

# **A perifériás verőérbetegség műszeres diagnosztikai és szűrővizsgálatai, különös tekintettel az automata, négy végtagi vérnyomásmérő készülékekre**

Ph.D. Disszertáció Tézisfüzet

**Dr. Fendrik Krisztina**

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Kardiovaszkuláris és munkaegészségügyi-műveleti medicina program

**Programvezető:**

Prof. Dr. Tóth Kálmán

**Témavezetők:**

Prof. Dr. Késmárky Gábor, Dr. Koltai Katalin



Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I.sz. Belgyógyászati Klinika

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

2024.

## 1. Rövidítések jegyzéke

ADP	arteria dorsalis pedis
ATP	arteria tibialis posterior
AUC	görbe alatti terület (area under the curve)
baPWV	kar-boka pulzushullám terjedési sebesség (brachial-ankle pulse wave velocity)
BKI	boka-kar index
cfPWV	carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség (carotid-femoral pulse wave velocity)
CT	komputertomográfia (computer tomography)
DSA	digitális szubtrakciós angiográfia
ecfPWV	becsült carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség (estimated carotid-femoral pulse wave velocity)
ESC	Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology)
ESH	Európai Hipertónia Társaság (European Society of Hypertension)
KI	konfidencia intervallum
KV	kardiovaszkuláris
LD	lézer Doppler
MAC	mediális artériameszesedés (medial arterial calcification)
PAD	perifériás verőérbetegség (peripheral artery disease)
PPG	fotopletizmográfias (photoplethysmographic)
PSV	szisztolés áramlási csúcssebesség (peak systolic velocity)
PWV	pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity)
PWVao	aorta pulzushullám terjedési sebesség (aortic pulse wave velocity)
ROC	receiver operating characteristic
SD	standard deviáció
spec.	specificitás
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
szenz.	szenzitivitás
TBI	lábujj-kar index (toe-brachial index)

## 2. Bevezetés

### 2.1. Perifériás verőérbetegség – Epidemiológia, tünetek

A perifériás verőérbetegség (peripheral artery disease - PAD) progresszív ateroszklerotikus betegség, amely kezeletlenül az érintett erek szűküléséhez vagy elzáródásához vezet. A koszorúér-betegség és a stroke után ez az ateroszklerotikus halálozás harmadik vezető oka. Az ateroszklerózis szisztémás jellege miatt a PAD diagnózisa más érpályák érintettségét is jelezheti. A PAD magas prevalenciával járó betegség, amely világszerte több mint 230 millió embert érint. A magas prevalencia és a lehetséges kedvezőtlen klinikai kimenetel ellenére a PAD sajnos nagyon gyakran csak későn, a kritikus végtagiszkémia stádiumában kerül felismerésre vagy felismeretlen marad. Az elkésett diagnózis nem csak a páciensek életminőségét rontja, hanem az egészségügyi ellátórendszerre is többletterhet ró. Az aluldiagnosztizáltság egyrészt a kórkép szerteágazó tüneteire, másrészt gyakran a hagyományos diagnosztikai eszközök korlátozott használatára és a magas kockázatú egyének szisztematikus kiemelésének gyakori elmulasztására vezethető vissza. Az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology - ESC) 2017-es irányelve PAD irányú szűrést javasol 65 éves kor felett, valamint 65 éves kor alatt legalább magas kardiovaszkuláris (KV) kockázat esetén, 50 éves kor felett pozitív PAD családi anamnézis illetve bizonyos társbetegségek (hasi aorta aneurizma, krónikus vesebetegség, szívelégtelenség, egyéb ateroszklerotikus betegségek) fennállása esetén.

### 2.2. Boka-kar index mérés

#### 2.2.1. Boka-kar index mérés hagyományos Doppler-módszerrel

A fizikális vizsgálatot követően a tünetes és tünetmentes PAD diagnosztizálása céljából elsőként elvégzendő noninvaszív vizsgálat a Doppler-módszerrel való boka-kar index (BKI) meghatározás. A páciens fekvő helyzetében néhány perces nyugalmi állapotot követően mindkét karon (arteria brachialis) és bokán [arteria dorsalis pedis (ADP) és arteria tibialis posterior (ATP) felett] manuális vérnyomásmérővel és folyamatos hullámú Doppler-készülékkel határozzuk meg a szisztolés vérnyomást. A vizsgálat költségghatékony és széles körben elérhető, az alapellátásban is.

A jelenlegi irányelvek a BKI-t az adott alsó végtagon az ADP és az ATP felett mért értékek közül a magasabbik és a magasabb felkari nyomásérték hányadosaként határozzák meg. Egyes tanulmányok azonban azt javasolják, hogy a szenzitivitás növelése és a pontosabb kockázati besorolás érdekében célszerűbb a módosított BKI használata, azaz a két bokaartéria közül az alacsonyabb szisztolés vérnyomást tekinteni a számlálónak.

A Doppler-módszer hátránya, hogy viszonylag időigényes. Az átlagosan 10 perces vizsgálati idő nehezen illeszthető be az alapellátás vagy a nem angiológiai szakrendelések időkeretébe. A helyes kivitelezés a vizsgáló részéről jártasságot igényel.

### *2.2.2. Boka-kar index mérés automata készülékekkel*

Ezen hátrányok kiküszöbölésére az elmúlt években automatizált, kifejezetten a BKI mérésére alkalmas, négy végtagi vérnyomásmérőket fejlesztettek ki. A négy végtagi egyidejű és automatizált vérnyomásmérés segít áthidalni a vérnyomás-ingadozásból és a vizsgáló jártasságának hiányából adódó mérési pontatlanságokat és csökkenti a vizsgálat elvégzéséhez szükséges időt.

Alapvetően két nagy csoportra oszthatók, a foto- vagy levegőkiszorításos pletizmográfiával működő készülékekre és az oszcillometrius elven működő készülékekre. A fotopletizmográfiás (photoplethysmographic - PPG) készülékek infravörös fényt kibocsátó, majd a mandzsetta leeresztésekor annak visszaverődését érzékelő fotoszenzorral működnek. Ezek a készülékek kevésbé elterjedtek, a rendelkezésre álló néhány tanulmány alapján szenzitivitásuk széles skálán mozog (20-100%). Az oszcillometriás készülékek elterjedtebbek és több adat áll rendelkezésre velük kapcsolatban.

Egy nemrégiben publikált metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy az eszközök korlátai ellenére - beleértve az alacsony BKI tartományokban való alacsony mérési pontosságot és a Doppler-méréshez képest a BKI értékek enyhe túlbecslésére való hajlamot - az oszcillometriás készülékek diagnosztikai pontossága és kivitelezhetősége elfogadható és különösen a PAD nagy tömegeket érintő szűrőprogramjaiban lehetnek hasznosak. Többek között az említett hátrányok miatt a jelenlegi irányelvek a hagyományos kézi Doppler-módszert javasolják PAD diagnosztikára az automatizált BKI-méréssel szemben.

## **2.3. Az automata készülékek kiegészítő funkciói**

A PAD diagnosztizálási érzékenységének javítása érdekében néhány automatizált készüléket további funkciókkal láttak el, mint például a pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity - PWV) vagy a lábujj-kar index (toe-brachial index - TBI) mérése.

### *2.3.1. Lábujjvérnyomás-mérés*

A lábujjvérnyomás-mérés segít áthidalni a nyugalmi BKI-mérés korlátait azoknál a betegeknél, akiknek a bokaartériái médiaszklerózis miatt összenyomhatatlanok, ami leggyakrabban cukorbetegség, krónikus vesebetegség vagy előrehaladott életkor következménye. A jelenlegi irányelvek alternatív vizsgálatokat, például TBI-mérést javasolnak a PAD kimutatására összenyomhatatlan bokaartériával rendelkező betegeknél vagy magas BKI (>1,4) esetén. A szisztolés lábujjnyomásmérést általában a halluxon vagy ennek hiányában a második lábujjon végezzük PPG vagy lézer Doppler (LD) elv alapján. A lábujjnyomásmérés klinikai jelentősége ellenére a járóbeteg-ellátásban elhanyagolt szűrési módszer.

### *2.3.2. A pulzushullám terjedési sebesség mérése*

Az aorta rugalmatlanságának, különösen az aorta PWV (PWV<sub>ao</sub>) mérése részben elfogadott KV biomarkernek számít. A PWV<sub>ao</sub> mérése alkalmas lehet a magas KV kockázatú személyek kimutatására és a későbbi KV események független előrejelzőjének tekinthető. A PWV<sub>ao</sub>

mérésének noninvazív gold standard vizsgálata a carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség (cfPWV) mérése. A cfPWV meghatározásának hagyományos módszerével, az applanációs tonometriával ellentétben az automatizált, oszcillometrikus készülékekkel végzett PWV-mérés alacsonyabb szintű vizsgálói jártasságot és rövidebb vizsgálati időt igényel. Az Európai Hipertónia Társaság (European Society of Hypertension - ESH) jelenleg érvényes irányelve szerint a 10 m/s feletti cfPWV a szervkárosodás független előrejelzőjének tekinthető. A PWV azonban nem szerepel a jelenlegi PAD irányelvekben.

### **3. Célkitűzések**

A PAD magas prevalenciája ellenére a kórkép szűrése nem kap elegendő figyelmet. A Doppler-módszer korlátainak kiküszöbölésére kifejlesztett automatizált, négy végtagi vérnyomásmérő készülékek használata nem igényel különösebb betanulást, a vizsgálatok felhasználóbarát és gyors kivitelezhetősége a vizsgálati idő lerövidítését célozza meg. A fent említett hátrányok miatt azonban alkalmazásukat a jelenlegi irányelvek nem támogatják. A szenzitivitásuk növelésére kifejlesztett kiegészítő funkciókat eddig kevésbé vizsgálták.

Vizsgálataink céljából tüztük ki, hogy két automata, oszcillometriás elven működő, négy végtagi vérnyomásmérő készülék (BOSO ABI-system 100 PWV és MESI mTablet) mérési pontosságát, szenzitivitását és specificitását az általánosan elfogadott mérési módszerekkel összevetve értékeljük. Az oszcillometriás BKI-meghatározást a standard Doppler-módszerrel hasonlítottuk össze, miközben azt is vizsgáltuk, hogy a módosított BKI-számítás mennyiben járulhat hozzá a PAD szűréséhez. Az automatizált TBI-meghatározást a LD-módszerrel és egy másik, szintén PPG elven működő, hordozható készülékkel vetettük össze.

Célul tüztük ki, hogy a különböző mérési módszerek szenzitivitás és specificitás értékeit vaszkuláris képalkotó vizsgálatok eredménye alapján határozzuk meg.

További célunk volt az automata vérnyomásmérők két, eddig keveset kutatott kiegészítő funkciójának, a becsült cfPWV (estimated cfPWV - ecfPWV) és a TBI meghatározásának vizsgálata, PAD irányú szűrésben betöltött lehetséges szerepük elemzése.

## **4. Vizsgált személyek és módszerek**

### **4.1. A vizsgálat felépítése**

A BOSO ABI-system 100 PWV készülékkel való vizsgálatunkba összesen 230 felnőtt pácienszt vontunk be, közülük 117-en a MESI mTablet-tel végzett vizsgálatban is részt vettek. A vizsgált személyeket 2022 januárjától 2022 novemberéig a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I.sz. Belgyógyászati Klinika Angiológiai Tanszékének szakambulanciájáról és osztályáról vontuk be. A betegek szűrése prospektív és konszekutív módon történt. A bevont személyeket a következő alcsoportokra osztottuk: kontroll csoport, igazoltan PAD-ban szenvedő betegek, magas KV kockázatú páciensek, igen magas KV kockázatú páciensek és egyéb, nem ateroszklerotikus KV betegségben szenvedő páciensek.

Az utóbbi három csoportba tartozó pácienseknél korábban még nem diagnosztizáltak PAD-ot. A kontrollcsoportot nemdohányzó, a nem és az életkor tekintetében illesztett ( $\pm 5$  éves túréhatáron belül az összes beteghez képest) egyének alkották, akiknek nem volt diabéteszük és az esszenciális, szövődménymentes, megfelelően kezelt hipertóniát leszámítva semmilyen ismert KV betegségük sem. PAD betegnek tekintettük az alsó végtagi artériák legalább mérsékelt (a lumen legalább 50%-át érintő) szűkületével diagnosztizált egyéneket.

A magas és igen magas KV kockázatot a 2021-es ESC KV prevenciók irányelve alapján definiáltuk. A nem ateroszklerotikus KV betegségben („egyéb KV”) szenvedő betegek csoportjába főként az angiológiai osztályunkon kezelt, vénás tromboembóliás betegségben szenvedő páciensek tartoztak.

A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozat elveit követte és a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásaitikai Bizottsága jóváhagyta („9343 - PTE 2022" ügyiratszám). A vizsgálatba való bevonás előtt minden vizsgálati alany írásos beleegyezését adta.

## **4.2. Módszerek**

### *4.2.1. BKI-mérés*

#### 4.2.1.1. Kézi Doppler-módszer

A szisztolés vérnyomást mindkét alsó végtagon az ADP és ATP, valamint mindkét karon az arteria brachialis felett egy 8 MHz-es szondával felszerelt, kézi Doppler ultrahang-készülékkel (Bidop ES-100V3, Hadeco Inc., Japán) és manuális vérnyomásmérővel határoztuk meg ugyanazt a mérési sorrendet követve (jobb kar - jobb láb - bal láb - bal kar). Az BKI-t két különböző módon számítottuk ki - az adott alsó végtag ADP és ATP szisztolés nyomásértéke közül vagy a magasabb (Doppler BKI) vagy az alacsonyabb értéket (módosított Doppler BKI) vettük számlálónak, míg a nevező a két kar közül a magasabb szisztolés nyomásérték volt.

#### 4.2.1.2. Automata vérnyomásmérő készülékek

##### 4.2.1.2.1. BOSO ABI-system 100 PWV készülék

Az artériás vérnyomásmérés mind a négy végtagon egyidejűleg történt oszcillometriás módszerrel. A várható szisztolés vérnyomást 30 Hgmm-rel meghaladó szupraszisztolés vérnyomás elérése után a készülék elkezdte leereszteni a mandzsettákat. A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek a maximális oszcillációs amplitúdó előre meghatározott százalékos értékei alapján kerültek kiszámításra, a szisztolés vérnyomás az első, a diasztolés vérnyomás az utolsó major oszcillációs amplitúdónak felelt meg.

##### 4.2.1.2.2. MESI mTablet készülék

A BKI-meghatározást a négy végtagi vérnyomásmérő készülékkel Bluetooth segítségével összekötött tabletre telepített szoftverről vezényelve végeztük. A mérések oszcillometriás elven történtek. Első lépésben a karmandzsetta fújódta fel és a Smartarm<sup>TM</sup> algoritmus alapján a magasabb szisztolés nyomású kar lett kiválasztva. A második lépésben a két bokamandzsetta és a kiválasztott karmandzsetta pumpált fel egyszerre. A számított mindkét oldali BKI érték

mellett oszcillációs grafikonokat és pulzushullámokat is megjelenített a készülék. A PADsense™ algoritmus a pulzushullámok morfológiájának elemzésével vetette fel adott esetben súlyos PAD (általában  $BKI \leq 0,5$ ) vagy médiaszklerózis miatt összenyomhatatlan artériák lehetőségét.

A  $BKI \leq 0,9$  értékeket tekintettük kórosnak, míg a  $BKI > 1,4$  értékeket médiaszkerózisra utalónak.

#### *4.2.2. ecfPWV-mérés az automata, oszcillometriás készülékek segítségével*

Az  $BKI$  mérésének befejezése után mindkét eszköz mindkét alsó végtagon elvégezte az ecfPWV oszcillometriás meghatározását. A felső és alsó mandzsetták egyidejű felfújásával a készülékek az oszcillometriás amplitúdók elemzésével határozták meg a pulzushullám áthaladási idejét a brachialis és a tibialis artériák között. Az pulzushullám áthaladási ideje segítségével kiszámításra került a kar-boka pulzushullám terjedési sebesség (brachial-ankle PWV - baPWV), amelyből a cfPWV a következő képlet alapján becsülhető:  $ecfPWV = 0,833 \times baPWV - 2,33$  (m/s). A 10 m/s határérték feletti értékeket tekintettük kórosnak. A BOSO készülék felhasználói kézikönyve is támogatta ezt a határértéket.

#### *4.2.3. TBI-mérés*

A szisztolés lábujjvényomást három különböző eszközzel határoztuk meg - először LD áramlásmérővel (PeriFlux System 5000, Perimed AB, Svédország), majd egy PPG elven működő hordozható eszközzel (SysToe, Atys medical, Franciaország). 117 páciensnél a MESI mTablet készülékkel is történt TBI-meghatározás.

Az egyes alsó végtagok TBI-jét a szisztolés lábujjnyomás és a magasabb szisztolés a. brachialis vényomás hányadosaként kaptuk meg. A  $\leq 0,7$  TBI-értéket tekintettük kórosnak.

#### *4.2.4. Vaszkuláris képalkotó módszerek*

A már korábban dokumentált, krónikus, eszközös beavatkozással nem javítható PAD esetek kivételével [19 páciens, korábbi digitális szubtrakciós angiográfia (DSA) rendelkezésre állt], minden más páciensnél vaszkuláris képalkotó vizsgálat készült. 47, legalább Fontaine IIb stádiumú betegnél történt DSA, majd ezt követően intervenció. 160 esetben szinkódolt duplex ultrahangvizsgálatot, 4 esetben pedig CT-angiográfiát végeztünk.

A PAD-ot a legalább egy alsó végtagi artériát érintő szignifikáns (minimum 50%-os) szűkületként definiáltuk. A duplex ultrahang vizsgálatnál a sztenózisokat a PSV (peak systolic velocity - szisztolés áramlási csúcssebesség) -arányal vizsgáltuk, mely a szűkületnél lévő PSV és a szűkülettől közvetlenül proximálisan mért PSV hányadosa,  $> 2$  értéknél tekinthető szignifikánsnak. Definíció szerint az ateroszklerotikus plakkok intima-media vastagsága legalább 50%-kal meghaladta a szomszédos szegmensben mértet.

#### 4.2.5. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést a Statistical Product and Service Solutions (SPSS) statisztikai szoftver 28.0.0.0.0 verziójával (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) végeztük. A folytonos változókat átlag  $\pm$  standard eltérés (standard deviation - SD) formában írtuk le. A folytonos változók csoportok közötti és csoporton belüli elemzését egyutas ANOVA-val végeztük. A varianciák homogenitását a Levene-teszttel ellenőriztük; egyenlő varianciák esetén Tukey post hoc tesztet végeztünk, a varianciák inhomogenitása esetén pedig Welch-statisztikát és Tamhane post hoc tesztet. A Doppler-asszisztált és az oszcillometriás mérések közötti összefüggést a Pearson-korrelációval határoztuk meg, a 0,5-nél nagyobb korrelációs együtthatót ( $r$ ) tekintettük erős korrelációnak. Az automata és a manuálisan illesztett TBI-értékek átlagait páros mintás t-próbával hasonlítottuk össze.

A különböző mérési módszerek egyezését a Bland-Altman-módszerrel elemeztük. A proporcionális torzítást a mérések közötti különbségek lineáris regressziós elemzésével értékeltük.

A különböző módszerek diagnosztikai hatékonyságát a ROC-görbék (receiver operating characteristic) elemzésével hasonlítottuk össze. A diagnosztikai tesztek pontosságát a görbe alatti terület (area under the curve - AUC) értékével jellemeztük. Az egyes módszerek optimális diagnosztikus határértékét a „szenszitivitás + specificitás -1” számításon alapuló Youden-féle J-statisztika segítségével számítottuk ki, a legmagasabb Youden J-indexhez tartozó cut-off értéket választottuk ki. A független ROC-görbék megfelelő AUC-értékeit a Hanley-McNeil-algoritmus, az összetartozó ROC-görbékét a DeLong-algoritmus alapján a Jamovi statisztikai szoftver 2.3.28-as verziójával hasonlítottuk össze.

A  $p < 0,05$  értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## 5. Eredmények

### 5.1. BKI-mérés

#### 5.1.1. BOSO ABI-system 100 PWV készülék

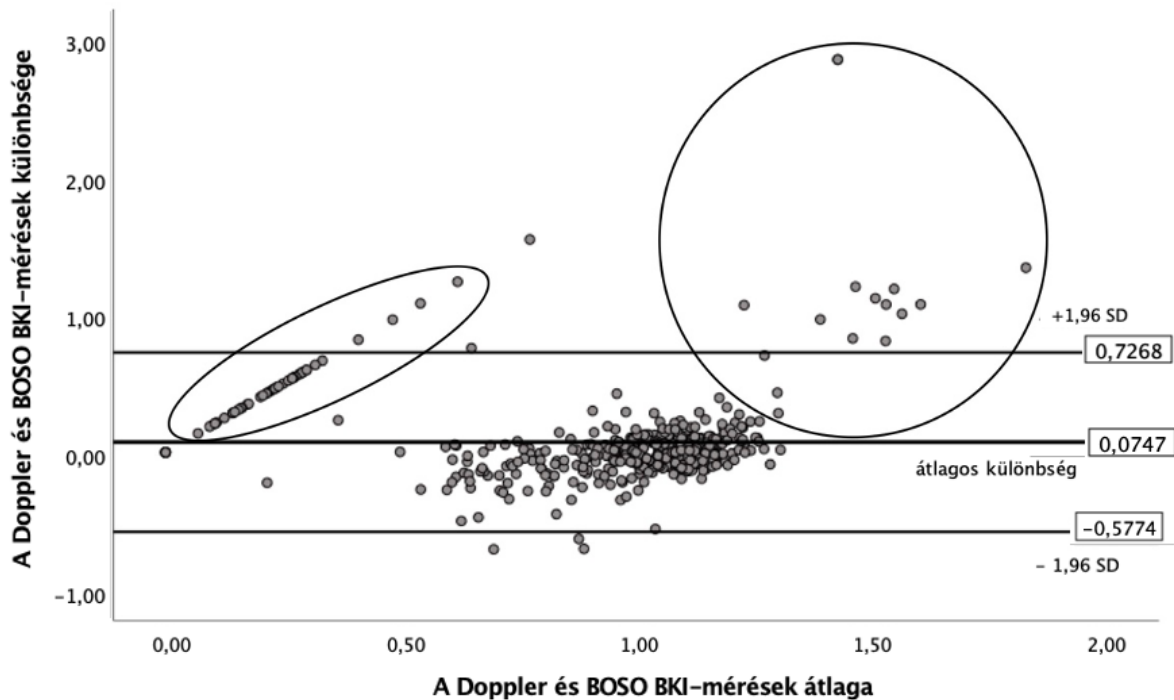
Összesen 230 páciens 455 alsó végtagját vizsgáltuk. A BKI négy végtagon korábbi major amputáció miatt, egy végtagon pedig a boka körüli fekély miatt nem volt mérhető.

Az egyes alcsoportok BKI értékeinek részletes elemzése és összehasonlítása a dolgozatban megtalálható.

A Doppler, módosított Doppler és oszcillometriás BKI-mérések közötti korreláció elemzéséhez 45 olyan esetet (9,9%) ki kellett zárni, amelyekben a BOSO BKI „0”, míg a Doppler BKI nullától különböző értéket mutatott. Ezen páciensek közül 28 diabéteszes és 17 nem diabéteszes volt (a diabéteszes páciensek összes BKI-mérésének 16,4%-a, a nem diabéteszesek 6,0%-a). Ezen esetek 100%-ában szignifikáns PAD elváltozásokat mutattak ki a vaszkuláris képalkotók. Szignifikáns korrelációt találtunk a Doppler és a BOSO BKI értékek között ( $r=0,614$ ,  $p < 0,001$ ) és enyhén kifejezettebb korrelációt a módosított Doppler és a BOSO BKI értékek között ( $r=0,641$ ,  $p < 0,001$ ).

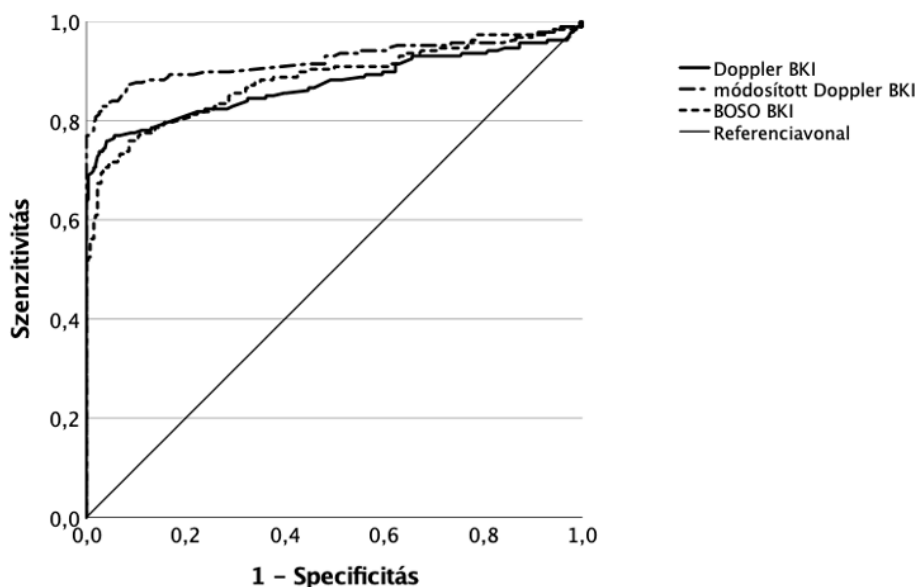


A Doppler és a BOSO BKI-mérések közötti egyezés Bland-Altman-módszerrel való elemzése a két vizsgálati módszer között 0,075 átlagos különbséget mutatott -0,577 és 0,727 konfidencia határokkal. A különbségek lineáris regressziós elemzése nem mutatott arányos torzítást ( $p=0,876$ ). Az 1. ábrán a bekarikázva jelöltük egyrészt azon eseteket, ahol az oszcillometriás mérés „0”, míg a Doppler BKI nullától különböző értéket mutatott, valamint azokat az eseteket, amelyekben a Doppler BKI értékek médiasklerózisra utaltak, de a BOSO BKI értékek nem.



**1. ábra.** A Doppler és a BOSO BKI-mérések közötti egyezés elemzése Bland-Altman-módszerrel. A bal oldali bekarikázott rész azokat a méréseket jelzi, amelyeknél az oszcillometriás BKI „0”-t eredményezett, míg a Doppler BKI nullától különböző értéket mutatott. A jobb oldali bekarikázott terület azokat az eseteket mutatja, amikor a Doppler BKI értékek médiasklerózisra utaltak, a BOSO BKI értékek azonban nem.

A Doppler, módosított Doppler és BOSO BKI-mérés diagnosztikus hatékonyságát ROC-görbék elemzésével hasonlítottuk össze, a vaszkuláris képzőanyagok eredményeit tekintettük referenciának (2. ábra). 0,9-es határértéknél a Doppler BKI [AUC=0,873 (95% KI 0,833-0,912),  $p<0,001$ ] 70,6%/98,1%-os szenzitivitást/specifitást mutatott, a módosított Doppler BKI [AUC=0,923 (95% KI 0,891-0,954),  $p<0,001$ ] 84,0%/94,4%-os szenzitivitást/specifitást, a BOSO BKI esetében [AUC=0,882 (95% KI 0,846-0,917),  $p<0,001$ ] pedig 61,5%/97,8%-os szenzitivitást/specifitást értékeket találtunk. 1,0 határérték mellett a BOSO BKI szenzitivitása 80,7%, specificitása 79,1% volt. Az optimális határérték a Doppler BKI esetében 0,94, a módosított Doppler BKI esetében 0,87 és a BOSO BKI esetében 0,96 volt.



	cut-off 0,9		
	AUC (95% KI)	szenzitivitás (%)	specifitás (%)
<b>Doppler BKI</b>	0,873 (0,833-0,912)	70,6	98,1
<b>módosított Doppler BKI</b>	0,923 (0,891-0,954)	84,0	94,4
<b>BOSO BKI</b>	0,882 (0,846-0,917)	61,5	97,8

**2. ábra.** A Doppler, módosított Doppler és BOSO BKI-mérések diagnosztikus hatékonysága ROC-görbeelemzéssel (minden páciens).

Az 1. táblázat a három különböző BKI-mérési módszer diagnosztikus hatékonyságát mutatja be, feltüntetve a 0,9-es határértékre vonatkozó szenzitivitás és specifitás értékeket a magas, igen magas KV kockázatú és az igazolt PAD betegek alcsoportjaiban. A Doppler és a módosított Doppler BKI diagnosztikus hatékonysága tekintetében nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket az elemzett alcsoportok között. A BOSO BKI-mérés AUC értékei szignifikáns különbséget mutattak a magas KV kockázatú és az igazolt PAD betegek ( $p=0,028$ ), valamint az igen magas KV kockázatú és az igazolt PAD betegek ( $p=0,041$ ) között. A Doppler- és a BOSO-mérés diagnosztikai hatékonyságának összehasonlítása során nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket sem a magas KV kockázatú ( $p=0,521$ ), sem az igen magas KV kockázatú ( $p=1,000$ ) sem az igazolt PAD betegek ( $p=0,104$ ) alcsoportjában.

**1. táblázat.** A Doppler, módosított Doppler és BOSO BKI-mérések diagnosztikus hatékonysága a magas KV kockázatú, igen magas KV kockázatú és igazolt PAD betegek alcsoportjaiban ROC-görbeelemzéssel (szenz. - szenzitivitás, spec. - specifitás).

	Magas KV kockázat (n=46)			Igen magas KV kockázat (n=65)			Igazolt PAD (n=75)		
	cut-off 0,9			cut-off 0,9			cut-off 0,9		
	AUC (95% KI)	szenz. (%)	spec. (%)	AUC (95% KI)	szenz. (%)	spec. (%)	AUC (95% KI)	szenz. (%)	spec. (%)
<b>Doppler BKI</b>	0,932 (0,848-1,000)	60,0	98,8	0,877 (0,793-0,961)	75,0	96,7	0,830 (0,767-0,893)	70,1	100,0
<b>módosított Doppler BKI</b>	0,945 (0,856-1,000)	70,0	98,8	0,904 (0,830-0,978)	82,5	86,7	0,884 (0,831-0,937)	84,6	90,0
<b>BOSO BKI</b>	0,909 (0,796-1,000)	70,0	97,5	0,877 (0,795-0,959)	57,5	97,8	0,701 (0,555-0,848)	62,5	80,0

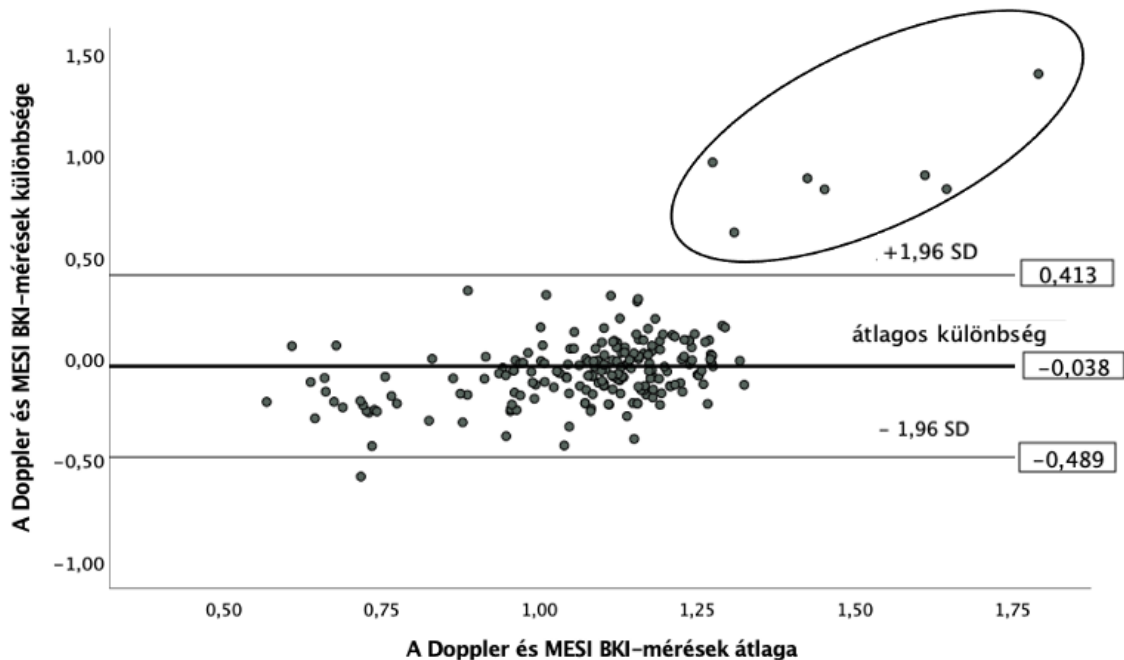
### 5.1.2. MESI mTablet készülék

Összesen 117 páciens 233 alsó végtagját vizsgáltuk (egy betegnél korábban egy alsó végtagon major amputáció történt). Az egyes alcsoportok értékeinek összehasonlítása a dolgozatban található.

A MESI mTablet 210 esetben mutatott számszerű BKI értékeket, további 23 esetben a „Súlyos PAD vagy összenyomhatatlan artériák lehetősége” szöveges jelzés jelent meg. A szöveges adatok aránya 14,6% volt a diabéteszes betegek alcsoportjában (n=41, 12 szöveges adat 82 mérésből) és 7,6% a nem diabéteszes pácienseknél (n=76, 11 szöveges adat 151 BKI-mérésből). A vaszkuláris képalkotók eredményeivel összevetve megállapítható volt, hogy a szöveges jelzéssel diagnosztizált végtagok 100%-ánál PAD elváltozást lehetett kimutatni. Számszerű adat híján azonban ezt a 23 adatot azonban ki kellett zárni a további statisztikai elemzésből.

A Pearson-féle korrelációs elemzés szignifikáns korrelációt mutatott ki a Doppler-alapú és az oszcillometriás MESI BKI-mérések között ( $r=0,471$ ,  $p<0,001$ ). A korreláció erősebb volt a nem cukorbetegéknél ( $r=0,652$ ,  $p<0,001$ ), mint a cukorbetegéknél ( $r=0,284$ ,  $p<0,001$ ).

A Bland-Altman-analízis (3. ábra) a Doppler és a MESI BKI-mérések között  $-0,038$  átlagos különbséget talált  $0,413$  és  $-0,489$  konfidencia határokkal. A lineáris regressziós elemzés arányos torzítást jelzett ( $R^2 = 0,314$ ,  $F(1,208) = 95,133$ ,  $p<0,001$ ). A 3. ábra bekarikázott része kiemeli azokat az eseteket, amelyekben a Doppler BKI értékek médiasklerózisra utaltak, míg a MESI BKI értékek nem.

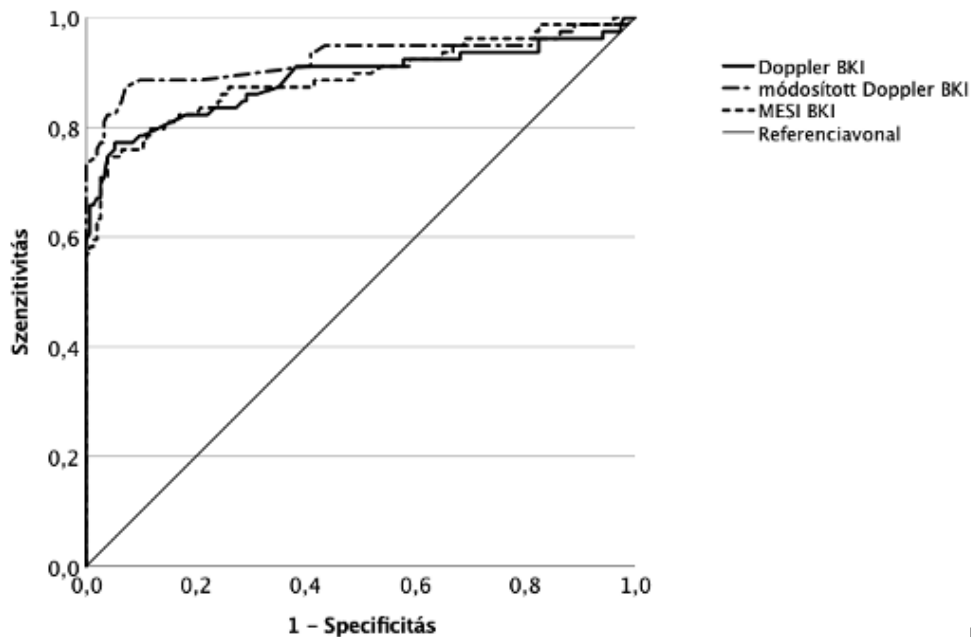


**3. ábra.** A Doppler és a MESI BKI-mérések közötti egyezés elemzése Bland-Altman-módszerrel. A bekarikázott terület azokat az eseteket mutatja, amikor a Doppler BKI értékek médiasklerózisra utaltak, a MESI BKI értékek azonban nem.

A három különböző BKI-mérés diagnosztikus hatékonyságát ROC-görbékkel elemeztük, szintén vaszkuláris képző eljárások eredményei alapján (4. ábra).

0,9 BKI határértéknél a Doppler BKI [AUC=0,888 (95% KI 0,832-0,943),  $p < 0,001$ ] 67,1%/97,4%-os szenzitivitást/specifitást mutatott, a módosított Doppler BKI [AUC=0,925 (95% KI 0,878-0,972),  $p < 0,001$ ] 82,3%/95,5%, a MESI BKI [AUC=0,891 (95% KI 0,839-0,942),  $p < 0,001$ ] pedig 57,0%/100% szenzitivitást/specifitást.

1,0 határérték esetén a MESI BKI szenzitivitása 74,7%-ra nőtt 94,8%-os specifitás mellett. Az oszcillometriás MESI BKI-meghatározás esetén az optimális határérték 0,99 volt.



	cut-off 0,9		
	AUC (95% KI)	szenzitivitás (%)	specifitás (%)
<b>Doppler BKI</b>	0,888 (0,832–0,943)	67,1	97,4
<b>módosított Doppler BKI</b>	0,925 (0,878–0,972)	82,3	95,5
<b>MESI BKI</b>	0,891 (0,839–0,942)	57,0	100,0

4. ábra. A Doppler, módosított Doppler és a MESI BKI-mérések diagnosztikus hatékonysága ROC-görbeelemzéssel (minden páciens).

A Doppler, módosított Doppler és MESI BKI-mérési módszerek diagnosztikus hatékonyságát a magas, igen magas KV kockázatú és igazolt PAD betegek alcsoportjaiban a 0,9-es határértékre vonatkozó szenzitivitás és specifitás értékek feltüntetésével a 2. táblázat mutatja be. A Doppler és a módosított Doppler BKI-mérés diagnosztikus hatékonyságát tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a magas KV kockázatú, az igen magas KV kockázatú és az igazolt PAD betegek alcsoportjai között. A MESI BKI-mérés AUC értékei szignifikáns különbségeket mutattak az igen magas KV kockázatú és az igazolt PAD betegek között ( $p < 0,001$ ). A Doppler és a MESI BKI-mérés diagnosztikai hatékonyságának összehasonlítása során nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket a magas KV kockázatú ( $p = 0,305$ ), illetve az igen magas KV kockázatú ( $p = 0,418$ ) betegek alcsoportjában.

**2. táblázat.** A Doppler, módosított Doppler és a MESI BKI-mérések diagnosztikus hatékonysága a magas KV kockázatú, igen magas KV kockázatú és igazolt PAD betegek alcsoportjaiban ROC-görbeelemzéssel (szenz. - szenzitivitás, spec. - specificitás).

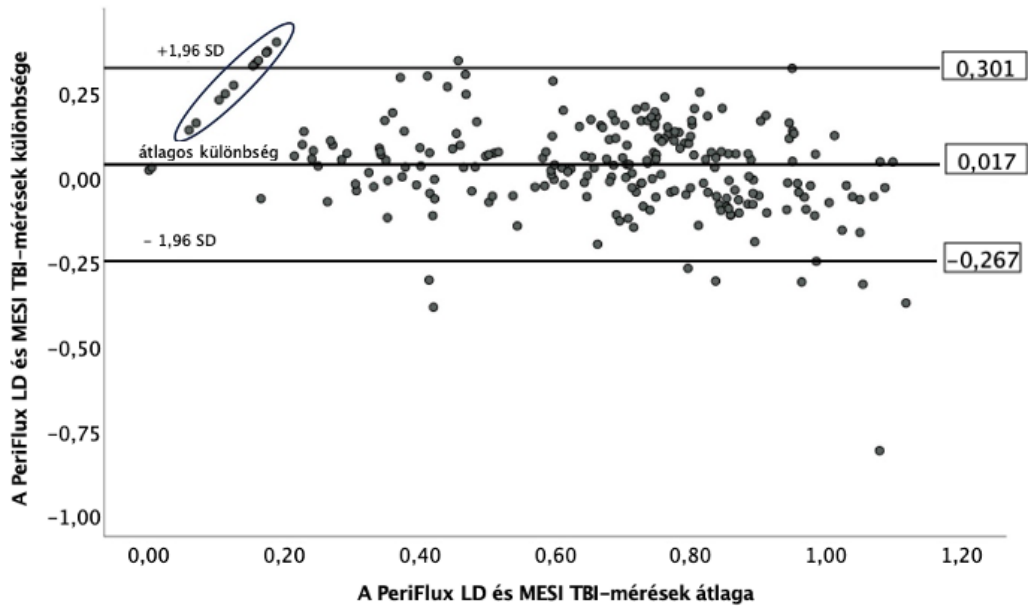
	Magas KV kockázat (n=28)			Igen magas KV kockázat (n=28)			Igazolt PAD (n=31)		
	cut-off 0,9			cut-off 0,9			cut-off 0,9		
	AUC (95% KI)	szenz. (%)	spec. (%)	AUC (95% KI)	szenz. (%)	spec. (%)	AUC (95% KI)	szenz. (%)	spec. (%)
<b>Doppler BKI</b>	0,885 (0,759-1,000)	33,3	98,0	0,876 (0,720-1,000)	66,7	95,5	0,892 (0,812-0,971)	70,0	100,0
<b>módosított Doppler BKI</b>	0,895 (0,742-1,000)	50,0	98,0	0,888 (0,737-1,000)	75,0	88,6	0,883 (0,802-0,965)	86,7	100,0
<b>MESI BKI</b>	0,737 (0,460-1,000)	33,3	100,0	0,947 (0,888-1,000)	33,3	100,0	0,650 (0,529-0,771)	63,3	100,0

## 5.2. TBI-mérés

A MESI mTablet készülékkel végzett vizsgálatban részt vevő 117 betegnél 230 alsó végtagon végeztünk lábujjvérvnyomás-mérést három különböző készülékkel. Egy esetben korábbi major amputáció, két esetben korábbi minor amputáció miatt, egy esetben pedig lábujjgangréna miatt nem volt kivitelezhető a mérés. Az automatizált MESI TBI-mérés értékeit a legtöbb esetben a görbe illesztésével manuálisan korigálni kellett, mivel a mozgási műtermékeket a készülék az áramlási görbe újbóli megjelenéseként ismerte fel. Az automata által első körben javasolt lábujjnyomás-értékeket 165 esetben jegyeztük fel. A korigált értékek a manuálisan beállított értékekhez képest nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget (az automatizált mérés átlaga  $90,99 \pm 40,88$  Hgmm, a korigált értékek átlaga  $86,81 \pm 37,36$  Hgmm volt; páros mintás t-próba,  $t(164) = -1,087$ ,  $p=0,279$ ).

Az átlagos TBI  $0,66 \pm 0,24$  volt a PeriFlux LD készülékkel,  $0,68 \pm 0,23$  a SysToe készülékkel és  $0,65 \pm 0,29$  a MESI készülékkel mérve. A Welch-ANOVA-teszt nem mutatott szignifikáns különbséget a három mérési technika között ( $p=0,333$ ). A Tamhane-féle post hoc teszt szintén nem mutatott szignifikáns különbséget a PeriFlux LD és a SysToe mérések között ( $p=0,778$ ), a PeriFlux LD és a MESI mérések között ( $p=0,868$ ), valamint a SysToe és a MESI mérések között ( $p=0,372$ ).

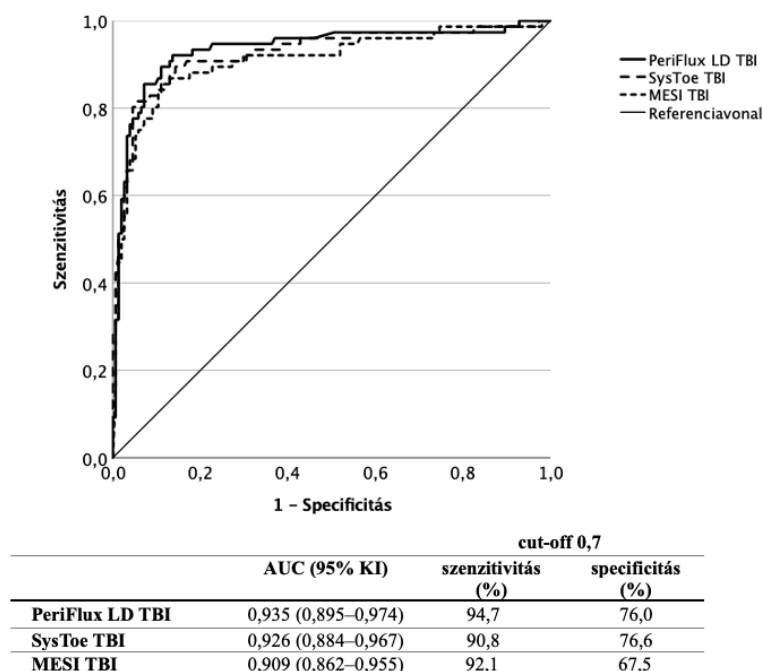
A Bland-Altman-analízis  $0,017$ -es átlagos különbséget mutatott a PeriFlux LD és a MESI készülékekkel végzett TBI-meghatározás között  $-0,267$  és  $0,301$  konfidencia határokkal. Az 5. ábra bekarikázott része 11 olyan esetet mutat, amikor a PeriFlux LD numerikus értéket mért, de a MESI készülék nem érzékelt pulzushullámot az érintett lábujjon.



5. ábra. A PeriFlux LD és a MESI TBI-mérések közötti egyezés elemzése Bland-Altman módszerrel. A bekarikázott rész 11 olyan esetet mutat, amikor a PeriFlux LD számszerű értéket mért, de a MESI készülék nem érzékelt pulzushullámot az érintett lábujjon.

Mindhárom TBI-mérési technika ROC-analízise (6. ábra) kiváló diagnosztikus hatékonyságot talált, a PeriFlux LD TBI-mérés 0,935 (95% KI 0,895-0,974), a SysToe 0,926 (95% KI 0,884-0,967), míg a MESI 0,909 (95% KI 0,862-0,955) AUC értéket mutatott, mindhárom elemzésnél  $p < 0,001$  szignifikanciával.

0,7-es határérték mellett a PeriFlux LD 94,7%/76,0%-os szenzitivitást/specifitást, a SysToe 90,8%/76,6%, a MESI pedig 92,1%/67,5% szenzitivitást/specifitást értékeket mutatott. A MESI TBI-mérés optimális határértéke 0,61-nek adódott.



6. ábra. A PeriFlux LD, SysToe és a MESI TBI-mérések diagnosztikai hatékonyságának összehasonlítása ROC-görbeelemzéssel.

### 5.3. ecfPWV-mérés

#### 5.3.1. BOSO ABI-system 100 PWV készülék

A különböző betegcsoportok átlag ecfPWV értékeinek részletes összehasonlítása a dolgozatban található. Az ecfPWV mérhetően alacsony volt a magas KV kockázatúak 6,5%-ánál, az igen magas KV kockázatúak 10,8%-ánál és az igazolt PAD betegek 46,7%-ánál. A BOSO készülék nem volt képes számszerű ecfPWV értéket mérni, ha a beteg két alsó végtagja közül a magasabb BOSO BKI érték 0,9 alatt volt (n=46). A vaszkuláris képalkotók ezen esetek 100%-ában igazolták a PAD elváltozásokat.

Az ecfPWV-mérés diagnosztikus hatékonyságát az ateroszklerotikus elváltozások előrejelzésében ROC-görbékkel is elemeztük. A mérhető ecfPWV-értékekkel végzett elemzés [AUC=0,896 (95% KI 0,851-0,941),  $p < 0,001$ ] azt mutatta, hogy a javasolt 10,0 m/s-os határérték 63,2%-os szenzitivitással és 100%-os specificitással járt együtt. A görbe alapján számított 9,95 m/s optimális határérték gyakorlatilag megfelelt a gyártó által javasolt cut-off értéknek.

Az ecfPWV-mérés ROC-analízise a legalább egy alsó végtagot érintő PAD-elváltozások előrejelzésében 0,693-as AUC-értéket (95% KI 0,610-0,776,  $p < 0,001$ ) mutatott. A 10,0 m/s-os határérték mellett 69,4%-os szenzitivitást és 66,1%-os specificitást találtunk. Az optimális cut-off értéket 10,25 m/s-ban határoztuk meg.

#### 5.3.2. MESI mTablet készülék

Az egyes csoportok átlagos MESI ecfPWV értékeit a dolgozatban mutatjuk be. A BOSO ecfPWV-méréssel ellentétben azokban az esetekben, amikor a beteg két alsó végtagja közül a magasabbik MESI BKI érték PAD jelenlétére utalt, a MESI ecfPWV értékek ellentmondásosak voltak.

A MESI ecfPWV-mérés ROC-görbe elemzése az ateroszklerotikus elváltozások előrejelzésében mérsékelt diagnosztikus hatékonyságot mutatott [AUC=0,642 (95% KI 0,540-0,743),  $p = 0,013$ ]. A 10,0 m/s-os határérték 25,6%-os szenzitivitással és 92,3%-os specificitással járt együtt. A Youden-index alapján számított optimális határérték 8,75 m/s volt. A MESI ecfPWV-mérés elégtelennek bizonyult a legalább egy alsó végtagot érintő PAD elváltozások előrejelzésében [AUC=0,467 (95% KI 0,348-0,585),  $p = 0,547$ ]. A 0,5 alatti AUC értéket úgy kaptuk, hogy a gyártó által javasolt módon abból indultunk ki, hogy a magasabb ecfPWV értékek PAD jelenlétét jelzik. A nem szignifikáns „p” érték szintén a diszkriminációs képesség hiányát jelezte.

### 5.4. Szűrés a különböző mérési módszerekkel

#### 5.4.1. BOSO ABI-system 100 PWV készülék

A továbbiakban azt elemeztük, hogy a BOSO ecfPWV-mérés mennyiben járulhat hozzá a PAD szűréséhez. A PAD által érintett 187 alsó végtagból (figyelembe véve a már ismert és az újonnan diagnosztizált eseteket is) a Doppler BKI 72,7%-ot, a módosított Doppler BKI pedig 84,5%-ot ismert fel. A ROC-görbék adataitól való eltérések a szintén kórosnak tekintett, >1,4-es BKI-

értékekből adódnak. A BOSO BKI 61,5%-ban volt pozitív 0,9-es BKI határérték esetén és 80,7%-ban 1,0 határérték esetén, amint azt a megfelelő ROC-görbén is láttuk. Az ecfPWV-mérés a PAD betegek 82,9%-ánál adott kóros eredményt. Ha a BOSO készülékkel BKI- és ecfPWV-meghatározást is végeztünk, a PAD betegek 89,5%-át azonosítottuk. Ha az ecfPWV-mérés elvégzése mellett a BOSO BKI határértékét 1,0-ra emeltük, a BOSO készülék az összes PAD beteg 92,4%-át felismerte.

A PAD szűrésében a TBI-mérés bizonyult a leghatékonyabbnak - 0,7-es határértéket véve a PeriFlux LD TBI 96,2%-ban, a SysToe TBI pedig az összes PAD végtag 94,1%-ában volt kóros.

#### 5.4.2. MESI mTablet készülék

44 PAD-ban szenvedő (ismert és újonnan diagnosztizált) beteg 79 érintett alsó végtagja közül a Doppler BKI 56 esetben (70,9%) adott kóros eredményt, míg a módosított Doppler BKI 66 esetben (83,5%). A MESI BKI 45 végtagot (57,0%) ismert fel szöveges vagy numerikus adatokkal 0,9-es BKI határértéknél, illetve 59 végtagot (74,7%) 1,0 BKI határértéknél.

A TBI 76 érintett végtag esetében volt mérhető. A PeriFlux LD 72 (94,7%) esetben, a SysToe 69 (90,8%) esetben, a MESI TBI pedig 70 (92,1%) esetben volt kóros.

A MESI BKI-mérés TBI-meghatározással kombinálva 79 érintett végtagból 73-at (92,4%), ezáltal 44 PAD betegből 42-t (95,5%) ismert fel. 1,0 automata BKI határértéknél a diagnosztizált végtagok száma 74-re (93,7%) emelkedett, így a 44 PAD betegből 43-at (97,7%) tudott azonosítani a készülék. A MESI ecfPWV a 44 PAD betegből csak 12-t (27,3%) ismert fel.

## 6. Diszkusszió

Mindkét vizsgált automata eszköz felhasználóbarát módon működik, a mérések könnyen elvégezhetők, elsajátításuk nem igényel jelentős betanulást. Az automatizált, egyidejű négy végtagi vérnyomásmérés segít kiküszöbölni a mérések közötti vérnyomás-ingadozásból adódó pontatlanságokat. A MESI mTablet készülék említésre méltó hátránya, hogy nem végez pontos számszerű BKI-mérést összenyomhatatlan artériák vagy súlyos PAD esetén. A felhasználói kézikönyvben leírtak szerint „0,5 körüli vagy annál alacsonyabb” BKI érték esetén a „kórosan gyenge pulzus” szöveges üzenet jelenik meg. Az oszcillációs grafikonok és pulzushullámgörbék elemzése értékes kiegészítő információkat nyújthat az említett két állapot fennálltáról, ennek elemzése azonban vizsgálói jártasságot igényel. Vizsgálatunkban a készülék a BKI-mérések körülbelül 10%-ában adott szöveges üzenetet, ezen mérések aránya a cukorbetegéknél körülbelül kétszer nagyobb volt. Véleményünk szerint a készülék használatát korlátozza, hogy súlyos PAD esetén nem képes pontos BKI meghatározására, ezáltal nem teszi lehetővé a súlyos PAD betegek pontos állapotfelmérését és az intervenció utáni nyomonkövetést. Azonban minden olyan esetben, amikor a készülék csak szöveges üzenetet jelenített meg, súlyos PAD-elváltozásokat mutattunk ki vaszkuláris képalkotó eljárásokkal, ami viszont a készülék PAD irányú szűrésben betöltött szerepét támogathatja.



A PAD-dal kiemelt magas és igen magas KV kockázatú betegek aránya az általunk vizsgált személyeknél jó egyezést mutatott korábbi tanulmányokkal. Mintánk alapján egyik BKI-mérési módszer diagnosztikus hatékonysága sem volt rosszabb a magas vagy igen magas KV kockázatú betegekénél, mint a már igazoltan PAD-ban szenvedő alcsoportban.

Egy 2012-es metaanalízisben szignifikáns abszolút különbséget ( $0,048 \pm 0,009$ ) találtak az oszcillometriás és a Doppler-módszerrel mért BKI értékek között, ami azt jelezte, hogy az oszcillometriás eszközök kissé magasabb BKI értékeket mérnek. A MESI mTablet készülékkel végzett vizsgálatunk  $0,038 \pm 0,226$  átlagos különbséget mutatott ki az oszcillometriás MESI-mérések javára. Ezzel szemben a BOSO készülékkel végzett vizsgálatunkban  $0,075 \pm 0,652$  átlagos különbséget találtunk a Doppler-módszer javára. A metaanalízisben a Doppler- és az oszcillometriás BKI értékek közötti átlagos korreláció  $0,71 \pm 0,05$  volt. A mi vizsgálataink alacsonyabb korrelációs együtthatói azzal magyarázhatók, hogy nem kerültek kizárásra az összenyomhatatlan bokaartériával rendelkező páciensek, míg a metaanalízisben részt vevő néhány vizsgálatban igen.

A két módszer részletes összehasonlítása az oszcillometriás BKI-meghatározás két hátrányát tárta fel. A BOSO készülék mérési tartománya 60-240 Hgmm-t ölel fel, így nem képes az alacsony bokanyomás érzékelésére, ezeket „0” Hgmm-ként jelzi. A MESI mTablet készülék súlyos PAD esetén (általában BKI  $\leq 0,5$ ) nem végez pontos számszerű mérést. Bár ezek a „0” értékek pontos PAD diagnosztikára nem alkalmasak, nem befolyásolták a vizsgált eszközök szűrésben betöltött potenciális szerepét. Korábbi megfigyelésekkel összhangban mi is megállapítottuk, hogy a „0” értékek az érintett alsó végtagon PAD jelenlétét jelzik, amit minden esetben vaszkuláris képalkotó vizsgálat is megerősített. Az oszcillometriás mérés másik, mindkét készüléket érintő hátránya a Doppler-módszerrel szemben (l. Bland-Altman-diagramok), hogy nem érzékelik a médiaszklerózisra utaló magas bokanyomást.

Az automata, oszcillometriás készülékek szenzitivitás és specificitás értékeinek meghatározásához a legtöbb vizsgálatban a Doppler BKI értékeket használták referenciaként, így  $69 \pm 6\%$ -os szenzitivitást és  $96 \pm 1\%$ -os specificitást találtak. Vizsgálatunkban nem csak a Doppler, hanem a módosított Doppler BKI-t is értékeltük, az utóbbi lényegesen nagyobb szenzitivitást mutatott a Doppler BKI-vel szemben ( $84,0\%$  vs.  $70,6\%$ ). Más tanulmányok is alátámasztották, hogy a PAD diagnosztikájában célszerűbb lenne a módosított BKI használata.

Korlátozott számban állnak rendelkezésre olyan vizsgálatok, amelyek vaszkuláris képalkotás eredményeit veszik alapul. Ezekben a tanulmányokban szintén azt javasolták, hogy a Doppler-módszernél általánosan elfogadott 0,9-es határérték helyett az érzékenység növelése érdekében megfelelőbb lenne magasabb oszcillometriás BKI határérték használata. Mi is hangsúlyoztuk, hogy az oszcillometriás BKI határérték 0,9-ről 1,0-ra történő emelése lényegesen növelné a vizsgált eszközök szenzitivitását a legalább 50%-os alsó végtagi verőeres szűkület kimutatásában (a BOSO eszköz esetében  $61,5\%$ -ról  $80,7\%$ -ra, a MESI eszköz esetében  $57,0\%$ -ról  $74,7\%$ -ra nő a szenzitivitás) a specificitás elfogadható csökkenése mellett, ami a

szenzitivitás és specificitás kiegyensúlyozottabb arányát eredményezné. A számított optimális cut-off értékek (0,96 a BOSO készülék esetében, 0,99 a MESI készülék esetében) észszerűvé tennék az „1,0” automata határérték klinikai alkalmazását. Ez fontos üzenet lehet a nem specialisták által végzett, automatizált készülékekkel történő érrendszeri szűrés szempontjából is.

Vizsgálatunk másik fontos súlypontja annak elemzése volt, hogy a kiegészítő ecfPWV funkció mennyiben járulhat hozzá az ateroszklerózis és a definitív PAD szűréséhez. Egy review tanulmányban összefüggést mutattak ki a cfPWV és a koronária- vagy cerebrális ateroszklerózis között, egy metaanalízisben a cfPWV-t a KV események és az összmortalitás független előrejelzőjeként írták le. A cfPWV és a végtagi artériák ateroszklerózisa közötti összefüggés azonban sokkal kevésbé dokumentált, sőt a rendelkezésre álló szakirodalomban ellentmondásos adatokat közölnek a BKI és a PWV közötti kapcsolatáról. A mi vizsgálati anyagunkban a BOSO készülék az igazolt PAD betegek közel felénél nem végzett pontos ecfPWV mérést, így ezen adatok alapján nem lehet a BKI és az ecfPWV értékek közötti összefüggést vizsgálni. A készülék akkor jelzett ki „hibás” ecfPWV-mérést, amikor a készülék által mért két alsó végtag közül a magasabbik BKI érték 0,9 alatt volt. Ez alátámaszthatja a BOSO készülék potenciális szerepét a PAD szűrésében, mivel a nem mérhető ecfPWV-vel rendelkező betegek 100%-ánál PAD-ot diagnosztizáltunk legalább az egyik végtagon vaszkuláris képalkotó eljárással. A BOSO készülék azonban csak a BKI-mérést követően tudja elvégezni az ecfPWV-mérést, így ezeket a betegeket az BKI-mérés már gyakorlatilag kiszűrte. A numerikusan mért BOSO ecfPWV értékek ROC-elemzése csak mérsékelt diagnosztikus hatékonyságot mutatott a definitív PAD előrejelzésében, ugyanakkor a BOSO ecfPWV-mérés megbízható eszköznek bizonyult az alsó végtagi ateroszklerotikus elváltozások előrejelzésében. A 10,0 m/s-os határérték egyezett a ROC-analízis által meghatározott optimális cut-off értékkel és 100%-os specificitás mellett elfogadható, 63,2%-os szenzitivitást mutatott az ateroszklerotikus plakkok kimutatásában. Ez gyakorlatilag azt jelentette, hogy minden olyan betegnél, akinek az ecfPWV értéke 10,0 m/s-nál nagyobb vagy azzal egyenlő volt, a vaszkuláris képalkotók ateroszklerotikus elváltozást diagnosztizáltak. Ezáltal hozzájárulhat az igen magas KV kockázatú betegek kiemeléséhez, akik az optimális antiateroszklerotikus gyógyszeres kezelés bevezetéséből profitálnának. A polivaszkuláris artériás betegség gyakori PAD betegeknél, ennek megfelelően a PAD betegek felének volt ismert más érterületet érintő ateroszklerotikus betegsége is. Más megközelítésben a PAD irányú szűrés több multivaszkuláris betegséget tárhat fel a koszorúér- és cerebrovaszkuláris érintettséggel rendelkező betegek körében, akik - az alsó végtagi revaszkularizáción átesett betegek mellett - a kettős támadáspontú (acetilszalicilsav és alacsony dózisu rivaroxaban) antitrombotikus kezeléssel is profitálhatnak.

Ezzel szemben a MESI ecfPWV-mérés csak mérsékelt diagnosztikai hatékonyságot mutatott az alsó végtagi ateroszklerózis kimutatásában. Ráadásul a PAD betegeknél mért ecfPWV-értékek ellentmondásosak voltak, így a MESI ecfPWV-mérés nem bizonyult alkalmasnak az alsó végtagi PAD elváltozások előrejelzésére. A BOSO készülékkel ellentétben tudomásunk szerint

eddig nem publikáltak olyan tanulmányt, amely a MESI ccfPWV-mérést az applanációs tonometriával hasonlította volna össze.

Mind a Doppler, mind az oszcillometriás BKI-mérések mérsékelt szenzitivitást mutattak diabéteszes betegekben, ami hangsúlyozza a lábujj-vérnyomásmérés fontosságát. Mivel a lábujjartériákat általában nem érinti a mediális artériameszesedés (medial arterial calcification - MAC), a szisztolés lábujjvérnyomás mérése segít kiküszöbölni a médiasklerózis miatt tévesen megemelkedett bokanyomás-értékekből eredő nehézségeket. A lábujjvérnyomás két legelterjedtebb mérési módszerét, a LD áramlásmérést és a fotopletizmográfiát validálták néhány vizsgálatban, egymás megbízható alternatívájának tekintik őket. Bár már rendelkezésre áll néhány hordozható, elemmel működtetett, részben vagy teljesen automatizált készülék, az ismeretek hiánya, a költségek vagy személyi tényezők miatt az alapellátásban széles körű alkalmazásuk nem terjedt el. Sajnos még az egészségügyi személyzet körében sem hangsúlyozzák eléggé a lábujjnyomásmérés fontosságát. Annak ellenére, hogy a TBI-mérés segít kiküszöbölni a BKI-mérés korlátait, a PAD-szűrés során szinte soha nem mérik rutinszerűen. Egy 2020-ban közzétett metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a TBI mérése érzékenyebb [81% (95% KI: 70-94)], mint a BKI mérése [61% (95% KI: 55-69)], alacsonyabb specificitás árán [92% (95% KI: 89-95) a BKI és 77% (95% KI: 66-90) a TBI esetében]. Ezenkívül, részben azért, mert MAC fennállása esetén is alkalmas a PAD diagnosztizálására, ez a metaanalízis jobb szűrőeszköznek tartotta a BKI mérésénél. Egy korábbi, tanszékünkön végzett vizsgálat rávilágított annak fontosságára, hogy ne csak a nyugalmi, hanem a terhelés utáni TBI-t is meghatározzuk, amely a vizsgált paraméterek közül a leghatékonyabbnak bizonyult volt a súlyos végtagiszkémia felismerésében.

A könnyen kezelhető MESI mTablet készülék esetén a szekvenciális BKI- és TBI-mérés lehetősége előmozdíthatja a szélesebb körű használatot. Adataink alapján a háromféle mérési technika között nem volt szignifikáns különbség. A Bland-Altman analízis jó egyezést mutatott a LD áramlásmérés eredményeivel, valamint a ROC-görbék mindhárom módszer esetében kiváló diagnosztikai hatékonyságot mutattak. Meg kell azonban említeni az automatikus MESI TBI-mérés két buktatóját. Egyrészt a mérési tartomány 20-250 Hgmm-t fed le, így a LD áramlásméréssel ellentétben nagyon alacsony lábujjnyomás-tartományban nem tud pontos mérést végezni, ami méréseink 4,8%-át érintette. Azt is meg kell jegyezni, hogy a kezelő nem támaszkodhat teljesen az automata által kijelzett lábujjnyomás-értékekre, mivel a perfúziós görbét mozgási műtermékek miatt a sok esetben manuálisan kellett illeszteni. E hátrányok ellenére a lábujjnyomásmérés nagyon értékes kiegészítést adott a BKI-mérésekhez. Amikor a standard Doppler és a MESI BKI értékeket szűrés céljából hasonlítottuk össze, a MESI teljesítménye alulmaradt a Doppler-módszerhez képest (a PAD végtagok 57,0%-át ismerte fel a MESI BKI, míg 70,9%-át a Doppler BKI). Ha a MESI BKI-t TBI-méréssel kombináltuk, a felismert PAD végtagok aránya 92,4%-ra emelkedett.

A különböző mérési módszerek PAD-szűréshez való hozzájárulását elemezve azt találtuk, hogy a TBI LD vagy PPG módszerrel való mérése bizonyult a legérzékenyebbnek. A BOSO BKI-

mérés önmagában mérsékelt szenzitivitást mutatott közel 100%-os specificitás mellett az alsó végtagok legalább 50%-os artériás szűkületének kimutatásában. Az „1,0” automata BKI határérték használata a szenzitivitás és specificitás kiegyensúlyozottabb arányát eredményezte. A MESI BKI-mérések szintén mérsékelt érzékenysége is lényegesen javult „1,0” automata BKI cut-off érték alkalmazása mellett. Amennyiben emellett még a TBI-mérést is elvégeztük, a MESI készülékkel kiváló, 93,7%-os szenzitivitást tudtunk elérni.

### *Limitációk*

A MESI mTablet készülékkel végzett vizsgálatunkban viszonylag kis számú igazoltan PAD-ban szenvedő beteg vett részt. Tanulmányunk minden mérését egy független vizsgáló végezte. Vizsgálatunknak nem volt célja a különböző BKI- és TBI-mérési módszerek interobszerver vagy betegen belüli variabilitásának vizsgálata. Limitációnak számíthat a három különböző vaszkuláris képalkotó módszer alkalmazása, a színekódolt duplex ultrahangvizsgálat szubjektív értékelése, valamint a medencei és lábszári artériák ultrahanggal történő értékelésének nehézsége is. Az „igazolt PAD” csoport heterogenitása (kritikus végtagisztkémiában szenvedő vagy korábban amputáción átesett betegeket is bevontunk) szintén korlátozhatja a vizsgálatot.

## **7. Következtetések**

Vizsgálatainkban arra a következtetésre jutottunk, hogy a BOSO ABI-system 100 PWV és a MESI mTablet automata, oszcillometriás készülékek kiegészítő funkciók együttes használatával PAD szűrésére alkalmasak lehetnek.

Mindkét eszköz esetében az 1,0 BKI határérték alkalmazása kiegyensúlyozottabb szenzitivitás-specificitás arányt eredményezett.

A BOSO készülék kiegészítő ecfPWV-mérési funkciója jelentősen hozzájárulhat a PAD szűréséhez azáltal, hogy kiemeli azokat az ateroszklerózisos betegeket, akiknél további noninvazív, PAD irányú vizsgálatot kell végezni.

A MESI mTablet készülék szekvenciális TBI-mérési funkciója jelentősen javítja a PAD kimutatásának szenzitivitását.

A mérések gyors és felhasználóbarát kivitelezése hozzájárulhat az automatizált készülékek széles körű alkalmazásához az alapellátásban és a szűrőprogramokban.

A technikai jellemzőkből eredő hátrányok alapján azonban mindkét eszköz használata korlátozott pontos PAD diagnosztika céljából.

## **8. Az új tudományos eredmények összefoglalása**

1. Vizsgálatunk volt az első, amely az automata BOSO ABI-system 100 PWV és MESI mTablet készülékkel végzett BKI-meghatározás, valamint a MESI mTablet készülékkel végzett TBI-meghatározás szenzitivitás és specificitás értékeit vaszkuláris képalkotó vizsgálatok eredményei alapján határozta meg. Szintén mi vizsgáltuk először az automatizált,

oszcillometriás BOSO és MESI ecfPWV-mérés szerepét az alsó végtagi ateroszklerotikus és definitív PAD elváltozások kimutatásában.

2. Minden esetben, amikor a BOSO készülék „0” BKI értéket mért, a vaszkuláris képalkotó vizsgálatok szignifikáns PAD elváltozásokat mutattak ki. A MESI készülék szöveges diagnózisa esetén szintén minden érintett alsó végtagnál PAD-ot diagnosztizáltunk. A „0” mérési eredmények aránya mindkét készülék esetében magasabb volt a diabéteszes betegeknél.
3. Egyik vizsgált készülék sem mért médiasklerózisra utaló, 1,4 fölötti BKI értéket.
4. 0,9-es BKI határérték alkalmazásával mindkét vizsgált automata eszköz mérsékelt szenzitivitást mutatott közel 100%-os illetve 100%-os specificitás mellett. Amennyiben 1,0 automata BKI cut-off értéket használtunk, mindkét vizsgált eszköz esetében kiegyensúlyozottabb szenzitivitás-specificitás arányt találtunk.
5. A vizsgálataink alapján számított optimális BKI határértékek (0,96 a BOSO, 0,99 a MESI készülék esetében) észszerűvé tennék „1,0” automata BKI határérték klinikai használatát, amit már más vizsgálatok is alátámasztottak.
6. Kiemeltük a PAD-szűrés fontosságát a kockázati csoportokban. Mintánk alapján a Doppler, módosított Doppler és az oszcillometriás mérési módszerek diagnosztikus hatékonysága nem volt rosszabb a magas vagy igen magas KV kockázatú betegeknél, mint a már ismert PAD-ban szenvedő pácienseknél.
7. Korábbi tanulmányokkal összhangban a mi vizsgálataink is hangsúlyozták a módosított Doppler BKI-számítás lényegesen magasabb szenzitivitását a hagyományos Doppler BKI-vel összevetve.
8. A mi tanulmányunk volt az első, amely a MESI mTablet készülék lábujjnyomás-mérési funkcióját vizsgálta. A PeriFlux 5000 készülékkel (LD áramlásmérő), a SysToe készülékkel (PPG) és a MESI mTablet készülékkel (PPG) végzett TBI-mérés értékeinek összehasonlítása során nem találtunk szignifikáns különbséget.
9. A MESI TBI-mérés kiváló diagnosztikai hatékonyságot mutatott. A MESI BKI- és a TBI-mérések együttes elvégzése a vizsgált PAD végtagok több mint 90%-át diagnosztizálta.
10. Amennyiben a páciens két alsó végtagja közül a magasabbik BOSO BKI érték 0,9 alatt volt, a BOSO ABI-system 100 PWV készülék nem volt képes ecfPWV-mérést végezni. Ezen esetek 100%-ában PAD-ot diagnosztizáltunk a képalkotó vizsgálatokkal.
11. A MESI ecfPWV-mérés mérsékelt diagnosztikai hatékonyságot mutatott az alsó végtagi ateroszklerotikus elváltozások kimutatásában és adataink alapján nem bizonyult megfelelőnek az alsó végtagi PAD előrejelzésére.
12. A BOSO ecfPWV-mérés 100%-os specificitást és elfogadható szenzitivitást mutatott az alsó végtagi ateroszklerotikus elváltozások előrejelzésében 10,0 m/s-os határérték alkalmazása mellett. Ezáltal hozzájárulhat azon igen magas KV kockázatú betegek kiemeléséhez, akik számára az optimális antiateroszklerotikus gyógyszeres kezelés bevezetése előnyös lenne. A BOSO ecfPWV-mérés mérsékelt diagnosztikai hatékonyságot mutatott a PAD elváltozások előrejelzésében.

## 9. Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I.sz. Belgyógyászati Klinika Angiológiai Szakambulanciáján végeztük.

Mindenekelőtt szeretném megköszönni programvezetőmnek, Tóth Kálmán Professor Úrnak, hogy támogatta a munkámat.

Köszönöm témavezetőimnek, Késmárky Gábor Professor Úrnak és Dr. Koltai Katalinnak, hogy értékes szakmai tanácsokkal láttak el, szüntelenül motiváltak és támogattak.

Köszönettel tartozom közvetlen munkatársaimnak, Dr. Biró Katalinnak és Dr. Endrei Dórának, hogy segítettek minél több pácienszt a vizsgálatba bevonni.

Hálás vagyok Dr. Sándor Barbarának a statisztikai elemzésekben nyújtott értékes szakmai tanácsaiért.

Köszönet illeti az Angiológiai és Kardiológiai Szakambulancia minden dolgozóját, kiemelten köszönöm Vincze Yvettnak a mérési technikák elsajátításához nyújtott segítségét.

Legmélyebb hálám illeti a Családomat támogatásukért és szeretetükért, mely nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el.

A BOSO ABI-system 100 PWV készüléket a Pécsi Szív Alapítvány adományozta a PTE Klinikai Központ I.sz. Belgyógyászati Klinika Angiológiai Szakambulanciája számára. A készülék megvásárlásához szükséges anyagi forrásért a szerző a Harc a Női Szívekért Alapítvány nevében pályázott.

Köszönjük a MESI Kft.-nek, hogy lehetőséget biztosított számunkra a MESI mTablet készülék tesztelésére.

## 10. Publikációs lista

### 10.1. Az értekezés alapjául szolgáló első szerzős publikációk:

- **Fendrik K**, Biró K, Endrei D, Koltai K, Sándor B, Tóth K, Késmárky G. Screening for Peripheral Artery Disease Using an Automated Four-Limb Blood Pressure Monitor Equipped with Toe-Brachial Index Measurement. *J Clin Med* 2023 Oct 15; 12(20):6539. doi: 10.3390/jcm12206539. (Q1)  
Impakt faktor: 3,9
- **Fendrik K**, Biró K, Endrei D, Koltai K, Sándor B, Tóth K, Késmárky G. Oscillometric measurement of the ankle-brachial index and the estimated carotid-femoral pulse wave velocity improves the sensitivity of an automated device in screening peripheral artery disease. *Front Cardiovasc Med* 2023 Dec 12; 10:1275856. doi: 10.3389/fcvm.2023.1275856. (Q2)  
Impakt faktor: 3,6

### 10.2. További publikációk:

- **Fendrik K**, Biró K, Koltai K, Endrei D, Tóth K, Késmárky G. Mitől fájhat a beteg lába? Végtagischaemia. *Lege Artis Medicinae* 2019; 29(8-9):343-346. doi: 10.33616/lam.29.034.

- **Fendrik K**, Biró K, Endrei D, Koltai K, Tóth K, Késmárky G. Az automata, négy végtagi vérnyomásmérő készülékek szerepe a perifériás verőérbetegség szűrésében. *Cardiologica Hungarica* 2022; 52(4):337-341. doi: 10.26430/CHUNGARICA.2022.52.4.337.
- Biró K, Endrei D, **Fendrik K**, Koltai K, Késmárky G. Alsó végtagi perifériás ütőérbetegség előfordulása és diagnosztikája diabéteszes betegekben. *Metabolizmus* 2019; 17(3):171-174.
- Endrei D, Biró K, Koltai K, **Fendrik K**, Tóth K, Késmárky G. A perifériás verőérbetegség ellátása az európai irányelv szerint. *Kardio-vaszkuláris Iránytű* 2019; 1(3):81-88.
- Horváth L, Boncz I, Kívés Z, Németh N, Biró K, **Fendrik K**, Koltai K, Késmárky G, Endrei D. A perifériás verőérbetegek életminőségét vizsgáló angol nyelvű kérdőív magyar adaptálása [Hungarian adaptation of the Peripheral Artery Disease Quality of Life questionnaire]. *Orv Hetil* 2020; 161(51):2153-2161. doi: 10.1556/650.2020.31920. (Q4)  
Impakt faktor: 0,54
- Endrei D, Biró K, Koltai K, **Fendrik K**, Késmárky G. A végtagot veszélyeztető krónikus artériás elzáródás ellátásának új irányelvei. *Orvostovábbképző szemle* 2021; 28(3):35-41.
- Horváth L, Boncz I, Kívés Z, Fehér G, Németh N, Kajos FL, Biró K, **Fendrik K**, Koltai K, Késmárky G, Endrei D. Disease-Specific Quality of Life among Patients with Peripheral Artery Disease in Hungary. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(4):3558. doi: 10.3390/ijerph20043558. (Q2)
- Biró K, Sándor B, Tótsimon K, Koltai K, **Fendrik K**, Endrei D, Vékási J, Tóth K, Késmárky G. Examination of Lower Limb Microcirculation in Diabetic Patients with and without Intermittent Claudication. *Biomedicines* 2023; 11(8):2181. doi: 10.3390/biomedicines11082181. (Q1)  
Impakt faktor: 4,7

### 10.3. Könyvfejezet:

- **Fendrik K**, Késmárky G. A hemoreológia alapjai. Sótonyi P, Járai Z, Menyhei G, Nemes B (szerk.) Az érgyógyászat alapvonalai. Budapest, Hungary, Medicina Könyvkiadó 2021; pp. 28-32.

### 10.4. Konferencia absztraktok:

- **Fendrik K**, Biró K, Endrei D, Koltai K, Tóth K, Késmárky G. Pulzushullám terjedési sebesség (PWV) mérésére is alkalmas automata, négy végtagi vérnyomásmérő készülék szerepe a perifériás verőérbetegség szűrésében. Magyar Haemorheologiai Társaság XXVIII., a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és a Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság VII. Közös Kongresszusa. Pécs, 2022. április 22-23.
- **Fendrik K**, Biró K, Endrei D, Koltai K, Vincze Y, Tóth K, Késmárky G. Perifériás verőérbetegség: szűrhetünk-e automata, négy végtagi vérnyomásmérővel? *Érbetegségek / Hungarian Journal of Vascular Diseases* 2022; 29(2):94.
- **Fendrik K**, Biró K, Endrei D, Koltai K, Tóth K, Késmárky G. Automata négy végtagi vérnyomásmérés szerepe a perifériás verőérbetegség szűrésében. Magyar Kardiológusok Társasága 2022. évi Tudományos Kongresszusa. Balatonfüred, 2022. május 4-7.

- **Fendrik K**, Endrei D, Biro K, Koltai K, Toth K, Kesmarky G. Can we boost screening for peripheral arterial disease? *Eur Heart J* 2022; 43(Supplement\_2), ehac544.1965. doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.1965.
- **Fendrik K**, Chou C, Biró K, Endrei D, Koltai K, Tóth K, Késmárky G. Az automata, négy végtagi vérnyomásmérő készülékek szerepe a perifériás verőérbetegség diagnosztikájában. VII. Pécsi Kardiológiai Prevenció és Rehabilitációs Kongresszus. Pécs, 2022. szeptember 22-24.
- Koltai K (előadó), **Fendrik K\*** (első szerző), Biró K, Endrei D, Tóth K, Késmárky G. A hagyományos és automata készülékekkel történő boka- és lábujj-kar index mérés szerepe a perifériás verőérbetegség szűrésében. *Cardiologica Hungarica* 2023; 53 Suppl. A pp. A295-A295.
- **Fendrik K**, Biró K, Endrei D, Koltai K, Tóth K, Késmárky G. The role of automated, four limb blood pressure devices equipped with additional functions in the screening for peripheral artery disease. Semmelweis International Vascular Symposium. Budapest, 2023. május 18-20.
- **Fendrik K**, Koltai K, Biró K, Endrei D, Tóth K, Késmárky G. Magas és igen magas kardiovaszkuláris kockázatú páciensek szűrése perifériás verőérbetegség irányában Dopplermódszerrel és automata, négy végtagi vérnyomásmérő készülékekkel. *Érbetegségek / Hungarian Journal of Vascular Diseases* 2024; 31(2):75.
- Horváth L, Endrei D, Biró K, Koltai K, **Fendrik K**, Késmárky G, Boncz I. A Peripheral Artery Disease Quality of Life (PADQOL) életminőségi kérdőív magyar változatának validálási folyamata. *Érbetegségek / Hungarian Journal of Vascular Diseases* 2019; 26(2):63-63.
- Endrei D, Sebestyén A, Gázsó T, Gratz B, Molics B, Vajda R, Kívés Z, Koltai K, Késmárky G, Biró K, **Fendrik K**, Boncz I. Annual Health Insurance Treatment Cost of Phlebitis and Thrombophlebitis: A Nationwide, Real-world Cost of Illness Study. *Value in Health* 2019; 22 Suppl 2:S124-S125. doi: 10.1016/j.jval.2019.04.470.
- Gázsó T, Endrei D, Sebestyén A, Gratz B, Késmárky G, Biró K, Koltai K, **Fendrik K**, Boncz I. Health Insurance Cost of Venous Embolism and Thrombosis in Hungary: Cost of Illness Study Based on Nationwide, Real World Data. *Value in Health* 2019; 22 Suppl 2:S124-S124. doi: 10.1016/j.jval.2019.04.469.
- Biró K, Farkas VA, Koltai K, **Fendrik K**, Endrei D, Tóth K, Késmárky G. Angiopátia és neuropátia vizsgálata diabéteszes betegekben non-invazív angiológiai diagnosztika segítségével. Magyar Diabetes Társaság XXX. Kongresszusa. Szeged, 2022. szeptember 8-11.
- Biró K, Farkas VA, Koltai K, **Fendrik K**, Endrei D, Tóth K, Késmárky G. A non-invazív angiológiai diagnosztika helye az angiopátia és neuropátia vizsgálatában diabéteszes betegpopulációban. *Érbetegségek / Hungarian Journal of Vascular Diseases* 2024; 31(2):75.
- Jáhn H, Kisfali P, Kormos J, Vincze Y, Gyurkovics Zs, Bihari E, Koltai K, Biró K, Endrei D, **Fendrik K**, Késmárky G. Alsó végtag kompressziós kezelésének optimalizálása. *Érbetegségek / Hungarian Journal of Vascular Diseases* 2024; 31(2):79-80.