

**Dr. Késmárky Gábor**  
**Hemoreológiai és angiológiai vizsgálatok verőérbetegségekben**  
**MTA Doktori Értekezés**  
**BÍRALATA**

**Formai bírálat:**

Általában megállapítható, hogy a dolgozat igényes és szépen kivitelezett munka. A mondatok, az Ábrák és Táblázatok érthetők, jól követhetők. Nagyon kevés betűelütés van. Mindezek alapján úgy ítélem meg hogy az értekezés a formai követelményeknek megfelel.

**Tartalmi bírálatok és megjegyzések:**

**Előszó:**

Az Előszóban a szerző kifejti, hogy a krónikus és akut verőérbetegségek vezető morbiditási és mortalitási tényezők a világ számos országában és hogy e betegségek hátterében leggyakrabban ateroszklerózis (ateroszklerotikus plakkok) áll, aminek kialakulásában valószínű, hogy lokális hemodinamikai és hemoreológiai tényezők szerepet játszanak. Majd a hemoreológia tudomány kialakulásának történelmi áttekintését írja le. Ezek után az angiológia, az érbetegségekkel foglalkozó, klinikai szakterületet vezeti be.

- 1) Majd kijelöli dolgozatának **két fő célját: a vulnerábilis vér egyes összetevői és a vulnerábilis végtag jelensége**. Ezt a két fő célt és a sorrendet, azonban nem viszi végig következetesen az értekezésben, hanem a klinikumból adódó komplexitást követi.
- 2) Ezek után nem érthető, hogy a Bevezetésben (2.1. 2.2 részekben) a perifériás verőérbetegségekről ír. Ezen talán fölöslegesen hosszú – mivel jól ismert – szakasz után tér rá a 2.3. pontban a hemoreológiai tényezőkre. A hemoreológiai tényezők és az atherosclerotikus plakkok közötti leírás azonban meglehetősen indirekt és a szerző a későbbiekben nem foglalkozik a plakkokkal.
- 3) Ezek után a szerző részletezi a vér hemoreológiai megközelítését, leírását és különböző klinikai jelenségeket, melyek leírásában keveredik a hemodinamikai és hemoreológiai aspektusok. Ez nem is lenne baj, ha előtte egy elméleti bevezetéssel és egy jó ábrával, ezt a kölcsönös összefüggést jobban bevezette volna. A későbbiekben a szerző aztán részletezi a hemoreológia tudományát. Ezt talán előbbre kellett volna tenni, mielőtt a betegségekben megjelenő komplex hatásokat leírja.

- 4) Majd a szerző rátér a 2.6.-ban a perifériás verőérbetegségek tüneti kezelésére. Ez kissé érthetetlen, hogy a hemoreológia tárgyába hogyan illeszkedik bele így hirtelen. Természetesen, minden mindennel összefügg, mégis itt nem véltem felfedezni a logikai sorrendet. Vagy az elméletből a klinikumba kellett volna haladni vagy fordítva.
- 5) Majd itt, elsősorban az értágítók klinikai szerepéről ír és csak igen közvetetten a hemoreológiai lehetőségekről.
- 6) Itt jegyezném meg, hogy tudomásom szerint a hemoreológia a vénás vérkeringési rendszerben is igen fontos – ha nem fontosabb – ami nem nagyon kerül megemlítésre, holott minden „hemoreológiai” és „angiológiai” beavatkozás hat a vénás rendszerre is (meg a kapilláris rendszerre is, sőt a kisvérköre is stb.).
- 7) A Bevezetésben leírtak talán azért vannak úgy, ahogy vannak – érzi az olvasó – hogy a 3. Célkitűzésekben leírtakat bevezesse. De valahogy logikailag a kettő nem mindig illeszkedik. Talán segített volna, ha egy ábrában a célkitűzéseket és azok elméleti háttérét, ill. és terápiás tervek igazolást összefüggően mutatta volna be.

## **Módszerek**

- 8) A vér laboratóriumi vizsgálata, a hemorheológiai, angiológia laser Doppler, stb, módszerek melyeket a szerző használt, mind elfogadott és standard vizsgálatok.

## **Eredmények**

- 9) Ezen részben a szerző – a klinikai körülményeknek megfelelően – összetett módon írja le a vizsgálatokat és kezeléseket, melyekben az ok-okozati vagy mechanisztikus háttér vagy gondolkodás nem igazán látszik. Természetesen ennek oka lehet, a klinikum komplexitása és a betegségek egyén-specifitása is.
- 10) A vizsgálatok és mérések igényesek és világosan vannak leírva, melyekből a fiatalabb generáció, vagy kevésbé szakértő sok információt kap és tanulhat.

## **Az Eredmények megbeszélése és az Összefoglalás.**

- 11) Ebben a részben a szerző lényegében megismételi az Eredményekben leírtakat és kiegészíti egyéb információkkal, amik a klinikai képhez hozzájárulhattak, de nem segíti az eredményekben leírt mechanisztikus megértését, ég akkor is, ha egy klinikai kutatásról van szó. Talán több kísérletes munkákban feltért mechanizmusokat lehetett volna idézni, mit esetleges oki tényező.
- 12) Szintén talán azt is ki lehetett volna jobban hangsúlyozni melyek voltak az új eddig mások által nem leírt észrevételek.

### **Egyéb észrevételek:**

- 13) Áthallást vélek felfedezni Dr. Németh Norbert: Haemorheologiai Vizsgálatok A Kísérletes Sebészeti És Mikrosebészeti Kutatások Szolgálatában c. doktori értekezése között. Ami nem lenne baj, különösen, ha az ott feltárt és leírt mechanizmusokat a saját klinikai vizsgálataiban értelmezte volna.
- 14) 30. oldal: „A vazoaktív szerek nem rendelkeznek evidenciával [...] Ezen túlmenően hatásmechanizmusuk sem teljesen tisztázott”. Ez pontosan mit jelent a klinikumban?
- 15) A Vazoaktív gyógyszerek projekt (5.3-as fejezet, 49.o.) rendelkezett-e etikai engedéllyel? Ez volt az egyetlen prospektívnek tűnő vérvétellel járó vizsgálat. Vagy ez is a „standard of care” keretein belül történt, mint a többi projekt?
- 16) 50. oldal „folyamatos hullámú Doppler készülék segítségével négy végtagi szisztolés nyomásmérést végeztünk...” A karokon is Dopplerrel mérték a vérnyomást? Erre milyen evidencia van?
- 17) 51.oldal 4. sor a lap aljától: 20-22 Celsius fokos szobában voltak a betegek egy órán át fekvé? Ez nem túl hideg? Talán, min. 24 fok lenne a termoneutrális.
- 18) Vénás vérvétel történt minden projekt esetében. Elképzelhető, hogy az artériás/oxigenizált vér (mivel perifériás artériás betegségek témakörben vizsgáldtak) rheologiai jellemzői mások, mint a vénás véré? Változnak-e a vér rheológiai tulajdonságai a keringés közben a különböző érszakaszokon? Van-e erről irodalom?
- 19) 8-as ábra 57.oldal: a vWf mennyiségét 4 csoportban hasonlították össze 3 db. t-próbával (54. oldal). Ez úgy tűnik, hogy helytelen, ANOVA lenne a helyesebb megoldás.

- 20) A vWf és a vulnerábilis végtag projekteknél (54. oldal) az adatok diszperziója SEM-el lett feltüntetve a többi projektnél SD-vel. Ábra-technikailag kisebb SEM jobban néz ki, de egy összefoglaló dolgozatban harmonizálni kéne a szóródást jellemző statisztikai változót. A legjobb lenne, ha a 95%-os konfidencia intervallumot tüntetné fel minden projektben.
- 21) A vazóaktív gyógyszerek projektben (54. oldal) helyesen vizsgálták a varianciák egyenlőségét f-teszt segítségével. Ez a variancia-egyezés vizsgálat azonban elmaradt a többi projekt esetében. Miért?
- 22) A mintaadatok normalitásának vizsgálatára mindenhol a Kolmogorov-Smirnov tesztet használta, holott manapság a Shapiro-Wilk teszt, illetve az Anderson-Darling teszt alkalmazását javasolják.
- 23) 58. oldal, 7. táblázat: A statin terápia hatására statisztikailag csökkent a vWf mennyisége. Mi lehet ennek a jelenség mechanizmusa? Milyen szempontból lehet fontos ez a tény klinikai aspektusból? A statin-indukálta vWf csökkenés mértéke (~0,16 IU/ml) kisebb, mint kontroll alanyok és a krónikus betegek közötti különbség (8. ábra). Ez egy jó példája a minta alapján statisztikailag számítható szignifikáns eltérésnek, ami klinikai szempontból esetleg jelentéktelen.
- 24) 9. táblázat (60. oldal). Amennyiben a táblázatban közölt elongációs index értékeket 2 tizedesjegyre kerekítjük, úgy azonos számokat kapunk a Raynaud és a kontroll csoportok sorai között. Mi a EI mérő eszköz (LORCA) mérési pontossága? A 3. tizedesjegy pontosságnak van értelme? Ha nincs akkor ezek a különbségek hibahatáron túli tartományt képviselnek.
- 25) 12. táblázat (62. oldal): A szignifikánsnak mondott számértékek nagyon közelinek tűnnek. Klinikailag van különbség a 4,64 mPas-os és a 4,50 mPas-os teljes vér viszkozitás (TVV) között?
- 26) 13. táblázat (63. oldal): Minek köszönhető, hogy a 0,95 és 0,53 Pa-os nyírási feszültségeknél az Alprostadil szignifikáns elongációs-index növekedést okoz, míg a többi adat/szer csökkenést vált ki. Mi ennek a jelentősége?
- 27) 14. táblázat (64. oldal): Az életkort 2 tizedesjegyre feltüntetni?
- 28) A 86. oldalon: „Az endotélium a keringő vér és az érfal középső muszkuláris rétege, kapillárisokban az adventicia közötti monocelluláris réteg.” Ez a mondat nehezen értelmezhető, és legalább egy irodalmi összefoglalást kellett volna idézni.
- 29) A 86. oldalon: „A glikokálix az ér ellenállást növeli:” nem világos miért, különösen in vivo.

## Általában:

- 30) Jobb lett volna, ha az eredmények értékelése csak a saját eredményekre szorítkozott volna elsősorban, és ne, vagy kevésbé az irodalmi kitekintésre. Vagy jobban kiemelni a különbségeket, új eddig nem leírt eredményeket. Esetleg ellentétes eredményeket.
- 31) Nagyon hiányzik a vénás rendszer jelentőségének kihangsúlyozása a hemoreológiai betegségek és végtag betegségek viszonylatában.
- 32) A hemoreológia valószínű fontosabb a mikrocirkulációban – ahol a vér korpuszkuláris, nem-newtoni folyadék természete megjelenik – mint a nagy konduktív artériás erekben, amiket a szerző említ. Joggal tehető fel, hogy a vizsgálatokban, és a különböző vaszkuláris háttérű betegségekben a nem nagyartériás érszakaszok a legnagyobb jelentőségűek.
- 33) Az új megállapítások nem minden esetben tűnnek nagyon újnak és nem elég tisztán kifejtettek.
- 34) Nagyon hiányzik a dolgozat végén egy összefoglaló ábra. Mit tanultunk ezekből a vizsgálatokból? Hogyan függnek össze a hemodinamikai és hemoreológiai mechanizmusok és hogy jelentkeznek, módosulnak ezek a betegségekben, ill., hogy okozhatnak betegségeket.
- 35) Jó lett volna olvasni, hogy milyen mérésekre, mérőműszerekre, vagy terápiás eszközökre, gyógyszerekre volna szükség, - azon kívül, hogy a már meglévő lehetőségeket jobban hasznosítsuk - hogy jobban megértsük mechanisztikusan „a vulnerábilis vér egyes összetevői és a vulnerábilis végtag” jelenségét és tovább fejlesszük annak terápiáját.

## 12. FELHASZNÁLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

- 36) A szerző számos értékes közleménnyel rendelkezik.

A kritikai megjegyzések ellenére, a szerző értékes, főleg leíró jellegű klinikai vizsgálatokat végzett, melyek nagyban segíthetik a különböző vaszkuláris betegségek diagnosztikáját és gyógyítását. A fentiek alapján a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.



Prof. Koller Ákos  
2022.09.14.