

Magyar Tudományos Akadémia

2022 március 10

Doktori Tanácsa

1051 Budapest Nádor u 7

Tisztelt Doktori Tanács

Az MTA Doktori Tanácsa megtisztelő felkérése alapján a Dr. Késmárky Gábor által az MTA akadémiai doktori fokozatának elnyerésére benyújtott

„Hemoreológiai és angiológiai vizsgálatok verőérbetegségekben”

elnevezésű értekezésének bírálatáról a következőkben foglalom össze véleményemet:

Dr. Késmárky Gábor a Pécsi Tudományegyetem kutatója a magyar hemorheológiai vizsgálatok egyik úttörője, a kardiológiai experimentális és klinikai kutatásokban az 1990-es évek második felétől elsősorban a coronaria mikrocirkuláció és trombocita aktiváció gátlás kérdéskörében széles körben ismert és tudományosan jegyzett kutató. A jelen tudományos összefoglaló munka, - mely alapvetően saját eredményekből és ezekből levonható következtetéseken alapul azért is rendkívül aktuális, mivel hazánkban is a kardiovaszkuláris betegségek halálozás legjelentősebb tényezői. Az Eurostat adatai szerint 2016-ban a koszorúér betegség halálozása Európában Litvániát követően Magyarországon a legmagasabb (3,812 1 millió lakosra viszonyítva), és egyes régiókban akár 10-20 -szor magasabb, mint néhány nyugat-európai régióban. Perifériás verőér betegekben a koszorúér betegség prevalenciája még ennél is 2-4 -szer nagyobb azokhoz képest, akiknek nincs perifériás verőérbetegségük.

A perifériás verőérbetegségek, - Késmárky dr. választott betegségtémái, az elmúlt fél évszázadban kevés figyelemet kaptak hazánkban - elsősorban azért mert a verőérbetegség gyakran rejtett formában zajlik, és csak szisztematikus, - sokszor,

igen munka és eszközigényes vizsgálatokkal – lehet rá fényt deríteni. Ezért is különlegesen fontos és úttörő munka hazánkban Késmárky Gábor tudományos összefoglalója, mert ezen a kevésbé kitaposott, rögös úton, - részben általa és munkacsoportja által elsőként választott és gyakorolt vizsgálati módszerekkel nehéz munkafeltételek és eszközök alkalmazásával próbálta vizsgálatait és eredményeit a tudományos közösség felé közvetíteni.

Pályája kezdeti időszakától a Pécsi Tudományegyetem I Belklinikájának oktatója és az Általános Orvostudományi Kar Doktori Iskolájában (Iskolavezető Prof. Dr Bogár Lajos) , témavezető Dr Tóth Kálmán „Kísérletes Kardiológia PhD Programjában, illetve szakmai segítségével. 2005 óta akkreditált PhD témavezető. 2010 és 2018 között 4 kutató szerzett irányítása mellett PhD fokozatot és további 7 PhD hallgató kutatómunkáját segítette.

Összesen 68 folyóiratcikke jelent meg, ebből 19-ben első, vagy utolsó szerző, ezekre összesen 373 hivatkozást kapott. Az összes publikációjára kapott idézettség 1207, ebből független 1028. Hirsch Index értéke: 21. A PhD fokozat megszerzése óta 60 közleménye született, melyek összes idézettsége 1058. Legmagasabb hivatkozás számú közleménye (74 hivatkozás) , magasan meghaladja az ez irányú hivatkozási igényt, a legfontosabbnak tartott tudományos eredménye 3 kiemelkedő nemzetközi folyóiratban jelent meg, valamennyiben utolsó szerző. A disszertációban szereplő összes közlemény impakt faktora 48,971, ezek közül 8 dolgozatban első, vagy utolsó szerző.

Négy magyar és 3 nemzetközi társaság tagja, a Magyar Hemorheológiai Társaság vezetőségi tagja.

A disszertáció formai tagozódása:

Az előszó, és a bevezetés gyakorlatilag a perifériás érbetegségek etiopatogeneziséről, klnikumáról és a jelenleg alkalmazott modern diagnosztikus módszerektől, valamint ezek használhatóságáról, illetve az ezekkel kapcsolatban publikált modern eredményekről és a módszerekről szól. Külön alfejezet foglalkozik a cukorbetegség és verőérbetegség egyidejű kialakulásának kóroktanával és közös diagnosztikájának up-to-date módszertanával, különös tekintettel az Európai Kardiológiai Társaság 2017-ben publikált „WIFI” klasszifikációval, mely a jelenlegi, pontszámokban kifejezett funkcionális beosztás alapja. A perifériás Doppler vizsgálat mellett különös jelentőséget kap a hazánkban is egyre szélesebb körben alkalmazott boka-kar index, valamint ennek

alkalmazhatósága illetve a még fennálló diagnosztikus problémák mint a diabéteszes médiasklerózis mellett észlelhető részben megtevesztő értékek.

Ebben a fejezetben a jelölt részletesen foglalkozik a hemorheológiai tényezőkkel, mivel ezek szerepe egyre inkább mint rizikótényező szerepel, Ezek közül is kiemelkedik a magasabb hematokrit érték, valamint a vér viszkozitás, plazma fibrinogén és a vörörvértest aggregáció szerepe.

Az elméleti háttéranyag és a modern kutatási eredmények bemutatásában talán a két legfontosabbnak gondolt és részletesen tárgyalt betegségforma a von Willebrand faktor (vagy betegség) és a Raynaud jelenség részletes taglalása, mivel ezekkel a kórformákkal a jelölt irodalmi szempontból is részletesen foglalkozott, - majd mint a doktori fokozatra benyújtott anyagban ezzel kapcsolatban több saját megállapítást is tett.

További alfejezetek foglalkoznak a hidegagglutininek és krioglobulinok genezisének kérdéskörével illetve ezek lehetséges oki szerepével az artériás perifériás keringészavarok kialakulásában.

Végül a bevezető patofiziológiai rész egyik lehangsúlyosabb alfejezete a *perifériás érbetegségek tüneti kezelése*, annál is inkább, mivel az ezen a téren korábban kiterjedten alkalmazott pentoxifillin, pentozán -poliszulfát, cilosztazol, valamint prostacilkin származékokkal maga is -főleg a korábbi években - több klinikai tanulmányban foglalkozott és publikált.

A 3.fejezet a **disszertáció célkitűzéseinek megjelölése**. Ezek a következők:

- A von Willebrand faktor szerepe és ennek lehetséges módosítása
- A Raynaud jelenségben szenvedőbetegek hemorheológiai tulajdonságainak meghatározása és ezek szerepe a betegség kialakulásában, valamint lehetséges kezelésében
- A hazai vazoaktív szerek hemorheológiai aktivitása, ezek hatása és a terápia lefolyás laboratóriumi modelljeire.
- Az alsóvégtagi verőér betegség cukorbetegséggel való összefüggése, kórlefolyása. A betegség hazai gyakoriságának felmérése, szövődményei. A végtag iszkémia és a hemoreológiai változók között összefüggés keresése.
- A perifériás verőér betegség és boka-kar index, valamint a boka vérnyomásmérés, lábújj vérnyomásmérés, transzkután parciális szöveti oxigénmérés összefüggésének elemzése és műszeres vizsgálatok fejlesztése a diagnosztikus értékek meghatározására és a betegek objektív állapotának felmérésére.-

- A Doppler vizsgálattal rutinban végzett 4-végtagi vérnyomásérték eredményeinek kritikai elemzése. Az atípusos végtagi panaszokkal (fájdalommal) rendelkező nem verőérbetegek és nem kóros boka-kar indexű perifériás verőérbetegek elkülönítésére alkalmas műszeres vizsgálat kidolgozása.

A disszertáció 4. és 5. fejezete az alkalmazott laboratóriumi vizsgálati módszerek részletes leírása, valamint a vizsgálati személyek adatai illetve a vizsgálatok menetének bemutatása.

Mivel a metodikák módszertani részében, illetve ezek leírásában a jelölt új eredményeket nem mutatott be, ezek részletes ismertetésétől eltekintettem.

- meg kívánom jegyezni azonban, hogy a 48. oldalon a heveny koronária szindrómás betegek esetében -akiket a doktori disszertációban jelzett időpontban (azaz a 2000-es évek elején) - vizsgáltak, a vizsgálatkor elvégzett *troponin tesztvizsgálatok a vizsgálat időpontjában használt pontos megnevezését*, illetve normál értékeit javasolnám megadni, mivel ezek az értékek, valamint a tesztek érzékenysége is az elmúlt 20 évben jelentős mértékben módosult.
- hasonlóképp a jelölt által a *cukorbetegség diagnózisában megadott éhomi határértéke (7,0 mmol/l)*, valamint a *lipidcsökkentő kezelésnél megadott se koleszterin és triglicerid szint még normál értékei (koleszterin 5,2mmol/l, illetve triglicerid 2,0 mmol/l)* jelenleg már szintén nem tekinthetők mérvadónak, ennek kritikája megítélésem szerint a dolgozatban hiányzik.

A vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata az előbbi kritikai megjegyzésem időpontjához képest már sokkal inkább up-to-date, 2015 és 2017 között zajlott, az ebben alkalmazott boka-kar index vizsgálatok betegség kritériumai jelenleg is validak, a vizsgálatokat megelőző kérdőíves vizsgálatok, illetve a betegség Rose-kritériumai nemzetközileg is azonosak. *Kérdésem, hogy nem szereztek-e tapasztalatokat a 2013 óta nemzetközileg is elfogadott WELCH (Walking Estimated Limitation Calculated by History) már hazánkban is alkalmazott kérdőíves rendszerrel (Farkas et al, Vasa. 2020;99:25), ami egy könnyen kitölthető, egyszerűnek tartott alkalmazás? A folyamatos hullámú Doppler és BKI módszertan a jelölt által bemutatott és alkalmazott különleges előnye a 4 végtagi*

vérnyomásmérés, a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérés, valamint a Boka-kar index mellett a lábujj-kar index alkalmazása olyan betegek eseteiben akiknél a BKI nem volt egyértelműen kóros, azaz 0,9 és 1,4 közé esett.

A disszertáció 7 fejezete:

az eredmények értékelése, ez a fejezet amelyik a normál értékhez képest emelkedett, vagy jelentősen emelkedett von Willebrand faktor és krónikus verőérbetegség, elsősorban a heveny koronária szindróma és stroke kialakulásánál észlelt laboratóriumi értékekkel és klinikai eltérésekkel foglalkozik.

Összesen 29 heveny koronária szindrómás és 15 stroke-ban szenvedő beteg anyagát dolgozták fel és velük mint kontroll csoport 56 krónikus verőérbeteg, valamint jelentős mértékben fiatalabb, kontroll személyek adatai kerültek összehasonlításra .

A von Willebrand faktor meghatározása részben a von Willebrand antigén mennyisége (normál érték 50-150 IU/dL) részben a von Willebrand ristocetin kofaktor aktivitás mérésén alapszik. Von Willebrand betegségben az irodalmi adatok alapján mindkét mérési forma mellett az értékek ≤ 30 UI/dL . A disszertáció 35. oldalán *a von Willebrand aktivitás mérése* alcím alatt a disszertáns és munkacsoportja által használt enzim immunoassay (Shields Diagnostic Ltd) leírásából nem derül ki, hogy a vizsgálók mit tekintettek a ELISA kitékkel történt mérések normálértéknek, illetve a magasabb értékeket, milyen irodalmi adatok alapján határozták meg. Ez az eredmények diszkussziója , valamint a bemutatott ábrák (57. oldal) jelölésében illetve ábraalírásában nem szerepel. Ezek az eredmények hogyan hasonlíthatók össze az irodalmi adatokkal? .

Nem meglepő, hogy a 65 feletti átlag valamennyi érbeteg csoportban is a von Willebrand faktor aktivitása magasabb volt, hiszen az irodalmi adatok is azt mutatják, hogy az érték 65 éves életkor felett emelkedett. A jelölt leírja, hogy az általa végzett von Willebrand faktor meghatározás segíthetné az igen magas verőérbetegség kockázatú betegek kiválasztását, ugyanakkor *van Schie és mtsai a Rotterdam, Sztudy-ban, , illetve van Loon és mtsai a von Willebrand genetikai mintázatainak vizsgálataival is igazolták, hogy az idősebb betegcsoportokban észlelt magasabb , és genetikailag meghatározott emelkedett von Willebrand faktor szint nem jár magasabb thrombotikus aránnyal, azaz inkább egy markernek tekinthető, mint a thrombotikus szövődmények okának.*

Egy másik részletes vizsgálat az életkor és a von Willebrand faktor összefüggéseit értékelve (Colau MG et al ARIC Study, Thromb Haemost) az életkorral növekvő von Willebrand faktor tényét már korábban is leírta.

Nagyon érdekes megfigyelés Sanders és mtsai, Win Study. (J. Thromb and Haemost. 11:845-854, 2013) 635 felnőtt (18-65 éves) ≤ 30 U dL alatti von Willebrand beteg részletes elemzése akiknél az artériás thrombózis kialakulását a dán lakosság 2 referencia populációjához mért standardiált morbiditási aránnyal hasonlították össze. Megállapították, hogy az artériás trombotikus események (heveny szívizom infarktus, ischémias sztróke és coronaria szívbetegség) 39, illetve 63%-al alacsonyabb szinten jelent meg, mind a 2 referencia populációban. Alátámasztják van Shie MC és mtsai (J. Thromb Haemost 2012 és van Loon JE és mtsai) azon véleményét, hogy a von Willebrand faktor inkább egy marker mint az artériás trombózis valódi oka. Mindez összhangban van Fuster V. et al. Arteriosclerosis, 1985 és Methia N et al, Blood, 2001 véleményével, akik már korábbi vizsgálatokban egerekben v. Willebrand anyag depleciójával csökkent mértékű atherosclerosis kifejlődését igazolták. Ez arra is utal hogy a von Willebrand betegségben észlelt csökkent athero- thrombosis inkább a von Willebrand faktor okozta hypoaggregabilitás következménye. Ehhez kapcsolódhat, hogy a vW szindrómás betegekben nem csak az vW szint, hanem a VIII faktor szint is csökken, ami azzal jár együtt, hogy a haemofília betegség és VIII faktor hiány eseteiben a coronaria betegség okozta mortalitás is kisebb mértékű, azaz a von Willebrand kórral együtt járó VIII faktor hiány jelentős szerepet játszhat a thrombogenezisban (Rosendaal FR et al Br J Haematol 1989 és Darby SC et Al, Blood, 2007). A már idézett a Win Studyban a von Willebrand betegségben szenvedő betegek döntő többsége nem trombotikus iszkémiás komplikációban (stroke, szívizom infarktusban) hanem hemorrhagiás stroke-ban, hal meg és ennek aránya 5-10- szer magasabb volt mint a nem és életkor szerint a von Willebrand-os betegekhez hasonlított átlagos népességben.

A disszertáció egy jelentős, és a későbbi irodalmi adatok által is igazolt mondanivalója, hogy heveny coronaria szindrómában a vWF jelentősen emelkedik, más vizsgálatok alapján akár 170%-al, megerősítést nyert. További új irodalmilag is visszaigazolt tény, hogy a vWF szint ma már a BT 200 aptamerrel hatékonyan, akár a bazális szint $\leq 20\%$ -ig csökkenthető (Kovacevic KD et al, Thromb Haemost 2020: 1282)

Mindezzel kapcsolatban, mint bíráló azt is kérdezném, hogy a von Willebrand faktor a normál értékeknél kevesebb (≤ 30 IU/dL), vagy ezzel

arányos ELISA értékeknél nem vizsgálták e a thrombotikus komplikációk (akut coronara thrombosis, szívizom infarktus, stroke) előfordulási arányának változásában? Mindez azért is lenne érdekes, mivel az említett aptamer pegylált formája (BT 100) a thrombocytá glycoprotein GPIb a von Willebrand faktorhoz történő kötődését sikeresen gátolja) és először majomban alkalmazva (Shuao Zhu és mtsai J. Thromb Haemost, 2020) , majd emberben is sikeresnek tűnik a cerebrális thrombosis kezelésében , mivel jelentősen csökkenti a von Willebrand faktor szintet (Kovacevic et al, Sci Rep 2021)

Raynaud jelenség és vulnerábilis vér:

Típusos Raynaud jelenséggel 74 beteget vizsgáltak, átlagéletkoruk 48 év, érdekes módos sokkal idősebbek, mint az Raynaud jelenségben az irodalomból ismeretes. A nők és férfiak aránya 56:18, ez ismereteinknek megfelel. A betegek közül 30 (azaz igen magas arányban) rheumatológiai kórképpel került ambulanciájukra, a magas arány lehetséges magyarázata a klinikai központ szelektív beteganyagában is kereshető.

A betegek 71% ában hidegagglutinin, 44%-ában kryoglobulin pozitivitást találtak. A Raynaud csoportban az egészséges kontrollokhoz képest a mikrorheológiai paraméterek közül a vörösvértest agglutinációs index szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt. A számított maximális elongációs index a Raynaud csoportban volt alacsonyabb. Érdekes módon a primer és szekunder Raynaud szindrómás csoportok között az egyes vizsgálati formák tekintetében nem találtak a csoportok között statisztikai eltérést .

A vazóaktív gyógyszerek hemorheológiai hatásai laboratóriumi modellben:

- Az iloprosztinak nem volt észlelhető hatása a viszkozitási paraméterekre és vvt aggregációra és elongációra.
- - Az alprostadilnak a vér viszkozitására szintén nem volt befolyása, de az elongációs indexek a 0,53 Pa és 5,33 Pa közötti nyirófeszültségen alacsonyabbnak bizonyultak .
- A szuloidexiddel kezelt vérmintákba szignifikánsan magasabb Htr/TTV arányt észleltek, az elongációs index maximuma szintén magasabb értéket mutatott. A pentozán -poliszulfáttal inkubált vérmintákban magasabb teljes vér viszkozitást, alacsonyabb Htr/TVV arányt, magasabb aggregációs indexet és rövidebb aggregátum képződési időt mértek.

A vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes betegeknél:

A vizsgálatba 105 diabeteszes beteget, 35 életkorban illesztett, nem diabeteszes önkéntest és 42 egészséges, fiatal, nem dohányzó önkéntest vontak be. A diabéteszesek 23%-ának volt dokumentált perifériás érbetegsége, 19%-uknál klaudikáció intermittans állott fenn, 10 %-uknak alszárfekélye volt.

A fiatal önkéntesek boka-kar index (BKI) értéke normális tartományban volt, a nem diabeteszes csoport jelentős részének normális (1,0 – 1,4) vagy határérték (0,9 – 1,0) indexe volt. A diabeteszes betegek többsége a normális, vagy határérték tartományba tartozott, 40%-ukról perifériás érbetegséget vélelmeztek az abnormális (<0,9, vagy>1,4) BKI alapján, 2 betegnek kritikus alacsony értékei voltak.,

Transzkutan parciális oxigén tenzió:

A diabeteszes csoportban szignifikánsan alacsonyabb tpO_2 értékek voltak, a lábszáron mért értékek minden lokalizációban alacsonyabb értékeket mutattak.

Kalibrált hangvilla teszt:

A kalibrált hangvillával vizsgált vibráció érzés a diabeteszes csoportban volt a legrosszabb. A betegek 23%-ának volt 4 alatti hangvilla eredménye az alsó végtagokon, ami jelentős vibrációérzés csökkenést igazol. Az életkorban illesztett kontroll csoportoknak a halluxon mérve szignifikánsan alacsonyabb vibráció érzése volt, mint a kontroll csoportnak. *A vizsgálatkat taglaló tudományos anyag nemzetközi publikációban és könyvben is megjelent.*

Hatperces járásteszt:

A diabeteszes betegek 19%-ánál alakult ki a járásteszt alatt klaudikációs panasz. Az illesztett nem diabeteszes csoportban, illetve fiatal önkéntesekben a járástávolság ($p < 0,001$) szignifikáns mértékben hosszabb volt. A diabéteszesek maximális 6 perces járástávolsága pozitívan korrelált ($p < 0,05$) az art. dorsális pedisben és az art. tibiális posteriorban nyugalomban mérhető vérnyomással, továbbá a lábszáron és a lábfejen lótatáskor mért tpO_2 értékekkel.

Hemorheológiai tényezők

A hemorheológiai paraméterek közül a Htk enyhén alacsonyabb volt a diabeteszes csoportban, hasonlóan a teljes vér viszkozitáshoz (TVV). A Htk/TVV hányados

és a plazma viszkozitás (PV) a diabeteszes csoportban rosszabb volt, mint a korban ehhez illesztett csoporté. A vvt aggregációs index a diabeteszes csoportban szignifikánsan magasabb volt és a dezaggregációs küszöb nyírási sebesség gradiens (gamma) a diabeteszes csoportban volt a legrosszabb. A vvt deformabilitásra utaló elongációs index a diabeteszeseknél szignifikánsan alacsonyabb volt.

A járástávolság összefüggése a vvt aggregációval:

Magasabb antiaggregációs index (AI) és magasabb gamma értékhez (azaz fokozottab vvt aggregabilitáshoz) alacsonyabb járástávolság társult, azaz a vörösvértest aggregátumok nehezebb dezaggregációja rövidebb járástávolságot eredményezhet ($p < 0,001$).

A vulnerabilis végtagok komplex műszeres vizsgálata:

A vizsgálati populáció részletes klinikai adatai, valamint az alkalmazott gyógyszeres kezelési formák (trombocita aggregáció gátló, ACE inhibitor, ARB, béta blokkoló, Ca-csatorna gátló, sztatin és fibrát) mellett a fizikális státusz lényeges elemei, valamint az alsó végtagi keringészavar részletes tünetei kerültek ellenőrzésre.

A disszertáns részletesen elemezte a boka felett mért vérnyomást és a boka-kar indexet, az abszolút lábujj vérnyomást és a lábujj kar indexet. A betegek 14%-ánál nyugalomban, 24%-uknál terhelést követően < 30 Hgmm abszolút lábujj vérnyomás volt észlelhető. A lábujj-kar index (TBI) nyugalomban 24%-ban volt kritikusan alacsony ($\leq 0,25$), alacsony 64%-ban, míg normális TBI ($> 0,70$) 12%-ban volt csak mérhető. Terhelést követően ezek az arányok 39%, 55%-ra és 6%-ra változtak. Ez a változás a TBI $\leq 0,25$ értékkel rendelkező betegeknél ($p = 0,018$) mértékben szignifikáns volt. A diabeteszes betegek perfúziós egység (PU) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem diabeteszes betegeké.

Transzkután parciális szöveti oxigenizáció:

A betegcsoport parciális szöveti oxigéntenzió értékei a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabbak voltak. Jelentősen alacsonyabb (≤ 30 Hgmm) tepO_2 értékei nyugalomban a betegek 18%-ában volt, 6MWT járástesztet követően ez csak 38%-ban volt jelen. A betegek 19%-a tartozott a „szürke zónába” (nyugalomban 30-40 Hgmm), terhelést követően ez 25%-ra változott és a normál tepO_2 értékű (> 40 Hgmm) betegek aránya terhelést követően 63%-ról 38%-ra csökkent ($p < 0,005$).

Az elvégzett vizsgálatok összességének diagnosztikus hatékonyságát jellemzi a legrosszabb diagnosztikus eredményekkel rendelkező betegek kiválaszthatósága. A valamennyi vizsgálat együttes kiértékelésére a receiver - operating characteristics (ROC) görbe vizsgálat módszerét alkalmazták és ennek alapján a lábujj-kar index (TBI) és a transzkután parciális szöveti oxigenizáció ($TcpO_2$) nyugalmi és terhelést követő számszerű eredményeit szenzitivitás és specificitás szempontjából értékelték..

Annak megállapítására, hogy melyik nem-invazív módszer különbözteti meg jobban a súlyos iszkémiás és nem súlyos iszkémiás személyeket, független sokváltozós minta felismerő rendszert (PRIMA) használtak. Ehhez a súlyos végtag iszkémia irányelvekben meghatározott határértékeit használták.. Ez az osztályozás a következő pontszámokat eredményezte:

1. Járateszt utáni TBI 1,815*, 2/ . 5 perces járástest utáni $tepO_2$ 1,693* 3./
Járateszt utáni BKI 1,393*, 4/ Nyugalmi TBI 1,11*, 5/ nyugalmi BKI 0,656,
6/ Nyugalmi $tepO_2$ 0,653

A PRIMA osztályozás 89% szenzitivitás, 85%-os specificitást és 88%-os diagnosztikus pontosságot eredményezett.

A verőerek műszeres és hemodinamikai vizsgálatai mellett *a járástesttel összekötött lábujj-kar index jelentős diagnosztikus értéket képvisel.*

az 1,4 feletti boka-kar index érték Perifériás verőérbetegek hemoreológiai jellemzői:

A disszertáns ebben a fejezetben elsősorban a hematokrit., Se fibrinogén és plasma viszkozitás, valamint aggregációs index elemzésével foglalkozik. A betegek vörösvértestjeinek aggregációs értéke , azaz az aggregációs index, valamint az aggregátum képződés gyorsaságát jellemző idő rövidebb, az aggregáció erejét kifejező desaggregációs nyírási sebesség gradiens nagyobb volt mint a kontroll személyek hasonló értékei.

Végezetül a végtag panaszos, verőérbeteg csoport és verőérbetegek műszeres vizsgálati eredményeinek elemzése alapján azt találta, hogy a két csoport nyugalmi boka-kar indexe között nem volt szignifikáns különbség, ami a perifériás verőérbeteg csoport kiválasztásában pontosabb lehetőséget nyújtott volna. Csak a járástesttel kiegészített multimodális funkcionális tesztek segítettek elkülöníteni a panaszos végtag iszkémiás és nem iszkémiás eredetét.

8. Fejezet: Az eredmények értékelése

Az eredmények értékelés c. fejezet a már eddig is diszkutált legfontosabb eredmények mindennapi gyakorlati hasznosítását taglalja.:

Diabetesben a perifériás érbetegség prevalenciája magas, de sajnos az összes eset és a diagnosztizált esetek száma között a különbség jelentős. Diabtesek között 2-4 szer több perifériás verőérbeteg van, mint nem diabteszesekben. Diabtes rontja a betegségkimenetelt, növeli a kritikus végtag iszkémia és az amputáció gyakoriságát, a betegekben a koszorúér betegség és a stroke előfordulása igen magas, még a tünetmentes verőérbetegekben is.

A disszertáns saját vizsgálataiban is kiemelten magas az 1,4 feletti boka-kar index érték, de 1,4 érték alatt sem nyilvánvaló, a valós intraluminális nyomás mértéke. A szerző vizsgálataiban is megállapította, hogy cukorbetegéknél a boka-kar index szenzitivitása alacsonyabb. Kiemelendő, hogy a $tepO_2$ érték információt ad a végtag vérellátásáról, a szöveti iszkémiáról, a mikrocirkulációról is. A legújabb ESC irányelvben előtérbe került WIFÍ (Wound Ischemia foot Infection) klasszifikáció, ami 1-4 stádium beosztást tartalmaz. Az 1-től -9-ig terjedő score értékek mellett a szöveti hipoxaemia, azaz a $tepO_2$ és a BKI értékek mellett a szerző által is tanulmányozott és publikált lábujj vérnyomásmérés eredményeit is figyelembe veszi. Ezért a súlyos végtag ischémiában kritérium értékét a 30 Hgmm, vagy ez alatt értékben határozza meg. E szerint is a $tepO_2$ mérés a sebgyógyulás mértékének jobb prediktora mint a BKI.

Szintén fontos, hogy javasolt kivizsgálásban a 6MWT rutin eljárás, és az ehhez kombinált függőleges helyzetű (lógatott) végtag mellett történő mérés úgyszintén, amikor a diabteszes csoportban, az aggregátumok erősebben tapadnak egymáshoz, és az ekkor mért nyugalmi $tepO_2$ értékkel a végtag iszkémia kialakulása szignifikáns pozitív korrelációt mutat.

Megállapítja, hogy polineuropatia a diabteszes láb szindróma kialakulásában központi szereppel bír, az ez irányú szűrést minden diabteszes betegnél évente el kéne végezni.

Diabtes mellitusban az érfali és hemodinamikai eltérések mellett a hemorheológiai változások is károsítják a mikrocirkulációt a beidegzés zavar, az értónus romlása és a vörösvértestekben bekövetkezett aggregációs viszonyok romlása következtében. Kiemelném, hogy a heti háromszor végzett rendszeres testmozgás, túrázás és fitnessz mellett a vvt deformabilitás funkcionális értékei is javultak.

A vizsgálatok alátámasztották, illetve igazolták, hogy a folyamatos hullámú Doppler-ultrahang vizsgálattal végzett négy végtagi vérnyomásmérés és BKI

számítás megbízható és valid módszer az 50%-ot meghaladó alsó végtagi verőér szűkület kimutatásában. *Igazolták, hogy a diabetesz érfali média szklerózis és súlyos idős kori érrelmeszesedés esetén az abszolút bokanyomás és BKI fals, magas értékeket adhat. Eredményeik alapján a lábujj vérnyomásmérést és lábujjkar indexet nem csak >1,4 eseteiben hanem rendszeresen kéne használni a verőér diagnosztikában. Mindezek alapján szaktudás, technika és természetesen idő ráfordítás jelentősen segíthetne a vulnerábilis végtagok felkutatásában és megmentésében.*

Összefoglaló vélemény:

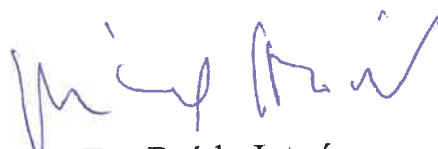
, A jelült perifériás érbetegség különböző de döntően népbetegséget jelentő betegségformákban, mint atherosclerosis, stroke és diabetes mellitus hazánkban részben új vizsgálati módszereket alkalmazva világította meg a perifériás érbetegség klinikai, gyógyszeres és fizikális kezelését. A doktori értekezést nyilvános vitára alkalmasnak találom és amennyiben a jelölt a nyilvános vitában is igazolja megfelelő felkészültségét, számára az MTA doktori fokozat odaítélését javaslom.

A disszertáció új megállapításai megítélésem szerint a következők:

1. A vulnerábilis vér perifériás ismert patológiai összetevői verőérbetegségben és diabeteszes angiopatiában a következők: Magas von Willebrand faktor szint, szerum fibrinogén., plazma viszkozitás és fokozott vörösvérsejt aggregáció. Diabeteszben a vörösvérsejt aggregabilitás fokozódása kedvezőtlenül befolyásolja a járástávolságot.
2. Vizsgálatuk volt az első amelyikben a diabeteszes retinopátiás betegekben alsó végtagi iszkémia mértékét transzkután parciális oxigén tenzió méréssel vizsgálták. Igazolták, hogy a vizsgálat alkalmas a perifériás verőérbetegek azonosítására, a vulnerábilis végtag igazolására olyan esetekben is, amikor a boka-kar index normális értékeket mutat.

3. Vizsgálati összeállításuk lehetővé teszi a perifériás verőérbetegség valós stádiumának megállapítását, felfedheti a néma iszkémiát és álcázott verőérbetegséget és alkalmazásával korábban igazolható a vulnerábilis végtag állapot.
4. Elsőként értékelték a járástesztet követő lábujj-kar index alkalmazhatóságát perifériás érbetegségben, ami az alkalmazott diagnosztikus tesztek közül a legérzékenyebb a végtag keringészavarának klinikai igazolásában.
5. Kiemeli, hogy a legsúlyosabb perifériás verőérbetegek ellátását az instabil szív és agyér betegek intenzív ellátásának színvonalára volna célszerű emelni. Specializált hemodinamikai és végtagi monitorozása alkalmas, a koronária őrzőhöz hasonló "láb őrző" egység és ehhez kapcsolódó angiológiai rehabilitáló és gondozó hálózat kialakítását tartaná szakmai szempontból célszerűnek.

Tisztelettel:



Prof. emer. Dr. Préda István
az orvostudomány doktora