÁLMÁN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. Haemorheological Aspects of Peripheral Vascular Diseases. In: Catalano, Mariella; Pecsvarady, Zsolt; Olinic, Dan; Wautrecht, Jean-Claude; Gerotziafas, Grigoris; Amann-Vesti, Beatrice; Karetova, Debora; Fagrell, Bengt; Diehm, Curt; Kozak, Matija; Edmonds, Michael (szerk.) VAS European Book on Angiology Vascular Medicine. Canterano, Olaszország: Aracne (2018) pp. 97-103., 7 p.

Szaktanulmány

10. TÓTH, K; KÉSMÁRKY, G. Kardiológiai betegségek. In: Bernát, Sándor Iván; Pongrácz, Endre (szerk.) A klinikai haemorheologia alapjai. Budapest, Magyarország: Kornétás Kiadó (1999) 224 p. pp. 95-114., 20 p.
11. KÉSMÁRKY, G; HORVÁTH, B; TÓTH, K. A haemorheologiai tényezők szerepe az atherosclerosis kialakulásában. In: Császár, Albert (szerk.) Atherosclerosis. Budapest, Magyarország: Synergo (2004) 344 p. pp. 136-141., 6 p.
12. PAPP, ELŐD; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN. Restenosis. In: Császár, Albert (szerk.) Atherosclerosis. Budapest, Magyarország: Synergo (2004) 344 p. pp. 179-184., 6 p.
13. TOTH, K; KESMARKY, G; ALEXY, T. Clinical significance of hemorheological alterations. In: Oguz, K. Baskurt; Max, R. Hardeman; Michael, W. Rampling; Herbert, J. Meiselman (szerk.) Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. Amsterdam, Hollandia: IOS Press (2007) pp. 392-432., 41 p.
Független idéző: 14 Független idéző: 9 Összesen: 23

IV. Konferenciaközlemény**Konferenciaközlemény**

1. KESMARKY, G; TOTH, K; VAJDA, G; HABON, L; HALMOSI, R; HABON, T; ENDREI, D. Hemorheological alterations after percutaneous transluminal coronary angioplasty. In: Sajjadi, SG; Nash, GB; Rampling, MW Cardiovascular flow modelling and measurement with application to clinical medicine : based on the proceedings of a conference organized by the Institute on Mathematics and its Applications on cardiovascular flow modelling and measurement with application to clinical medicine, and held at the University of Salford in September 1998. Oxford, Egyesült Királyság / Anglia: Oxford University Press (1999) 205 p. pp. 163-174., 12 p.
Független idéző: 1 Összesen: 1
2. TOTH, K; KESMARKY, G; HABON, L; VAJDA, G; JURICKSKAY, I. Hemorheology and hemodynamics: a complex approach to the coronary circulation and development of myocardial ischemia. In: Sajjadi, SG; Nash, GB; Rampling, MW Cardiovascular flow modelling and measurement with application to clinical medicine : based on the proceedings of a conference organized by the Institute on Mathematics and its Applications on cardiovascular flow modelling and measurement with application to clinical medicine, and held at the University of Salford in September 1998. Oxford, Egyesült Királyság / Anglia: Oxford University Press (1999) 205 p. pp. 153-162., 10 p.
Független idéző: 2 Összesen: 2

V. További tudományos művek**Hozzászólás, helyreigazítás**

1. HABON, T; KESMARKY, G; TOTH, K. Omega-3 fatty acids improve haemodynamic and haemorheologic parameters and lipid profiles in patients with cardiovascular diseases. EUROPEAN HEART JOURNAL 23: (1) pp. 89-89., 1 p. (2002)

2. HORVATH, B; SZAPARY, L; MARTON, Z; ALEXY, T; KESMARKY, G; TOTH, K. Short-term effects of atorvastatin on haemorheologic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolaemia. EUROPEAN HEART JOURNAL 25: (1) pp. 96-96., 1 p. (2004)
Független idéző: 4 Összesen: 4
3. KESMARKY, G; MARTON, ZS; TOTH, K. Haemorheological variables as risk factors of ischaemic heart diseases. EUROPEAN HEART JOURNAL 26: (6) pp. 624-625., 2 p. (2005)
Független idéző: 1 Összesen: 1
4. HORVATH, B; VEKASI, J; KESMARKY, G; TOTH, K. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline and vinpocetine in a rheological model. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 40: (2) pp. 165-166., 2 p. (2008)
Független idéző: 5 Összesen: 5
5. KOVACS, DAVID; BIRO, KATALIN; KOLTAI, KATALIN; ENDREI, DORA; TOTH, KALMAN; KESMARKY, GABOR. Reply to: "Exercise oximetry in patients with arterial claudication". ATHEROSCLEROSIS 272 pp. 245-246., 2 p. (2018)
Független idéző: 1 Összesen: 1

Szakcikk

6. ALEXY, T; STEF, GY; MÁRTON, ZS; HORVÁTH, B; KOLTAI, K; PÁLFI, A; FEHÉR, G; BÓCSA, Z; PUSCH, G; SZAPÁRY, L et al. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése érbetegekben. KARDIOLÓGUS 2: (2) pp. 5-24., 20 p. (2003)
7. SZAPÁRY, L; CSALÓDI, R; PUSCH, G; HORVÁTH, B; ALEXY, T; MÁRTON, ZS; KÉSMÁRKY, G; SZÓTS, M; KOLTAI, K; TÓTH, K. A trombocitaaggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyérbetegeknél. AGYÉRBETEGSÉGEK 9: (3) pp. 12-17., 6 p. (2003)
8. SZAPÁRY, L; HORVÁTH, B; MÁRTON, ZS; ALEXY, T; KÉSMÁRKY, G; SZÓTS, M; PUSCH, G; GAÁL, V; PÁLFI, A; KOLTAI, K et al. A krónikus ischaemiás agyérbetegségek haemorheológiai jellemzői. AGYÉRBETEGSÉGEK 9: (2) pp. 2-7., 6 p. (2003)
9. HORVÁTH, B.; SZAPÁRY, L.; MÁRTON, ZSOLT; ALEXY, T.; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN. Az endotheldiszfunkció, a trombocita aggregáció és a haemorheológiai paraméterek befolyásolásának lehetősége dyslipidaemiás érbetegekben. KARDIOLÓGUS 4 pp. 43-46., 4 p. (2004)
10. MÁRTON, ZS; HORVÁTH, B; ALEXY, T; KÉSMÁRKY, G; CZOPF, L; TÓTH, K. A doxazosin hatásainak komplex vizsgálata. KARDIOLÓGUS 3 pp. 5-12., 8 p. (2004)
11. SZAPÁRY, L; FEHÉR, G; KOLTAI, K; KÉSMÁRKY, G; HORVÁTH, B; KOMOLY, S; TÓTH, K. Parenteralisan és per os alkalmazott vinpocetin haemorheológiai hatásának vizsgálata agyérbetegeken. AGYÉRBETEGSÉGEK 11: (1) pp. 7-11., 5 p. (2005)
12. FEHÉR, G; KOLTAI, K; KENYERES, P; SZAPÁRY, L; BAGOLY, E; ALKONYI, B; KÉSMÁRKY, G; CZOPF, L; TÓTH, K. Acetilszalicilsav-rezisztencia - a rizikóprofil, a körelőzmény, a szedett gyógyszerek és a haemorheológiai tényezők lehetséges szerepe krónikus cerebro- és cardiovascularis betegekben. AGYÉRBETEGSÉGEK 12: (4) pp. 8-13., 6 p. (2006)
13. KÉSMÁRKY, G; HORVÁTH, B; TÓTH, K. Az atherothrombosis szemlélete. MOTESZ MAGAZIN 14: (2) pp. 26-31., 6 p. (2006)
14. KÉSMÁRKY, G; TÓTH, K. Hemoreológiai tényezők kardiovaszkuláris betegségekben. KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ ÉS REHABILITÁCIÓ 3: (2) pp. 4-7., 4 p. (2010)
15. KENYERES, PÉTER; TÓTH, KÁLMÁN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. Koszorúérbetegek trombocitaaggregáció-kezelésének háziiorvosi szempontjai. GRANUM: ORVOSI SZAKMAI FOLYÓIRAT 14: (3) pp. 13-17., 5 p. (2011)
16. KOLTAI, KATALIN; FEHÉR, GERGELY; KENYERES, PÉTER; ALEXY, TAMÁS; MÁRTON, ZSOLT; KÉSMÁRKY, GÁBOR; TÓTH, KÁLMÁN. Az életkor, a trombocitaaggregabilitás és a fibrinogénszint kapcsolata acetil-szalicilsav és tienopiridin kezelés esetén. KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ ÉS REHABILITÁCIÓ 4: (4) pp. 30-34., 5 p. (2011)
17. BIRÓ, K; KÉSMÁRKY, G. Krónikus vénás betegség. GRANUM: ORVOSI SZAKMAI FOLYÓIRAT 15: (2) pp. 9-13., 5 p. (2012)

18. KÉSMÁRKY, GÁBOR. Korszerű kardiometabolikus prevenció. GRANUM: ORVOSI SZAKMAI FOLYÓIRAT 15: (3) pp. 15-18., 4 p. (2012)
19. ENDREI, DÓRA; BÍRÓ, KATALIN; KOLTAI, KATALIN; FENDRIK, KRISZTINA; TÓTH, KÁLMÁN; KÉSMÁRKY, GÁBOR. A perifériás verőérbetegség ellátása az európai irányelv szerint. KARDIO-VASZKULÁRIS IRÁNYTŰ 1: (3) pp. 81-88., 8 p. (2019)
20. FEHER, GERGELY; CSECSEI, PETER; PAPP, JUDIT; KENYERES, PETER; KESMARKY, GÁBOR; RABAI, MIKLOS; TIBOLD, ANTAL; TOTTH, KALMAN; SZAPARY, LASZLO. The Role of Adjuvant Vinpocetine Therapy in Aspirin-Treated Cerebrovascular Patients. JOURNAL OF CARDIOLOGY AND THERAPY 7: (1) pp. 942-945., 4 p. (2020)

PhD

21. KÉSMÁRKY, G. Hemorheological and Oxygen Free Radical Investigations in Cardiovascular Diseases. 64 p. PhD disszertáció. Megjelenés/Fokozatszerzés éve: 2000

Nem besorolt

22. HALMOSI, R; CZOPF, L; KESMARKY, G; HABON, T; TOTTH, K; JURICSKAY, I; ROTH, E; LANTOS, J; MOZSIK, GY. The effect of lovastatin and nitrate on free radical mediated processes in patients with ischemic heart disease (1998) 2nd International Symposium on Myocardial Cytoprotection, October 8-10, 1998, Pecs, Megjelenés: Magyarország
23. Lantos, J; Roth, E; Szokodi, R; Czopf, L; Kesmarky, G; Toth, K; Halmosi, R; Nemes, J. Plasma antioxidant status in cardiac diseases (1998)
24. KENYERES, P; KESMARKY, G; TARSOLY, P; JURICSKAY, I; TOTTH, K; BOGAR, L. The impact of hemorheological oxygen carrying capacity on cardiac morbidity and mortality (2007) 14th European Conference for Clinical Hemorheology and Microcirculation, Dresden, Germany, June 27–30, 2007
25. KESMARKY, G; KENYERES, P; TOTTH, K. Plasma viscosity: a forgotten variable? (2007) 14th European Conference for Clinical Hemorheology and Microcirculation, Dresden, Germany, June 27–30, 2007
26. GÁL, ROLAND; SZABADOS, ESZTER; KÉSMÁRKY, GÁBOR; MÁRTON, ZSOLT; HABON, TAMÁS; TÓTH, KÁLMÁN. Tachycardia indukálta súlyos szívelégtelenség komplex kezelése: mit tegyünk, ha a gyógyszeres kezelés már nem segít? (2012) IV. Szívelégtelenség Napok, Hajdúszoboszló, 2012. 01. 27-28.

Kutatási jelentés (közzétett)

27. TÓTH, KÁLMÁN; ALEXI, TAMÁS; DERES, PÉTER; HORVÁTH, BEÁTA; KÉSMÁRKY, GÁBOR; KOLTAI, KATALIN; KOVÁCS, KRISZTINA; MÁRTON, ZSOLT; PÁLFI, ANITA; SÜMEGI, BALÁZS et al. Poli (ADP-ribóz) polimeráz gátló vegyületek hatásmechanizmusának vizsgálata állatkísérletes és rheologiai modelleken (2009)

VI. Hivatkozott absztraktok

Absztrakt / Kivonat

1. MÁRTON, ZSOLT; KÉSMÁRKY, GÁBOR; CSER, ANITA; RUSSAI, RITA; PAPP, ELŐD; JURICSKAY, ISTVÁN; HARDEMAN, M; TÓTH, KÁLMÁN; MÓZSIK, GYULA. Comparison of hemorheological measurements in capillary viscometer, Myrenne aggregometer and LORCA aggregometer. BIORHEOLOGY 36 pp. 167-167., 1 p. (1999)
Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2
2. KESMARKY, G; ALEXI, T; HORVATH, B; MARTON, ZS; KOLTAI, K; SZAPARY, L; TOTTH, K. Efficiency of antiplatelet therapy in vascular patients. EUROPEAN HEART JOURNAL 24: (Suppl. S) pp. 370-370., 1 p. (2003)
Független idéző: 1 Összesen: 1
3. KOLTAI, K; FEHER, G; KESZTHELYI, ZS; KENYERES, P; KESMARKY, G; VEKASI, J; TOTTH, K. Smoking and lower aspirin dosage are associated with higher prevalence of aspirin resistance in type-2 diabetic patients. EUROPEAN HEART JOURNAL 27: (Suppl. 1) pp. 534-534., 1 p. (2006)
Független idéző: 1 Összesen: 1

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Klinikai orvosként munkámat a gyógyítás, a kutatás és az oktatás hármasa jellemzi, melyet az Pécsi Tudományegyetem, az Általános Orvostudományi Kar, a Klinikai Központ és az I. sz. Belgyógyászati Klinika közösségében, munkatársaimmal szoros együttműködésben végzem, akik támogatnak, kritizálnak, formálnak, munkámhoz új inspirációt adnak. Szeretném megköszönni, hogy ennek az egyetemi közösségnek és egyetemünk révén a hazai tudományos életnek része lehetek.

Köszönöm mentoromnak és tanítómesteremnek, Dr. Tóth Kálmán Professzor Úrnak, hogy az I. sz. Belgyógyászati Klinikára, munkacsoportjába befogadott, és évtizedek óta támogatja szakmai, tudományos és oktató munkámat. Köszönettel tartozom Dr. Róth Erzsébet Professzor Asszonynak, TDK témavezetőmnek, akinél a tudományos munkát elkezdhettem, majd Ph.D. kutatásaim egy része is az általa dinamikus fejlesztett Kísérletes Sebészeti Intézethez kötődött.

A tudományos munkák kivitelezésében köszönet illeti Ph.D. hallgatóimat, Dr. Biró Katalint, Dr. Kenyeres Pétert, Dr. Kovács Dávidot, Dr. Tóth Andrást, és a közös kutatómunkában együttműködő további Ph.D. hallgatókat, Dr. Horváth Beátát, Dr. Papp Juditot, Dr. Sándor Barbarát és TDK hallgatóimat. Hálás vagyok Dr. Vékási Judit főorvosnőnek, aki a Szemészeti Klinikáról a diabéteszes retinopátiás betegek folyamatos utánpótlását biztosította több vizsgálatunkhoz, és Dr. Juricskay István tanár úrnak, aki tanácsaival és a PRIMA sokvátozós analízissel nyújtott segítséget.

Köszönöm közvetlen munkatársaimnak, Dr. Endrei Dórának, Dr. Koltai Katalinnak, Dr. Biró Katalinnak és Dr. Fendrik Krisztinának az angiológiai betegellátásba és oktatásba befektetett sok munkát. Angiológus mentoromnak, Dr. Pécsvárady Zsolt címzetes egyetemi tanárnak is szeretném megköszönni a szakmai tanítást és a sok ösztönzést. Sokat köszönhetek a hazai hemoreológiának, azon belül a pécsi hemoreológusoknak, különösen Dr. Bogár Lajos és Dr. Kollár Lajos professzor uraknak.

A klinikán évtizedek óta együtt dolgozunk kardiológus kollégáimmal, Dr. Czopf Lászlóval, Dr. Habon Tamással, Prof. Dr. Halmosi Róberttel, Dr. Márton Zsolttal és Dr. Szabados Eszterrel, akiknek köszönöm a hosszú, tartalmas együttműködést. Jó érzés egy multidiszciplináris intézet, a pécsi I. sz. Belgyógyászati Klinika orvosai közé tartozni, ahol a kollégák segítségére mindig számíthatok. Szerencsésnek tartom magam, hogy tagja lehetek a pécsi érbeteg ellátó csapatnak, melynek radiológus, érsebész, neurológus tagjaitól sokat tanultam.

Külön köszönöm a Hevimet 40 kapilláris viszkoziméter készítőjének, Kenedi István mérnök úrnak, továbbá a LORCA készülék szellemi atyjának, Prof. Max Hardemannak a sok technikai segítséget.

Köszönettel tartozom a Hemoreológiai Kutatólaboratórium korábbi és mostani asszisztensnőinek, Pavlik Ferencnének, Nagy Lászlónénak és Tapasztóné Fazekas Kornéliának, az Angiológiai Szakambulancia asszisztensnőinek, Széles Sándornénak és Vincze Yvettnek, a Kardiológiai Szakambulancia asszisztensnőinek, az Angiológiai Osztály és a Kardiológiai Osztály ápolóinak, adminisztrátorainak, a klinika oktatási adminisztrátorainak és titkárnőknak, Rónaky Anikónak a sok segítségért.

Köszönöm Családomnak, Édesanyámnak, Dr. Késmárky Róbertnének és Édesapámnak, néhai Dr. Késmárky Róbertnek a sok szeretetet és támogatást, amelyek végig kísérenk életemen, Feleségemnek, Dr. Bruszt Kittinek és Gyermekünknek, Grétának, Flórának és Dorkának szeretetüket és türelmüket.