

Hivatalos bírálói vélemény Dr. Késmárky Gábor: Hemoreológiai és angiológiai vizsgálatok verőérbetegségekben c. MTA doktori értekezéséről

Az ateroszklerotikus eredetű verőérbetegségek a világ fejlett országaiban, így Magyarországon is a morbiditási és mortalitási mutatók élén állnak. Míg a szív koszorúereinek és a carotisok ellátási területén jelentkező heveny vagy idült kórképek diagnózisa és ellátása terén jelentős előrelépés történt az elmúlt mintegy két évtizedben, viszonylag kevesebb figyelem fordult az alsó végtagi verőérbetegségek felé, pedig ez a kórforma az egész szervezetet érintő, generalizált ateroszklerózis egyik fontos megjelenési formája. Az alsó végtagi verőérbetegség előfordulási gyakorisága az életkorral nő, 65 év feletti populációban a prevalencia elérheti a 20%-ot. A klinikai megjelenési forma széles skálán mozog, a kezdeti tünetmentes vagy minimális tünetekkel járó állapot jelenti az egyik végletet, de ez a stádium – nem is ritkán – sok panasz forrását jelentő, járáskorlátozottságot okozó, előrehaladottabb kórformává fejlődhet, amely megfelelő ellátás nélkül a végtag elvesztéséhez, amputációhoz vezethet. A perifériás verőérbetegségben szenvedők kardiovaszkuláris mortalitása fokozott, a mortalitás növekedéséért általában az egyidejűleg jelenlévő koronária-betegség vagy a carotis-elváltozások a felelősök. Szoros összefüggés van a perifériás verőérbetegség és a diabetes mellitus között is. A claudicatio intermittens kétszer gyakoribb a cukorbetegéknél, mint az egészséges anyagcseréjű egyéneknél. A rossz anyagcsere-helyzet növeli az alsó végtagi verőérszűkület kialakulásának kockázatát, a nagy amputációk száma ötször-tízszer nagyobb a diabéteszes érbeteg-csoportnál, mely összefügg azzal is, hogy az állapotot gyakran neuropathia diabetica és a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállóképeség is kíséri. Hazánkban a perifériás verőérbetegség jelentőségére utal, hogy 2022. február 28-án jelent meg az EMMI hivatalos, megújított szakmai irányelve a perifériás verőérbetegedések ellátásáról – a létrehozásban az Angiológiai és Érsebészet Szakmai Tagozat játszott döntő szerepet. Miután a perifériás verőérbetegségek felismerése és megfelelő terápiája a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás visszaszorításának fontos eszköze, a jelölt témaválasztása aktuális, hazai körülmények között indokolt és gyakorlati szempontból is szerencsés volt, mert a betegellátásban fontos kérdések megválaszolását tűzte ki célul.

Az értekezés a megkívánt formai követelményeknek megfelel.

Az előszó (4-9. old.) orvostörténeti jellegű áttekintésnek felel meg.

A bevezetés (10-32. old.) - az értekezésben szereplő vizsgálatoknak megfelelő csoportosításban - az irodalmi előzményeket ismerteti.

A célkitűzés részben (33-34. old.) a jelölt hat pontban sorolja fel a vizsgálat sorozat céljait.

A módszerek (35-47. old.), a vizsgált betegcsoport leírása (48-53. old.), a statisztikai elemzés ismertetése (54-55. old.) az értekezésben szereplő vizsgálatok sorrendje szerint található meg.

Az eredmények (56-85. old.) fejezetben a jelölt a célkitűzésekben megfogalmazott sorrendben, a fontosabb adatokat táblázatokban feltüntetve és ábrákkal szemléltetve ismerteti.

Az eredmények értékelése (megbeszélés) (86-112. old.) után az új megállapítások tételes felsorolása található meg 12 pontba szedve (113-115. old).

Az irodalomjegyzék (116-134. old.) után a felhasznált saját közlemények listája (12 citátum - 135. old.) következik, majd köszönetnyilvánítás (136-137. old.) zárja az értekezést.

Összességében:

A 115 oldal terjedelmű, megfelelően strukturált értekezéshez 234 irodalmi citátum csatlakozik, az értekezés 15 ábrát és 32 táblázatot tartalmaz. Az értekezés jól tagolt, a szöveg olvasmányos, az ortográfia és a rövidítések használata egységes. Zavaró, hogy a megbeszélés egyes alfejezetei egy-két oldal terjedelmű irodalmi áttekintéssel indulnak. Nem teljesen szerencsés, hogy a 12 pontba szedett új megállapítások egy része inkább általánosan megfogalmazott tény, ajánlást, javaslatot, következtetést, semmint az egyes vizsgálatokban ténylegesen talált új megfigyeléseket tartalmazza. Zavaró a felhasznált saját közlemények listája: a 12 citátum között fellelhető 2 könyvfejezet (cit. 2,12), 1 letter to the editor (cit 11. - válaszlevél egy hozzászólásra), 1 hazai kongresszusi abstract (cit. 7) – utóbbit a jelölt saját munkásságának alátámasztására idézi. Zavaró, hogy e helyen nincs feltüntetve az impakt faktor és az idézettség.

A tézisfüzetet átnézve megállapítható, hogy annak irodalomjegyzéke tartalmazza a dolgozathoz felhasznált saját 12 közlemény jegyzékét (IF és idézettség nélkül), majd „Publikációs lista a Magyar Tudományos Művek Tárából” felirat alatt szerepelnek a jelölt publikációi (IF és idézettség feltüntetésével), a folyóiratcikkektől kezdve a hivatkozott absztraktokig bezárólag.

Az értekezés áttekintésekor felmerült észrevételek, kérdések – a vizsgálatok sorrendjében:

von Willebrand faktor (vWf) vizsgálata

A vizsgálatot a jelölt 2000-2002 között végezte. A vizsgált betegek (n=56) életkora 67 év, a kontroll egyéneké (n=23) 36 év volt. Bár leírja a jelölt, hogy az adott csoporton belül a vWf értéke nem függött össze az életkorral, a két csoport összehasonlításakor mégis zavaró körülmény lehet az életkorbeli nagy különbség. A vizsgálat óta 20 év telt el. Van-e irodalmi adat, amely a vWf életkor-függőségét igazolná/kizárná? A jelölt véleménye szerint a vWf értéke az endotélium funkciózavarának jele lehet, s helye lehetne a kardiovaszkuláris kockázatbecslési rendszerekben. Ez azonban mind ez ideig nem valósult meg. Mi lehet ennek az oka?

A jelölt egy alvizsgálatban 27 beteg lipidértékeit és vWf értékét mérte meg 10 mg atorvastatin előtt és 1 hónappal a terápia megkezdése után (7. táblázat). A kisesetszámú vizsgálat nyílt, kontroll nélküli volt – az eredmények ezért kevésbé tarthatók meggyőzőnek. Van-e a jelöltnek adata a vWf mérés megbízhatóságáról (reprodukálhatóságáról)?

Raynaud-jelenség

A vizsgálatban 74 beteg (életkor 48,0 év) és 57 kontroll egyén (életkor 31,5 év) szerepelt. A mikroreológiai paraméterek közül a vörösvérsejt aggregációs index nagyobb, a vörösvérsejt deformabilitás a magasabb nyírófeszültség tartományban alacsonyabb, a számított maximális elongációs index szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban, a makro-hemoreológiai paraméterekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A vizsgált mikrorheológiai paraméterek életkor-függőségéről milyen ismeretekkel rendelkezünk?

Nem volt statisztikailag értékelhető különbség a primer és szekunder Raynaud-jelenségben szenvedők között, a hemoreológiai paramétereket tekintve. A klinikus azt gondolná, hogy súlyosabb alapbetegségben (autoimmun kórkép, haematológiai betegség) szenvedők esetében a hemoreológiai paraméterek rosszabbak lehetnek, mint alapbetegség nélküli egyéneknél. Mi lehet az oka, hogy ezt nem találták a vizsgálatukban?

Vazoaktív szerek vizsgálata laboratóriumi modellben

A vizsgálatban 19 egyéntől (életkor 27,2 év) nyert vérmintát használtak. A hazánkban is sokat használt vazoaktív szerek többségénél semmilyen meggyőző eredmény nem mutatkozott, egyedül a szoludexiddel folytatott vizsgálat eredményei voltak biztatók.

Nem szerencsés, hogy az egyes gyógyszerekre történő hivatkozásként a Pharmaindex Online szerepel (cit. 95).

Mennyire zavarja a levonható következtetést az, hogy a vizsgálat fiatal egyének vénás vérmintájával folyt olyan szerekkel, amelyek általában idős betegek artériás keringési zavarainak befolyásolására használatosak – kellő evidencia hiányában is?

A különböző elképzelések nyomán folytatott „vazoaktív infúziós kezelés” ma még a hazai gyakorlathoz tartozik, a betegek körében is népszerű. Hogyan látja a jelölt, indokolt-e erőfeszítéseket tenni, hogy ezen a téren érvényesüljenek az evidence-based medicine elvei, vagy a betegek oldaláról érkező elvárásoknak nem érdemes ellenállni?

Diabéteszes retinopathiás betegek vizsgálata

A keresztmetszeti tanulmányban szereplő 105 felnőtt cukorbeteg (életkor 64,6 év) vizsgálati eredményei a talált eltérések deskriptív jellegű előfordulását jelzik az adott betegcsoportban. Cukorbeteg körében a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérése alkalmas a perifériás verőérbetegség, súlyos végtagi iszkémia, vulnerabilis

végtag felismerésére olyan esetekben is, amikor a hagyományos boka-kar index normális értéket mutat. A hatperces járásteszt segíthet a kóros esetek kiemelésében.

Mi állt a betegbeválasztás kritériumának háttérében (retinopathia mint beválasztási feltétel)? Feltételezték, hogy a diabeteses micro- és macroangiopathia kialakulásában közös tényezők kapnak szerepet? A betegcsoport jellemzői a 14. táblázatban szerepelnek. Nincs adat azonban a vesefunkcióról, a microalbuminuriáról – ezeket jó lenne tudni, mert a diabeteses retinopathia és nephropathia gyakran jár együtt és a társuló nephropathiának is szerepe lehet a haemoreológiai tényezők alakulásában.

Komplex műszeres vizsgálat

Ezt tartom az értekezés legértékesebb vizsgálatának. Rámutat arra, hogy a funkcionális jellegű, terheléses angiológiai diagnosztikus ténykedés olyan esetekben is kóros eltérést találhat, amikor nyugalmi helyzetben még nincs eltérés. A vizsgálat előtérbe helyezi a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió vizsgálatának jelentőségét és a lábujj-kar index (TBI) meghatározás fontosságát. A módszer jól használható az alsó végtagi panaszokkal jelentkező betegek differenciáldiagnosztikájában is. A műszeres vizsgálat jelentőségét néhány tanulságos eset ismertetésével szemlélteti.

Hogyan látja a jelölt a képalkotó radiológiai vizsgálatok és a funkcionális angiológiai terheléses vizsgálatok helyét a kivizsgálási protokollban? Érsebészeti beavatkozás előtt a radiológiai jellegű képalkotás nem mellőzhető, milyen esetben indokolt a vizsgálatot funkcionális angiológiai méréssel, transzkután parciális szöveti oxigéntenzió meghatározással indítani, ill. kiegészíteni?

Összefoglalva:

A jelölt az értekezésben az elmúlt mintegy két évtizedben végzett hemoreológiai és klinikai angiológiai vizsgálatainak eredményét összegzi. A jelölt eredményei hitelesek, a fontosabb eredményeket nemzetközi szaklapokban közölte. A jelölt munkássága ráirányította a figyelmet arra, hogy az alsó végtagi verőérbetegségek felismerésében a funkcionális vizsgálatokat, a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió vizsgálatát és

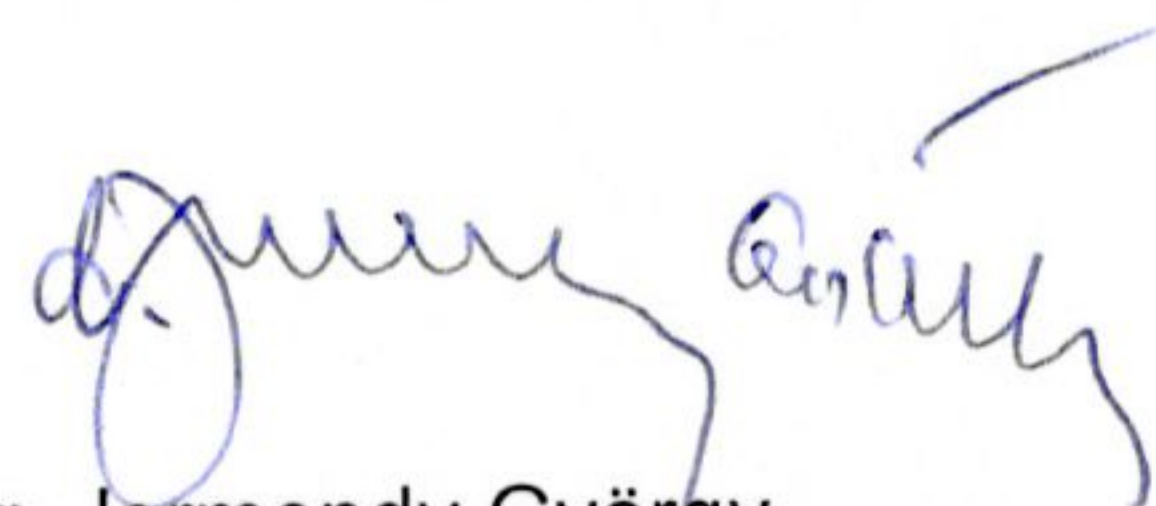
megadott esetekben a lábujj-kar index meghatározását - a jelenlegi helyzethez viszonyítva - szélesebb körben lenne célszerű alkalmazni.

Az értekezésében szereplő adatok közül az alábbiakat fogadom el fontos, új tudományos eredménynek:

- Raynaud-jelenségben szenvedő felnőtt betegek hemoreológiai vizsgálata a vörösvérsejt-aggregáció és -deformabilitás kedvezőtlen alakulására utalt, ami a hidegagglutininek és krioglobulinok magas előfordulási arányával együtt azt jelzi, hogy a Raynaud jelenség nem pusztán vazospasztikus kórképnek, hanem összetett lokális keringési rendellenességnek tartható. A hemoreológiai tényezők hozzájárulhatnak a roham kialakulásához és lassúbb oldódásához.
- Hemoreológiai laboratóriumi modellvizsgálatban a szulodexid kedvező hemoreológiai hatást fejtett ki, ami alapján ennek a gyógyszernek további, megfelelően tervezett klinikai vizsgálatokban történő tesztelése indokoltnak látszik.
- Diabéteszes betegek körében a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérése alkalmas a perifériás verőérbetegség, súlyos végtagi iszkémia, vulnérabilis végtag felismerésére olyan esetekben is, amikor a hagyományos boka-kar index normális értéket mutat.
- A járásteszt utáni lábujj-kar index meghatározása jól használható, érzékeny funkcionális angiológiai módszer az alsó végtag keringési zavarának kimutatására.

Az értekezés egészét mérlegelve azt nyilvános vitára alkalmasnak tartom, s sikeres védés esetén a magam részéről az MTA doktora tudományos fokozat odaítélését javaslom.

Budapest, 2022. március 31.



Dr. Jermendy György
az orvostudomány doktora
c. egyetemi tanár