

# **Specifikus hemoreológiai és angiológiai vizsgálómódszerek értékelése**

**Ph.D. disszertáció**

**Dr. Kovács Dávid**

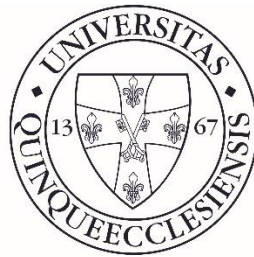
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Kísérletes Kardiológia Program

Programvezető:

Prof. Dr. Tóth Kálmán

Témavezető:

Dr. Késmárky Gábor



Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika

2018

## Rövidítések jegyzéke

6MWT	6 perces járásteszt	NO	nitrogén-monoxid
BKI	boka/kar index	p	szignifikancia szint
ACC	American College of Cardiology	PAD	perifériás verőérbetegség
AHA	American Heart Association	PFWD	fájdalommentes járástávolság
BMI	testtömeg index	PU	perfúziós egység
CLI	kritikus végtagiszkémia	PV	plazma viszkozitás
CV	variációs koefficiens	vvs	vörösvérsejt
ADP	arteria dorsalis pedis	ROC	receiver operating curve
ATP	arteria tibialis posterior	SD	standard deviáció (szórás)
DUS	Doppler ultrahang	SLI	súlyos végtag iszkémia
EDTA	etiléndiamintetraecetsav	TBI	lábujj/kar index
CI	claudicatio intermittens	tcpO <sub>2</sub>	transzkután parciális szöveti oxigéntenzió
LDF	lézer Doppler áramlásvizsgálat	TVV	teljes vérviszkozitás
LEAD	alsó végtagi verőérbetegség		
MWD	maximális járástávolság		
NÉ	nem értelmezhető		

# 1. Bevezetés

## 1.1. A klinikai hemoreológia és a vérviszkozitás jelentősége

A hemoreológia a vér áramlási tulajdonságait és véralkotók erre kifejtett hatásait vizsgáló tudomány. A klinikai hemoreológia az olyan véralkotók viselkedését vizsgálja, mint a hematokrit, a plazma és a teljes vérviszkozitás, a vörösvérsejt (vvs) aggregáció és deformabilitás. Számos vaszkuláris, hematológiai és pulmonológiai betegség kapcsolatban van az emelkedett plazma és teljes vérviszkozitással, mindkét makroreológiai paramétert kardiovaszkuláris rizikófaktorként és bizonyos klinikai állapotokban prognosztikus markerként tartjuk számon. A vérplazma newtoni folyadék (azaz a viszkozitása nem függ a sebességgrádiéntól), míg a teljes vér nem-newtoni, pszeudoplasztikus tulajdonságú folyadék. A teljes vérviszkozitás a véráramlás ellenállásának egy fontos meghatározó tényezője, megnövekedett értéke szöveti perfúziós zavarhoz vezethet azáltal, hogy a véráramlást lelassítja. A plazma viszkozitás mikrocirkulációs szinten a véráramlás ellenállásának legfőbb meghatározója. A vvs-ek axiális migrációjának következtében az endotélium működésére hatással bíró nyírófeszültség létrehozásában számottevő szerepe van, ezért fontos szerepet tölt be a vazodilatáció folyamatában. A kóros irányba megváltozott hemoreológiai paraméterek (magnövekedett plazma és teljes vérviszkozitás, megnövekedett plazma fibrinogén koncentráció és károsodott vvs deformabilitás) kapcsolatba hozható az ateroszklerózis patofiziológiájával.

## 1.2. A perifériás verőérbetegség jelentősége

A perifériás verőérbetegség a hasi aortát és a végtagi ütőereket érintő ateroszklerotikus folyamat klinikai megnyilvánulása. A PAD prevalenciája magas: 3-10%. Az ütőerek kóros elváltozása klinikailag számos formában jelentkezhet: tüneteket nem okozó PAD, claudicatio intermittens (CI), atípusos lábfájdalom, akut és krónikus kritikus végtagiszkémia. A PAD prevalenciájának populációs szintű becsléséhez széles körben alkalmazott non-invazív műszeres vizsgálata kézi Doppler ultrahanggal történik. Az ezáltal számított boka/kar index általánosan elfogadottan 0,9 érték alatt jelzi a PAD fennálltát. A PAD típusosnak tartott tünete a claudicatio intermittens: terhelésre, általában a vádliban jelentkező fájdalom, amely nyugalomban nincs jelen és pihentetésre szűnik (Rose kritériumok). A CI előfordulása a korrallal együtt nő (2% az 50-54 és 6% a 65-69 életkorcsoportban) és nagyobb számban érinti a férfiakat, mint a nőket. Annak ellenére, hogy a CI-t a PAD típusos tüneteinek tartjuk, a legtöbb ütőérbetegnek valójában nincs típusos klaudikációs panasz. Ezen betegeknek a következők lehetnek jelen: 1. terhelésre jelentkező lábfájdalom, amely nem felel meg a Rose-féle CI kritériumnak (atípusos lábfájdalom), 2. terhelésre jelentkező lábfájdalom, amely a terhelés folytatására megszűnik („walking through” jelenség), 3. nyugalmi lábfájdalom és 4. teljesen tünetmentes PAD. E betegcsoport azonosítása és kiemelése nehéz feladat, mert a tünetmentes PAD hátterében számos ok állhat: 1. perifériás neuropátia („silent ischemia” cukorbetegségben), 2. mozgásszegény életmód, 3. terhelésre jelentkező fájdalom elkerülésére habituálisan lassú sétálás és a 4. valódi tünetmentesség.

Tekintet nélkül a tünettana a PAD progresszív krónikus betegség, amely korai diagnózis és kezelés nélkül végstádiumába torkollik: kritikus végtagiszkémiába, amputációba (5 éven belül 5-

10%-ban ill. 1-2%-ban). A kritikus végtagiszkémia (CLI) egy éven belül 30%-ban major amputációhoz vezet.

## **2. Célkitűzés**

### **2.1. Viszkoziméter összehasonlító és validációs vizsgálatok a rutin és klinikai hemoreológiai mérésekhez**

A viszkozitás mérése bizonyos kórállapotokban ismertén előnyökkel jár, ennek ellenére nem rutinszerűen vizsgált kardiovaszkuláris rizikófaktor. Ennek háttérében a viszkozitás mérésének sokrétű technikai problematikája áll. 1. A teljes vérviszkozitás nem-newtoni folyadék, viszkozitása sebességgrádiens függő, ebből következően a viszkozitás profil mérése és megadása lenne a megfelelő eljárás. 2. A vérplazma newtoni folyadék, viszkozitása független a sebességgrádiensstől, mérése éppen ezért egyszerűbb, azonban számos klinikai állapot (pl. hematológiai kórfolyamat), mérési elrendezés vagy határfilm artefaktum befolyásolhatja a validitását. 3. A viszkoziméterek eltérő mértékben, de érzékenyek a műtermékek jelenlétére, ezen túlmenően a műszerre specifikus artefaktumok is létrejöhetnek.

Kutatólaboratóriumunk egy Brookfield DV-III Ultra LV programozható rotációs viszkozimétert szerzett be és installált (*Brookfield Engineering Labs, Middleboro, USA*). Egy a korábitól eltérő elven működő eszköz beüzemelése a rutinszerű laboratóriumi használatba mindig kihívásokkal teli a viszkozitásmérés fent említett nehézségei miatt. Mielőtt kutatáshoz vagy klinikai méréshez alkalmaztuk volna, számos kalibrációs és validációs eljárásnak vetettük alá.

### **2.2. A lábujj/kar index és a terheléses vizsgálat hatékonysága a perifériás ütőérbetegség diagnosztikájában**

A legtöbb epidemiológiai adat alapján kiemelt fontosságú a perifériás ütőérbetegek megfelelő stádiumba történő besorolása. Habár az angiográfiát tekintjük a diagnosztikus arany standardnak, használata az ionizáló sugárzás, az invazivitás és a nefrotoxikus kontrasztanyag alkalmazása miatt limitált. A terheléses vizsgálat alkalmazása a PAD diagnosztikájában szinte teljesen mellőzött annak ellenére, hogy szerepét konszenzus ajánlások, tudományos közlemények említik. Limitáltak az adatok a klaudikáció javulásának megítélésében és az ér vs. neurogén klaudikáció differenciál diagnosztikájában való használatára.

Feltételezésünk alapján a nyugalmi boka/kar index (BKI) önmagában nem megfelelő paraméter az alsó végtagi verőérbetegség (LEAD) valós stádiumának meghatározásához. Diagnosztikus algoritmusunk magában foglalta a BKI, a lábujj/kar index (TBI) és a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió ( $tcpO_2$ ) meghatározását terhelés előtt és terhelés után. A felsorolt méréseket vaszkuláris laboratóriumban ebben jártas személy végezte. Célunk volt e non-invazív vizsgálmódszerek diagnosztikus erejének terhelés előtti és utáni vizsgálata ütőérbetegekben és kontroll csoportban.

## 3. Módszerek

### 3.1. Kapilláris viszkoziméter

Számos különböző elven működő műszer áll rendelkezésre a viszkozitás mérésére, azonban leggyakrabban a kapilláris és rotációs viszkozimétereket alkalmazzuk.

A Hevimet 40 kapilláris viszkoziméter (*Hemorex Ltd., Budapest*) kapillárisa egy függőleges üvegsőhöz csatlakozik, amelyet magas hőkapacitással rendelkező olaj vesz körül, így biztosítva a méréshez szükséges stabilan állandó 37°C-ot. Az üvegső oldala mentén 40 dióda helyezkedik el, amely a csőben lévő folyadék magasságváltozását érzékeli az idő függvényében. A nyírófeszültség és a sebességgrádiens a viszkoziméter intrinzik tulajdonságaiból (üvegső hossza, sugara) és a befecskendezett folyadékoszlop áramlási sebességéből (hidrosztatikai nyomáskülönbség, átfolyási sebesség) számítható ki. A befecskendezett minta egy bizonyos nyírófeszültség tartománynak van kitéve, így a szoftver látszólagos, pillanatnyi viszkozitást számol, amelyet a Casson-egyenlet alapján inter- és extrapolál a 10-240 s<sup>-1</sup> sebességgrádiens tartományra. Az értékeket a program monitoron jeleníti meg. 620 µl vérminta kapillárisba történő befecskendezése szükséges, amely ezután a műszeren átfolyik.

### 3.2. Rotációs viszkoziméter

A Brookfield rotációs viszkoziméter egy kúp (CP40 csavarorsó)-lemez elrendezéssel van felszerelve. Egyszeri méréshez 500 µl mintára van szükség. A kúp és a lemez két koncentrikusan elhelyezkedő felszín, illesztésükkel a kettő közötti hézag mértéke pontosan beállítható, amely a méréshez szükséges ideális geometriai elrendezéshez elengedhetetlen. A kúp egyszerre generál sebességgrádienszt azáltal, hogy állandó sebességgel rotációs mozgást végez saját tengelye körül, és detektálja a nyírófeszültség mértékét. A nyírófeszültséget a mért forgónyomaték és a beállított geometria határozza meg. Adott sebességgrádiensen minden egyes viszkozitás értéket külön mért adatpont eredményezi. A hasznosítható sebességgrádiens tartomány a vérminta viszkozitásától függően 50-600 s<sup>-1</sup> között van. A méréshez szükséges stabil hőmérsékletet egy külső keringtető rendszer biztosítja (*TC650-MX, Brookfield Labs; Middleboro, USA*). A minták minden mérés előtt az előbb említett melegvízes rendszerben inkubálódnak.

### 3.3. Doppler ultrahang vizsgálat és boka/kar index

Számos konszenzus irányelvnek megfelelően az alsó végtagi perifériás ütőerek detektálására és így az ütőérbetegség diagnosztizálására az elsővonalbeli non-invazív módszer a folyamatos hullámú Doppler ultrahang. Használatához 8 MHz-es fejre és kézi működtetésű vérnyomásmérőre van szükség, amelyek segítségével meghatározott sorrendben mérjük mindkét oldalon az arteria dorsalis pedis (ADP), az arteria tibialis posterior (ATP) és mindkét kar szisztolés vérnyomását. A boka/kar index (BKI) kiszámításához a két karon mért vérnyomás közül a magasabbat (nevező) és az egyes bokákon mért ADP illetve ATP vérnyomás közül szintén a magasabb értéket (számláló) vesszük figyelembe. Az alsó végtagi ütőérbetegség (LEAD) BKI küszöbértéke ≤0,9. A 0,9-0,71-es BKI tartomány enyhe, a 0,7-0,41 közepes fokú, a ≤0,4 súlyos LEAD-et jelez, míg a ≥1,3 érték médiászklérozisra utal, a 0,91-1,00 közötti értékeket szürke zónának tekintjük. A BKI összehasonlítva az angiográfiával jó megbízhatósággal és érzékenységgel jelzi az alsó végtagi

$\geq 50\%$ -os szűkületeket, azonban néhány összehasonlító közlemény a BKI  $\leq 0,9$  specificitását 83-99%, míg szenzitivitását 15-79% közé tette.

### **3.4. Lézer Doppler áramlásmérés, lábujj vérnyomás és lábujj/kar index**

A lézer Doppler áramlásmérés (LDF) valós idejű, non-invazív módszer, amely a Doppler-eltolódás alapján detektálni és mérni képes a bőralatti nutritív és termoregulációs kapillárisok véráramlását. Az LDF (*PeriFlux System 5000, Perimed, Stockholm, Svédország*) egy optikai szál segítségével (szálak közötti távolság 0,25 mm) továbbítja és detektálja a lézerfényt (hullámhossza: 780 nm). A műszert vezérlő számítógép képernyőjén folyamatos hullám formájában jelenik meg a Doppler-eltolódás mértéke, amely arányos a mozgó vvs-ek mennyiségével és sebességével. A kis szöveti térfogategység minden véráramlását (kapillárisok, arteriolák, venulák és söntök) detektálja a készülék. Az LDF mérőfejét a bőrfelszínhez a gyártó által biztosított kétoldalú ragtapasz segítségével rögzítjük. Az érzékelt Doppler-eltolódásból származó jeleket a készülék perfúziós egységekként jeleníti meg, amely a gyártó által létrehozott önkényes mértékegység, ami egy adott szöveti térfogategységben detektált mozgó vvs-ek mennyiségének és átlag sebességének az összege. Számos, a bőr perfúzióját és a mikrocirkuláció véráramlását vizsgáló funkcionális próba kivitelezésére alkalmas az LDF: hőprovokáció, nyomásmérés és poszt-okklúziós reaktív hiperémia. A nyomásmérés segítségével a lábujjvérnyomás meghatározható. A lábujj/kar index (TBI) kiszámolásához a lábujjvérnyomást osztjuk a karokon mért nagyobb szisztolés vérnyomással. A TBI-t jelenleg a perifériás erek összenyomhatatlansága esetén alkalmazzák, néhány irányelv azonban már a TBI  $\leq 0,70$ -et ütőérbetegségre, míg a TBI  $\leq 0,25$ -öt súlyos ütőérbetegségre diagnosztikusnak tartja.

### **3.5. Transzktán parciális szöveti oxigéntenzió**

A transzktán parciális szöveti oxigéntenziót ( $\text{tcpO}_2$ ) mérő oximéter valós idejű, non-invazív, elektromechanikus elven működő műszer, amely az adott szövet oxigén tartalmát képes mérni, ezáltal tájékoztat az adott szöveti mikrocirkuláció állapotáról. A műszer része a központi egység, valamint az egy vagy több Clark-típusú elektródát tartalmazó szenzor. A szenzort a bőrfelszínhez a gyártó által biztosított öntapadó rögzítőgyűrű segítségével rögzítjük. A szenzor és a bőrfelszín közé kontakt folyadékot cseppentünk, amely vivőközegként szolgál az oxigén diffúziója során. A szenzort a platina-ezüst elektród és a felszínét fedő oxigénre permeábilis membrán építi fel. A kettő között foszfát-puffer folyadék helyezkedik el. A folyamatos, polarizáló egyenáram hatására töltéskülönbség jön létre, amelynek nagysága arányos az adott szöveti térfogategység oxigén koncentrációjával és annak parciális nyomásával. Ezen érték a műszer monitorján Hgmm-ben jelenik meg. A szenzort és így az alatta levő bőrfelszínt  $44^\circ\text{C}$ -ra melegíti fel a készülék annak érdekében, hogy a maximális vazodilatáció és ezáltal az oxigén permeabilitás növekedése létrejöjjön. A mért oxigén parciális nyomása az adott bőrfelszín nutritív kapillárisaiból származik, így ezen műszer valós idejű információt biztosít az adott szövet oxigénellátásáról. A mért értékek megítélésében konszenzus irányelv van segítségünkre: a lábfejen mért  $>50$  Hgmm oxigéntenzió fiziológiásnak számít, míg a  $<40$  Hgmm kóros, a  $<30$  Hgmm súlyosan kóros érték (normobár légnyomás esetén). Ezen módszer szintén kiegészíthető különböző funkcionális tesztekkel, amelyek segítségével diagnosztikus érzékenysége növelhető (végtag emelés, lógatás, hiperbárikus oxigén belégzés, gyógyszer helyi szubktán injekciója).

## 4. Viszkoziméter összehasonlító és validációs vizsgálatok a rutin és klinikai hemoreológiai mérésekhez

### 4.1. Kivitelezés

#### 4.1.1. Vizsgált személyek és vérminták

Egészséges, nem dohányzó, 18 és 40 év közötti önkéntes személyektől steril körülmények között, a reggeli órákban könyökhajlati vénából nyertünk vért EDTA-t (6,0 ml/ 10,8 mg) tartalmazó vérvételi csövekbe. A mérések natív hematokrit mellett történtek. Minden egyes mérés előtt a minták 5 percen keresztül egy melegvizés fürdőben ( $T= 37^{\circ}\text{C}$ ) inkubálódtak, majd ebből a mintából 500  $\mu\text{l}$  a viszkoziméterbe fecskendezve további 3 percen keresztül folytattuk az inkubálást  $50\text{ s}^{-1}$  sebességgradiens alkalmazása mellett.

#### 4.1.2. A forgatónyomaték stabilitása

Egy newtoni folyadék viszkozitását 5, 10, 25, 50, 100, 150 és 200  $\text{s}^{-1}$  sebességgradiensben mértük. A sebességgradienst nulláról hirtelen emeltük fel az említett értékekre, ezalatt a műszer minden másodpercben megmérte a minta pillanatnyi viszkozitását. A forgatónyomatékot akkor tekintettük stabilnak, ha a mért viszkozitásiérték fluktuációja megszűnt.

#### 4.1.3. A hőmérséklet hatása

8 donortól (4 nő, 4 férfi) 6 ml vérmintát használtunk a teljes vérviszkozitás (TVV) méréséhez 50, 75, 100, 200 és 400  $\text{s}^{-1}$  sebességgradiensben. A műszer  $20^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékletre lett lehűtve, a kúp-lemez távolság beállítása után a mintákat a kettő közötti részbe injektáltuk. Ezután a műszert  $40^{\circ}\text{C}$ -ra melegítettük anélkül, hogy a kalibrációs beállításon változtattunk volna (ezalatt a vérmintát mindvégig  $50\text{ s}^{-1}$  sebességgradiensben tartottuk a vvs süllyedés elkerülése érdekében), majd a TVV-t megmértük. A minta eltávolítását követően a műszert tisztítottuk, a kúp-lemez geometriát  $40^{\circ}\text{C}$  mellett újra kalibráltuk, ezután egy újabb vérminta TVV-át mértük.

#### 4.1.4. Reprodukálhatóság

7 önkéntestől (1 nő, 6 férfi) 30 ml vérmintát használtunk fel. Minden egyes mintán 10 egymásutáni TVV (50, 75, 90, 100, 150, 200, 300, 500  $\text{s}^{-1}$  sebességgradiensben) és plazma viszkozitás (PV) (500  $\text{s}^{-1}$ ) mérést végeztünk el. Minden egyes mérést követően ugyanannak az önkéntesnek a mintájából helyeztünk be óvatos forgatás után egy újabbat.

#### 4.1.5. A tárolás hatása

9 donortól (2 nő, 7 férfi) 30 ml vérmintát gyűjtöttünk TVV (50, 100, 200, 500  $\text{s}^{-1}$  sebességgradiensben) és PV (500  $\text{s}^{-1}$ ) méréshez a következő időpontokban és hőmérsékleteken: kiindulás ( $22^{\circ}\text{C}$ ), majd 2 óra ( $22^{\circ}\text{C}$ ), 3 óra ( $37^{\circ}\text{C}$ ), 4 óra ( $22^{\circ}\text{C}$ ), 6 óra ( $37^{\circ}\text{C}$ ), 8 óra ( $4$  és  $22^{\circ}\text{C}$ ), 24 óra ( $4^{\circ}\text{C}$ ), majd 48 óra ( $4^{\circ}\text{C}$ ) múlva. Minden mérés előtt a mintákat óvatosan megforgattuk.

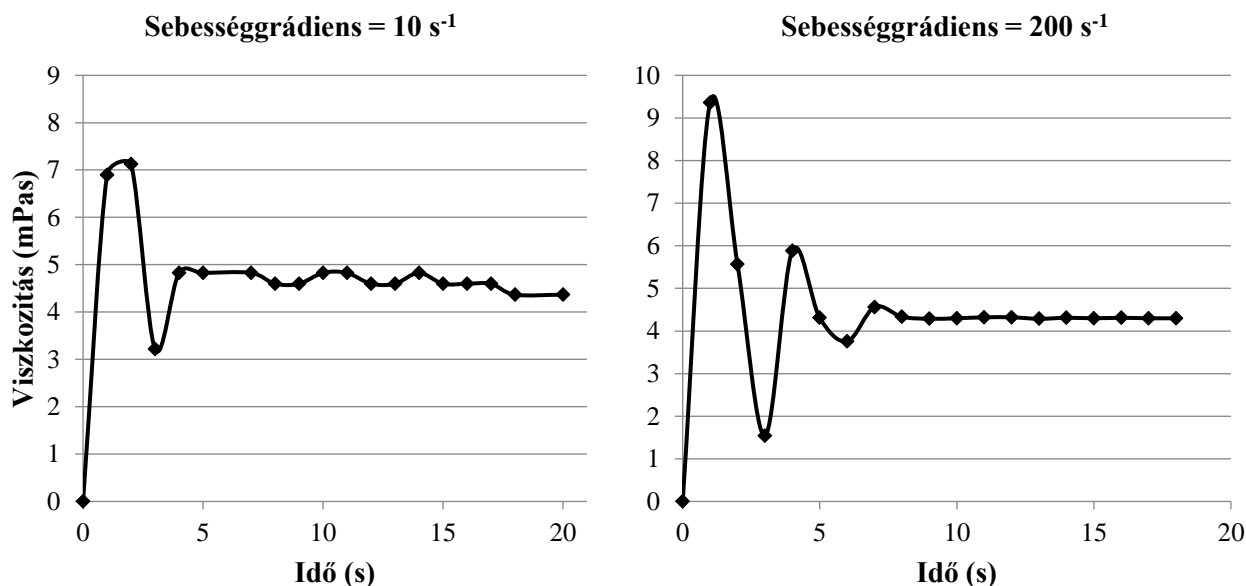
#### 4.1.6. Összehasonlító vizsgálat

A Brookfield DV-III Ultra LV és Hevimet 40 viszkoziméter között végeztük az összehasonlító vizsgálatot. 26 donortól (9 nő, 17 férfi) 12 ml vérmintát gyűjtöttünk, majd 2 órán belül mértük a TVV-t (50, 100, 150, 200  $\text{s}^{-1}$  sebességgradiensben) és PV-t (500  $\text{s}^{-1}$ ).

## 4.2. Eredmények

### 4.2.1. A forgatónyomaték stabilitása

A forgatónyomaték stabilitása az időfüggvényében 10 és 200 s<sup>-1</sup> sebességgradiensén rögzítve az 1. ábrán látható. A forgatónyomaték oszcillációja miatt a műszernek 10 s<sup>-1</sup> sebességgradiensén 8, 200 s<sup>-1</sup> sebességgradiensén 10 másodperc szükséges ahhoz, hogy stabil viszkozitásértékeket mérjen.



1. ábra. A forgatónyomaték stabilizálódásához szükséges idő 10 és 200 s<sup>-1</sup> sebességgradiens mellett (37°C).

### 4.2.2. A hőmérséklet hatása

A változatlanul hagyott és az újra kalibrált kúp-lemez távolság mellett mért viszkozitás értékeket az 1. táblázatban tüntettük fel. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két felállás között.

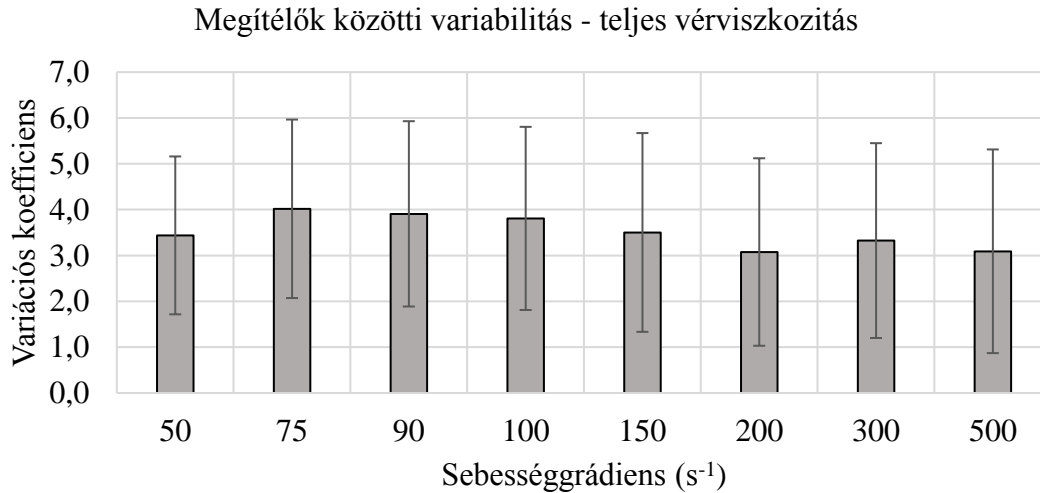
1. táblázat A hőmérséklet hatása a kúp-lemez geometriára és a viszkozításra (átlag ± SD).

Teljes vérvizkozítás (mPas) 40°C-on mérve					
Sebességgradiens (s <sup>-1</sup> )	50	75	100	200	400
20°C-on kalibrálva	4,81 ± 1,99	4,29 ± 1,48	3,97 ± 1,21	3,45 ± 0,78	3,12 ± 0,57
40°C-on kalibrálva	4,29 ± 0,63	3,92 ± 0,54	3,71 ± 0,49	3,33 ± 0,41	3,09 ± 0,37
Különbség	0,52 (12,2%)	0,37 (9,3%)	0,26 (6,9%)	0,12 (3,7%)	0,03 (1,1%)
<i>p</i>	0,36	0,36	0,40	0,46	0,74



#### 4.2.3. Reprodukálhatóság

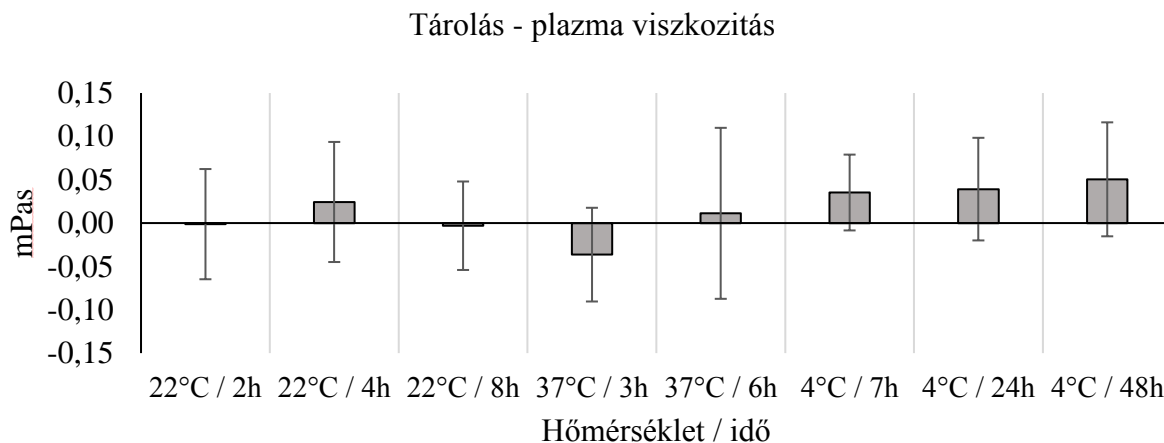
A reprodukálhatósági vizsgálat eredményei a 2. ábrán vannak feltüntetve. Az átlagos variációs koefficiens (VC) kevesebb, mint 5%-nak bizonyult minden sebességgrádiensen. Az 1, 2 és 4-es donorminta esetén szignifikánsan negatív korrelációt találtunk az adott sebességgrádiens és a VC érték között (1. donor: -0,891; 2. donor: -0,753, 4. donor: -0,765). A plazma viszkozitás átlagos VC értéke  $500 \text{ s}^{-1}$  sebességgrádiensen  $2,74 \pm 0,73$  volt.



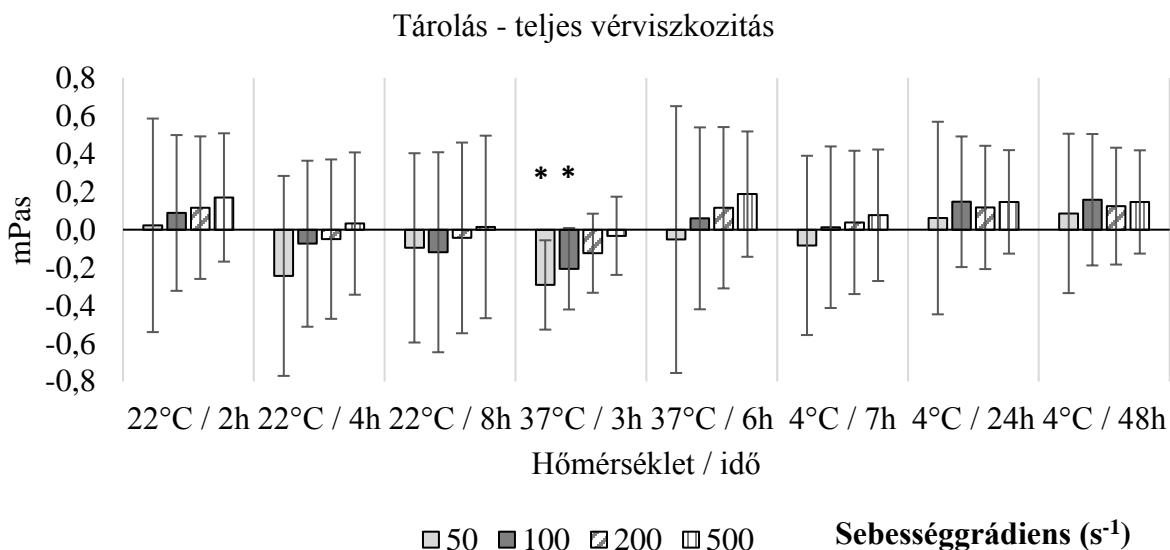
**2. ábra.** 10 egymás utáni teljes vérviszkozitás mérés variációs koefficiense. A grafikon az átlag  $\pm$  szórást mutatja.

#### 4.2.4. A tárolás hatása

A tárolás hatását a viszkozitásértékekre a 3. és 4. ábra szemlélteti. A minták hematokrit értéke nem volt illesztve, ezért a feltüntetett szórások (SD) a hematokritbeli különbségeket ( $44,3\% \pm 2,9\%$ ) tükrözik, mint a mérésekből eredő hibákat. A 3 óra után  $37^\circ\text{C}$ -on mért TVV szignifikánsan alacsonyabb volt  $50$  és  $100 \text{ s}^{-1}$  sebességgrádienseken ( $p < 0,05$ ). Minden más esetben nem volt szignifikáns különbség. A PV állandó maradt minden hőmérsékleti pontban.



**3. ábra.** A tárolás hatása a plazma viszkozításra különböző hőmérsékleteken. Átlag  $\pm$  szórás.



**4. ábra.** A tárolás hatása a teljes vérvizkozításra különböző hőmérsékleten. Átlag ± szórás.  
\* p<0,05

#### 4.2.5. Összehasonlító vizsgálat

Az összehasonlító vizsgálat eredményei a 2. táblázatban vannak feltüntetve. A kapilláris viszkoziméter körülbelül 7%-kal magasabb TVV-t és 10%-kal magasabb PV-t mért a rotációs viszkoziméterrel összevetve.

**2. táblázat** Teljes vér- és plazmaviszkozitás Hevimet 40 és Brookfield DV-III Ultra viszkoziméterekkel mérve (37°C) (átlag ± SD).

Sebességgrádiens (s <sup>-1</sup> )	Hevimet 40	Brookfield
Teljes vér (mPas)		
<b>50</b>	4,81 ± 0,67	4,52 ± 0,52
<b>100</b>	4,30 ± 0,50	3,95 ± 0,39
<b>150</b>	4,01 ± 0,45	3,58 ± 0,30
<b>200</b>	3,94 ± 0,42	3,54 ± 0,33
Plazma (mPas)		
<b>500</b>	1,28 ± 0,12	1,14 ± 0,08

#### 4.3. Konklúzió

Egy új műszer installálása mindig kihívásokkal teli, az általánosan túl műszer-specifikus problémák is felmerülnek. Az eredmények alapján a rotációs viszkoziméter kiváló reprodukálhatósággal rendelkezik. A forgatónyomaték stabilizálódásához – a sebességgrádiens-

változtatás nagyságától függően – körülbelül 10 másodperc szükséges, amelyet figyelembe kell venni. A műszer megbízhatóan mér viszkozitást klinikailag releváns hőmérsékleteken és a mért viszkozitás értékek valamivel alacsonyabbnak bizonyultak a másik – kapilláris – viszkoziméter által mértékhez viszonyítva. A minták 48 órán keresztül tárolhatók anélkül, hogy ez a mért viszkozitást befolyásolná, azonban a 37°C-os tárolás hosszabb ideig nem ajánlott.

## 5. A lábujj/kar index és a terheléses vizsgálat hatékonysága a perifériás ütőérbetegség diagnosztikájában

### 5.1. Vizsgált alanyok és módszerek

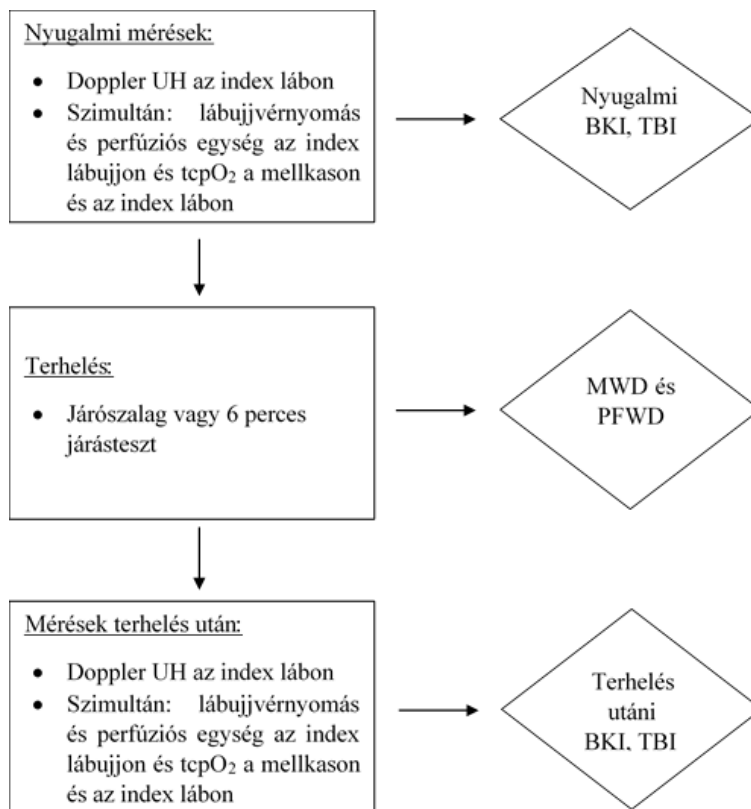
#### 5.1.1. Vizsgált alanyok és alapvető jellemzőik

120 önkéntes személy került bevonásra, mint betegcsoport. A beválasztási kritériumok a következők voltak: felnőtt ( $\geq 18$  éves) és alsó végtagi ütőérbetegség diagnózissal rendelkeznek (korábbi pozitív képzővizsgálat, endovaszkuláris vagy sebészeti beavatkozás a kórelőzményben,  $BKI < 0,9$  vagy  $> 1,3$ ). Kizárási kritériumok a következők voltak: a vizsgálandó személy nem írta alá a beleegyező nyilatkozatot vagy nyugalmi iszkémiás fájdalommal és/vagy fekélyel/gangrénával rendelkezett. 30 önkéntes, ütőérbetegséggel nem rendelkező (negatív kórelőzmény és  $1,00 < BKI < 1,3$ ) egyént kontroll csoportnak választottunk be. A bevont személyek önbevallásos panaszait és az egyes csoportok alapvető jellemzőit a 3. táblázatban gyűjtöttük össze.

#### 3. táblázat A vizsgált csoportok alap adatai.

	<i>Betegcsoport</i> (n= 120)	<i>Kontroll csoport</i> (n= 30)	<i>p</i>
Életkor (átlag $\pm$ SD, év)	66 $\pm$ 10	61 $\pm$ 10	0,045
Férfi nem (No., %)	55 (46%)	15 (50%)	0,689
BMI (átlag $\pm$ SD, kg/m <sup>2</sup> )	28 $\pm$ 6	27 $\pm$ 4	0,272
Alsóvégtagi tünetek (No., %)			
Nem-iszkémiás nyugalmi fájdalom	5 (4%)	0 (0%)	<0,005
Típusos klaudikációs fájdalom	84 (70%)	0 (0%)	<0,005
Atípusos klaudikációs fájdalom	11 (9%)	0 (0%)	<0,005
Aszimptomatikus (No., %)	20 (17%)	30 (100%)	<0,005
Bemondott diszbáziás távolság (átlag $\pm$ SD, m)	220 $\pm$ 239	N.É.	

Mielőtt bármilyen műszeres vizsgálatnak vetettük volna alá a résztvevőket, legalább 5 percnyi idő állt rendelkezésre, hogy a helyiség szobahőmérsékletéhez (20-22°C) akklimatizálódjanak. Az index lábnak azt a végtagot tekintettük, amelyre a résztvevő panaszt jelzett vagy rosszabb pre-teszt boka feletti abszolút vérnyomások voltak detektálhatóak. A vizsgálat algoritmusát az 5. ábrán látható.



**5. ábra.** A vizsgálat algoritmus.

### 5.1.2. Folyamatos hullámú Doppler vizsgálat, boka/kar index

A boka feletti vérnyomásokat (mindkét oldali arteria dorsalis pedis, arteria tibialis posterior és felkarok) ugyanabban a sorrendben 8 MHz-es fejjel rendelkező Doppler ultrahang (*MultiDoppy, Medicad, Magyarország*) és kézi működtetésű vérnyomásmérő mandzsetta segítségével mértük. Az abszolút bokanyomásokat mind nyugalomban, mind terhelés után rögzítettük. A LEAD küszöbértékének a BKI  $\leq 0,9$ -et tekintettük. 0,9-0,71 közötti BKI enyhe, 0,7-0,41 közepes,  $\leq 0,4$  súlyos LEAD-et jelzett, míg a BKI  $> 1,3$ -at médiászklerezisnek, a 0,91-1,00 közötti BKI-t szürke zónásnak tekintettük.

### 5.1.3. Lábujjvérvnyomás és lábujj/kar index

Az abszolút szisztolés lábujjvérvnyomást LDF vérnyomásmérés (*PeriFlux System 5000, Perimed, Stockholm, Svédország*) és szoftveranalízis (*PeriSoft v2.50*) segítségével határoztuk meg. Három egymásutáni lábujjvérvnyomás-mérés átlagát vettük figyelembe. Az index láb lábujjvérvnyomását mind nyugalomban, mind terhelés után rögzítettük.

### 5.1.4. Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió

Kalibrált Clark-elektrodát (*Tina TCM 4000 oximéter, Radiometer, Dánia*) az elülső mellkasfal második bordaközébe, mint referencia elektrodát pozícionáltuk, míg egy másik elektrodát az index láb hátra, az I. és II. lábujjhoz minél közelebb helyeztük el. Az elektrodákat fixációs gyűrűvel,

bennük kettő csepp kontakt folyadékkal rögzítettük. Az egyensúlyi állapot eléréséhez a résztvevők hanyatt fekvő pozícióban, nyugalomban helyezkedtek el és az elektródák 44°C-ra melegedtek a maximális vazodilatáció érdekében. A terheléses vizsgálat alatt az elektródákat eltávolítottuk, azonban 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  $\text{tcpO}_2$  értékét az 5., 10. és 15. percben rögzítettük. A  $\text{tcpO}_2 < 40$  Hgmm-t tekintettük a LEAD küszöbértékének.

#### 5.1.5. Terheléses vizsgálat

A nyugalmi méréseket követően a vizsgálatban résztvevők járószalag terhelést végeztek (10% emelkedő, 3,2 km/h sebesség). A járószalag teszt a tünetek (pl. lábikragörcs, nehézlégzés) jelentkezéséig, a maximális időtartam (5 perc) eléréséig vagy a résztvevő megszakítási kéréséig tartott. Azon résztvevők, akik nem tudták a járószalag tesztet végrehajtani (pl. ízület, degeneratív gerincbetegség miatt), alternatív megoldásként 6 perces járástesztet végeztek. A nyugalmi vizsgálatokat a terhelés után megismételtük.

## 5.2. Eredmények

### 5.2.1. Terheléses vizsgálat

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). A 84 anamnesztikusan klaudikáló betegből 54-nek (60%) provokált valamely terheléses teszt klaudikációs fájdalmat; 46 diabéteszsel is rendelkező betegnél volt anamnesztikus klaudikáció, 44-üknek (96%) jelentkezett is a terhelés során. Nem volt szignifikáns különbség a műszeres mérési eredményekben attól függően, hogy a résztvevők járószalag vagy 6 perces járástesztet végeztek.

### 5.2.2. Abszolút boka feletti vérnyomások és boka/kar index

A boka feletti abszolút vérnyomásokat és a boka/kar indexeket a 4. táblázatban tüntettük fel. A betegcsoportban mind az abszolút ADP, ATP, mind a boka/kar index szignifikánsan csökkent a terhelés következtében, míg a kontroll csoportban az abszolút vérnyomások növekedtek, a boka/kar index változatlan maradt ( $p < 0,005$ ). A betegek 22%-ánál nyugalomban alacsony ( $< 50$  Hgmm) boka feletti vérnyomást mértünk; terhelés következtében ez az arány 40%-ra növekedett ( $p = 0,002$ ).

### 5.2.3. Abszolút lábujjvérvnyomás, lábujj/kar index és a mikrocirkuláció perfúziója

A nyugalmi és terhelés utáni abszolút lábujjvérvnyomás és lábujj/kar index (TBI) értékeket a 4. táblázatban tüntettük fel. A terhelést követően az abszolút lábujjvérvnyomás 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 lábujjvérvnyomás volt detektálható ( $p = 0,049$ ). Nyugalomban kritikusan alacsony TBI ( $\leq 0,25$ ) a betegek 24%-ánál, alacsony TBI 64%-ánál, míg normál 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 terhelés előtt és után mért perfúziós egység (PU) nem mutatott szignifikáns

különbséget a két csoport között, de a kontroll csoportban mind a terhelés előtti, mind a terhelés utáni PU magasabb volt (4. táblázat).

**4. táblázat** Bokán mért vérnyomások, BKI, lábujjvérvnyomás, TBI, lézer Doppler perfúziós egység és tcpO<sub>2</sub> nyugalomban majd terhelést követően (átlag ± SD; medián érték a zárójelben). <sup>a</sup>, <sup>b</sup>: a különbség statisztikailag szignifikáns volt a csoporton belül a nyugalmi értékhez viszonyítva (<sup>a</sup>: p< 0.005, <sup>b</sup>: p< 0.05).

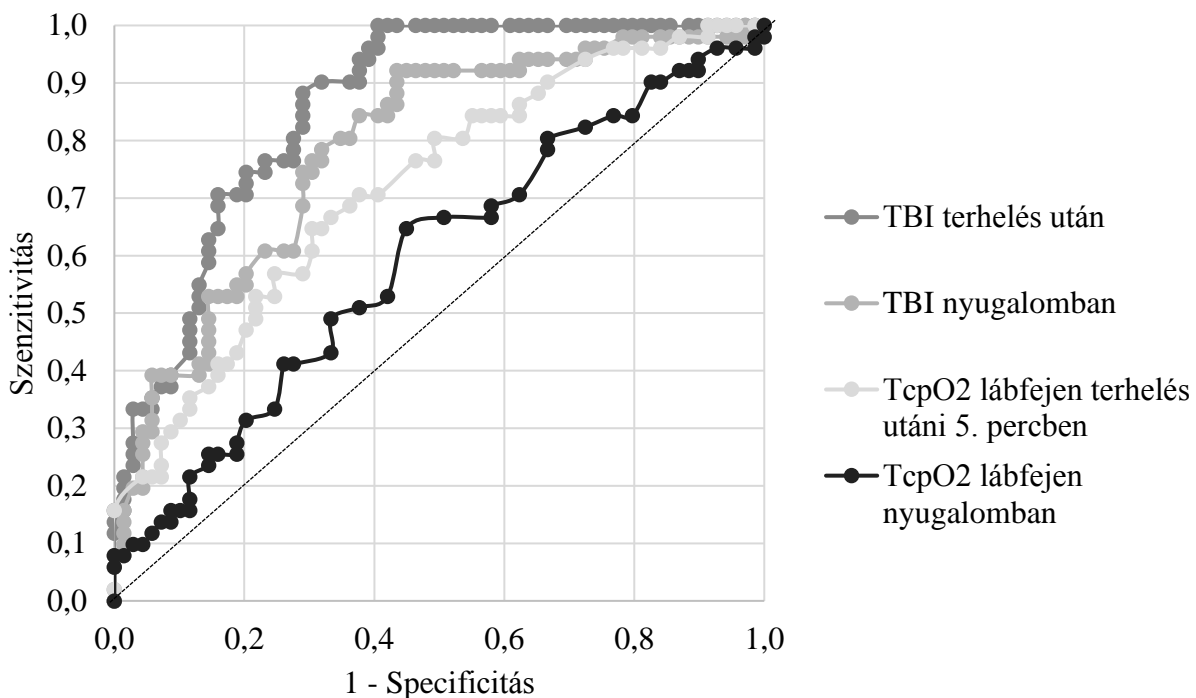
	<i>Betegcsoport</i> (n= 120)	<i>Kontroll csoport</i> (n= 30)	<i>p</i>
6MWT, m (átlag ± SD)	n= 63	n= 9	
MWD	228 ± 88 (220)	610 ± 137 (600)	<0,005
PFWD	112 ± 104 (94)	610 ± 137 (600)	<0,005
Járószalag, m (átlag ± SD)	n= 57	n= 21	
MWD	161 ± 77 (130)	267 ± 0 (267)	<0,005
PFWD	124 ± 80 (90)	267 ± 0 (267)	<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) <sup>a</sup>	141 ± 31 (140) <sup>a</sup>	<0,005
ATP	82 ± 56 (70) <sup>a</sup>	149 ± 29 (150) <sup>b</sup>	<0,005
BKI terhelés után	0,59 ± 0,38 (0,53) <sup>a</sup>	1,02 ± 0,13 (1,05)	<0,005
Abszolút lábujjvérvnyomás (Hgmm)			
Nyugalomban	62 ± 28 (60)	101 ± 23 (101)	<0,005
Terhelés után	56 ± 34(50) <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> az index lábfejen (Hgmm)			
Nyugalomban	42 ± 15 (44)	55 ± 9 (55)	<0,005
5 perccel terhelés után	33 ± 20 (36) <sup>a</sup>	57 ± 9 (56)	<0,005
10 perccel terhelés után	40 ± 17 (43)	59 ± 10 (57) <sup>a</sup>	<0,005
15 perccel terhelés után	42 ± 17 (45)	60 ± 11 (60) <sup>a</sup>	<0,005

#### 5.2.4. Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió

A betegcsoport  $\text{tcpO}_2$  értékei a kontroll csoportéhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabbak voltak mind nyugalomban, mind terhelés után (4. táblázat). Alacsony  $\text{tcpO}_2$  ( $<30$  Hgmm) a betegek 18%-nál nyugalomban és 38%-nál volt terhelés után mérhető ( $p<0,005$ ). A betegek 19%-át soroltuk a szürke zónába (30-40 Hgmm) nyugalomban, 25%-át pedig terhelés után; a normál  $\text{tcpO}_2$  értékkel ( $>40$  Hgmm) rendelkező betegek aránya terhelést követően 63%-ról 38%-ra csökkent ( $p<0,005$ ).

#### 5.2.5. A non-invazív vizsgálatok diagnosztikus hatékonyságának vizsgálata

A non-invazív vizsgálatok diagnosztikus hatékonyságát ROC görbe analízissel vizsgáltuk (6. ábra). A terhelés utáni  $\text{BKI} \leq 0,4$  alapján a betegcsoportot további két alcsoportra osztottuk: LEAD súlyos végtag iszkémiával (SLI) vagy anélkül; az SLI előfordulása 51 (42,5%) volt. A nyugalmi TBI ROC görbéje szignifikánsan különbözött a nyugalmi, lábfejen mért  $\text{tcpO}_2$  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;  $p=0,0024$ )  $\text{tcpO}_2$  görbétől. A terhelés után 5. percben mért  $\text{tcpO}_2$  ROC görbéje szignifikánsan különbözött a nyugalmi  $\text{tcpO}_2$  ROC görbétől (0,127;  $p=0,0032$ ).



**6. ábra.** A TBI és  $\text{tcpO}_2$  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 adódik.

### **5.3. Konklúzió**

Vizsgálat egyedinek számít, mert több non-invazív angiológiai módszert használtunk párhuzamosan nyugalomban és terhelést követően. E non-invazív tesztek segítségével képesek vagyunk kimutatni az alsó végtagi iszkémiát. A perifériás verőérbetegség helyes stádiumba való besorolása elvégezhető és a súlyos végtagiszkémia feltárható, így kiemelhetők azok a betegek, akiknél a radiológiai képalkotó vizsgálat elkerülhetetlen. A tesztek által differenciálni tudjuk az alsó végtagi fájdalmak artériás vagy nem-artériás eredetét. Megállapítottuk azt is, hogy egy non-invazív teszt elvégzése (általában Doppler UH és BKI) a betegek nyugalmi állapotában általában nem elégséges ahhoz, hogy az alsó végtagi verőérbetegséget megbízhatóan diagnosztizáljuk vagy kizárjuk. A terheléses vizsgálatoknak és a lábujj/kar indexnek a rutin angiológiai kivizsgálás részét kellene képeznie.



## **6. Új tudományos eredmények összegzése**

### **6.1. Viskoziméter összehasonlító és validációs vizsgálatok a rutin és klinikai hemoreológiai mérésekhez**

1. Ez volt az első vizsgálat, ahol a Hevimet 40 kapilláris és Brookfield DV-III Ultra LV rotációs viszkoziméter összehasonlításra került.
2. A Hevimet 40 és a Brookfield DV-III Ultra LV szisztematikus variációját e vizsgálat révén mutattuk ki.
3. Eredményeink alapján a Brookfield DV-III Ultra LV-t nem javasoljuk plazma viszkozitás mérésére.
4. A Brookfield DV-III Ultra LV forgatónyomaték stabilizálódásához szükséges némi idő (8-10 másodperc), amelyet figyelembe kell venni.
5. A Brookfield DV-III Ultra LV hitelesen képes a viszkozitást mérni klinikailag releváns hőmérsékleteken anélkül, hogy újra kalibrálásra szorulna a műszer.
6. A tárolásra vonatkozó eredményeink összhangban vannak a korábbi irodalmi adatokkal.

### **6.2 A lábujj/kar index és a terheléses vizsgálat hatékonysága a perifériás ütőérbetegség diagnosztikájában**

1. Ez volt az első vizsgálat, amely több non-invazív diagnosztikus módszert alkalmazott mind nyugalomban, mind terhelés után annak érdekében, hogy az alsó végtagi verőérbetegséget felfedjük és osztályozzuk.
2. A funkcionális tesztek ritkán kerülnek elvégzésre verőérbetegség esetén. Az alsó végtagi iszkémia felfedése a tesztek által korai diagnózist tesz lehetővé, illetve az alsó végtagi fájdalom iszkémiás és nem-iszkémiás eredete elkülöníthető.
3. Egy non-invazív vizsgálat elvégzése nyugalomban nem elégséges az ütőérbetegség diagnózisához ill. kizárásához.
4. A terheléses vizsgálatoknak nagyobb szerepet kell szánni az angiológiában: néma alsó végtagi iszkémia vagy maszkolt LEAD felfedését, típusos lábfájdalmakkal rendelkező betegeknél a funkcionális kapacitás meghatározását teszi lehetővé mind nyugalomban, mind terhelés után.
5. Vizsgálatunkkal demonstráltuk, hogy a 6 perces járásteszt a járószalag teszt alternatívájaként használható az alsó végtagi iszkémia provokálására.
6. A klaudikáció súlyossága a terheléses vizsgálat segítségével megítélhető.
7. Terheléssel súlyos végtagiszkémia provokálható normális vagy mérsékelt BKI-szel rendelkező betegeknél.
8. Ez volt az első vizsgálat, amely a terhelés utáni lábujj/kar indexet vizsgálta ütőérbetegekben.
9. A terhelés utáni lábujj/kar index volt a legérzékenyebb paraméter a súlyos alsó végtagi iszkémia felfedésére különböző súlyossági stádiummal bíró ütőérbetegek körében. A terhelés előtti és utáni lábujj/kar indexet a rutin angiológiai kivizsgálás részének ajánljuk.

## **7. Köszönetnyilvánítás**

A fenti vizsgálatok a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika Kardiológiai és Angiológiai Tanszékének Hemoreológiai Kutatólaboratóriumában és Angiológiai Szakambulanciáján kerültek kivitelezésre 2015 és 2018 között. Ezen tudományos munkát az egyetem alapításának 650. évfordulója tiszteletére ajánljuk.

Hálás köszönettel tartozom programvezetőm, Tóth Kálmán professzor úr által nyújtott támogatásokért. Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek Késmárky Gábornak mind a diákkörös, mind a Ph.D. tudományos munkám alatt nyújtott útmutatásaiért, tanácsaiért. Köszönetemet szeretném kifejezni Biró Katalinnak és Tóth Andrásnak metodikai támogatásukért és a hasznos konzultációkért.

Köszönettel tartozom Csiszár Beátának, Endrei Dórának, Juricskay Istvánnak, Kenyeres Péternek, Koltai Katalinnak, Pesti Mariann-nak, Praksch Dórának, Rábai Miklósnak, Rónaky Anikónak, Sándor Barbarának és Tótsimon Kingának.

Szintén köszönettel tartozom minden orvoskollégámnak, tudományos diákkörös orvostanhallgatónak, ápolónak és technikusoknak professzionális segítségükért és tanácsaikért, különösképpen Tapasztóné Fazekas Kornéliának és Kovácsné Levang Szilviának.

Hálás vagyok a családomnak a támogatásukért és türelmükért, amelyet tudományos munkáim alatt tanúsítottak.

Köszönetem fejezem ki a PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika ezen téziszűzet megjelenítésére szánt támogatásáért.

A fenti tudományos munkák elvégzése alatt az Európai Unió EFOP - 3.6.1-16-2016-00004 pályázatának támogatásában részesültem.

## **8. A szerző publikációi**

### **8.1. A témával kapcsolatos közlemények**

1. 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: p. 151-58.  
Impakt faktor: 4.239
2. Kovacs D, Totsimon K, Biro K, Kenyeres P, Juricskay I, Kesmarky G, Toth K, Toth A. Viscometer validation studies for routine and experimental hemorheological measurements. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018 (in press). DOI: 10.3233/CH-170301.  
Impakt faktor: 1.679
3. Kovacs D, Biro K, Koltai K, Endrei D, Toth K, Kesmarky G. Reply to: Exercise oximetry in patients with arterial claudication. *Atherosclerosis*. 2018; 272: p. 245-246.

## 8.2. Egyéb közlemények

1. Koltai K, Biro K, **Kovacs D**, Csiszar B, Toth K, Kesmarky G. Cilosztazol szerepe a perifériás verőérbetegség kezelésében. *Lege Artis Medicinae* 2015, 25 (4-5): p. 177-81.
2. Papp J, Barbara S, Toth A, Rabai M, Botor D, **Kovacs D**, Csernus Z, Toth K, Kesmarky G. Altered microrheological parameters in Raynaud's phenomenon. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017, 65 (1): p. 23-29.  
Impakt faktor: 1.679
3. 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 neuropathy. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018; 69: p. 23-35.  
DOI: 10.3233/CH-189103.  
Impakt faktor: 1.679

## 8.3. Könyvfejezet

1. Biro K, **Kovacs D**, Koltai K, Toth K, Kesmarky G. Haemorrhological Aspects of Peripheral Vascular Diseases. In: Mariella Catalano et al. (eds) *VAS European Book on Vascular Medicine/ Angiology*. Aracne editrice 2018, p. 89-97 (nyomdai előkészület alatt).

## 8.4. Publikált absztraktok

1. Kesmarky G, **Kovacs D**, Csiszar B, Biro K, Koltai K, Endrei D, Battyani I, Menyhei G, Toth K. A noninvazív angiológiai vizsgálatok szerepe a döntéshozatalban perifériás ütőérbetegnél: esetismertetés. *A Magyar Kardiológusok Társasága 2015. évi Tudományos kongresszusa*. Balatonfüred, Magyarország. *Cardiologia Hungaria*. 2015, 45: (Suppl. D): p. D57.
2. Biro K, Sandor B, Vekasi J, **Kovacs D**, Totsimon K, Toth A, Papp J, Koltai K, Toth K, Kesmarky G. Diabéteszes betegek érszövődményeinek vizsgálata. *Magyar Kardiológusok Társasága, 2015. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2015. május 6-9.* *Cardiologia Hungarica*. 2015, 45: (Suppl. D): p. D57.
3. Koltai K, Biro K, **Kovacs D**, Csiszar B, Toth K, Kesmarky G. A transcutan parciális szöveti oxigéntenzió mérés és a lézer-doppler-áramlásmérés szerepe diabéteszes betegekben. *Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LVIII. Vándorgyűlése*. Kaposvár, Magyarország: 2015.06.18 - 20. *Magyar Belorvosi Archivum*. 2015, 68:(Suppl. 1) p. 18.
4. **Kovacs D**, Biro K, Csiszar B, Totsimon K, Sandor B, Toth A, Koltai K, Vekasi J, Toth K, Kesmarky G. Examination of lower limb tissue perfusion in diabetic patients with retinopathy. *XXII. European Chapter of the International Union of Angiology, Budapest, Hungary. Érbetegségek*. 2015, 22 (Suppl 1): p. 35.
5. Kesmarky G, Biro K, Koltai K, **Kovacs D**, Csiszar B, Kovacs M, Totsimon K, Sandor B, Toth A, Toth K. Haemorrhological and circulatory investigations in peripheral artery diseases. *XXII. European Chapter Congress of the International Union of Angiology and VII. Educational Course of Central European Vascular Forum, Budapest, Hungary, 06-09 September 2015. Érbetegségek*. 2015, 22 (Suppl. 1): 52-52.

6. Biro K, Sandor B, Vekasi J, **Kovacs D**, Totsimon K, Toth A, Kovacs M, Papp J, Koltai K, Toth K, Kesmarky G. Examination of microcirculation and hemorheological variables in high risk cardiovascular diabetic patients. 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference of Clinical Hemorheology, Seoul, Korea, 24-28 May 2015. *Biorheology*. 2015, 52:(1,2) 46.
7. Toth A, **Kovacs D**, Totsimon K, Biro K, Kenyeres P, Kesmarky G, Toth K: Viscometer validation studies for routine hemorheological measurements. 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference of Clinical Hemorheology, Seoul, Korea, 24-28 May 2015. *Biorheology*. 2015, 52:(1,2) 64.
8. Biro K, **Kovacs D**, Csiszar B, Totsimon K, Sandor B, Toth A, Koltai K, Vekasi J, Toth K, Késmárky G. Klaudikáló és nem klaudikáló diabéteszes betegek alsó végtagi keringésének vizsgálata. A Magyar Kardiológusok Társasága 2016. évi Tudományos Kongresszusa. Balatonfüred, Magyarország. *Cardiologia Hungarica*. 2016, 46:(Suppl. F): Paper F89.
9. **Kovacs D**, Csiszar B, Biro K, Koltai K, Praksch D, Totsimon K, Endrei D, Toth K, Kesmarky G. Perifériás ütőérbetegek végtag ischaemiájának terheléses vizsgálata hemoreológiai aspektusból. Magyar Haemorheológiai Társaság XXIII. Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa, Balatonkenese, 2016. április 22-23. *Érbetegségek*. 2016, 23: p. 30.
10. Praksch D, **Kovacs D**, Sandor B, Totsimon K, Mezey B, Petrovics P, Wilhelm M, Kesmarky G, Toth K, Szabados E. Ambuláns és otthoni fizikai tréning hatásának vizsgálata magas kardiovaszkuláris rizikójú nőbetegek körében. Magyar Haemorheológiai Társaság XXIII. Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa, Balatonkenese, 2016. április 22-23. *Érbetegségek*. 2016, 23: p. 30.
11. Csiszar B, Biro K, **Kovacs D**, Sandor B, Totsimon K, Toth A, Koltai K, Vekasi J, Toth K, Kesmarky G. Diabéteszes retinopátiás betegek angiológiai és hemoreológiai vizsgálata. Magyar Haemorheológiai Társaság XXIII. Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa, Balatonkenese, 2016. április 22-23. *Érbetegségek*. 2016, 23: p. 42.
12. **Kovacs D**, Csiszar B, Juricskay I, Biro K, Koltai K, Endrei D, Praksch D, Toth K, Kesmarky G. Terheléses vizsgálatok szerepe perifériás ütőérbetegek végtag-izkémiajának diagnosztikájában. Magyar Kardiológusok Társasága 2017. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2017. május 11-13. *Cardiologia Hungarica*. 2017, 47 (Suppl. C): p. 129.