

Hemoreológiai és angiológiai vizsgálatok verőérbetegségekben

MTA Doktori Értekezés

Dr. Késmárky Gábor



**Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
I. sz. Belgyógyászati Klinika Angiológiai Osztály**

2021.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. ELŐSZÓ	4
2. BEVEZETÉS	10
2.1. Perifériás verőérbetegség	10
2.2. Cukorbetegség és verőérbetegség	14
2.3. Hemoreológiai tényezők	16
2.3.1. Hematokrit	18
2.3.2. Plazma viszkozitás, plazma fibrinogén	18
2.3.3. Vörösvérsejt aggregáció	19
2.3.4. Vörösvérsejt deformabilitás	20
2.3.5. Teljes vér viszkozitás	20
2.4. von Willebrand faktor	22
2.5. Raynaud-jelenség	25
2.5.1. Hidegagglutininek	28
2.5.2. Krioglobulinok	28
2.6. Perifériás verőérbetegségek tüneti kezelése	29
3. CÉLKITŰZÉSEK	33
4. MÓDSZEREK	35
4.1. Plazma fehérjék vizsgálata	35
4.1.1. von Willebrand faktor aktivitás mérése	35
4.1.2. Hideg agglutininek vizsgálata	35
4.1.3. Krioglobulinok vizsgálata	36
4.2. Hemoreológiai mérések	36
4.2.1. Hematokrit	36
4.2.2. Plazma fibrinogén	37
4.2.3. Plazma viszkozitás, teljes vér viszkozitás	37
4.2.4. Vörösvérsejt aggregáció	38
4.2.5. Vörösvérsejt deformabilitás	40
4.3. Műszeres angiológiai diagnosztika	41
4.3.1. Folyamatos hullámú Doppler vizsgálat, boka-kar index	41
4.3.2. Lézer Doppler áramlás mérés, lábujj vérnyomás és lábujj/kar index	42
4.3.3. Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérés	45
4.3.4. Kalibrált hangvillateszt	47
4.3.5. Járástoneszt járószalagon	47
4.3.6. Hatperces járástoneszt	47
5. VIZSGÁLT SZEMÉLYEK, VIZSGÁLATOK MENETE	48
5.1. von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél	48
5.2. Raynaud-jelenség és vulnérabilis vér	49

5.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben	49
5.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél	50
5.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata	51
6. STATISZTIKAI MÓDSZEREK	54
7. EREDMÉNYEK	56
7.1. von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél	56
7.2. Raynaud-jelenség és vulnerábilis vér	59
7.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben	62
7.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél	64
7.4.1. <i>Pulzus, boka vérnyomás, boka-kar index</i>	65
7.4.2. <i>Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió</i>	67
7.4.3. <i>Kalibrált hangvilla teszt</i>	68
7.4.4. <i>Hatperces járásteszt</i>	68
7.4.5. <i>Hemoreológiai tényezők</i>	69
7.4.6. <i>Járástávolság összefüggése a vörösvérsejt aggregációval</i>	70
7.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata	72
7.5.1. <i>Járásteszt</i>	73
7.5.2. <i>Boka feletti vérnyomás és boka-kar index</i>	74
7.5.3. <i>Abszolút lábujj vérnyomás, lábujj-kar index</i>	74
7.5.4. <i>Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió</i>	75
7.5.5. <i>Noninvazív funkcionális vizsgálatok diagnosztikus hatékonysága</i>	77
7.5.6. <i>Perifériás verőérbetegek hemoreológiai jellemzői</i>	80
7.5.7. <i>Műszeres vizsgálatok gyakorlati alkalmazása</i>	81
7.5.8. <i>Műszeres vizsgálatok az alsó végtagi panaszok differenciáldiagnosztikájában</i>	84
8. EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE	86
8.1. A von Willebrand-faktor, mint a vulnerábilis vér egyik alkotó eleme	86
8.2. Raynaud-jelenség és vulnerábilis vér	90
8.3. Vazoaktív szerek hemoreológiai hatásának vizsgálata	94
8.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél	98
8.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata	104
9. ÖSSZEFOGLALÁS	108
10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	113
11. IRODALOMJEGYZÉK	116
12. FELHASZNÁLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	135
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	136

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 multicategory analysis)
PV	plazma viszkozitás
SD	standard deviáció
SEM	középérték 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 betegútjainak lerövidítése és 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 hiányosságaival. 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 rizikófelmérés és az alapvető vizsgálatok szintjén jelentkezik, s különösen hiányos a perifériás verőérbetegségek műszeres diagnosztikája.

Az érbetegségek kialakulásában az ateroszklerózis döntő jelentőségű. A klasszikus rizikófaktorok, magasvérnyomás-betegség, kóros lipid profil, dohányzás, cukorbetegség szisztémás jellege ellenére 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.

A **hemoreológia** a vér áramlási tulajdonságaival, a keringő vér összetevőivel (sejtes és nem sejtes alkotóelemeivel), valamint a vérnek és az érpálya falát alkotó sejteknek kölcsönhatásaival foglalkozó tudomány. A szövetek vérellátása akkor biztosított optimálisan, ha a vér reológiai paraméterei normális tartományon belül mozognak. A szó a görög „*αἷμα*” (haima) – vér, „*ῥέω*” (rhēō) – áramlás és „*λογία*” (logia) – tanulmány szavak összetételéből származik. A *reológia* elnevezést Eugene Bingham és Markus Reiner vezette be a tudományos gyakorlatba, akik az első reológiai társaságot is megalapították. A *hemoreológia* kifejezést Alfred Copley alkotta meg 1952-ben (a

bioreológia szó is tőle származik), továbbá ő volt az első nemzetközi hemoreológiai társaság megalapítója [1-3].

A vér tulajdonságainak vizsgálata ennél sokkal korábbi időkre vezethető vissza. Az ókorban már megfigyelték, ha egy edénybe lebocsátott vért állni hagynak, különböző rétegekre válik szét: 1. felül sárgás folyadék észlelhető, „*cholera*” vagy „*sárga epe*”, amit ma szérumként ismerünk, 2. a következő réteg a „*phlegma*” vagy „*mucus*”, ami fehérvérsejtekből, vérlemezkékből és fibrinből áll, és ma gyakran „*buffy coat*”-ként említjük, 3. a harmadik réteg az összetömörödött vörösvérsejtéké, „*sanguinis*”, 4. a legalsó réteg a deoxigenizált vörösvérsejtéké, a „*melancholia*” vagy „*fekete epe*”. Az ókori görögök megfigyelték, hogy a rétegek szétválását betegségek fokozzák. A vérsüllyedés laboratóriumi módszerét, az eritrocita szedimentációs rátát jóval később, a XIX. század végén írta le Edmund Biernacki, a XX. század elején Robert Fåhræus terhességben, Alf Westergren pedig tuberculosisban tett újabb megfigyeléseket, utóbbi standardizálta is az eljárást, ami a teszt széles körű elterjedéséhez vezetett [1-3].

A középkorban már Leonardo da Vinci tanulmányozta az áramló, örvénylő folyadékokat, az aorta billentyűn és a sinus Valsalvá-ban kialakuló örvény áramlásokat, és megfigyelte az artériák kanyargóssá válását és beszűkülését idős korban. A vér keringését William Harvey írta le 1628-ban megjelenő művében. Korszakalkotó megfigyeléseit még anélkül tette, hogy igazolhatta volna a mikrocirkuláció meglétét, bár sejtései voltak róla. A mikrocirkulációt, az artériák és vénák közötti kapilláris összeköttetést Marcello Malpighi fedezte fel 1661-ben [1-4].

Sokáig a vért egyszerű folyadéknak tartották, és pontos funkcióját nem ismerték. Malpighi már látta a vörösvérsejteket, de ő még zsír gömböcskéknek tartotta ezeket. Jan Swammerdam 1658-ban figyelte meg először a vörösvérsejteket mikroszkóppal, első leírásuk és ábrázolásuk Antoni van Leeuwenhoek nevéhez kötődik néhány évtizeddel később. Leeuwenhoek megfigyelte a vörösvérsejtek deformabilitását is: elongáció révén eredeti méretüknek akár háromszorosára is megnyúlhatnak. Feltételezte, hogy a vörösvérsejteknek ez a nagy mértékű deformabilitása csökkenhet, aminek összefüggése lehet betegségekkel. A vörösvérsejtek aggregációját is megfigyelte, és fokozottnak észlelte terhességben és fertőzésekben. A fehérvérsejtek felfedezésére jóval később került sor: az 1760-70-es években először William Hewson figyelte meg a vörösvérsejteknel

színtelenebb és a látótérbe ritkábban kerülő sejteket (megj.: festési eljárásokat még nem használtak). Ő írta le a nyirokrendszert, nevéhez fűződik a véralvadás fontos alkotórészének, a fibrinnek felfedezése és a vörösvérsejtek nem globuláris, hanem bikonkáv alakjának leírása. A vérlemezkéket 1842-ben Alfred Donné fedezte fel, a fehérvérsejtekről pedig Gabriel Andral és William Addison számolt be 1843-ban [1-3,5,6].

A vérsejtek felfedezése mellett a kutatókat a vér áramlását meghatározó tényezők is foglalkoztatták. Közülük kiemelkedik Jean Leonard Marie Poiseuille, aki üvegcsövekben áramoltatott vízzel, alkohollal és higanyal végezte vizsgálatait az 1830-40-es években. Érdekesség, hogy vérrel végzett megfigyelései nem voltak megfelelően reprodukálhatóak, ezért tért át egyszerűbb folyadékokra, melynek háttérében legalábbis részben a vér nem newtoni folyadék tulajdonságai állhattak. A folyadék áramlása és a nyomásesés, a cső hossza, sugara, a folyadék viszkozitása közötti összefüggést vele egy időben Gotthilf Hagen is megfigyelte. A hemodinamika egyik legfontosabb, alapvető összefüggését Hagen-Poiseuille-törvényként ismerjük:

$$Q = (pr^4\pi) / (8\eta l)$$

ahol Q a folyadék áramlása, p a cső két vége közötti nyomáskülönbség, r és l a cső sugara és hossza, η a folyadék viszkozitása. Bár az egyenlet alapvetően a newtoni folyadékokra vonatkozik, az alapelv bizonyos korlátok mellett alkalmazható az érpályára és a nem-newtoni folyadékokra, így a vérre is. A viszkozitás mértékegysége korábban a $\text{dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^2$, illetve a Poiseuille nevéből származó és neki emléket állító Poise volt, ami az SI rendszerben $\text{Newton}\cdot\text{sec}/\text{m}^2$ -re (Pascal-secundumra) változott: 1 centiPoise (cP) = 1 milliPascal-secundum (mPas) [1,3,7].

A newtoni folyadékokra (pl. víz, alkohol, plazma) jellemző, hogy viszkozitásuk független a nyírófeszültségtől, rájuk a Hagen-Poiseuille-törvény jól alkalmazható. A nem newtoni folyadékoknak több csoportja ismert. Egyik csoportba a Bingham-folyadék tartozik, ami nyugalomban és alacsony nyírófeszültségnél szilárd testként viselkedik, küszöb nyírófeszültség felett pedig newtoni folyadékként (küszöb feszültség felett viszkozitása független a nyírófeszültségtől); ilyen anyagok a fogkrém, a mustár, a majonéz. Másik csoport a pszeudoplasztikus folyadékoké, melyek viszkozitása a nyírófeszültség növekedésével csökken (küszöb nyírófeszültség nincs); ide tartoznak például a

körömlakkok és egyes festékek. Az ún. Casson- (Bingham-pseudoplasztikus) folyadékokra jellemző mind a küszöb feszültség, mind a nyírófeszültség növekedésével csökkenő viszkozitás. A vért legtöbbször Casson-folyadékmodellel jellemzik, bár mostanában Herschel-Bulkley-folyadékmodellt is használnak. Már az itt leírtakból is következik, hogy a vér reológiai tulajdonságainak vizsgálata speciális szemléletet és eszközöket igényel. A korai hemoreológiai kutatásokat megnehezítette, hogy nem voltak egységesen használható műszerek, melyek segítségével a különböző laboratóriumok eredményeit össze lehetett volna hasonlítani vagy reprodukálni [1,7,8].

A vérkeringés normálisan rugalmas falú, változó keresztmetszetű, elágazó csőrendszerben, az aortában és nagy artériákban oszcillálóan változó nyomásfő hajtóereje révén, centrális és helyi szabályozó tényezők által befolyásolva, változó nyíróerők hatása alatt egy viszkoelasztikus tulajdonságokkal rendelkező, nem newtoni folyadékkal (pontosabban sejtekből és molekuláris alkotó elemekből összetett szuszpenzióval) valósul meg. A mikrocirkuláció területén további különleges tulajdonságokkal találkozhatunk: a korábban már említett Robert Fåhræus nevéhez fűződik az a megfigyelés, hogy kis keresztmetszetű csövekben a hematokrit alacsonyabb, mint a tápláló rezervoár hematokritja, ami az ér közepére rendeződő vörösvérsejtek és az érfal mentén megfigyelhető sejtzegény réteg arányának csökkenéséből adódik. A teljes vér viszkozitás is a cső átmérő csökkenésével alacsonyabbá válik: ez a Fåhræus-Lindqvist-effektus, melynek hátterében a cső fala közelében lévő sejtzegény (alacsonyabb viszkozitású) réteg arányának növekedése áll a cső keresztmetszetének csökkenésével (10-300 μm átmérőjű csövekben). Amikor a cső átmérő eléri a vörösvérsejtek átmérőjét, a viszkozitás meredeken emelkedik. A vörösvérsejtek az átmérőjüknél szűkebb kapillárisokon csak deformációval – pl. megnyúlva, azaz elongáció révén – tudnak átjutni [1,7-9].

A klinikai hemoreológia kialakulását viszkoziméterek, vörösvérsejt aggregométerek és deformabilitás mérő eszközök megjelenése tette lehetővé. John Harkness, Alfred Copley és Leopold Dintenfass sokat tettek a viszkoziméterek fejlődéséért. Ezek elterjedése tette lehetővé a klinikai hemoreológia felvirágzását a XX. század második felében, melyhez társultak a klinikumban is használható vörösvérsejt aggregométerek, filtrométerek és ektacitométerek [1,7].

Az 1940-es évek végétől kezdődően számos epidemiológiai vizsgálat foglalkozott a hemoreológiai paraméterek kardiovaszkuláris rizikófaktor szerepével, többek között a Framingham Heart Study, a MONICA Project, a Honolulu Heart Program, a Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies, az Edinburgh Artery Study, a Scottish Heart Health Extended Cohort Study. Ezek igazolták a hematokrit, a fibrinogén, a plazma viszkozitás és a teljes vér viszkozitás rizikófaktor szerepét. Klinikai hemoreológiai munkacsoportok jöttek létre a legtöbb földrészen, ezen a szakterületen az európai kutatók igen aktívak voltak [1,10]. Magyarország is csatlakozott a klinikai hemoreológiai kutatásokhoz, melynek egyik központja Pécs lett. A számos kiváló hemoreológus közül kiemelkedik Mátrai Árpád, aki fiatalon mind hazai, mind nemzetközi szinten jelentőset alkotott, és az 1987-ben megjelenő *Clinical Hemorheology* szakkönyv egyik szerkesztője volt, de korai halála megakadályozta hemoreológiai munkájának további kibontakozását.

Az **angiológia** (görög ἀγγεῖον, *angeion* - edény, véredény és λογία, *logia* – tanulmány) egyrészt az erekkel foglalkozó anatómiai szakág, másrészt az érbetegségekkel foglalkozó klinikai szakterület, ami az artériás, vénás és nyirokér eredetű kórképekben szenvedő betegek ellátását végzi.

Az érszűkület első diagnosztikus jelének sokáig a gangrénát tartották (megj.: a magyar helyzetet ez még ma is sajnálatosan gyakran jellemzi). A claudicatio intermittenst, a bizonyos távolság megtételekor kialakuló sántítást Jean-Martin Charcot írta le 1858-ban. Maurice Raynaud 1862-ben számolt be a kezek és a lábak hideg hatásra bekövetkező, fájdalommal és színváltozással járó tünetegyütteséről, melyet később róla neveztek el. Carl Friedlander 1876-ban írta le az angiitis obliterans, ugyanerről endoangiitis obliteransként Felix von Winiwarter 1879-ben közölt, majd Leo Buerger 1908-ban és 1924-ben thrombangiitis obliteransként jelentetett meg további részleteket. Az angiográfia az 1920-as években jelent meg a klinikai gyakorlatban Egas Moniz (cerebrális angiográfia, 1927.) és Reinaldo dos Santos (aortográfia, 1929.) munkássága révén, ami jelentősen megkönnyítette a klinikai állapot háttérének tisztázását. Az érsebészet a thrombendarteriectomia (João Cid dos Santos, 1946.), a bypass műtéti technikák (Jean Kunlin, 1948.) és a műér graftok (Michael DeBakey, 1954.) kifejlesztése után indult jelentős fejlődésnek. Nagy előrelépést jelentett az érszűkületek kezelésében a perkután transzluminális angioplasztika kidolgozása (Charles Dotter és Melvin Judkins,

1964). A perifériás verőérbetegség stádium beosztását René Fontaine vezette be 1954-ben, a másik stádium beosztás Robert Rutherford nevéhez kötődik 1986-ban [3,11]. Az ateroszklerózis patomechanizmusának megismeréséig és a hatékony szekunder prevenciók gyógyszeres kezelése megjelenéséig a belgyógyászat az ér betegek kivizsgálását, tüneti kezelését próbálta megvalósítani. Előrelépést jelentett a fibrinolízis bevezetése az akut és szubakut elzáródások kezelésére, a diagnosztikus eljárások fejlődése, az ultrahang kialakulása és szekunder prevenciók kezelési elvei megjelenése.

Magyarországon a belgyógyászati angiológia alapjait Bugár Mészáros Károly teremtette meg, aki évtizedekig az érgyógyászat meghatározó alakja volt. Nevéhez fűződik a szkleroderma kapillármikroszkópos képének első leírása 1929-ben, ér betegségekről szóló szakkönyv megírása 1944-ben „Az ér betegségek diagnostikája, kór- és gyógytana” címmel, az első angiológiai profilú belgyógyászati osztály létrehozása az István Kórházban az 1950-es években. Ő volt az 1966-ban megalakult Magyar Angiológiai Társaság első elnöke, és alelnöke volt a Nemzetközi Angiológiai Uniónak. 1981-ben „Véralvadás obliteratív verőérbetegségekben, s azok jelentősége a kórképek pathológiájában és terápiájában” című doktori értekezésével az orvostudományok doktora lett [11,12]. Munkássága nyomán és tanítványai segítségével a hazai belgyógyászati angiológiai ellátás fejlődni kezdett. A fejlődés nem volt egyenletes, az országban jelentős területi egyenlőtlenségek alakultak ki, és az angiológiai szakrendelések műszerezettségük is elmarad a társszakmákétól, pl. a kardiológiáétól. Belgyógyászati angiológia minősítő vizsga tételére az 1990-es évektől volt lehetőség; a 2010-es években megalakultak az egyetemi grémiumok, 2015-től pedig belgyógyászati angiológiából is lehet szakvizsgát tenni.

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

A koszorúér-betegségek, a cerebrovaszkuláris betegségek és a perifériás verőérbetegségek vezető morbiditási és mortalitási tényezők. 2008-ban több, mint 17 millió ember halt meg kardiovaszkuláris betegségekben, ami az összes halálozás mintegy 30%-a, ebből 7 milliót meghaladó volt a koszorúér eredetű halálozás. A kardiovaszkuláris halálozás a magas jövedelem kategóriába eső országokban javulást mutat az elmúlt három évtizedben az egészséges életmódnak, a prevenció intézkedéseknek és a fejlett egészségügyi ellátó rendszernek köszönhetően. Ezzel szemben a közepes és az alacsony jövedelem kategóriába sorolt országokban a megbetegedések és a halálozások száma nő, és ezek az országok adják az összes halálozás mintegy 80%-át. A fejlett országokban elért jó eredmények azt mutatják, hogy prevencióval, korai diagnosztikával és evidencia alapú terápiával lehet sikereket elérni. A kardiovaszkuláris mortalitás Magyarországon is csökkent az 1990-es évek eleje óta, de még ma is kiemelkedően magas az Európai Unióban. Az Eurostat adatai szerint 2011-ben egy millió lakosra átlagosan 1.445 koszorúér-betegség eredetű halálozás jutott, ami 2016-ra 17%-kal 1.194-re csökkent. Magyarország adatai sajnálatos módon ennél sokkal kedvezőtlenebbek, 2016-ban átlagosan 3.812/millió lakos (3,2×) hunyt el koszorúér-betegségben, ami Litvánia után a második legrosszabb érték. Hazánk egyes régióinak adatai még ennél is szomorúbb képet mutatnak: az észak-magyarországi régió 4.597/millió értéke 10-szer magasabb Franciaországnál, 20-szor rosszabb egyes francia országrészekéhez képest, és hazánk legtöbb régiója hasonlóan kedvezőtlen adattal rendelkezik [13]. Jól ismert, hogy a perifériás verőérbetegségben (PAD) szenvedő betegek nagy része koszorúér-betegség miatt hal meg. Külön problémát és növekvő kihívást jelent a többszörös lokalizációjú verőérbetegségben szenvedő páciensek emelkedő száma és súlyosabb állapota. Koszorúérbetegek 7-16%-ának van perifériás verőérbetegsége, nyaki verőérbetegéknél ez az arány 18-22%; perifériás verőérbetegéknél 14-19% a nyaki verőérbetegség előfordulása, és igen magas, 25-70% a koszorúér-betegségé. Perifériás verőérbetegéknél a koszorúér-betegség prevalenciája 2-4-szer nagyobb azokhoz képest, akiknek nincs perifériás verőérbetegségük, bal kamra funkciózavar is legalább 2-szer, a fatális koszorúér esemény 4-szer gyakoribb a PAD

populációban, és az agyi ér események gyakorisága is 2-3-szoros. Egy koszorúér-betegek között végzett francia vizsgálatban több, mint egynegyed részüknél találtak perifériás verőérbetegséget [14,15]. A koszorúér-betegségnek rosszabb a kimenetele, ha a betegnek perifériás verőérbetegsége is van: a REACH (Reduction of Thrombosis for Continued Health) regiszterben a nem fatális és fatális események aránya 23% vs. 13% volt [16,17].

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. Epidemiológiai vizsgálatok alapján a perifériás verőérbetegség prevalenciája magas, 3-10%, gyakorisága növekszik az élettartam növekedése és a cukorbetegség számának emelkedése miatt [14,16,18-20]. 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 tünetes PAD prevalenciája a 40 éves korosztályban 3%, 60-65 éves korban 6%, 70 éves kor felett 15-20%. 2010-ben matematikai módszerekkel 202 millióra becsülték a PAD globális prevalenciáját. Az Európai Unióban 2000 és 2010 között az incidencia 28,7%-kal nőtt az alacsony és közepes jövedelmű országokban, és 13,1%-kal a magas jövedelmű országokban [21-23]. A perifériás verőérbetegek kardiovaszkuláris morbiditása és mortalitása 3-4-szerese a PAD mentes betegekének. A nem fatális kardiovaszkuláris események gyakorisága 20%, a mortalitás 5 év alatt 10-15% [18,24].

A perifériás verőérbetegség klasszikus tünetét, a „claudicatio intermittens”-t a Rose-kritériumok alapján a következőképpen írhatjuk le: nyugalomban tünetmentes személynél gyaloglás hatására lábszár fájdalom alakul ki, ami megállást követően pihenésre megszűnik, melynek oka a lábszári izomzat vérellátási zavara és a metabolikus igény miatt kialakuló oxigénhiány (iszkémia). Számos kérdőív létezik ennek a tünetnek az azonosítására, pl. Rose, Edinburgh, Walking Impairment Questionnaire [25-27]. A claudicatio intermittens az egyik központi eleme az alsó végtagi perifériás verőérbetegség osztályozásainak, a Fontaine és a Rutherford klasszifikációnak (következő oldal, 1. táblázat).

1. táblázat. Perifériás verőérbetegség osztályozása.

Fontaine stádium		Rutherford kategória stádium		
I.	Aszimptomatikus	0.	0.	Aszimptomatikus
II. a	Járástávolság >200 m	I.	1.	Enyhe klaudikáció
II. b	Járástávolság <200 m	I.	2.	Közepes klaudikáció
		I.	3.	Súlyos klaudikáció
III.	Nyugalmi fájdalom	II.	4.	Nyugalmi fájdalom
IV.	Iszkémiás fekély vagy gangréna	III.	5.	Kis méretű fekély/gangréna (lábujjakon)
		III.	6.	Súlyos iszkémiás fekély v. gangréna

A claudicatio intermittens-szel kapcsolatosan felmerül az a komoly probléma, hogy a betegek jelentős részének nincsen típusos fájdalma [28-31]. Atípusos végtag fájdalom, „walking through” jelenség, 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 [18,29]. A panaszt nem okozó betegséget legnehezebb korai stádiumban felderíteni, pedig gyakori jelenségről van szó. A panaszmentesség hátterében számos tényező állhat, pl. mozgásszegény életmód, tünetet nem provokálóan lassú járás, perifériás polineuropátia („silent ischaemia”), szívelégtelenség, krónikus légzési elégtelenség [32]. A tünetmentes vagy „álcázott” perifériás verőérbetegség lehetőségére a European Society of Cardiology 2017. évi irányelve külön felhívta a figyelmet [14]. Alsó végtagi fájdalmat artéria betegségen kívül számos más kórkép okozhat: pl. degeneratív vázrendszeri, ízületi betegségek, gerinccsatorna-szűkület, perifériás polineuropátia, krónikus vénás vagy nyirokrendszeri betegség. A lábszárban jelentkező típusos klaudikációs fájdalomon kívül járáskor fellépő comb vagy fartájéki fájdalom is jelezhet verőérszűkületet.

A verőérbetegségek leggyakrabban progrediáló ateroszklerózis következtében alakulnak ki, melyhez aterotrombotikus események társulhatnak. A perifériás verőérbetegség progresszív kórkép, a betegeknél rizikó besorolás, korai diagnózis és optimálisan beállított kezelés nélkül gyakran alakul ki a végtag végstádiumú állapota, a kritikus végtag iszkémia (5-10%), melynél magas a végtagvesztés aránya (kb. 30%) és az egy éven belüli halálozás [18]. Hazánkban a betegek jelentős részét ebben a kritikus végtag iszkémia stádiumban diagnosztizálják először.

A szív- és érrendszeri kórképek legfontosabb klasszikus rizikófaktorai a férfi nem, az életkor, a dohányzás, a cukorbetegség, a magasvérnyomás-betegség és a diszlipidémia. Alsó végtagi perifériás verőérbetegség szempontjából külön kiemelendő a dohányzás és a cukorbetegség rizikót növelő szerepe. Az elszívott cigaretták száma és a dohányzás időtartama korrelál a betegség kifejlődésével és progressziójával. A dohányzó betegeknek típusosan a törzs közeli nagy artériák szűkülete/elzáródása dominál. A cukorbetegség időtartama és súlyossága szintén korrelál a rosszabb kimenetellel, az amputációs rátával és a halálozással. A cukorbetegségben kialakuló médiaszklerózis az artériák falát diffúzan érinti, súlyos szűkület és elzáródás elsősorban a lábszári artériákon jellemző, továbbá a koszorúerekben diffúz háromérbetegséggel kell számolnunk [33-37].

A fenti adatokból látszik, hogy a perifériás verőérbetegség gyakran rejtett, és csak szisztematikusan elvégzett vizsgálatokkal lehet(ne) rá fényt deríteni. A tünetes és a tünetmentes perifériás verőérbetegség felmérésére általában folyamatos hullámú Doppler-ultrahang vizsgálatot és boka-kar index (BKI) meghatározást használjuk. A Get-ABI vizsgálatban 65 éves és ennél idősebb személyek 21%-ánál találtak perifériás verőérbetegséget klinikum vagy $<0,9$ boka-kar index alapján. Magas kockázatú (diabéteszes vagy 50-69 éves dohányzó vagy 70 év feletti életkorú) személyeknél alapellátásban végzett PARTNERS vizsgálatban 29%-ban találtak manifeszt perifériás verőérbetegséget vagy alacsony BKI-t [30,38]. Mind a tünetes, mind a tünetmentes perifériás verőérbetegség jelentősen növeli a szív eredetű megbetegedési és halálozási kockázatot, ezért különösen fontos volna a korai diagnosztika és a megfelelő szekunder prevenció gyógyszeres és a nem-gyógyszeres kezelés megvalósítása. Míg a kardiológiai gyakorlatban a műszeres vizsgálatok széles körben elterjedtek, természetes az alapvető vizsgálatok és a speciális strukturális - funkcionális, noninvazív - invazív vizsgálatok elvégzése, addig a perifériás érbetegségek terén sokkal nagyobb 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, járastesztekre, ill. képalkotó ultrahang vizsgálatra) nem kerül sor. A betegek egy részénél ionizáló sugárzással és kontrasztanyag használattal járó strukturális képalkotó (CTA, DSA)

vizsgálatot végeznek, melyek rendszeres követésre nem használhatók, funkcionális állapotról információt nem adnak.

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 vezethető vissza. A cukorbetegség és a perifériás verőérbetegség közötti összefüggést számos vizsgálat leírta [39,40].

A cukorbetegség az ateroszklerózis egyik legjelentősebb rizikófaktora, és jellegzetes ér eltérések is tulajdoníthatók a cukorbetegségnek, ún. Mönckeberg-féle médiaszklerózis (az érfal középső részének megkeményedése), többszörös szűkület vagy elzáródás a disztális érpályákon, ágszegény érrendszer, kollaterális keringés hiánya. A cukorbetegség azonban nemcsak az anyagcsere és az érpályák betegsége, hanem minden szervrendszert érint, az alsó végtagokon polineuropátiával, bőrtünetekkel, csont és ízületi eltérésekkel, a diabéteszes láb szindróma minden elemével számolnunk kell. A cukorbetegség különösen hajlamosít sebek kialakulására az alsó végtagokon, melyek lehetnek polineuropátiás, iszkémiás vagy kevert etiológiájúak. A sebek sokszor fájdalommentesek, könnyen elfertőződnek, előbb lokális, 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 végtag veszélyeztetettségének megítélése céljából az ESC 2017. évi irányelve előtérbe helyezte a néhány évvel korábban publikált WIFI klasszifikációt,

amellyel a seb (**w**ound), a végtag **i**szkémia és láb fertőzés (**f**oot **i**nfection) alapján az amputáció egy éves kockázatát becsüli meg [14,41]. E klasszifikáció kihangsúlyozza a láb iszkémiájának felmérését (2. táblázat).

2. táblázat. WIFI klasszifikáció: Amputáció veszélye 1 év alatt (W: wound – seb, FI: foot infection – láb fertőzés, tcpO₂: transzkután parciális szöveti oxigéntenzió, NA: nagyon alacsony, A: alacsony, K: közepes, M: magas) [14,41].

	Pontszám	Leírás
Wound (seb)	0	Nincs seb, iszkémiás nyugalmi fájdalom
	1	Kis, sekély seb a lábszáron vagy a lábfejen gangréna nélkül
	2	Mély fekély (csont, ízület, ín érintett) ± lábujj gangréna
	3	Kiterjedt mély fekély, mély sarok fekély ± calcaneus érintettség ± kiterjedt gangréna
Iszkémia		Boka-kar index Boka vérnyomás (Hgmm) Lábujj vérnyomás vagy tcpO ₂ (Hgmm)
	0	≥ 0,80 ≥ 100 ≥ 60
	1	0,60 - 0,79 70 - 100 40 - 59
	2	0,41 - 0,59 50 - 70 30 - 39
3	< 0,40 < 50 < 30	
Foot Infection (láb fertőzés)	0	Nincs fertőzés
	1	Lokális fertőzés, subcutis érintett
	2	Lokális fertőzés mélybe terjedéssel
	3	Szisztémás fertőzés

	Iszkémia 0				Iszkémia 1				Iszkémia 2				Iszkémia 3			
W0	NA	NA	A	K	NA	A	K	M	A	A	K	K	A	K	K	M
W1	NA	NA	A	K	NA	A	K	M	A	K	M	M	K	K	M	M
W2	A	A	K	M	K	K	M	M	K	M	M	M	M	M	M	M
W3	K	K	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
	FI0	FI1	FI2	FI3	FI0	FI1	FI2	FI3	FI0	FI1	FI2	FI3	FI0	FI1	FI2	FI3

A perifériás verőérbetegség 2-4-szer gyakrabban fordul elő diabéteszes betegekben, egy százalékponttal magasabb hemoglobin A1c perifériás verőérbetegségre >25%-kal nagyobb rizikót jelent, az érbetegség 10 évvel korábban jelenik meg összehasonlítva a nem diabéteszes populációval, és az amputáció 5-ször gyakoribb, a mortalitás 3-szor nagyobb, mint nem diabéteszeseknél [18,42,43]. Általában mindkét alsó végtag érintett, a betegség gyorsabban progrediál, mint nem diabéteszes betegekénél, jellemző a multisegmentális érintettség, a súlyos szűkületek és elzáródások lábszári

elhelyezkedése, melynek következménye, hogy műtét többnyire nem kivitelezhető, és az endovaszkuláris intervenciók is nehezebben végezhetőek el. A diabéteszes érbántalom gyakorisága, ám sokszor tünetmentes jellege miatt szisztematikus szűrés volna szükséges [18,29,44]. 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 megbízhatatlanabb diabéteszes betegekben a lábszár artériák falának megkeményedése miatt. A kemény falú ereket a levegővel felfújott 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 [14,16]. 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 analízist, 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. A klasszikus rizikófaktorok, dohányzás, diszlipidémia, cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség, elhízás, mozgásszegény életmód, pozitív családi anamnézis szisztémás hatásúak, az ateroszklerotikus léziók az érrendszeren belül mégsem véletlenszerűen alakulnak ki, hanem gyakrabban helyezkednek el elágazásoknál és kanyarulatokban. Kialakulásukat helyi hemodinamikai és hemoreológiai tényezők befolyásolják [45].

A módosítható klasszikus rizikófaktorok javítása jelentősen tudja mérsékelni a kardiovaszkuláris események előfordulását, de nem minden esemény előzhető meg ily módon. Epidemiológiai vizsgálatok felvetették a hemoreológiai tényezők rizikófaktor szerepét. A Framingham Study, a Puerto Rico Heart Health Program és a Honolulu Heart Program a magasabb hematokritot kardiovaszkuláris rizikófaktorokként találtak [46,47]. A Framingham Study és a Northwick Park Study a magas fibrinogén koncentrációról

igazolta ugyanezt, a Monica Project pedig a viszkozitásról [48]. Az Edinburgh Artery Study és a Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies több hemoreológiai tényező kardiovaszkuláris rizikót fokozó szerepét megerősítette [49-51]. A Physicians' Health Study-ban a magas fibrinogén koncentráció a bekövetkező szívinfarktus független prediktorának bizonyult az öt éves követési időszakban [52]. Az Edinburgh Artery Study-ban a plazma viszkozitás, a teljes vér viszkozitás és a fibrinogén szint pozitívan korrelált a karotisz intima-média vastagsággal, a hagyományos rizikófaktorokkal való korrekció után a teljes vér viszkozitás és a fibrinogén független tényező maradt. Ez arra utalt, hogy a hemoreológiai faktorok nemcsak a kardiovaszkuláris kórképek rizikófaktorai, hanem az ateroszklerózis korai stádiumával is összefüggenek [53].

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 [54-56]. 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 [8].

2.3.1. 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 (anémia) esetén a vér oxigénkötő kapacitása csökken; a hematokrit növekedése esetén az oxigénkötő kapacitás lineárisan, a viszkozitás exponenciálisan nő [8]. A hematokrit és teljes vér viszkozitás (Htk/TVV) arányának optimális értéke egészséges állapotban és betegségek esetén, pl. Raynaud-jelenségben eltérő [57]. Epidemiológiai vizsgálatok szerint a magas hematokrit magasabb morbiditással és mortalitással járhat együtt [46,47].

2.3.2. 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 [8]. A plazma fibrinogén azon túl, hogy a plazma viszkozitás egyik meghatározó tényezője, szerepet játszik a trombocita aggregációban és a vörösvérsejt aggregációban. Szintje krónikusan

(pl. dohányzás hatására) vagy akutan (pl. akut fázis reakció részeként) megemelkedik, ami növeli a plazma viszkozitást is. A plazma fibrinogén és a plazma viszkozitás az érbetegségek rizikófaktora, magasabb értékük összefüggést mutat az érbetegség súlyosságával. Makroglobulinok magas koncentrációja (különösen IgM típusú paraproteineké) jelentősen megemeli a plazma viszkozitást, melyet korábban gyulladásoos betegségek, autoimmun és hematológiai kórképek aktivitásának laboratóriumi nyomon követésére javasoltak [52,53].

A plazma viszkozitást elsősorban cső típusú viszkoziméterben lehet megmérni. Ez lehet ejtőgolyós viszkoziméter vagy kapilláris viszkoziméter. A rotációs (kúp-lap vagy koaxiális henger kialakítású) viszkoziméterek inkább a nagyobb viszkozitású folyadékok és a nyírási sebességgrádiens beállítási lehetősége miatt a nem newtoni folyadékok mérésére szolgálnak, de kellően érzékeny műszer (pl. vékony torziós szál) esetén plazma viszkozitás mérésre is használhatók [8].

2.3.3. Vörösvérsejt aggregáció

A vörösvérsejtek alacsony nyírási sebességgrádiens mellett reverzibilisen összekapcsolódnak, aggregálódnak. Normális körülmények között pénztekercshez 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 [58]. 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 sebességgradiensnél befolyásolja (pl. posztkapilláris venulákban). Mértéke fokozódhat érbetegségekben, szepszisben, autoimmun betegségekben, malignus kórképekben [58,59].

A vörösvérsejt aggregáció mértékét alacsony nyírási sebességgradiensű viszkozimetriával, vörösvérsejt süllyedéssel, ultrahang vizsgálattal vagy speciális vörösvérsejt aggregométerrel lehet megbecsülni. Leggyakrabban fény transzmisszió vagy visszaverődésen alapuló aggregométert használnak: vörösvérsejt aggregátumok képződése miatt köztük több fény jut át, a fény intenzitás változása az idő függvényében ábrázolható [59].

2.3.4. Vörösvérsejt deformabilitás

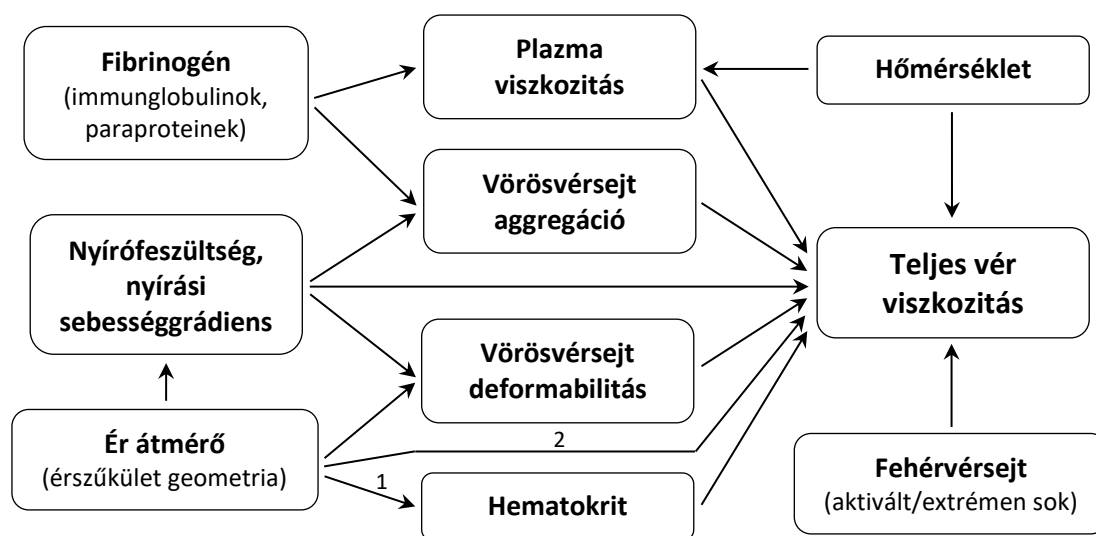
A vörösvérsejtek normális, bikonkáv keresztmetszetű alakja nemcsak az oxigén felvétel/leadásban és szállításban alapvető felszín-térfogat arányt teszi optimálissá, hanem lehetővé teszi a sejtek deformációját nyíróerők hatására. A vörösvérsejtek deformációja alapvető az átmérőjüknél kisebb kapillárisokon 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 [60-63].

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 lézerfény diffrakciós mintázatát megváltoztatja. Ebből a mintázatból számítható ki az elongációs index [64].

2.3.5. 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 (1. ábra). 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. Érdekes, hogy a 90-95% hematokritú vér még folyékony, míg az ilyen koncentrációjú vízzel elegyített cementet betonnak hívjuk [8].



1. ábra. Teljes vér viszkozitást befolyásoló hemoreológiai tényezők sematikus összefoglalása. ¹Fåhræus-effektus, ²Fåhræus-Lindqvist-effektus.

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 gyulladásos, hanem hemoreológiai kaszkádot 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 [62].

A teljes vér viszkozitást olyan viszkoziméterben lehetne optimálisan megbecsülni, amiben a nyírási sebességgrádiens széles határok között változtatható, a hőmérséklet pontosan beállítható (ez minden viszkozimetriánál alapvető), és a mérés szempontjából kedvezőtlen fizikai és biológiai jelenségek (pl. felületi feszültség, ülepedés) hatása minimalizálható. A rotációs viszkoziméterek biztosítják jobban ezeket a feltételeket, de egyes kapilláris viszkoziméterek is közepes nyírási sebességgrádiens tartományban jól reprodukálható eredményeket adnak [8,64].

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 ateroszklerózis lassú, folyamatos progressziója vagy instabil plakk hirtelen ruptúráját követő aterotrombotikus folyamat pedig klinikai eseményhez vezethet. Az endotél sejtek összefüggő áramlási felszín alkotnak a keringésben: az endotéliumra úgy is tekinthetünk, mint az egyik legnagyobb szervünkre. 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, adhézis molekulákat, növekedési faktorokat, vazodilatátor (nitrogén-monoxid, prosztaciklin, prosztaglandin E₂, bradikinin, adenzin) és vazokonstriktor (endotelin, tromboxán A₂, angiotenzin II, prosztaglandin H₂) anyagokat, valamint a véralvadásban 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 adhézis molekulák a gyulladásosejtek adhézíójáért 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 instabilizálásban és trombózis képződésben nyilvánulhat meg [65-69].

A kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában az érfali endotélium szerepe az elmúlt évtizedekben nyilvánvalóvá vált. Endotél funkciózavar, aktiváció, érfali gyulladásos folyamat zajlása előrevetítheti aterotrombotikus esemény fellépését. Ezért az endotélium működési zavarát hasznos volna kimutatni az endotél sejtekre specifikus, a keringő vörsejtek és az endotélium közötti kapcsolatban szerepet játszó, stabil, keringő (azaz vérből kimutatható) anyagból. Ezeknek a kritériumoknak a von Willebrand-faktor megfelelhet [70].

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, gyulladásos folyamatokban, érbetegségekben játszott szerepéről egyre több ismerettel rendelkezünk [71,72]. 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 változatos méretű, köztük igen nagy multimerek az endotél sejtek Weibel-Palade-testjeiben tárolódnak, trombociták pedig az alfa-granulumokban tárolják a megakariocita eredetű vWf-t. Az endotéliumból származó, plazmában keringő von Willebrand-faktor szénhidrát összetétele jelentősen különbözik a trombocitákban található molekulákétól, a kétféle eredetű vWf alapvetően nem keveredik. A legnagyobb méretű vWf multimerek az endotélium Weibel-Palade-testjeiben, a szubendoteliális mátrixban és a trombociták alfa-granulumaiban található. A Weibel-Palade-testek a vWf multimereken kívül csak vWf propeptidet tartalmaznak, membránjukban pedig P-szelektin és CD63 található: a sejtfelszínre kerülő P-szelektinnek alapvető szerepe van neutrofilok, monociták és trombociták mozgásában („rolling”-ban) az aktivált endotélium felszínén. A vWf multimerek képesek az érfal extracelluláris mátrixához és a trombocita receptorokhoz egyaránt kötődni, ami a trombocita adhézió alapvető eleme. Egy endotél eredetű metalloproteináz enzim (ADAMTS13, A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs) gátolja meg az ultranagy méretű vWf multimerek túlzott akkumulációját. Ennek az

enzimnek a működészavara áll olyan hiperkoaguabilis állapot háttérében, mint a trombotikus trombocitopénias purpura [72,73].

A von Willebrand-faktornak számos funkciója ismert. A VIII. faktorra nem kovalens kötésű komplexet képez a D[']/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 nyírófeszültség 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 nyírófeszültség 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 [71]. A von Willebrand-faktorra gondolhatunk úgy, mint a vulnerábilis plakk és a vulnerábilis 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 [72,73]. Szintje megemelkedik endotél sejtek sérülése esetén, adrenerg hatásra, akut fázis reakcióban, terheléskor, pajzsmirigy-túlműködésben, májcirrózisban és terhességben. Alacsonyabb szint észlelhető pajzsmirigy-alulműködésben, szisztémás lupusz eritematózusban, von Willebrand-betegségben [66,71,73-75]. A vWf normális tartományaként a szakirodalomban 0,40-1,55 NE/ml található [76]. 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 [70,77].

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. A 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 spazmus 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 [78,79].

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 [80].

A primér Raynaud-jelenség kialakulása alapbetegséghez nem köthető, bár ennek kimondása nehéz, hiszen ismert, hogy a Raynaud-jelenség évekkkel, esetleg évtizedekkel megelőzheti a háttérbetegség (pl. autoimmun kórkép) teljes manifesztációját. A szekunder Raynaud-jelenség hátterében sokféle tényező és betegség állhat, melyekről a teljesség igénye nélkül a 3. táblázat tájékoztat [78-80].

3. táblázat. Raynaud-jelenség háttere.

Érbetegségek	Ateroszklerotikus verőérszűkület Buerger-kór Perifériás embolizáció
Autoimmun betegségek	Szisztémás szklerózis Sjögren-szindróma Szisztémás lupusz eritematózus Vaszkulitisz
Endokrin betegségek	Hipotireózis Feokromocitóma
Infekciók	Mycoplasma pneumoniae Chlamydia pneumoniae Epstein-Barr-vírus Hepatitisz C vírus Szepszis
Hematológiai betegségek	Krioproteinémiák Hidegagglutininek Paraproteinémiák Mieloproliferatív betegségek
Mechanikai ártalmak	Vibrációs ártalom
Neurokompressziós kórképek	Mellkaskimeneti szindróma Csukló alagút szindróma Porckorongsérv
Gyógyszerek, vegyszerek	Béta-blokkolók Szimpatomimetikumok Hormonális fogamzásgátlók Kemoterápiás szerek Gombamérgezés Ergot alkaloidok Nehézfémmergezés
Más betegségek	Pulmonális artériás hipertónia Malignus betegségek Sclerosis multiplex

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. Ezért is vetette el az irányelv a megbélyegző jellegű kór/betegség elnevezés használatát, a páciensek megnyugtatása alapvető. Tekintettel kell lennünk azonban arra is, hogy a Raynaud-jelenség háttérében akár súlyos, életveszélyes betegség is állhat, ezért a páciensek körültekintő kivizsgálása indokolt [80,81].

Bár a jelenséget már több, mint 150 éve leírták, 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 [78,82]. 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 (vö. a sztázis hemoreológiai tényezőkkel megmagyarázható). Ezt a helyzetet tovább ronthatja a kapillárisok sejtektől való eltömődése [11,78,83].

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, bár Ziegler és munkatársai 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 [84-90].

A Raynaud-jelenség legfontosabb provokáló tényezője a hideg hatás. Ez általában a többi ember számára még nem kellemetlenül alacsony hőmérsékletet jelent, ami a Raynaud-jelenséget mutató betegnél a bőr kellemetlen elszíneződését, többnyire a kezek és/vagy a lábak zsibbadását, fájdalmát okozza. Nyáron légkondicionáló, egyes betegeknél akár egy ventilátor is provokálhatja a panaszokat, hideg vizes kézmosás, hűtőszekrénybe nyúlás, kapaszkodás a hideg tömegközlekedési eszközökön pedig teljesen szokásos provokáló helyzetek. Logikus azt feltételeznünk, ha a keringésben hidegben reagáló fehérjék vannak, ezek a Raynaud-jelenség közvetlen okozói lehetnek.

2.5.1. 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 testrészeken), súlyos esetben normális testhőmérsékleten is, ami a vörösvérsejtek agglutinációjához és komplement kötés révén intravaszkuláris hemolíziséhez vezethet. A leggyakoribb ok valamilyen, akár banális, akár súlyosabb fertőzés (pl. *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-vírus), de hematológiai vagy autoimmun betegség is okozhatja. Legsúlyosabb, ám ritka formája a hidegagglutinin-betegség, ami hemolitikus anémiához vezet. A hidegagglutininek jelenléte a vérben alacsony titerben sokkal gyakoribb az általános leírások szerint, mint az előbb említett súlyos betegség, és sokszor nem is okoz tüneteket, gyakran átmeneti jelenségről van szó. Persze joggal feltételezzük, hogy a hidegnek kitett végtagokon kialakuló Raynaud-jelenség háttérében akár hidegagglutininek állhatnak. Pontos statisztikával nem rendelkezünk, mert ez irányú rutinszerű szűrést nem végeznek [91].

2.5.2. Krioglobulinok

A krioglobulinok a keringésben megjelenő, immunglobulin 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 gyulladáshoz vezető reakció fejlődhetnek ki. Krioglobulinémia háttérben sokféle betegség állhat: (korábbi) fertőzések (pl. Lyme-kór, mononucleosis infectiosa, hepatitisz C vírus, humán immundeficiencia vírus), vaszkulitiszek (pl. Wegener-granulomatózis), autoimmun betegségek (pl. szisztémás lupusz eritematosus, reumatoid arthritisz, Sjögren-szindróma), limfoproliferatív betegségek (pl. myeloma multiplex, limfómák, limfoid leukémia) [92]. A krioglobulin pozitivitás gyakoriságát a hideg agglutininéhez hasonlóan nehéz volna megbecsülni, mert a kvalitatív és a kvantitatív meghatározás kevés egészségügyi szolgáltató részére érhető el.

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 esetenél – 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 egészíti 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, sztatin alapú kezelés, trombocita aggregáció gátlás, megfelelő indikációval kis dózisú rivaroxaban, vérnyomás beállítás, cukorbetegéknél a szénhidrát anyagcsere kontrollja. Kritikus végtag iszkémiában a revaszkularizációnak végtagmentő szerepe van. A szekunder prevenciók eljárások egy részének – dohányzásmentességnek, rendszeres mozgásnak, sztatin és ACE gátló kezelésnek – is van tüneti hatása közép-, hosszú távon [14,16].

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 szeretnénk segíteni, az amputációt elkerülni, a beteg panaszát mérsékelni. Raynaud-jelenségben szekunder prevenciósz gyógyszeres kezelésről 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 [18,19,93,94]. Az érbetegségek kezelésére számos „vazoaktív”-nak, „értágító”-nak vagy „keringésjavító”-nak tartott gyógyszer terjedt el, többségük már évtizedek óta elérhető, használatuk részben megelőzte a prevenciósz gyógyszerekét. 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 prostanoid származékok, a prosztaglandin E₁ és a prosztaglandin I₂ (prosztaciklin). E szerek közül a parenterálisan adagolható készítményekkel foglalkozom dolgozatomban.

Iloproszta 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; másik alkalmazási területe a pulmonális artériás hipertónia. Érbetegségek kezelésére intravénás formában alkalmazható [95,96].

Alprostadil egy másik prosztanoid, prosztaglandin 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, tüdőn 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 intravénás adagolással [95,97].

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 [95,98-101].

A szulodexid glükózaminoglikánok keveréke, 80% heparán-szulfát, 20% dermatán-szulfát. Gátolja az aktivált X. faktort és a trombint, 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 [95,102,103].

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 verőérbetegeknél a járástávolságot a pentoxifillinhez és a cilosztazolhoz hasonló mértékben javította, hatásában hemoreológiai tényezőknek tulajdonítottak szerepet [95,104-107].

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 [93]. 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 [46-52,83].

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 szereknek előnyös hemoreológiai tulajdonságokat is tulajdonítanak. Ezen alapulva kutatásunk céljául tűztük ki, hogy a vizsgálat idején parenterális formában elérhető szerek, az alprosztil, 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 cukorbetegéknél, 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 járateszt 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 járatesztet 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 járatesztet 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

4.1.1. von Willebrand faktor aktivitás mérése

A vWf aktivitás meghatározására kvantitatív direkt enzim immunoassay-t használtunk ELISA kittel (Shield Diagnostics Ltd, Egyesült Királyság) [108]. 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-benzidín 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 („4th International Standard for Factor VIII and von Willebrand factor in Plasma” szerinti dózis-hatás görbe, 97/586, National Institute for Biological Standards and Control, Egyesült Királyság), a minták vWf aktivitását ennek segítségével határoztuk meg.

4.1.2. Hidegagglutininek 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 reszuszpendálták. A tesztcsöveket először 2 órán át +4°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.

4.1.3. 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.

4.2.1. Hematokrit

Hematokritot (Htk) hagyományos kapilláris módszerrel határoztuk meg. Antikoagulált vért kapillárisba juttattuk, és mikrohematokrit centrifugával (Haemofuge, Heraeus Instr.,

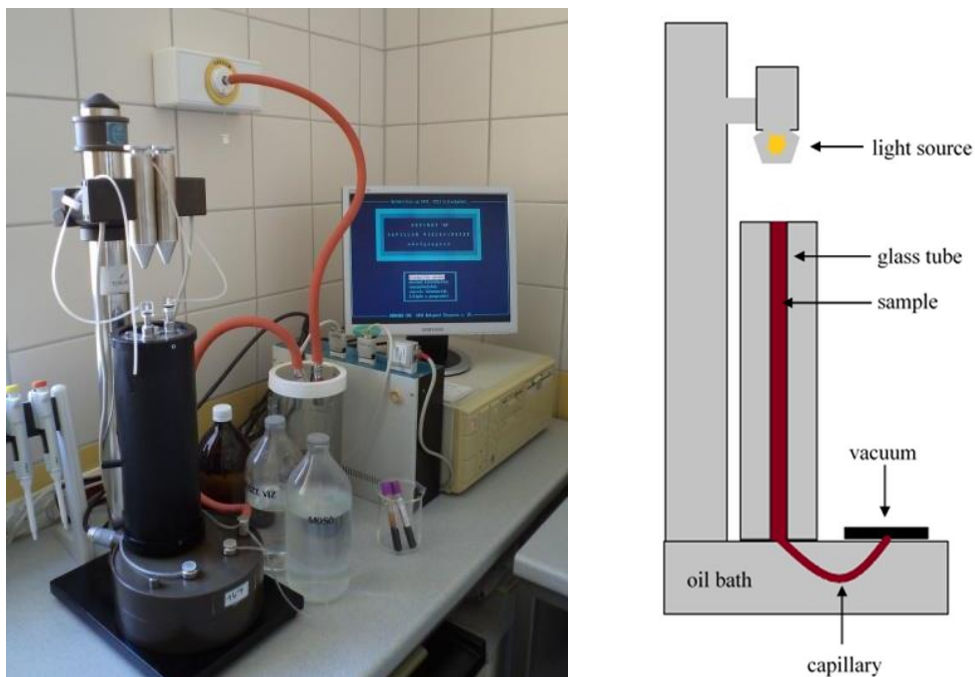
Németország) 12.000 rpm-en 3 percig centrifugáltuk szobahőmérsékleten ($22\pm 1^\circ\text{C}$). A vörösvérsejtes frakció arányát hematokrit leolvasó lemezzel határoztuk meg.

4.2.2. *Plazma fibrinogén*

4,5 ml vérmintát trinátrium-citrát tartalmú Vacutainer csőbe vettünk le (0,129 M, 1:10 higítás). A plazma fibrinogén koncentráció mérése Clauss-módszer alapján készült a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében [109].

4.2.3. *Plazma viszkozitás, teljes vér viszkozitás*

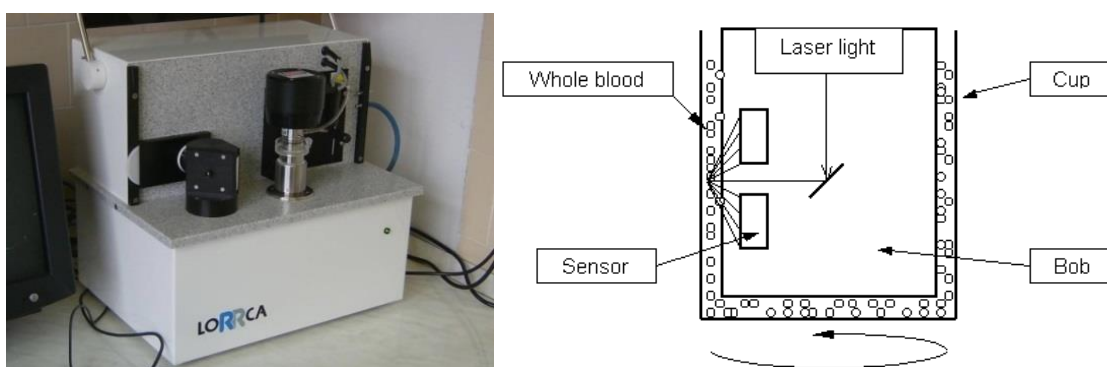
A plazma viszkozitás (PV) és a teljes vér viszkozitás (TVV) méréséhez Hevimet 40 kapilláris viszkozimétert használtunk (Hemorex Kkt., Budapest) klinikánk Hemoreológiai Kutatólaboratóriumában (2. ábra). A plazmát 10 perces centrifugálással (2500 g) választottuk el a sejtes alkotórészekről (Labofuge 400 R, Heraeus Instr., Németország). 620 μl mintát (plazmát ill. teljes vért) fecskendeztünk a viszkoziméter csövébe, 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 $10 - 240 \text{ s}^{-1}$ sebességgrádiens tartományban adja meg. A látszólagos teljes vér viszkozitást e tartomány középső részére eső 90 s^{-1} sebességgrádiensre interpolált értéként adtuk meg. A hematokritból és teljes vér viszkozitásból Htk/TVV arányt számoltunk, ami a vér oxigénszállító tulajdonságára utal [110,111].



2. ábra. Hevimet 40 kapillaris viszkoziméter (balra), a mérő oszlop sematikus ábrája (jobbra, Tóth A. engedélyével).

4.2.4. Vörösvérsejt aggregáció

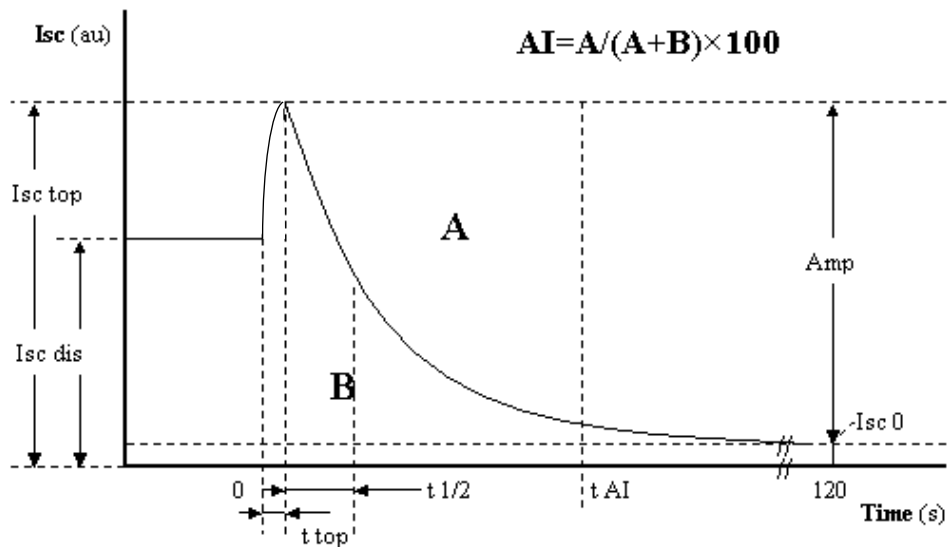
A vörösvérsejt (VVS) aggregációt LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer; R&R Mechatronics, Hoorn, Hollandia) aggregométerrel mértük [110]. A készülék detektálja a vörösvérsejtekről visszaverődő szórt lézer fényt a koaxiális henger elrendezésű rendszerben (3. ábra).



3. ábra. LORCA aggregométer és ektacitométer (balra), az aggregométer koaxiális rendszerének sematikus ábrája (jobbra).

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 (4. 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 nyírési sebességgrádiens (γ , ez az a legkisebb, ún. küszöb nyírési sebességgrádiens, ami a vörösvérsejtek teljes dezaggregációjához szükséges). Az utóbbi értéket a műszer a minta többszöri, különböző nyírési sebességgrádienseken való mérésével tudja meghatározni. A méréseket 37°C -on végeztük [112].



4. ábra. Szillektogram (aggregogram) - LORCA készülékben detektált fényintenzitás (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.

4.2.5. Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejt deformabilitás meghatározása LORCA ektacitométerrel történt. 20 µl 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 átbocsátott lézer nyalábot a sejtek alakváltozásuk függvényében eltérítik, ami a hengereken kívül elhelyezkedő ernyőn jellegzetes diffrakciós mintázatot hoz létre [112]. A VVS deformabilitás mérése során az elongációs indexet (EI) a lézer diffrakciós ellipszoid minta két átmérőjéből 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 ($SS_{1/2}$) [113].

4.3. Műszeres angiológiai diagnosztika

4.3.1. 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 [14,16,42]. Az áramlást 8 MHz frekvencián működő ultrahang fejjel (MultiDoppy, Medica, 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 [114]. 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%) [114-116].

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 középsúlyos, $\leq 0,40$ 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 [114,117-123]. 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 [114,124]. 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 [124,125]. A klaudikáló betegek 30%-ának normális a boka-kar indexe nyugalomban [126]. Egyes tanulmányok szerint a BKI érzékenysége növelhető, ha a nyugalmi vizsgálatot járószalagos terhelés után megismételjük [14,114]. Egészséges személy boka-kar indexe érdemben nem csökken

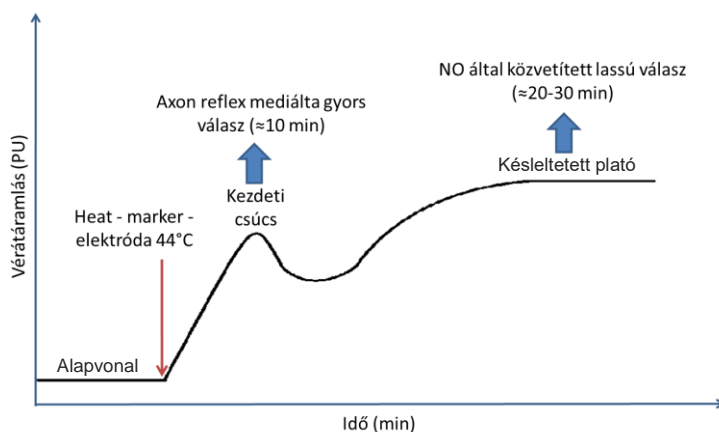
terhelést követően. A terhelés utáni mérés hibalehetősége, hogy a boka vérnyomás perceken belül visszatérhet a terhelés előtti szintre. Mindenesetre, ha terhelést követően a boka-kar index kóros eltérést mutat, ez diagnosztikus lehet perifériás verőérbetegségre, illetve vizsgálatok szerint ilyen betegeknel a mortalitás magasabb [114,127]. Az abszolút boka nyomás >30 Hgmm csökkenése vagy a BKI $>20\%$ csökkenése diagnosztikus értékű lehet perifériás verőérbetegségre [114]. A nemzetközi irányelvek javasolják a terhelés utáni boka-kar index meghatározást, ha a nyugalmi BKI $>0,9$, és perifériás verőérbetegség gyanúja fennáll [14].

4.3.2. 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 lézer Doppler áramlás mérés segítségével többféle vizsgálat végezhető nyugalomban és provokációs tesztekkel összekötve. Megvizsgálható a bőr perfúziója, a mikrocirkuláció, a lábujjak és a kezujjak vérnyomása. Mikrocirkulációs provokációs teszt a hőterhelés, a hideg teszt, a veno-arterialis válasz, a posztokklúzív reaktív hiperémia teszt [128]. A bőr perfúziójának nyugalmi, saját hőmérsékleten való mérését követően a mérőfej hőmérséklete magasabbra állítható, a maximális vazodilatáció eléréséhez 44°C-ra. A hő provokáció hatására a mérőfej alatti kapillárisok kitágulnak, ami a flux perfúziós egységben megjelenő növekedését eredményezi. Hő hatására az áramlás növekedése két fázisban következik be: a kezdeti, gyors perfúzió emelkedés axon reflex következménye

(gyors válasz, kb. 10 perc), ami egy kezdeti csúcsot eredményez, melyet lassú növekedés és plató kialakulása követ, amit nitrogén-monoxid mediál (lassú válasz, kb. 20 perc) (5. ábra). A hő provokációra kialakuló százalékos perfúzió változás az alap perfúzióhoz képest utalhat a kapilláris keringés rezerv kapacitására, indirekt módon az endotélium diszfunkciójára. A perfúzió növekedésének elmaradása, az áramlási rezerv hiánya utalhat például seb gyógyulási hajlamának hiányára.



5. ábra. 44°C hőmérséklet hatása a véráramlásra lézer Doppler-vizsgálat alapján; PU, perfúziós egység, NO, nitrogén-monoxid.

A mérés előtt az eszközt a gyártó előírásai szerint kalibrálni kell. A mérőfejet a bőrhöz a gyártó által forgalmazott kétoldalú ragasztó gyűrűvel rögzítettük. A mérőfejet szőrmentes bőrfelületre kell ragasztani 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 értékű LDF mérés korlátai: 1. nem lehetséges a flux helyett abszolút szöveti perfúziót megadni (pl. milliliter vér/perc/1 gramm szövet); 2. perfúziós egység térbeli és időbeli variabilitást mutat, melynek oka lehet a mikrocirkuláció heterogén eloszlása és változása számos tényező (pl. szimpatikus, paraszimpatikus aktivitás, gyógyszerhatás) miatt; 3. mozgási műtermék befolyásolhatja a mérést (pl. mérőfej nem megfelelő rögzítése, akaratlan izommozgás), de a mozgási műtermék elkülöníthető a perfúziós változásoktól; 4. flux jel mutatása véráramlás hiányában (biológiailag nincs áramlás általában <10 PU esetén), ennek oka lehet sejtek Brown-mozgása, részecskék hőmozgása, vazomóció, elektromos zaj. A vazomóció a kapilláris tónus finom, szabályos oszcillációja a simaizmok ritmikus összehúzódása és

ellazulása következtében, szerepe az áramlási ellenállás csökkentésében van [128,129]. A vazomóció összefüggést mutat az endotél funkcióval: patológiás körülmények között a vazomóció megváltozhat, diabéteszben a ritmusos oszcilláció csökken, magas vérnyomásban nő.

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 a készülék kb. 20 Hgmm-rel a szisztolés vérnyomás fölé pumpálja, és a levegőt 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 [120]. Ezen túlmenően a lézer Doppler áramlás mérés alacsony perfúziójú állapotokban is használható (pl. súlyos végtag iszkémia vagy „blue toe” szindróma esetén) [130].

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 járáseszt 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, sebek rossz gyógyhajlamáról. Míg a boka-kar index nagyérbetegségre utalhat, a lábujj-kar index kisérbetegség érzékeny markere lehet [19,120,131-136].

4.3.3. *Transzkután parciális szöveti oxigéntenzio mérés*

A transzkután parciális oxigéntenzio (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 bőrlebeny 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 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ hőmérséklete esetén, ami vazokonstriktiót okozna. Ennek kiküszöbölése, a felszíni erek maximális vazodilatációja és az oxigén diffúzió optimalizálása céljából a szenzor 44°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). A méréseket konszenzus

irányelv alapján végeztük, vizsgálatunkban a $\text{tcpO}_2 < 40 \text{ Hgmm-t}$ tekintettük az alsó végtagi verőérbetegség küszöbértékének [137-141].

A végtag alacsony parciális szöveti oxigén tenzióját okozhatja perifériás nagy verőér szűkülete, rossz mikrocirkuláció, oxigén diffúzió akadályozottsága, fokozott oxigén felhasználás, légzési és keringési elégtelenség, a levegő alacsony oxigén tartalma (pl. nagy tengerszint feletti magasságban). Kérdéses esetben a mellkasi referencia elektróda és oxigén szaturáció mérés segíthet eldönti, hogy végtag iszkémiával vagy generalizált hipoxiával állunk szemben. A nyugalmi mérést ki lehet egészíteni funkcionális tesztekkel, ami a vizsgálat érzékenységét növelheti: alsó végtag emelése és lógatása, hiperbárikus oxigén belélegzése, terheléses vizsgálat [18,120,132,137,138].

Vizsgálatainkban a gyártó előírása szerint kalibrált Clark-elektrodát (Tina TCM 4000 oximéter, Radiometer, Dánia) az elülső mellkasfal második bordaközébe, mint referencia elektródát pozicionáltuk, míg egy másik elektródát az index lábhátra, az I. és II. lábujjhoz minél közelebb helyeztük el (6. ábra). Index lábnak azt a végtagot tekintettük, amelyre a résztvevő panaszt jelzett, vagy rosszabb boka feletti abszolút vérnyomás volt detektálható. Az elektródákat fixációs gyűrűkkel, bennük két csepp kontakt folyadékkal rögzítettük szőrmentes bőrfelületen kerülve a láthatóan nagyobb méretű felszíni ereket. A fixációs gyűrűk és a kontakt folyadék a gyártótól származtak. Az egyensúlyi állapot eléréséhez a résztvevők hanyatt fekvő pozícióban, nyugalomban helyezkedtek el 15 percig, az elektródák 44°C -ra melegítették fel az alattuk lévő bőrterületet a külső hőmérséklet okozta vazokonstrikció kiküszöbölése (maximális helyi vazodilatáció elérése) érdekében.



6. ábra. Kétcsatornás transzkután szöveti oxigéntenzió mérő készülék (balra), lézer Doppler mérőfej és lábujj mandzsetta a jobb I. lábujjon, tcpO_2 mérő elektróda a lábháton.

4.3.4. 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 pedig alapvető volna a 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 [39,44,142].

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).

4.3.5. Járásteszt járószalagon

A vizsgálat során a résztvevők a nyugalmi mérések 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 [18,19,126]. 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.

4.3.6. Hatperces járásteszt

Hatperces járásteszt során a vizsgált személy a saját maximális sebességével gyalogolt 30 méter hosszú folyosón: megmértük a hat perc alatt megtett maximális járástávolságot és a beteg jelzése alapján a fájdalommentes járástávolságot [143].

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 panaszaik 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 antidiabetikummal 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 antecubitalis 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 Kutatásetikai Bizottsága engedélyével és az OTKA F030770 ifjúsági pályázat segítségével folytattuk le 2000-2002-ben.

5.2. Raynaud-jelenség és vulnerábilis 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, akiknél érsebész teendőt nem talált, és angiológiai vizsgálatra irányította őket. 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 [144], 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 Kutatásetikai Bizottsága (engedély szám: 4428) és Adatvédelmi Osztálya engedélyezte.

5.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben

19 egészséges, nem dohányzó, önkéntes férfi (átlagéletkor $27,2 \pm 4,3$ év) vérért használtuk vizsgálatunkban. A vérmintákat 12 órás éhezést követően könyökvénából vettük le EDTA tartalmú Vacutainer csövekbe. A következő intravénásan használható gyógyszerek hatásait vizsgáltuk meg: iloproszt, alprostadil, pentoxifillin, szulodexid, pentozán-poliszulfát. A gyógyszereket terápiás szérumban 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 (4. táblázat).

4. 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 (túráztak). A vizsgálatot egyetemünk Regionális Kutatásetikai 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 csőbe. 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 oxigéntenzio mérését 15 perc akklimatizáció után végeztük el. Az elektródákat fertőtlenített, szőrtelen(ített) bőrfelületre ragasztottuk öntapadós

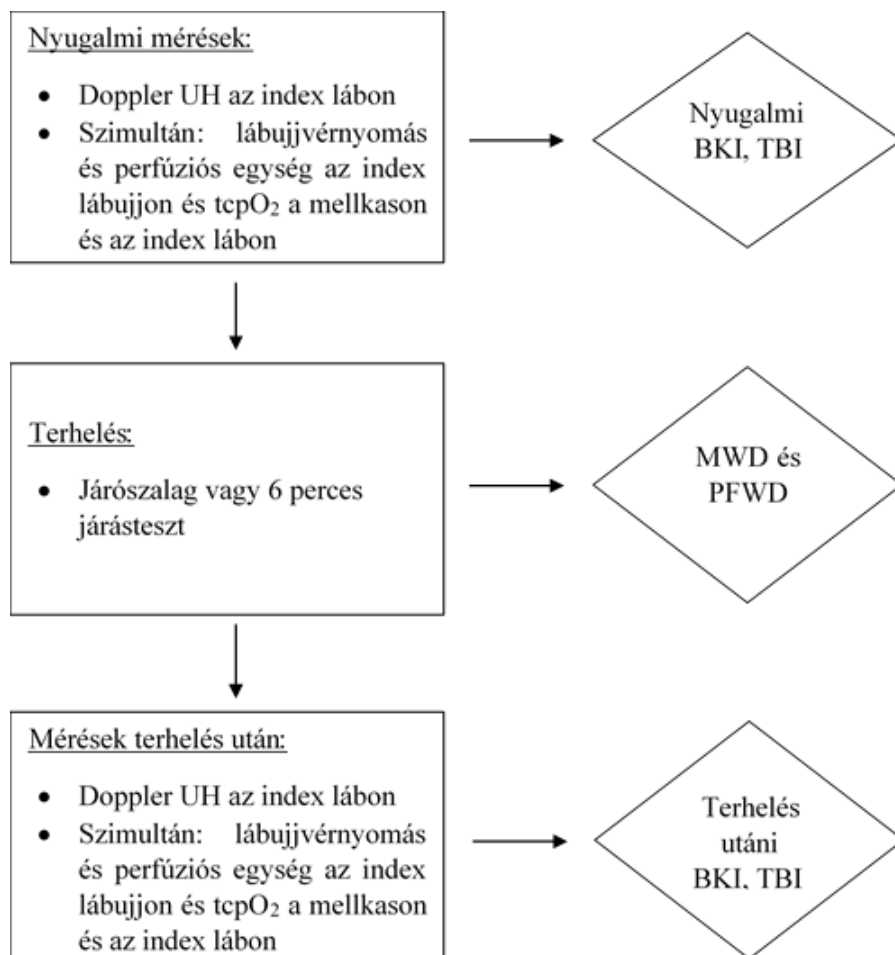
fixációs gyűrűk segítségével. A referencia méréshez az elektróda a jobb mellkasfélre került a kulcscsont alatti régióban, majd az alsó végtagon az elektródákat a lábszár laterális oldalára és a lábháton az első intrametatarsális részbe rögzítettük. A tcpO_2 méréshez az elektróda helyileg 44°C -ra melegítette 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 [139].

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 $> 1,4$ [14,16]. 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 Kutatásetikai 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 [25,26]. 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 ($20-22^\circ\text{C}$) 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 7. ábrán látható.



7. 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 lábhat 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 járatesztet 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. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél

Az eredményeket átlag \pm standard hiba (standard error of mean, SEM) formában adtuk meg. A Kolmogorov–Smirnov-teszt segítségével ellenőrzött normális eloszlású eredményeket a csoportok között Student-féle kétmintás t-próbával, az akut betegek és a sztatín kezelés két időpontban levett mintáit egymintás t próbával hasonlítottuk össze. Az életkorral való összefüggést Pearson-féle korrelációs vizsgálattal határoztuk meg. A statisztikai szignifikancia meghatározásához a $p < 0,05$ értéket tartottuk szignifikánsnak.

Raynaud-jelenség és vulnerábilis vér

A statisztikai analízishez IBM SPSS (v. 11.) szoftvert használtunk. Az adatokat átlag \pm szórás (standard deviáció, SD) formában adtuk meg, a szignifikancia szint $p < 0,05$ volt. A PASS szoftverrel kiszámított minta méret 71 volt. A Raynaud és a kontroll csoport mikro- és makroreológiai paramétereinek közötti, továbbá a hideg agglutinin pozitív/negatív, krioglobulin pozitív/negatív Raynaud alcsoportok közötti különbséget egy tényezős variancia analízissel (ANOVA) és Tamhane post-hoc teszttel elemeztük, miután Kolmogorov–Smirnov-teszttel ellenőriztük az adatok eloszlásának normalitását.

Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben

Az adatokat átlag \pm szórás (standard deviáció, SD) formában adtuk meg. Student-féle egymintás t-próbát használtunk a különbségek vizsgálatára, miután Kolmogorov–Smirnov-teszt segítségével ellenőriztük az adatok normális eloszlását, és f-teszttel meghatároztuk a varianciák egyenlőségét. A különbségeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél

Statisztikai analízishez IBM SPSS (v. 22.) szoftvert használtunk. Egy tényezős variancia analízist (ANOVA) és Bonferroni post-hoc tesztet használtunk, miután Kolmogorov–Smirnov-teszt segítségével ellenőriztük az adatok normális eloszlását. Pearson korrelációs koefficiens számoltunk a folyamatos változók közti összefüggés elemzésére. Az adatokat átlag \pm standard hiba (standard error of mean, SEM) formában ábrázoltuk. A különbségeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata

A statisztikai vizsgálatokat IBM SPSS (v. 23.0) statisztikai szoftverrel készítettük, az adatok feldolgozásához és az ábrák készítéséhez Microsoft Excel (v. 1706) programot használtunk. A populáció méretét retrospektív klinikai adataink standard deviációi, alfa érték (0,05), statisztikai erő (80%) és bevonási arány (0,25) alapján határoztuk meg. A normalitást Kolmogorov-Smirnov-tesztel becsültük meg. Vizsgálati adataink egy része nem normális eloszlású volt, ezért nonparametrikus statisztikai tesztek alkalmaztunk a csoportok közötti különbségek (Mann-Whitney U teszt, Kruskal-Wallis H teszt) és csoporton belüli változás analízise céljából (Wilcoxon signed-rank teszt, Friedman-teszt). A csoportok közötti kategórikus változók összehasonlításához Pearson khi-négyzet próbát és Fisher exact tesztet használtunk. A néhány hiányzó adatot páronkénti törlési módszerrel kezeltük. ROC (receiver operating characteristic) görbéket készítettünk a noninvazív angiológiai tesztek diagnosztikus értékének meghatározására, melynél a terhelés utáni $\leq 0,4$ boka-kar indexet tekintettük a súlyos végtag iszkémia küszöbértékének. Független sokváltozós, minta felismerő analízis (PRIMA) segítségével a betegeket két mesterséges csoportba osztottuk [147]. A nem verőérbeteg és verőérbeteg csoport közötti különbséget t-próbával elemeztük. Az adatokat átlag \pm szórás (standard deviáció, SD) formájában adtuk meg, ha máshogy nem jelöltük, a medián értéket az átlag \pm szórás után zárójelben tüntettük fel.

7. EREDMÉNYEK

7.1. von Willebrand faktor vizsgálata verőérbetegeknél

A von Willebrand faktor vizsgálatát a 2000-es évek elején végeztük. A vizsgálat demográfiai adatai az 5. 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.

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

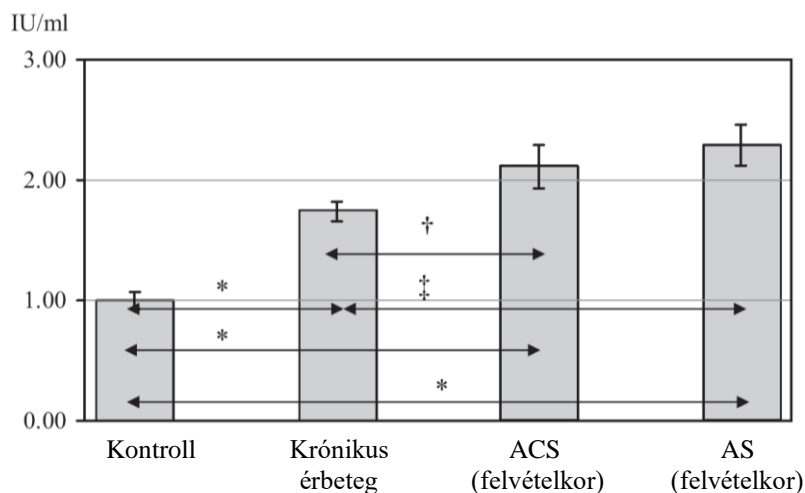
	n	Kor (év)	Férfi : Nő
Krónikus verőérbetegek	56	67 \pm 10	38 : 18
ACS betegek	29	67 \pm 13	18 : 11
Stroke betegek	15	67 \pm 12	10 : 5
Kontroll személyek	23	36 \pm 12	14 : 9

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok gyakoriságát a 6. 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.

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

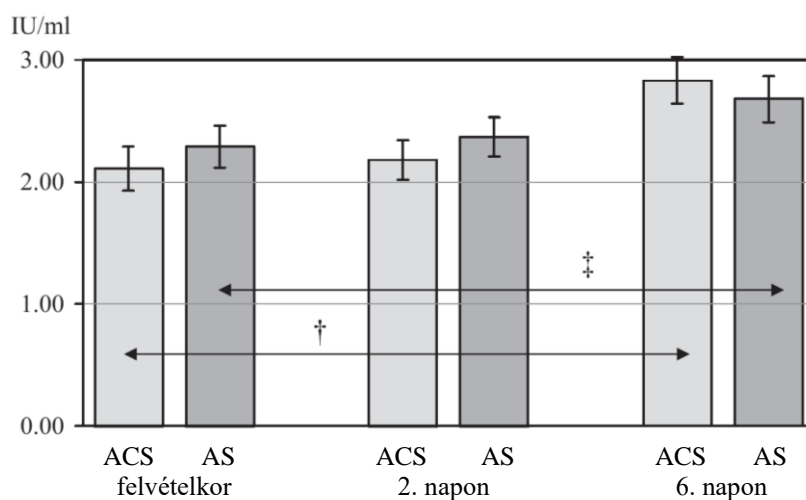
	Krónikus verőérbetegség	ACS	Akut stroke
Dohányzás	29	36	42
Magasvérnyomás-betegség	88	75	92
Cukorbetegség	39	29	29
Magas koleszterin	65	61	42
Magas triglicerid	29	36	17
Elhízás	61	62	31

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 beteg csoportokon 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 (8. ábra).



8. 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. napon szignifikánsan megemelkedett (9. ábra).



9. ábra. von Willebrand-faktor aktivitás akut koronária szindrómában (ACS) és akut stroke-ban (AS) felvételtkor, 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 (7. táblázat).

7. 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

7.2. Raynaud-jelenség és vulnérabilis vér

A 74 páciens átlagéletkora $48,0 \pm 14,7$ év, nő : férfi aránya 56 : 18 volt. A betegeknél 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 (8. 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.

8. 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 pozitivitás)	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 pozitivitást 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 érszűkületre) jellemző – szignifikánsan alacsonyabb volt a Raynaud csoportban, az eredmények a következő oldalon a 9. táblázatban láthatók. 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: $0,681 \pm 0,001$, $p < 0,05$).

9. 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± 0,010*	0,593± 0,010*	0,549± 0,010*	0,491± 0,010*	0,420± 0,014*	0,325± 0,020	0,214± 0,025	0,098± 0,030	0,001± 0,038*
Kontroll	0,633± 0,007	0,603± 0,008	0,557± 0,008	0,501± 0,009	0,425± 0,011	0,327± 0,015	0,213± 0,019	0,094± 0,020	0,017± 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: $1,27 \text{ mPas} \pm 0,08$; kontroll: $1,24 \text{ mPas} \pm 0,09$, $p=0,148$), látszólagos teljes vér viszkozitás 90 s^{-1} -nél (Raynaud: $4,12 \text{ mPas} \pm 0,52$; kontroll: $4,26 \text{ mPas} \pm 0,46$, $p=0,140$). A Raynaud csoporton belül nem volt szignifikáns különbség a hidegagglutinin pozitív és negatív, valamint a krioglobulin pozitív és negatív személyek adatai között (10. táblázat). A primér és szekunder Raynaud páciensek hemoreológiai profilja hasonló volt (következő oldal, 11. táblázat).

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

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

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

11. 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.

7.3. Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatásai laboratóriumi modellben

A vizsgálati készítményekkel kapott teljes vér és plazma viszkozitás, valamint a vörösvérsejt aggregáció eredményeit az 12. táblázatban foglaltam össze. A vörösvérsejt deformabilitásra utaló elongációs adatok a következő oldalon a 13. táblázatban jelennek meg.

12. táblázat. Az iloproszt, alproszadil, 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	Alproszadil	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 alproszadil mellett sem változott a plazma viszkozitás, a teljes vér viszkozitás és a vörösvérsejt aggregáció. Alproszadillal 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 viszkozításra, 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.

13. 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	Iloprosz	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 ($p < 0,05$).

7.4. 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 14. táblázatban mutatom be.

14. 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 15. táblázatban foglalom össze.

15. 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	-

7.4.1. 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 16. táblázatban olvashatók (következő oldal).

16. 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 (17. táblázat).

17. 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	-	-

7.4.2. 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 (18. táblázat).

18. 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 (19. táblázat).

19. 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	-

7.4.3. 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 (20. táblázat).

20. táblázat. A kalibrált hangvillateszt eredményei.

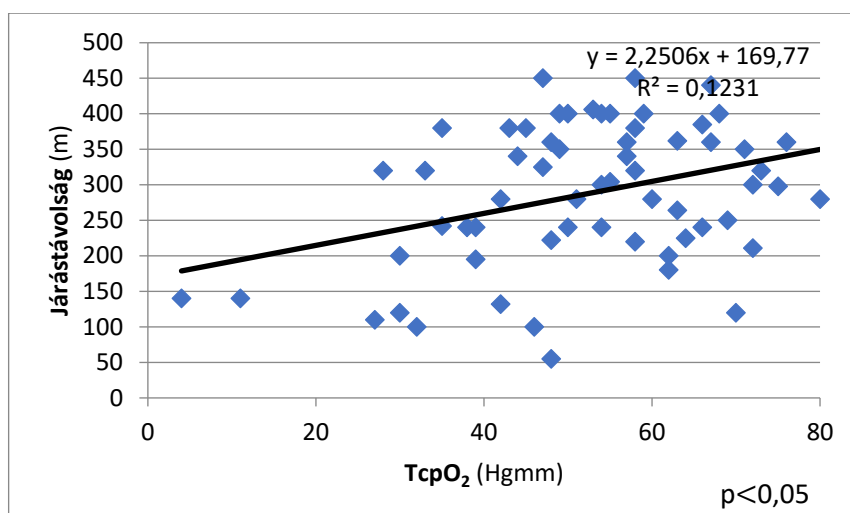
Mérés helye	Diabéteszes betegek	Nem diabéteszes személyek	Fiatal önkéntesek
Hallux	4,38±0,21 ^{a, b}	5,78±0,09 ^a	7,65±0,15
Proc. styl. radii	6,3±0,16 ^{a, b}	7,34±0,12	7,57±0,15
Proc. styl. ulnae	6,3±0,15 ^{a, b}	7,28±0,09	7,71±0,12

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

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

7.4.4. 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±13,01 (min. – max.: 55 – 450), 410,51±6,53 (320 – 470) és 572,20±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 járásteszténél 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 tcpO₂ értékekkel (r értékek sorban: 0,246, 0,251, 0,268, és 0,337, $p < 0,05$; következő oldal, 10. ábra).



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

7.4.5. 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 nyírási sebességgrádiens (γ) a diabéteszes csoportban volt a legrosszabb (21. táblázat).

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

	Diabéteszes betegek	Nem diabéteszes személyek	Fiatal önkéntesek
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 nonlinearis 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 (22. táblázat).

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

Nyírófeszültség (Pa)	Diabéteszes betegek	Nem diabéteszes csoport	Fiatal önkéntesek
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

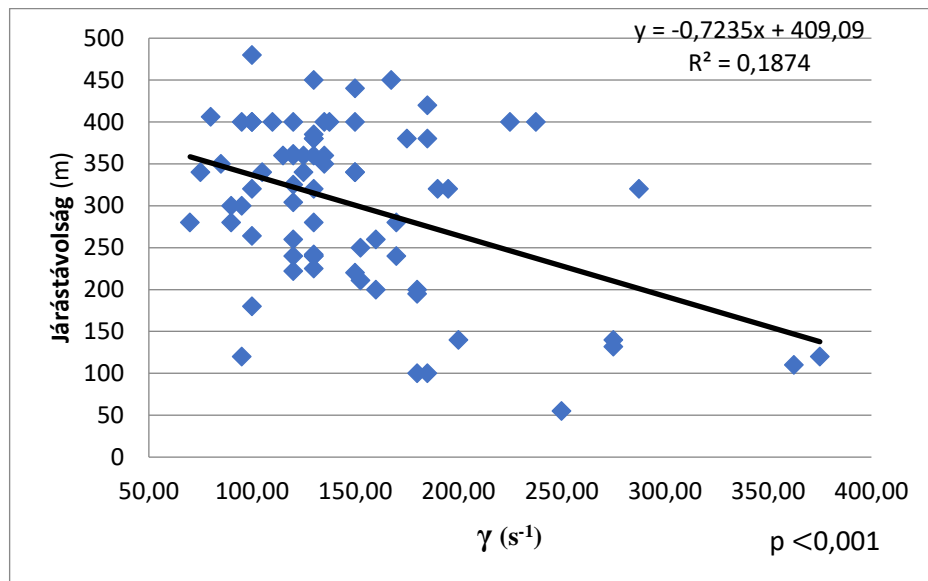
a: szignifikáns különbség a fiatal önkéntesekhez viszonyítva ($p < 0,05$).

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

7.4.6. 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 sebességgrádiens függvényében a 11. ábra mutatja be.



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

7.5. 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 23. táblázatban foglaltam össze.

23. 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, hemogloblin 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 24. táblázat tartalmazza.

24. táblázat. Tünetek és pulzus.

	Betegcsoport (n= 120)	Kontroll csoport (n= 30)	p
Alsó végtag panasz (N ^o , %)			
Nem-izskémiás 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.

7.5.1. Járásteszt

A vizsgált személyek közül 57 (48%) beteg járószalag, 63 (52 %) beteg 6 perces járástesztet teljesített; 21 (70%) kontroll személy végzett járószalag és 9 (30%) random kontroll személy 6 perces járástesztet (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 járásteszt alatt. A résztvevők maximális és fájdalommentes járástávolságát az 25. táblázat mutatja a következő oldalon: a teszt segítségével mért fájdalommentes járástávolság szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a betegek által bementett járástávolság (112 vs. 220 m, ld. a 24. táblázatban is, p <0,05); nem volt szignifikáns különbség a műszeres mérési eredményekben a járószalagos vagy a 6 perces járástesztet teljesítők között.

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

	<i>Betegcsoport</i>	<i>Kontroll csoport</i>	<i>p</i>
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

SD: standard deviáció; m: méter.

7.5.2. Boka feletti vérnyomás és boka-kar index

A boka feletti abszolút vérnyomások és boka/kar index értékek a 26. táblázatban (75. oldalon) tekinthetők meg. A betegcsoportban mind az abszolút ADP, ATP nyomás, mind a boka-kar index szignifikánsan csökkent a járásteszt 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 ($p = 0,002$).

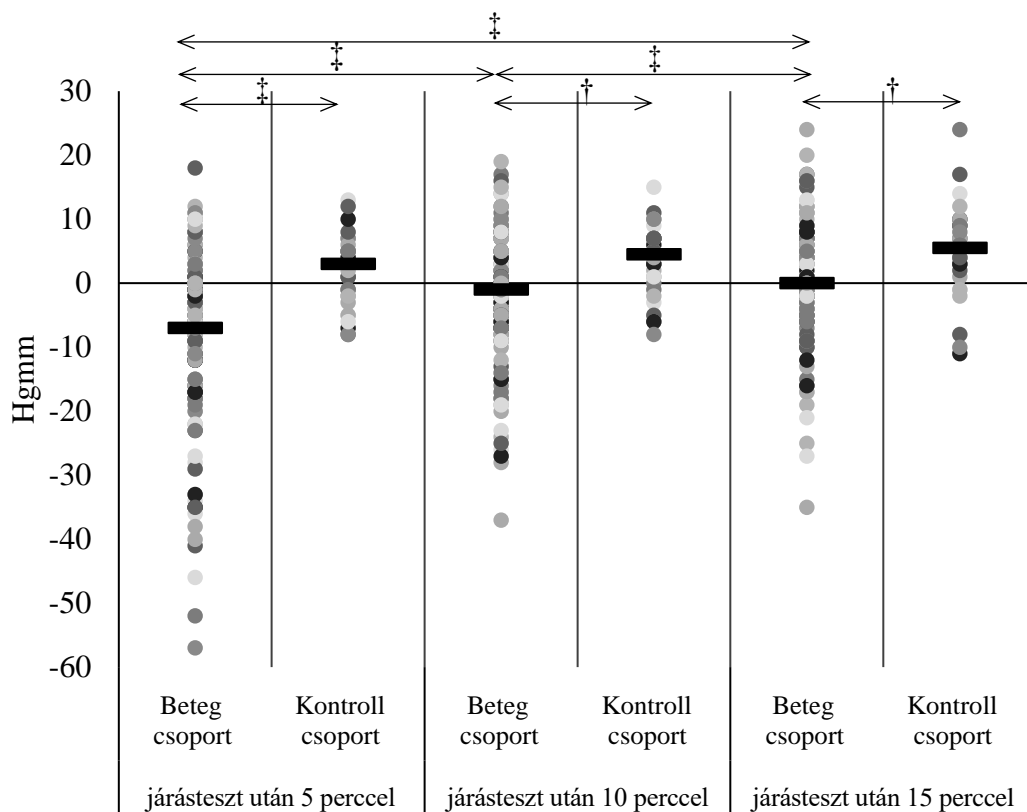
7.5.3. Abszolút lábujj vérnyomás, lábujj-kar index

A nyugalmi és a járásteszt utáni abszolút lábujj vérnyomás és lábujj-kar index (TBI) értékek szintén a 26. 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 kritikus 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 járásteszt 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 (26. 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), $p=0,028$).

7.5.4. Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió

A betegcsoport $tcpO_2$ értékei a kontroll csoportéhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabbak voltak mind nyugalomban, mind járásteszt után (26. táblázat). A nyugalmi értékhez képest járásteszt után bekövetkező változások a 12. ábrán láthatók. Jelentősen alacsony (30 Hgmm alatti) $tcpO_2$ nyugalomban a betegek 18%-ánál, járásteszt 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; a normális $tcpO_2$ értékkel (>40 Hgmm) rendelkező betegek aránya terhelést követően 63%-ról 38%-ra csökkent ($p < 0,005$).



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

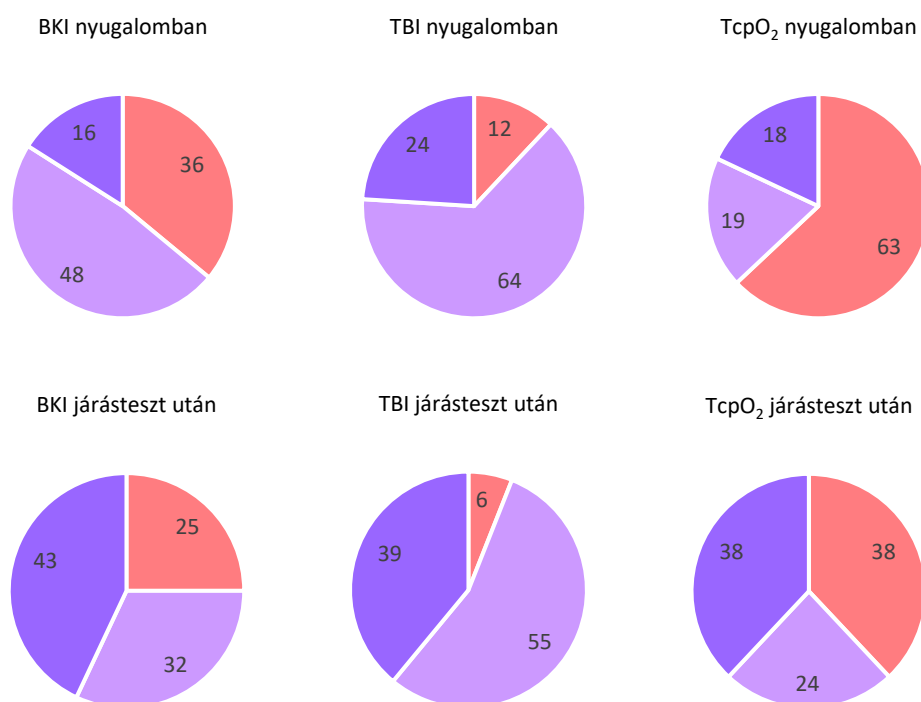
26. táblázat. Bokán mért vérnyomások, BKI, lábujjvérnyomás, TBI, lézer Doppler perfúziós egység és tcpO₂ nyugalomban, majd terhelést követően (átlag ± SD; zárójelben a medián érték).

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

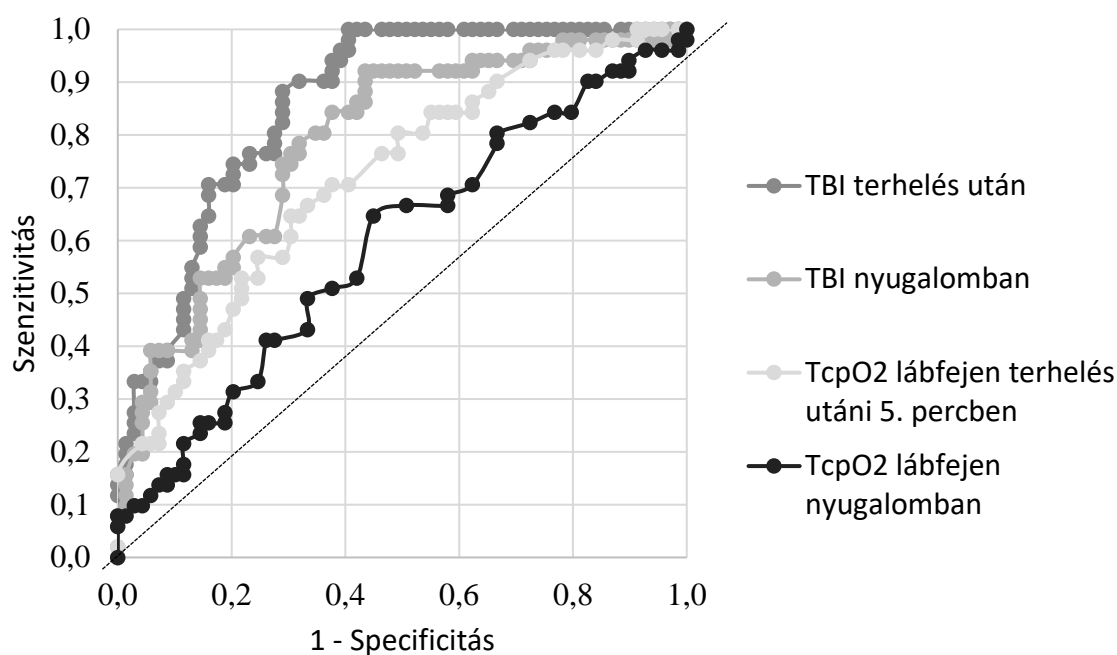
7.5.5. Noninvazív funkcionális vizsgálatok diagnosztikus hatékonysága

Járateszt alapján a betegek nagyobb hányada került az abnormális vizsgálati értéket mutató csoportba a nyugalmi vizsgálathoz képest, melyet a 13. 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.



13. ábra. Normális ●, kóros ● és súlyosan kóros ● eredményű betegek százalékos aránya nyugalomban és járatesztet 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 (14. ábra). A járateszt 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; $p = 0,0032$).



14. 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 szegmentei az adott vizsgálat egyazon értékeiből adódnak.

A szenzitivitást és a specifitást a ROC görbe maximális Youden-indexének meghatározása alapján számoltuk ki, a kapott eredmények a 27. táblázatban láthatók.

27. táblázat. A ROC görbe alapján számolt szenzitivitás és specifitás 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]
Specifitás	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 járástesztel összekötött lábujj-kar indexnek jelentős diagnosztikus értéke lehet.

7.5.6. 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 (28. táblázat).

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

	Betegcsoport (<i>n</i> = 120)	Kontroll csoport (<i>n</i> = 30)	Szignifikancia szint (<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

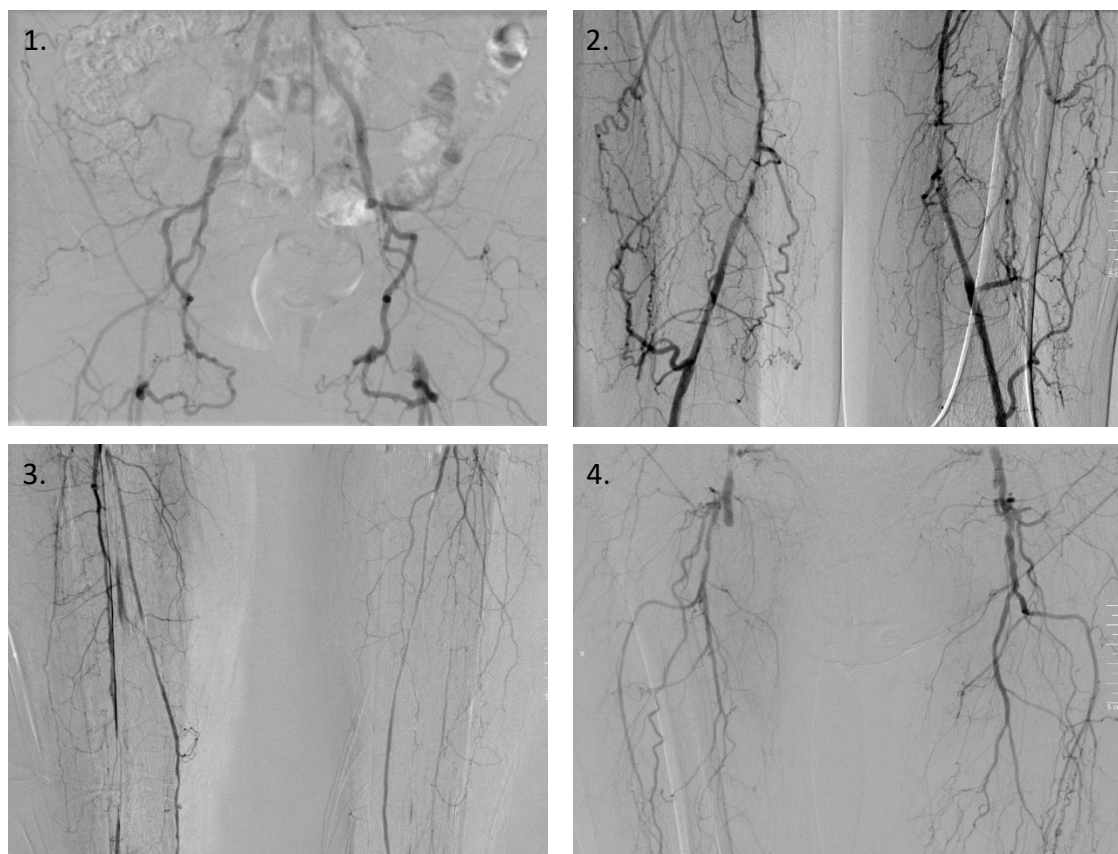
7.5.7. Műszeres vizsgálatok gyakorlati alkalmazása

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 29. 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 fájdalmuk, fekélyük vagy gangrénájuk nem volt, járás közben fellépő klaudikációs fájdalomról számoltak be.

29. 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, melynek egy-egy jellegzetes képe a 15. ábrán figyelhető meg, terjedelmi ok miatt a többi felvétel nem kerül bemutatásra. A DSA vizsgálat mindegyik betegnél kétoldali ilio-femorális ill. femoralis elzáródást vagy szubtotális szűkületet mutatott változó mértékű kollaterális hálózat és egyéb léziók mellett. Az angiográfiás képeken közös a kétoldali, térd feletti súlyos fokú, krónikus artériás elváltozás; a 2. beteg lézióinak hossza kisebb, a kollaterális rendszer fejlettebb a többi betegéhez képest. A DSA-n látható strukturális eltérések alapján a páciensek funkcionális stádiuma nem mondható meg.



15. ábra. A vizsgált négy személy (1-4) egy-egy jellemző angiográfias képe dominálónan súlyos fokú femoralis szintű léziókkal más elváltozások mellett.

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 sem tudnánk megjósolni (30. 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 járószalag teszt és a hatperces járásteszt egyaránt alkalmas volt.

30. 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; + járószalagteszt

7.5.8. 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 verőérbetegsége, tehát a két csoport között ez a tradicionális angiológiai paraméter nem differenciálható. Eredményeink a 31. táblázatban olvashatók.

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

		Végtag panaszos, nem verőérbetegek	Verőérbetegek	P
ADP	nyugalomban (Hgmm)	151 ± 25	141 ± 35	<0,05
	járástartás után (Hgmm)	175 ± 27^a	132 ± 41	<0,05
ATP	nyugalomban (Hgmm)	165 ± 31	132 ± 41	<0,05
	járástartás után (Hgmm)	171 ± 23	138 ± 37	<0,05
BKI	nyugalomban	$1,19 \pm 0,14$	$1,12 \pm 0,15$	n.s.
	járástartás után	$1,17 \pm 0,20$	$0,98 \pm 0,25^a$	<0,05
Lábujj vérnyomás				
	nyugalomban (Hgmm)	102 ± 25	79 ± 29	<0,01
	járástartás után (Hgmm)	107 ± 25	74 ± 34	<0,01
TBI	nyugalomban	$0,70 \pm 0,13$	$0,54 \pm 0,20$	<0,01
	járástartás után	$0,66 \pm 0,15$	$0,47 \pm 0,22^a$	<0,01
TcPO ₂	nyugalomban (Hgmm)	47 ± 5	45 ± 15	n.s.
	járástartás után 5'	47 ± 7	35 ± 19^b	<0,05
	járástartás után 10'	47 ± 6	43 ± 15	n.s.
	járástartás 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 járástartást követően is megmaradt. A perifériás verőérbetegek boka-kar indexe járástartást követően szignifikánsan csökkent a nyugalmi értékhez képest, és a nem artériás betegekéhez képest

is alacsonyabbá vált, az utóbbiak boka-kar indexe járásteszt hatására nem változott. A végtag panaszos, nem artériás betegek lábujj vérnyomása és lábujj-kar indexe szignifikánsan magasabb volt a perifériás verőérbetegekéhez képest. Járásteszt hatására a nem artériás betegeknél enyhe növekvő, az artériás betegeknél 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 iszkémiát. Panaszuk hátterében 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 iszkémiás vagy nem iszkémiás eredetét.

8. EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

8.1. A von Willebrand-faktor, mint a vulnerábilis vér egyik alkotó eleme

Az endotélium a keringő vér és az érfal középső muszkuláris rétege, kapillárisokban az adventicia közötti monocelluláris réteg. Szerepe a tápanyagok és a vérgázok két irányú transzportjában már régóta ismert; kevésbé régóta tudjuk, hogy alapvető szerepet játszik az ér homeosztázis fenntartásának szabályozásában. Elhelyezkedése miatt a vérből és a környező szövetekből származó biokémiai ingerek mellett hemodinamikai és hemoreológiai tényezők változásának is elsődleges érzékelője, és dinamikus kölcsönhatásban van a vérben keringő sejtekkel és molekuláris mediátorokkal (32. táblázat).

32. táblázat. Az endotélium normális működésében és funkciózavarában résztvevő anyagok [148].

Endotélium normális működése	Vazodilatátor anyagok	Nitrogén-monoxid Prosztaciklin Endotél eredetű hiperpolarizáló faktor
	Véralvadásgátlás	Endotélium felszíni rétege Prosztaciklin Heparin Trombomodulin Antitrombin Plazminogén aktivátor
	Vérlemezke gátlás	Nitrogén-monoxid Prosztaciklin Endotél eredetű hiperpolarizáló faktor
	Lipid anyagcsere	LDL receptor Lipoprotein lipáz
Endotélium funkciózavara	Prokoagulánsok	von Willebrand-faktor Tromboxán V. faktor Trombocita aktiváló faktor Plazminogén aktivátor inhibitor-1
	Vazokonstriktor anyagok	Tromboxán Leukotriének Oxigén szabad gyökök Endotelin-1
	Apoptózis Gyulladásos mediátorok	Nitrogén-monoxid Interleukin 1, 6, 8 Adhéziós molekulák
	Növekedési faktorok	Inzulinszerű növekedési faktor Kolónia stimuláló faktor

Az endotélium lumen felőli felszínét glikokálix fedi, ami részt vesz a sejt adhézióban, a véralvadás és fibrinolízis modulálásában, a metabolit transzportban, és mechanikus jelfogóként érzékeli a külső fizikai ingereket, például a nyírófeszültség változását. Elektromos töltésének szerepe van a sejtes és molekuláris kölcsönhatásokban. A glikokálix az ér ellenállást növeli: nagyobb az ellenállás, mint az azonos lumenátmérőjű üvegcsőben. Az endotélium funkcionális és struktúrális zavara a vazodilatáció – vazokonstriktió, a trombocita és fehérvérsejt adhézió gátlás – adhézió, az antitrombotikus – protrombotikus folyamatok, a véralvadásgátlás – véralvadás, az érfali simaizom proliferáció gátlás – proliferáció egyensúlyát a kedvezőtlen irányba tolja el, ami ateroszklerotikus folyamathoz és aterotrombotikus eseményhez vezet [148-150].

Az endotélium funkciózavarára vagy sérülésére utaló molekula laboratóriumi kimutatása jelentősen elősegítené a folyamat tanulmányozását, diagnosztikus és prognosztikus szerepet is betölthetne. Az előző táblázatban szereplő számos anyag közül a von Willebrand-faktor alkalmas lehet erre, mert az endotél sejtek termelik, stabil, plazma szintje összefüggésben állhat érbetegségek lefolyásával. A vWf-nak alapvető szerepe van trombocita adhézióban és aggregációban magas nyírófeszültség esetén, és a VIII. faktor stabilizálásával a véralvadást is befolyásolja. Tehát fontos összekapcsoló elem a sérült érfal, a keringő vér sejtes elemei és a véralvadási faktorok között. Már évtizedekkel ezelőtt felmerült, hogy az ateroszklerózisban kialakuló endotél sérülés markere lehet a von Willebrand-faktor [151].

Vizsgálatunkban résztvevő krónikus verőérbetegek vWf aktivitása szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportnál. A nők és férfiak vWf aktivitása között nem találtunk különbséget, és nem volt életkori összefüggés az egyes vizsgálati csoportokon belül. Krónikus koszorúérbetegeknél végzett korábbi vizsgálatokban a vWf szintjét általában magasabbnak találtak a nem koszorúérbetegekéhez képest, de rizikófaktorokkal való korrigálás után a vWf nem tűnt önálló rizikófaktorokká a vizsgálatok egy részében, míg más vizsgálat független tényezőnek találta [152,153]. Számos vizsgálatban a vWf szintjét magasabbnak találták, ha a páciensnek kardiovaszkuláris rizikófaktorai voltak. Dohányosok körében magasabb vWf szintet mutattak ki, ami az elszívott cigaretták számával és a dohányzással eltöltött évekkkel korrelált. Diabéteszes betegekben magasabb vWf szintet találtak több vizsgálatban, egy 162 betegen végzett saját vizsgálatban is pozitív korrelációt mutattunk ki a vWf szint és a vércukor ill. a hemoglobin A_{1c} között.

Cukorbetegségben AGE termékek (advanced glycation end products) halmozódhatnak fel a hosszabb élettartamú molekulákon, például a kollagénen, ami így jobban képes a vWf-t megkötni. Ennek szerepe lehet a trombociták fokozott adhéziójában és aggregációjában diabéteszben. Magasvérnyomás-betegségben és lipid anyagcsere-zavarban szintén emelkedett vWf szintet találtak [70,154-160]. Ismertetett vizsgálatunkban a betegek nagy részének több kardiovaszkuláris rizikófaktora volt, amelyek az endotél sérülés, ateroszklerózis provokáló tényezői lehetnek, és ez magyarázhatja a vWf eltérését más vizsgálatokhoz hasonlóan. A von Willebrand-faktornak szerepe lehet a rizikófaktorok által provokált endotél sérülés következményeinek közvetítésében.

A vWf alapvető szerepet játszik az endotél sérülés révén szabaddá váló szubendoteliális mátrix és a trombociták közötti adhézió kialakításában, ezért a keringésben lévő több vWf hozzájárulhat az ateroszklerózis progressziójához és akut éresemények kialakulásához [152,161]. Akut artériás események kialakulásának kritikus eseménye az ateroszklerotikus plakk ruptúrája, ezen vérlemezkékből álló trombus létrejötte, ami az ér hirtelen beszűküléséhez vagy elzáródásához vezethet [162]. Az ér lumen beszűkülésének helyén a nyírófeszültség megnő, ami a vWf és a trombociták aktiválásához és glikoprotein Ib/IX receptoron keresztüli adhéziójához vezet, ami trombociták kitapadását és aggregációját eredményezi. Akut koronária szindrómában magasabb vWf szintet és nagyobb mértékű, magas nyírófeszültség által okozott trombocita aggregációt találtak krónikus koszorúér-betegséghez képest [152,163]. Vizsgálatunkban is magasabbnak bizonyult a vWf aktivitás akut koronária szindrómában mind a kontroll csoporthoz, mind a krónikus verőérbeteg csoporthoz képest. Ez egyrészt az akut eseményhez vezető súlyosabb fokú endotél funkciózavarra utalhat, másrészt az akut eseménnyel kapcsolatos adrenerg hatás és az akut fázis reakció következménye lehet. Az utóbbi a trombocita adhézió és aggregáció fokozódásához vezethet, aminek szerepe lehet az akut eseményt követő napokban újabb események kialakulásában (vö. több lépcsőben zajló szívinfarktus, reinfarktus, resztenózis/reokklúzió). Vizsgálatunkban a troponin pozitív és negatív betegek vWf szintje közötti különbség adódhatott a patomechanizmus eltéréseiből vagy a szövetkárosodás mértékének különbségéből. Más vizsgálatban is észleltek hasonló szívinfarktust és instabil anginát elszenvedett betegek körében. A magasabb vWf szint nemcsak az akut eseménnyel van összefüggésben, hanem az elbocsátást követő egy év nagyobb esemény kockázatát is jelezheti [152,164,165].

Akut koszorúér szindrómához hasonlóan akut stroke-ban is felborul az antitrombotikus/protrombotikus, antikoaguláns/prokoaguláns folyamatok egyensúlya. Tanulmányunkban az akut stroke betegek vWf aktivitása magasabb volt a krónikus verőérbetegekenél, és a klinikai kezelés 6. napján magasabb volt a felvételi értékhez képest hasonlóan az akut koronária szindrómában tapasztaltnak. Agyi infarktust és tranzienst iszkémiás attakot elszenvedett betegekben a magas nyírás okozta trombocita aggregáció fokozódását és a nagy vWf multimerek emelkedését szintén megfigyelték [157,166]. Az akut stroke-ban végzett vWf vizsgálatok eredményei többnyire a mi vizsgálatunk közlését követően jelentek meg, melyekből egyre több részletet tudtunk meg a vWf és a glikoprotein Ib tengely szerepéről ebben a betegségben. Egy nyaki verőérbetegeket involváló vizsgálatban a vWf-t a major kardiovaszkuláris események prediktorának találták, és felvetették használatát a rizikó stratifikációban [167-169].

A vizsgálatunkban alkalmazott kis dózisú sztatin kezelés az össz és LDL koleszterin, valamint a triglicerid szintet rövid idő alatt jelentősen csökkentette, ami az akkor aktuális irányelvben ajánlott célértékeket (kardiovaszkuláris betegségekben össz koleszterin < 4,5 mmol/l, LDL koleszterin < 2,5 mmol/l) megközelítette [170]. A lipid profil javulását a vWf szintjének kedvező csökkenése kísérte. Egy metaanalízisben a kis dózisú sztatin kezelésnél nem találtak hasonló hatást, csak a nagy dózisú sztatin kezelés mellett észleltek vWf csökkenést; továbbá pravasztatinról és szimvasztatinról találtak kedvező adatokat, a többi sztatinról nem. Egy vizsgálatban roszuvasztatin kedvező hatását írták le az alvadási paraméterekre vénás tromboembóliás betegeknél. A sztatinoknak koleszterin csökkentő hatása mellett pleiotrop hatásai is vannak, ennek része lehet a vWf termelés és szekréció befolyásolása az endotél sejtekben, amit in vitro körülmények között kimutattak [171-173]. Egy friss konszenzus dokumentum szerint a von Willebrand faktor fontos szerepet játszik az ateroszklerotikus és aterotrombotikus folyamatokban, magas szintje összefügg koszorúér-betegséggel és stroke-kal, melyre számos vizsgálat is utalt, de további tanulmányokat tart szükségesnek ennek megerősítésére. A von Willebrand-faktor és a glikoprotein Ib/IX kapcsolódása terápiás célpont is lehet [174,175].

Vizsgálatunk korlátai: A kontroll csoport átlagéletkora alacsonyabb volt a betegcsoportokéhoz képest. A klinikai gyakorlatban nehéz biztosan egészséges, életkorhoz igazított kontroll csoportot találni (gondolva például a szubklinikus ateroszklerózis korai kezdetére). Vizsgálatunkban az egyes csoportokon belül nem volt összefüggés az életkor

és a vWf aktivitás között; a kontroll személyek rizikófaktortól mentesek volt. Bár vizsgálatunk több, mint 120 személyt involvált, az egyes alcsoportok elemszáma alacsony volt, így részletes alcsoport elemzéseket nem végezhattünk.

8.2. Raynaud-jelenség és a vulnerábilis vér

A Raynaud-jelenség gyakori, háttérben akár súlyos szisztémás betegség (pl. szkleroderma) állhat, de jelentősebb ismert háttér betegség nélkül is megkeseríti a páciensek életét. A jelenségben közös a hideg hatásra (ritkábban emocionális stresszre) jelentkező kéz (és/vagy láb) fájdalom és elszíneződés, melynek háttérben számos mechanizmus lehetséges. Kézenfekvő a jelenséget a vazokonstriktor és vazodilatátor tónus felborulásának tulajdonítani az ér összehúzódásának irányában, ami az akrális részek artériáit és arterioláit érinti. Ez az esetek nagy részében igaz, ám súlyosabb állapotban nem csupán funkcionális, hanem strukturális eltérések, ér károsodások is megfigyelhetők (pl. szklerodermában és tartós vibrációs ártalom esetén): muszkuláris hipertrofia, kapilláris átmérő ingadozás, kanyargós kapillárisok kialakulása, mikroszkópikus bevérzések, súlyos esetben kapilláris nélküli (ún. avaszkuláris) területek és hegesedés. A bőr keringésének érintettségét illetően alapvető különbség, hogy csak a termoregulációs erek érintettek-e, vagy a nutritív érpályák is; az utóbbi vezethet szöveti nekrozishoz, sebekhez, gangrénához tartós keringési zavar esetén [80,176,177].

A patomechanizmust vaszkuláris, neurogén és intravaszkuláris tényezőkre lehet bontani. A vaszkuláris tényezőkhöz tartozik az endotél függő vazodilatáció zavara, csökkent nitrogén-monoxid és prosztaciklin termelés, emelkedett endotelin-1 szint, és felmerült az angiotenzin szerepe is. A neurogén tényezők a vegetatív és a szenzoros afferens idegek működési eltérését foglalják magukba, melyek egyrészt a vazodilatáció zavarával járnak, például a calcitonin gene-related peptide-ra érzékeny idegrostok megkevesbedésével. Másrészt a vazokonstriktor hatás fokozódását figyelték meg az α_2 -receptorokon keresztül, melyhez az α_2 -receptorok fokozott expressziója járul hozzá. Raynaud betegeknél megfigyelték, hogy α_2 -adrenerg agonista a protein tirozin-kináz jelátviteli úton keresztül fokozza a foszforilációt, és vazokonstriktiót idéz elő akkor, ha hideg hatásnak voltak kitéve. Az intravaszkuláris tényezőkhöz tartozik a trombocita aktiváció, a fibrinolízis zavara, a fehérvérsejt aktiváció, a csökkent vörösvérsejt deformabilitás, a magasabb vér viszkozitás, az oxidatív stressz, keringő molekulák (pl. krioglobulinok) felszaporodása és

lokális hemolízis. Szklerodermában a trombociták fokozott aktivációját észlelték, és mind primér, mind szekunder Raynaud-jelenségben a lokális fibrinolízis eltérését figyelték meg, pl. a szöveti plazminogén aktivátor inhibitor magasabb szintjét. Az ismétlődő akrális iszkémia-reperfúzió oxidatív stresszt vált ki, ami fehérvérsejt aktivációt és csökkent vörösvérsejt deformabilitást okozhat. A Raynaud-jelenség kiváltásában a fentiek mellett genetikai tényezőknek, dohányzásnak és hormonális hatásoknak is szerepe van; az utóbbival hozható összefüggésbe, hogy nőknél nagyobb az előfordulása; de a pontos patomechanizmus még tisztázásra vár [79-82,177,178].

Vizsgálatunkban a hemoreológiai tényezők közül a vörösvérsejt aggregációban és deformabilitásban észleltünk különbséget a Raynaud-jelenségben szenvedő személyeknél az egészségesekhez képest. Fokozottabb vörösvérsejt aggregációt találtunk, ami összhangban van korábbi vizsgálatok eredményeivel [78,179]. A vörösvérsejt aggregációt számos plazma fehérje (pl. fibrinogén, immunglobulinok, paraproteinek) koncentrációja és a vörösvérsejtek kisebb mértékű deformabilitása befolyásolja. Bár ebben a vizsgálatban fibrinogén szintet nem mértünk, a magasabb aggregációs index háttérben felmerülhet magasabb fibrinogén vagy más, patológiás fehérje koncentrációjának emelkedése [88,90]. A vörösvérsejt deformabilitás szintén kedvezőtlenebb volt Raynaud pácienseinknél: szignifikáns különbséget főleg magas és közepes nyírófeszültségnél mutattunk ki, ezek a nyírófeszültség értékek elsősorban a mikrocirkulációra (pl. arteriolákra) jellemzőek. A vazokonstrikció növeli a nyírófeszültséget, ami hozzájárulhat a trombocita és fehérvérsejt aktivációhoz. A fehérvérsejtek aktivációja és az ismétlődő hipoperfúziós epizódok iszkémia-reperfúziós sérülésekhez vezethetnek, az oxidatív stressz pedig kedvezőtlenül hat a vörösvérsejt deformabilitásra. A vörösvérsejt aggregáció és deformabilitás romlása kedvezőtlenül befolyásolja a keringést [62]. Raynaud-jelenségben a nagy ér spazmus mellett mikrocirkulációs zavar is kialakul, melyek rontják a szöveti oxigenizációt, és a kialakuló sztázis áttörését a vér küszöbfeszültsége is akadályozza. A hemodinamikai és hemoreológiai változások *circulus vitiosus*a nehezíti a roham megszűnését, ami iszkémiás fájdalmat okoz, súlyos esetben fekélyhez, gangrénához vezethet. Egy korábbi kutatás magasabb vér viszkozitást talált a Raynaud-roham miatt iszkémiás területből vett vérben, mint a roham megszűnését követően [180]. Vizsgálatunkban a makro-hemoreológiai paraméterek nem különböztek szignifikánsan a Raynaud és a kontroll csoport között; ha a nőket külön elemeztük, a Raynaud-jelenségben szenvedő hölgyek plazma viszkozitása

és a teljes vér viszkozitása kissé nagyobbak tűnt a kontroll hölgyekéhez képest, de a különbség nem érte el a szignifikancia szintjét.

A hidegagglutininek általában poliklonális vagy monoklonális immunglobulin (Ig) M molekulák, ritkábban IgG vagy IgA típusúak lehetnek. Baktérium és vírus fertőzések után poliklonális antitestek alakulnak ki a szervezetben. Ezek a hidegben reagáló autoantitestek nagyon alacsony titerben viszonylag gyakoriak a népességben. Monoklonális IgM molekulák krónikus betegségekben, típusosan limfoproliferatív kórképekben jelennek meg. A hidegagglutinin antitestek a vörösvérsejtek felszínéhez kötődnek alacsony hőmérsékleten, és aktiválják a komplement rendszert, ami hemolízishez vezethet. A súlyos szisztémás hemolízis mellett enyhébb klinikai manifesztáció is lehetséges, pl. hideg hatásra az akrális részeken kialakuló Raynaud-jelenség [181], melynek háttérében felmerül kis mértékű lokális hemolízis és lokális komplement aktiváció lehetősége. Vizsgálatunkban a hidegagglutinin vagy a krioglobulin pozitív személyek hemoreológiai tulajdonságai nem különböztek a „hideg fehérjéktől” mentes alanyokétól. Ennek egyik oka ezen molekulák alacsony koncentrációja lehetett. Egy retrospektív vizsgálatban a hidegagglutininek és krioglobulinok alacsony titerének nem találták diagnosztikus vagy prognosztikus jelentőségét, de a pozitivitás aránya jóval alacsonyabb volt a mi vizsgálatunkénál (16 ill. 2%) [182]; egy vizsgálat nem talált összefüggést a hidegagglutiniek/krioglobulinok és a hemoreológiai paraméterek között, más vizsgálat viszont magasabb plazma viszkozitást ill. vaszkuláris ellenállást írt le Raynaud-jelenségben [90,183]. A kriomolekulák pontos koncentrációját nem állt módunkban meghatározni, és arra sem találtunk adatot, hogy a magyar populáció hány százalékánál lehet kimutatni ilyen fehérjéket, melynek oka a mérés speciális körülményei lehetnek. Valószínűsítjük, hogy pácienseink többségénél is alacsony lehetett a hidegben reagáló molekulák koncentrációja, ugyanakkor a pozitivitás magas aránya logikusan felveti ennek a tényezőnek tünetképző szerepét. Megerősíti ezt az is, hogy néhány betegnél, akiknél súlyos panasz vagy kisebb sebek miatt plazmaferezisre került sor, a panaszok enyhüléséről vagy megszűnéséről számoltak be. Ha egy betegnek magasabb hőmérsékleten is reagáló hidegagglutininje van, általában valamilyen háttérbetegsége utal; az ilyen betegek Raynaud-panaszai fokozottabbak, hiszen akár szobahőmérsékleten is panaszosak. Hidegagglutinin és krioglobulin eltérést mutató betegeinket rutinszerűen immunológiai és hematológiai szakvizsgálatra küldtük. Vizsgálatunkban egyes hemoreológiai tényezők különbségének hiánya abból is adódhatott, hogy kapilláris

viszkoziméterünk nem tette lehetővé a mérést alacsony hőmérsékleten, amelyeket ezért 37°C-on végeztünk. Bár az emberi szervezet maghőmérséklete ennek megfelelő (illetve 0,5-1°C-kal magasabb), az akrális részeken lényegesen (15-20°C-kal) alacsonyabb hőmérséklet fordulhat elő. A hőmérséklet 10°C-kal való csökkenése a folyadékok viszkozitását nagyjából 20%-kal emeli. A vörösvérsejt aggregáció mérési hőmérséklettől való függését egy „pilot” vizsgálatban 15 Raynaud-jelenséget mutató és 10 kontroll személy vérében LORCA aggregométerrel vizsgáltuk (Tóth A. & Késmárky G., nem publikált adatok). Technikai ok miatt 27°C volt a méréshez beállítható legalacsonyabb hőmérséklet, a méréseket 27, 32 és 37°C-on végeztük. 27°C-on az aggregációs index alacsonyabb, a $t_{1/2}$ idő magasabb volt mindkét csoportban. A teljes dezaggregációhoz szükséges legkisebb nyírási sebességgrádiens (γ) az egészségesek vérmintában alacsonyabbnak bizonyult 27°C-on, mint 37°C-on, Raynaud pácienseknél viszont változatlan maradt. Ez a különbség is utalhat a Raynaud-jelenségben megváltozott vörösvérsejt aggregabilitásra.

Az enyhe hemoreológiai eltérések azzal is összefüggésbe hozhatók, hogy ambuláns megjelenésük idején a páciensek jó klinikai állapotúak voltak, Raynaud-jelenség volt a vezető panaszuk/tünetük; hospitalizált beteg nem volt a vizsgálatunkban. Régióinkban az autoimmun betegeket a Reumatológiai és Immunológiai Klinika látja el (másik telephelyen), ahol a súlyosabb tüneteket mutató betegek halmozódhatnak; angiológiai szakambulanciánkra feltehetően az enyhébben panaszos betegek jutottak el többnyire érsebészeti szakrendelésekről. Primér és szekunder Raynaud-jelenség között nem találtunk hemoreológiai különbséget hasonlóan egy korábbi tanulmányhoz [88]. A primér és a szekunder kórképeket sokszor nem lehet egyértelműen elhatárolni, az etiológiai háttér sokféle, technikai okok korlátozzák a „hideg fehérjék” pontos mennyiségi meghatározását és a hemoreológiai mérések alacsony hőmérsékleten való kivitelezését. Az egységesen Raynaud-jelenségként leírt tünetegyüttes domináló tényezője (vaszkuláris, neurogén, intravaszkuláris komponens aránya) az egyes személyeknél más lehet.

Vizsgálatunk korlátai: A vizsgálat idején elérhető kontroll személyek átlagéletkora alacsonyabb volt, mint a betegcsoporté. A hemoreológiai méréseket a már említett technikai ok miatt 37°C-on végeztük. Az esetszám alacsony volt további (pl. etiológiai) alcsoport analízishez. A hidegagglutininek és krioglobulinok kvantitatív

meghatározásának hiányában magas és alacsony titerű csoportokat nem tudunk kialakítani.

8.3. Vazoaktív szerek hemoreológiai hatásának vizsgálata

Hatékony életviteli, gyógyszeres és revaszkularizációs eljárások szükségesek a perifériás verőérbetegek életminőségének és élettartamának javítására. Revaszkularizációra atheroszklerotikus és diabéteszes verőérbetegségek egy részében nincsen lehetőség, Raynaud-jelenségben pedig általában nem merül fel. Az egészséges életmód hosszú távon hatékony, de rövid távon a panaszokat ritkán enyhíti. Az evidencia alapú gyógyszerek javítják az életkilátásokat és csökkentik a klinikai események számát atheroszklerotikus érbetegségekben már középtávon is, sőt egy részüknek tüneti hatása van (pl. sztatin), de ez a javulás lassan következik be. A panaszos betegeknek óriási igényük van életminőségüket hatékonyan és gyorsan javító kezelésre. Az orvos is érzi a pressziót, mert szeretne betege közérzetén javítani. Magyarországon meglehetősen elterjedtek, az evidencián alapuló kezeléseket megelőző időszakból még megmaradtak a „vazoaktív”-nak vagy „keringésjavító”-nak nevezett kúraszerű infúziós kezelések, melyeknek általában kedvező hemoreológiai hatást is szoktak tulajdonítani.

Vizsgálatunk idején a Magyarországon elérhető, parenterálisan adható, vazoaktívnak tartott szerek, iloproszt, alprostadil, pentoxifillin, pentozán-poliszulfát és szulodexid hemoreológiai hatásait vizsgáltuk meg laboratóriumi modellben. A mostanában gyakran használt tüneti szer, a cilosztazol vizsgálatunk után jelent meg, és intravénás formában nem érhető el. A gyógyszerek intravénás adagolása esetén a felszívódással és a májban történő metabolizmus („first pass” effektus) kérdésével nem kell számolnunk, csak a lebomlással és a kiürüléssel; prosztanoidoknál viszont a tüdőben történik „first pass” elimináció, ami a hatóanyag szintjét jelentősen csökkenti [184]. Infúzió formájában folyamatosan adagolt gyógyszernek direkt hatása lehet a vörösvérsejtekre, melyet laboratóriumi körülmények között modellezhetünk.

Perifériás verőérbetegségekben több tényezővel számolhatunk, ami a hemoreológiai tényezők szerepét növeli: 1. merev falú, meszes erek nem tudnak tágulni, 2. jelentős szűkületek akadályozhatják a vér áramlását; 3. szűkületeknél nagy nyírófeszültség alakul ki, azoktól disztálisan a stagnációs zónákban és az alacsony perfúziójú területeken az

áramlás lassul, a nyírófeszültség alacsonnyá válik; 4. diabéteszben beidegzési zavar okozhat érszabályozási zavart, „luxus” perfúziót; 5. súlyos érszűkület, elzáródás vagy spazmus esetén a végtagok törzstől távoli részén a normálisnál alacsonyabb hőmérséklet alakul ki, ami egyrészt további vazokonstriktiót provokál, másrészt növeli a viszkozitást. Korábbi vizsgálat szerint a hemoreológiai jellegű terápia, plazmaexpanderrel végzett izovolémiás hemodilúció javíthatja a vérkeringést és a perifériás verőérbetegek járástávolságát [93]. A parenterális folyadék adagolásnak (átmeneti) hemodilúciós hatása van, ami javíthatja a hemoreológiai paramétereket; folyadékhiány (kiszáradás) esetén az infúciónak ténylegesen van keringésjavító hatása.

A perifériás verőérbetegségek tüneti kezeléséhez az irányelvek részben adnak támpontot. Claudicatio intermittens-ben a szekunder prevencióban használt eljárások és gyógyszerek egy része (dohányzásmentesség, rendszeres fizikai aktivitás, sztatin, ACE gátló) növeli a járástávolságot, de ez a hatás csak hosszú távon érvényesül. Míg az ESC 2011. évi irányelve és a 2017. évi magyar minisztériumi irányelv a cilosztazolt, naftidrofurilt és pentoxifillint, a 2016. évi AHA/ACC irányelv a cilosztazolt, az ESVM 2019. évi irányelve a naftidrofurilt és cilosztazolt használható tüneti szerként írta le, a 2007. évi TASC II és 2017. évben megújított ESC irányelv ilyen tüneti kezeléseket nem ajánl. Claudicatio intermittensben prosztanoidok használatát vagy hemodilúciót az irányelvek nem támogatták. Kritikus végtag iszkémiában a TASC II, az ESC 2011., a magyar és az ESVM irányelv a prosztanoidokat megfontolhatónak tartotta revaszkularizációs lehetőség hiányában, az AHA/ACC irányelv nem támogatta, és az ESC 2017. évi irányelvben sem szerepelnek; más használható szer, infúziós kezelés nincs az ajánlásokban [14,16,18-20,132]. Vizsgálatunk idején a TASC II irányelv állt rendelkezésre, és akkor jelent meg az ESC 2011. évi irányelve.

A tanulmányunkban használt anyagok gyógyszerleírása számos kedvező, közöttük részben hemoreológiai hatást tüntet fel. Néhány vizsgálatban a prosztaglandin E1 és a prosztaciklin hatékonyabbnak mutatkozott perifériás ütőérbetegekben más hatóanyagokkal összehasonlítva, például pentoxifillinhez képest. A két prosztanoid hatékonyságáról még sincs elég evidencia, aminek oka lehet a tüdőn keresztüli jelentős, de változó mértékű „first pass” eliminálódás és a változatos, sokszor túlzottan rossz állapotú betegpopuláció. A perifériás vaszkuláris rezisztencia csökkentésén túl egyéb jótékony hatásuk is lehet az érbetegségekre, standard terápiához iloprosztot adva

csökkent a teljes vér viszkozitás, és javult a perifériás verőérbetegek fizikai teljesítőképessége [185-187]. Vizsgálatunkban a vérmintához adott iloproszt nem változtatta meg a mért hemoreológiai paramétereket. A prosztoglandin E1 antiiszkémiás hatását is komplex módon magyarázzák, nem csak a vazodilatáción alapul. Gátolja adhéziós molekulák expresszióját, trombocita aggregációt, monocita és neutrofil granulocita funkciót [97]. Vizsgálatunkban enyhe, szignifikáns javulást tapasztaltunk a vörösvérsejt deformabilitásában alacsony és közepes nyírófeszültség mellett, ami *in vivo* körülmények között keringésjavító hatású lehet. A két prosztanoid hatékonysága közötti különbségről nincs egyértelműen pontos adat [187]. Perifériás verőérbetegségben használható prosztoglandin származékok csak injekcióként érhetők el: a szokásos napi 2 órás infúziós adagolást hosszú ideig, akár 3-4 hétig javasolják alkalmazni. Tablettás prosztoglandin származék nem bizonyult hatásosnak perifériás érbetegségben. A kedvezőtlen adagolási körülmények, az ellentmondó vizsgálati eredmények, a betegek változó reakciója a kezelésre a prosztanoidok használatát jelentősen korlátozták. Ezért az irányelvek egy része elvetette, másik része megfontolhatónak tartja kritikus végtag iszkémiában (ld. előző oldalon); emellett még Raynaud-jelenségben használhatóak [80].

Pentoxifillinnel korábban számos *in vitro* és *in vivo* vizsgálatot végeztek. Ezt a xantin derivátumot, ami a ciklikus AMP foszfodiészteráz nem-specifikus gátlója, Magyarországon széles körben használták „rutin” terápiaként különböző cerebrovaszkuláris és perifériás verőérbetegségekben a szöveti perfúzió javítása céljából [188,189]. Terápiás hatását főként a mikrocirkuláció javításának tulajdonították: leírták, hogy javítja a vörösvérsejtek rugalmasságát, csökkenti a vér viszkozitását és a vörösvérsejt aggregációt [190-192]. Munkacsoportunk vizsgálta a pentoxifillin antioxidáns hatását *in vitro*, és terápiás szérumban nem találtunk érdemi aktivitást, hanem csak ezt százszorosan meghaladó koncentrációban [193]. Mostani vizsgálatunkban sem találtunk szignifikáns javulást a pentoxifillin terápiás szérumban a plazma és teljes vér viszkozitás, valamint a vörösvérsejt aggregáció tekintetében, továbbá enyhe, szignifikáns deformabilitás csökkenés volt megfigyelhető. A pentoxifillin klinikai hatékonyságát megkérdőjelezték, enyhe javulás vagy semleges hatás volt az eredmény klaudikáló betegeknél [194], hányingert okozó mellékhatása pedig meglehetősen gyakori. Az utóbbi években tapasztalható visszaszorulása csak kisebb részben tulajdonítható a mellette szóló evidenciák hiányának, inkább a cilosztazol

előretörésének.

A pentozán-poliszulfát alacsony molekulású félszintetikus heparinszerű glükóz-aminoglikán. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert, befolyásolhatja a sejtek permeabilitását, bizonyos mértékű antikoaguláns és fibrinolitikus hatást is tulajdonítanak neki [104,105]. Modellünkben szignifikánsan magasabb teljes vér viszkozitást és szignifikánsan alacsonyabb hematokrit-teljes vér viszkozitás arányt találtunk pentozán-poliszulfát inkubáció mellett, valamint kedvezőtlenebb aggregációs és változatlan deformabilitás paramétereit. A vörösvérsejt aggregáció a sejtfelszíni töltés megváltoztatása miatt módosulhat. Ennek a szernek van a legszűkebb nemzetközi irodalma. Egy friss hazai tanulmányban a cilosztazol és a pentozán-poliszulfát hatását vizsgálták Fontaine II. stádiumú perifériás ütőérbetegekben: mindkét csoportban a fájdalommentes és a maximális járástávolság szignifikánsan nőtt, a két csoport között nem volt szignifikáns különbség [107]. A vörösvérsejtekre modellünkben nem gyakorolt előnyös reológiai hatást, de felvethető, hogy a pentozán-poliszulfát inkább az érfalra és a véralvadásra hat, melyet e modellben nem vizsgáltunk. A klinikai alkalmazást erősen korlátozza, hogy a szer hatásmechanizmusa bizonytalan, nemzetközi, randomizált vizsgálatok hiányoznak, és a mérvadó irányelvekben sem szerepel.

A szulodexidnek számos kedvező hatást tulajdonítanak az endotélium struktúrájára, funkciójára, a felszíni glikokálixra és az intercelluláris mátrixra. Segíthet megvédeni vagy megerősíteni az endotélium permeabilitását és integritását kémiai, toxikus vagy metabolikus behatásokkal szemben, gátolhatja a trombocita adhéziót és aggregációt, csökkentheti a fibrinogén koncentrációját, a plazminogén inhibitor-1 szintet, és növelheti a szöveti plazminogén aktivátor szintet, valamint a szisztémás fibrinolitikus és trombolitikus aktivitást is leírtak [102]. Enyhítheti a krónikus vénás elégtelenség tüneteit, elősegítheti a vénás fekély gyógyulását, csökkentheti a klaudikációs panaszokat perifériás ütőérbetegekben, és javíthatja a vesefunkciót diabéteszes betegeknél [195]. Szérum viszkozitás, fibrinogén, triglicerid csökkentő és HDL koleszterin emelő hatást is leírtak [196]. Vizsgálatunkban szulodexiddel való inkubáció során szignifikánsan alacsonyabb teljes vér viszkozitást és ebből adódóan szignifikánsan magasabb hematokrit-teljes vér viszkozitás arányt észleltünk. Más vizsgálatban a teljes vér viszkozitás csökkenés hátterében a plazma viszkozitás és a vörösvérsejt aggregáció csökkenését valószínűsítették, melyet vizsgálatunkban nem sikerült kimutatni; bár a

dezaggregációs küszöb nyírási sebességgrádiens átlag értéke kissé alacsonyabb volt, a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A számított maximális elongációs index enyhén, statisztikailag szignifikánsan magasabb volt. A hemoreológiai hatásoknak is szerepet tulajdonítottak a szulodexid előnyös hatásaiban [197]. A klinikai gyakorlatban jelenleg a szulodexid a vénás eredetű lábszárfekély kezelésében és a vénás tromboemboliás események rekurrenciájának kivédésében rendelkezik ajánlással, utóbbi esetben akkor, ha betegnél véralvadásgátló kezelés nem alkalmazható, védő hatása lényegesen gyengébb a véralvadásgátlóknál, ám használata nem növeli szignifikánsan a vérzések előfordulását [103]. Artériás betegségekben irányelv szintű ajánlással nem rendelkezik, klinikai hatását további vizsgálatokkal lehetne megítélni.

Vizsgálatunk korlátai: E vizsgálat laboratóriumi *in vitro* modell volt, ezért az eredmények korlátozottan extrapolálhatók. *In vivo* körülmények között a gyógyszerek érfalra gyakorolt hatásával, az érfal és a keringő sejtek közötti interakcióval, a nyíróerők változásával számolnunk kell. Bár a máj „*first pass*” metabolizmusa intravénás adagolással kikerülhető, a gyógyszerek aktivitása és koncentrációja élőben módosul. Vizsgálatunkban a vérminták egészséges önkéntesektől származtak, perifériás verőérbetegek vérmintájában nagyobb eltérések lehetnek.

A laboratóriumi modell vizsgálat után a vizsgálati szerek *in vivo* hatékonyságát, hemoreológiai hatásaik tanulmányozását is terveztük elvégezni. *Pilot* tanulmány készült: 15 betegnél alprostadil és 13 betegnél szulodexid hemoreológiai (hematokrit, fibrinogén, plazma viszkozitás, vörösvérsejt aggregáció, teljes vér viszkozitás) és perifériás keringési (boka-kar index, transzkután parciális szöveti oxigén tenzió, fájdalommentes és maximális járástávolság) paraméterekre kifejtett hatását mértük meg. Az alap, 1, 3, 6 hónapos eredmények nem mutattak változást. Tekintettel arra, hogy „tömeges” infúziós kezelésre ágyszámunk nem adott lehetőséget, és a megszülető európai irányelv sem támogatta a „vazoaktív” kezelést, a vizsgálatot leállítottuk.

8.4. Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél

Diabéteszben a perifériás verőérbetegség prevalenciája magas, de a diagnosztizált és az összes eset közötti különbség jelentős. Diabéteszesek között 2-4-szer több perifériás verőérbeteg van, mint a nem diabéteszesek között, de egészen pontos adattal nem

rendelkezünk, mert szisztematikus, rendszeres szűrés nincs, és a betegek jelentős része panaszmentes, melynek gyakori oka a polineuropátia [18]. Perifériás verőérbetegknél a diabétesz rontja a kimenetelt, növeli a kritikus végtag iszkémia, az amputáció előfordulását és a halálozást. Különösen igaz ez hazánkra, ahol az amputáció gyakorisága kb. 3-szorosa a nyugat-európai országokénak, és az amputáltak átlagéletkora is valamivel alacsonyabb, a major amputációt elszenvedettek több mint fele cukorbeteg. Igen magas a primér amputációk aránya, amikor előzőleg semmilyen revaszkularizációs beavatkozási kísérlet, jelentős részüknél érdemi diagnosztika sem történt az amputáció előtt. Kolossváry és munkatársai kimutatták, hogy az amputáció 15-ször volt gyakoribb diabéteszesek körében, mint nem diabéteszeseknél, a nemzetközi adat ebben a vonatkozásban 5-szörös [14,37,198]. A perifériás verőérbetegség nemcsak a végtagra veszélyes, hanem a betegek körében koszorúér és agyi ér események is gyakoribbak akár tünetes, akár tünetmentes perifériás verőérbetegségről van szó. A panaszmentes betegek nagy aránya különösen kiemeli a szűrés fontosságát. Mind a nemzetközi, mind a magyar irányelvek felhívják a figyelmet a rendszeres szűrés/betegvizsgálat fontosságára, ez eddig mégsem valósult meg [14,16,18,114].

Vizsgálatunk célja az volt, hogy egy rendszeresen ellenőrzött, legalább egy szervi szövődémmel, nevezetesen retinopátiával már együtt élő diabéteszes betegpopulációban felmérjük az alsó végtagi verőérbetegség előfordulását. A diabéteszes populáció adatait két kontroll csoport adataival is összevetettük, egy életkorban illesztett, nem diabéteszes csoporttal és egy fiatal, egészséges személyekből álló csoporttal, hogy megfigyelhessük az életkortól független és az életkortól függő eltéréseket. Tudjuk, hogy csak tünetek alapján az alsó végtagi verőérbetegség alul diagnosztizált. A mi vizsgálatunkban a diabéteszesek 20%-ának volt klaudikációs panasza, illetve minden ötödik beteg kórtörténetében szerepelt alsó végtagi verőérbetegség. Az American Diabetes Association szerint minden harmadik 50 év feletti cukorbetegnek van alsó végtagi verőérbetegsége [14,18,30].

Az alsó végtagi verőérbetegség diagnosztikája a rizikóbecslésen és a fizikális vizsgálaton alapul. Magyarországon sajnálatos módon ezek is túl ritkán valósulnak meg a perifériás verőérbetegség vonatkozásában. A műszeres diagnosztika alapja a folyamatos hullámú Doppler-készülékkel és nem automata vérnyomásmérővel mindkét karon és mindkét boka felett elhelyezett mandzsettával végzett vérnyomásmérés, és a kapott értékekből

boka-kar index kiszámolása. Ennek az egyszerű és olcsó módszernek a korábbi vizsgálatok magas specificitást (98%) és magas szenzitivitást (90%) tulajdonítottak az 50%-ot meghaladó érszűkület felfedezésében [18]. Továbbá nemcsak diagnosztikus, hanem prognosztikus szerepét is kimutatták, ugyanis jelezheti a szervezetben zajló generalizált ateroszklerotikus folyamatot; azokban a személyekben, akinél kóros értéket találtak, a kardiovaszkuláris események előfordulása is gyakoribbnak bizonyult [199]. A vizsgálatok a 0,9-et meg nem haladó boka-kar indexet találták diagnosztikus és prognosztikus határértéknek perifériás verőérbetegség, illetve kardiovaszkuláris események és halálozás viszonylatában [14,16,200]. A 10 éves kardiovaszkuláris halálozás és koszorúér esemény ráta kb. kétszeres volt a határértéket meg nem haladó boka-kar indexű populációban, és a tünetmentes személyek között is 20% volt a 10 évre vonatkozó morbiditás és mortalitás [14,201]. A Rotterdam Study-ban az alsó végtagi verőérbetegség prevalenciája 19% volt, míg a klaudikációé csak 1,6%, svéd populációban 60-90 éveseknél ezek az adatok 18% és 7%, egy dán felmérésben 65-74 éves férfiak körében a prevalencia 10% volt, és egyharmad részüknek volt panasza. A perifériás verőérbetegség előfordulása az életkorral is változik, 55-59 éves között 10%, 85 év felett 60% [14,202]. A magyar ÉRV regiszterben hipertóniás betegek között 14%-nak találták az alsó végtagi verőérbetegség előfordulását [203]. Diabéteszesek körében magasnak, 48,6%-nak találták az ér szövődményeket egy magyar vizsgálatban, BKI alapján 27%-uknak volt perifériás verőérbetegsége [204]. Két felmérésben összefüggést találtak a diabéteszes retinopátia és az abnormális boka-kar index között [205,206].

Diabéteszben gyakori az 1,4 feletti boka-kar index érték, mert az érfal média rétegének meszesedése miatt merev csővé váló artériát a levegővel felfújott mandzsettával nem lehet összenyomni. Ezért az 1,4 feletti boka-kar indexet kórosnak tartjuk. Az intralumináris nyomást valójában ilyenkor nem tudjuk megállapítani, sőt diabéteszben 1,4 alatti boka-kar index érték sem tudhatjuk, mekkora a tényleges vérnyomás, amelyet fals módon túlbecsülhetünk [16]. Ezért fordulhat elő, hogy míg klasszikus verőérbetegség kimutatására a boka vérnyomás és a boka-kar index szenzitivitása jó, diabéteszes érbántalomban a szenzitivitás sokkal alacsonyabb.

Vizsgálatunkban a diabéteszes betegek több, mint felénél észleltünk enyhe, közepes vagy súlyos alsó végtagi verőérbetegségekre és média szklerózisra utaló, abnormális boka-kar index értéket. Más vizsgálatban ennél valamivel alacsonyabb értéket, 42%-ot találtak

diabéteszeseknél [142]. Fiatal kontroll csoportunk BKI értékei normálisak voltak, az életkorban illesztett kontroll csoportban abnormális BKI-t alig észleltünk, és senkinek nem volt klaudikációs panasza. Az utóbbi kedvező érték annak tulajdonítható, hogy e csoport résztvevőinek a hipertónián kívül kevés rizikófaktora volt, gyógyszereiket szedték, és rendszeresen túráztak. A mi diabéteszes betegeink magas PAD prevalenciája abból adódhat, hogy már más érszakaszon felismert szövődménnyel rendelkező, retinopátiás cukorbetegeket vizsgáltunk.

A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) az 55-74 éves diabéteszesek 20%-ánál észleltek csökkent vagy hiányzó alsó végtagi pulzust. Megállapították, hogy cukorbetegéknél a boka-kar index szenzitivitása alacsonyabb, ebből következően használhatósága korlátozottabb; ezért más vizsgáló módszer, mint a lábujj vérnyomásmérés vagy a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérés használatát vetették fel [14,207,208]. A tcpO₂ mérés információt ad a végtag vérellátásáról, a szöveti iszkémiáról, a mikrocirkulációról. A TASC II konszenzus dokumentum a 40 Hgmm alatti tcpO₂-t szöveti hipoxiának tartotta, 30 Hgmm alatti értéket pedig kritikus iszkémiának. A legutóbbi ESC irányelvben előtérbe állított WIFI klasszifikáció a végtag amputáció egy éves kockázatának megítélésére használja a boka vérnyomás és a boka-kar index mellett a lábujj vérnyomást és a transzkután parciális szöveti oxigéntenziót: az utóbbi két módszer esetében a 30 Hgmm alatti értékek tartoznak a súlyos végtag iszkémia kategóriába [14,18,41].

Diabéteszes betegcsoportunk tcpO₂ értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a fiatal kontroll csoport eredményeihez képest mind nyugalomban, mind az alsó végtag emelésekor és lógatásakor. A diabéteszes és nem diabéteszes csoport átlag értékei között csak lábszáron volt szignifikáns különbség, lábfejen a diabéteszesek átlaga nyugalomban és lógatáskor alacsonyabbnak tűnt, de statisztikailag nem volt szignifikáns; viszont a diabéteszeseknek közel a fele, a nem diabéteszeseknek csak kevesebb, mint egynegyede volt 40 Hgmm alatt. A tcpO₂ mérés jó információt ad a mikrocirkuláció állapotáról és a végtag iszkémiáról akkor is, amikor a BKI félrevezető vagy nem informatív. Ez a vizsgálat segít felfedezni a „silent” iszkémiás végtagokat és elkülöníteni a neuropátiás lábat a neuro-iszkémiás lábtól, melynek terápiás konzekvenciája is van [140,209-212]. A tcpO₂ mérés alapján diabéteszes betegeink 15%-ának volt újonnan felfedezett súlyos végtag iszkémiája klaudikáció és más anamnesztikus adat nélkül, ami nagyon magas

arány. Az ESC irányelv szerint az összes perifériás verőérbeteg 0,4%-át érinti a kritikus végtag iszkémia az új esetek 0,5-1 ezrelék éves incidenciája mellett [14]. A 0,9 feletti (azaz határérték, normális és média szklerózisra utaló) boka-kar indexű betegek közül 14,6%-nál észleltünk végtag iszkémiát a transzkután szöveti oxigéntenzió alapján. Diabéteszes betegeknél a hagyományos boka vérnyomásméréssel nem tudjuk jól meghatározni az intraluminális vérnyomást. Más vizsgálatokban is alacsonyabbnak találták a diabéteszesek tcpO₂-jét, ami szövődmény jelenlétében kifejezettebb volt [212]. A sebgyógyulási hajlam megítélésére a tcpO₂ jobbnak bizonyult, mint a lábujj vérnyomásmérés, a kardiovaszkuláris események prediktoraként pedig jobbnak találták, mint a boka-kar indexet [141,213]. Ezért a végtag iszkémiát gyakrabban kellene felmérnünk, melyre a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérést alkalmas.

Kivizsgálási protokollunkba a hatperces járásteszt beletartozott. Ez a teszt elvileg jól ismert a kardiológiai, a pulmonológiai és az angiológiai gyakorlatban, mégis túl keveset használják. Az American Thoracic Society már 2002-ben hasznos és biztonságos tesztnek tartotta a fizikai kapacitás meghatározására krónikus obstruktív tüdőbetegségben, szívelégtelenségben és claudicatio intermittens-ben [143]. A vizsgálat a legtöbb járóképes betegről hasznos információt szolgáltat, ami perifériás verőérbetegségben a fájdalommentes és maximális járástávolság mérését, közben a panaszok feljegyzését jelenti. A betegek általában kedvezőbben nyilatkoznak járástávolságukról, mint a valódi érték, vagy nem tudják megbecsülni. A járásteszt segít feltárni az egyébként rejtett járási panaszokat a járástávolság meghatározása mellett. Vizsgálatunkban a diabéteszes betegek járástávolsága volt a legalacsonyabb a csoportok közül, a diabéteszes betegek a hasonló életkorú kontroll csoporttól is jelentősen különböztek. A maximális járástávolság a függőleges helyzetű (lógatott) végtag nyugalmi tcpO₂ értékével szignifikáns pozitív korrelációt mutatott. A hatperces járásteszt olcsó és könnyen kivitelezhető vizsgálat, melyet sokkal többet kellene használnunk a mindennapi gyakorlatban.

A polineuropátia a diabétesz gyakori szövődménye, ami a diabéteszes láb szindróma kialakulásában központi szerepet játszik, és az alsó végtag amputációk több, mint feléért tehető felelőssé. Bár a polineuropátia végtag fájdalmat, furesa érzést is okozhat, a legtöbb szövődmény az érzés csökkenésből vagy a teljes érzéketlenségből származik, hiszen a beteg nem érzi a sérülést, a gyulladást vagy az iszkémiát. Minden diabéteszes betegnél évente el kellene végezni a polineuropátia szűrését [39,44]. A tanulmányunkban szereplő,

máshol sok éve gondozott diabéteszes betegek jelentős részénél mi végeztük az első polineuropátia vizsgálatot. A hangvilla teszt nemcsak azt mutatta meg, hogy betegeink vibráció érzése rosszabb, mint a kontroll csoportoké, hanem azt is, hogy jelentős részüknek súlyos polineuropátiára utaló érzéskiesése (4 alatti hangvilla értéke) volt. A vibráció érzés enyhe csökkenését a felső végtagon is kimutattuk. A hasonló életkorú, nem diabéteszes páciensek alsó végtagi vibráció érzése gyengébb volt, mint a fiataloké, ami az epidermalis beidegzés életkori változására utalhat; ez más vizsgálat adataival megegyezik [214]. Súlyos érzéskiesést a kontroll csoportokban nem észleltünk. A polineuropátia elfedheti a klaudikációs panaszokat, ezért a diabéteszes betegeket mindkét irányban szűrni kell.

Diabéteszben érfali és hemodinamikai eltérések mellett hemoreológiai változások is károsítják a mikrocirkulációt, és szerepet játszhatnak a szervkárosodásban. Endotélium funkciózavar, érfal merevség és beidegzési zavar miatt az értónus és a vazodilatáció-vazokonstriktio szabályozása károsodott, ezért a hemoreológiai viszonyok változásának is nagyobb szerepe lehet. A vörösvérsejt aggregációt számos vizsgálat kutatta diabéteszes populációban, és kimutatták a vörösvérsejtek fokozott aggregabilitását. Saját korábbi vizsgálatunkban is a diabéteszes retinopátiás betegek vörösvérsejt aggregációja fokozott volt [62,215,216]. Jelen vizsgálatunkban a diabéteszes betegeknél magasabb aggregációs index és gyorsabb vörösvérsejt aggregátum képződés igazolódott összehasonlítva a fiatal önkéntesekkel, ami egybecseng korábbi tanulmányok eredményeivel [217]. A diabéteszes és a nem diabéteszes csoportban szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk ebben a két paraméterben, melynek oka nem tisztázott, felmerül az életkor hatása a vörösvérsejt aggregációra. A vörösvérsejtek dezaggregációjához szükséges nyírási sebességgrádiens viszont szignifikánsan magasabb volt a diabéteszes csoportban, a kialakult aggregátumok erősebben tapadtak egymáshoz a másik két kontroll csoporthoz viszonyítva. Megvizsgáltuk, hogy van-e kapcsolat a hemoreológiai tényezők és a klinikai állapot között. A diabéteszesek hatperces járasteszt eredménye korrelált a vörösvérsejt aggregációval: magasabb dezaggregációs nyírási sebességgrádienshez rövidebb járastávolság társult. A fokozott vörösvérsejt aggregáció lassíthatja a vérkeringést különösen az alacsony nyírással jellemezhető posztkapilláris venulák területén, hozzájárulhat sztázis kialakulásához és fenntartásához [216,218]. Diabéteszben a vörösvérsejt deformabilitás romlását számos klinikai vizsgálat leírta, ami magas nyírófeszültségen ronthatja a véráramlást. Eredményeink megegyeznek a korábbi

vizsgálatok eredményeivel, miszerint a vörösvérsejt deformabilitás szignifikánsan rosszabb volt diabéteszes betegekben összehasonlítva nem diabéteszes páciensekkel. A csökkent deformabilitást a vörösvérsejt membrán hiperglikémiához köthető károsodása okozhatja [218-220]. Vizsgálatunkban a korban illesztett, nem diabéteszes személyek plazma viszkozitása, teljes vér viszkozitása és több nyírófeszültségnél mért vörösvérsejt deformabilitás értékei voltak a legjobbak: e némiképp meglepőnek látszó eredmény annak tulajdonítható, hogy ennek a csoportnak a tagjai hetente háromszor mozogtak, rendszeresen túráztak. A fizikai tréning hatásaival foglalkozó kutatások ezt a jelenséget leírták, hemoreológiai fitnessnek is nevezik [221-223].

Vizsgálatunk korlátai: A vizsgálat keresztmetszeti jellegű volt, az adott időpont állapotát tükrözi. A kiemelt betegek klinikai gondozásba kerültek. A diabéteszes betegeknek társ betegségei is voltak, melyek a mikrocirkulációs és hemoreológiai eredményeket befolyásolhatták. A tcpO_2 -t nem mértük meg a járatesztet követően, lábujj vérvnyomásmérésre e vizsgálat időpontjában még nem volt lehetőségünk.

8.5. Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata

A vizsgálatunkban használt noninvazív műszeres ér vizsgálati módszerek évtizedek óta elérhetők, a Doppler ultrahang és a boka-kar index kivételével mégsem terjedtek el az érbetegek diagnosztikájában és prognózisbecslésében. A terheléses vizsgálatok a kardiológiában régóta elfogadott és széles körben használt módszerek a szívizom iszkémia felderítésében, a betegek funkcionális kapacitásának felmérésében, a terápia hatékonyságának megítélésében, a prognózisbecslésben és a rehabilitáció tervezésében. A hasonló alapelvek ellenére a terheléses vizsgálatoknak eddig alig volt szerepe a perifériás verőérbetegek ellátásában. A noninvazív diagnosztikus eljárásokat és a terheléses vizsgálatokat az érbetegségekkel foglalkozó irányelvek nem emelik ki kellőképpen [14,131,224-227]. Ez egyrészt a megfelelő műszeres felszereltség hiánya, másrészt a noninvazív diagnosztikáról szóló randomizált, multicentrikus vizsgálatok hiánya miatt alakulhatott így a perifériás verőérbetegségek területén. A CTA és a DSA hátrányai jól ismertek: kontrasztanyag allergia és vesekárosító mellékhatás lehetősége, a szervezetet érő ionizáló sugárzás, e képalkotó vizsgálatok csak strukturális információja funkcionális adatok nélkül és a költségek. Ezek a képalkotó vizsgálatok nem alkalmasak a betegek rendszeres nyomon követésére, többféle (artériás, vénás, neuropátiás) betegség

együttes fennállása esetén a végtag iszkémia felderítésére vagy az etiológia differenciálására.

A folyamatos hullámú Doppler-ultrahang vizsgálattal végzett négy végtagi vérnyomásmérés és boka-kar index számítás megbízható és valid módszer az 50%-ot meghaladó szűkület kimutatására klasszikus ateroszklerotikus verőérbetegségben. Ezzel a módszerrel leginkább a nagy artériák keringése jellemezhető, és többnyire csak nyugalmi vizsgálatokat végeznek. Az alsó végtagi nagy artériás keringési zavar jelei az izomzat és a bőr mikrocirkulációs zavaraként korábban detektálhatóak terheléses teszt segítségével, a panaszt okozó és a panaszt nem okozó, „silent” iszkémia egyaránt felmérhető. A terhelés hatására kialakuló eltérések (pl. klaudikáció) nyugalmi vizsgálatokkal nem értékelhetőek megfelelően, ezért a terheléses vizsgálatoknak nagyobb szerepet kellene kapniuk a perifériás verőérbetegek vizsgálatában. Diabéteszes érbántalom (média szklerózis) és súlyos (pl. idős kori) érlemezés esetén az abszolút bokanyomás és a boka-kar index fals magas értéket adhat. Henni és munkatársai szerint még a terheléses boka-kar index meghatározás is téves eredményt adhat, ha az érbántalom az arteria iliaca interná-t, arteria profunda femoris-t vagy a lábszárat érinti, mert nem a Doppler-vizsgálat fő tengelyét (arteria iliaca externa – femoralis – poplitea vonalat) érintik [125]. Logikusnak tartjuk, de az eddigi klinikai gyakorlatban mégsem alkalmazták, hogy több noninvazív módszer rutinszerű együttes használata jobban leképezi a végtag keringési állapotát, mint csak egy teszt, például a nyugalmi boka vérnyomásmérés (boka-kar index) önmagában. Számos érbetegnek nyugalomban kompenzált a keringése, ami normális vagy kielégítő nyugalmi paraméterekben nyilvánulhat meg. Járásteszt segítségével a járástávolság objektíven megmérhető (a bemondásos módszer pontatlan, sokan túlbecsülik járástávolságukat), a provokált iszkémia pedig lemérhető. Andersen felhívta a figyelmet a járásteszt jelentőségére, és felvetette, hogy a perifériás verőérbetegség osztályozásában a panaszok mellett a nyugalmi és a járásteszt utáni BKI-t is használni lehetne [228]. Kétféle járástesztet használtunk praktikus okokból: a standardnak tekintett járószalagos vizsgálatot sok beteg nem tudja végrehajtani túl magas szalagsebesség, ízületi panaszok, neurológiai eltérések miatt. A hatperces járástesztet a járószalag teszt jó alternatívájának tartjuk: biztonságos, olcsó, lényegében bárhol kivitelezhető, természetes mozgásforma. A kontroll csoport adatait a járás kapcsán kialakuló fiziológiás hemodinamikai változások felmérésére használtuk.

Vizsgálatunkban a betegek által bemondott járástávolság szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollált klinikai körülmények között megmért fájdalommentes járástávolság. A járószalagon végrehajtott járásteszt vagy a hatperces járásteszt egyaránt megfelelő információt ad a perifériás érbetegek funkcionális kapacitásáról. A végtag terhelési próbája növeli a noninvazív mérések érzékenységét: 25 tünetmentes páciens közül 7 személynél találtunk súlyos végtag iszkémiát a nyugalmi BKI, TBI és tcpO₂ vizsgálatokkal; terhelés hatására 16 személynél alakult ki legalább egy paraméterben súlyos fokú eltérés, ami „silent” iszkémia kimutatását jelenti. A boka-kar index csak a betegek 2/3-ánál volt pozitív a terhelés előtt, 3/4-énél járástesztet követően, hasonló változás a lábujj-kar index és a transzkután parciális szöveti oxigéntenzio tekintetében is megfigyelhető volt. A nyugalomban kompenzált alsó végtag keringés terhelés hatására dekompenzálttá vált sok személynél, ami a bemutatott metodikákkal mérhető volt.

A lábfejen mért transzkután parciális szöveti oxigéntenzio dinamikája betegeknél és kontroll személyeknél különböző volt: betegeknél a terhelést követő öt perces mérésnél szignifikánsan alacsonyabb értéket tapasztaltunk a kialakuló/fokozódó alsó végtag iszkémia következtében, ami fokozatosan normalizálódott, kontroll személyeknél enyhe emelkedés volt megfigyelhető. TcpO₂ eredményeink megfelelnek korábbi szerzők megfigyeléseinek [226,229,230]. Abraham és munkatársai felvetették, hogy a terhelés során a tcpO₂-t folyamatosan célszerű monitorozni. Ez a mérés pontosságát növeli, és csökkenti a hibalehetőséget, járószalagos vizsgálatnál megfelelő rögzítéssel megvalósítható [231]. Hatperces járástesztnél menet közben a jelenleg használt elektródákkal nem oldható meg a folyamatos monitorozás. Kétségtelen az is, hogy járószalag tesztnél a drága, emiatt nehezen pótolható Clark-elektrodák megkímélését is szem előtt kell tartanunk a hazai finanszírozási körülmények között.

A vizsgálatunkban alkalmazott eljárások diagnosztikus értékét is szeretnénk volna megbecsülni. Ezért ROC görbe analízist és többváltozós mintafelismerő analízist (PRIMA) végeztünk. Eredményeink szerint a járásteszt utáni lábujj-kar index tudja legjobban elkülöníteni a súlyos és nem súlyos végtag iszkémiás pácienseket. Korábbi dolgozatok a nyugalmi lábujjvényomást és a lábujj-kar indexet is nagyon mellőzött eljárásnak tartották az érbetegségek diagnosztikájában [131,225]. A jelenlegi irányelvek a lábujj vényomásmérést csak magas (>1,4) boka-kar index, azaz összenyomhatatlan artériák esetén ajánlják [14,16,20,132]. Két tanulmányban jobbnak találták a lábujj

vérnyomás szenzitivitását kritikus végtag iszkémiában és a végtagvesztés előrejelzésében a boka vérnyomáshoz és a boka-kar indexhez képest [225,232]. Egy friss amerikai állásfoglalás kihangsúlyozza, hogy fontos felmérni a végtag perfúziót kritikus végtag iszkémiában, a lábujj vérnyomás és TBI előnyeit és korlátait is elemzi [233]. Eredményeink rámutatnak a nyugalmi és a terhelés utáni lábujj vérnyomásmérés és lábujj-kar index meghatározás jelentőségére: ennek a noninvazív technikának el kellene terjednie a perifériás verőérbetegek diagnosztikájában és stádium besorolásában, ami csökkentené a diagnosztikus rést az alapvető vizsgálatok és a képalkotó radiológiai módszerek között, és javítaná a súlyos végtagi iszkémia felfedezését.

Vizsgálatunkban a hemoreológiai paraméterek közül a fibrinogén és a plazma viszkozitás jellegzetes különbséget mutatott a beteg csoport és a kontroll csoport között, a perifériás verőérbetegek értékei magasabbak voltak. A hematokritot és a teljes vér viszkozitást illetően nem észleltünk különbséget. Fibrinogén és plazma viszkozitás eredményeink összehasonlítva korábbi és frissebb vizsgálatokéval, rizikófaktor szerepük egyértelmű; a teljes vér viszkozitást illetően újabb vizsgálatok nem erősítették meg önálló rizikófaktor szerepét. A vörösvérsejt aggregációt jellemző paraméterek kedvezőtlenebbek voltak a beteg csoportban, ami fokozottabb aggregabilitásra utal. Ebben a magasabb fibrinogén szintnek szerepe lehet, és lassult áramlásnál ronthatja a perfúziót [49,53,234].

Vizsgálatunk korlátai: Tanulmányunkban kétféle járásesztet használtunk, ami felvetheti, hogy a végtag iszkémia provokálása nem volt egyenértékű. A korábban írt gyakorlati megfontolások miatt alkalmaztuk a két eljárást, melyek mindegyike alkalmas volt végtag iszkémia kiváltására. Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérő berendezésünkön csak két aktív csatorna van (a készülék elvileg hat csatorna párhuzamos monitorozására alkalmas volna), ezért proximális végtag iszkémiát nem tudtunk detektálni. A tcpO_2 -t nem monitoroztuk folyamatosan a járásesztet alatt technikai/biztonsági okokból. Terhelés utáni mérésnél az ekvilibrum eléréséhez nyugalmi mérésnél kivárt időt nem tudtuk alkalmazni: feltételeztük, hogy a lokális maximális vazodilatáció nem szűnt meg az elektróda levétele után a járásesztet mellett, ezért a hőmérsékleti ekvilibrum hamarabb beáll; adataink hitelességét a kontroll csoport eredményei igazolták. A vizsgálatot egy szakorvosoktól független operátor egyszer végezte el.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

A von Willebrand-faktor, mint a vulnerábilis vér egyik alkotó eleme

A von Willebrand-faktor jellegzetes eltéréseket mutat ateroszklerotikus betegségekben, vizsgálatunkban egészségesektől a krónikus betegeken át az akut betegekig növekvő értékeket kaptunk; sztatín kezelés mellett szintje csökkent. Krónikus verőérbetegségekben és akut koronária szindrómában a korábbi és a miénket követő vizsgálatokhoz hasonló eredményt kaptunk, az akut stroke és a sztatín terápia esetében pedig sok szerzőnél korábban mutattuk ki a vWf változását. Saját és más korábbi vizsgálatok, valamint a vizsgálatunk elvégzése és leközlése óta eltelt másfél évtizedben végzett tanulmányok azt sugallják, hogy a vWf alkalmas lehet az endotélium funkciózavarának és sérülésének kimutatására, ezen keresztül az ismert magas rizikójú betegek között a veszélyeztetett személyek kiválasztására és prognózisbecslésére. Vizsgálatunkban sikerült beállítanunk – bár pénzügyi okok miatt csak átmenetileg – egy addig az osztályunkon nem használt új laboratóriumi módszert, ami segíthetné a klinikai gyakorlatot. A számos hasonló eredmény ellenére a von Willebrand-faktor mérése egyelőre nem került be a kardiovaszkuláris medicina eszköztárába, melynek oka lehet, hogy csak egy újabb akut fázis markernek tarthatják, illetve átfedés lehet az egészséges, a krónikus és az akut érbetegek populáció értékei között, ami a merev „cut-off” határértékeket előnyben részesítő gondolkodásban nem használható. Mindennapi klinikai gyakorlatunkba igen nehezen kerülnek be új laboratóriumi paraméterek: a régóta használt „rutin” vizsgálatok mellett csupán egy-két új metodika honosodott meg, és nyert napi gyakorlati alkalmazást (pl. troponin, NT-proBNP). Gondolkodásunk is meglehetősen régimódi maradt: egyértelműnek tekintett határértékek alapján hozunk igen/nem döntéseket, míg a mai számítógépes technika által alkalmazható, multifaktoriális analízisen alapuló döntéstámogatás egyelőre nem terjedt el széles körben. Nagy létszámú populáción kellene tesztelni, hogy egyszerű határértékkal, sokváltozós analízissel vagy „score” rendszerbe építve tudnánk a veszélyeztetett személyeket jobban kiszűrni. A von Willebrand faktor mérése része lehetne egy többváltozós döntéshozatali rendszernek. A von Willebrand faktor – glikoprotein Ib interakció befolyásolásának terápiais vonzata lehetséges a jövőben, így további felhasználási terület lehetne a vWf–GPIb kölcsönhatást célzó terápiaák monitorozása. A von Willebrand-faktor aktiválódásában hemoreológiai

tényezőknél is szerepe van, ezért a vulnérabilis vér és a vulnérabilis érfal egyik fontos jellemzőjének tartom.

Raynaud-jelenség és vulnérabilis vér

A heterogén etiológiájú Raynaud-jelenség diagnosztikája és terápiája még ma is kihívás. A háttérbetegség nélküli, objektíven enyhének tartott (nem halálos, hospitalizációval nem járó), a betegek mégis sok kellemetlenséget okozó jelenség kezelése nem képezi komolyabb, célzott gyógyszerügyi kutatások tárgyát, így némiképp elhanyagolt terület. Vizsgálatunkban a vörösvérsejt aggregáció és deformabilitás kedvezőtlenebbnek látszott Raynaud-jelenségben szenvedő betegeinknél. A hidegagglutininek és krioglobulinok magas előfordulási aránya a véletlenszerű előfordulásnál nagyobbak tűnik, a hideg érzékenységben szerepet játszhatnak. Mindezek alapján a Raynaud-jelenséget nem tarthatjuk pusztán vazospasztikus kórképnek, hanem összetett lokális keringési rendellenességnek. A hemoreológiai szemlélet és a „hidegfehérjék” további vizsgálata segíthet közelebb jutni a diagnózishoz és hatékonyabb terápiák kifejlesztéséhez.

Vazoaktív gyógyszerek hemoreológiai hatása laboratóriumi modellben

A tünetes perifériás verőérbetegeknek rosszabb az életminőségük és rosszabbak az életkilátásai, mint a perifériás verőérbetegség nélküli koszorúérbetegnek vagy a cerebrovaszkuláris betegeknek. A laikus populáció ismereteinek hiánya, az egészségügyi ellátó rendszer egyenlőtlenségei, az elkésett diagnózis és az alacsony fokú rizikó menedzselés mind hozzájárul a kedvezőtlen hazai helyzethez, a magas amputációs rátához és a rossz életminőséghez. Az alapvető szekunder prevenciók kezelés lehetőségei adottak, alkalmazni kellene ezeket, emellett az életminőséget hatékonyan javító tüneti gyógyszeres kezelés is fontos volna, melyre a jelenlegi irányelvek kevés támpontot adnak. A hemoreológiai viszonyok javítása egy potenciális támadáspont, amivel előnyösen befolyásolhatnánk a makro- és mikrocirkulációt. Laboratóriumi modellünk használható egyes (parenterálisan adagolható) gyógyszerek direkt hemoreológiai hatásának tesztelésére. A vizsgált szerek egy része (alprostadil, szulodexid) inkább pozitív, másik része (pentoxifillin, pentozán-poliszulfát) inkább negatív, egy (iloproszt) pedig semleges hatású volt ebben az ex vivo rendszerben. Hazánkban a klinikai gyakorlatban gyakran alkalmazott infúziós kezeléseknél részben átmeneti hemodilúciós hatása, részben „placebo” hatása lehet, ezért a betegek rutinszerű behívása infúziós kúra céljából kerülendő. Panaszt okozó poliglobúliában és policitémiában hemodilúcióval

csökkenteni tudjuk a tüneteket. Egyes betegeknél, akik kevés folyadékot fogyasztanak, a folyadék háztartás javítása infúziós kúrával előnyös, miközben az evidenciákon alapuló kezelés beállítása is megtörténhet.

A prosztanoidok valószínűleg kevésbé hatnak a vörösvérsejtek reológiai tulajdonságaira, hatásukat az érfalon, a trombocitákon és a fehérvérsejteken fejthetik ki. Az ezekkel végzett eddigi vizsgálatok nem hoztak átütő sikert, mert e szerek vérszintje egyénileg is különböző, a tüdőben történő metabolizmus miatt alacsony lehet, túlzottan súlyos perifériás verőérbetegségben (pl. kiterjedt gangréna esetén) pedig nem várható tőlük érdemi javulás, vazodilatáció a mikrocirkuláció szintjén perfúziós kínálat nélkül még ronthat is az állapotot. A pentoxifillin használatát az irányelvek nem vagy kevésbé támogatják, a mi laboratóriumi modellünkben sem mutattunk ki direkt reológiai hatást. A pentozán-poliszulfát injekciót időközben kivonták a forgalomból. Szulodexidnél inkább kedvező reológiai hatást találtunk, melyben a vörösvérsejt felszínének (pl. töltés) befolyásolása játszhat szerepet. A gyógyszer vénás tromboembóliában és krónikus vénás elégtelenségben meghatározott indikációval használható, perifériás verőérbetegségben és diabéteszes verőérbetegségben további klinikai vizsgálatok szükségesek. A szűk paletta miatt új hatékony tüneti szerekre is szükség volna. Tekintettel arra, hogy a különböző emlősfajok hemoreológiai tulajdonságai között jelentős különbségek vannak, állatkísérletes modell gyógyszerek hatásának vizsgálatára nem alkalmas. A készítmények hatásmechanizmusának *ex vivo* laboratóriumi tesztelése segíthet új kezelések kidolgozásában.

Vulnerábilis végtagok keresése diabéteszes retinopátiás betegeknél

Vizsgálatunk magas arányban talált perifériás verőérbeteget a diabéteszes retinopátiás populációban, sok súlyos végtag iszkémiás pácienszt észleltünk. Diabéteszes betegek verőérbetegség és polineuropátia irányú szisztematikus szűrése elengedhetetlen. Az alsó végtag fizikális és eszközös vizsgálata a napi rutin részét kell, hogy képezze. Ebben a betegpopulációban a boka-kar index nem elegendő a perifériás verőérbetegség kimutatására vagy kizárására. A transzkután szöveti oxigéntenzió mérés sokat segíthet a („silent”) végtag iszkémia felkutatásában, lehetővé teheti a neuropátiás és az iszkémiás végtagok elkülönítését. A hatperces járasteszt hozzájárul panaszok objektívvé tételéhez és a funkcionális állapot felméréséhez. A diabéteszesek rendszeres vizsgálatával több tünetmentes perifériás artériás beteget ismerhetnénk fel időben, és a vaszkuláris okból

(kritikus végtag iszkémia miatt) bekövetkező végtagvesztés jelentős része valószínűleg megelőzhető volna. A diabéteszben észlelhető fokozott vörösvérsejt aggregabilitás terápiás támadáspont lehet.

Vulnerábilis végtagok komplex műszeres vizsgálata

Magyarországon ma még nem természetes, hogy alsó végtagi panasz esetén verőérszűkültre gondoljanak, arra pedig különösen nem, hogy alsó végtagi panasz hiányában is lehet súlyos verőérbetegség. Az is esetleges, hogy érszűkület gyanúja esetén ér specialista belgyógyász vizsgálja meg a beteget.

Vizsgálatmenetünk egyedülálló volt abban a tekintetben, hogy párhuzamosan használtunk többféle noninvazív műszeres ér diagnosztikai eljárást nyugalomban és járástesztet követően. E módszerek lehetővé teszik az alsó végtagi panaszoktól szenvedő betegeknek annak megítélését, hogy a háttérben végtag iszkémia fennáll-e, ennek igazolása esetén pedig a súlyossági fokot is meg tudjuk állapítani. A magas kockázatú, gyanús, panaszmentes esetekben a perfúziót és az iszkémiát pontosan fel tudjuk mérni: így számos betegről kiderül, hogy a panaszmentesség alapján meghatározott Fontaine I. vagy Rutherford 0. osztályozás helytelen. A tünetek, a fizikális és a műszeres mérési eredmények alapján ki tudjuk választani azokat a betegeket, akiknél a CT vagy az invazív angiográfia elkerülhető. Végtag fájdalmak iszkémiás és nem iszkémiás eredetének meghatározásán túl a klinikai gyakorlatban lehetőségünk van lábszárfekélyek háttérének differenciálására is. Adatokat nyerhetünk a terápia hatásosságáról, a vizsgálatok alkalmasak a betegek követésére. Eredményeink alapján a lábujj vérnyomásmérést és lábujj-kar indexet nemcsak BKI >1,4 esetén, hanem rendszeresen kellene használni az verőér diagnosztikában. A felsorolt módszereket nemcsak a vizsgálat idején alkalmaztuk, hanem klinikánkon a mindennapi gyakorlatban is használjuk.

Sokszor felmerült a kérdés, hogy az általunk használt metodikák együttesen mennyire időigényesek. Minden szakterületnek megvannak a speciális műszeres vizsgálati módszerei, melyek elvégzése időt vesz igénybe; a különbség csak annyi, hogy a legtöbb szakterületeken a műszeres vizsgálatok már megszokottak, idő- és hely igényük belekalkulált az ellátásba, míg a perifériás érbetegség esetében a legtöbb helyen „nulláról” kell elkezdni. Az alapvető rizikófelmért, fizikális és folyamatos hullámú Doppler vizsgálatot minden alapellátónál és betegellátó intézményben el kellene végezni. A

korszerű műszeres eljárásokat jól felszerelt területi és regionális szakambulanciánkon kellene használnunk, a nyugalmi (azaz kritikus végtag) iszkémia detektálására pedig a sürgősségi betegellátó helyeknek alkalmassá kellene válniuk. Meg kellene teremtenünk az érbetegség irányú kivizsgálás személyi (orvos, podiáter, gyógytornász, szakasszisztens, szakápoló) és tárgyi feltételeit (szakambulancia hálózat, műszeres diagnosztikai vaszkuláris laboratórium, ér ultrahang diagnosztika), és a megfelelő finanszírozást. Túl kevesen gondolkodnak úgy még az orvosok közül is, hogy a kritikus/rosszabbodó végtag iszkémia életet veszélyeztető instabil betegség; az orvos- és egészségtudományi képzésben az érgyógyászatnak az eddiginél nagyobb súllyal kellene megjelennie. Szaktudás, technika és idő ráfordítás segítene a vulnérabilis végtagok felkutatásában és megmentésében.

10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A von Willebrand-faktor az endotélium funkciózavarának vagy sérülésének markere lehet; szintje összefüggést mutathat a verőérbetegség krónikus vagy akut jellegével. Mérésével új laboratóriumi módszert sikerült beállítanunk klinikánkon, melyre átmenetileg volt lehetőségünk. A vWf rutinszerű mérése az igen magas kockázatú érbetegek 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 szövődménnyel 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 verőérbetegek kiemelésére, súlyos végtag iszkémia, vulnerábilis végtag kimutatására olyan esetekben is, amikor a hagyományos vizsgálat (boka-kar index) normális értéket mutat.

6. Perifériás verőérbetegknél egy noninvazív teszt általában nem elegendő a szignifikáns perifériás verőérbetegség kimutatására vagy kizárására. Ezért betegeknek parallel multimodális műszeres vizsgálatát és e vizsgálatok összehasonlítását valósítottuk meg nyugalomban és járástesztet követően. Vizsgálati összeállításunk lehetővé teszi a perifériás verőérbetegség valós stádiumának megállapítását, felfedhetjük a „silent” iszkémiát és az álcázott verőérbetegséget, korábban megtalálhatjuk a vulnerábilis végtagokat.
7. Eredményeink szerint a hatperces járásteszt olcsó és könnyen kivitelezhető a járásképeség felmérésére, és a járószalag teszt alternatívája lehet a végtag iszkémia provokálásában, ezért rutinszerű használatát javasoljuk. Járástesztel súlyos végtag iszkémiát provokáltunk a normális vagy enyhén csökkent boka-kar indexszel rendelkező betegek egy részénél.
8. Vizsgálatunk az első, amelyik a járásteszt 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 betegeknek a noninvazív 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 iszkémiát tártak fel, azaz végtag iszkémiájuk 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, munkaképességének, 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 iszkémiás, 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 iszkémia műszeres kimutatására. Egységesen jól felszerelt angiológiai gondozó hálózat kiépítését javaslom hazánkban.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Rampling MW. History of Hemorheology. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meisleman HJ (eds.) Handbook of Hemorheology and Hemodynamics, IOS Press, Netherlands, 2007, pp. 3-17.
2. Németh N. A vér- és nyirokáramlás orvostörténeti vonatkozásai. In: Németh N. Haemorheologiai alapismeretek - egyetemi jegyzet. Debreceni Egyetemi Kiadó, 2020, pp. 11-21.
3. <https://en.wikipedia.org>, 2020.
4. Boon B. Leonardo da Vinci on atherosclerosis and the function of the sinuses of Valsalva. Neth Heart J 2009;17(12):496-499.
5. Doyle D. William Hewson (1739–74): the father of haematology. Br J Haemat, 2006;133:375–381.
6. Hajdu SI. A Note from History: The Discovery of Blood Cells. Ann Clin Lab Sci, 2003;33:237-238.
7. Matrai A, Whittington RB, Skalak R. Biophysics. In: Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A (eds.) Clinical Hemorheology, Martinus Nijhoff Publishers, Netherlands, 1987, pp. 9-71.
8. Nagy R. Folyadékok reológiai tulajdonságai. In: Nagy Roland, Reológia, Digitális tankönyvtár, Pannon Egyetem, 2012; pp. 12-21, https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2010-0012_reologia/ch06.html.
9. Gaetgens P, Pries AR, Ley K. Structural, hemodynamic and rheological characteristics of blood flow in the circulation. In: Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A (eds.) Clinical Hemorheology, Martinus Nijhoff Publishers, Netherlands, 1987, pp. 97-124.
10. Dormandy JA, Cardiovascular diseases. In: Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A (eds.) Clinical Hemorheology, Martinus Nijhoff Publishers, Netherlands, 1987, pp. 165-194.
11. Meskó É, Belgyógyászati angiológia története, In: Meskó É, Farsang Cs, Pécsvárad Zs (szerk.), Belgyógyászati Angiológia, Fabomed, FarMaMed, 1999; pp. 1-9.
12. Bugár-Mészáros K, Az érbetegségek diagnostikája, kór- és gyógytana, Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1944.
13. Eurostat: Deaths due to coronary heart diseases in the EU, 2020, <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/EDN-20200928-1>.
14. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral

- Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Medicine. *Eur Heart J*, 2017;39:763-816.
15. Kownator S, Cambou JP, Cacoub P, Léger P, Luizy F, Herrmann MA, Priollet P. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: Data in primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009;102: 625-631.
 16. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraim A, Canning C, Dimakakos E, Gottsäter A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pécsvárady Zs, Poredoš P, Quéré I, Roztocil K, Stanek A, Vasic D, Visonà A, Wautrecht JC, Bulvas M, Colgan MP, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P. Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*, 2019;48(Suppl 102):1-79.
 17. Steg P, Bhatt DL, Wilson PF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S, REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular mortality event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2007;297:1197-1206.
 18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45:S5-S67.
 19. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FGR, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J*. 2011;32:2851-2906.
 20. Farkas K, Mátyás L, Palásthy Z, Landi A, Pécsvárady Zs. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a perifériás verőér megbetegedések ellátásáról. *Eü Közlöny*, 2017;66:650-675.
 21. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral artery disease in a defined population. *Circulation*, 1985;71:510-515.
 22. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, HÄberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 2004;172:95-105.
 23. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UKA, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 2013;382:1329-1340.

24. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PWF, REACH Registry Investigators. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180-189.
25. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ*. 1962;27:645-658.
26. Leng G, Fowkes F. The Edinburgh claudication questionnaire: an improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1101-1109.
27. Nicolai SP, Kruidenier LM, Rouwet EV, Graffius K, Prins MH, Teijink JA. The walking impairment questionnaire: an effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2009;50:89-94.
28. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation*. 1985;71:516-522.
29. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991;20:384-392.
30. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317-1324.
31. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ, German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009;120:2053-2061.
32. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286:1599-1606.
33. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88:837-845.
34. Murabio JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:44-49.

35. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink G, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Intern Med.* 2000;160:2934-2938.
36. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, Folsom AR, Bertoni AG, Sharrett AR, Homma S, Kori S. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1190-1197.
37. Kolossváry E, Bánsághi Z, Szabó GV, Járαι Z, Farkas K. A diabeteses láb ischaemiás eredete. Epidemiológia, a diagnózis nehézségei, prevenció és revascularisatiós lehetőségek. *Orv Hetil.* 2017;158:203-211.
38. Darius H, Trampisch HJ, Pittrow D, Allenberg JR, Haberl RL, Mahn M, Tepohl HG, Burghaus I, Diehm C. Comparison of two coronary risk equivalents: diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133:2317-2322.
39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, RoccaB, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2020;41:255–323.
40. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
41. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 2014;19:307-314.
42. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116:1509-1526.
43. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral artery disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* 2001;24:1433-1437.
44. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. 2020;43(Suppl. 1):S135–S151.

45. Lowe GDO. Thrombosis and hemorheology. In: Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A (eds.) *Clinical Hemorheology*, Martinus Nijhoff Publishers, Netherlands, 1987, pp. 195-226.
46. Carter C, McGee D, Reed D, Yano K, Stemmermann G. Hematocrit and the risk of coronary heart disease: The Honolulu Heart Program. *Am. Heart J.* 1983;105:674-679.
47. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am. Heart J.* 1987;113:1006-1010.
48. Lowe GDO, Smith WCS, Tunstall-Pedoe HD, Crombie IK, Lennie SE, Anderson J, Barbenel JC. Cardiovascular risk and haemorheology - Results from the Scottish Heart Health Study and the MONICA Project, Glasgow. *Clin. Hemorheol.* 1988;8:517-524.
49. Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993;87:1915-1920.
50. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Studies. *Eur. Heart J.* 1996;17:1814-1820.
51. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-844.
52. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33:1347-1352.
53. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GDO, Rumley A, Fowkes FGR, Allan PL. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women. The Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998;97:1467-1473.
54. Dintenfass L. Blood rheology in pathogenesis of the coronary heart diseases. *Am Heart J.* 1969;77:139-147.
55. Baskurt OK, Levi E, Caglayan S, Dikmenoglu N, Ucer O, Guner R, Yorukan S. The role of hemorheological factors in the coronary circulation. *Clin Hemorheol.* 1991;11:121-127.
56. Kesmarky G, Toth K, Habon L, Vajda G, Juricskay I. Hemorheological parameters in coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1998;18:245-251.

57. Bogar L, Juricskay I, Kesmarky G, Kenyeres P, Toth K. Erythrocyte transport efficacy of human blood: a rheological point of view. *Eur J Clin Invest*, 2005;35:687–690.
58. Brooks DE, Evans EA. Rheology of blood cells. In: *Clinical Hemorheology*, Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A (eds.), Martinus Nijhoff Publishers, Netherlands, 1987; pp. 73-96.
59. Baskurt O, Neu B, Meiselman HJ. *Red blood cell aggregation*. CRC Press, USA, 2012.
60. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow, *Annu Rev Physiol*. 1987;49:177-192.
61. Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993;30:171-192.
62. Baskurt OK. Mechanisms of blood rheology alterations. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds.). *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, Netherlands, 2007; pp. 170-190.
63. Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M. Impaired hemorheological properties in diabetic patients with lower limb arterial ischemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001;25:43-48.
64. Hardeman, MR, Goedhart PT, Shin S. Methods in hemorheology. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds.). *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, Netherlands, 2007; pp. 242-266.
65. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*, 1977;86:675-684.
66. Boneu B, Abbai M, Plante J, Bierme R. Factor-VIII complex and endothelial damage. *Lancet*, 1975;305:1430.
67. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J*, 1998;Suppl J:J7-15.
68. De Meyer GRY, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997;39:325-342.
69. Forgione MA, Leopold JA, Loscalzo J. Roles of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*, 2000;15:409-415.
70. Blann AD, McCollum CN. von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg*, 1994;8:10-15.
71. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*, 1998;67:395-424.

72. Rick ME. Biology and normal function of von Willebrand factor. UpToDate, 2019; <https://www.uptodate.com/contents/biology-and-normal-function-of-von-willebrand-factor>
73. Ewenstein BE. Vascular biology of von Willebrand factor. In: Born GV, Schwartz CJ, (eds.). *Vascular Endothelium*. Schattauer GmbH, Németország, 1997; pp. 107-122.
74. Boda Z. A trombocyták kvalitatív betegségei (thrombocytopathiák) - A von Willebrand-faktor. In: Tulassay Zs (szerk.), *A belgyógyászat alapjai 2.*, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011; https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_A_belgyogyaszat_alapjai_2/ch02s08.html
75. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thrombosis Res* 1989;53:387-394.
76. Tornai I, Declerck PJ, Smets L, Arnout J, Deckmyn H, Caekebeke-Peerlinck KM, Vermylen J. Measurement of von Willebrand factor antigen in plasma and platelets with an enzyme-linked immunosorbent assay based on two murine monoclonal antibodies. *Haemostasis*, 1991;21:125-134.
77. Blann A, Bignell A, McCollum C. von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 1998;139:317–322.
78. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*, 2012;8:469-479.
79. Káli András. Raynaud szindróma. In: Meskó É, Farsang Cs, Pécsvárad Zs (szerk.), *Belgyógyászati Angiológia*. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 1999; pp. 340-344.
80. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, ESVM guidelines – the diagnosis and management of Raynaud’s phenomenon, *Vasa*, 2017;46:413-423.
81. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I, Geographic variation in the prevalence of Raynaud’s phenomenon: a 5 region comparison, *J Rheumatol*, 1997;24:879-889.
82. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud’s phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmunity Rev*, 2014;13:655–667.
83. 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.
84. Ayres ML, Jarrett PEM, Browse NL. Blood viscosity, Raynaud’s phenomenon and the effect of fibrinolytic enhancement. *Brit J Surg*, 1981;68:51–54.
85. Lacombe C, Mouthon JM, Bucherer C, Lelievre JC, Bletry O, Godeau P. Raynaud’s phenomenon and blood viscosity. *J Mal Vasc*, 1992;17:132–135.

86. Picart C, Carpentier PH, Brasseur S, Galliard H, Piau JM. Systemic sclerosis: Blood rheometry and laser Doppler imaging of digital cutaneous microcirculation during local cold exposure. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1998;18:47–58.
87. Spengler MI, Svetaz MJ, Leroux MB, Leiva ML, Bottai HM. Association between capillaroscopy, haemorheological variables and plasma proteins in patients bearing Raynaud’s phenomenon. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:17–24.
88. Vaya A, Alis R, Romagnoli M, Todoli J, Calvoe J, Ricart JM. Hemorheological profile in primary and secondary Raynaud’s phenomenon. Influence of microangiopathy. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014;56:259–264.
89. Wichers G, Smit A, van der Meer J, Wouda A, Halie M. Rheological properties of blood in Raynaud’s phenomenon. *Vasa*, 1992;Suppl 34:29–33.
90. Ziegler S, Zoch C, Gschwandtner M, Eckhardt G, Windberger U, Minar E, Rüdiger H, Osterode W. Thermoregulation and rheological properties of blood in primary Raynaud’s phenomenon and the vibration-induced white-finger syndrome, *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:218–222.
91. Johnson F. Cold Agglutinin Syndrome. *Lab Med*, 2002;33:455-458.
92. Edgerton CC. Cryoglobulinemia. *Medscape*, 1999; <https://emedicine.medscape.com/article/329255-overview>.
93. Ernst E, Matrai A, Kollar L. Placebo-controlled, double-blind study of haemodilution in peripheral arterial disease. *Lancet*, 1987;1:1449-1451.
94. Vass M, Diószegi Á, Németh N, Sógor V, Baráth S, Szalai E, Módis L, Soltész P. Rheopheresis in vascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016;64:977-987.
95. Pharmindex Online. 2020; <https://www.pharmindex-online.hu>.
96. Ciuffetti G, Lombardini R, Pirro M, Pasqualini L, Cardile M, Mannarino E. Effects of iloprost on blood rheology and tissue perfusion in patients with intermittent claudication: results of a double-blind placebo-controlled study. *Int J Angiol*. 2002;11:169-174.
97. Balzer K, Rogatti W, Tuttgerodt K. Efficacy and tolerability of intraarterial and intravenous PGE₁ infusions in occlusive arterial disease stage III/IV. *Vasa*. 1989;Suppl. 28:31–38.
98. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta- analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 38:463–474.
99. Reid HL, Dormandy JA, Bernes AJ, Lock PJ, Dormandy TL. Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease. *Lancet*, 1976;1:666-668.
100. Schröer R. Antithrombotic potential of pentoxifylline, a hemorheologically active drug. *Angiology*, 1985;35:387-398.

101. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD005262.
102. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res,* 1996;24:389-406.
103. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41:543-603.
104. Vinazzer H, Haas S, Stemberger A. Influence on the clotting mechanism of sodium pentosan polysulfate (SP54) in comparison to commercial beef lung sodium heparin. *Thrombosis Research.* 1980;20:57–68.
105. Nagy M. Pentosanpolysulfate. In: In: Meskó É, Farsang Cs, Pécsvárady Zs (szerk.), *Belgyógyászati Angiológia.* Medintel Könyvkiadó, Budapest, 1999; pp. 626-629.
106. Kollár L, Kasza G, Forgács S. SP54 és a Pentoxifyllin-B összehasonlító vizsgálata (IV. fázis) Fontaine II. stádiumú femoro-poplitealis elzáródásban szenvedő betegek kezelésében. *Érbetegségek.* 2004;2:47-55.
107. Kollár L, Menyhei G, Mátyás L, Czigány T. Az SP54 (natrium pentosan polysuphate) draszté és a Cilozek (cilosztazol) tablettá hatékonyságának összehasonlító vizsgálata Fontaine II. stádiumú infrainguinalis artériás szűkületben szenvedő betegek kezelésében. *Érbetegségek;*2017;4:69-74.
108. Fischer BE, Thomas KB, Dorner F. von Willebrand factor: measuring its antigen or function? Correlation between the level of antigen, activity, and multimer size using various detection systems. *Thromb Res,* 1998;91:39-40.
109. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol.* 1957;17:237-246.
110. Baskurt, OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, Liao F, Hardeman MR, Jung F, Meiselman HJ, Nash G, Nemeth N, Neu B, Sandhagen B, Shin S, Thurston G, Wautier JL. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc,* 2007;42:75-97.
111. Kenyeres P, Juricskay 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. *Clin. Hemorheol. Microcirc,* 2008;38:51-56.
112. Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JG, Lettinga KP. Laser-assisted optical rotational cell analyser (L.O.R.C.A.); I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clin Hemorheol,* 1994;14:605-618.

113. Kenyeres P, Rabai M, Toth A, Kesmarky G, Marton Zs, Alexy T, Toth K. Reviewing data reduction methods for ektacytometry. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;47:143-150.
114. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FGR, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HEJ, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index. *Circulation*. 2012;126:2890-2909.
115. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle-brachial index in detection of peripheral artery disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:788-792.
116. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44:531-36.
117. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4:101-106.
118. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: A critical review. *Circulation*. 1996;94:3026-3049.
119. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle /arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993;270:465-469.
120. Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Dick F., Davies AH, Lepäntalo M., Apelqvist J. Guidelines for critical limb ischaemia and diabetic foot. Chapter II: Diagnostic methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(S2):S13-S32.
121. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-3341.
122. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:833-841.
123. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1401-1405.
124. Xu D, Li J, Zou L, Xu Y, Hu D, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010;15:361-369.
125. Henni S, Colas-Ribas C, Signolet I, Feuilloy M, Abraham P, Ouedraogo N. Multiprobe devices for exercise transcutaneous oxymetry in patients complaining claudication: interest and limits of unusual probe positions. *Int Angiol*. 2016;35:557-564.

126. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11:29-33.
127. Sheikh MA, Bhatt DL, Li J, Lin S, Bartholomew JR. Usefulness of postexercise ankle-brachial index to predict all-cause mortality. *Am J Cardiol*. 2011;107:778-782.
128. Fredriksson I, Fors C, Johansson J. Laser Doppler flowmetry - a theoretical framework. Linköping University, Department of Biomedical Engineering; 2007; www.imt.liu.se/bit/ldf/ldfmain.html.
129. Kvernmo HD, Stefanovska A, Kirkeboen KA, Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res*. 1999;57:298-309.
130. Ubbink DT. Toe blood pressure measurements in patients suspected of leg ischaemia: A new laser Doppler device compared with photoplethysmography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27:629-634.
131. Høyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surgery*. 2013;58:231-238.
132. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FGR, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RAG, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1465-1508.
133. Carter SA, Tate RB. The value of toe pulse waves in determination of risks for limb amputation and death in patients with peripheral arterial disease and skin ulcers or gangrene. *J Vasc Surg*. 2001;33:708-714.
134. Ramsey DE, Manke DA, Sumner DS. Toe blood pressure. A valuable adjunct to ankle pressure measurement for assessing peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Surg*. 1983;24:43-48.
135. Criqui MH, Browner D, Fronck A, Klauber MR, Coughlin SS, Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. An analysis of risk factors. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1110-1119.
136. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006;113:2623-2629.
137. Nishio H, Minakata K, Kawaguchi A, Kumagai M, Ikeda T, Shimizu A, Yokode M, Morita S, Sakata R. Transcutaneous oxygen pressure as a surrogate index of lower limb amputation. *Int Ang*. 2016;35:565-572.

138. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence. *Undersea Hyperb Med.* 2009;36:43-53.
139. Quigley FG, Faris IB. Transcutaneous oxygen tension measurements in the assessment of limb ischemia. *Clin Physiol.* 1991;11:315-320.
140. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Morabito A. Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;336:731-736.
141. Kalani M, Brismar K, Fagrell B, Ostergren J, Jörneskog G. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 1999;22:147-151.
142. Codjo HL, Adoukonou TA, Wanvoegbe A, Dohou H, Bankolé C, Alassani A, Dovonou CA, Houénassi DM. Prevalence of peripheral artery disease among diabetics in Parakou in 2013. *Ann Cardiol Angiol.* 2016;65:260-264.
143. American Thoracic Society. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-117.
144. Belgyógyászati Szakmai Kollégium Angiológiai Bizottsága. Vasospasticus érbetegségek. In: Nemes A. (szerk.). *Angiológiai útmutató. A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság irányelvei.* Medition Kiadó, Budapest, 2009, pp. 53-55.
145. Cawello W, Leonhardt A, Schweer H, Seyberth HW, Bonn R, Lomeli AL. Dose proportional pharmacokinetics of alprostadil (prostaglandin E1) in healthy volunteers following intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40:273-276.
146. Magnusson M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentoxifylline and metabolites in humans, Ph.D thesis, Lund University, Lund, Sweden, 2009.
147. Juricskay I, Veress GE. PRIMA: a new pattern recognition method. *Anal. Chim. Acta.* 1985;171:61-76.
148. Gori T, Forconi S. Endothelium and Hemorheology. In: Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ (eds.) *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Netherlands, 2007, pp. 339-350.
149. Pries AR, Secomb TW. Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer. *Am J Physiol.* 2005;289:H2657-H2664.
150. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242-250.
151. Minick CR, Alonso DR, Rankin L. Role of immunologic arterial injury in atherogenesis. *Thromb Haemostas.* 1978;39:304-311.
152. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2008;117:1449-1459.

153. Whincup PH, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Rumley A, Lowe GD. von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2002;23:1764-1770.
154. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992;85:1390-1397.
155. Zeiher AM, Drexler H, Saubier B, Just H. Endothelium-mediated coronary flow modulation in humans: Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterol, and hypertension. *J Clin Invest* 1993;92:652-662.
156. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease. Insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985;110:1100-1107.
157. Lip GY, Blann AD. von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *Br Heart J* 1995;74:580-583.
158. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Protein glycosylation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Metabolism*. 1985;34(Suppl 1):37-42.
159. Kessler L, Wiesel ML, Attali P, Mossard JM, Cazenave JP, Pinget M. von Willebrand factor in diabetic angiopathy. *Diabetes Metab*. 1998;24:327-336.
160. Késmárky G, Fehér G, Koltai K, Horváth B, Tóth K. Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;35:67-73.
161. Kario K, Matsuo T, Hoshida S, Kobayashi H, Sakata T, Mizuno O, Mitsuhashi T, Ikeda U, Miyata T, Shimada K. Lipid lowering therapy corrects endothelial dysfunction in a short time but does not affect hypercoagulable state even after long-term use in hyperlipidaemic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999;10:269-276.
162. Davies MJ. The role of plaque pathology in coronary thrombosis. *Clin Cardiol*. 1997;20:1-7.
163. Springer TA. von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood*. 2014;124:1412-1425.
164. Haines AP, Howarth D, North WR, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW, Raftery EB, Millar Craig MW. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1983;50:800-803.
165. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332:635-641.

166. Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, Handa M, Ikeda Y, Fukuyama M, Itagaki I. Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischaemia. *Stroke* 1994;25:1547-1551.
167. Denorme F, De Meyer SF. The VWF-GPIIb axis in ischaemic stroke: lessons from animal models. *Thromb Haemost.* 2016;116:597-604.
168. Denorme F, Vanhoorelbeke K, De Meyer SF. von Willebrand factor and platelet glycoprotein IIb: a thromboinflammatory axis in stroke. *Front Immunol.* 2019;10:2884.
169. Kovacevic KD, Mayer FJ, Jilma B, Buchtele N, Obermayer G, Binder CJ, Blann AD, Minar E, Schillinger M, Hoke M. von Willebrand factor antigen levels predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid stenosis of the ICARAS study. *Atherosclerosis.* 2019;290:31-36.
170. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. Executive summary - European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601–1610.
171. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Undas A, Lip GYH, Bittner V, Ray KK, Watts GF, Hovingh GK, Rysz J, Kastelein JJP, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost.* 2016;115:520-532.
172. Biedermann JS, Kruip MJHA, van der Meer FJ, Rosendaal FR, Leebeek FWG, Cannegieter SC, Lijfering WM. Rosuvastatin use improves measures of coagulation in patients with venous thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39:1740-1747.
173. Rowlands RJ. The effects of statin treatment on the synthesis, processing, storage and exocytosis of von Willebrand factor in cultured human endothelial cells. Doctoral Thesis. University College London, 2011.
174. Spronk HMH, Padro T, Siland JE, Prochaska JH, Winters J, van der Wal AC, Posthuma JJ, Lowe G, d'Alessandro E, Wenzel P, Coenen DM, Reitsma PH, Ruf W, van Gorp RH, Koenen RR, Vajen T, Alshaikh NA, Wolberg AS, Macrae FL, Asquith N, Heemskerk J, Heinzmann A, Moorlag M, Mackman N, van der Meijden P, Meijers JCM, Heestermans M, Renné T, Dölleman S, Chayouâ W, Ariëns RAS, Baaten CC, Nagy M, Kuliopulos A, Posma JJ, Harrison P, Vries MJ, Crijns HJGM, Dudink EAMP, Buller HR, Henskens YMC, Själander A, Zwaveling S, Erküner O, Eikelboom JW, Gulpen A, Peeters FECM, Douxfils J, Olie RH, Baglin T, Leader A, Schotten U, Scaf B, van Beusekom HMM, Mosnier LO, van der Vorm L, Declerck P, Visser M, Dippel DWJ, Strijbis VJ, Pertiwi K, Ten Cate-Hoek AJ, Ten

- Cate H. Atherothrombosis and Thromboembolism: Position Paper from the Second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2018;118:229-250.
175. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy. *Stroke.* 2012;43:599-606.
176. Wigley FM. Clinical manifestations and diagnosis of Raynaud phenomenon. UpToDate, 2019, www.uptodate.com.
177. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology.* 2005;44:587-596.
178. Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, Wu S, Tidmore W, Wiener CM, Spence RJ, Wigley FM. Increased α 2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1886-1890.
179. Spengler MI, Svetaz MJ, Leroux MB, Leiva ML, Bottai HM. Association between capillaroscopy, haemorheological variables and plasma proteins in patients bearing Raynaud's phenomenon, *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30:17–24.
180. Forconi S, Guerrini M, Rossi C, Pecchi S. Local increase of blood viscosity during cold induced Raynaud's phenomenon. *VASA.* 1979;8:116-120.
181. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood.* 2013;122:1114-1121.
182. Kroger K, Billen T, Neuhaus G, Santosa F, Buss C, Kreuzfelder E, Henneberg-Quester KB. Relevance of low titers of cryoglobulins and cold-agglutinins in patients with isolated Raynaud phenomenon. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2001;24:167-174.
183. McGrath MA, Penny R. Blood hyperviscosity in cryoglobulinaemia: temperature sensitivity and correlation with reduced skin blood flow. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1978;56:127-137.
184. Gaylarde PM. Prostaglandins I₂ and E₁ and red cell deformability in Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br Med J.* 1981;283:1981-1982.
185. Brodmann M, Stelzer I, Friedl I, Lueger A, Pilger E, Stark G. Comparison of the effect of prostaglandin E₁, prostacycline and adenosine on peripheral vascular resistance. *Int J Angiol.* 2001;10:31-33.
186. Ciuffetti G, Sokola E, Lombardini R, Pasqualini L, Pirro M, Mannarino E. The influence of iloprost on blood rheology and tissue perfusion in patients with intermittent claudication. *Kardiol Pol.* 2003;59:197-204.
187. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication, *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD000986.

188. Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Barber GG. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs*. 2000;59:1057-1070.
189. Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. *Lancet*. 2002;4:1550-1554.
190. Ott E, Lechner H, Fazekas F. Hemorheological effects of pentoxifylline on disturbed flow behavior of blood in patients with cerebrovascular insufficiency. *Eur Neurol*. 1983;22(Suppl.):105-107.
191. Eun BL, Liu XH, Barks JD. Pentoxifylline attenuates hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. *Pediatr Res*. 2000;47:73-78.
192. Accetto B. Beneficial hemorheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline: results of double-blind study versus vasodilator-nylidrin. *Am Heart J*. 1982;103:864-869.
193. 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 vinpocetin, *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:37-42.
194. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012;99:1630-1638.
195. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment, *Drug Des Devel Ther*. 2014;8, 49–65.
196. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med*. 2010;1:105–114.
197. Castelluccio A, Bologna E. Effect of sulodexide on blood viscosity in patients with peripheral vascular disease. *Curr Med Res Opin*. 1991;12, 325-331.
198. Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Járαι Z, Menyhei G, Farkas K. Trends in major lower limb amputation related to peripheral arterial disease in Hungary: A Nationwide Study (2004-2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50:78-85.
199. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:921-929.
200. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006;113:388-393.
201. Ankle Brachial Index Collaboration; Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, DeBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FGR, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K,

- Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CDA, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MMB, Hunink MGM, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
202. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:185-192.
203. Farkas K, Járαι Z, Kolossváry E, Ludányi A, Clement DL. ERV Study Group: High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: The Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*. 2012;30:1526-1532.
204. Dioszegi A, Vass M, Flasko A, Mechler F, Kaplar M, Soltesz P. A diabeteses láb komplex vizsgálata. *Érbetegségek*. 2016;3:47-54.
205. Li X, Wang YZ, Yang XP, Xu ZR. Prevalence of and risk factors for abnormal ankle brachial index in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2012;4:140-146.
206. Lee MY, Hsiao PJ, Huang JC, Hsu WH, Chen SC, Chang JM, Shin SJ. Abnormally low or high ankle-brachial index is associated with the development of diabetic retinopathy in type2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2018;8:441.
207. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med*. 2005;29(Suppl 1):68-74.
208. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:110-116.
209. Breuer HW, Breuer J, Berger M. Transcutaneous oxygen tension measurement in type I diabetic patients for early detection of junctional diabetic microangiopathy. *Eur J Clin Invest*. 1988;18:454-459.
210. Pola P, Tondi P, Dal Lago A, Santoliquido A, Gerardino L, Massari I. Transcutaneous oxymetry is useful in vascular pathology if a cutaneous reference map and a maximal exercise test are used. *Vasc Endovasc Surg*. 1996;30:117-122.
211. Dooley J, King G, Slade B. Establishment of reference pressure of transcutaneous oxygen for comparative evaluation of problem wounds. *Undersea Hyperbar Med*. 1997;24(4):235-244.
212. Karanfilian RG, Lynch TG, Zirul VT, Padberg FT, Jamil Z, Hobson RW 2nd. The value of laser Doppler velocimetry and transcutaneous oxygen tension determination in predicting healing of ischemic forefoot ulcerations and amputations in diabetic and nondiabetic patients. *J Vasc Surg* 1986;4(5):511-516.

213. Gazzaruso C, Coppola A, Falcone C, Luppi C, Montalcini T, Baffero E, et al. Transcutaneous Oxygen Tension as a Potential Predictor of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. Comparison with ankle-brachial index. *Diabetes Care*. 2013;36:1720-1725.
214. Lauria G, Holland N, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Epidermal innervation: changes with aging, topographic location, and in sensory neuropathy. *J Neurol Sci*. 1999;164:172-178.
215. Vekasi J, Marton Zs, Kesmarky G, Cser A, Russai R, Horvath B. Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2001;24:59-64.
216. Barnes A, Willars E. Diabetes. In: Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A (eds.) *Clinical Hemorheology*, Martinus Nijhoff Publishers, Netherlands, 1987, pp. 275-309.
217. Babu N, Singh M. Influence of hyperglycaemia on aggregation, deformability and shape parameters of erythrocytes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31:273-280.
218. Dupuy-Fons C, Brun JF, Quere I, Bardet L, Janbon C. Rheology and occlusive arterial disease of the legs. *J Mal Vasc*. 1996;21:165-170.
219. Cahn A, Livshits L, Srulevich A, Raz I, Yedgar S, Barshtein G. Diabetic foot disease is associated with reduced erythrocyte deformability. *Int Wound J*. 2016;13:500-504.
220. Gyawali P, Richards RS, Tinley P, Nwose EU. Hemorheology, ankle brachial pressure index (ABPI) and toe brachial pressure index (TBPI) in metabolic syndrome. *Micovasc Res*. 2014;95:31-36.
221. Brun JF, Supparo C, Rama D, Benezis C, Orsetti A. Maximal oxygen uptake and lactate thresholds during exercise are related to blood viscosity and erythrocyte aggregation in professional football players. *Clin. Hemorheol*. 1995;15:201–212.
222. Brun JF, Varlet-Marie E, Connes P, Aloulou I. Hemorheological alterations related to training and overtraining. *Biorheology*. 2010;47:95-115.
223. Sandor B, Nagy A, Toth A, Rabai M, Mezey B, Csatho A, Czuriga I, Toth K, Szabados E. Effects of moderate aerobic exercise training on hemorheological and laboratory parameters in ischemic heart disease patients. 2014;9:e110751.
224. Rossi M, Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomed Pharmacother*. 2004;58:427-431.
225. Shishehbor MH, Hammad TA, Thomas Z, Baumgartner I, Scheinert D, Rocha-Singh KJ. An analysis of IN.PACT DEEP randomized trial on the limitations of the societal guidelines-recommended hemodynamic parameters to diagnose critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2016;63:1311-1317.

226. Byrne P, Provan JL, Ameli FM, Jones DP. The use of transcutaneous oxygen tension measurements in the diagnosis of peripheral vascular insufficiency. *Ann Surg.* 1984; 200:159-165.
227. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet.* 2000;356:1592-1597.
228. Andersen CA. Noninvasive assessment of lower extremity hemodynamics in individuals with diabetes mellitus. *J Vasc Surg.* 2010;52:76S-80S.
229. Mahe G, Kalra M, Abraham P, Liedl DA, Wennberg PW. Application of exercise transcutaneous oxygen pressure measurements for detection of proximal lower extremity arterial disease: A case report. *Vasc Med.* 2015;20:251-255.
230. Abraham P, Picquet J, Bouyé P, L'Hoste P, Enon B, Vielle B, Saumet JL. Transcutaneous oxygen pressure measurements (tcpO₂) at ankle during exercise in arterial claudication. *Int Angiol.* 2005;24:80-88.
231. Abraham P, Lesourd L, Guilleron C, Durand S, Ammi M, Henni S. Exercise oximetry in patients with arterial claudication. *Atherosclerosis.* 2018;272:243-244.
232. Vallabhaneni R, Kalbaugh CA, Kouri A, Farber MA, Marston WA. Current accepted hemodynamic criteria for critical limb ischemia do not accurately stratify patients at high risk for limb loss. *J Vasc Surg.* 2016;63:105-113.
233. Misra S, Shishebor MH, Takahashi EA, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, Kim ESH, Lindner JR, Rich K. Perfusion assessment in critical limb ischemia: principles for understanding and the development of evidence and evaluation of devices. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140:e657-e672.
234. Peters SA, Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe HD, Lowe GDO. Plasma and blood viscosity in the prediction of cardiovascular disease and mortality in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:161-167.

12. 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.

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 dinamikusan 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 András, 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 sokváltozós 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 titkárnőknek, Rónaky Anikónak a sok segítségért.

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

Pécs, 2021. augusztus 20.

Dr. Késmárky Gábor