

**SEMMELWEIS EGYETEM**  
**DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2635.**

**TÓTH-VAJNA GERGELY**

**Mentális egészségtudomány**  
című program

Programvezető: Dr. Kovács József, egyetemi tanár

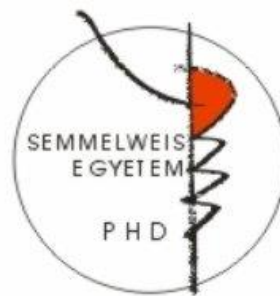
Témavezető: Dr. Balog Piroska, egyetemi docens

# Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség pszichológiai aspektusai

Doktori értekezés

**Dr. Tóth-Vajna Gergely**

Semmelweis Egyetem  
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Balog Piroska, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Tiringér István, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Torzsa Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi tanár  
Dr. Török Szabolcs, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Barabás Katalin, Ph.D., egyetemi docens

Budapest  
2021

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. BEVEZETÉS .....</b>	<b>10</b>
<i>1.1. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség meghatározása.....</i>	<i>10</i>
<i>1.2. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulása.....</i>	<i>13</i>
<i>1.3. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kórisméje.....</i>	<i>15</i>
<b>1.3.1. Anamnézis .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.2. Fizikális vizsgálat .....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.4. Műszeres vizsgálatok .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.5. Differenciál diagnózis .....</b>	<b>21</b>
<i>1.4. Rizikófaktorok.....</i>	<i>23</i>
<b>1.4.1. Az életkor.....</b>	<b>24</b>
<b>1.4.2. Magas vérnyomás .....</b>	<b>24</b>
<b>1.4.3. Dohányzás.....</b>	<b>25</b>
<b>1.4.4. Dyslipidaemia.....</b>	<b>27</b>
<b>1.4.5. Diabetes mellitus .....</b>	<b>29</b>
<b>1.4.6. Alkoholfogyasztás .....</b>	<b>29</b>
<b>1.4.7. A fizikai aktivitás / sport / mozgás hiánya.....</b>	<b>30</b>
<b>1.4.8. Egyéb rizikófaktorok.....</b>	<b>32</b>
<i>1.5. Pszichés kockázati tényezők az alsóvégtagi artériás perifériás érbetegség kialakulásában.....</i>	<i>33</i>
<b>1.5.1. Depresszió.....</b>	<b>33</b>
<b>1.5.2. A szorongás .....</b>	<b>35</b>
<b>1.5.3. A stresszes életesemények .....</b>	<b>37</b>
<b>1.5.4. Személyiségvonások.....</b>	<b>38</b>
<b>1.5.5. Fájdalomvigilancia .....</b>	<b>40</b>

1.6. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kezelése .....	42
<b>1.6.1. A cardiovascularis rizikó csökkentése .....</b>	<b>42</b>
<b>1.6.2. A végtagi tünetek és a claudicatio intermittens kezelése.....</b>	<b>46</b>
1.7. A szakirodalmi háttér összefoglalása .....	50
<b>2. CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK.....</b>	<b>53</b>
2.1. Célkitűzések .....	53
<b>2.1.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi</b> <i>perifériás artériás érbetegek körében.....</i>	<b>53</b>
<b>2.1.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek</b> <i>és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata .....</i>	<b>53</b>
<b>2.1.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens</b> <i>összefüggéseinek vizsgálata.....</i>	<b>54</b>
2.2. Hipotézisek.....	55
<b>2.2.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi</b> <i>perifériás artériás érbetegek körében.....</i>	<b>55</b>
<b>2.2.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek</b> <i>és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata .....</i>	<b>55</b>
<b>2.2.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens</b> <i>összefüggéseinek vizsgálata.....</i>	<b>56</b>
<b>3. MÓDSZEREK .....</b>	<b>57</b>
3.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi <i>perifériás artériás érbetegek körében.....</i>	57
<b>3.1.1. Minta.....</b>	<b>57</b>
<b>3.1.2. Szűrővizsgálat és pszichológiai mérőeszközök.....</b>	<b>57</b>
<b>3.1.3. Statisztikai elemzések .....</b>	<b>61</b>
3.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az <i>alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata.....</i>	62
<b>3.2.1. Minta.....</b>	<b>62</b>
<b>3.2.2. Szűrővizsgálat és pszichológiai mérőeszközök.....</b>	<b>62</b>
<b>3.2.3. Statisztikai elemzések .....</b>	<b>64</b>

3.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata.....	65
<b>3.3.1. Minta</b> .....	65
<b>3.3.2. Szűrővizsgálat és pszichológiai mérőeszközök</b> .....	65
<b>3.3.3. Statisztikai elemzések</b> .....	66
<b>4. EREDMÉNYEK</b> .....	<b>68</b>
4.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében.....	68
<b>4.1.1. A minta jellemzői IC státusz szerint vizsgálva</b> .....	68
<b>4.1.2. A claudication intermittens prediktorai</b> .....	70
4.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata.....	71
<b>4.2.1. A minta jellemzői LEAD státusz szerint</b> .....	71
<b>4.2.2. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusz prediktorai a különböző alcsoportokban</b> .....	73
4.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata.....	77
<b>4.3.1. A minta leíró jellemzői</b> .....	77
<b>4.3.2. A fájdalomvigilancia meghatározó tényezői a claudicalo és a nem claudicalo csoportban</b> .....	79
<b>5. MEGBESZÉLÉS</b> .....	<b>82</b>
5.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében.....	82
5.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata.....	86
5.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata.....	90
5.4. A vizsgálatok erősségei és limitációi.....	97
<b>6. KÖVETKEZTETÉSEK</b> .....	<b>99</b>

<b>7. ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>102</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>103</b>
<b>9. IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>104</b>
<b>10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE .....</b>	<b>142</b>
<b>11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK.....</b>	<b>144</b>
<b>12. MELLÉKLETEK: Ábrák és táblázatok jegyzéke .....</b>	<b>146</b>

## **RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

ABI = ankle-brachial index (boka - kar index)

ACEI = angiotensin - konvertáló enzim inhibitor

ARB = angiotensin receptor - blokkoló

AMI = acut miocardialis infarctus

ASO = arteriosclerosis obliterans

AUDIT - C = Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption Questions

BDI = Beck Depression Inventory (Beck Depresszió Skála)

BFI - 44 = Big Five Inventory

BMI = body mass index (testtömegindex)

CAD = coronal artery disease (koronária betegség)

CBT = cognitive behavioral therapy (kognitív viselkedésterápia)

CI = konfidencia intervallum

CLTI = Critical Limb - threatening Ischemia

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség

CV = cardiovascularis

CVD = cardiovascular diseases (szív - érrendszeri betegségek)

ECQ = Edinburgh Claudication Questionnaire (Edinburgh Klaudikáció Kérdőív)

ESC = European Society of Cardiology (Európai Kardiológus Társaság)

HDL = high - density lipoprotein

IC = claudicatio intermittens

IL = interleukin

ISZB = ischaemiás szívbetegség

IIRS = Illness Intrusiveness Rating Scale (Betegségteher Index)

KVI = kritikus végtagi ischaemia

LDL = low - density lipoprotein

LEAD = lower extremity arterial disease (alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség)

MQ = Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire

OGTT = orális glükóz tolerancia teszt

OR = odd ratio (esélyhányados)

PAD = peripheral arterial disease (perifériás artériás érbetegség)

PVAQ = Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (Fájdalomvigilancia és Tudatosság Kérdőív)

SHAI = Short Health Anxiety Inventory (Rövidített Egészségssorongás Kérdőív)

SPSS = Statistical Package for the Social Sciences (statisztikai programcsomag a társadalomtudományok részére)

SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor (szelektív szerotonin visszavétel gátlók)

UEAD = upper extremity arterial disease (felsővégtagi artériás érbetegség)

WD = walking distance (járástávolság)

WHO = World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)



## ELŐSZÓ

Középiskolai tanulmányaim után részben saját indíttatásból, másrészt szüleim tanácsára a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karára felvételiztem. A belgyógyászat gyakorlatok során találkoztam először perifériás érbetegekkel. Nem dedikáltan angiológiai témájú gyakorlatok során, hanem az egyéb belgyógyászati szubspecialitások, mint például a kardiológiai és diabetológiai osztályok betegeiként, és alapterületükből következett a betegek mozgáskorlátozottsága, vagy az, hogy adott esetben végtagamputációra is sor került.

A 2015 - ös évben egy, a magyar egészségügy állapotával foglalkozó kampány során több helyen is olvastam, láttam, hogy Magyarországon a major amputációk száma többszöröse a nyugati átlagnak. Ez a számomra döbbenetes információ adott indíttatást arra, hogy ennek az anomáliának az okát kutassam. Az alapellátó háziorvosokat kerestem meg először, hiszen elsőként nekik kell felismerni és megfelelő szakellátóhoz irányítani a perifériás érbetegeket. Azonban a szomorú valóság az, hogy a betegek diabetológiai, neurológiai és kardiológiai problémái mellett angiológiai tüneteikre szinte már semmi figyelem nem jut. Törvényi szabályozás szerint a háziorvosok kötelesek évente egyszer minden beteg angiológiai státuszában, Doppler készülékkel, a boka - kar index értéket rögzíteni. A realitás az, hogy az alapellátó orvosok jelentős része nem rendelkezik Doppler készülékkel, és még nagyobb részük a boka - kar index meghatározásának a menetét és jelentőségét sem ismeri.

A perifériás érbetegség rengeteg beteget érint. A vádliban jelentkező fájdalom volt VI. György angol király (II. Erzsébet királynő édesapja) későbbi betegségeinek első jele, ahogy a saját nagyapám is a későn felismert kétoldali arteria carotis meszesedés következményeiben hunyt el. Sajnos, Magyarországon a Központi Statisztikai Hivatal nem vezet külön nyilvántartást a betegséggel összefüggő mortalitásról.

Vizsgálatomat ikertestvéremmel, Zsomborral karöltve kezdtem el. Célunk egy olyan, háziorvosok számára elvégezhető szűrőmódszer kifejlesztése volt, ami rendelői körülmények között, akár szakszemélyzet által is könnyen, gyorsan és költséghatékonyan kivitelezhető. Az edukáció, az ingyenes szűrés és szomatikus adatok mellett szerettem volna a betegség pszichológiai aspektusait is jobban megismerni. Így a szűrési algoritmus mellé összeállítottam egy pszichológiai kérdőív csomagot is.

Eleinte a házi orvosok szkeptikusan fogadták a szűrést, de sokan éltek a felajánlott lehetőséggel. A kezdeti nehézségek után jelentős részük érdeklődéssel csatlakozott a vizsgálathoz és lelkesen gyakorolta a Doppler készülék használatát. Azonban kissé hosszabb ideig tartott, amíg elfogadták a pszichológiai vizsgálat jelentőségét is. Kifejezték az irányú félelmüket, hogy mit fognak szólni a betegek ahhoz, hogy ilyen érzékeny dolgokról kérdezzünk. Szerencsére a házi orvosok jelentős része ma már a biopszichoszociális szemlélet szerves részeként tekint a pszichés tényezőkre is.

Keresztmetszeti vizsgálatomat 33, az ország különböző régióiban elhelyezkedő házi orvosi praxisban, közel 900 beteg szomatikus vizsgálatával kezdtem. Az előzetesen meghirdetett ingyenes szűrésekre rendelői környezetben került sor. 300 beteg egy 9 kérdőívből álló csomagot is kitöltött, mely kérdőívek a depressziós tünetek, személyiségvonások, fájdalomvigilancia, alkoholfogyasztás, betegségteher és életminőség szempontjából vizsgálták a szűrésen megjelent önkénteseket. Az adatok vizsgálata során elsősorban arra voltam kíváncsi, hogy a depressziós tünetek, a személyiségjegyek és a fájdalomvigilancia milyen összefüggéseket mutat az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel.

Doktori értekezésem a rendelkezésre álló szakirodalom bemutatását követően a vizsgálat leírását, eredményeit és az eredmények megbeszéléseit tartalmazza. Tekintettel a téma fontosságára, igyekeztem minél alaposabb képet nyújtani a perifériás érbetegség pszichológiai aspektusait illetően. Eredményeim alapján fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy a perifériás érbetegség kezelésének multidiszciplinárisnak kell lenni, a klasszikus szakmák (angiológia, diabetológia, kardiológia) mellett a kiegészítő társterületek (pszichológia, pszichiátria, pszichoszomatika, pszichoterápia) jelentősége is fontos.

## 1. BEVEZETÉS

### *1.1. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség meghatározása*

Az perifériás artériás érbetegség (peripheral arterial disease – PAD vagy arteriosclerosis obliterans – ASO) a szervezet egészét érintő kórfolyamat. A betegek kb. harmadában arteria carotis szűkület, 20% - ban alsó végtagi, 40% - ban arteria renalis, valamint 40% - ban valamelyik arteria coronaria érintettsége is kimutatható (1-3). A prognózis szempontjából a korai felismerés kiemelten fontos, hiszen ezeknek a betegeknek 2 – 4 - szer nagyobb esélye van egy későbbi cardiovascularis esemény bekövetkeztére (4). Az alsó végtagi PAD (lower extremity arterial disease – LEAD) általában hosszan kifejlődő és kevésbé látványos tünetei miatt sokáig felfedezetlen marad, ugyanakkor a korai felismeréssel az időben megkezdett megfelelő kezeléssel szignifikánsan csökkenthető a cardiovascularis rizikó és a mortalitás (5). A LEAD – ben szenvedő betegeknek ötéves követés alatt 20% - kal magasabb esélye van egy esetleges cerebrovascularis esemény bekövetkeztére, ami tovább hangsúlyozza a kórkép rendszerbetegség jellegét (6).

Patofiziológiai alapja a lument szűkítő arterioscleroticus plaque vagy thrombus, amelynek következtében az artériától disztálisan a szöveti oxigénellátás csökken, és az emiatt ischaemia alakul ki következetes fájdalommal, ami az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség legjellemzőbb tünete. Kétféle fájdalom szindróma különíthető el: enyhébb esetben claudicatio intermittens (IC), súlyosabb esetben ischaemiás nyugalmi fájdalom is jelentkezik (1) amely szöveti károsodáshoz, krónikus kritikus végtagi ischaemiához (KVI), gangraenához és az érintett végtag amputatiojához vezethet. A LEAD súlyosság alapján az ún. Fontaine - vagy Rutherford - stádiumokba osztható (1. táblázat)(7), azonban fontos megjegyezni, hogy még ugyanolyan stádiumú betegségnél is a tünetek és azok intenzitása egyénenként különbözhet.

## 1. táblázat Fontaine - és Rutherford - féle beosztás

Fontaine - féle beosztás			Rutherford - féle beosztás		
Stádium	Tünetek		Fokozat	Kategória	Tünetek
I.	Aszimptomatikus	⇔	0	0	Aszimptomatikus
II	IIa Claudicatio intermittens dysbasias távolság 200 méter felett	⇔	I	1	Enyhe fokú claudicatio
	IIb Claudicatio intermittens dysbasias távolság 200 méter alatt		I	2	Közepes fokú claudicatio
			I	3	Súlyos fokú claudicatio
III.	Ischaemiás nyugalmi fájdalom	⇔	II	4	Ischaemiás nyugalmi fájdalom
IV.	Ulcus vagy gangraena	⇔	III	5	Kisszöveti károsodás
			III	6	Nagyszöveti károsodás

A claudicatio intermittens (*claudicatio*, *lat.:* *sántítás, bicegés*) az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség legjellegzetesebb tünete, és egyben jól jellemzi az érintett betegek járását. Jellemző az ismétlődése, a panasz jelentkezésének a helye és a pihenésre való gyors megszűnése. Meghatározott terhelés, bizonyos távolság megtétele után az alsó végtagon ischaemiás fájdalom jelentkezik, amely a terhelés növekedésével fokozatosan rosszabbodik, sántításra, végül pedig megállásra készítetik a beteget. A fájdalom pihenésre gyorsan, általában 10 perc alatt megszűnik. A szűkület nagyságának és lokalizációjának függvényében a fájdalom az alsó végtag különböző részein jelentkezhet. Leggyakrabban a lábszár (vádli) izmaiban, de előfordulhat a farpofa, comb és legritkábban a lábfej izmaiban (1).

A nyugalmi állapotban jelentkező ischaemiás fájdalom már gyakran együtt jár a végtag szöveti károsodásával, következményes ulcusszal és / vagy gangraenával. Típusos esetben a fájdalom éjjel rosszabb, amikor a beteg lába vízszintes helyzetben van, emiatt nocturnalis fájdalomnak is nevezik. Súlyosabb esetben a beteg folyamatosan lógatja az alsó végtagját, hogy a gravitáció okozta nyomásnövekedéssel és következményes átáramlásnövekedéssel enyhítsen a fájdalmán. Ez gyakran vezet az alsó végtag oedemájához (ún. lógatásos oedema), amely az ischaemiát az oedema okozta összenyomódás révén tovább ronthatja (1).

A krónikus kritikus végtagi ischaemiára jellemző tünet lehet az alábbiak közül bármelyik: több mint két hete fennálló nyugalmi ischaemiás fájdalom, amely rendszeresen visszatér és fájdalomcsillapítást igényel, ischaemiás fekély vagy gangraena, vagy pedig műszeresen mérve a boka magasságában mért systolés vérnyomás alacsonyabb 50 Hgmm - nél vagy az öregujjon mért systolés tensio alacsonyabb 30 Hgmm - nél. Hátterében leggyakrabban a nagy artériák progresszív elzáródása és az ennek következményeként disztálisan kialakuló szöveti ischaemia áll. Az állapotot súlyosbíthatja atherothrombosis, artériás embolisatio, szívelégtelenség következményes csökkent perctérfogattal, esetleg krónikus vénás elégtelenség következtében kialakuló interstitialis oedema. Ezen patológiás folyamatok következményeként gyulladásos reakciók, fehérvérsejt aktiváció, microthrombosis, thrombocyta aggregatio és capillaris collapsus következik be, amely tovább rontja az érintett végtag nutritív keringését. Kompenzáló mechanizmusként collateralis képződés és arterioladilatatio következik be. Ezeknek a kompenzáló és rontó mechanizmusoknak az aránya szabja meg a klinikai képet, a végtag sorsát a collateralis hálózat képződése és a disztális kiáramlási pálya határozza meg. Diabetes mellitusban szenvedő betegek esetén a krónikus KVI kialakulásának rizikója négyszeres, dohányosok és 0,5 alatti boka - kar indexszel (ankle - brachial index, ABI) rendelkezőknél háromszoros, 65 éves kor felett pedig, még további rizikótényezők hiányában is kétszeres (1, 7).

Akut kritikus végtagi ischaemia esetén a korábban tünetmentes betegnél jelentkeznek a KVI tünetei a végtag véráramlásának hirtelen csökkenése következtében, vagy a már korábban meglévő érszűkület tünetei romlanak hirtelen. Súlyos esetben a végtagot veszélyeztető állapot alakulhat ki. Hátterében egyenlő arányban állhat embolisatio vagy atherothrombosis. Embolisatio leggyakrabban, 43% - ban az arteria femoralisokon alakul ki, míg az artériás elzáródás 60% - ában az arteria femoralis superficialis érintett (1). Leggyakoribb tünete az érintett végtagon jelentkező fájdalom, sápadtság, a pulzus hiánya, mozgás - és érzékszavar. Thrombosis általában már érbetegség által érintett végtagon alakul ki, gyakran kétoldali, de a meglévő collateralis hálózat esetén a tünetek fokozatosabban, kevésbé drámaian fejlődnek ki. Embolisationál, amely gyakrabban egyoldali, a tünetek kifejezettebbek lehetnek. Thrombosis esetén megoldást jelenthet a sebészi thrombectomia, angioplastica vagy bypass műtét, embolisatio esetén embolectomiára van lehetőség. Az akut thrombosisnak rosszabb a prognózisa a végtag,

az emboliának pedig a beteg túlélése szempontjából: végtagembolián átesett betegek 5 éves túlélése mindössze 17% körül van, míg a thrombosis esetében ez az arány 44% (1, 7).

### *1.2 Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulása*

Egy több, mint 170 tanulmányt vizsgáló metaanalízis szerint 2000 és 2010 között a populáció öregedésével az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség incidenciája negyedével nőtt, elérve a 200 milliót, 2015-re pedig a 236 milliót (8). Egy másik metaanalízis alapján, amely 34 tanulmányt vizsgált [22 magasabb jövedelmű (Ausztrália, Dánia, Németország, Hong Kong, Japán, Szingapúr, Dél - Korea, Spanyolország, Svédország, USA) és 12 alacsonyabb jövedelmű országból (Brazília, Közép - Afrikai Köztársaság, Kína, India, Mexikó, Kongó, Dél-Afrika, Thaiföld)] összesen 112 027 beteg részvételével megállapította, hogy a prevalencia növekedés magasabb jövedelmű országokban 13% - os, alacsonyabb jövedelmű országokban pedig 29% - os emelkedést jelentett (9). A legtöbb perifériás érbeteg a Nyugati – Csendes - Óceáni régióban él, a legkevesebb pedig a Keleti - Mediterrán Régióban (8). A LEAD prevalenciája az Európai Régióban a legmagasabb (7.99%) és az Afrikai Régióban a legalacsonyabb (4.06%). Ez elsősorban az életkorral magyarázható, az Európai Régióban gyakoribb a magasabb életkort elérő egyének száma, mint az Afrikai Régióban (8).

Magasabb jövedelmű országokban az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciája férfiakban és nőkben is hasonlóan alakul az életkor előrehaladtával: egy szisztematikus review alapján a 45 – 49 éves korosztályban az előfordulása 5% körüli, ezt követően a prevalenciája a kor előrehaladtával folyamatos növekedést mutat, a 85 – 89 éves korcsoportban már a 18% - ot is eléri (10). Alacsonyabb jövedelmű országokban is hasonló trend figyelhető meg, azonban 65 éves kor alatt az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciája nőkben magasabb (6,3 versus 2,9% a 45 – 49 éves korosztályban) (10). Lehetséges magyarázat erre az, hogy ezekben az országokban a nők átlag magassága kisebb a férfiakéhoz képest, ami befolyással van a boka – kar index értékükre, és noha a férfiak körében gyakoribb a dohányzás, ezen női populáció jelentős veszélynek van kitéve a passzív dohányzás által (9). Idősebb életkorban jövedelemtől

függetlenül az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyosabb formáival találkozunk a férfiak körében (11).

Az Egyesült Államokban végzett 2740 ember vizsgáló kutatás során az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciájában nem volt különbség férfiak és nők között, azonban fekete populációban szignifikánsan magasabb volt az előfordulása, mint fehér vagy latin - amerikai háttérű embereknél, még azután is, hogy az eredményt hagyományos rizikófaktorokra és életmódbeli tényezőkre kontrollálták (7,9% vs. 4,4% és 3%) (3). Ugyanerre az eredményre jutottak 7058 személy vizsgálata során (12). Ennek az egyenlőtlen eloszlásnak a hátterében elsősorban a dohányzást tették felelőssé.

Egy nagyméretű német kohorsz vizsgálat során 6880, 65 év feletti beteget követtek háziorvosi körülmények között. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciája 18% volt a boka – kar index érték alapján, azonban mindössze tízből egy betegnek voltak típusos claudicatio panaszai (13). Ugyanakkor a legtöbb tanulmány szerint a tünetekkel járó alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség aránya 1:3 és 1:5 között mozog az összes beteghez képest. Egy Dániában, 65 – 74 év közötti férfiakon végzett vizsgálatban a LEAD prevalenciája 10% volt, és a betegnek egyharmadának voltak típusos claudicatio panaszai (14). Hasonlóan, 60 – 90 év közötti svéd mintán az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulása 18 % volt, ezen belül claudicatio intermittens a résztvevők 7% - ánál fordult elő (15).

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségen belül a kritikus végtagi ischaemia előfordulása alacsony, 0.4%, az éves incidenciája 500 és 1000 közötti egymillió esetre vetítve, ez a szám azonban diabeteses betegek esetében magasabb. A major amputációk éves incidenciája 120 és 500 közötti egymillió lakosra vetítve, ez egyenlően oszlik el a térd feletti és térd alatti amputációk között (16).

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség gazdasági hatásai is jelentősek. Egy 2010-es vizsgálatban a LEAD miatt elvesztett életévek számát 31.7, 15.1 és 3.7 évre becsülték 100 000 főre vetítve nyugat -, közép - és kelet - európai populáción (17).

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséghez kapcsolódó mortalitás Európában jelentősen növekedett 1990 és 2010 között, elérve a 3.5 / 100 000 főt 2010-ben Nyugat-Európában. Ezek a számok azonban csak az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséghez közvetlenül kapcsolódó mortalitást jelölik, ezért fontos kiemelni, hogy az alsóvégtagi

perifériás artériás érbetegek egy jelentős része coronaria betegség és stroke következtében hal meg (18).

A legnagyobb magyar epidemiológiai vizsgálat az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulását 14.4% - ra becsülte hypertoniás betegek körében (19). Magyarországon a családorvosi praxisokban a gyakori, de csak részben felismert betegségek közé tartozik. A nem traumás okból végzett amputációk hátterében döntően ez a betegségcsoport áll (20).

A Központi Statisztikai Hivatal nem vezet külön számontartást az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulásáról, de a major amputációk száma a nemzetközi átlag háromszorosa Magyarországon, ami arra utal, hogy a LEAD prevalenciája magasabb a magyar lakosság körében más országokhoz viszonyítva (4, 21). A vizhub.healthdata.org 2016-os adatai alapján az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség az összhalálozás 0,43% - áért volt felelős (22).

### *1.3. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kórisméje*

#### **1.3.1. Anamnézis**

A betegek azonosítása összetett feladat. Az első lépés az anamnézis megismerése, amely magába kell foglalja a saját és családi anamnézis felvételét is. A családi anamnézisben fontos a korábban előforduló kockázati tényezők, így a cardiovascularis események, familiaris dyslipidaemia, halmozódó cukorbetegség és a hypertonia azonosítása (23-25). Ezt követi a rizikótényezők, a társbetegségek és a különböző érterületekre jellemző tünetek feltérképezése, mert az egyéb régiók atheroscleroticus érintettségének felismerése is fontos. Ugyancsak elengedhetetlen az önkárosító magatartás, például a dohányzás, az abdominalis obesitas és az egyéb társuló betegségek, az életmód, a táplálkozási szokások, a járásképeség és a fizikai aktivitás regisztrálása (26). A fizikai aktivitás erős korrelációt mutat a betegség kimenetelével, meghatározásában kiemelt szerepe van a funkcionális teszteknek és kérdőíveknek (27, 28). Ezek a tesztek hasznosak a mozgáskorlátozottság mértékének megállapításában és a terápia kiválasztásában.



### 1.3.2. Fizikális vizsgálat

Noha a részletes fizikális vizsgálatnak önmagában alacsony mind a szenzitivitása, mind a reprodukálhatósága, a betegség holisztikus megközelítése miatt továbbra is elengedhetetlen az elvégzése (7). Továbbá a klinikai tüneteknek a diagnosztikus értékükön túl prognosztikai jelentősége is van: az arteria carotisok területén plaque - okkal rendelkező személyeknek kétszeres esélye van az acut miocardialis infarctus (AMI) bekövetkeztére és a cardiovascularis mortalitásuk is kétszeres az egészséges személyekhez képest (29). A két kar közötti vérnyomás aszimmetria (>15 Hgmm) biztos jele az érbetegség fennállásának és a korai halálnak (30), továbbá az arteria femoralis felett hallható surranás független prognosztikai faktora az ischaemiás cardiovascularis történéseknek (31).

A reprodukálhatóság és az összehasonlíthatóság érdekében a vizsgálat során bizonyos alapelveket be kell tartanunk. A hideg okozta érösszehúzódás elkerülése érdekében a betegeket mindig megfelelő hőmérsékletű helyiségben kell vizsgálnunk. A két alsó végtagot mindig egyszerre kell vizsgálnunk. Első lépésként fontos észrevenni a két végtag közötti színelkülönbséget: az érintett végtag az ellenoldalihoz képest sápadtabb, cyanotikusabb lehet, természetesen kétoldali érintettség esetén még óvatosabban kell értékelnünk ezeket a tüneteket. Keresnünk kell a fekélyképződés nyomait, a fertőzésre utaló tüneteket, a sérüléseket, majd a két végtagot megtapintva az esetleges hőmérséklet különbséget. Szükséges az izomtömeg vizsgálata is, mert krónikus kritikus végtagi ischaemiában az érintett végtag izomzatának atrophíája is megfigyelhető, továbbá jellemző lehet a beteg láb felemelésekor jelentkező elsápadás (pallor), vagy a lógatásakor jelentkező elvörösödés (dependens rubor), amelynek alapját az együttesen jelen levő krónikus ischaemia, az ennek következtében kialakuló idült értágulat és az artériás beáramlási zavar képezi (1).

A végtag külső vizsgálatát követi a szervezet artériás rendszerének értékelése és a pulzusstátusz felvétele, melyhez elengedhetetlen a test artériás hálózatának és a pulzus tapintási pontoknak az alapos ismerete. Ez magába foglalja az arteria brachialisok, radialisok, ulnarisok és carotisok tapintását a felső testfélen és az arteria femoralisok, popliteák, dorsalis pedisek és a tibialis posteriorok palpatioját az alsó testfélen. A lábfej artériás ellátásának anatómiájánál fontos variáció, hogy az arteria dorsalis pedis az

alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben nem szenvedők kb. 10% - ában hiányzik, így a pulzus itt nem tapintható, míg az arteria tibialis posterior agenesiája extrém ritkán, mindössze < 0,2% - ban fordul elő (1). A pulzust palpatio alapján jól tapinthatónak, gyengén tapinthatónak vagy hiányzónak írhatjuk le. Lokalizáció szempontjából a következő alapvető szabályt kell figyelembe vennünk: tapintható arteria femoralis és hiányzó pedalis pulzus esetén distalis érbetegség valószínű, de ha a femoralis pulzus is hiányzik, akkor már az aortoiliacalis rendszer betegségére kell gondoljunk. A fent említett prognosztikai szerepe miatt elengedhetetlen az arteria carotisok, renalisok, femoralisok és hasi aorta feletti érzőerek keresése és regisztrálása. Hiányzó zörej nemcsak ép, de már teljesen elzáródott verőeret is jelezhet (1). Bizonytalan esetekben az ischaemia terheléssel provokálható. A Bürger – Allen teszt során a betegek megkérjük, hogy fekvő helyzetben lábait emelje fel a levegőbe és tartsa 2 – 3 percig 45 – 90° - os szögben. Ezt követően felültetjük a lábait lefogva. Pozitív esetben az ép végtagon véráramlásfokozódás és a végtag pirosas elszíneződése következik be. 10 - 12 perc után a betegek ismét lefektetjük, ez alkalommal azonban lábemeléssel nélkül. Normál esetben pár perc pihenés után mindkét végtag színe egyforma. A Ratschow teszt során a beteget megkérjük, hogy fekvő helyzetben lábait 45 – 90° közé emelje és ezzel párhuzamosan végezzen néhány perces bokakörzést, vagy álló helyzetben, amennyiben ezt fizikai állapota lehetővé teszi, gyors tempóban álljon 20 - 25 alkalommal lábujjhegyre. A vizsgálat pozitív, amennyiben az érbetegség által érintett végtag talpi része elfehéredik (hullasápadt lesz).

Kiemelt szerepe van a járástávolság meghatározásának. A fájdalom jelentkezéséig megtett utat dysbasiás távolságnak (fájdalommentes járástávolság) nevezzük. Azt a távolságot, ami megállásra készíti a beteget, maximális járástávolságként regisztráljuk. Meghatározása nem csak a betegség stádiumbesorolása, hanem a terápia hatásosságának követése miatt is fontos (7, 32). A klinikai gyakorlatban a 6 perces járástávolság meghatározása terjedt el igazán.

Súlyos krónikus végtagi ischaemia esetén szövet necrosis következik be. Tipikus előfordulási helye a csontalapú kiemelkedések, az érintett végtag / végtagok distalis részén. Ezek az ulcusok fájdalmasak, de nem vérzékenyek, alapjukat sokszor sötét, necroticus szövet tölti ki. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos elkülöníteni az alsó végtag vénás fekélyétől, mely jellemzően a boka magasságában helyezkedik el, és a diabeteses betegek neuropathiás fekélyétől, ami a talpi felszínre lokalizálódik (1).

### 1.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatok végzésénél a lehetséges minimumra kell törekedni (33), és csak szükség esetén kell kiegészítő vizsgálatokat végezni. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség rizikója szempontjából kiemelt szerepe van a standard vérsírok (koleszterin, triglicerid, LDL, HDL), a vércukor és diabetes mellitus gyanúja esetén a haemoglobin A1C meghatározásának (4, 7) (2. táblázat).

2. táblázat: Laboratóriumi vizsgálatok LEAD - ben (7)

Laboratóriumi vizsgálatok alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség esetén
Rutin vizsgálatok
<ul style="list-style-type: none"> <li>• éhomi vércukorszint</li> <li>• éhomi szérum lipid profil:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• teljes koleszterinszint</li> <li>• triglicerid szintek</li> <li>• HDL koleszterin</li> <li>• LDL koleszterin</li> </ul> </li> </ul>
Szérum kreatinin és kreatinin clearance
Vizeletvizsgálat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gyorsteszt a vizelet fehérjeürítés megállapítására</li> <li>• microalbuminuria vizsgálata</li> </ul>
Teljes vérkép
Szérum húgysavszint
További vizsgálatok az anamnézis, fizikális vizsgálat és a fenti laboratóriumi vizsgálatok eredménye alapján
Haemoglobin A1C meghatározás, ha az éhomi vércukorszint > 5.6 mmol/L vagy OGTT, ha nem egyértelmű
Lipoprotein(a) meghatározás, ha a családi anamnézisben korai CVD fordul elő
Kvantitatív vizeletfehérje meghatározás, ha a gyorsteszt pozitív

#### 1.3.4. Műszeres vizsgálatok

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség diagnosztizálásában és a terápia követésében kiemelt jelentősége van a gyorsan és egyszerűen kivitelezhető non - invazív alsóvégtagi artériás Doppler vizsgálatnak és a boka-kar index meghatározásának. A coronaria calcium scoring - gal és a carotis intima - media vastagsággal szemben a boka – kar index költséghatékony és felvétele minimális időt igényel, biztonságos, pontos, egyszerű és megbízhatóan reprodukálható, de jól gyakorlott vizsgálót igényel (7). Alapját a Doppler - elv képezi, ami szerint a mozgó felületről (ebben az esetben mozgó vörsejtekről) visszaverődő ultrahang frekvenciája megváltozik, és e frekvenciaváltozás mértéke a vörsejtek áramlásának sebességével arányos. Az áramlási sebesség az érlumen méretétől függ. A detektált eltérések a generalizált atherosclerosis tényét, súlyosságát és cardiovascularis rizikót is megbízhatóan jelzik, rizikófaktoroktól és etnikai hovatartozástól függetlenül (7, 18). Emellett a boka – kar index segít kiszűrni azokat a betegeket, akiknek több odafigyelésre van szükségük, kiemelt kockázatuk van egy akut alsóvégtagi történéstre, így megfelelő edukációval az alsóvégtagi elváltozások kialakulása is időben megelőzhető. Meghatározása minden esetben ajánlott, amikor egy betegnél felmerül az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség lehetősége, a beteg családi és / vagy saját anamnézisében cardiovascularis esemény szerepel, de olyan aszimptomatikus betegek esetén is ajánlott, akik valamilyen ismert rizikófaktorral rendelkeznek (3. táblázat) (7).

A vizsgálat elvégzéséhez egy megfelelően validált manuális vérnyomásmérőre, folyamatos hullámú kézi Doppler készülékre és ultrahanggélre van szükség. A vizsgálatot a felső végtagok systoles vérnyomásértékének a meghatározásával kezdjük. A folyamatos hullámú Doppler készülék (5 – 10 MHz) segítségével felkeressük az arteria brachialist. A vizsgálathoz kézi vérnyomásmérőt használunk, mert az elektromos készülékek nincsenek validálva boka vérnyomásmérésre, és emiatt alacsony tensio esetén hamisan magasabb értéket jelezhetnek.

## 3. táblázat A boka – kar index meghatározás indikációi (7)

A boka - kar index meghatározás indikációi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Betegek LEAD - re utaló tünetekkel</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alsó végtagi pulzus hiánya és/vagy surranás az artériák felett</li> <li>○ Tipikus IC tünetek vagy LEAD - re utaló tünetek</li> <li>○ Nem gyógyuló alsó végtagi seb</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Páciensek, akiknek az anamnézisében szereplő állapotok miatt emelkedett rizikójuk van a LEAD kialakulására</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ASO: CAD vagy bármilyen PAD</li> <li>○ Más állapotok: hasi aorta aneurysma, krónikus vesebetegség, szívelégtelenség</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aszimptomatikus, klinikai tüneteket nem mutató betegek, kiemelt rizikóval</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 65 év feletti férfiak, nők</li> <li>○ 65 év alatti férfiak és nők, akik az ESC guideline-ok alapján emelkedett cardiovascularis rizikóval rendelkeznek</li> <li>○ 50 év feletti férfiak és nők, akiknek a családi anamnézisében LEAD fordul elő</li> </ul>

A felkarra helyezett mandzsettát suprasystoles nyomásra fújjuk, majd fokozatosan leeresztve a systoles hang megjelenésekor leolvassuk a vérnyomásértéket. Ezt a másik karon is megismételjük. A beteget ezt követően lefektetjük és 5 - 10 percig nyugalomban hagyjuk. Az alsó végtagon felkeressük az arteria dorsalis pediseket (vagy tibialis anteriorokat) és az arteria tibialis posteriorokat. A mandzsetta ezúttal a boka felé kerül (az esetleges sebek elkerülésével!) és itt történik a felső végtagokhoz hasonlóan a systoles nyomásértékek megállapítása. A magasabb felsővégtagi vérnyomásértékkel elosztva az egyik, majd a másik oldali bokavérnyomás értékét, kapjuk meg a boka – kar index értékeket mindkét oldalon. 0,9 és 1 között borderline értéket kapunk. A 0,9 alatti vagy azzal egyenlő érték kóros, ezeknek a betegeknek 2 - 3x magasabb a teljes és cardiovascularis mortalitása. 0,7 és 0,9 közötti értékek esetén a betegek nagy része még tünetmentes lehet, és csak az ABI érték, a kóros tapintási lelet vagy az ismert

cardiovascularis rizikó miatt végzett szűrővizsgálat fedheti fel az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség fennállását (1). 0,4 alatti érték súlyos fokú érszűkületet jelez. Az 1,4 feletti érték az erek összenyomhatatlanságát jelzi, gyakoribb idősebb betegekben, és háttérben leggyakrabban az arteriák calcificatioja (Mönckeberg - féle mediasclerosis), diabetes mellitus és végállapotú veseelégtelenség áll. Az állapot emelkedett rizikót jelent egy cardiovascularis esemény bekövetkeztére és megnövekedett mortalitással jár (18, 34). Disztális meszesedés gyanúja esetén az öregujjon mért systoles értékkel meghatározható az öregujj - kar index. Abban az esetben, ha a claudicatio intermittens típusos tünetei jelentkeznek, de az boka – kar index érték normális tartományban van, terheléses teszt végzésére és ezt követően ismételt ABI meghatározásra lehet szükség. Ez általában szakorvosi körülmények között treadmill (futópad) teszt elvégzését jelenti (4). Amennyiben a terhelés után megállapított boka – kar index érték rosszabb a korábban mértnél, az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség diagnózisa felállítható.

Egyéb invazív vizsgálatok nem szükségesek az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség diagnózisának felállításához. Ezek elvégzése csak a konzervatív kezelésre nem reagáló, invazív revascularisatiót igénylő betegek számára szükséges.

### **1.3.5. Differenciál diagnózis**

A megfelelő diagnózis felállítása szempontjából elengedhetetlen a lábon hasonló lokalizációban jelentkező fájdalommal járó kórképek elkülönítése. Leggyakrabban mozgásszervi betegségek (csípő és / vagy térdarthrosis), a gerincoszlop betegségei (spinalis stenosis), a krónikus vénás elégtelenség okozta vénás claudicatio és a perifériás neuropathia (leggyakrabban diabetes mellitus következtében) jelentenek differenciál diagnosztikai nehézséget. A leggyakoribb kórképeket az alábbi táblázat foglalja össze (4. táblázat):

4. táblázat Az alsóvégtagi fájdalom elkülönítő kórisméje (1)

Az alsóvégtagi fájdalom elkülönítő kórisméje						
	Fájdalom helye	Fájdalom jellege	Fájdalom ideje	Pihenés hatása	Testhelyzet hatása	Egyéb jellemző
<b>ASO (IC)</b>	lábszár (comb, tompor)	görcsös	bizonyos terhelésre	gyorsan szűnik	nincs	megismételhető fájdalom
<b>Arthrosis</b>	érintett ízületek megfelelően	tompa, ízületi merevség	„indítási fájdalom”, lépcsőjárás	változó, általában lassan enyhül	változó	ízületi deformitás
<b>Spinalis stenosis</b>	csípő, comb, tompor	inkább jellemző a paresis	állás, járás közben	csak akkor enyhül, ha a pozíció változik	lumbalis gerincflexióra enyhül	kórelőzményben „lumbago”
<b>Vénás claudicatio</b>	bárhon, főleg comb, lágyék	feszítő, égő	járas után	lassan szűnik	végtagemelésre enyhül	kórelőzményben mélyvénás thrombosis, krónikus vénás elégtelenség
<b>Neuropathia</b>	disztálisan, „zokni-szerűen”	égő	folyamatos	nincs	nincs	kórelőzményben diabetes mellitus, alkoholizmus

#### 1.4. Rizikófaktorok

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kockázati tényezői megegyeznek a többi atheroscleroticus betegség rizikófaktoráival (5, 7), azonban ezek hatásai a perifériás artériás érbetegség lokalizációjától függően különböző jelentőséggel bírnak. A legfontosabbak a dohányzás, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia, a hypertonia, az életkor (5). A magyar lakosság körében a magasvérnyomás - betegség a leggyakoribb rizikófaktorok közé tartozik (22). A kockázati tényezőket az alábbi táblázat foglalja össze (5. táblázat):

5. táblázat Az atherosclerosis kockázati tényezői (1)

Az atherosclerosis kockázati tényezői
Dohányzás
Hypertonia (RR $\geq$ 140/90 Hgmm, illetve antihypertensiv kezelés)
Növekedett LDL - koleszterinszint ( $\geq$ 4,1 mmol/l)
Csökkent HDL - koleszterinszint ( $\leq$ 1,0 mmol/l)
Diabetes mellitus
Kor (férfi $\geq$ 45 év, nő $\geq$ 55 év)
Egyenesági rokon korai szívinfarktusa, hirtelen halála (férfi $\leq$ 55 év, nő $\leq$ 65 év)
Életvitelbeli kockázati tényezők: obesitas (BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> ); fizikai inaktivitás, atherogén táplálkozás
Súlyosbító, egyéb kockázati tényezők: lipoprotein(a), emelkedett szérum-homociszteinszint, prothromboticus tényezők, proinflammatorikus tényezők, csökkent glükóztolerancia (IGT), szubklinikus atherosclerosis



### **1.4.1. Az életkor**

Hagyományosan az atherosclerosist az időskor betegségének tartják, és korábban már az is megállapítást nyert, hogy a magasabb életkor az érlemezés független rizikófaktora (35). Az erek öregedése, még atherosclerosis jelenléte nélkül is, intima és media megvastagodással jár, csökkentve az erek elaszticitását, ami végsősoron vascular stiffness (érfali rugalmasságvesztés) kialakulásához vezet (36).

A 2017 – es PAD guideline első fő üzenete volt, hogy a különböző perifériás artériás érbetegségek előfordulása az évek előrehaladtával és a különböző cardiovascularis rizikófaktorok megjelenésével meredeken emelkedik (7). 2000 és 2010 között a populáció öregedésével az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség incidenciája negyedével nőtt, elérve a 200 milliót, mely növekedés magasabb jövedelmű országokban 13% - os, alacsonyabb jövedelmű országokban pedig 29% - os emelkedést jelentett (9). Magasabb jövedelmű országokban az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciája férfiakban és nőkben is hasonlóan alakul az életkor előrehaladtával: egy szisztematikus review alapján a 45 – 49 éves korosztályban az előfordulása 5% körüli, ezt követően a prevalenciája folyamatos növekedést mutat a kor előrehaladtával, a 85 – 89 éves korcsoportban már a 18% - ot is eléri (10). Alacsonyabb jövedelmű országokban is hasonló trend figyelhető meg, azonban 65 éves kor alatt az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciája nőkben magasabb (6,3 versus 2,9% a 45 – 49 éves korosztályban) (10). Lehetséges magyarázat lehet erre az, hogy ezekben az országokban a nők átlag magassága kisebb a férfiakéhoz képest, ami befolyással van a boka – kar index értékükre, és noha a férfiak körében gyakoribb a dohányzás, ezen női populáció jelentős veszélynek van kitéve a passzív dohányzás által (9). Idősebb életkorban jövedelemtől függetlenül az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyosabb formáival találkozunk a férfiak körében (11).

### **1.4.2. Magas vérnyomás**

A magasvérnyomás - betegség a perifériás artériás érbetegség megjelenését több lokalizációban is jelentősen befolyásolja. Férfiaknál és nőknél is a hipertónia emelkedett kockázatot jelent a későbbi carotis artéria betegségére (37-39). A

felsővégtagi artériás megbetegedés (upper extremity arterial disease, UEAD) esetében szignifikáns kapcsolat van a kor és a systolés vérnyomásértékek között (40). A vesearteriák megbetegedésében kiemelt szerepe van a már fennálló hypertoniának (41). Nagy esetszámú epidemiológiai vizsgálatokban az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek körében a hypertonia előfordulásának OR - ja 1.32 és 2.20 közé volt tehető (42). Noha néhány tanulmányban a hypertoniához kapcsolódó rizikót alacsonynak találták, mégis a magas prevalenciája, különösen az idősebb betegek körében, a kiemelt szerepét hangsúlyozza az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kialakulásában. Egy 4.2 millió embert vizsgáló tanulmány során 44 329 LEAD - ben szenvedő beteget találtak, és megállapították, hogy systolés vérnyomásérték 20 Hgmm - rel történő emelkedése 63% - kal növeli az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kialakulásának esélyét (43). Egy 92 728 főt vizsgáló prospektív populáció alapú studyban a hypertonia volt a legerősebb prediktora a különböző perifériás artériás érbetegségeknek és az ezzel kapcsolatos akut történéseknek, mint például az akut artéria mesenterica ischaemia, akut végtagi ischaemia és a kritikus végtagi ischaemia (44). Egy, a hypertoniás betegeket vizsgáló magyar epidemiológiai vizsgálat, az ÉRV Program (Ereink Védelmében Program), az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség gyakoriságát ezen betegpopulációban 14,4% - ra mérte. A 21 892 beteg (átlagéletkor: 61,45 év) vizsgálata szakorvosi körülmények között történt, hypertonia-szakellátóhelyeken (45).

A hypertonia kialakulásában táplálkozási szokások is szerepet játszhatnak. Az ásványianyagok közül kiemelt szerepe van a fokozott nátrium bevitel vérnyomás emelő hatásának (az optimális bevitel 3g / nap), míg a magasabb kálium bevitel (átlagosan 110 mmol/nap) tensio csökkentő hatású. A magas kálium tartalmú ételek (pl.: bab, hal, paradicsom, banán) rendszeres fogyasztása tehát direkt módon is befolyásolhatja a vérnyomás szabályozását (46, 47).

### **1.4.3. Dohányzás**

Jelenleg a Földön kb. 1 milliárd ember dohányzik, akik közül évente 5 millióan bele is hálnak az ehhez kapcsolódó szövődményekbe. A WHO becslése szerint a rákbetegségek negyedében, az összhalálozás 15% - ában játszik szerepet a dohányzás, így a világon a második vezető halálókká lépett elő. A dohányos emberek átlagosan 8

évvel rövidebb ideig élnek, és a prevalenciája a férfiak körében kétszer gyakoribb. Szerencsére folyamatos, évi 3 % - os csökkenést mutat a dohányzók aránya a fejlett országokban, azonban a fejlődő országokban ez a szám folyamatosan növekszik. Magyarországon 2019 - ben a lakosság 24,5% - a dohányzott, ami kismértékű csökkenés a 2014 - es 25,8% és a 2009 - es 27% - hoz képest, ugyanakkor érdekes adat, hogy míg a férfiakban csökkent a prevalencia 2014 - hez képest, a nőkben emelkedést mutatott. Iskolai végzettség vonatkozásában mindkét nem esetében az alacsonyabb végzettségűeknél dohányoztak többen (48).

A dohányzás az egyik legfontosabb, ugyanakkor elkerülhető rizikófaktora a cardiovascularis betegségeknek (49). A naponta elszívott cigaretták száma és a cardiovascularis betegségek előfordulása között dózisfüggő kapcsolat van (50). A dohányzás időtartama is növeli a major cardiovascularis esemény bekövetkeztének rizikóját, és ez a rizikó független a dohánylevél felhasználási (pipa, szivar stb.) módjától (51). A dohányfüst a nikotinon kívül számos más, káros kémiai anyagot tartalmaz, amelyeknek negatív hatásai vannak a cardiovascularis rendszerre. Az aktív és a passzív dohányzás is endothel diszfunkciót okoz, fokozza a thrombocyták aggregációját, emeli a vér fibrinogén szintjét, csökkenti az arteria carotisok tágulékonyságát és fokozza azok görcskészségét. A dohányzó személyeknek magasabb az összkoleszterin –, és az LDL – koleszterin szintjük és alacsonyabb a HDL – koleszterin szintjük, mint a nemdohányzó személyeknek (52). Ugyancsak ismert, hogy kisebb a halálozási esélye azoknak, akik sosem dohányoztak és rendszeres fizikai aktivitást végeznek, függetlenül attól hogy cardiovascularis betegségben szenvednek vagy sem (53).

A perifériás artériás érbetegségek kialakulásában bizonyított szerepe van a dohányzásnak és ez a rizikó a dohányzás intenzitásával növekszik. A carotis ereket érintő betegség erős összefüggést mutat a dohányzás jelenlétével. Egy populációs kohorsz vizsgálat során a dohányosok körében 5% volt a szignifikáns (>50%) carotis stenosis előfordulása (54). A gyermekkori passzív dohányzás ugyancsak emeli a carotis artériák megbetegedésének a rizikóját (55). Ugyanakkor a dohányzás szorosabb összefüggést mutat az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel mint a koronáriák megbetegedésével (9). Mind a korábbi mind a jelenlegi dohányzáshoz társulhat az arteria subclaviák stenosisa (40). A dohányzás ugyancsak hozzájárul a vese artériák atheroscleroticus elváltozásaihoz és fibromuscularis dysplasiájához (56, 57).

A dohányzás kiemelten fontos rizikó faktora az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségnek (7, 58), a betegségben szenvedő populáció körülbelül 44% - a hozható összefüggésbe a dohányzással (59). A dohányzás önmagában 2 – 6 - szorosára emeli az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kialakulásának rizikóját, és ez a dohányzás intenzitásával és az évek számával együtt emelkedik (9, 60). Az összefüggés még a dohányzás elhagyása után is megmarad, noha 10 éves utánkövetés során a hatása gyengül (59), ugyanakkor a dohányzás elhagyása rohamosan csökkenti a claudicatio panaszok előfordulását (61). Fontos kiemelni, hogy a passzív dohányzás is jelentősen növeli a cardiovascularis betegségek kialakulásának rizikóját. Dohányzó házastárssal való együttélés 30% - kal növeli egy cardiovascularis betegség kialakulásának esélyét a nem dohányzó félben (62).

#### **1.4.4. Dyslipidaemia**

A ma élő emberek táplálkozása alapjaiban eltér attól, amihez a törzsfejlődés során alkalmazkodtunk. A fejlett országokban a finomított élelmiszerek megjelenésével és a rendszeres fizikai aktivitás csökkenésével felborult a metabolikus egyensúlyunk: növekedett az energiabevitel és ezzel párhuzamosan csökkent az energia felhasználása. A táplálékokon belül megnövekedett a telített -, omega - 6 - és transzsírok bevétele emellett csökkent az omega - 3 zsírsav bevétele. A finomított élelmiszerek nagy mennyiségben tartalmaznak finomított szénhidrátokat, amik emelkedett felhasználásának egyenes következménye a csökkent összetett szénhidrát és rost bevitel (63).

A cardiovascularis betegségek rizikófaktorai közül mind a dyslipidaemia, mind a diabetes megfelelő diétával pozitívan befolyásolhatók (64). A cardiovascularis betegségekkel kapcsolatban legalaposabban tanulmányozott tápanyagok a zsírsavak, mely csoporton belül a telített és az egyszeresen vagy többszörösen telítetlen zsírsavak cardiovascularis betegségekre gyakorolt hatását számos study vizsgálta. Ismert, hogy az excesszív telített zsírsav és koleszterin bevitel, valamint az alacsony telítetlen zsírsav bevitel elősegíti az atheroscleroticus plaque - ok kialakulását és progresszióját, ahogy ismert a szaturált és transzsírsav fogyasztás ischaemiás szívbetegségekre és a CAD mortalitásra gyakorolt negatív hatása is (65, 66).

Az omega - 3 és omega - 6 zsírsavak többszörösen telítetlen, úgynevezett esszenciális zsírsavak, amelyek nélkülözhetetlenek ugyan, de szervezetünk magától nem képes őket előállítani. Az előbbiek főleg növényi eredetű táplálékokban (pl.: olajos magvak) találhatóak meg, míg az utóbbiakat különféle halak tartalmazzák jelentősebb mértékben. Az omega - 6 zsírsavak bevitele a vér koleszterin szintjét nem befolyásolják, ugyanakkor a cardiovascularis betegségek okozta mortalitást bizonyítottan csökkentik (67).

Több tanulmány szerint a magas low - density lipoprotein (LDL) és az alacsony high - density lipoprotein (HDL) kortól függetlenül fokozzák a szimptomatikus és az aszimptomatikus carotis artéria betegség kialakulásának a kockázatát (38, 39, 57, 59).

A hypercholesterinaemia az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség egyik legfontosabb rizikófaktora. A legtöbb tanulmányban a hypercholesterinaemia többváltozós elemzésben összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulásával (68-71). Egy 51 529, 40 és 79 év közötti férfiakat vizsgáló, két évtizedig tartó prospektív tanulmányban a hypercholesterinaemia erős, fokozatos független összefüggést mutatott a LEAD előfordulásával (59). Régóta ismert, hogy a magas szénhidrát és / vagy telített zsírsav tartalmú táplálékok fogyasztásáról az egyszeresen és/vagy többszörösen telítetlen zsírsavakat tartalmazó ételekre való átállás pozitívan befolyásolja a HDL koleszterin szintet és csökkenti az LDL koleszterinszintet (72). A HDL - nek minden epidemiológiai tanulmány szerint protektív szerepe van. Egy egészséges kontroll csoportot alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegekkel összehasonlító tanulmányban a teljes koleszterin / HDL arány erős összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulásával (73). Noha úgy tűnik, hogy egyváltozós elemzésekben a trigliceridek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség között kapcsolat van, ezek az összefüggések eltűnnek a többváltozós elemzések során (68, 74). A lipoprotein (a) összefüggést mutat a LEAD előfordulásával és progressiójával (75, 76).

#### **1.4.5. Diabetes mellitus**

A modern társadalmakban a cukorbetegség népbetegséggé vált. A betegség kezelése és következményei jelentős terhet rónak még a legfejlettebb egészségügyi rendszerekre is.

A diabetes mellitus cardiovascularis betegségekre gyakorolt hatását számtalan korábbi tanulmány vizsgálta. Alapját az inzulin abszolút vagy relatív hiánya mellett a megnövekedett kalóriabevitel képezi. Ismert, hogy a magas glikémiás indexszel rendelkező, tehát a vércukorszintet gyorsan és tartósan emelő élelmiszerek, valamint a nagyfokú glikémiás terhelés (nagy mennyiségű szénhidrátbevitel) fokozzák a koronária betegség kialakulásának rizikóját (77). Mind a gyümölcsök és a zöldségek, mind a teljeskiőrlésű gabonaféléket tartalmazó étrend csökkenti a cardiovascularis betegségek progresszióját és mortalitását (64), a magas rost tartalmú diéta pedig csökkenti szívbetegben egy újabb cardiovascularis esemény bekövetkeztének rizikóját (78).

A cukorbetegség előfordulása jelentősen növeli az artéria carotisok megbetegedésének a rizikóját (18), ugyanakkor sem a carotis plaque - ok progressziója sem ezek instabilitása nem mutatott specifikus kapcsolatot a diabétesssel (79, 80).

A diabetes mellitus és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulása erős összefüggést mutatott populációs vizsgálatokban az OR - k 1,9 - 4 között mozogtak (68). A cukorbetegség előfordulásának idejével az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulásának rizikója is növekszik. A diabeteses betegekben a LEAD prognózisa is rosszabb, mint a nem cukorbeteg társaik esetében, és ezekben a betegekben az amputáció rizikója is ötszörös, amihez hozzájárul az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség disztális lokalizációja, a gyakran együtt járó neuropathia és az emelkedett infekciós rizikó (22, 81).

#### **1.4.6. Alkoholfogyasztás**

Specifikusan az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és az alkoholfogyasztás kapcsolatáról elenyésző számú tanulmány született (7). Korábbi tanulmányok megállapították, hogy ischaemiás szívbetegknél az enyhe vagy mérsékelt alkoholfogyasztás csökkenti egy újabb cardiovascularis esemény bekövetkeztének

rizikóját (82), ahogy napi 1 - 2 ital elfogyasztása akár 20 - 40% - kal mérsékelheti az ischaemiás szívbetegség kialakulásának és mortalitásának kockázatát (83, 84). Az enyhe vagy mérsékelt alkohol fogyasztás ugyancsak emeli a HDL koleszterin szintjét, ezzel párhuzamosan javítja az inzulinérzékenységet, csökkenti az inflammatórikus folyamatok kialakulásának valószínűségét, csökkenti a thromboticus események rizikóját, és így összességében csökkenti a coronaria betegség incidenciáját is (85). Azonban fontos kiemelni, hogy ez a kardioprotektív hatás eltűnik, ha a mérsékelt alkoholfogyasztó akár csak havi egy alkalommal nagyobb mennyiségű alkoholt fogyaszt el egyszerre (86, 87). Egy kínai, diabéteszes betegek vizsgáló tanulmányban a nagymennyiségű alkoholfogyasztás dózisfüggő mértékben emelte az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kialakulásának rizikóját, és ez az összefüggés akkor is megmaradt, ha az eredményeket korra, nemre, dohányzásra, testtömegindexre, súlyváltozásra és a diabetes fennállásának idejére kontrollálták (88).

A vörösbor polifenolokat tartalmaz, amelyek klinikai vizsgálatok alapján csökkentik az LDL oxidációját és pozitívan hatnak az endothel funkcióra. Ugyanakkor ezek a hatások kimutathatók kis mennyiségű fehérbor, sör és egyéb alkohol tartalmú italok fogyasztása esetén is, ami inkább az elfogyasztott ital alkoholtartalmának és nem egy másik komponensének a hatását valószínűsíti (83).

#### **1.4.7. A fizikai aktivitás / sport / mozgás hiánya**

A fizikai aktivitás pozitív szerepét nem lehet eléggé hangsúlyozni, tekintve, hogy évente kb. 1,9 millió haláleset köthető a mozgásszegény életmód következtében kialakuló betegségekhez (89). Az American Heart Association szerint a mozgásszegény életmód az elsőszámú modifikálható halálok, és a rendszeres testmozgás fordított összefüggést mutat a teljes mortalitással (90). Több korábbi tanulmányban a klasszikus rizikófaktorok mellett a fizikai inaktivitás is szignifikáns összefüggést mutatott egy jövőbeli cardiovascularis betegség kialakulásával (91, 92), ahogy az is már több évtizede ismert, hogy a rendszeres mozgás jelentősen csökkenti a cardiovascularis betegségek incidenciáját (91).

A depresszió és a mozgásszegény életmód kapcsolatának is kiemelt szerepe van a cardiovascularis betegségek patomechanizmusában. A depresszió és a mozgásszegény életmód közötti kapcsolatot illetően még vannak ugyan tisztázatlan kérdések, de minden

bizonytal kétirányú kapcsolatról beszélhetünk. A depresszióban szenvedő betegek visszahúzódnak életmódot választanak, ami sokszor együtt jár egészségtelen életmódbeli tényezőkkel, így a dohányzással és a fizikai aktivitás csökkenésével (93, 94), és a depresszió egyéb betegségtől függetlenül önmagában is csökkenti a fizikai aktivitást (94). Ugyanakkor a mozgásszegény életmód és a társuló obesitas következtében kialakuló patofiziológiai változások hozzájárulnak a depresszió kialakulásához az érintett egyéneknél (95). A populáció alapú, prospektív, 10 éves utánkövetéses FINE tanulmány szerint a depresszív tünetek felelősek a fizikális inaktivitásért, de mind a depresszió, mind a mozgásszegény életmód, egymástól függetlenül is növelik a cardiovascularis betegségek előfordulásának rizikóját (96).

Ugyanakkor a testedzés, a fizikális aktivitás és a depresszió szintje között fordított összefüggés van. A fizikális aktivitás hangulatunkra kifejtett pozitív (a depressziós tünetek gyakoriságát csökkentő) hatását minden korcsoportban sikerült már korábban igazolni (97). 31 000, a Harvard Egyetemen tanuló diák vizsgálata során azok, akik rendszeres testmozgást végeztek kisebb valószínűséggel számoltak be depresszív tünetekről, mint inaktív társaik (98); ezt később egy másik, 5877 egyént vizsgáló tanulmány is megerősítette (99). Idősebb korú egyéneknél több tanulmányban a rendszeres testmozgás sikeresen csökkentette a depresszió tüneteinek előfordulását (100, 101). Az legvalószínűbb hatásmechanizmus, amely során a testmozgás javítja a depresszív tüneteket, a  $\beta$  – endorfinok elválasztásához kapcsolódik (102). A hipotézis szerint a testmozgás olyan endogén opioidok szekréciójához vezet, amelyek csökkentik a fájdalomérzetet és általános eufóriát okoznak, amely a szorongásos és depressziós tünetek csökkenéséhez vezet (103).

Ezek alapján a fizikai aktivitás a depresszió kezelésének hatásos módszere lehet klinikai környezetben is. Egy korábbi metaanalízis szerint a rendszeres mozgásnak és testedzésnek szignifikáns pozitív klinikai hatása van a depresszióra, nemtől függetlenül (104). A rendszeres testmozgás ugyanolyan hatékonyan bizonyult, mint az egyéb konvencionális kezelési módok (pl.: kognitív viselkedésterápia, antidepresszáns gyógyszeres kezelés) (104). Egy másik kutatásban a rendszeres testedzés önmagában jobban csökkentette a depressziós tüneteket, mint a gyógyszeres kezelés vagy akár a gyógyszeres kezelés és a testedzés kombinációja (105). Ugyancsak ezt támasztja alá az a



vizsgálat, melyben egy 8 hónapos edzésprogram hatékonyabbnak bizonyult a depressziós tünetek csökkentésében, mint a gyógyszeres kezelés alkalmazása (106).

#### **1.4.8. Egyéb rizikófaktorok**

A gyulladásnak is szerepe van az atherosclerosis kialakulásában. Több gyulladásos markert (pl.: C-reaktív protein, fibrinogen és interleukin-6) hoztak már összefüggésbe az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciájának növekedésével, progressziójával és a szövődmények jelentkezésével (75, 107-109). Néhány autoimmun betegség is az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kockázatának növekedésével jár, mint például a szisztémás lupus erythematosus és a rheumatoid arthritis (110). Azonban standard lipidmegtározások mellett a homocystein szintnek gyenge a prognosztikai értéke (73). Ezen felül több genotípusról is feltételezik, hogy potenciális rizikófaktorot jelenthetnek az atherosclerosis kialakulásában, noha klinikai relevanciájukról gyenge az evidencia. (111). A genetikai tényezőkkel szemben életmódbeli tényezők kiemelt hatását hangsúlyozta az a svéd vizsgálat, ahol 55 685 résztvevő körében tanulmányozták a genetikai és életmódbeli tényezők szerepét a koronária betegség kialakulásában (112). Az eredményeik szerint mind a nem megfelelő életmód, mind a genetikai tényezők független, szignifikáns összefüggést mutattak a koszorúér betegség 10 éves incidenciájának emelkedésével, azonban a veszélyeztetett polimorfizmusokkal rendelkező genetikai csoportban a megfelelő életmód (ami a dohányzás és elhízás hiányát, valamint megfelelő diétát és rendszeres testmozgást jelentett) hosszútávon több mint felére csökkentette a koronária események előfordulását. Ez tovább hangsúlyozza az életmódbeli tényezők szerepét a cardiovascularis betegségek kialakulásának hátterében.

## *1.5. Pszichés kockázati tényezők az alsóvégtagi artériás perifériás érbetegség kialakulásában*

### **1.5.1. Depresszió**

Pszichés tényezők ugyancsak befolyásolhatják az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség tüneteinek a felismerését, az ezekkel való együttélést és a kezelését is (2). A depresszió itt is a leggyakrabban vizsgált pszichés faktor.

Az első tanulmányok acut miocardialis infarctuson átesett betegek körében vizsgálták a depresszió és a cardiovascularis betegségek kapcsolatát. Megállapították, hogy az infarctuson esett betegek egyharmadában fordultak elő enyhe, vagy súlyos depressziós tünetek (113, 114). Ugyancsak megállapították, hogy az acut miocardialis infarctuson átesett és egyúttal a depresszió tüneteit is mutató páciensek hosszútávú prognózisa szignifikánsan rosszabb volt, mint az infarctuson átesett, de nem depressziós egyéneké (113). Ezt követte a felismerés, hogy a depresszió nem csak rontja a cardiovascularis betegségek prognózisát, de cardiovascularis betegségek kialakulásához is vezethet egészséges egyéneknél (115, 116). Egy 6 éves, utánkövetéses, 2510 egészséges egyént vizsgáló studyban a depresszió, a szorongás jelenlétében, és attól függetlenül is növelte a résztvevők körében a cardiovascularis betegségek incidenciáját (117).

Eközben több kutatás is felvetette azt a hipotézist, hogy mind a depresszió, mind pedig a cardiovascularis betegségek, beleértve az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséget is, egy közös rizikófaktor, a szubklinikai atherosclerosis manifesztációi, amit „*vascularis depresszió*” néven is ismerünk (118). A szakirodalom alapján nagyjából három különböző mechanizmus szerepe merült fel a depresszió és atherosclerosis patomechanizmusának hátterében, amik akár önmagukban, de inkább egymással kapcsolódva játszanak szerepet ezeknek a kórképeknek a kialakulásában (119). A *szétkapcsolás elmélet* az úgynevezett „szétkapcsoló szindrómák” elvén alapul. Eszerint a különböző vascularis történések az agy különböző területein ischaemiához és fehérállományi laesiók kialakulásához vezethetnek. Ennek következtében ezekben a régiókban sérülnek a különböző, hangulatot és kognitív funkciókat szabályozó területeket összekötő idegi kapcsolatok, ami depresszió kialakulásához vezethet (120). Ezt az

elméletet támasztják alá azok a kutatások, amik a későbbi életkorban kialakuló depresszió hátterében képző vizsgálatokon fehérállományi hiperintenzitásokat írtak le a hangulati folyamatok szabályozásában szerepet játszó pályák, így a cingulum, a fasciculus uncinatus és a fasciculus longitudinalis superior területén (121). A sejtadhdéziós molekulák expressziója ugyancsak emelkedett volt ezekben a régiókban (122). A *gyulladásos elmélet* idősebb egyéneknél egy betegséghez és korhoz kapcsolódó proinflammatorikus állapotot feltételez. Változatos entitások vezethetnek ilyen gyulladásos állapotokhoz idősebb korban (pl.: krónikus stressz, influenza oltás, krónikus fertőzések, és krónikus gyulladásos betegségek, mint a rheumatoid arthritis) amik emelik a szérum IL-6 és IL-1 citokin szinteket. Ezek a citokinek hajlamosítanak a depresszió kialakulására (123). Az öregedés önmagában egy proinflammatorikus állapot, amiben a micro – és astrogliák által termelt citokineknek kulcsszerepe van. Ezek a polipeptidek szabályozzák a neuronok és egyéb sejtek regenerációját és eltávolítását, fenntartva ezzel a homeosztázist (124). Ez az elmélet, minden vascularis rizikófaktortól függetlenül, felveti a gyulladásgátló gyógyszerek potenciális szerepét a depresszió kezelésében (119). Végül, a *hipoperfúziós elmélet* szerint, a vascularis diszreguláció gyakori tényező az időskori depresszióban, és ez az agyi véráramlás csökkenés funkcionális zavarokkal járhat olyan kulcsterületeken, amelyek az érzelmekért és kognitív funkciókért felelnek (125).

A korábbi vizsgálatok azt találták, hogy a depresszió és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség között bizonyítottan szignifikáns összefüggés van (126) és a depresszió prevalenciája az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek között hasonló az egyéb cardiovascularis betegségben szenvedő betegekéhez (keresztmetszeti vizsgálatokban a becsült értékek 11 és 48% közé estek) (127).

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és a depresszió kapcsolata jelen feltételezéseink szerint kétirányú, melyet különböző tényezők befolyásolnak. Egyrészt a depresszív tüneteket mutató páciensek nagyobb valószínűséggel tapasztalnak a későbbiekben alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséghez kapcsolódó tüneteket (128), másrészt a LEAD - ben szenvedő betegek körében nagyobb a kockázata a depresszió kialakulásának a betegség előrehaladtával (129). Továbbá a depresszív tüneteket mutató alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek magasabb mortalitási rátával rendelkeznek, összehasonlítva a depresszív tüneteket nem mutató betegekkel

szemben (129). Ugyancsak vannak arra utaló adatok, hogy a depresszív tüneteket mutató alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek, még ha csak minimálisak is ezek a depresszív tünetek, sokkal súlyosabb alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség tüneteket mutatnak és a fizikális teljesítőképességük is korlátozottabb a nem depressziós betegekhez képest (126, 127).

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyossága és tünetei is befolyásolhatják a depresszió - LEAD kapcsolatot(32). Ugyanakkor az eredmények nem egyértelműek: néhány tanulmány szignifikáns összefüggést talált a depresszió és a végtagi tünetek (130) vagy járásképeség között (131, 132), míg mások szerint ilyen kapcsolat nem állt fenn (129, 133). Egy amerikai, veterán, alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő beteget vizsgálva megállapították, hogy a depressziós tünetek előfordulása jelentősen növeli az amputáció szükségességét, összehasonlítva a depresszió tüneteit nem mutató érbetegekkel (134).

### **1.5.2. A szorongás**

A szorongás szerepe a cardiovascularis betegségek hátterében már több évtizeddel ezelőtt is felmerült (135). Ennek ellenére csak az utóbbi években jelentek meg olyan tanulmányok, amelyek a szorongás cardialis funkciót és cardiovascularis progressziót prognosztizáló és befolyásoló hatását vizsgálták (136). Több empirikus tanulmány alapján a szorongás növeli a cardiovascularis betegségek incidenciáját, így például a szívelégtelenségét és a koronária betegségét, azonban az ok – okozati összefüggés továbbra sem teljesen tisztázott (117, 137). Azokban, akik már cardiovascularis betegséggel élnek, a szorongás prognosztikai faktora egy major cardiovascularis esemény, így például az acut myocardialis infarctus, stroke vagy bal kamra elégtelenség bekövetkeztének (138). Ugyanakkor a szorongás hosszútávon a cardiovascularis betegség tüneteit nem mutató egyéneken is hozzájárul a cardiovascularis betegségek kialakulásához, tehát a kapcsolat itt is kétirányú. 49 321, 18 és 20 év közötti svéd férfi 37 éves utánkövetéses vizsgálata során a fiatal korban meglévő szorongás hosszútávon jelentősen növelte a koronária betegség incidenciáját; ugyanez az összefüggés a depresszió esetében itt nem volt kimutatható (139).

A nem felismert szorongás a szakembereknek is jelentős terhet jelent: emelkedik a felesleges betegtalálkozások száma és az organikus betegségek kizárására irányuló felesleges vizsgálatok elvégzése (136). A diagnózist tovább nehezíti a szorongás / pánikbetegség és a cardiovascularis betegségek átfedő tüneteinek az elkülönítése: fokozott szimpatikus aktivitás, palpatio, emelkedett szívfrekvencia, mellkasi fájdalom, nehézlégzés, tompultság és a hasi diszkomfort. Ehhez járulhatnak még kognitív (félelem, aggodás, katasztrófizálás, ruminálás) és viselkedésbeli tünetek (hely és helyzetek elkerülése, biztonságkereső magatartás, kényszerek) (136), amelyek gyakran nem kerülnek felismerésre. A szorongásos és cardiovascularis tünetek főleg akut helyzetekben (atipikus mellkasi fájdalom, nehézlégzés, palpitatio és arrhythmia) mutatnak nagy átfedést (140, 141). Bizonytalan esetben, vagy ha bizonyítottan mindkét betegség fennáll, elengedhetetlen az együttes kardiológiai és pszichológiai értékelés, kezelés és követés.

A szorongás és a cardiovascularis betegségek közötti lehetséges összefüggést keresztmetszeti, epidemiológiai és utánkövetéses vizsgálatokban is kutatták (136). A szorongás előfordulása szignifikánsan magasabb a cardiovascularis betegek körében, mint az átlag populációban, ezen betegpopuláció 36% - ánál fordul elő valamilyen szorongásos kórkép (142). Koronária betegek körében az unipoláris depresszió prevalenciája megegyezik a szorongásos kórképekével (143, 144), az esetek 50% - ában a depresszió és a szorongás cardiovascularis betegekben egyszerre van jelen (138). A depresszió és a szorongás együttes fennállásának felismerése azért is fontos, mert koronária betegekben a szorongás hajlamosító tényező a nem megfelelően kezelt depresszióra, ami hosszútávon növeli az acut myocardialis infarctus bekövetkeztének esélyét (145). Egy 20 tanulmányt összehasonlító metaanalízis, ahol az utánkövetési idő 2 és 21 év között változott, megállapította, hogy a szorongás fennállása egészséges egyéneknél hosszútávon 26% - kal emelte a cardiovascularis betegségek incidenciáját és 48% - kal a cardialis mortalitást (146). A szorongás fennállása szignifikáns összefüggést mutatott a fiatalabb korban bekövetkező acut miocardialis infarctussal is (147).

A szorongás jelentősen befolyásolja az érintettek életminőségét (148) ezért a szorongás célzott kezelése javítja az érintettek mindennapi életvitelét, késlelteti egy cardiovascularis betegség kialakulását és mérsékeli a fokozott mortalitás jelentette terhet. A legtöbb guideline a szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI) használatát javasolja a különböző szorongásos állapotokban (149, 150).

628 alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő beteg vizsgálata során a betegek 29% - ában fordultak elő szorongásos tünetek, de a depresszió és az anhedónia előfordulása is 30% és 28% volt (151). A szorongás alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségre kifejtett szerepét elsősorban a mozgásterápia szempontjából vizsgálták (152). Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kezelésének egyik alapja a megfelelő mozgásterápia (153). A mozgásterápia sikertelenségében elsősorban környezeti és emocionális tényezők játszanak szerepet, amiben kiemelt szerepe van a fájdalomtól való félelemnek is (154). A kognitív tényezők romlása tovább csökkentheti a fizikális aktivitást, örögi körként jelentősen rontva a betegség prognózisát, progresszióját és a betegek életminőségét (155). A szorongásos tünetek előfordulása szignifikáns összefüggést mutat a alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyosságának fokával és a tünetek meglétével (151), azonban kevésbé van jelen az aszimptomatikus betegpopulációban. Az első tanulmány, ami a szorongás, a depresszió és a fizikális aktivitás szerepét vizsgálta alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő, a claudicatio intermittens tüneteit mutató betegekben, meglepő eredményre jutott: fizikális aktivitás tekintetében nem volt különbség a szorongás tüneteit mutató és az ettől mentes betegpopuláció között, szemben a depresszív tüneteket mutatókkal, ahol a depressziós tünetek fennállása szignifikáns prediktora volt a csökkent fizikális aktivitásnak (152).

### **1.5.3. A stresszes életesemények**

A pszichológiai stresszorok potenciális patológiai szerepének vizsgálata hosszú időre nyúlik vissza. Selye és Cannon elméleti és empirikus megfigyelései a XX. század első felében jelentős motivációt jelentettek a későbbi kutatóknak, akik a stressz egészségre kifejtett hatását vizsgálták (156, 157).

Korábbi vizsgálatokban a gyermekkori stresszes életesemények, az abúzus, az elhanyagolás vagy a diszfunkcionális család összefüggést mutattak az ischaemiás szívbetegség és a koronária betegség előfordulásával. Egy 2 éves utánkövetéses, 17 337 főt vizsgáló study során a gyermekkori stresszes életesemények szignifikánsan, dózis függő módon növelték az ischaemiás szívbetegség előfordulását (158). Finn mintán, koronária betegekben szignifikánsan magasabb volt a gyermekkori stresszes életesemények előfordulása összehasonlítva az egészséges kontroll csoporttal (159).

Diabéteszes betegek 6 éves utánkövetése során a gyermekkori stresszes életesemények szignifikánsan növelték a koronária betegség és a stroke kialakulásának incidenciáját, függetlenül a depresszív tünetektől, kortól, testtömegindexről, vérnyomástól és proteinuriától (160).

Az akut stresszorok szerepének vizsgálata is hosszú történelemre tekint vissza (161), melyből kiemelkedik a gyászsal kapcsolatos vizsgálatok szerepe. 95 000 fős mintán a gyász megélése nemtől függetlenül szignifikánsan növelte a cardiovascularis mortalitást már a haláleset követő első hétben is (162, 163). Az akut stressz önmagában vezethet hirtelen szívhalálhoz (164), ahogy a feszültség és frusztráció is kétszeresére fokozza a miocardium ischaemiáját és az akut myocardialis infarctus incidenciáját (165).

A krónikus stressz és a több stresszes életesemény megélése is befolyásolja a cardiovascularis történések előfordulását. A közeli hozzátartozó betegsége amerikai nők körében kétszeresére növelte a koronária betegség előfordulását 4 éves utánkövetés során (166).

A stresszes életesemények nem csak a cardiovascularis betegségek kialakulását, de a rehabilitációjukat is befolyásolhatják. 481 szívelégtelen beteg rehabilitációja során a stresszes életesemények előfordulása negatívan befolyásolta az egészséghez kapcsolódó életminőséget (167). Koronária betegek rehabilitációja során, a stresszes életesemények előfordulása női betegekben független prediktora volt a rosszabb egészséghez kapcsolódó életminőségnek (168).

Ami az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség, a claudicatio intermittens és a stresszes életesemények kapcsolatát illeti, nem találtunk olyan szakirodalmi forrást, amely ezt az összefüggést vizsgálta volna.

#### **1.5.4. Személyiségvonások**

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és depresszió közötti összefüggést személyiségjegyek is befolyásolhatják. Például a D - típusú személyiség független prediktora az életminőség romlásának és a depresszív tünetek előfordulásának alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegeknél (133).

A korábbi, rendelkezésre álló vizsgálatok az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek személyiségével mind egyéni, izolált

személyiségjegyekre vagy (167) specifikus személyiségtípusokra összpontosítottak: D típusú személyiség (133, 169), A típusú személyiség (170) vagy hosztilis személyiség (171). Egy 184 alsóvégtagi verőérbeteget vizsgáló, 4 éves utánkövetéses vizsgálat során a D típusú személyiség előfordulása háromszorosára növelte az érintettek mortalitását a hagyományos rizikófaktoroktól függetlenül (169). Egy másik tanulmányban az A típusú személyiség előfordulása szignifikáns, pozitív összefüggést mutatott az atherosclerosis által érintett területek számával, legnagyobb százalékban az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és a koronária betegség érintettségét egyszerre mutató betegekben fordult elő (170). A hosztilitás szerepét egy 12 965 résztvevőt bevonó, 10 éves utánkövetéses vizsgálat során elemezték, ahol megállapították, hogy a hosztilis személyiség és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség incidenciája között pozitív, dózisfüggő kapcsolat van (171).

Ugyanakkor eddig egyetlen vizsgálat sem készült, amely az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és a személyiségjegyek szélesebb skálájának kapcsolatát egyidejűleg vizsgálta volna. Éppen ezért egy, a témához szorosan kapcsolódó szisztematikus review szerzői kifejezetten sürgették egy ilyen, átfogó vizsgálat készítését (32) amely magába foglalja a Big Five személyiségmodellt is (172).

A Big Five személyiségmodell vagy a személyiség ötfaktoros modellje a személyiségjellemzőket leíró egyik legfontosabb elmélet, amely a növekvő empirikus eredmények alapján ma már széles körben elfogadott. Validálását a magyar mintán 2005 - ben végezték el (173). Az elmélet szerint a különböző személyiségjellemzők faktoranalízis szerint 5 különböző faktorcsoporthoz sorolhatók be. Számos kutatás foglalkozott az elmélettel, ezért az 5 faktornak különböző elnevezései vannak, és a tartalmukban sincs teljes egyetértés. Abban azonban egyetértés van, hogy bizonyos személyiségjellemzők jelentősége kiemeltebb, ezeket diszpozíciónak vagy személyiségvonásnak is nevezhetjük. Az öt személyiségvonás az extravertió, barátságosság, lelkiismeretesség, érzelmi stabilitás (neuroticizmus) és nyitottság. A személyiségvonások a személyiség stabil jegyei, amelyek befolyásolják az emberek gondolkodását, viselkedését és a környezetük érzékelését (174). A különböző faktorok interakciója hozza létre az egyénre jellemző személyiséget, amely biológiailag is meghatározott (175).



Az extraverzió társaságkedvelő, önérvényesítő tendenciát jelent, ami gyakran társul pozitív hangulati állapottal és a környezet felfedezésére való fogékonysággal. A barátságosság a bizalomra és az együttérzésre való hajlamot tükrözi, akiknél a barátságosság faktora magas pontszámot mutat, ők az együttműködést részesítik előnyben a kompetitív viselkedéssel szemben. Azoknál a személyeknél, akiknél a lelkiismeretesség dominál, általában szervezettek és tervszerűek, követik a társadalmilag előírt viselkedési normákat. A magas neuroticizmust mutató egyének hajlamosak arra, hogy környezetük negatív történéseit önmaguk számára fenyegetésként éljék meg, emellett egyéb negatív érzelmeket, így haragot és szorongást is gyakrabban élnek meg. Azok a személyek, akiknél a nyitottság dominál, általában kíváncsiak és reflektívek, érdeklődést mutatnak a művészet és a kultúra iránt, és élnek a fantáziájuk.

Fontos megjegyezni, hogy a Big Five személyiségjegyek, például az alacsonyabb nyitottság és az alacsonyabb extraverzió kedvezőtlenebb kardiovaszkuláris kimenetellel társulnak (176) és a neuroticizmus kifejezett összefüggést mutat a koszorúér-betegség magasabb kockázatával (177). Noha alaposan dokumentált és vizsgált, hogy a depresszió a legfőbb befolyásolható és módosítható pszichológiai rizikófaktor az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség esetén (126) és hogy a személyiségtényezők nemcsak, hogy korrelálnak a depresszióval (178), de fontos szerepet is játszhatnak a depressziós tünetek előfordulásában (179-181), nagyon kevés tanulmány vizsgálta egyidejűleg a személyiségjegyeket és a depressziós tüneteket (171) ugyanazon statisztikai modellen belül (133), és nincs olyan tanulmány, mely ezt az összefüggést LEAD betegek körében vizsgálta volna.

### **1.5.5. Fájdalomvigilancia**

A fájdalom olyan kellemetlen szenzoros vagy emocionális élmény, amely konkrét vagy potenciális szöveti károsodással társul, vagy ehhez kapcsolódó sérülést ír le. A hipervigilancia fokozott vagy túlzott mértékű, környezeti stimulusok vagy fenyegető információk kutatásával társuló viselkedési forma (182). Összetevői között szerepel még a stimulusokra vonatkozó megnövekedett szenzitivitás, a külső és belső környezet fokozott monitorozása, a testi tünetek fiziológiai, nem pedig környezeti vagy pszichológiai okokra való visszavezetése, fokozott szorongással összefüggő maladaptív

coping mechanizmusok, a negatív tapasztalatokra és gondolatokra adott reakció hátterében pedig biológiai hajlamot is feltételeznek. Mindezt egy eddig nem ismert centrális mechanizmusra próbálják visszavezetni, ez azonban még kutatás tárgya. Kialakulásában diszfunkcionális figyelmi feldolgozási folyamatok is szerepet játszhatnak (182).

Régóta ismert, hogy krónikus betegségben szenvedő páciensek esetén a fájdalomküszöb és fájdalom toleranciája is csökkent a kontrollcsoportokhoz képest, illetve az ártalmas ingerek által kiváltott érzeteket is erősebbre értékelik (183, 184). Krónikus betegségben szenvedők az egészséges csoportokhoz képest alapvetően hajlamosabbak arra, hogy a figyelmüket a fenyegető vagy sérüléssel kapcsolatos ingerek felé fordítsák, mind az inger elsődleges betájolása, mind a figyelem fenntartása (feldolgozás, merengés, ruminálás) szempontjából (185, 186).

A fájdalom megszakítja a figyelmi folyamatokat, megváltoztatja a viselkedést és elsődleges célként a fájdalomtól való megszabadulást jelöli ki. A krónikus fájdalom a figyelem krónikus megszakadásaként is értelmezhető, amelyet mind az intrinsic eredetű faktorok (újdonságként jelentkező tünetek, kiszámíthatatlanság és az ehhez kapcsolódó vigilancia és katasztrofizálás, fájdalomtól való félelem és fenyegetettség), mind a környezetből eredő tényezők (a figyelmet elterelni tudó feladatok komplexitása és nehézsége, a cél erőssége – cselekvés tudja-e csillapítani a fájdalmat, illetve emocionális tartalom és arousal) együttesen befolyásolják. A különböző kutatások ezen részek hatását és a fájdalom - élmény megváltoztatásában játszott szerepüket vizsgálták (187-190).

Akut fájdalom esetén az adaptív viselkedési stratégiák közé tartozik a fájdalmat kiváltó helyzetek és tevékenységek elkerülése, abból a célból, hogy ezáltal elkerülhetővé váljon a fájdalom újraélése, illetve további sérülések okozása. Krónikus fájdalom esetén azonban az ismétlődő fenyegetettség és katasztrofizálás félelemmé alakul, amely elkerüléshez, a testi érzetekhez és fájdalmas stimulusokhoz kapcsolt hipervigiliációhoz, visszahúzó életmódhoz, majd ebből adódóan depresszióhoz, inaktivitáshoz és végül fogyatékosághoz vezethet (191-194). Ez alapján megállapíthatók a félelem-elkerülés fő elemei: a fájdalomhoz kapcsolt félelem, a fogyatékosághoz kapcsolt félelem, a katasztrofizálás, az elkerülő viselkedés és a hipervigilancia.

## *1.6. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kezelése*

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek kezelése két fő részből áll: ennek első lépése a kockázati tényezők azonosítása, azok csökkentése / megszüntetése, a másik pedig a tünetek enyhítéséből, a funkcionális státusz javításából, a súlyosbodás megállításából és/vagy a revascularisatio biztosításából áll.

A cardiovascularis rizikó csökkentése a legfontosabb és ehhez elengedhetetlen a többi társszakma bevonása. A legjobb kezelés magában foglalja mind a farmakológiai mind a non farmakológiai kezeléseket. A non farmakológia terápia része a dohányzás elhagyása, a megfelelő diéta, a testtömeg csökkentés (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, háskörfogat: férfi < 102 cm, nő < 88 cm) és a rendszeres testmozgás (7). A farmakológiai kezelés része a vérnyomás szabályozása (<140/90 Hgmm, diabetes mellitus vagy veseelégtelenség együttes fennállása esetén <130/80 Hgmm), a lipid anyagcsere ellenőrzése és szükség esetén lipid csökkentő kezelés, diabeteses betegeknél megfelelő vércukor kontroll (HBA1c <6,5%) (195).

### **1.6.1. A cardiovascularis rizikó csökkentése**

#### *1.6.1.1. A dohányzás elhagyása*

Egy 89 tanulmányt vizsgáló metaanalízis szerint az aktív dohányzást hosszútávon 50% - kal növeli egy major cardiovascularis esemény bekövetkeztét és a teljes mortalitást. Ez az összefüggés minden alcsoportban és mintán szignifikánsnak bizonyult (196). Rengeteg bizonyíték van arra, hogy a dohányzás elhagyása jelentősen csökkenti a cardiovascularis rizikót perifériás érbetegekben, ennek megfelelően minden cardiovascularis guideline - ban szerepel (197), ugyanakkor fontos a passzív dohányzás szerepének kiemelése is (198). Az Egyesült Királyságban 1,1 millió nő vizsgálata során megállapították, hogy a 40 éves kor előtt abbahagyott dohányzás 90% - kal, a 30 éves kor előtti leszokás pedig 97% - kal csökkenti a dohányzással összefüggő mortalitást (199), így a dohányzás káros szerepét nem lehet eléggé hangsúlyozni. A dohányzásról való leszokásban bizonyítottan hatékonyak bizonyult alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegeknél az orvosi tanácsadás, a nikotinpótló módszerek alkalmazása és a Bupropion tartalmú gyógyszerek használata (200). Emellett a tanulmány

szerzői kiemelték, hogy a sikeres kezeléshez az is elengedhetetlen, hogy a segítő szakemberek értsék a szenvedélybetegségek működésének pszichológiai alapjait, mert csak így nyújtható személyre szabott kezelés a dohányzásról leszokni vágyóknak.

A végtagi tüneteknél fontos megemlíteni, hogy a dohányzás elhagyása vezet a leglátványosabb járástávolság (walking distance - WD) növekedéshez különösen akkor, ha ezt rendszeres testmozgással kombinálja a beteg és ha az atheroscleroticus laesio az arteria femoralisok szintje alatt található (197). Ugyanakkor a claudicalo betegeknek az amputáció valószínűsége fokozatosan növekszik a dohányzás folytatásával (201).

#### *1.6.1.2. Testtömeg csökkentés*

Az elhízás világszerte járványszerűen terjed mind a felnőttek, mind a gyermekek körében (202). A mortalitás becslésére kiváló eszköz a testtömegindex (BMI) meghatározása; egy 9 európai országban 360 000 résztvevőt magába foglaló vizsgálat során mind az általános, abdominális elhízás szignifikáns összefüggést mutatott a mortalitással, tovább hangsúlyozva a BMI az az ehhez hasonló objektív mérőszámok szerepét a rizikóbecslésben (203).

A súlycsökkentés szerepéről megoszlanak a vélemények. Több utánkövetéses vizsgálat arra a paradox következtetésre jutott, hogy a testsúly rövid idő alatt történő nagymértékű csökkentése elhízott és túlsúlyos egyéneknél rövidtávon emeli a mortalitás kockázatát, kiegészítve azzal, hogy több vizsgált CV betegség esetén a magasabb BMI (27,8 – 34) rövid távon jobb prognózissal társult, jelezve azt, hogy a szándékos, nem körültekintően kivitelezett súlycsökkentés nem feltétlenül jár előnyös hatásokkal cardiovascularis betegekben, sőt akár káros is lehet (204, 205).

Ennek a paradoxonnak a hátterében azt áll, hogy a rövid idő alatt történő fogyás ezen betegeknek nemcsak testzsír, de izomtömeg veszteséssel is jár, amely hosszútávon káros; míg a kiegyensúlyozott, jól megtervezett, hosszútávú, életmódváltással járó diéták során lehetőség van a testzsír százalék csökkentésére és optimalizálására a meglévő izomtömeg növelése mellett. Így nem meglepő, hogy azok a tanulmányok, melyek a mortalitás rizikójához a testzsír százalékot és a zsírmentes testtömeget használták fel (mint csak egyszerűen a BMI értéket vagy a teljes testtömeget), arra a megállapításra jutottak, hogy a mortalitás csökkentésének leghatékonyabb eszköze a test zsírtartalmának csökkentése, amelyhez nem társul a zsírmentes testtömeg vesztesége (205, 206).

Hosszútávon a legjobb hatása a mozgásterápiának és a kalóriamegszorítással társuló enyhe súlycsökkentésnek van, ezáltal 60% - kal csökken a diabetes mellitus kialakulásának rizikója is (207). Cardiovascularis betegekben a cardialis rehabilitáció és a mozgásterápia 37% - kal csökkenti a metabolikus szindróma prevalenciáját is (208). 1500 koronária betegségben szenvedő beteg 6 hónapos tudatos diétáját követően a koronária események incidenciája 4 éves utánkövetés során szignifikánsan csökkent (209). Hypertoniás betegekben a súlycsökkentés együtt jár az artériás vérnyomásértékek csökkenésével (210).

A fenti eredmények is hangsúlyozzák az elhízás és a testsúlycsökkentés szerepét a cardiovascularis betegségek patomechanizmusában. Noha több vizsgálat eredménye alapján létezik a fent említett obesitas paradoxon, amely szerint az elhízott és túlsúlyos cardiovascularis betegeknek jobb a rövidtávú prognózisa, mint a rövid idő alatt nagy súlycsökkentésen átesett társaiknak, a rendelkezésre álló adatok továbbra is a jól megtervezett és kivitelezett súlycsökkentés szerepét hangsúlyozzák a cardiovascularis betegségek kezelésében és prevenciójában (211).

#### *1.6.1.3. Lipid csökkentő kezelés*

Minden perifériás érbetegben célérték, hogy az LDL koleszterinszintjük (LDL-C) 1.8 mmol/L (70 mg/dL) alatti érték legyen vagy legalább 50% - kal csökkenjen, ha a kiindulási érték 1.8 és 3.5 mmol/l (70 és 135 mg/dL) közötti volt (197). Korábbi, alsóvégtagi perifériás artériás érbetegeket vizsgáló tanulmányok azt találták, hogy a statin kezelés csökkentette ezen betegek összhalálózását és a későbbi cardiovascularis események bekövetkeztét (212, 213). A Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) vizsgálatban a statinok használata 17% - kal csökkentette a nem kívánatos cardiovascularis események előfordulását alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség miatt kezelt betegekben (214). Még a betegség legelőrehaladottabb stádiumában is a statinok használata alacsonyabb 1 - éves halálózással és csökkent major cardiovascularis esemény előfordulással jár (215). Egy másik study, amely 1505 alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő beteget vizsgált, az evolocumab, egy monoklonális protein konvertáz inhibitor antitest addicionális cardiovascularis rizikó csökkentő szerepét emelte ki a statin monoterápiával szemben (7, 216).

#### *1.6.1.4. Thrombocyta aggregatio gátló kezelés*

A szekunder cardiovascularis események prevenciójának egyik alappillére a perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek esetén a vérlemezke aggregatio gátló kezelés, ellenjavallat hiányában minden perifériás érbetegnek (végtagi, carotis - és koszorúér - betegnek egyaránt) részesülnie kell benne (111). Alsóvégtagi perifériás verőérbetegség esetén a kezelés célja elsősorban a végtaghoz kapcsolódó és általános cardiovascularis események elkerülése. Többféle thrombocyta aggregatio ellenes kezelés áll rendelkezésünkre, de a specifikus indikációról továbbra sincs egyetértés (217). A kezelés jelenleg a tünetekkel rendelkező betegek esetében ajánlott, egyelőre még nem áll rendelkezésre olyan vizsgálat, amely az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség minden aspektusát (aszimptomatikus, claudicalo és kritikus végtagi ischaemiában szenvedő betegeket) egyaránt vizsgálná a thrombocyta gátló kezelés szempontjából (7). Hazánkban elsősorban az Aspirin (75-100 mg/die) és Clopidogrel (75 mg/die) használatos (1). Első lépésben monoterápia javasolt, a kettős terápia kedvezőbb hatására nincs megfelelő mennyiségű és erősségű adat (217).

#### *1.6.1.5. Vérnyomás csökkentő kezelés*

Régóta ismert, hogy a systoles vérnyomás csökkentése mérsékeli a cardiovascularis események bekövetkeztét (218). A jelenlegi ajánlás szerint a célvérnyomás érték  $<140/90$  Hgmm, diabetesben szenvedő betegek esetén alacsonyabb  $\leq 80$  Hgmm - es diastoles értéket határoztak meg (219). Egy tanulmány szerint azonban alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek esetén nem ajánlatos a systoles értéket 110-120 Hgmm alá csökkenteni, mert ez alatt az érték alatt ismét növekszik egy esetleges cardiovascularis esemény bekövetkeztének valószínűsége (220). Idősebb betegekben a vérnyomás csökkentése mindig fokozatos kell legyen, hogy elkerüljük az esetleges orthostaticus hypotensiot (221). Ugyancsak ajánlatos a napi sóbevitel megszorítása ( $< 5-6$  g/nap) (222). Alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek esetén diuretikumok, kalcium csatorna - blokkolók, angiotensin - konvertáló enzim inhibitorok (ACEI) és angiotensin receptor - blokkolók (ARB) egyaránt használatosak monoterápiában vagy kombinációban (7). Az ACEI-k és ARB-k szignifikánsan csökkentették PAD - ban szenvedő betegekben a cardiovascularis események bekövetkeztét a Heart Outcomes Prevention Trial (HOPE) és az Ongoing

Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) studykban (223, 224), továbbá az ACEI - k és ARB - k ajánlatosak KVI betegek szekunder prevenciójában, mert egy 3 éves utánkövetéses vizsgálat során szignifikánsan csökkentették a major, nem kívánt cardiovascularis események bekövetkeztét és a mortalitást, anélkül, hogy hatással lettek volna a végtagi tünetekre (225).

### **1.6.2. A végtagi tünetek és a claudicatio intermittens kezelése**

A következőkben felsorolandó stratégiák a végtagi tünetek enyhítését és a végtag megmentését célozzák.

#### *1.6.2.1. Mozgásterápia*

A mozgásterápia hatékonyan javítja a tüneteket, az életminőséget és emeli a maximális járástávolságot claudicatio intermittens - szel élő betegekben (7), ugyanakkor olcsó és kevés kockázattal jár, összehasonlítva az invazív beavatkozásokkal. A mozgás hosszútávú hatása még nem teljesen tisztázott, és nagyban függ a páciensek compliance - tól (7). Előnyös hatásuk bizonyított fizikai aktivitásra képes betegekben a placeboval vagy egyéb kezelési módokkal szemben (226). Rendszeres végzése nem jár jelentős kockázattal, így előzetes kardiológiai szűrésre sincs szükség, ami csak tovább hangsúlyozza széleskörű alkalmazhatóságát (227). Felügyelt mozgásterápia során a beteget járópadon járatják a dysbasiás fájdalom megjelenéséig. Pihenés és a fájdalom megszűnése után ismétlik a gyakorlatok 60 percen keresztül, heti 2 - 3 alkalommal. A kezelés általában 3-6 hónapig tart (1). Egy 1816, végtagi tünetekkel rendelkező beteget vizsgáló, 2 éves után követéses randomizált kontroll vizsgálat során a mozgásterápia szignifikánsan növelte a résztvevők maximális járástávolságát, és a fájdalommentes járástávolságot általában 82 - ről 109 méterre. Ugyancsak javult a betegek életminősége, de a boka – kar index értéke nem (226). A mozgásterápia cardiovascularis eseményeket csökkentő és életkilátásokat javító szerepe intenzív vizsgálat tárgya. Egy friss tanulmány szerint az enyhe intenzitású kontrollált mozgásterápia 50% - kal, a közepes és magas intenzitású pedig 58%, valamint 68% - kal csökkentheti a cardiovascularis események hatására bekövetkező mortalitást (228).

A felügyelt mozgásterápia hatásosabb, mint a beteg által egyedül végzett (26, 229), noha egy korábbi, 24 hetes utánkövetéses randomizált kontroll vizsgálat kedvezőbb eredményről számolt be Nordic walkingot végző betegek esetén összehasonlítva a járópadon, felügyelet mellett kezelt betegekkel szemben (230). Alternatív mozgásformák is hatásosnak bizonyultak (erősítő edzés, felső végtag ergometria, stb.) amikor a járópadon végzett terápia nem volt kivitelezhető (231). Természetesen a mozgásterápia kritikus végtagi ischaemia esetén nem alkalmazható, de revascularisatio után elkezdhető (232, 233).

Létezik ezen kívül speciális artériás értorna is, amely az alsóvégtagi izomzat segítségével javítja az artériás keringést (1).

#### *1.6.2.2. A végtagi tünetek gyógyszeres kezelése*

A korábban említett gyógyszerek közül több hypertensivumnak, a statinoknak, és a vérlemezke gátlóknak is van járástávolságot javító hatása (7). A prostanoidok közül a prostaglandin I<sub>2</sub> és E<sub>1</sub>-ről merült fel korábban, hogy pozitív hatásuk van a fájdalommentes járástávolságra (234). A prostaglandin analógok feltételezett hatásmechanizmusa az általuk okozott vasodilatation kívül még a simaizom – proliferatiót, a thrombocyta aggregatiót és a vérlemezke adhesiót csökkentő, a vörösvértestek flexibilitását növelő, a granulocyta aktivációt csökkentő, a fibrinolysist és a plasminogen aktivációt fokozó hatásán alapul (1).

Egyéb elterjedt hatóanyagok melyek növelik a járástávolságot claudicalo betegekben a cilostazol, a naftidrofuryl, a pentoxifyllin, a buflomedil, a carnitin és a propionyl – L – carnitin (7, 235). Hatásmechanizmusuk változatos, és pozitív hatásuk a járástávolságra is jelentősen különbözik (236). Ugyanakkor egy 1548 beteget bevonó, 12 studyt összehasonlító tanulmány szerint mind a mozgásterápia, mind az endovascularis és nyitott műtét szignifikánsan jobb eredménnyel járt a claudicatio intermittens, a járástávolság és az életminőség javításában, mint a farmakológiai kezelés (237).

#### *1.6.2.3. Lipid csökkentő kezelés*

Korábbi vizsgálatok azt találták, hogy a statinok használata szignifikánsan javította a claudicatio intermittens tüneteivel élő betegek prognózisát (212). Kritikus végtagi ischaemia esetén a statinok használata együtt járt a mortalitás, a major nem kívánt



cardiovascularis események csökkenésével és az amputáció mentes túlélés növekedésével (215). Továbbá, több kutatás szerint a statinok szignifikánsan képesek a fájdalommentes WD növelésére, ez a hatás még a vasodilatatorokét is felülmúlta a maximális WD növelése tekintetében (236). Ugyancsak egyesek azt találták, hogy a statinok limitálhatják a nem kívánt végtagi események bekövetkeztét alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegekben (214).

#### *1.6.2.4. Vérnyomás csökkentő kezelés*

Hypertóniában és alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek esetén a kalcium – csatorna blokkolókat és az ACEI vagy ARB hatóanyagokat kell előnyben részesítsük potenciális perifériás artéria dilatációt okozó hatásuk miatt (7). A kalcium – csatorna blokkolók közül a verapamil egy randomizált kettős vak placebo kontrollos vizsgálatban szignifikánsan emelte a fájdalommentes járástávolságot (238). A gyakran társuló egyéb társbetegségek, például szívelégtelenség miatt béta-blokkolók használata nem kontraindikált alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek esetében. Egy, korábban szívinfarktuson átesett, szimptomatikus alsóvégtagi perifériás artériás érbetegeket vizsgáló study szerint a béta-blokkolók használata szignifikánsan, 53% - kal csökkentette a vizsgálat 32 hónapja alatt a coronaria események rizikóját (239). A hatóanyagok közül szélesebb körben a nebivolol használják, alternatívaként metoprolol is adható (7). Egy 48 hetes, randomizált kettős - vak vizsgálatban mindkét hatóanyag szignifikánsan emelte a betegek maximális járástávolságát, ugyanakkor nebivolol mellett a fájdalommentes járástávolság is növekedett (240).

#### *1.6.2.5. Invazív kezelés*

A kórképben szenvedő betegek mindennapos tevékenységét súlyosan korlátozó, kifejezett claudicatio panaszok, vagy a legalább 3 hónapos mozgásterápiára nem megfelelően reagáló esetekben felmerül az endovasculáris revascularisatio vagy a sebészi megoldás lehetősége (1), de mindig mérlegelni kell a beavatkozással járó kockázatot és mortalitást.

Az endovasculáris terápia fejlődése lehetővé tette, hogy ma már a komplexebb laesiók kezelésére is biztonságosan és hatékonyan használható. Az elsődleges módszer a

ballonos tágítás, melynek effektivitását korlátozza a restenosis kockázata. Gyakrabban van szükség ismételt beavatkozásra a disztálisabb artériákon, a calcificált, hosszabb laesiokon, diabetes és krónikus veseelégtelenség esetén (7). Ezekben az esetekben stent is használható, mellyel javítható a restenosis, az esetleges residualis stenosis, és ugyancsak hatásos érfal dissectio esetén. Léteznek gyógyszer emittáló stentek is, melyekkel csökkenthető a neointimalis hyperplasia. Az első vizsgálatok szerint ezek a stentek 24 hónapos után követés során hatékonyabbak a laesiok kezelésére, mint a ballonos tágítás vagy a konvencionális stentek (7).

Sebészi revascularisatio lehetséges nyitott műtéti technikával vagy az endovascularis és nyitott beavatkozások kombinációjával is. Nyitott műtét esetén áthidaló vénás bypass beültetése merül fel. Ugyan a kórházi tartózkodás és az utókezelés hosszabb, de a beavatkozás hatása tartósabb, mint endovascularis beavatkozás esetén (7). A klinikai kép és a laesio karaktere mellett döntő tényező a műtéti típus megválasztásánál a rendelkezésre álló vénás bypass graft megléte (7). Az arteria iliaca magasságában endoprotesisek (poliészter vagy politetrafluoroetilén), az alatt pedig általában autológ vénák kerülnek felhasználásra. Emellett vannak kísérletek homograftok, és allograftok használatára is.

#### *1.6.2.6. A depresszió csökkentése és annak hatása a claudicatio intermittensre*

A gyarapodó bizonyítékok ellenére a depresszió kezelése még mindig nem része az ajánlásnak a perifériás artériás érbetegek kezelésében. Claudicalo, alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő pácienseknél a depresszió kezelésének szükségességét gyengének találták a GRADE ajánlás alapján, tekintettel a rendelkezésre álló vizsgálatok eredményének minőségére, az eredmények konzisztenciájára, precizitására és publikáltságára (32).

A mozgásterápia hatékonysága az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és a claudicatio intermittens esetén már bizonyított, és egy metaanalízis 26 egyéb, krónikus betegségben, köztük a depresszió kezelésében is hatékonynak találta (241). Ezt olyan korábbi keresztmetszeti vizsgálatok is alátámasztják, ahol a fizikális aktivitás és a depresszív tünetek előfordulása és súlyossága között fordított összefüggést találtak (242, 243), míg egy prospektív, epidemiológia vizsgálat szerint az edzettség megelőzi a depresszió kialakulását, és a cardiovascularis mortalitást is csökkenti (244).

A depresszió kezelésére enyhébb esetben különböző pszichoterápiák állnak rendelkezésre, melyek közül a kognitív viselkedésterápiának kiemelt a szerepe. Több tanulmány szerint is hatékony mind a depresszió, mind a szorongás tüneteinek kezelésében (245). Ugyanakkor a kezelés megkezdésekor fennálló fájdalom jelentősen rontja a kognitív viselkedésterápia hatékonyságát és az adherenciát (246). Perifériás érbetegknél már korábban hatékonynak bizonyult a kognitív viselkedésterápia: a depresszív tünetek száma jelentős javulást mutatott a kiindulási értékhez képest és a betegek utánkövetése során nem számoltak be relapszusról (247). Súlyos depresszió előfordulása esetén elkerülhetetlen a gyógyszeres kezelés, mely antidepresszánsok, elsősorban a noradrenerg és szerotonerg rendszerekre hatva fejtik ki a hatásukat. Egy korábbi tanulmányból kiderült, hogy a súlyos depresszióban és alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben egyaránt szenvedő páciensekben az antidepresszáns kezelés jelentősen csökkenti az amputáció kockázatát, ami ebben az esetben közelít a depresszióban nem szenvedő érbetegek kockázati értékéhez (134).

### *1.7. A szakirodalmi háttér összefoglalása*

A fejlett társadalmakban a cardiovascularis mortalitás még mindig a vezető halálokok között van. A perifériás érbetegség a szervezet egészét érintő kórfolyamat, a generalizált atherosclerosis egyik megnyilvánulási formája. Az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség általában hosszan kifejlődő és kevésbé látványos tünete miatt sokáig felfedezetlen marad, ugyanakkor a korai felismerés, az időben megkezdett megfelelő kezeléssel szignifikánsan csökkenthető a cardiovascularis rizikó és a mortalitás. Patofiziológiai alapja a lument szűkítő arterioscleroticus plaque vagy thrombus, melynek következtében az artériától disztálisan a szöveti oxigénellátás csökken, és az emiatt ischaemia alakul ki következetes fájdalommal, ami az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség legjellemzőbb tünete. Kétféle fájdalom szindróma különíthető el: enyhébb esetben claudicatio intermittens, súlyosabb esetben ischaemiás nyugalmi fájdalom is jelentkezik.

Egy több, mint 170 tanulmányt vizsgáló metaanalízis szerint 2000 és 2010 között a populáció öregedésével az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség incidenciája negyedével nőtt, elérve a 200 milliót, 2015 - re pedig a 236 milliót. Egy másik

metaanalízis alapján, amely 34 tanulmányt vizsgált összesen 112 027 beteg részvételével megállapította, hogy a prevalencia növekedés magasabb jövedelmű országokban 13% - os, alacsonyabb jövedelmű országokban pedig 29% - os emelkedést jelentett. A legtöbb perifériás érbeteg a Nyugati – Csendes - Óceáni régióban él, a legkevesebb pedig a Keleti - Mediterrán Régióban. A LEAD prevalenciája az Európai Régióban a legmagasabb (7.99%) és az Afrikai Régióban a legalacsonyabb (4.06%). Ez elsősorban az életkorral magyarázható, az Európai Régióban gyakoribb a magasabb életkort elérő egyének száma, mint az Afrikai Régióban.

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség rizikó faktorai megegyeznek a többi atheroscleroticus betegség rizikó faktoraival, azonban ezek hatásai a LEAD lokalizációjától függően különböző jelentőséggel bírnak. A legfontosabbak a dohányzás, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia, a hypertonia, és az életkor. A magyar lakosság körében a magasvérnyomás - betegség a leggyakoribb rizikófaktorok közé tartozik.

Pszichés tényezők ugyancsak befolyásolhatják az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség tüneteinek a felismerését, az ezekkel való együttélést és a kezelését is. A depresszió a leggyakrabban vizsgált pszichés faktor az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek körében. Korábbi vizsgálatok szerint a depresszió prevalenciája LEAD - ben szenvedő betegek körében hasonló, mint az egyéb cardiovascularis betegségben szenvedő betegek körében. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyossága is befolyásolhatja a depresszió - LEAD kapcsolatot, és ezt az összefüggést személyiségjegyek is modifikálhatják. A korábbi, rendelkezésre álló vizsgálatok a LEAD - ben szenvedő betegek körében mind egyéni, izolált személyiségjegyekre vagy specifikus személyiségtípusokra összpontosítottak, mint a D típusú személyiség, az A típusú személyiség vagy a hosztilis személyiség. Ismert, hogy a Big Five személyiségjegyek, például az alacsonyabb nyitottság és az alacsonyabb extravertió kedvezőtlenebb cardiovascularis kimenetellel társulnak és a neuroticizmus kifejezett összefüggést mutat a koszorúér-betegség magasabb kockázatával, azonban ezeket a személyiségjegyeket az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kontextusában még sosem vizsgálták.

Ami a fájdalmat illeti, krónikus betegségben szenvedő páciensek esetén a fájdalomküszöb és a fájdalom toleranciája is csökkent a kontrollcsoportokhoz képest, illetve az ártalmas ingerek által kiváltott érzeteket is erősebbre értékeli. Krónikus

betegségben szenvedők az egészséges csoportokhoz képest alapvetően hajlamosabbak arra, hogy a figyelmüket a fenyegető vagy sérüléssel kapcsolatos ingerek felé fordítsák, mind az inger elsődleges betájolása, mind a figyelem fenntartása szempontjából. Krónikus fájdalom esetén az ismétlődő fenyegetettség és katasztrófizálás félelemmé alakul, amely elkerüléshez, a testi érzetekhez és fájdalmas stimulusokhoz kapcsolt hipervigilanciához, visszahúzódó életmódhoz, majd ebből adódóan depresszióhoz, inaktivitáshoz és végül fogyatékosághoz vezethet. A fájdalomvigilanciát több krónikus fájdalom szindróma esetén vizsgálták, elsősorban hátfájdalom és fibromyalgia esetében, de alsóvégtagi perifériás érbetegek krónikus fájdalmát, e betegek fájdalomvigilanciáját nem vizsgálták.

A szakirodalom áttekintése rávilágított arra, hogy ugyan az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség depresszióval és egyéb pszichés faktorokkal való kapcsolata hosszú ideje tanulmányozott, de a személyiségvonásokkal való együttes vizsgálata e betegcsoportban hiányos. Hasonlóképpen a krónikus fájdalom és hipervigilancia kapcsolata is intenzív kutatás tárgya, de az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség témakörében ezzel foglalkozó tanulmány még nem született. Ez indokolta a kutatásunk megkezdését, a hipotéziseink felállítását és a klinikai vizsgálataink elvégzését.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK, HIPOTÉZISEK

### 2.1. Célkitűzések

#### 2.1.1. I. klinikai vizsgálat: *A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében*

A vizsgálat elsődleges célja a claudicatio intermittens tüneteit mutató, alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegek körében a depresszív tünetek előfordulásának vizsgálata, valamint többváltozós modellben a depressziós tünetek claudicatio intermittensst előrejelző szerepének vizsgálata. E vizsgálat célkitűzései:

1. Az enyhe, közepes, vagy súlyos mértékű depresszió prevalenciájának vizsgálata claudicalo érbetegekben és az ettől mentes kontrollcsoportban.
2. Az életkor, a hagyományos rizikófaktorok és a claudicatio összefüggéseinek vizsgálata.
3. A depressziós tünetek claudicatio intermittensst előrejelző szerepének vizsgálata.

#### 2.1.2. II. klinikai vizsgálat: *A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata*

A szakirodalmi adatok alapján a depresszió és a személyiségjegyek egyidejű vizsgálatát célzó, alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegeket vizsgáló tanulmányok egyike sem vette figyelembe a személyiségjegyek megfelelően széles skáláját. Az is elmondható, hogy a korábbi vizsgálatok egyike sem használta az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség változatos klinikai megjelenését. Ezért a jelen kutatás egyik célja a Big Five személyiségjegyek, a depressziós tünetek és a LEAD kapcsolatának vizsgálata volt, a szív- és érrendszeri betegségek jól ismert kockázati tényezőire kontrollálva. A vizsgálat során az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség három különböző megjelenési formáját figyelembe véve, igyekeztünk egy árnyaltabb

képet nyújtani a pszichológiai változók és a betegség progressziójának kapcsolatáról. E vizsgálat célkitűzései:

1. A depressziós tünetek gyakoriságának vizsgálata a különböző alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség alcsoportokban.
2. A Big Five személyiségvonások és a hagyományos rizikófaktorok gyakoriságának vizsgálata a különböző LEAD alcsoportokban
3. A depressziós tünetek és a Big Five személyiségvonások prediktív szerepe a LEAD csoportok meghatározásában, a hagyományos kockázati tényezőktől függetlenül.

### **2.1.3. III. klinikai vizsgálat:** *A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata*

A fájdalomnak és a hozzá kapcsolódó viselkedésnek kulcsszerepe van a claudicatio intermittens és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kezelésében és prognózisában. A terápia tervezésekor ezért tudnunk kell, hogy melyek azok a tényezők, amelyek befolyásolják a fájdalom érzékelését és feldolgozását ebben a betegcsoportban. A fájdalomvigilanciát más, krónikus fájdalomban szenvedő betegcsoportokban már tanulmányozták, azonban nincs olyan tanulmány, amely kutatta volna a fájdalomvigilancia szerepét a claudicatio intermittensben szenvedő alsóvégtagi perifériás érbetegekben. Vizsgálatunk célja a fájdalomvigilancia és a claudicatio intermittens kapcsolatának megértése, figyelembe véve a depressziós tünetek, a szorongás, a stresszes életesemények és a hagyományos rizikófaktorok módosító hatását is. E vizsgálat célkitűzései:

1. A fájdalomvigilancia, és a hagyományos rizikófaktorok gyakoriságának vizsgálata a claudicalo érbetegek, valamint a kontrollcsoport körében.
2. A depressziós tünetek, a szorongás, és a stresszes életesemények gyakorisága a claudicalo érbetegek és az ettől mentes kontrollcsoportban.

3. A fájdalomvigilanciát meghatározó tényezők a claudicalo és a nem claudicalo egyénekben.

## 2.2. Hipotézisek

### 2.2.1. I. klinikai vizsgálat: *A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében*

1. Az idősebbek körében szignifikánsan gyakrabban fordul elő a claudicatio.
2. Az atherosclerosis hagyományos rizikófaktorai (magasvérnyomás, magas vérzsír szint, diabétesz) szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő a claudicalo betegek körében.
3. Az egészségkárosító magatartás (dohányzás, káros alkoholfogyasztás, magas BMI) szignifikánsan gyakrabban fordul elő a claudicalo betegek körében
4. Feltételeztük, hogy a claudicatio intermittens - szel élő betegek körében magasabb a depressziós tünetek előfordulása, a claudicatiótól mentes csoporttal szemben.
5. A depressziós tünetek a hagyományos rizikófaktoroktól függetlenül is szignifikáns összefüggést mutatnak a claudicatioval.

### 2.2.2. II. klinikai vizsgálat: *A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata*

1. Az idősebbek körében az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyosabb, tünetekkel rendelkező formája fordul elő.
2. Az atherosclerosis hagyományos rizikófaktorai (magasvérnyomás, diabétesz) szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő a Biztosan PAD pozitív és a Nem összenyomható artériájú alcsoportokban.



3. Az egészségkárosító magatartás (dohányzás, kóros alkoholfogyasztás, magas BMI) szignifikánsan gyakrabban fordul elő a Biztosan PAD pozitív al csoportban.
4. A Big Five személyiségvonások közül a neuroticizmus mutat szignifikáns összefüggést a LEAD státusszal.
5. Feltételeztük, hogy a Biztosan PAD pozitív és az ABI negatív, de tünetes al csoportokban magasabb a depressziós tünetek előfordulása, a tünetekkel nem rendelkezőkkel szemben.
6. A depresszió a hagyományos rizikófaktoroktól függetlenül is szignifikáns prediktora lesz a LEAD státusznak.

**2.2.3. III. klinikai vizsgálat:** *A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata*

1. A claudicalo betegek körében magasabb fájdalomvigilanciával találkozhatunk, mint a tüneteket nem mutató csoportban.
2. Feltételeztük, hogy a claudicatio intermittens - szel élő betegek körében magasabb a szorongásos tünetek előfordulása, a tünetekkel nem rendelkezőkkel szemben.
3. Hipotézisünk szerint a claudicatio intermittens - szel élő betegek körében magasabb a stresszes életesemények előfordulása, a tünetekkel nem rendelkezőkkel szemben.
4. A fájdalomvigilanciát ugyanazok a tényezők határozzák meg, függetlenül a claudicatio meglététől vagy hiányától.

### 3. MÓDSZEREK

*3.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében*

#### 3.1.1. Minta

A jelenlegi vizsgálati protokollt a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB 285/2015) hagyta jóvá, és a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően hajtottuk végre.

Az vizsgálat adatgyűjtési fázisa 2015. novembere és 2018. februárja között zajlott. Budapesten, nagyvárosokban és falvakban véletlenszerűen választottunk ki háziiorvosi körzeteket, ahol a szűrést el kívántuk végezni. Mindösszesen 33 háziiorvosi praxis vett részt a vizsgálatban. A szűrést a vizsgálatot megelőző hónapban hirdettük meg a kiválasztott rendelőkben. A célcsoportot 50 év feletti férfiak és nők képezték. A mintába bekerült minden, legalább egy major rizikófaktorral rendelkező 50 - 65 év közötti férfi és nő, minden olyan 50 feletti személy, akinek a saját vagy a családi anamnézisében cardiovascularis esemény szerepelt, továbbá minden 65 feletti személy. Minden résztvevőt szóban és írásban is felvilágosítást kapott a vizsgálatról, és írásbeli beleegyezésüket is adták (248).

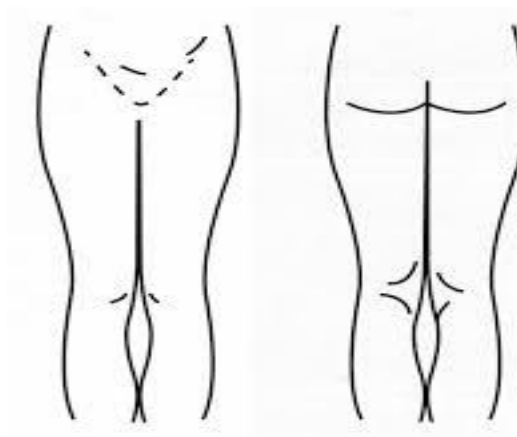
Összesen 816 páciens került szűrésre. Közülük 300 - an töltötték ki a pszichológiai kérdőívcsomagot.

#### 3.1.2. Szűrővizsgálat és pszichológiai mérőeszközök

*Edinburgh Claudication Questionnaire (ECQ):* Első lépésként minden résztvevő kitöltötte az Edinburgh Klaudikáció Kérdőívet (Edinburgh Claudication Questionnaire, ECQ), ami a claudicatio intermittens szűrésének és diagnosztizálásának standardizált eszköze (249) (1. ábra), specificitása 93.1%, szenzitivitása 99.3%. A kérdőív 6 tételből áll, a kérdésekre igennel vagy nemmel kell válaszolni és a fájdalom helyét megnevezni. A claudicalo egyén a vádlijában jelez fájdalmat, vagy ennek hiánya esetén a comb vagy fartájón. Nem számít claudicalonak az beteg, aki a fájdalmat a térd, lábfej, lábszár vagy

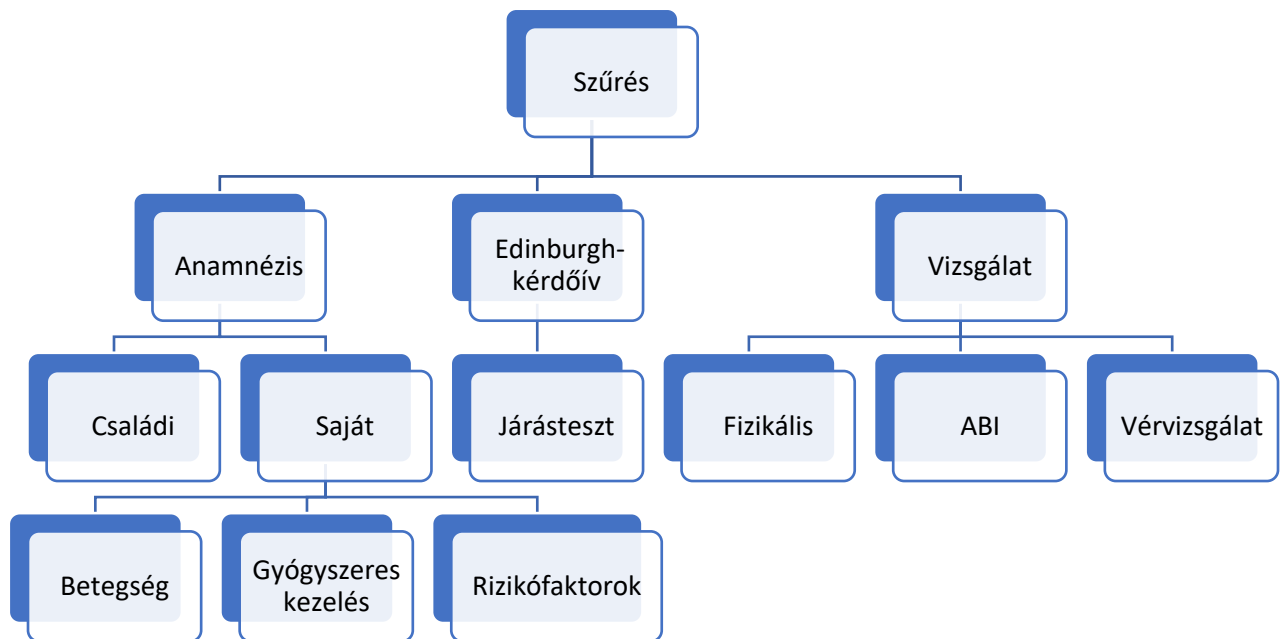
az ízületek területén jelzi, illetve, ha a fájdalom kisugárzó jellegű és nem társul hozzá vádli fájdalom (1. ábra).

<b>Edinburgh - kérdőív</b>		
<i>1. Jelentkezik-e járás közben valamelyik láb területén fájdalom vagy kellemetlen érzés?</i>		
Igen	Nem	Nem vagyok képes járni
Ha a válasza igen, kérjük válaszoljon az alábbi kérdésekre is! Egyébként nem szükséges tovább folytatnia.		
<i>2. Jelentkezik-e a fájdalom, ha áll vagy ül?</i>		
Igen	Nem	
<i>3. Jelentkezik-e a fájdalom, ha siet vagy ha emelkedőn megy fel?</i>		
Igen	Nem	
<i>4. Jelentkezik-e a fájdalom vízszintes úton, ha nem siet?</i>		
Igen	Nem	
<i>5. Mi történik a fájdalommal, ha megáll?</i>		
Általában 10 percnél tovább is fennáll a panasz		
Általában 10 percnél rövidebb idő alatt megszűnik a panasz		
<i>6. Hol észleli a fájdalmat vagy a kellemetlen érzést?</i>		
Jelölje be azt/azokat "x" jellel az ábrákon (elülső/hátsó nézet deréktól lefelé)		



1. ábra: Az Edinburgh - kérdőív

Ezt követően kikérdezésre került a saját és családi anamnézis, különös tekintettel az előforduló cardiovascularis eseményekre és major rizikófaktorokra, továbbá az aktuálisan szedett gyógyszerekre (22) (2. ábra).

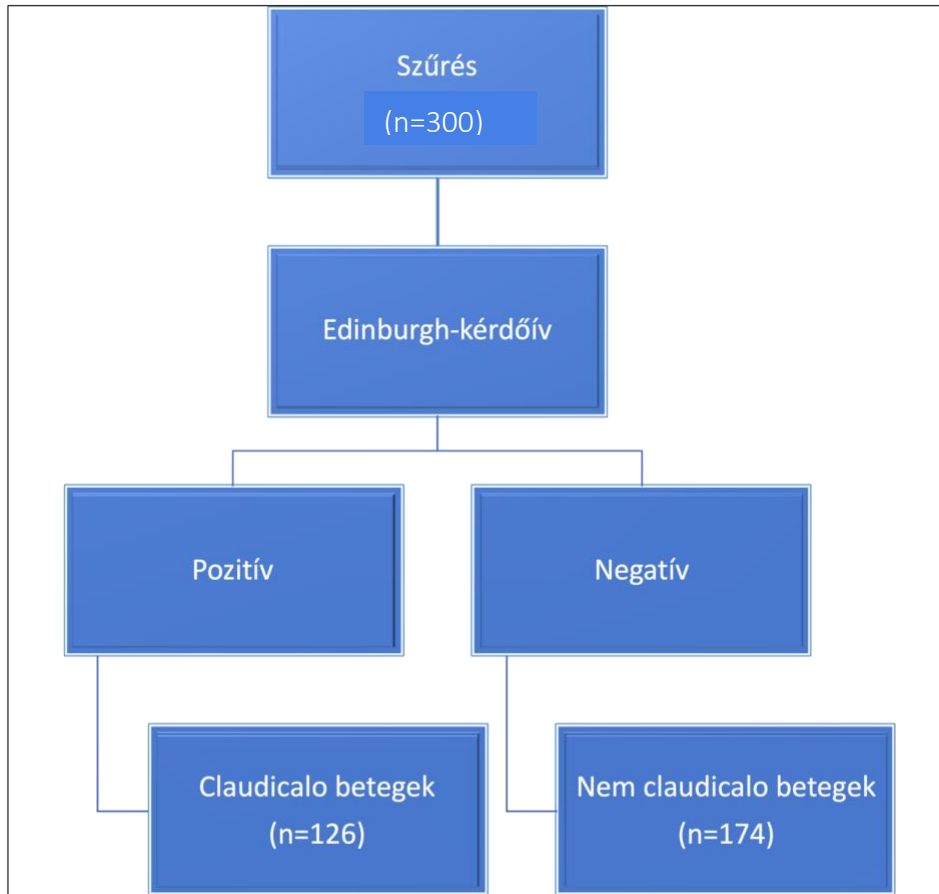


2. ábra: A cardiovascularis szűrés módszertana és elemei

A következő lépésként megtörtént az alapvető testmérések felvétele (magasság, testtömeg, csípőkörfogat), amiből BMI értékeket kalkuláltunk.

*Beck Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory):* A depressziós tünetek mérésére a rövidített Beck Depresszió Kérdőív (BDI – R) magyar változatát használtuk (250). Ez a kérdőív az eredeti 21 - tételes kérdőív kilenc tételét tartalmazza, és nagymértékben korrelál vele ( $r=0,92$ ,  $p<0,001$ ). Ez a leggyakrabban használt kérdőív a depressziós tünetegyüttes súlyosságának megállapítására és a hangulati állapot követésére. Diagnosztikus céllal nem használható, önmagában depressziós epizód diagnosztizálására nem alkalmas. A válaszadás négyfokozatú Likert-skálán történik: 0 (nem jellemző) – 3 (teljesen jellemző). Normál hangulati állapotot jelez az 5 pont alatti összpontszám, 5-8 pont: enyhe depressziós-, 9-11 pont: közepes mértékű, 11 pont feletti pontszám súlyos depressziós hangulati állapotot mutat. A kérdőív belső konzisztenciája kiválóan bizonyult a jelenlegi mintán (Cronbach  $\alpha = .86$ ). A nemzetközi összehasonlíthatóság érdekében, a kapott pontszámot 2.33 - mal megszorozva, az eredeti, 21 tételes kérdőívvel ekvivalens pontszámot kaptunk, így a legalább enyhe depressziót jelző küszöb érték megegyezett a nemzetközi irodalomban használttal ( $\geq 10$ ).

*Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption Questions (AUDIT-C):* Az AUDIT tesztet nemzetközi összefogásban fejlesztették ki az Egészségügyi Világszervezet (WHO) támogatásával, melynek célja az volt, hogy az alkoholproblémákkal küzdő személyek szűrése és problémáinak felismerése már a kezdeti szakaszban lehetséges legyen. A kutatók olyan tételket is igyekeztek összeállítani, amelyek segítenek különbséget tenni az alkoholfogyasztással összefüggő testi és pszichológiai problémák megjelenésével veszélyeztetett személyek (hazardous drinkers) és azok között, akiknél ilyen jellegű problémák már megjelentek és már súlyos károsodást okoztak (harmful drinkers) (251). Rövidített változata az AUDIT-C, mely az eredeti kérdőív első három, az egy évre visszamenő kockázatos alkoholfogyasztással kapcsolatos tételét tartalmazza. Ez a rövidített változat is könnyen felvehető, a kulturális kontextustól nagyrészt független, a problémaivók kiszűrésére alkalmas mérőeszköz. Nagy előnye, hogy rövidege mind házi orvosi, mind klinikai környezetben jól és megbízhatóan használható. A tételek pontozása 0-tól 4-ig terjed, így az elérhető maximális pontszám 12, a minimális 0 pont nem jelent alkoholfogyasztást. Férfiaknál 4 vagy magasabb pontszám, nőknél 3 vagy magasabb pontszám már pozitívnak értékelendő (252, 253). A kérdőív belső konzisztenciája kiválóan bizonyult a jelen mintán (Cronbach  $\alpha = .84$ ).



3. ábra Az I. és a III. klinikai vizsgálat mintájának felosztása

### 3.1.3. Statisztikai elemzések

A claudicatio intermittens és a folyamatos változók kapcsolatának vizsgálatára független mintás t - próbát használtunk (a hatásnagyságot Cohen - d értékkel mértük). A függő változók és a kategorikus független változók közötti kapcsolat vizsgálatokor chí - négyzet próbát használtunk (itt a hatásnagyságot a Cramér - féle V együttható mutatja). A claudicatio intermittens prediktorainak meghatározása érdekében többváltozós elemzéseket is végeztünk, bináris logisztikus regressziót. Minden számítást a Statistical Package for the Social Sciences, Version 27 (IBM SPSS, 2021) programmal végeztünk.

### *3.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata*

#### **3.2.1. Minta**

A vizsgálat mintája azonos az I. klinikai vizsgálatéval.

#### **3.2.2. Szűrővizsgálat és pszichológiai mérőeszközök**

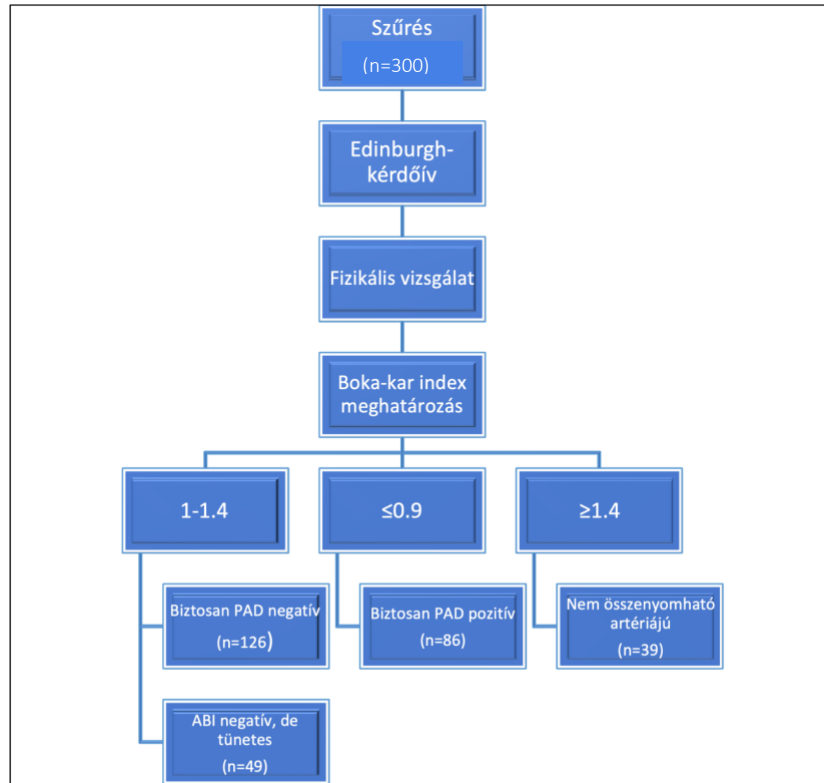
A szűrés menete az I. vizsgálatnál került részletezésre. Az itt következő rész a jelen vizsgálathoz végzett kiegészítés.

Az anamnesztikus adatok és az Edinburgh Kérdőív kitöltését követően 5 perces nyugalmi időszak után mindkét felső végtagon vérnyomást mértünk és rögzítettük a pulzus státuszt (vérnyomásmérő: Bosch Konstante), majd a jelenleg érvényben lévő guideline - oknak megfelelően folyamatos hullámú Doppler - készülékkel (8 MHz; MultiDOPPY) mind a négy végtagon megmértük a systolés vérnyomást, ebből pedig meghatároztuk a boka – kar indexet értéket (7, 254).

Tekintettel arra, hogy az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség korai stádiumában lévő betegeknek vagy nincs claudicatio panaszuk, vagy alul értékelik azokat és enyhébb tünetekről számolnak be, a diagnózis és a megfelelő kezelés késik (9). Emiatt egy összetettebb alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség beosztás mellett döntöttünk, mint a LEAD egyszerű jelenléte vagy hiánya. Ez összhangban van a nemzetközi guideline ajánlásával (7).

A nyugalmi boka – kar index értékek és tünetek alapján négy betegcsoportot hoztunk létre. Azok, akiknek a nyugalmi ABI értéke a normál tartományban volt és nem merült fel sclerosis, ők képezték a „biztosan PAD negatív” csoportot. Azok, akiknek a nyugalmi ABI értéke nem mutatott eltérést, de az ECQ alapján claudicatio panaszokat jeleztek (pl.: fájdalom hegymenetben vagy lépcsőre mászáskor) az „ABI negatív, de tünetes” csoportba kerültek. A „biztosan PAD pozitív” csoportot azok kerültek, akik nyugalmi ABI értéke kóros volt és megállapíthatóan atherosclerostól szenvedtek, ennek megfelelő tünetekkel vagy tünetmentesen, véráramlást csökkentő stenosisal vagy

occlusioval. Azok a betegek, akiknek az erei bizonyos okokból megkeményedtek (mint például media sclerosis) az erek nem voltak komprimálhatóak. Emiatt náluk tévesen magas vérnyomásértékeket mértünk és az ABI értékük is 1.4 felett volt. Ezek a betegek a „nem összenyomható artériájú” csoportba kerültek (7) (4. ábra).



4. ábra: A II. klinikai vizsgálat mintájának felosztása

*Beck Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory):* A depressziós tüneteket a rövidített Beck Depresszió Kérdőív (BDI-R) magyar változatával mértük (250). A kérdőív leírása az I. klinikai vizsgálat „Mérőeszközök” részében található.

*Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption Questions (AUDIT-C):* Az AUDIT tesztet nemzetközi összefogásban fejlesztették ki az Egészségügyi Világszervezet (WHO) támogatásával, melynek célja az volt, hogy az alkoholproblémákkal küzdő személyek szűrése és problémáinak felismerése már a kezdeti szakaszban lehetséges legyen. A kérdőív leírása az I. klinikai vizsgálat „Mérőeszközök” részében található.

*Big Five Inventory (BFI-44):* A személyiségvonások 5 faktoros modellje a személyiségpszichológia egyik legfontosabb modellje. Az elmélet lényege, hogy a



személyiségjellemzők faktoranalízis után 5 faktorcsoportba sorolhatók. Ezek a tulajdonság - együttesek alapvetően diszpozícióként, vagyis személyiségvonásként értelmezhetőek (255). A kérdőívet több nyelven is validálták, többek között magyarul is (173). A magyar változat pszichometriai jellemzői (reliabilitás és validitás) jónak bizonyultak, és nagyfokú hasonlóságot mutattak a többi nemzetközi vizsgálat eredményével. Az 5 dimenzió az extravertió (extraversion), barátságosság (agreeableness), lelkiismeretesség (conscientiousness), érzelmi stabilitás (neuroticism) és nyitottság (openness). A 44 állítást tartalmazó teszten a pácienseknek egy 5 fokú Likert - skálán kell eldönteni, hogy az adott jellemző mennyire igaz rájuk (1 - határozottan nem értek egyet, 5 - határozottan egyetértek). A dimenziók belső konzisztenciája elfogadhatónak, jónak és kiválónak bizonyult a jelen mintán (Cronbach  $\alpha$  - k .89, .75, .71, .84, és .90 az említettek szerint).

### 3.2.3. Statisztikai elemzések

A Kolmogorov – Smirnov - teszt azt mutatta, hogy a folytonos változók eloszlása szignifikánsan különbözött a normál eloszlástól. Ezért az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusz és az ezen változók közötti kapcsolat vizsgálatokor a nemparametrikus Kruskal - Wallis próbát alkalmaztuk (az eta négyzetet használtuk a hatásnagyság kifejezésére a Tomczak & Tomczak (256) által javasolt képlet alapján). A függő változó és a kategorikus független változók közötti összefüggés vizsgálatokor a chí - négyzet próbát alkalmaztuk (a Cramér - féle V a hatásnagyságot fejezte ki).

Multinomiális logisztikus regressziót használtunk annak vizsgálatára, hogy a szakirodalom szerint fontos rizikófaktorok, mint független változók, milyen szerepet játszanak mintánkban a perifériás artériás érbetegségben nem érintettek (biztosan PAD negatív csoport) és az érintettek (ABI negatív, de tünetes, nem összenyomható artériájú és biztosan PAD pozitív csoportok) megkülönböztetésében. A fenti elemzéseket a Statistical Package for the Social Sciences, Version 25 (IBM SPSS, 2017) programmal végeztük. A másodfajú hiba valószínűségének megállapításához post hoc analízist végeztünk a G\*Power 3.1.9.2 szoftver segítségével. A statisztikai erőt (achieved power) a többváltozós elemzések típusának (z teszt a logisztikus regresszióhoz), az alfa - szintnek (0,05), a minta méretének (N = 165–212, az összehasonlított almintáktól függően), a

hatásnagyságnak (esélyhányados (OR) az adott független változóra) figyelembevételével állapítottuk meg.

*3.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata*

### **3.3.1. Minta**

A vizsgálat mintája azonos az I. vizsgálatéval.

### **3.3.2. Szűrővizsgálat és pszichológiai mérőeszközök**

A szűrés menete megegyezik az I. klinikai vizsgálatnál leírtakkal.

*Beck Depresszió Kérdőív (BDI-R):* A depressziós tüneteket a rövidített Beck Depresszió Kérdőív magyar változatával mértük (250). A kérdőív leírása az I. klinikai vizsgálat „Mérőeszközök” részében található.

*Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption Questions (AUDIT-C):* Az AUDIT tesztet nemzetközi összefogásban fejlesztették ki az Egészségügyi Világszervezet (WHO) támogatásával, melynek célja az volt, hogy az alkoholproblémákkal küzdő személyek szűrése és problémáinak felismerése már a kezdeti szakaszban lehetséges legyen. A kérdőív leírása az I. klinikai vizsgálat „Mérőeszközök” részében található.

*Fájdalomvigilancia Kérdőív (Pain Vigilance and Awareness Questionnaire):* A fájdalomvigilancia és tudatosság kérdőív (PVAQ) a fájdalomtudatosság mérésére kifejlesztett, széles körben használható teszt (257, 258) mind klinikai, mind nem klinikai környezetben. 16 kérdésből áll, és az alanyoknak az elmúlt 2 hétben tapasztalt viselkedésükről, és a tapasztalt viselkedési forma gyakoriságáról kell nyilatkozniuk egy 6 pontos skálán (0: soha, 5: mindig) (259). A kérdőív a katasztrófizálás három dimenzióját méri: a ruminációt (Ha fájdalmat érzek, akkor csak arra tudok figyelni), a felnagyítást (Hajlamos vagyok arra, hogy minden gondolatomat a fájdalom töltsse ki) és a tehetetlenséget (Úgy tűnik, jobban tudatosul bennem a fájdalom, mint másokban). Több nyelvű validálások alapján inkább a kétfaktoros modell elterjedt, ezek alapján a kérdések

két csoportba oszthatók: figyelem a fájdalomra és figyelem a fájdalom változására (260). A magasabb pontszám magasabb fájdalomvigilanciára utal. A kérdőív belső konzisztenciája kiváló volt (Cronbach  $\alpha = .94$ ).

*Rövidített Egészségssorongás Kérdőív (Short Health Anxiety Inventory):* A Rövidített Egészségssorongás Kérdőív (SHAI) (261) 18 tételes skála, amely az egészségssorongást a fizikai egészségi állapottól függetlenül méri. A tételeket nem Likert - skálán kell értékelni, hanem minden esetben négy különböző lehetőség közül kell választani. A tételek az egészségi állapottal kapcsolatos aggodalmakra, a testi történésekre irányuló figyelemre, valamint egy potenciális betegség következményeire kérdeznek rá (262). A magasabb összpontszám magasabb egészséggel kapcsolatos ssorongást jelent. A SHAI jó megbízhatóságot, validitást és szenzitivitást mutatott (262, 263). A kérdőív belső konzisztenciája kiváló volt (Cronbach  $\alpha = .95$ ).

*Brief Stress and Coping Inventory (BSCI):* A Holmes–Rahe-féle eredeti Életesemény Skálában (SRRS) szereplő 43 tételből (264) 30 tételt meghagyva és további 44 speciális életeseménnyel kiegészítve, összesen 74 tételt tartalmazva jelent meg a Recent Life Changes Questionnaire (RLCQ) (265), majd a későbbiekben 56 tételre szűkített – a Rahe - féle Rövidített Stressz és Megküzdés Kérdőívben szereplő – Életesemény Lista (266), amelyet Rózsa és munkatársai lefordítottak, a hazai populációra adaptáltak és tovább rövidítettek (267). A Hungarostudy 2002 - be végül 27 tétel került be (267). A skála arra kérdez rá, hogy a felsorolt 27 stresszes életesemény és krízis közül melyik történt meg a személlyel az elmúlt 5 évben, továbbá pontozni kell egy tízfokú skálán, hogy az adott életesemény mennyire volt megterhelő (1=nagyon negatív, 5=semleges, 10=nagyon pozitív) (264-267).

### 3.3.3. Statisztikai elemzések

A két csoport (a claudicalo tünetekkel rendelkező és a claudicalo tünetekkel nem rendelkező, kontrollcsoport) összehasonlítására folyamatos változók esetében (életkor, kóros alkoholfogyasztás, testtömegindex, fájdalomvigilancia, depressziós tünetek, ssorongás, stresszes életesemények) független mintás t - próbát alkalmaztunk (a hatásnagságot a Cohen - d értékkel mértük).

A kategoriális változók esetében (nem, dohányzás, magas vérnyomás, diabetes, hypercholesterinaemia, depresszió kategóriák) a függetlenség tesztelésére chí - négyzet próbát használtunk, a hatásnagyságot a Cramér - féle V együttható mutatja.

Annak tesztelésére, hogy a fájdalomvigilanciát mely tényezők határozzák meg a claudicalo és a nem claudicalo csoportban, kovariancia analízist végeztünk (ANCOVA), mindkét csoportban. A modellbe épített változók: nem, életkor, életmódtényezők (dohányzás, kóros alkoholfogyasztás, testtömegindex), a claudicatio szempontjából hagyományos rizikótényezők (magas vérnyomás, diabetes, hypercholesterinaemia), valamint olyan pszichológiai tényezők, amelyek összefüggésbe hozhatóak a fájdalomvigilanciával, de ebben a betegcsoportban még nem vizsgálták a fájdalommal való összefüggéseit (depressziós tünetek, szorongás, stresszes életesemények). A hatásnagyság meghatározására a parciális éta négyzetet használtuk. A modell megbízhatóságát a két csoportban az R squared mutatja.

## 4. EREDMÉNYEK

4.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében

### 4.1.1. A minta jellemzői IC státusz szerint vizsgálva

6. táblázat: A minta jellemzői IC státusz szerint vizsgálva

	<b>Páciensek IC-vel</b> (n = 126)	<b>Páciensek IC nélkül</b> (n = 174)	A csoportok összehasonlítása
Nem			$\chi^2 = 3.553, p = .059, V=.109$
Nő	69 (54.8)	114 (65.5)	
Férfi	57 (45.2)	60 (34.5)	
Kor (év)	66.35 (8.33)	64.57 (8.82)	$t=-1.760, p = .079, d=-.206$
Hypertonia			$\chi^2 = 2.668, p = .102, V=.094$
Nem	20 (15.9)	41 (23.6)	
Igen	106 (84.1)	133 (76.4)	
Diabetes			$\chi^2 = 0.008, p = .927, V=.005$
Nem	79 (62.7)	110 (63.2)	
Igen	47 (37.3)	64 (36.8)	
Hypercholesterinaemia			$\chi^2 = 9.764, p = .002, V=.180$
Nem	43 (34.1)	91 (52.3)	
Igen	83 (65.9)	83 (47.7)	
Dohányzás			$\chi^2 = 10.463, p = .001, V=.187$
Nem	83 (65.9)	143 (82.2)	
Igen	43 (34.1)	31 (17.8)	

	<b>Páciensek IC-vel</b> (n = 126)	<b>Páciensek IC nélkül</b> (n = 174)	A csoportok összehasonlítása
Kóros alkoholfogyasztás	1.79 (2.15)	1.09 (1.41)	$t=-3.408, p < .001, d=-.399$
Body mass index	28.79 (5.07)	30.91 (5.59)	$t=3.369, p < .001, d=.394$
Depressziós tünetek (folyamatos)	14.15(9.80)	6.17 (9.00)	$t=-7.294, p < .001, d=-.853$
Depressziós tünetek (kategorikus)			$\chi^2 = 57.299, p < .001, V=.437$
Nem	53 (42.1)	146 (83.9)	
Igen	73 (57.9)	28 (16.1)	

Első hipotézisünkben feltételeztük, hogy a claudicatio szignifikánsan gyakrabban fog előfordulni az idősebbek körében. A leíró adatok alapján a vizsgálaton megjelent, claudicalo betegek átlagéletkora 66.35 év (8.33) volt, míg az ettől mentes alcsoportban 64.57 év (8.82) (6. táblázat). Szignifikáns összefüggést nem tudtunk kimutatni, de mind az életkor ( $t=-1.760, p = .079, \text{Cohen's } d = -.206$ ) mind pedig a férfi nem ( $\chi^2 = 3.553, p = .059, V = .109$ ) tendenciálisan a claudicatio intermittens - szel való összefüggés irányába mutatott.

Második hipotézisünkben az atherosclerosis hagyományos rizikófaktorainak magasabb prevalenciáját vártuk a vizsgált mintában. Annak ellenére, hogy mind a hypertonia, mind a diabetes, mind a hypercholesterinaemia prevalenciája magas volt mindkét alcsoportban, a kétváltozós elemzések során csak a hypercholesterinaemia mutatott szignifikáns összefüggést a claudicatio intermittens jelenlétével (6. táblázat).

Az egészségkárosító magatartásformák közül mind a dohányzás, mind a kóros alkoholfogyasztás és a BMI is szignifikáns összefüggést mutatott a claudicatio intermittens – szel, igazolva ezzel harmadik hipotézisünket.

A leíró adatok szerint a legalább enyhe (enyhe / közepes / súlyos) depresszió prevalenciája 57.9% volt az claudicalo alcsoportban míg mindössze 16.1% a claudicatio intermittens - ben nem szenvedő alcsoportban, negyedik feltevésünknek megfelelően, ahol a depressziós tünetek magasabb előfordulását vártuk a IC alcsoportban. A kétváltozós elemzések alapján a depressziós tünetek és a claudicatio intermittens közötti kapcsolat erős: a depresszív tünetek átlag pontszáma 14.15 volt a claudicalo alcsoportban és csak 6.17 a claudicatio - tól mentesben (folyamatos változó,  $t=-7.294$ ,  $p < .001$ , Cohen's  $d=-.853$ ) (6. táblázat).

#### 4.1.2. A claudication intermittens prediktorai

7. táblázat: A claudicatio intermittens prediktorai (logisztikus regresszió)

Referencia kategória: IC negatív

OR: esélyhányados; CI: konfidencia intervallum az esélyhányadoshoz

	OR	95% CI	p
Nem (férfi)	.931	0.515-1.682	.813
Életkor	1.028	0.993-1.064	.115
Dohányzás	2.441	1.257-4.742	.008
Kóros alkoholfogyasztás	1.192	1.017-1.397	.030
Body mass index	.958	0.908-1.011	.116
Hypercholesterinaemia	2.174	1.260-3.752	.005
Hypertonia	1.371	0.667-2.818	.391
Diabetes	1.246	0.709-2.190	.445
Depressziós tünetek (folyamatos)	1.079	1.049–1.110	<.001

Hasonló eredményeket kaptunk a többváltozós elemzések elvégésekor (7. táblázat): a logisztikus regresszió eredménye szerint ( $\chi^2 = 76.238$ ,  $p < .001$ , Cox and Snell  $R^2 = .224$ ) a depresszív tünetek (OR: 1.08 (1.05-1.11)) szignifikánsnak bizonyultak az IC előrejelzésében, azzal együtt, hogy a jól ismert, hagyományos rizikófaktorok, mint a hipertónia, diabetes, hypercholesterinaemia és életmódbeli tényezők, mint a dohányzás, alkoholfogyasztás és testtömegindex is szerepeltek a modellben igazolva ezzel ötödik hipotézisünket. A hagyományos rizikófaktorok közül a dohányzás (OR: 2.44 (1.26-4.74)), a kóros alkoholfogyasztás (OR: 1.19 (1.02-1.40)), és a hypercholesterinaemia (OR: 2.17 (1.26-3.75)) mutatott szignifikáns, pozitív összefüggést a claudicatio intermittens - szel.

#### *4.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata*

##### **4.2.1. A minta jellemzői LEAD státusz szerint**

A leíró adatok alapján, első feltételezésünknek megfelelően az idősebb életkor a súlyosabb alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség stádiummal való összefüggés irányába mutatott. A további kétváltozós elemzések eredményei azt mutatták, hogy a magas vérnyomás és a cukorbetegség kivételével minden vizsgált rizikófaktor szignifikánsan gyakrabban fordult elő a perifériás artériás érbetegek körében. A beteg neme, a dohányzás és a neuroticizmus esetében a hatásnagyság nagy volt, a folyamatos depressziós tünetek pontszáma esetén pedig a hatásnagyság nagyon nagy volt (8. táblázat). A „Biztosan PAD - pozitív” csoportban a legalább enyhe (enyhe / közepes / súlyos) depresszió prevalenciája 63% volt, 59% azoknál, akik tünetesek voltak, de az ABI értékük nem jelzett rendellenességet, 20% a „Nem összenyomható artériájú” csoportban, szemben az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség tüneteit egyáltalán nem mutatók 8%-os prevalenciájával, igazolva előzetes feltevésünket, a perifériás artériás érbetegség tüneteivel egyáltalán nem rendelkezők szignifikánsan kevesebb depressziós tünetről számoltak be, mint a minta többi része (8. táblázat).



## 8. táblázat: A minta jellemzői alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusz szerint

A leíró adatok gyakoriságok (és százalékok) a kategoriális változók esetében, valamint átlagok (és standard devianciák) a folyamatos változók esetében.

Rövidítések: V= Cramer's V, K - W  $\chi^2$ = Kruskal - Wallis  $\chi^2$

	Biztosan PAD negatív	ABI negatív, de tünetes	Nem összenyomható artériájú	Biztosan PAD pozitív	A csoportok összehasonlítása
	(n = 126)	(n = 49)	(n = 39)	(n = 86)	
Nem					$\chi^2 = 9.047, p = .029, V=.174$
Nő	87 (69.05)	27 (55.10)	26 (66.67)	43 (50.00)	
Férfi	39 (30.95)	22 (44.90)	13 (33.33)	43 (50.00)	
Kor (évek)	63.52 (8.88)	66.14 (7.30)	66.62 (9.12)	66.90 (8.45)	K-W $\chi^2 = 10.955, p = .012, \eta^2=.027$
Hypertonia					$\chi^2 = 3.530, p = .317, V=.108$
Nem	31 (24.60)	8 (16.33)	9 (23.08)	13 (15.12)	
Igen	95 (75.40)	41 (83.67)	30 (76.92)	73 (84.88)	
Diabetes					$\chi^2 = 3.210, p = .360, V=.103$
Nem	83 (65.87)	33 (67.35)	20 (51.28)	53 (61.63)	
Igen	43 (34.13)	16 (32.65)	19 (48.72)	33 (38.37)	
Dohányzás					$\chi^2 = 17.295, p = .001, V=.240$
Nem	108 (85.71)	34 (69.39)	31 (79.49)	53 (61.63)	
Igen	18 (14.29)	15 (30.61)	8 (20.51)	33 (38.37)	
Kóros alkoholfogyasztás	1.11 (1.33)	1.06 (1.65)	1.23 (1.66)	2.05 (2.30)	K-W $\chi^2 = 11.506, p = .009, \eta^2=.028$
Body mass index	30.91 (5.49)	29.48 (5.28)	31.85 (6.33)	28.19 (4.59)	K-W $\chi^2 = 16.489, p = .001, \eta^2=.046$
Extraverzió	29.44 (6.67)	26.02 (7.15)	29.97 (7.05)	23.13 (6.87)	K-W $\chi^2 = 45.823, p < .001, \eta^2=.145$
Barátságosság	35.75 (4.26)	34.86 (4.87)	36.32 (5.06)	31.45 (5.70)	K-W $\chi^2 = 33.824, p < .001, \eta^2=.104$
Lelkiismeretesség	37.58 (4.68)	36.61 (4.07)	37.67 (4.35)	35.10 (4.38)	K-W $\chi^2 = 16.470, p = .001, \eta^2=.046$
Neuroticizmus	21.85 (5.10)	26.37 (5.47)	24.05 (6.17)	28.58 (6.14)	K-W $\chi^2 = 63.708, p < .001, \eta^2=.205$
Nyitottság	32.32 (8.57)	28.02 (8.22)	33.31 (9.25)	25.66 (6.16)	K-W $\chi^2 = 41.448, p < .001, \eta^2=.130$
Depressziós tünetek (folyamatos)	3.82 (6.29)	12.28 (8.41)	6.03 (6.15)	16.31 (10.42)	K-W $\chi^2 = 98.393, p < .001, \eta^2=.322$
Depressziós tünetek (kategorikus)	10 (7.94)	29 (59.18)	8 (20.51)	54 (62.79)	$\chi^2 = 87.325, p < .001, V=.540$

#### **4.2.2. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusz prediktorai a különböző alcsoportokban**

Hasonló eredményeket kaptunk a többváltozós elemzésekből is: a multinomiális logisztikus regresszió ( $\chi^2 = 181.5$ ,  $p < .001$ , Cox és Snell  $R^2 = .456$ ) eredménye igazolta hatodik hipotézisünket, tehát a depressziós tünetek szignifikánsnak mutatkoztak az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának előrejelzésében, függetlenül a hagyományos rizikófaktoroktól, és függetlenül a személyiségvonásoktól. Mindegyik összehasonlított párban a depresszív tünetek mértékének növekedése nagyobb valószínűséggel (OR: 1.22–1.45) társult a LEAD tüneteinek megjelenésével. A Big Five személyiségvonások közül a neuroticizmus konzisztens, pozitív összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel: mindegyik összehasonlításban a magasabb fokú neuroticizmussal rendelkezők nagyobb valószínűséggel (OR: 1.10–1.12) szenvedtek a perifériás artériás érbetegség tüneteitől. Az esetek többségében (az ABI negatív, de tünetes alcsoport esetében a barátságosság kivételével) a többi személyiségjegy nem mutatkozott statisztikailag szignifikánsnak az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának előrejelzésében; azonban a próba statisztikai ereje nagyon alacsony volt (.05 – .14) (9. táblázat, 10. táblázat és 11. táblázat).

9. táblázat: Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának prediktorai ABI negatív, de tünetes csoport (multinominális logisztikus regresszió)

† Referencia csoport: Biztosan PAD negatív

OR: esélyhányados; CI: konfidencia intervallum az esélyhányadoshoz; power: statisztikai erő (post hoc)

	ABI negatív, de tünetes †			
	OR	95% CI	p	power
Nem (férfi)	1.888	0.798–4.466	.148	.771
Kor	1.046	0.994–1.101	.082	.071
Hypertonia	1.742	0.612–4.958	.299	.672
Diabetes	1.180	0.508–2.742	.700	.157
Dohányzás	5.757	2.089–15.868	.001	1.00
Kóros alkoholfogyasztás	0.925	0.702–1.220	.582	.090
Body mass index	0.987	0.914–1.067	.746	.055
Extraverzió	1.031	0.945–1.125	.492	.063
Barátságosság	1.160	1.039–1.294	.008	.142
Lelkiismeretesség	1.078	0.978–1.189	.129	.088
Neuroticizmus	1.097	1.004–1.198	.041	.099
Nyitottság	0.973	0.901–1.051	.486	.062
Depressziós tünetek (folyamatos)	1.451	1.241–1.697	< .001	.409

10. táblázat: Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának prediktorai Nem összenyomható artériájú csoport (multinominális logisztikus regresszió)

† Referencia csoport: Biztosan PAD negatív

OR: esélyhányados; CI: konfidencia intervallum az esélyhányadoshoz; power: statisztikai erő (post hoc)

	Nem összenyomható artériájú †			
	OR	95% CI	p	power
Nem (férfi)	1.145	0.453–2.892	.775	.128
Kor	1.059	1.005–1.116	.032	.076
Hypertonia	1.059	0.393–2.858	.909	.076
Diabetes	1.723	0.742–3.998	.205	.634
Dohányzás	3.515	1.183–10.448	.024	.998
Kóros alkoholfogyasztás	1.100	0.831–1.456	.505	.099
Body mass index	1.056	0.981–1.137	.146	.075
Extraverzió	1.033	0.938–1.138	.505	.064
Barátságosság	1.105	0.985–1.240	.089	.102
Lelkiismeretesség	1.051	0.950–1.162	.335	.073
Neuroticizmus	1.120	1.025–1.225	.012	.111
Nyitottság	1.032	0.953–1.118	.437	.063
Depressziós tünetek (folyamatos)	1.218	1.024–1.448	.026	.181

11. táblázat: Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának prediktorai Biztosan PAD pozitív csoport (multinominális logisztikus regresszió)

† Referencia csoport: Biztosan PAD negatív

OR: esélyhányados; CI: konfidencia intervallum az esélyhányadoshoz; power: statisztikai erő (post hoc)

	Biztosan PAD pozitív †			
	OR	95% CI	p	power
Nem (férfi)	1.654	0.723–3.786	.234	.676
Kor	1.057	1.009–1.107	.020	.079
Hypertonia	1.944	0.719–5.257	.190	.869
Diabetes	1.549	0.712–3.372	.270	.574
Dohányzás	6.829	2.589–18.018	< .001	1.00
Kóros alkoholfogyasztás	1.211	0.967–1.516	.095	.202
Body mass index	0.937	.868–1.012	.099	.086
Extraverzió	1.005	0.926–1.090	.914	.052
Barátságosság	1.042	0.943–1.151	.420	.071
Lelkiismeretesség	1.040	0.950–1.138	.399	.070
Neuroticizmus	1.102	1.015–1.196	.021	.109
Nyitottság	1.012	0.941–1.088	.750	.056
Depressziós tünetek (folyamatos)	1.436	1.240–1.662	< .001	.450

### 4.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata

#### 4.3.1. A minta leíró jellemzői

Első hipotézisünknek megfelelően magasabb fájdalomvigilanciáról számoltak be a IC-ban szenvedő betegek. Emellett a hypercholesterinaemia, a dohányzás, a kóros alkoholfogyasztás és a BMI is szignifikáns összefüggést mutatott a claudicatio intermittens - szel. A férfi nem ( $\chi^2 = 3.553$ ,  $p = .059$ ,  $V = .109$ ) és az életkor ( $t = -1.760$ ,  $p = .079$ , Cohen's  $d = -.206$ ) tendenciális összefüggést mutatott a claudicatio intermittens - szel. A további deskriptív adatok alapján a legalább enyhe (enyhe / közepes / súlyos) depresszió prevalenciája 57.9% volt az IC alcsoportban míg mindössze 16.1% a IC-ben nem szenvedő egyének körében.

A kétváltozós elemzések alapján a depressziós tünetek és a claudicatio intermittens közötti kapcsolat erős: a depresszív tünetek átlag pontszáma 14.15 volt a claudicalo betegek csoportjában és csak 6.17 a claudicatio - tól mentesben ( $t = -7.294$ ,  $p < .001$ , Cohen's  $d = -.853$ ). Az átlag szorongás pontszám 23.38 volt a claudicalo betegek körében, míg csak 14.25 a claudicatio tüneteit nem mutató alcsoportban ( $t = -7.231$ ,  $p < .001$ , Cohen's  $d = -.846$ ), megerősítve második hipotézisünket (12. táblázat). Harmadik feltevésünknek megfelelően a stresszes életesemények ugyancsak szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a claudicalo betegek körében (58.86), szemben a kontrollcsoporttal (42.95,  $t = -6.36$ ,  $p < .001$ ,  $d = -.744$ ).

12. táblázat: A minta jellemzői IC státusz szerint vizsgálva

	<b>Páciensek IC-vel</b> (n = 126)	<b>Páciensek IC nélkül</b> (n = 174)	A csoportok összehasonlítása
Nem			$\chi^2 = 3.553, p = .059, V=.109$
Nő	69 (54.8)	114 (65.5)	
Férfi	57 (45.2)	60 (34.5)	
Kor (évek)	66.35 (8.33)	64.57 (8.82)	$t=-1.760, p = .079, d=-.206$
Hypertonia			$\chi^2 = 2.668, p = .102, V=.094$
Nem	20 (15.9)	41 (23.6)	
Igen	106 (84.1)	133 (76.4)	
Diabetes			$\chi^2 = 0.008, p = .927, V=.005$
Nem	79 (62.7)	110 (63.2)	
Igen	47 (37.3)	64 (36.8)	
Hypercholesterinaemi a			$\chi^2 = 9.764, p = .002, V=.180$
Nem	43 (34.1)	91 (52.3)	
Igen	83 (65.9)	83 (47.7)	
Dohányzás			$\chi^2 = 10.463, p = .001, V=.187$
Nem	83 (65.9)	143 (82.2)	
Igen	43 (34.1)	31 (17.8)	
Kóros alkoholfogyasztás	1.79 (2.15)	1.09 (1.41)	$t=-3.408, p < .001, d=-.399$

Body mass index	28.79 (5.07)	30.91 (5.59)	$t=3.369, p < .001, d=.394$
Fájdalom vigilancia	44.56 (16.51)	38.13 (14.01)	$t=-3.641, p < .001, d=-.426$
Depressziós tünetek (folyamatos)	14.15 (9.80) (4.20)	6.17 (9.00)	$t=-7.294, p < .001, d=-.853$
Szorongás	23.38 (10.71)	14.25 (10.86)	$t=-7.231, p < .001, d=-.846$
Stresszes életesemények	58.86 (20.59)	42.95 (21.93)	$t=-6.36, p < .001, d=-.744$
Depressziós tünetek (kategorikus)			
Nem	53 (42.1)	146 (83.9)	$\chi^2 = 57.299, p < .001, V=.437$
Igen	73 (57.9)	28 (16.1)	

#### 4.3.2. A fájdalomvigilancia meghatározó tényezői a claudicalo és a nem claudicalo csoportban

A fájdalomvigilancia prediktorait vizsgáltuk többváltozós elemzéssel: általánosított lineáris modellben (GLM), külön a claudicalo, és külön a nem claudicalo alcsoportban (13. táblázat és 14. táblázat). Negyedik hipotézisünk csak részben igazolódott. A közös tényezőkön kívül, sajátos faktorok is magyarázzák a fájdalomvigilanciát a claudicalo és a claudicatotól mentes csoportban. Claudicalo betegeknél a fájdalomvigilancia meghatározó tényezőinek bizonyultak: a szorongás, a stresszes életesemények és a testtömegindex. Mindkét alcsoportban a legerősebb változó, amely a fájdalomvigilanciát meghatározta, az a szorongás. A szorongás mellett a dohányzás és a kóros alkoholfogyasztás határozta meg a fájdalomvigilanciát a nem claudicalo egyének körében.



13. táblázat: A fájdalomvigilancia prediktorai nem claudicalo páciensekben (GLM: általánosított lineáris modell)

	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>Partial eta squared</i>
Nem (férfi)	,318	,574	,002
Életkor	,058	,810	,000
Dohányzás	4,992	,027	,030
Kóros alkoholfogyasztás	3,912	,050	,024
Body mass index	,455	,501	,003
Hypercholesterinaemia	,567	,453	,003
Hypertonia	1,154	,284	,007
Diabetes	,053	,819	,000
Depressziós tünetek	,004	,949	,000
Szorongás	37,411	,000	,188
Stresszes életesemények	,068	,795	,000
Korrigált Modell	9,508	,000	,392

14. táblázat: A fájdalomvigilancia prediktorai claudicalo páciensekben (általánosított lineáris modell)

	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>Partial eta squared</i>
Nem (férfi)	,503	,480	,004
Életkor	1,209	,274	,010
Dohányzás	,031	,860	,000
Kóros alkoholfogyasztás	,494	,483	,004
Body mass index	7,303	,008	,060
Hypercholesterinaemia	,293	,589	,003
Hypertonia	2,729	,101	,023
Diabetes	,486	,487	,004
Depressziós tünetek	,464	,497	,004
Szorongás	29,011	,000	,203
Stresszes életesemények	4,126	,045	,035
Korrigált Modell	8,196	,000	,442

## 5. MEGBESZÉLÉS

### *5.1. I. klinikai vizsgálat: A depressziós tünetek szerepe claudicalo alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében*

Az I. klinikai vizsgálat célja az volt, hogy a claudicatio intermittens és a depressziós tünetek közötti kapcsolatot vizsgálja alsóvégtagi perifériás artériás érbetegek körében. Első hipotézisünkkel ellentétben a jelen mintában a *magasabb életkor* csak tendenciát mutatott a claudicatio intermittens – szel való összefüggésre, melynek lehetséges magyarázata, hogy a vizsgált 50 – 65 év közötti korosztályban egyéb krónikus betegségek is előfordulnak(268). A *hagyományos rizikófaktorok* közül a *hypercholesterinaemia* mutatott szignifikáns összefüggést a claudicatio intermittens jelenlétével, ugyanakkor az *egészségkárosító magatartásformák* mindegyike szignifikáns összefüggést mutatott a claudicatio előfordulásával. Ugyancsak igazoltuk, hogy a *depresszív tünetek* előfordulása jelentősen magasabb a claudicalo betegek körében, mint az ettől nem szenvedők között. Eredményeink alapján a depresszív tünetek szignifikánsnak bizonyultak a claudicatio intermittens bejósolásában, a hagyományos rizikófaktorok és életmódbeli tényezők (dohányzás, kóros alkoholfogyasztás, testtömegindex) kontrollálása mellett. Ugyanakkor hangsúlyoznánk, hogy eredményeink szerint a dohányzás, a kóros alkoholfogyasztás és a magas koleszterin is meghatározó tényezői a claudicatio intermittensnek.

Régóta ismert, hogy a *dohányzás* az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségnek és így a claudicatio intermittensnek is major, független rizikótényezője (269, 270), ugyanúgy ahogy a többi cardiovascularis betegség kialakulásában is fontos szerepe van (271). Mind az aktív, mind a passzív dohányzás endothel diszfunkciót okoz, fokozza a vérelemek aggregációját, emeli a szérum fibrinogen szintet és csökkenti a kis arteriák dilatációját. Emellett a dohányosoknak magasabb a szérum koleszterin, LDL, és alacsonyabb a HDL szintje a nem dohányzókkal összehasonlítva (52). A dohányzás önmagában 2 – 6 - szorosára emeli az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség incidenciáját és a claudicatio intermittens megjelenésének esélyét, és ez az incidencia tovább növekszik a dohányzás intenzitásával és fennállásának idejével (60). Ugyanakkor a dohányzásról való leszokás hamar javítja a claudicatio intermittens - szel kapcsolatos

panaszok súlyosságát (61), így a dohányzás elhagyása elengedhetetlen a claudicalo betegek elsődleges kezelésében és a cardiovascularis rizikó csökkentésében (272).

A *dohányzás és depresszió* kapcsolatát számos korábbi tanulmány vizsgálta. Ismert, hogy dohányosok körében magasabb a depresszió prevalenciája (273), a depresszió tüneteit mutató egyének nehezebben szoknak le a dohányzásról és nagyobb a visszaszokás esélye, mint az egészséges kontrollcsoportban (274, 275). A dohányzás által kiváltott patofiziológiai változásokat negatív érzelmi állapotok, így a depresszió is befolyásolhatják, tovább rontva az érintett betegek cardiovascularis rizikóját és mortalitását (161), és a depresszió önmagában is vezethet cardiovascularis betegség kialakulásához (276, 277). Több tanulmány szerint depressziós betegekben az atherosclerosis kialakulásának legjelentősebb rizikófaktora a dohányzás (278, 279). Az adatok azonban ellentmondásosak arról, hogy a depresszió és dohányzás együttes fennállása milyen mértékben járul hozzá egy cardiovascularis betegség kialakulásához. Koronária betegekben a dohányzás független prediktora a depresszió előfordulásának és az emelkedett mortalitásnak (280). Egy nagyméretű metaanalízis 54 study vizsgálata során nem talált egyértelmű bizonyítékot arra, hogy a depresszió a koronária betegség független rizikófaktora lenne az egyéb hagyományos kockázati tényezők, így a dohányzás jelenlétében (281). Egy másik, későbbi metaanalízis több cardiovascularis betegség esetében vizsgálta a depresszió, mint független rizikófaktornak a szerepét, azonban csak a koronária betegség esetén volt a depresszió a koronária betegség független rizikófaktora (115). Egy friss metaanalízis, amely az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és depresszió kapcsolatát vizsgálta a hagyományos rizikófaktorok jelenlétében, nem tudott egyértelmű következtetést levonni a pszichés és biológiai tényezők interakcióját illetően, és további, erre irányuló kutatásokat sürgetett (282). Vizsgálatunkban a depressziós tünetek és a dohányzás egymástól függetlenül a claudicatio intermittenst meghatározó rizikófaktoroknak bizonyultak.

Kevés vizsgálat áll rendelkezésre, ami az *alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség, a claudicatio intermittens és alkoholfogyasztás* kapcsolatát vizsgálta, tekintve, hogy az alkoholfogyasztás nem tartozik az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kialakulásának fő rizikófaktorai közé (7). Korábbi tanulmányok azt találták, hogy az enyhe vagy mérsékelt alkoholfogyasztás csökkentheti az új cardiovascularis események bekövetkeztét és a mortalitást ischaemiás szívbetegekben (82), továbbá

csökkentheti az ischaemiás szívbetegség incidenciáját is (85), ugyanakkor ez a cardioprotectiv hatás eltűnik ha a mérsékelt alkoholfogyasztó havi egy alkalommal nagyobb mennyiségű szeszes italt fogyaszt (86). Hasonló következtésre jutottak a claudicatio intermittens és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség tekintetében (88). Egy kínai, diabéteszes betegek vizsgáló tanulmányban a nagymennyiségű alkoholfogyasztás dózis függő mértékben emelte a LEAD kialakulásának rizikóját, és ez az összefüggés akkor is megmaradt, ha az eredményeket korra, nemre, dohányzásra, testtömegindexre, súly változásra és a diabetes fennállásának idejére kontrollálták. Vizsgálatunkban hasonló eredményeket találtunk: a kóros alkoholfogyasztás meghatározó tényezője a claudicatio intermittensnek.

Több korábbi tanulmányban az *emelkedett koleszterinszint* az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség magasabb prevalenciával járt együtt (70). Egy prospektív, két évtizedes vizsgálat, amely több mint ötvenezer, 40 és 79 év közötti férfit vizsgált, erős, fokozatos, független összefüggést talált a hypercholesterinaemia és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség prevalenciája között (59). 6117 claudicalo férfit vizsgáló studyban a hypercholesterinaemia szignifikáns összefüggést mutatott a claudicatio intermittens prevalenciájával (283); ugyanezt az eredményt találták finn mintán 5738 férfi és 5224 nő vizsgálata során, ahol azt is megállapították, hogy a claudicatio jelenléte háromszorosára növelte a cardiovascularis mortalitást a résztvevő férfiakban (284). A HDL koleszterinnek minden epidemiológiai vizsgálatban protektív szerepe volt. Egy másik vizsgálat, amely alsóvégtagi perifériás artériás érbetegeket hasonlított össze egészséges egyénnel, megállapította, hogy a magas teljes koleszterinszint / HDL arány együtt járt a claudicatio intermittens – szel járó, szimptomatikus LEAD magasabb prevalenciájával (73). A magasabb lipidszint az endovascularis kezelés hatékonyságát is befolyásolja: egy 5 éves utánkövetés vizsgálat során a magasabb koleszterinszint szignifikánsan növelte a cardiovascularis mortalitást claudicalo betegekben (285). Nem meglepő tehát saját eredményünk e tekintetben, miszerint a hypercholesterinaemia a claudicatio meghatározó rizikófaktora.

Korábbi tanulmányok a *depresszió* prevalenciáját hasonlóra becsülték az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegekben, mint más cardiovascularis betegség esetén. Keresztmetszeti vizsgálatokban szimptomatikus alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben a depressziós tünetek prevalenciája 11 és

48% közé volt tehető (127). Longitudinális vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik a kutatás kezdetén is depressziósak voltak a prevalencia 3 és 36% között mozgott (127). Vizsgálatunkban a claudicalo betegek körében a BDI szerinti legalább enyhe (enyhe / közepes / súlyos) depresszió prevalenciája 57.9% volt míg mindössze 16.1% a IC - ben nem szenvedő alcsoportban. Ez a prevalencia a fenti vizsgálatokhoz képest is kiemelkedően magas, ami azonban nem meglepő annak fényében, hogy a magyar lakosság körében a BDI szerinti legalább enyhe (enyhe / közepes / súlyos) depresszív tünetek prevalenciája magas (286).

A témában készült korábbi kutatások alapján valószínűnek tűnik, hogy az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és depresszió közötti kapcsolatot kétirányú összefüggésként kell értelmeznünk (58). Egyrészt, az olyan krónikus betegségek, mint a szimptomatikus, végtagi tünetekkel járó LEAD befolyásolhatják a páciensek mentális egészségét és önértékelését (287), másrészt az atheroscleroticus folyamatok gyulladással citokineken keresztül modulálhatják az agyi aktivitást ami következményes viselkedésbeli változásokban és kognitív diszfunkciókban nyilvánulhat meg (288).

Több lehetséges kapcsolatot is leírtak már a depresszió és az érbetegségek kialakulásának patomechanizmusában. Egyrészt a depresszió önmagában is vezethet érbetegséghez vagy ronthatja annak a progresszióját. Korábbi kutatások kapcsolatot találtak az emelkedett szérumban a kortizol szint és a depresszió prevalenciája között (289), továbbá, a depresszió kapcsolatba hozható különböző vérlemezke és alvadási zavarokkal (122), az emelkedett szérumban a lipid szintekkel (290), és különböző gyulladással citokinek emelkedett koncentrációjával (291). Emellett a magas C - reaktív protein szérumban a koncentráció is erős korrelációt mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyosságával, a claudicatio intermittens előfordulásával és megbízhatóan jelezte előre a kór további progressziót (109), továbbá a hypalbuminemia is emelkedett rizikót jelent a LEAD kialakulására (292). Vasculáris mechanizmusok, mint például a hipertónia, csökkent szívritmus variabilitás, és a thromboembolia következményes agyi ischaemiával a frontális lebeny és a bazális ganglionok területén ugyancsak vezethet súlyosabb depresszió kialakulásához (293). Ugyanakkor a claudicalo páciensek mentális jóllétét a betegség és az ehhez kapcsolódó funkcionális korlátozottság is befolyásolhatja, ami egészségtelen életmódbeli viselkedéshez vezethet, tovább rontva ezen rizikófaktorok claudicatio intermittens befolyásoló szerepét (294).

## 5.2. II. klinikai vizsgálat: A Big Five személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség összefüggéseinek vizsgálata

Jelen kutatás célja a személyiségvonások, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség közötti komplex összefüggések vizsgálata volt, figyelembe véve a LEAD súlyosságát is. Az eredmények rávilágítottak arra, hogy az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedőknél - még a tünetmentes betegeknél is - nagyobb mértékben fordulnak elő depressziós tünetek, mint azoknál, akik nem érintettek a betegségben, függetlenül neuroticizmustól, illetve más Big Five személyiségvonásoktól. Első hipotézisünknek megfelelően a *magasabb életkor* összefüggést mutatott a súlyosabb LEAD státusszal. Második és harmadik hipotézisünkben a *hagyományos rizikófaktorok* és az *egészségkárosító magatartásformák* alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyosságával való összefüggését feltételeztük. A *magas vérnyomás* és a *cukorbetegség* kivételével minden általunk vizsgált rizikófaktor szignifikáns összefüggést mutatott a perifériás artériás érbetegség mértékével; A Big Five személyiségvonások közül a *neuroticizmus* mutatott szignifikáns összefüggést a LEAD státusszal, igazolva előzetes hipotézisünket. Sikerült bizonyítani azt a hipotézisünket, mely szerint a Biztosan PAD - pozitív és az ABI negatív, de tünetes csoportokban magasabb a *depressziós tünetek* prevalenciája. A depressziós tünetek hagyományos rizikófaktoroktól függetlenül szignifikáns prediktorai voltak a súlyosabb alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusznak, hasonlóképpen, depressziós tünetektől függetlenül, a neuroticizmus, szintén szignifikáns előrejelzője a súlyosabb alsóvégtagi verőérbetegségnek.

A *depresszióval* kapcsolatos eredményeink összhangban vannak azokkal a korábbi vizsgálatokkal, melyek szerint a depresszió prevalenciája magasabb az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegeknél, mint a betegséggel nem érintetteknél (127). Ugyanakkor magasabb legalább enyhe depresszió prevalenciát találtunk a „Biztosan PAD - pozitív” alcsoportban (63%), mint a Sliwka és munkatársai által írt szisztematikus reviewban, ahol 9,4 és 53% közötti volt a depresszió és a depressziós tünetek prevalenciája a tünetes alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben érintett betegeknél (32). Ez a különbség a depressziós tünetek prevalenciájában részben tulajdonítható annak, hogy a korábbi vizsgálatok során a depresszió mérésére más

mérőeszközöket használtak (32), de ugyanakkor valószínűleg nem független attól sem, hogy a depresszió általánosságban magasabb arányban van jelen a magyar populációban a WHO által becsült átlagos 4,4 % - os előforduláshoz képest [legalacsonyabb a Nyugati – Csendes – Óceáni Régióban (2,6% férfiakban) és legmagasabb az Afrikai Régióban (5,9% nőkben)] (295): a magyar népesség negyedénél, a férfiak 20, a nők 30 % - ánál figyelhetők meg a legalább enyhe depresszió tünetei, 3,5 % - uk pedig súlyos depresszióban szenved (296, 297). Érdeemes megemlíteni, hogy nagyon kevés korábbi vizsgálat vette figyelembe az aszimptomatikus alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegeket; náluk is nagyobb mértékben tapasztaltunk depressziós tüneteket ebben a vizsgálatban (a „Biztosan PAD negatív” alcsoporttal összehasonlítva), hasonlóan a Smolderen és munkatársai által végzett vizsgálat atipikus lábtünetekkel jelentkező betegeihez (151), akik többször számoltak be hangulatzavarról, mint aszimptomatikus társaik.

Másik hipotézisünkkel összhangban a *neuroticizmus* magasabb előfordulása összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség emelkedett prevalenciájával. A neuroticizmus - tendencia negatív érzelmek, például düh, szomorúság, szorongás, aggodalom, alacsony önértékelés, ellenségesség, ingerlékenység és kiszolgáltatottság gyakoribb átélése - következetesen pozitív összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel: mindegyik összehasonlításban azok, akiknél magasabb volt a neuroticizmus, nagyobb valószínűséggel szenvedtek az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség tüneteitől. Korábbi vizsgálatokból kiderült, hogy a neuroticizmus kétirányú módon kapcsolódik a negatív életeseményekhez (298), hiszen olyan cardiovascularis kockázati tényezőkhöz volt kapcsolható, mint a dohányzás (299), a fizikai inaktivitás (300), a magasabb testtömegindex (301) és a metabolikus szindróma gyakoribb előfordulása (302). A magas neuroticizmus kockázati tényezőnek bizonyult a szívkoszorúér betegségben is, de nem a stroke halálozásában (177, 303).

Amikor többváltozós elemzések során a *depressziós tünetek és a személyiségtényezők* egy modellben szerepeltek az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel összefüggésben, azt találtuk, hogy mind a depressziós tünetek, mind a neuroticizmus független prediktora volt a súlyosabb LEAD státusznak. Ismert, hogy a neuroticizmus a depressziós tünetek jelentős prediktora (179-181), és az időskori depresszióval összefüggésbe hozható (304), azonban nagyon kevés tanulmány elemezte



egyidejűleg a személyiségvonások és a depressziós tünetek szerepét az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség mértékének előrejelzésében (133, 171). Egy, a neuroticizmus, a depresszió és a cardiovascularis betegségek komplex kapcsolatát vizsgáló nemrégiben végzett longitudinális tanulmány azt találta, hogy mind a neuroticizmus, mind a depresszió a cardiovascularis betegségek előfordulásának fokozott kockázatával jár együtt; emellett a cardiovascularis betegségek későbbi előfordulásánál szinergikus kölcsönhatás mutatható ki a neuroticizmus és a depresszió mértéke között (305). Váratlan következtetést vontak le azonban egy 9 éves utánkövetéses populációalapú kohorsz vizsgálatban: a depresszió csak alacsony neuroticizmussal való kontextusban volt prediktora egy jövőbeli stroke előfordulásának (306) (később ezt a vizsgálatot többen is bírálták a módszertani hiányosságok miatt, mint például a hiányzó adatok magas száma, a rossz study design és a stroke - ot elszenvedett résztvevők alacsony száma) (305).

Egy másik tanulmány, amely az érrendszeri betegségek és a neuroticizmus kölcsönhatását a késői életszakaszban jelentkező, klinikailag releváns depresszív tünetek meghatározó tényezőjeként vizsgálta, kimutatta, hogy a neuroticizmus szorosan összefügg a depresszív tünetekkel nőknél, de férfiaknál nem, így a nemi különbség gyengítette a neuroticizmus prediktív erejét érrendszeri betegségek esetén. A tanulmány szerzői azt feltételezték, hogy a cerebrovascularis betegségek okozta apátia lehet a felelős a neuroticizmus és a depresszió közötti gyengébb összefüggésért ebben a populációban (307). Az atherosclerosis, a neuroticizmus és az időskori depresszió kapcsán a vascularis apátia hipotézise már korábban megerősítést nyert (308). A negatív személyiségvonásokkal rendelkező emberek hajlamosabbak saját tüneteiket súlyosabbra értékelni, ami igazi a fájdalomérzékelés és tudatossággal kapcsolatban is. Ez hosszútávon a negatív hangulati állapot kialakulásához, mozgáskorlátozottsághoz és az alapbetegség progressziójához vezet (309).

Ismereteink szerint ez az első olyan vizsgálat, amely az alsóvégtagi perifériás verőérbetegség vonatkozásában a Big Five személyiségvonások és a depressziós tünetek szerepét egyidejűleg elemzi. Az eredmények alapján a neuroticizmus és a depressziós tünetek egymástól függetlenül összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusz súlyosságával, megerősítve azt, hogy a LEAD és a depresszió közötti kapcsolat nem magyarázható a negatív érzelmekre (neuroticizmusra) való általános

hajlam hatásával. A depresszió klinikai tünetei határozott összefüggésben vannak az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel, és fordítva: a neuroticizmusnak, mint stabil tulajdonságnak a LEAD - dal való egyértelmű kapcsolata a depresszió specifikus tüneteitől független. A depresszív tünetek miatt a verőrendszeri betegségekben szenvedők nehezebben fogadják meg az életmód - változtatással kapcsolatos javaslatokat, ugyanennek a következményeként a depresszió az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség előfordulásának magasabb kockázatával és rosszabb prognózisával is jár (310, 311). Ugyanakkor a depresszió egy módosítható rizikófaktor: hatékony módszerek állnak rendelkezésre a depresszió kezelésére az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség által érintett betegek esetében (247). Azt is kimutatták, hogy a személyiségvonások befolyásolják a depresszióból való felépülés folyamatát: magasabb neuroticizmus esetén a depresszióból való hosszú távú gyógyulás rosszabb eredménnyel járt (312), és alacsonyabb remisszióval társult a depresszióval kezelt idősebb betegeknél (313). Egyes tanulmányok szerint a neuroticizmus szintén módosítható kockázati tényező lehet. A Tang és munkatársai által közölt eredmények azt mutatták, hogy a kognitív viselkedésterápia, valamint az antidepresszáns gyógyszerekkel való kezelés csökkentheti a neuroticizmust és növelheti az extraverziót depressziós betegeknél (314). Ugyanezen szerzők eredményeiből az is kitűnik, hogy az internetalapú kognitív viselkedésterápia hosszú távú változásokat eredményezhet a neuroticizmussal kapcsolatos személyiségjegyekben (315).

Ezek az eredmények mind arra utalnak, hogy az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegeknél a depressziós tünetek és a neuroticizmus időben történő kiszűrése és a megfelelő terápia elkezdése jelentősen javíthatja a betegség kimenetelét és a betegek életminőségét.

### 5.3. III. klinikai vizsgálat: A fájdalomvigilancia, és a claudicatio intermittens összefüggéseinek vizsgálata

A III. klinikai vizsgálat célja volt azoknak a tényezőknek a meghatározása, amelyek a claudicalo betegeknek összefüggésben vannak a *fájdalomvigilanciával*. E célból vizsgáltuk a fájdalomvigilancia meghatározó tényezőit a claudicalo és a nem claudicalo csoportban. Hipotéziseink szerint a claudicalo betegek körében gyakoribbak nemcsak a *hagyományos rizikótényezők*, de a magasabb fájdalomvigilancia is, és azok a pszichológiai tényezők, amelyek a szakirodalom szerint összefüggésbe hozhatóak a fájdalomvigilanciával: *a depressziós tünetek, a szorongás, és a stresszes életesemények*. Eredményeink szerint a hagyományos rizikótényezők közül jelen mintában csak a *hypercholesterinaemia*, viszont az *egészségkárosító magatartásformák* közül mindegyik vizsgált változó szignifikáns összefüggést mutatott a claudicatio intermittens - szel, de ezt korábban is vizsgáltuk.

Első hipotézisünket sikerült bizonyítani, miszerint claudicalo betegek körében magasabb *fájdalomvigilanciával* találkozhatunk, mint az ettől mentes kontrollcsoportban. Ami a fájdalommal összefüggésbe hozható *pszichológiai változókat* illeti, *a (korábban vizsgált) depressziós tünetek, a szorongás, és a stresszes életesemények* is gyakrabban fordultak elő az IC betegek körében, mint a kontrollcsoportban.

A többváltozós vizsgálatokban az volt a hipotézisünk, hogy a fájdalomra való figyelmet, a fájdalomvigilanciát ugyanazok a tényezők határozzák meg, függetlenül a claudicatio meglététől vagy hiányától. Eredményeink csak a szorongást illetően erősítették meg a hipotézisünket. A claudicalo csoportban a szorongás mellett a stresszes életesemények, és a testtömegindex voltak a fájdalomvigilancia meghatározói, míg a claudicatio mentes csoportban a szorongás mellett a kóros alkoholfogyasztás és a dohányzás határozták meg a fájdalomvigilanciát.

Korábbi tanulmányok alapján régóta ismert, hogy a *depresszió* prevalenciája magasabb a krónikus fájdalmat megélő betegekben (316). Kutatásomban a claudicalo betegek között magasabb volt mind a depressziós tünetek prevalenciája, mind pedig a fájdalom vigilancia mértéke, összehasonlítva a kontroll csoporttal. Ismereteink alapján ez az első kutatás, ami a fájdalomvigilanciát vizsgálta az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség körében.

A *depresszió és a fájdalom* kapcsolatának iránya manapság is intenzív kutatás tárgya. Egy szisztematikus review, amely a depresszió szerepét vizsgálta krónikus fájdalomban szenvedő betegekben, három lehetséges elméletet vázolt fel: a depresszió megelőzheti és facilitálhatja a krónikus fájdalmat, de lehet a krónikus fájdalom következménye is, vagy a „sérülés” hipotézis szerint a fájdalmat megelőző depresszív epizódok fogékonnyá tehetik az egyént egy esetleges súlyosabb depresszió kialakulására a fájdalom fellépte után (317). Egyes vizsgálatok szerint a krónikus fájdalommal járó állapotok és depresszió kapcsolatát inkább kétirányú kapcsolatként kell vizsgálni. Egyrészt, a krónikus betegségek, mint a végtagi tünetekkel járó alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség, befolyásolják az érintettek mentális egészségét és önértékelését (287), másrészt az atheroscleroticus folyamatok gyulladásoz citokineken keresztül modulálhatják az agyi aktivitást ami következményes viselkedésbeli változásokban és kognitív diszfunkciókban nyilvánulhat meg (288). A depresszió kialakulásában és a fájdalom feldolgozásában több közös idegpálya vesz részt, melyeket közös biológiai és szociális faktorok modulálhatnak (318), ez abban is megnyilvánul, hogy a depresszív tünetek gyakoriak krónikus fájdalmat megelőző betegekben, ahogy az antidepresszáns gyógyszereket is a fájdalomkezelési terápiák gyakori komponensei (319). A depresszió a fájdalommal élő betegek kezelését is befolyásolja. Egy tanulmány, ami a kognitív viselkedésterápia hatásait vizsgálta krónikus fájdalommal élőkön, megállapította, hogy a terápia megkezdése előtt a depressziós tünetek fennállása, a nem specifikus testi tünetek, a rumináció, a katasztrófizálás és a szorongás rontja a terápia hatékonyságát (246). A depresszió tüneteit mutató betegek járástávolsága is csökkent összehasonlítva a depresszió tüneteit nem mutató egyénékével, és ennek legvalószínűbb oka a csökkent mozgásterápia végzése a depresszív csoportban (152). Ehhez még hozzátartozik, hogy ezek a betegek a mozgásterápia elhagyásának indokaként több korlátoló tényezőt neveznek meg, mint a depresszió által nem érintett betegek, és a fő indok az IC megléte és a következményes fájdalomtól való félelem. A depresszió tüneteit nem mutató érbetegek nagyobb valószínűséggel győzik le ezeket a korlátokat, rendszeresebben végeznek testmozgást, többet sétálnak, aminek pozitív hatása kimutatható a járástávolságukon (152).

Ami a *szorongás* szerepét illeti, vizsgálatunk fő eredménye, hogy a szorongás központi szerepet játszik a fájdalomvigilancia meghatározásában, mind a claudicalo,

mind az ettől mentes csoportban. Ez az eredmény megerősíti azokat az adatokat, amelyek szerint azok a krónikus fájdalmat megelőző betegek, akik, mind a szorongás, mind a depresszió tüneteit egyszerre mutatják, súlyosabbnak élik meg a fájdalom mértékét és az ehhez kapcsolódó korlátozottságukat, mint azok a páciensek, akik a krónikus fájdalom mellett sem a depresszió, sem a szorongás tüneteit nem mutatják (320). Cardialis és nem cardialis eredetű mellkasi fájdalommal élő páciensek vizsgálata során azok, akik mind a szorongás, mind a depresszió tüneteit mutatták, érzékenyebbnak bizonyultak a fájdalmas ingerekre, mely fokozott figyelemmel is társult. A fokozott érzékenység háttérben a depresszió és a szorongás feldolgozásában szerepet játszó központi feldolgozási folyamatok hibás működését feltételezték (321). A szorongáshoz gyakran társul csökkent szívritmus variabilitás, fokozott nervus vagus tónus és a gyulladási folyamatok diszregulációja; életmódbeli oldalról pedig gyakoribb a dohányzás és nikotin függőség (322), az alkohol abúzus (323) és a mozgásszegény életmód (324) amik mind hozzájárulnak a cardiovascularis rizikó növeléséhez.

A *szorongás és a depresszió* együttes előfordulása gyakori a krónikus fájdalommal élő betegekben (325). Egy, gerincfájdalommal élő betegeket vizsgáló szisztematikus review szerint, a két entitás együttes előfordulása hosszútávon rontja az alapbetegség kezelésének hatékonyságát és a hosszútávú prognózist (326). Az első vizsgálat ami claudicatio intermittensben szenvedő betegekben a szorongás szerepét is vizsgálta, azt találta, hogy a nyugalmi fájdalom szignifikáns, független összefüggést mutatott a szorongás, a depresszió és az anhedónia előfordulásával (151). A vizsgált mintában a szorongás a betegek 29% - ában, a depresszió a betegek 30% - ában és az anhedónia a betegek 28% - ában fordult elő. Egy másik, a közelmúltban megjelent, krónikus derékfájdalommal kezelt betegeket vizsgáló tanulmányban a résztvevők jelentős része mind a szorongás, mind a depresszió tüneteit mutatta a kezelés megkezdésekor. Ezeknél a betegeknél a terápia hatékonysága rosszabb volt, és a fájdalomhoz kapcsolt mozgáskorlátozottságuk kevésbé javult a mentális tüneteket nem mutató csoporthoz képest. A kezelés megkezdésekor mért szorongás és depresszió előre jelezte a fájdalomérzékelés és odafigyelés fokozódását, a negatív érzelmi változásokat, a krónikus fájdalom terápiáját követő egy évvel később is. Továbbá, a depresszió és szorongás közötti kölcsönhatás szignifikánsan bejósolta a mindennapi fájdalomvigilancia szint

fokozódását a betegek utánkövetése során (327). A szorongás és a depresszió egymástól függetlenül volt hatással a fájdalom vigilancia fokozódására.

A szorongás alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségekre kifejtett szerepét elsősorban a mozgásterápia szempontjából vizsgálták (152). A mozgásterápia sikertelenségében elsősorban környezeti és emocionális tényezők játszanak szerepet, amiben kiemelt szerepe van a fájdalomtól való félelemnek (154). A kognitív tényezők romlása tovább csökkentheti a fizikális aktivitást, ördögi körként jelentősen rontva a betegség prognózisát, progresszióját és a betegek életminőségét (155). A szorongásos tünetek előfordulása szignifikáns összefüggést mutat az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyosságának fokával és a tünetek meglétével (151), azonban kevésbé van jelen az aszimptomatikus betegpopulációban. A szorongás szerepével kapcsolatban ellentmondásos eredmények is születtek, például egy tanulmány, ami a szorongás, depresszió és fizikális aktivitás szerepét vizsgálta alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő, a claudicatio intermittens tüneteit mutató betegekben, azt találta, hogy fizikális aktivitás tekintetében nem volt különbség a szorongás tüneteit mutató és az ettől mentes betegpopuláció között, szemben a depresszív tüneteket mutatókkal, ahol a depressziós tünetek fennállása szignifikáns prediktora volt a csökkent fizikális aktivitásnak (152).

A *stresszes életesemények* a claudicalo csoportban eredményeink szerint szintén összefüggést mutattak a magasabb fájdalom vigilanciával, függetlenül a szorongástól, és a hagyományos, valamint a vizsgált életmódbeli tényezőktől. Ismereteink szerint ebben a betegcsoportban nemcsak a fájdalomvigilanciát, de a stressz életesemények szerepét sem vizsgálták. A stresszes életesemények fájdalomérzést módosító hatását korábban már tanulmányozták derék -, fej - és funkcionális hasfájással élő betegekben, de az eredmények nem voltak egyhangúak. Egyes kutatócsoportok nem találtak összefüggést (328-331), míg mások szerint a stresszes életesemények szignifikánsan befolyásolták mind az organikus mind a funkcionális krónikus fájdalom megélését (332). A kutatók és klinikusok különböző mechanizmusokat feltételeznek, amelyeken keresztül a stresszes életesemények befolyásolhatják egy betegség megjelenését, preklinikai vagy klinikai lefolyását vagy mindkettőt (333, 334). Több prospektív vizsgálat szerint a stresszes életesemények növelik a cardiovascularis betegségek prevalenciáját (335), továbbá a krónikus stressz a szív-érrendszeri betegségek progresszióját és mortalitását is negatívan

befolyásolja (336). A jelentős stresszes életesemények mind a depresszióknak, mind pedig a szorongásnak szignifikáns prediktorai (337), továbbá jól előrejelzik a depresszív tünetek kezdetét és újbóli megjelenését (338). A depresszióban szenvedő betegek körében a stresszes életesemények bekövetkeztekor súlyosabb tünetekre, elhúzódóbb epizódokra és gyakoribb relapszusokra számíthatunk (334). Ugyanakkor itt is fontos hangsúlyozni, hogy a krónikus fájdalom, a stresszes életesemények és a depresszió közötti kapcsolatot egy olyan komplex rendszerként kell értelmezzük, ahol elsősorban kétirányú kapcsolódásokat feltételezhetünk. Ugyanúgy feltételezhető, hogy a stresszes életesemények önmagukban vezethetnek depressziós tünetekhez, ahogy a depresszió is sérülékenyebbé teheti az egyént ilyen életesemények megélésére. Ezek a tényezők mind hozzájárulhatnak a krónikus fájdalom kialakulásához, fentartásához és a megváltozott fájdalomvigilanciához (332), különösen, ha figyelembe vesszük, hogy a pszichés stressz önmagában elősegíti a szisztémás gyulladás kialakulását (339, 340). A szisztémás gyulladáshoz vezető reakció patológiai szerepe korábban már felmerült a depresszió, az atherosclerosis, a diabetes mellitus és a krónikus fájdalom hátterében is.

A claudicalo betegek körében a szorongás és a stresszes életesemények mellett még a magasabb testtömegindex határozta meg a fájdalomvigilanciát.

A *magasabb BMI* az elhízás egyik markere, és így olyan krónikus fájdalommal összefüggő eltérések rizikófaktora, mint a fájdalom asszociált fizikai inaktivitás vagy a csökkent életminőség (341). Az emelkedett BMI érték olyan krónikus fájdalom szindrómákban is emelkedett rizikót jelent, mint például a derékfájás, a tenziós vagy migrénes fejfájás, a fibromyalgia, a hasfájás, vagy a diffúz fájdalom szindróma (342, 343). Egy friss kutatás javaslatot fogalmazott meg arra, hogy a metabolikus szindróma terápiája magába kell foglalja a megfelelő stresszcsökkentő kezelést is, csökkentve ezzel a stresszhez és az obesitashoz kapcsolódó proinflammatorikus válaszfolyamatokat (344).

A nem claudicalo csoportban a szorongás mellett a *kóros alkoholfogyasztás* és a *dohányzás* határozta meg a fájdalomvigilanciát. Számtalan kutatás vizsgálta az alkohol fájdalomra kifejtett hatását és a fájdalom hatását az alkoholfogyasztásra, és a legtöbb vizsgálat szerint a fájdalom és alkoholfogyasztás között is komplex, kétirányú kapcsolat feltételezhető (345). A kóros alkoholfogyasztás szignifikáns összefüggést mutatott a fájdalomkezelési stratégiák sikertelenségével, amelynek a hátterében az alkohol neuronális struktúrákra kifejtett hatása áll, mely így krónikus fájdalom kialakulásához és

állandósulásához vezethet (346). Korábbi kutatásokban megállapították, hogy a nagymennyiségű alkoholfogyasztás fokozott fájdalomvigilanciához és fájdalomintenzitáshoz vezet (347).

A krónikus fájdalommal élő betegek körében gyakrabban fordul elő kóros alkoholfogyasztás, főleg, amikor az alkoholt, mint megküzdési mechanizmust használják. Egy prospektív vizsgálat alapján, azok az egyének, akik az alkoholt megküzdési stratégiaként használják a fájdalom felléptekor, nagyobb valószínűséggel fokozzák az alkoholbevitelüket a következő 3 évben (348). Ehhez kapcsolódóan nem meglepő, hogy az alkoholisták között magasabb a depresszió és szorongás prevalenciája az átlag populációhoz képest (349), és arra is vannak adatok, mely szerint az alkohol felelős lehet ezen tünetek fenntartásáért (350). Előzetes feltevéseimmel ellentétben, a *kóros alkoholfogyasztás* nem volt prediktora a magasabb fájdalomvigilanciának a claudicalo alcsoportban. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és az alkoholfogyasztás kapcsolatáról nem készültek átfogó tanulmányok, de az ismert, hogy az alkoholfogyasztás nem tartozik az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kialakulásának fő rizikófaktorai közé (7).

A *dohányzás* szerepét illetően, eredményeim alapján a dohányzás szignifikáns kapcsolatot mutatott a claudicatio intermittens prevalenciájával, viszont csak a claudicatio mentes csoportban volt a magasabb fájdalom vigilancia prediktora. A dohányzás magasabb elfordulását krónikus fájdalom esetén több tanulmány is leírta, ahol a prevalencia 49 és 68% között volt (351), de ez a szám a 90% - ot is meghaladta, ha a dohányzás mellé alkoholabúzus is társult. Ez a prevalencia kiemelkedően magas, különösen ha összevetjük az átlag populáció körében mért 19% - kal (352).

Az az eredmény, miszerint a dohányzás magasabb fájdalomvigilancia pontszámmal járt együtt a nem claudicalo csoportban, összhangban van több korábbi vizsgálattal, melyek szerint a dohányosoknak a nem dohányosokhoz képest magasabb a fájdalom intenzitás pontszáma, és ez kihatással van a munkahelyi és szociális funkcionálásukra(353, 354). Ugyanakkor más kutatások szerint a dohányzás képes bizonyos fokú fájdalomcsillapításra és a fájdalomküszöb emelésére (355), ami magyarázhatja a claudicalo alcsoportban a dohányzás magas előfordulását. A fájdalom és dohányzás között tehát pozitív összefüggés áll fenn, vagyis minél magasabb a fájdalom, annál gyakoribb a dohányzás (355) és a dohányzás még évekkel később is képes



befolyásolni a központi idegrendszer működését (356). A dohányzás fájdalomcsillapító és fájdalomküszöböt emelő hatása tovább erősítheti a megküzdési mechanizmusként való használatát. Kísérletes körülmények között a nikotin megvonása fokozza a fájdalom percepcióját, ami bizonyítja a dohányzás fájdalomcsillapító hatását (355). Ugyanakkor a depresszió prevalenciája is magasabb a dohányosok körében (357). A jelenség egyik lehetséges magyarázata, hogy mind a depresszió, mind a nikotin függőség közös etiológiára vezethető vissza (355). Ez a komplex kapcsolat a dohányzás, fájdalom és depresszió között különösen nagy kihívást jelenthet a krónikus fájdalomtól szenvedő dohányosok kezelése esetén, ezért talán nem meglepő, hogy már a korábbi tanulmányok is hangsúlyozták a multidiszciplináris megközelítés szükségességét, ami magába kell foglalja a páciens testi, lelki és szociális dimenzióinak figyelembevételét (358).

#### 5.4. A vizsgálatok erősségei és limitációi

Több erősségét is szeretnénk megemlíteni a vizsgálatainknak. Ismereteink szerint az I. klinikai vizsgálat az első, amely magyar populáción a claudicatio intermittens és a depressziós tünetek kapcsolatát vizsgálta. A II. klinikai vizsgálat fő erőssége a különböző LEAD alcsoportok vizsgálata. Noha az elemzések során képzett alcsoportokat a mindennapi klinikai gyakorlatban is használják, a depressziós tünetek és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kapcsolatának tanulmányozásakor a korábbi vizsgálatok egyike sem vette figyelembe az ABI negatív, de tünetes vagy a nem összenyomható artériájú alcsoportokat, annak ellenére, hogy ezen csoportokban is a többivel azonos mortalitással számolhatunk. Utolsó klinikai vizsgálatunk fő erőssége, hogy ebben a betegcsoportban először vizsgálta a fájdalomvigilancia szerepét a hagyományos rizikófaktorok, életmódbeli tényezők és egyéb pszichés faktorok összefüggésében.

Azonban a vizsgálatok limitációit is meg kell említenünk. A keresztmetszeti felépítés nem teszi lehetővé ok - okozati viszonyok megállapítását, az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség, a claudicatio intermittens, a hagyományos rizikótényezők, a depressziós tünetek, a neuroticizmus, a fájdalomvigilancia és egyéb pszichés változók kapcsolatának irányát illető következtetések levonását. Későbbi longitudinális vizsgálatok segíthetnek az előbbi változók és az érrendszeri betegségek összetett kapcsolatának jobb megértésében. Másodszor, a vizsgált minta nem reprezentatív, ezért a vizsgálatom eredményei nem általánosíthatóak erre a betegpopulációra, jóllehet 33 háziorvosi körzet betegeit vizsgáltam négy magyarországi régióban, fővárosi, megyei jogú városi, városi és falusi helyszíneken. Továbbá, a viszonylag nagyszámú független változó és az „ABI negatív, de tünetes” és a „Nem összenyomható artériájú” alcsoportba tartozó betegek viszonylag kis mintaszámának egyidejű jelenléte szintén korlátozza ezen alcsoportok regressziós modelljeinek megbízhatóságát. Végül, a post hoc erőpróbák szerint mintám nem volt elég nagy ahhoz, hogy potenciálisan fennálló, szignifikáns összefüggéseket mutassunk ki bizonyos Big Five személyiségvonások és az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség mértéke között. Megfelelő statisztikai erővel bíró tanulmányok a jövőben megerősíthetik ennek a kutatásnak az eredményeit.

Összességében elmondhatom, hogy a vizsgálatom eredményei felhívják a figyelmet arra, hogy az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel élők kezelési stratégiái közé kell kerülnön a pszichoszociális rizikótényezők felmérése és ennek megfelelően a pszichoszociális intervenciók megtervezése és alkalmazása, mind a háziorvosi, mind a szakellátás során. Fontos lenne a családorvosi gyakorlatba bevezetni rövid önjellemző kérdőíveket és skálákat (pl.: Rövidített Beck - féle Depresszió Kérdőív), illetve elsajátítani olyan célzott kérdéseket és a megfelelő biopszichoszociális szemléletet, amely segítségével egyszerűen és hatékonyan felmérhetők a pszichoszociális rizikófaktorok és vizsgálhatók az egészség – magatartás jellemzői is. Ugyancsak fontosnak tartanám, hogy a családorvosok elsajátítsák az alacsony intenzitású pszichológiai intervenciókat, melyek segítségével jobban motiválhatók a betegek a mozgásra, és csökkenthető a depressziós és szorongásos tünetek száma. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmány különösen hatásosnak találta az alacsony intenzitású pszichológiai intervenciókat a 60 - 70 éves korosztályban a szorongásos és az enyhe - közepes depressziós tünetek kezelésére (359), így kiválóan alkalmazható lenne a perifériás érbetegek terápiájában is.

A pszichés kockázati tényezők közül a depressziós tünetek előfordulásának kiemelt szerepe van, mert komplex kapcsolatban áll mind a szomatikus, mind pedig a pszichés tünetek jelentkezésével és progressziójával. Ezt tovább hangsúlyozza, hogy a depressziós tünetek prevalenciája ezen a mintán még a nemzetközi átlagnál is magasabb volt. A neuroticizmusnak, mint statikus személyiségvonásnak, ugyancsak fontos prognosztikai szerepe van. Emellett a vizsgálatom azt is megerősítette, hogy ezeknél a betegeknél a fájdalom megélése kifejezettebb, így ezt minden intervenció tervezésekor figyelembe kell venni. Megfelelő terápiával a pszichés tünetek befolyásolhatók, a pszichés kórállapotok felismerése és adekvát terápiája által pozitívan tudjuk befolyásolni a verőérbetegség kimenetelét, valamint a páciensek szubjektív életminőségét.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

A 33 háziiorvosi praxisban 300 beteget bevonó vizsgálataim során az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség, és legjellemzőbb tünete a claudicatio intermittens kapcsolatát vizsgáltam pszichés és szomatikus változókkal.

Feltételezésemnek megfelelően a claudicatio intermittens tüneteit mutató betegeknél a nemzetközi átlaghoz képest is kiemelkedően magas a depressziós tünetek prevalenciája, de ez az eredmény annak fényében nem meglepő, hogy a magyar lakosság körében a depresszió előfordulása magasabb a nemzetközi átlagnál. Szignifikáns összefüggést feltételeztem a vizsgált hagyományos rizikófaktorok, és az életmódtényezők, valamint a claudicatio intermittens között. A korábbi vizsgálatoknak megfelelően a magas koleszterinszint, a dohányzás, a kóros alkoholfogyasztás, és a magas BMI érték mutattak szignifikáns összefüggést a claudicatio intermittens jelenlétével. Eredményeim szerint a depressziós tünetek szignifikáns prediktornak bizonyultak a claudicatio intermittens előrejelzésében, függetlenül a jól ismert, hagyományos rizikófaktoroktól (hypertonia, diabetes, hypercholesterinaemia) és életmódbeli tényezőktől (dohányzás, alkoholfogyasztás és testtömegindex). A hagyományos rizikófaktorok közül a dohányzás, a kóros alkoholfogyasztás, és a hypercholesterinaemia mutatott szignifikáns, pozitív összefüggést a claudicatio intermittens - szel.

Második vizsgálatomban az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusz részletesebb beosztása lehetőséget adott a különböző változók szerepének kifinomultabb vizsgálatára. A depressziós tünetek súlyosságának a LEAD státuszt prediktáló szerepének vizsgálatára tervezett többváltozós elemzések eredményei szerint a depressziós tünetek szignifikánsnak mutatkoztak az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának előrejelzésében, függetlenül a hagyományos rizikófaktoroktól és a személyiségvonásoktól. Mindegyik összehasonlított párban a depressziós tünetek mértékének növekedése nagyobb valószínűséggel társult a LEAD tüneteinek megjelenésével. A Big Five személyiségvonások közül a neuroticizmus konzisztens, pozitív összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel: mindegyik összehasonlításban a magasabb fokú neuroticizmussal rendelkezők nagyobb valószínűséggel szenvedtek a perifériás artériás érbetegség tüneteitől. Az esetek

többségében (az ABI negatív, de tünetes alcsoport esetében a barátságosság kivételével) a többi személyiségjegyet nem mutatkozott statisztikailag szignifikánsnak a LEAD státusz előrejelzésében.

Utolsó vizsgálatomban a fájdalomvigilanciát meghatározó, hagyományos és pszichés tényezőket vizsgáltam claudicalo és nem claudicalo csoportokban. Előzetes feltevésemet igazolva az claudicatio tüneteit mutató csoportban szignifikánsan magasabb fájdalomvigilanciát találtam; ugyanebben a csoportban a szorongás és a stresszes életesemények előfordulása is magasabb volt a kontrollcsoportéhoz képest. Azonban hipotézisemnek részben ellentmondva, azt találtam, hogy a szorongás mellett a 2 csoportban más - más tényezők határozták meg a fájdalomvigilanciát. A claudicalo betegeknél a szorongás mellett a stresszes életesemények és a testtömegindex bizonyultak szignifikánsnak a fájdalomvigilancia meghatározásában míg nem claudicaloknál a szorongás mellett, a káros alkoholfogyasztás és a dohányzás voltak a fájdalomvigilancia meghatározói.

Vizsgálataim új megállapításai a következők:

1. A depressziós tünetek hagyományos és egyéb rizikófaktoroktól függetlenül is szignifikáns prediktorai a claudicationak.
2. A Big Five személyiségvonások közül a neuroticizmus magasabb előfordulása összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség emelkedett prevalenciájával és a súlyosabb stádiummal.
3. Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedőknél - még a tünetmentes betegeknél is - nagyobb mértékben fordultak elő depressziós tünetek, mint azoknál, akik nem érintettek a betegségben, függetlenül a neuroticizmustól, illetve más Big Five személyiségvonásoktól.
4. Az eredmények alapján a neuroticizmus és a depressziós tünetek egymástól függetlenül összefüggést mutatott a LEAD státusz súlyosságával, megerősítve azt, hogy az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség és a depresszió közötti kapcsolat nem magyarázható a negatív érzelmekre (neuroticizmusra) való általános hajlam hatásával. A depresszió klinikai tünetei határozott összefüggésben vannak az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel, és fordítva: a neuroticizmusnak, mint stabil tulajdonságnak a LEAD - del való egyértelmű kapcsolata a depresszió specifikus tüneteitől független.
5. A magasabb fájdalomvigilancia, a depressziós tünetek, a szorongás és a stresszes életesemények szignifikáns összefüggést mutattak a claudicatio intermittens prevalenciájával.
6. A claudicalo betegeknél a szorongás mellett a stresszes életesemények és a testtömegindex bizonyultak szignifikánsnak a fájdalomvigilancia meghatározásában míg nem claudicaloknál a szorongás mellett, a kóros alkoholfogyasztás és a dohányzás voltak a fájdalomvigilancia meghatározói.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség kialakulásában az ismert rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, magas koleszterinszint) mellett a pszichés faktorok etiológiai szerepének is növekvő szakirodalma van. Disszertációmban e kórkép összefüggéseit vizsgáltam a depressziós tünetek mellett a személyiségtényezőkkel, külön elemeztem az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség súlyossági fokozataival való összefüggéseket, és vizsgáltam e betegcsoportban a fájdalomvigilancia meghatározó tényezőit.

Eredményeim szerint: 1. a) Claudicalo betegekben még a nemzetközi átlaghoz képest is magasabb a depressziós tünetek előfordulása. 1. b) A depressziós tünetek szignifikáns prediktorai a claudicatio intermittens előfordulásának alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedő betegekben, még akkor is, ha a hagyományos és életmóddal összefüggő (dohányzás, BMI, kóros alkoholfogyasztás) rizikófaktorokra kontrolláltuk az eredményeket. 2. a) Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegségben szenvedőknél - még a tünetmentes betegekben is - nagyobb mértékben fordulnak elő depressziós tünetek, mint azoknál, akik nem érintettek a betegségben, függetlenül neuroticizmustól, illetve más Big Five személyiségvonásuktól. b) A neuroticizmus következetesen pozitív összefüggést mutatott az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegséggel: mindegyik összehasonlításban azok, akiknél magasabb volt a neuroticizmus, nagyobb valószínűséggel szenvedtek az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség tüneteitől, függetlenül depressziós tünetektől. c) A neuroticizmus és a depressziós tünetek egymástól függetlenül összefüggést mutatott a LEAD státusz súlyosságával. 3. a) A claudicatio intermittens előfordulása szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb fájdalomvigilanciával, depresszióval, szorongással és a stresszes életeseményekkel. b) A szorongás központi szerepet játszik a fájdalomvigilancia meghatározásában. A szorongás mellett a claudicalo betegek körében a stresszes életesemények és a testtömegindex határozta meg a fájdalomvigilanciát, a nem claudicalo egyének körében pedig a kóros alkoholfogyasztás és a dohányzás.

Ezek az eredmények hangsúlyozzák a multidiszciplináris megközelítés és kezelés fontosságát a LEAD - ben szenvedő betegekben, ezáltal jelentősen javítható a betegség prognózisa mind a szomatikus, mind mentális egészség terén.

## 8. SUMMARY

Beside the well – known risk factors (hypertension, diabetes, hypercholesterinemia) there is a growing literature for the pathological role of psychological factors in the development of lower extremity arterial disease. The most frequently evaluated and studied psychological factor is depression. In my dissertation I examined the associations between LEAD and depressive symptoms, personality traits and I also examined their connections with the different severities of LEAD, and the determinants of pain vigilance in this patient group.

We have found that: 1. a) The prevalence of depressive symptoms in the IC subgroup was very high, even higher than the international estimates. b) Depressive symptomatology was significant in predicting intermittent claudication, even after controlling for traditional risk factors and variables related to lifestyle factors as smoking, hazardous drinking, and BMI. 2. a) The results showed that patients with LEAD – even those suffering from asymptomatic forms of the disease – are at higher risk for suffering from depressive symptoms compared to people without LEAD, independently of neuroticism or other Big Five personality traits. b) Neuroticism showed a consistent positive relationship with lower extremity peripheral arterial disease: in each comparison, those with a higher level of neuroticism had a higher likelihood of suffering from the symptoms of peripheral arterial disease, independently from depressive symptomatology. c) Depressive symptomatology and neuroticism are independently associated with the severity of LEAD. 3. a) The prevalence of intermittent claudication was significantly associated with higher level of pain vigilance, depression, anxiety and stressful life events. b) Anxiety had a central role in defining pain vigilance. Beside anxiety, stressful life events and BMI were significant in defining pain vigilance in the claudicant subgroup; in the subgroup free of IC anxiety, hazardous drinking and smoking was significant in defining pain vigilance.

These results underscore the importance of a multidisciplinary approach when providing care for individuals suffering from LEAD to prevent poor prognosis either in the somatic or mental health domain.



## 9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Járαι Z. Érbetegségek. In: Tulassay Z (szerk.), A belgyógyászat alapjai Vol. 1. Medicina Kiadó, Budapest, 2010.
2. Sliwka A, Furgal M, Maga P, Drelicharz L, Mika P, Włoch T, Nowobilski R. (2018) The role of psychopathology in perceiving, reporting and treating intermittent claudication. A systematic review. *Int Angiol*, doi:10.23736/S0392-9590.18.03948-2.
3. Selvin E, Erlinger TP. (2004) Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 110: 738-743.
4. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járαι Z, Berczeli M, Sótonyi P. (2019) Screening of peripheral arterial disease in primary health care. *Vascular Health and Risk Management*, 15: 355-363.
5. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. (2011) ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32: 2851-2906.
6. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE, Taylor LM. (1996) Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*, 94: 3026-3049.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, Group ESD. (2018) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document

- covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 39: 763-816.
8. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. (2019) Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*, 7: e1020-e1030.
  9. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. (2013) Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 382: 1329-1340.
  10. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. (2017) Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*, 14: 156-170.
  11. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, Wu C, Homma S, Sharrett AR. (2005) Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*, 162: 33-41.
  12. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. (2014) Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 21: 704-711.
  13. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch H-J. (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 172: 95-105.
  14. Grøndal N, Sjøgaard R, Lindholt JS. (2015) Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg*, 102: 902-906.

15. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wahlberg E. (2007) A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*, 45: 1185-1191.
16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*, 45: S5-S67.
17. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, Forouzanfar MH, Naghavi M, Song Y, Harrell FE, Jr., Denenberg JO, Mensah GA, Ezzati M, Murray C. (2014) Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*, 9: 145-158.e121.
18. Weerd Md, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, Borst GJd, Buskens E, Bots ML. (2014) Prediction of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in the General Population. *Stroke*, 45: 2366-2371.
19. Farkas K, Járai Z, Kolossváry E, Ludányi A, Clement DL, Kiss I, Group ES. (2012) High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*, 30: 1526-1532.
20. Kolossváry E, Ferenci T, Kováts T, Kovács L, Járai Z, Menyhei G, Farkas K. (2015) Trends in Major Lower Limb Amputation Related to Peripheral Arterial Disease in Hungary: A Nationwide Study (2004-2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 50: 78-85.
21. Kolossváry E, Bánsághi Z, Szabó GV, Járai Z, Farkas K. (2017) [Ischemic origin of diabetic foot disease. Epidemiology, difficulties of diagnosis, options for prevention and revascularization]. *Orv Hetil*, 158: 203-211.
22. Tóth-Vajna Z, Tóth-Vajna G, Gombos Z, Szilágyi B, Járai Z, Sótónyi P. (2020) Tapasztalataink az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség szűréséről az Észak-Magyarország régióban. 161: 1382.

23. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Claggett GP, Cohen J. (2004) Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg*, 39: 351-356.
24. Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. (2011) Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study. *J Am Coll Cardiol*, 58: 1386-1392.
25. Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. (2014) Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*, 114: 928-932.
26. Corrà U, Piepoli MF, Carré F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi P, Saner H, Wood D, Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. (2010) Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*, 31: 1967-1974.
27. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. (2003) International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35: 1381-1395.
28. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. (1993) The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*, 46: 153-162.
29. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. (2008) Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet*, 371: 1587-1594.
30. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. (2012) Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379: 905-914.

31. Cournot M, Taraszkievicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-BROUTIN H, Chamontin B, Carrié D, Ferrières J. (2009) Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Am Heart J*, 158: 845-851.
32. Sliwka A, Furgal M, Maga P, Drelicharz L, Mika P, Włoch T, Nowobilski R. (2018) The role of psychopathology in perceiving, reporting and treating intermittent claudication: a systematic review. *Int Angiol*, 37: 335-345.
33. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksäss A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. (2015) The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, 241: 507-532.
34. Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, Nourissat A, Barral X, Favre JP. (2011) Incidental Visceral and Renal Artery Stenosis in Patients Undergoing Coronary Angiography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 41: 385-390.
35. Wang JC, Bennett M. (2012) Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*, 111: 245-259.
36. Bolton E, Rajkumar C. (2011) The ageing cardiovascular system. *Reviews in Clinical Gerontology*, 21: 99-109.
37. Bots ML, Breslau PJ, Briët E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. (1992) Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*, 19: 717-720.
38. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bønaa KH. (2001) Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis*, 12: 44-51.

39. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, 23: 1752-1760.
40. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronck A, Denenberg JO, Gamst AC, McDermott MM. (2004) Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*, 44: 618-623.
41. Chrysochou C, Kalra PA. (2009) Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 52: 184-195.
42. Criqui MH, Aboyans V. (2015) Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 116: 1509-1526.
43. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K. (2015) Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*, 351: h4865.
44. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM, Study OV. (2015) Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention. *Circulation*, 132: 1805-1815.
45. Farkas K, Járai Z, Kolossváry E, Ludányi A, Clement DL, Kiss I. (2012) High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*, 30: 1526-1532.
46. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. (2010) Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 362: 590-599.
47. He FJ, MacGregor GA. (2001) Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *Bmj*, 323: 497-501.
48. A népesség megoszlása dohányzási szokások szerint. Központi Statisztikai Hivatal, Hungary, 2019.
49. Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, Day C, Clarke NE, Lewington S, Lopez AD. (2019) Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular

- disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Medicine*, 17: 128.
50. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. (2001) Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*, 104: 2746-2753.
  51. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväanne M, Scholte Op Reimer WJM, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, guidelines: Oewctpot, Cooney MT, : ECfPG, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Reviewers: D, Funck-Brentano C, Sirnes PA, Aboyans V, Ezquerra EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener H-C, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)†. *European Heart Journal*, 33: 1635-1701.
  52. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. (1998) Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*, 14: 1129-1139.
  53. Nusselder WJ, Franco OH, Peeters A, Mackenbach JP. (2009) Living healthier for longer: Comparative effects of three heart-healthy behaviors on life expectancy with and without cardiovascular disease. *BMC Public Health*, 9: 487.

54. Högberg D, Kragsterman B, Björck M, Tjärnström J, Wanhainen A. (2014) Carotid Artery Atherosclerosis Among 65-year-old Swedish Men &#x2013; A Population-based Screening Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 48: 5-10.
55. West HW, Juonala M, Gall SL, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, Viikari JSA, Raitakari OT, Magnussen CG. (2015) Exposure to Parental Smoking in Childhood Is Associated With Increased Risk of Carotid Atherosclerotic Plaque in Adulthood. *Circulation*, 131: 1239-1246.
56. Tobe SW, Burgess E, Lebel M. (2006) Atherosclerotic renovascular disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 22: 623-628.
57. Slovut DP, Olin JW. (2004) Fibromuscular Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 350: 1862-1871.
58. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. (1997) The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*, 2: 221-226.
59. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. (2012) Associations Between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men. *JAMA*, 308: 1660-1667.
60. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. (1999) Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*, 20: 344-353.
61. Kannel WB, Shurtleff D. (1973) The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics*, 28: 61-68.
62. Meyers DG, Neuberger JS, He J. (2009) Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 54: 1249-1255.
63. Simopoulos AP. (2005) What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *World Rev Nutr Diet*, 95: 80-92.
64. Hu FB. (2009) Diet and lifestyle influences on risk of coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep*, 11: 257-263.



65. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. (1997) Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 337: 1491-1499.
66. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. (2006) Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 354: 1601-1613.
67. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. (2004) Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 109: 2705-2711.
68. Criqui MH, Aboyans V. (2015) Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*, 116: 1509-1526.
69. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, Folsom AR, Bertoni AG, Sharrett AR, Homma S, Kori S. (2006) The Effect of Novel Cardiovascular Risk Factors on the Ethnic-Specific Odds for Peripheral Arterial Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*, 48: 1190-1197.
70. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. (2000) Determinants of Peripheral Arterial Disease in the Elderly: The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*, 160: 2934-2938.
71. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. (1993) Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*, 88: 837-845.
72. Mensink RP, Katan MB. (1992) Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*, 12: 911-919.
73. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. (2001) Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis A Comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease. *JAMA*, 285: 2481-2485.
74. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PWF. (2002) Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American Heart Journal*, 143: 961-965.

75. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. (2006) Risk Factors for Progression of Peripheral Arterial Disease in Large and Small Vessels. *Circulation*, 113: 2623-2629.
76. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, Peters A, Koenig W, Stöckl A, Dähnhardt D, Böger CA, Krämer BK, Fraedrich G, Strauch K, Kronenberg F. (2014) Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovascular Research*, 103: 28-36.
77. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, Hennekens CH, Manson JE. (2000) A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr*, 71: 1455-1461.
78. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. (2008) Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18: 283-290.
79. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. (2012) Risk Factors for Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Total Plaque Area. *Stroke*, 43: 1818-1823.
80. Scholtes VPW, Peeters W, van Lammeren GW, den Ruijter HM, de Kleijn DPV, Pasterkamp G, Howard DPJ, Redgrave JN, Rothwell PM, de Vries JPPM, de Borst GJ, Moll FL, Kemperman H, Schalkwijk CG, Schalkwijk CG, den Ruijter HM. (2015) Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. *Atherosclerosis*, 235: 418-423.
81. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. (2001) Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. A comparison of severity and outcome, 24: 1433-1437.
82. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. (2001) Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *Jama*, 285: 1965-1970.
83. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. (1996) Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *Bmj*, 312: 731-736.

84. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. (2006) Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*, 166: 2437-2445.
85. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. (1999) Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Bmj*, 319: 1523-1528.
86. Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, La Vecchia C, Corrao G. (2008) Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*, 62: 615-619.
87. Roerecke M, Rehm J. (2011) Ischemic heart disease mortality and morbidity rates in former drinkers: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 173: 245-258.
88. Yang S, Wang S, Yang B, Zheng J, Cai Y, Yang Z. (2017) Alcohol Consumption Is a Risk Factor for Lower Extremity Arterial Disease in Chinese Patients with T2DM. *J Diabetes Res*, 2017: 8756978.
89. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC, Jr., Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP. (2011) Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 124: 967-990.
90. Marcus BH, Williams DM, Dubbert PM, Sallis JF, King AC, Yancey AK, Franklin BA, Buchner D, Daniels SR, Claytor RP. (2006) Physical activity intervention studies: what we know and what we need to know: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); Council on Cardiovascular Disease in the Young; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*, 114: 2739-2752.
91. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. (1987) Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health*, 8: 253-287.
92. Hemingway H, Marmot M. (1999) Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 318: 1460-1467.

93. Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezène F, Moulin P. (2005) Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 178: 339-344.
94. van Gool CH, Kempen GI, Penninx BW, Deeg DJ, Beekman AT, van Eijk JT. (2003) Relationship between changes in depressive symptoms and unhealthy lifestyles in late middle aged and older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing*, 32: 81-87.
95. Heymsfield SB, Wadden TA. (2017) Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*, 376: 254-266.
96. Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MA, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D. (2007) Physical inactivity, depression, and risk of cardiovascular mortality. *Med Sci Sports Exerc*, 39: 1693-1699.
97. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. (2011) Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci*, 180: 319-325.
98. Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Leung R. (1994) Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 377: 16-22.
99. Goodwin RD. (2003) Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med*, 36: 698-703.
100. McNeil JK, LeBlanc EM, Joyner M. (1991) The effect of exercise on depressive symptoms in the moderately depressed elderly. *Psychol Aging*, 6: 487-488.
101. Harris AH, Cronkite R, Moos R. (2006) Physical activity, exercise coping, and depression in a 10-year cohort study of depressed patients. *J Affect Disord*, 93: 79-85.
102. Fichna J, Janecka A, Costentin J, Do Rego JC. (2007) The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacol Rev*, 59: 88-123.
103. Grisel JE, Bartels JL, Allen SA, Turgeon VL. (2008) Influence of  $\beta$ -Endorphin on anxious behavior in mice: interaction with EtOH. *Psychopharmacology*, 200: 105-115.
104. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. (2009) Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, doi:10.1002/14651858.CD004366.pub4: Cd004366.

105. Herman S, Blumenthal JA, Babyak M, Khatri P, Craighead WE, Krishnan KR, Doraiswamy PM. (2002) Exercise therapy for depression in middle-aged and older adults: predictors of early dropout and treatment failure. *Health Psychol*, 21: 553-563.
106. Carta MG, Hardoy MC, Pilu A, Sorba M, Floris AL, Mannu FA, Baum A, Cappai A, Velluti C, Salvi M. (2008) Improving physical quality of life with group physical activity in the adjunctive treatment of major depressive disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 4: 1.
107. Stone PA, Yacoub M. (2014) Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Seminars in Vascular Surgery*, 27: 148-151.
108. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. (2007) Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *European Heart Journal*, 28: 354-362.
109. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. (2005) C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 112: 976-983.
110. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Huang ST, Kao CH. (2016) Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost*, 115: 439-445.
111. Aboyans V, Bartelink M-L. ESC CardioMed. In: *Epidemiology and risk factors*, doi:10.1093/med/9780198784906.003.0775. Oxford University Press, 2018.
112. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, Chasman DI, Baber U, Mehran R, Rader DJ, Fuster V, Boerwinkle E, Melander O, Orholm Melander M, Ridker PM, Kathiresan S. (2016) Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*, 375: 2349-2358.
113. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. (1993) Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*, 270: 1819-1825.
114. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, Zucker HD. (1989) The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 149: 1785-1789.

115. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. (2007) Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22: 613-626.
116. Wulsin LR, Singal BM. (2003) Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*, 65: 201-210.
117. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. (2015) Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res*, 78: 123-129.
118. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. (1997) 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 915-922.
119. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. (2013) The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*, 18: 963-974.
120. Alexopoulos GS. (2002) Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 10: 687-695.
121. Taylor WD, Zhao Z, Ashley-Koch A, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, Hauser E, MacFall JR. (2013) Fiber tract-specific white matter lesion severity Findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype. *Hum Brain Mapp*, 34: 295-303.
122. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. (2004) Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord*, 79: 81-95.
123. Godbout JP, Johnson RW. (2009) Age and neuroinflammation: a lifetime of psychoneuroimmune consequences. *Immunol Allergy Clin North Am*, 29: 321-337.
124. Alexopoulos GS, Morimoto SS. (2011) The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26: 1109-1118.
125. Greenstein AS, Paranthaman R, Burns A, Jackson A, Malik RA, Baldwin RC, Heagerty AM. (2010) Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries. *Hypertension*, 56: 734-740.

126. Columbo JA, Stone DH, Goodney PP, Nolan BW, Stableford JA, Brooke BS, Powell RJ, Finn CT. (2016) The Prevalence and Regional Variation of Major Depressive Disorder Among Patients With Peripheral Arterial Disease in the Medicare Population. *Vascular and Endovascular Surgery*, 50: 235-240.
127. Brostow DP, Petrik ML, Starosta AJ, Waldo SW. (2017) Depression in patients with peripheral arterial disease: A systematic review. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 16: 181-193.
128. Grenon SM, Hiramoto J, Smolderen KG, Vittinghoff E, Whooley MA, Cohen BE. (2012) Association between depression and peripheral artery disease: insights from the heart and soul study. *J Am Heart Assoc*, 1: e002667.
129. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, Kibbe MR, Ferrucci L, Zhao L, Liu K, Liao Y, Gao Y, Criqui MH. (2016) Incidence and Prognostic Significance of Depressive Symptoms in Peripheral Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, 5: e002959.
130. Siennicki-Lantz A, André-Petersson L, Wollmer P, Elmståhl S. (2013) Depressive symptoms, atherosclerotic burden and cerebral blood flow disturbances in a cohort of octogenarian men from a general population. *BMC Psychiatry*, 13: 347.
131. First MBW, J. B.; Karg, R. S.; Spitzer, R. L. Structured clinical interview for DSM-5-clinical version (SCID-5 for DSM5, clinical version; SCID-5-CV, version 1.0.0). Arlington: American Psychiatric Association 2015.
132. Wong SY, Woo J, Hong AW, Leung JC, Leung PC. (2007) Clinically relevant depressive symptoms and peripheral arterial disease in elderly men and women. Results from a large cohort study in Southern China. *J Psychosom Res*, 63: 471-476.
133. Aquarius AE, Denollet J, Hamming JF, Van Berge Henegouwen DP, De Vries J. (2007) Type-D personality and ankle brachial index as predictors of impaired quality of life and depressive symptoms in peripheral arterial disease. *Arch Surg*, 142: 662-667.
134. Arya S, Lee S, Zahner GJ, Cohen BE, Hiramoto J, Wolkowitz OM, Khakharia A, Binney ZO, Grenon SM. (2018) The association of comorbid depression with mortality and amputation in veterans with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*, 68: 536-545.e532.

135. Weiss E, Dolin B, Rollin HR, Fischer HK, Bepler CR. (1957) Emotional factors in coronary occlusion. I. Introduction and general summary. *AMA Arch Intern Med*, 99: 628-641.
136. Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. (2016) Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep*, 18: 120.
137. Garfield LD, Scherrer JF, Hauptman PJ, Freedland KE, Chrusciel T, Balasubramanian S, Carney RM, Newcomer JW, Owen R, Bucholz KK, Lustman PJ. (2014) Association of anxiety disorders and depression with incident heart failure. *Psychosom Med*, 76: 128-136.
138. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. (2014) The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res*, 77: 439-448.
139. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. (2010) Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*, 56: 31-37.
140. Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, Burelle D, Beitman BD. (1997) Detecting panic disorder in emergency department chest pain patients: a validated model to improve recognition. *Ann Behav Med*, 19: 124-131.
141. Barsky AJ, Delamater BA, Clancy SA, Antman EM, Ahern DK. (1996) Somatized psychiatric disorder presenting as palpitations. *Arch Intern Med*, 156: 1102-1108.
142. Todaro JF, Shen BJ, Raffa SD, Tilkemeier PL, Niaura R. (2007) Prevalence of anxiety disorders in men and women with established coronary heart disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 27: 86-91.
143. Thombs BD, Roseman M, Coyne JC, de Jonge P, Delisle VC, Arthurs E, Levis B, Ziegelstein RC. (2013) Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. *PLoS One*, 8: e52654.
144. Di Benedetto M, Lindner H, Hare DL, Kent S. (2006) Depression following acute coronary syndromes: a comparison between the Cardiac Depression Scale and the Beck Depression Inventory II. *J Psychosom Res*, 60: 13-20.



145. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ, Buchholz KK, Owen R, Lustman PJ. (2012) Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*, 200: 137-142.
146. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. (2010) Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 56: 38-46.
147. Mathur R, Pérez-Pinar M, Foguet-Boreu Q, Ayis S, Ayerbe L. (2016) Risk of incident cardiovascular events amongst individuals with anxiety and depression: A prospective cohort study in the east London primary care database. *J Affect Disord*, 206: 41-47.
148. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. (2015) State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*, 28: 1295-1302.
149. In: Generalised anxiety disorder in adults: Evidence Update September 2012: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 113 'Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care' (2011). National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)
- Copyright © National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012., London, 2012.
150. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, Antony MM, Bouchard S, Brunet A, Flament M, Grigoriadis S, Mendlowitz S, O'Connor K, Rabheru K, Richter PM, Robichaud M, Walker JR. (2014) Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14 Suppl 1: S1.
151. Smolderen KG, Hoeks SE, Pedersen SS, van Domburg RT, de Liefde II, Poldermans D. (2009) Lower-leg symptoms in peripheral arterial disease are associated with anxiety, depression, and anhedonia. *Vasc Med*, 14: 297-304.
152. Ragazzo L, Puech-Leao P, Wolosker N, de Luccia N, Saes G, Ritti-Dias RM, Cucato GG, Ferreira Kamikava DY, Zerati AE. (2021) Symptoms of anxiety and depression and their relationship with barriers to physical activity in patients with intermittent claudication. *Clinics (Sao Paulo)*, 76: e1802.

153. Ritti-Dias RM, Correia MA, Andrade-Lima A, Cucato GG. (2019) Exercise as a therapeutic approach to improve blood pressure in patients with peripheral arterial disease: current literature and future directions. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 17: 65-73.
154. Barbosa JP, Farah BQ, Chehuen M, Cucato GG, Farias Júnior JC, Wolosker N, Forjaz CL, Gardner AW, Ritti-Dias RM. (2015) Barriers to physical activity in patients with intermittent claudication. *Int J Behav Med*, 22: 70-76.
155. Tew GA, Allen L, Askew CD, Chetter I, Cucato G, Doherty P, Garnham A, Harwood A, Ingle L, Jenkins M, Michaels J, Pittack S, Seenan C, Trender H. (2020) Infographic. Exercise for intermittent claudication. *Br J Sports Med*, 54: 1443-1444.
156. Cannon WB. (1935) Stress and Strains of Homeostasis. *American Journal of Medical Science*, 189: 1-14.
157. Selye H. *The stress of life*, Rev. ed. McGraw Hill, Oxford, England, 1978.
158. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, Dube SR, Williams JE, Chapman DP, Anda RF. (2004) Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation*, 110: 1761-1766.
159. Sumanen M, Koskenvuo M, Sillanmäki L, Mattila K. (2005) Childhood adversities experienced by working-aged coronary heart disease patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 59: 331-335.
160. Roy A, Janal MN, Roy M. (2010) Childhood trauma and prevalence of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Psychosom Med*, 72: 833-838.
161. Everson-Rose SA, Lewis TT. (2005) Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*, 26: 469-500.
162. Kaprio J, Koskenvuo M, Rita H. (1987) Mortality after bereavement: a prospective study of 95,647 widowed persons. *Am J Public Health*, 77: 283-287.
163. Pilling J. *A gyász hatása a testi és a lelki egészségi állapotra. Doktori értekezés. Semmelweis Egyetem, Budapest, 2012.*
164. Leor J, Poole WK, Kloner RA. (1996) Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*, 334: 413-419.

165. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, O'Connor CM, Morris JJ, Krantz DS. (1997) Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *Jama*, 277: 1521-1526.
166. Lee S, Colditz GA, Berkman LF, Kawachi I. (2003) Caregiving and risk of coronary heart disease in U.S. women: a prospective study. *Am J Prev Med*, 24: 113-119.
167. Kažukauskienė N, Burkauskas J, Macijauskienė J, Mickuvienė N, Brožaitienė J. (2019) Stressful Life Events Are Associated With Health-Related Quality of Life During Cardiac Rehabilitation and at 2-yr Follow-up in Patients With Heart Failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 39: E5-e8.
168. Staniute M, Brozaitiene J, Bunevicius R. (2013) Effects of social support and stressful life events on health-related quality of life in coronary artery disease patients. *J Cardiovasc Nurs*, 28: 83-89.
169. Aquarius AE, Smolderen KG, Hamming JF, De Vries J, Vriens PW, Denollet J. (2009) Type D personality and mortality in peripheral arterial disease: a pilot study. *Arch Surg*, 144: 728-733.
170. Cottier C, Adler R, Vorkauf H, Gerber R, Hefer T, Hürry C. (1983) Pressured pattern or type A behavior in patients with peripheral arteriovascular disease: controlled retrospective exploratory study. *Psychosom Med*, 45: 187-193.
171. Wattanakit K, Williams JE, Schreiner PJ, Hirsch AT, Folsom AR. (2005) Association of anger proneness, depression and low social support with peripheral arterial disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Vasc Med*, 10: 199-206.
172. McCrae RR, Costa Jr PT. Introduction to the empirical and theoretical status of the five-factor model of personality traits. In: *Personality disorders and the five-factor model of personality*, 3rd ed., doi:10.1037/13939-002. American Psychological Association, Washington, DC, US, 2013: 15-27.
173. Rózsa S, Kő N, Oláh A. (2006) Rekonstruálható-e a Big-Five a hazai mintán?[Validation of the five factor model of personality on a Hungarian sample: A psychometric characteristics of the Big Five Questionnaire]. *Pszichológia*, 26: 57-76.

174. Kajonius P, Mac Giolla E. (2017) Personality traits across countries: Support for similarities rather than differences. *PLoS One*, 12: e0179646.
175. Dochtermann NA, Schwab T, Sih A. (2015) The contribution of additive genetic variation to personality variation: heritability of personality. *Proc Biol Sci*, 282: 20142201.
176. Dermody SS, Wright AG, Cheong J, Miller KG, Muldoon MF, Flory JD, Gianaros PJ, Marsland AL, Manuck SB. (2016) Personality Correlates of Midlife Cardiometabolic Risk: The Explanatory Role of Higher-Order Factors of the Five-Factor Model. *Journal of Personality*, 84: 765-776.
177. Jokela M, Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M. (2014) Personality traits as risk factors for stroke and coronary heart disease mortality: pooled analysis of three cohort studies. *J Behav Med*, 37: 881-889.
178. Hwang SI, Choi KI, Park OT, Park SW, Choi ES, Yi SH. (2011) Correlations between Pre-morbid Personality and Depression Scales in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med*, 35: 328-336.
179. Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Raback L, Virtanen M, Kivimaki M, Jokela M. (2015) Personality and Depressive Symptoms: Individual Participant Meta-Analysis of 10 Cohort Studies. *Depression and Anxiety*, 32: 461-470.
180. Allen TA, Carey BE, McBride C, Bagby RM, DeYoung CG, Quilty LC. (2018) Big Five aspects of personality interact to predict depression. *J Pers*, 86: 714-725.
181. Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D. (2010) Linking "big" personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 136: 768-821.
182. Rollman GB. (2009) Perspectives on hypervigilance. *PAIN*, 141: 183-184.
183. McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. (1996) Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *PAIN®*, 66: 133-144.
184. Geisser ME, Glass JM, Rajcevska LD, Clauw DJ, Williams DA, Kileny PR, Gracely RH. (2008) A Psychophysical Study of Auditory and Pressure Sensitivity in Patients With Fibromyalgia and Healthy Controls. *The Journal of Pain*, 9: 417-422.

185. Schoth DE, Nunes VD, Lioffi C. (2012) Attentional bias towards pain-related information in chronic pain; a meta-analysis of visual-probe investigations. *Clinical Psychology Review*, 32: 13-25.
186. Asmundson GJG, Wright KD, Hadjistavropoulos HD. (2005) Hypervigilance and Attentional Fixedness in Chronic Musculoskeletal Pain: Consistency of Findings Across Modified Stroop and Dot-probe Tasks. *The Journal of Pain*, 6: 497-506.
187. Moore DJ, Meints SM, Lazaridou A, Johnson D, Franceschelli O, Cornelius M, Schreiber K, Edwards RR. (2019) The Effect of Induced and Chronic Pain on Attention. *The Journal of Pain*, 20: 1353-1361.
188. Eccleston C, Crombez G. (1999) Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull*, 125: 356-366.
189. Crombez G, Eccleston C, Baeyens F, Van Houdenhove B, Van Den Broeck A. (1999) Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear. *Journal of Psychosomatic Research*, 47: 403-410.
190. Aldrich S, Eccleston C, Crombez G. (2000) Worrying about chronic pain: vigilance to threat and misdirected problem solving. *Behaviour Research and Therapy*, 38: 457-470.
191. Bailly F, Foltz V, Rozenberg S, Fautrel B, Gossec L. (2015) The impact of chronic low back pain is partly related to loss of social role: A qualitative study. *Joint Bone Spine*, 82: 437-441.
192. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, Lefebvre JC. (2001) Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain*, 17: 52-64.
193. Wong WS, Lam HMJ, Chow YF, Chen PP, Lim HS, Wong S, Fielding R. (2014) The effects of anxiety sensitivity, pain hypervigilance, and pain catastrophizing on quality of life outcomes of patients with chronic pain: a preliminary, cross-sectional analysis. *Quality of Life Research*, 23: 2333-2341.
194. Ramírez-Maestre C, Esteve R, López-Martínez A. (2014) Fear-Avoidance, Pain Acceptance and Adjustment to Chronic Pain: A Cross-Sectional Study on a Sample of 686 Patients with Chronic Spinal Pain. *Annals of Behavioral Medicine*, 48: 402-410.

195. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. (2013) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 34: 3035-3087.
196. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. (2015) Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation*, 132: 1795-1804.
197. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37: 2315-2381.

198. Bullen C. (2008) Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6: 883-895.
199. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. (2013) The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*, 381: 133-141.
200. Hobbs SD, Bradbury AW. (2003) Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 26: 341-347.
201. Juergens JL, Barker NW, Hines EA, Jr. (1960) Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation*, 21: 188-195.
202. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. (2004) Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 110: 2952-2967.
203. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. (2008) General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*, 359: 2105-2120.
204. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. (2001) The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 38: 789-795.
205. Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, VanItallie TB, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. (1999) Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23: 603-611.

206. Sørensen TI. (2003) Weight loss causes increased mortality: pros. *Obes Rev*, 4: 3-7.
207. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344: 1343-1350.
208. Milani RV, Lavie CJ. (2003) Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol*, 92: 50-54.
209. Eilat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. (2005) Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. *Am J Epidemiol*, 161: 352-358.
210. Lavie CJ, Amodeo C, Ventura HO, Messerli FH. (1987) Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity. *Chest*, 92: 1042-1046.
211. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. (2009) Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *Journal of the American College of Cardiology*, 53: 1925-1932.
212. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. (2007) Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: Cd000123.
213. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. (2014) Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol*, 63: 79-87.
214. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. (2014) Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*, 35: 2864-2872.
215. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, Laird JR. (2014) Association between statin medications



- and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 63: 682-690.
216. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 376: 1713-1722.
  217. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. (2014) Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*, 3: e001330.
  218. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. (1998) Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol*, 82: 20r-22r.
  219. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 31: 1281-1357.
  220. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. (2010) Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*, 55: 48-53.
  221. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. (2015) A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 373: 2103-2116.
  222. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: *Guideline: Sodium Intake for Adults and Children*. World Health Organization

Copyright © 2012, World Health Organization., Geneva, 2012.

223. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 342: 145-153.
224. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. (2008) Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 358: 1547-1559.
225. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. (2015) Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med*, 20: 237-244.
226. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. (2014) Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, doi:10.1002/14651858.CD000990.pub3: Cd000990.
227. Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MR, Teijink JA, Peters RJ. (2015) Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*, 61: 512-518.e512.
228. Gardner AW, Addison O, Katzel LI, Montgomery PS, Prior SJ, Serra MC, Sorkin JD. (2021) Association between Physical Activity and Mortality in Patients with Claudication. *Med Sci Sports Exerc*, 53: 732-739.
229. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. (2013) Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, doi:10.1002/14651858.CD005263.pub3: Cd005263.
230. Langbein WE, Collins EG, Orebaugh C, Maloney C, Williams KJ, Littooy FN, Edwards LC. (2002) Increasing exercise tolerance of persons limited by claudication pain using polestriding. *J Vasc Surg*, 35: 887-893.
231. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. (2014) Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, doi:10.1002/14651858.CD009638.pub2: Cd009638.
232. Jakubsevičienė E, Vasiliauskas D, Velička L, Kubilius R, Milinavičienė E, Vencloviėnė J. (2014) Effectiveness of a new exercise program after lower limb

- arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*, 11: 7961-7976.
233. Kruidenier LM, Nicolai SP, Rouwet EV, Peters RJ, Prins MH, Teijink JA. (2011) Additional supervised exercise therapy after a percutaneous vascular intervention for peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol*, 22: 961-968.
234. Robertson L, Andras A. (2013) Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, doi:10.1002/14651858.CD000986.pub3: Cd000986.
235. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. (2012) Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*, 99: 1630-1638.
236. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. (2009) Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 38: 463-474.
237. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, Phung OJ, Farah W, Montori VM, Conte MS, Murad MH. (2015) A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg*, 61: 54s-73s.
238. Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. (1997) Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation*, 95: 411-414.
239. Aronow WS, Ahn C. (2001) Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*, 87: 1284-1286.
240. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T. (2011)  $\beta$ -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*, 58: 148-154.

241. Pedersen BK, Saltin B. (2015) Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*, 25 Suppl 3: 1-72.
242. Galper DI, Trivedi MH, Barlow CE, Dunn AL, Kampert JB. (2006) Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Med Sci Sports Exerc*, 38: 173-178.
243. Tolmunen T, Laukkanen JA, Hintikka J, Kurl S, Viinamäki H, Salonen R, Kauhanen J, Kaplan GA, Salonen JT. (2006) Low maximal oxygen uptake is associated with elevated depressive symptoms in middle-aged men. *Eur J Epidemiol*, 21: 701-706.
244. Sui X, LaMonte MJ, Blair SN. (2007) Cardiorespiratory fitness as a predictor of nonfatal cardiovascular events in asymptomatic women and men. *Am J Epidemiol*, 165: 1413-1423.
245. Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E, Reijnders M, Huibers MJ. (2016) How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*, 15: 245-258.
246. Turner JA, Holtzman S, Mancl L. (2007) Mediators, moderators, and predictors of therapeutic change in cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Pain*, 127: 276-286.
247. Garnefski N, Kraaij V, Wijers E, Hamming J. (2013) Effects of a cognitive-behavioral self-help program on depressed mood for people with peripheral arterial disease. *J Clin Psychol Med Settings*, 20: 186-191.
248. Tóth-Vajna G, Tóth-Vajna Z, Balog P, Konkoly Thege B. (2020) Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20: 304.
249. Leng GC, Fowkes FG. (1992) The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45: 1101-1109.
250. Rózsa S, Szádóczy E, Füredi J. (2001) A Beck depresszió kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. *Psychiatria Hungarica*, 16: 384-402.

251. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Babor T. (1997) A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Clin Exp Res*, 21: 613-619.
252. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA. (1998) The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med*, 158: 1789-1795.
253. Mátyássy A, Kelemen O. Alkohol okozta mentális és viselkedési zavarok. In: Németh A (szerk.), *A pszichiátria rövidített kézikönyve*. Medicina Kiadó, Budapest, 2011: 187-212.
254. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. (1996) ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*, 22: 391-398.
255. John OP, Srivastava S. *The Big Five Trait taxonomy: History, measurement, and theoretical perspectives*. 1999.
256. Tomczak M, Tomczak E. The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. Vol. 21. *Trends in Sport Science*, 2014: 19-25.
257. Roelofs J, Peters ML, McCracken L, Vlaeyen JW. (2003) The pain vigilance and awareness questionnaire (PVAQ): further psychometric evaluation in fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Pain*, 101: 299-306.
258. McCracken LM, Zayfert C, Gross RT. (1992) The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain. *Pain*, 50: 67-73.
259. Korosi B, Laszlo A, Tabak A, Batta D, Lenart L, Fekete A, Eorsi D, Cseprekal O, Tisler A, Nemcsik-Bencze Z, Gonda X, Rihmer Z, Nemcsik J. (2017) The impact of currently recommended antihypertensive therapy on depression and other psychometric parameters: preliminary communication. *Neuropsychopharmacol Hung*, 19: 11-22.
260. Kunz M, Capito ES, Horn-Hofmann C, Baum C, Scheel J, Karmann AJ, Priebe JA, Lautenbacher S. (2017) Psychometric Properties of the German Version of the Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ) in Pain-Free Samples and Samples with Acute and Chronic Pain. *Int J Behav Med*, 24: 260-271.

261. Salkovskis PM, Rimes KA, Warwick HM, Clark DM. (2002) The Health Anxiety Inventory: development and validation of scales for the measurement of health anxiety and hypochondriasis. *Psychol Med*, 32: 843-853.
262. Köteles F, Simor P, Bárdos G. (2011) A Rövidített Egészségssorongás-Kérdőív (SHAI) magyar verziójának kérdőív validálása és pszichometriai értékelése. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 12: 191-213.
263. Abramowitz JS, Deacon BJ, Valentiner DP. (2007) The Short Health Anxiety Inventory: Psychometric Properties and Construct Validity in a Non-clinical Sample. *Cognit Ther Res*, 31: 871-883.
264. Holmes TH, Rahe RH. (1967) The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*, 11: 213-218.
265. Miller MA, Rahe RH. (1997) Life changes scaling for the 1990s. *J Psychosom Res*, 43: 279-292.
266. Rahe RH. (1975) Epidemiological studies of life change and illness. *Int J Psychiatry Med*, 6: 133-146.
267. Rózsa S, Kő N, Csoboth C, Purebl G, Beöthy-Molnár A, Szebik I, Berghammer R, Réthelyi J, Skrabski A, Kopp M. (2005) A Rahe-féle Rövidített Stressz és Megküzdés Kérdőívvel szerzett hazai eredmények ismertetése. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 6.
268. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. (2015) The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*, 385: 549-562.
269. Firnhaber JM, Powell CS. (2019) Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 99: 362-369.
270. Stafford L, Berk M, Jackson HJ. (2013) Tobacco smoking predicts depression and poorer quality of life in heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 13: 35.
271. Ambrose JA, Barua RS. (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 43: 1731-1737.
272. Parvar SL, Fitridge R, Dawson J, Nicholls SJ. (2018) Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 68: 1595-1606.

273. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. (2000) Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *Jama*, 284: 2606-2610.
274. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, Breslau N, Brown RA, George TP, Williams J, Calhoun PS, Riley WT. (2008) Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res*, 10: 1691-1715.
275. Weinberger AH, Pilver CE, Desai RA, Mazure CM, McKee SA. (2012) The relationship of major depressive disorder and gender to changes in smoking for current and former smokers: longitudinal evaluation in the US population. *Addiction*, 107: 1847-1856.
276. Raič M. (2017) Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems. *Psychiatr Danub*, 29 Suppl 4: 770-777.
277. Whooley MA, Wong JM. (2013) Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 9: 327-354.
278. Ye S, Muntner P, Shimbo D, Judd SE, Richman J, Davidson KW, Safford MM. (2013) Behavioral mechanisms, elevated depressive symptoms, and the risk for myocardial infarction or death in individuals with coronary heart disease: the REGARDS (Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *J Am Coll Cardiol*, 61: 622-630.
279. Blumenthal JA. (2013) Targeting lifestyle change in patients with depression. *J Am Coll Cardiol*, 61: 631-634.
280. Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Mark DB, Williams RB, Barefoot JC. (2003) Effect of smoking and sedentary behavior on the association between depressive symptoms and mortality from coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 92: 529-532.
281. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. (2006) Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, 27: 2763-2774.
282. Ramirez JL, Drudi LM, Grenon SM. (2018) Review of biologic and behavioral risk factors linking depression and peripheral artery disease. *Vascular Medicine*, 23: 478-488.

283. Reklaitene RA, Tamoshiunas AA, Domarkene SB, Iurenene KP. (1989) [Intermittent claudication and risk factors among men 40 to 59 years of age based on the data of a prospective population study]. *Ter Arkh*, 61: 47-49.
284. Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A. (1982) Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med Scand*, 211: 249-256.
285. Tomoi Y, Yamaji K, Soga Y, Hiramori S, Ando K. (2019) Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level After Endovascular Therapy in Patients With Claudication. *J Endovasc Ther*, 26: 402-410.
286. Kopp MS, Skrabski A, Szedmák S. (1995) Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the Hungarian population. *J Psychosom Res*, 39: 1019-1029.
287. Kentson M, Tödt K, Skargren E, Jakobsson P, Ernerudh J, Unosson M, Theander K. (2016) Factors associated with experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable COPD. *Ther Adv Respir Dis*, 10: 410-424.
288. Baune BT, Caniato RN, Garcia-Alcaraz MA, Berger K. (2008) Combined effects of major depression, pain and somatic disorders on general functioning in the general adult population. *Pain*, 138: 310-317.
289. Hinkelmann K, Muhtz C, Dettenborn L, Agorastos A, Moritz S, Wingefeld K, Spitzer C, Gold SM, Wiedemann K, Otte C. (2013) Association between cortisol awakening response and memory function in major depression. *Psychol Med*, 43: 2255-2263.
290. Oh J, Kim TS. (2017) Serum lipid levels in depression and suicidality: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2014. *J Affect Disord*, 213: 51-58.
291. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9: 46-56.
292. Jong IC, Tsai HB, Lin CH, Ma TL, Guo HR, Hung PH, Hung KY. (2017) Close correlation between the ankle-brachial index and symptoms of depression in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*, 49: 1463-1470.
293. Taylor CB. (2010) Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *Int J Psychophysiol*, 78: 80-88.



294. Grenon SM, Cohen BE, Smolderen K, Vittinghoff E, Whooley MA, Hiramoto J. (2014) Peripheral arterial disease, gender, and depression in the Heart and Soul Study. *Journal of Vascular Surgery*, 60: 396-403.
295. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. World Health Organization, Geneva, 2017.
296. Boros J, Györke J, Pásztorné Stokker E, Szabó Z. A 2014-ben végrehajtott európai lakossági egészségfelmérés eredményei: Összefoglaló adatok. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2014.
297. Juhasz G, Eszlari N, Pap D, Gonda X. (2012) Cultural differences in the development and characteristics of depression. *Neuropsychopharmacol Hung*, 14: 259-265.
298. Jeronimus BF, Riese H, Sanderman R, Ormel J. (2014) Mutual reinforcement between neuroticism and life experiences: a five-wave, 16-year study to test reciprocal causation. *J Pers Soc Psychol*, 107: 751-764.
299. Malouff JM, Thorsteinsson EB, Schutte NS. (2006) The five-factor model of personality and smoking: a meta-analysis. *J Drug Educ*, 36: 47-58.
300. Wilson K, Dishman R. (2015) Personality and physical activity: A systematic review and meta-analysis. *Personality and Individual Differences*, 72: 230–242.
301. Otonari J, Nagano J, Morita M, Budhathoki S, Tashiro N, Toyomura K, Kono S, Imai K, Ohnaka K, Takayanagi R. (2012) Neuroticism and extraversion personality traits, health behaviours, and subjective well-being: the Fukuoka Study (Japan). *Qual Life Res*, 21: 1847-1855.
302. Mommersteeg PM, Pouwer F. (2012) Personality as a risk factor for the metabolic syndrome: a systematic review. *J Psychosom Res*, 73: 326-333.
303. Shipley BA, Weiss A, Der G, Taylor MD, Deary IJ. (2007) Neuroticism, extraversion, and mortality in the UK Health and Lifestyle Survey: a 21-year prospective cohort study. *Psychosom Med*, 69: 923-931.
304. Steunenberg B, Beekman AT, Deeg DJ, Kerkhof AJ. (2006) Personality and the onset of depression in late life. *J Affect Disord*, 92: 243-251.
305. Almas A, Moller J, Iqbal R, Forsell Y. (2017) Effect of neuroticism on risk of cardiovascular disease in depressed persons - a Swedish population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*, 17: 185.

306. Marijnissen RM, Wouts L, Schoevers RA, Bremmer MA, Beekman AT, Comijs HC, Oude Voshaar RC. (2014) Depression in context of low neuroticism is a risk factor for stroke: a 9-year cohort study. *Neurology*, 83: 1692-1698.
307. Wouts L, Janzing JG, Lampe IK, Franke B, de Vegt F, Tendolkar I, van Iersel MB, Buitelaar JK, Oude Voshaar RC. (2011) The interaction between cerebrovascular disease and neuroticism in late-life depression: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26: 702-710.
308. Marijnissen RM, Bus BA, Schoevers RA, Wouts L, Holewijn S, Franke B, de Graaf J, den Heijer M, Oude Voshaar RC. (2014) Atherosclerosis decreases the impact of neuroticism in late-life depression: hypothesis of vascular apathy. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22: 801-810.
309. Watson D, Pennebaker JW. (1989) Health complaints, stress, and distress: exploring the central role of negative affectivity. *Psychol Rev*, 96: 234-254.
310. Aslam F, Haque A, Foody J, Lee LV. (2009) Peripheral arterial disease: current perspectives and new trends in management. *South Med J*, 102: 1141-1149.
311. Whooley MA. (2009) To screen or not to screen? Depression in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 54: 891-893.
312. Steunenberg B, Beekman AT, Deeg DJ, Bremmer MA, Kerkhof AJ. (2007) Mastery and neuroticism predict recovery of depression in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15: 234-242.
313. Steffens DC, Wu R, Grady JJ, Manning KJ. (2018) Presence of neuroticism and antidepressant remission rates in late-life depression: results from the Neurobiology of Late-Life Depression (NBOLD) study. *Int Psychogeriatr*, 30: 1069-1074.
314. Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam J, Shelton R, Schalet B. (2009) Personality change during depression treatment: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 66: 1322-1330.
315. Hedman E, Andersson G, Lindefors N, Gustavsson P, Lekander M, Rück C, Andersson E, Ljótsson B. (2014) Personality change following internet-based cognitive behavior therapy for severe health anxiety. *PLoS One*, 9: e113871.
316. Robinson MJ, Edwards SE, Iyengar S, Bymaster F, Clark M, Katon W. (2009) Depression and pain. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 14: 5031-5051.

317. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. (1997) Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain*, 13: 116-137.
318. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 163: 2433-2445.
319. Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K, Peveler R. (2006) The association of depression and painful physical symptoms--a review of the European literature. *Eur Psychiatry*, 21: 379-388.
320. Bair MJ, Wu J, Damush TM, Sutherland JM, Kroenke K. (2008) Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med*, 70: 890-897.
321. Sheps DS, Creed F, Clouse RE. (2004) Chest pain in patients with cardiac and noncardiac disease. *Psychosom Med*, 66: 861-867.
322. Isensee B, Wittchen HU, Stein MB, Höfler M, Lieb R. (2003) Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 692-700.
323. Hoertel N, Le Strat Y, De Maricourt P, Limosin F, Dubertret C. (2013) Are subjects in treatment trials of panic disorder representative of patients in routine clinical practice? Results from a national sample. *J Affect Disord*, 146: 383-389.
324. Muotri RW, Bernik MA. (2014) Panic disorder and exercise avoidance. *Braz J Psychiatry*, 36: 68-75.
325. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. (2002) Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med*, 64: 773-786.
326. Celestin J, Edwards RR, Jamison RN. (2009) Pretreatment psychosocial variables as predictors of outcomes following lumbar surgery and spinal cord stimulation: a systematic review and literature synthesis. *Pain Med*, 10: 639-653.
327. Oliveira DS, Vélia Ferreira Mendonça L, Sofia Monteiro Sampaio R, Manuel Pereira Dias de Castro-Lopes J, Ribeiro de Azevedo LF. (2019) The Impact of Anxiety and Depression on the Outcomes of Chronic Low Back Pain Multidisciplinary Pain Management-A Multicenter Prospective Cohort Study in Pain Clinics with One-Year Follow-up. *Pain Med*, 20: 736-746.

328. Craufurd DI, Creed F, Jayson MI. (1990) Life events and psychological disturbance in patients with low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, 15: 490-494.
329. Jensen J. (1988) Life events in neurological patients with headache and low back pain (in relation to diagnosis and persistence of pain). *Pain*, 32: 47-53.
330. Leavitt F, Garron DC, Bieliauskas LA. (1979) Stressing life events and the experience of low back pain. *J Psychosom Res*, 23: 49-55.
331. Creed F, Craig T, Farmer R. (1988) Functional abdominal pain, psychiatric illness, and life events. *Gut*, 29: 235-242.
332. Lampe A, Doering S, Rumpold G, Sölder E, Krismer M, Kantner-Rumplmair W, Schubert C, Söllner W. (2003) Chronic pain syndromes and their relation to childhood abuse and stressful life events. *J Psychosom Res*, 54: 361-367.
333. Miller G, Chen E, Cole SW. (2009) Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annu Rev Psychol*, 60: 501-524.
334. Cohen S, Murphy MLM, Prather AA. (2019) Ten Surprising Facts About Stressful Life Events and Disease Risk. *Annu Rev Psychol*, 70: 577-597.
335. Dimsdale JE. (2008) Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 51: 1237-1246.
336. Steptoe A, Kivimäki M. (2012) Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 9: 360-370.
337. Hammen C. (2016) Depression and stressful environments: identifying gaps in conceptualization and measurement. *Anxiety Stress Coping*, 29: 335-351.
338. Hammen C. (2005) Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*, 1: 293-319.
339. Motivala SJ. (2011) Sleep and inflammation: psychoneuroimmunology in the context of cardiovascular disease. *Ann Behav Med*, 42: 141-152.
340. Black PH. (2006) The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med Hypotheses*, 67: 879-891.
341. Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart JA. (2013) Body mass index as a risk factor for developing chronic low back pain: a follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38: 133-139.

342. Wright LJ, Schur E, Noonan C, Ahumada S, Buchwald D, Afari N. (2010) Chronic pain, overweight, and obesity: findings from a community-based twin registry. *J Pain*, 11: 628-635.
343. Stone AA, Broderick JE. (2012) Obesity and pain are associated in the United States. *Obesity (Silver Spring)*, 20: 1491-1495.
344. Seaman DR. (2013) Body mass index and musculoskeletal pain: is there a connection? *Chiropr Man Therap*, 21: 15.
345. Zale EL, Maisto SA, Ditre JW. (2015) Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. *Clin Psychol Rev*, 37: 57-71.
346. Egli M, Koob GF, Edwards S. (2012) Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 36: 2179-2192.
347. Lawton J, Simpson J. (2009) Predictors of alcohol use among people experiencing chronic pain. *Psychol Health Med*, 14: 487-501.
348. Brennan PL, Schutte KK, Moos RH. (2005) Pain and use of alcohol to manage pain: prevalence and 3-year outcomes among older problem and non-problem drinkers. *Addiction*, 100: 777-786.
349. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. (2007) Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 830-842.
350. Boschloo L, Vogelzangs N, van den Brink W, Smit JH, Veltman DJ, Beekman AT, Penninx BW. (2012) Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders. *Br J Psychiatry*, 200: 476-484.
351. Hooten MW, Shi Y, Gazelka HM, Warner DO. (2011) The effects of depression and smoking on pain severity and opioid use in patients with chronic pain. *Pain*, 152: 223-229.
352. Bien TH, Burge R. (1990) Smoking and drinking: a review of the literature. *Int J Addict*, 25: 1429-1454.
353. Palmer KT, Syddall H, Cooper C, Coggon D. (2003) Smoking and musculoskeletal disorders: findings from a British national survey. *Ann Rheum Dis*, 62: 33-36.

354. Leino-Arjas P. (1998) Smoking and musculoskeletal disorders in the metal industry: a prospective study. *Occup Environ Med*, 55: 828-833.
355. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. (2010) Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*, 113: 977-992.
356. Perkins KA, Gerlach D, Broge M, Sanders M, Grobe J, Fonte C, Cherry C, Wilson A, Jacob R. (2001) Quitting cigarette smoking produces minimal loss of chronic tolerance to nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, 158: 7-17.
357. Brown C, Madden PA, Palenchar DR, Cooper-Patrick L. (2000) The association between depressive symptoms and cigarette smoking in an urban primary care sample. *Int J Psychiatry Med*, 30: 15-26.
358. Turk DC, Rudy TE. (1987) Towards a comprehensive assessment of chronic pain patients. *Behav Res Ther*, 25: 237-249.
359. Cremers G, Taylor E, Hodge L, Quigley A. (2019) Effectiveness and Acceptability of Low-intensity Psychological Interventions on the Well-being of Older Adults: A Systematic Review. *Clin Gerontol*, doi:10.1080/07317115.2019.1662867: 1-21.

## 10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

**1. Tóth-Vajna Gergely**, Tóth-Vajna Zsombor, Konkoly Thege Barna, Balog Piroska  
Depression among predictors of intermittent claudication: A cross-sectional study  
**PHYSIOLOGY INTERNATIONAL** 2021 Paper: DOI: 10.1556/2060.2021.00186, 10  
p. (2021) Folyóiratcikk/Szakcikk (Folyóiratcikk)/Tudományos  
SJR Scopus - Physiology (medical): Q3  
**IF: 2,090\***

**2. Tóth-Vajna Gergely**, Tóth-Vajna Zsombor, Balog Piroska, Konkoly Thege Barna  
Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and  
asymptomatic peripheral arterial disease  
**BMC CARDIOVASCULAR DISORDERS** 20: 1 Paper: 304, 8 p. (2020)  
Folyóiratcikk/Szakcikk (Folyóiratcikk)/Tudományos  
SJR Scopus - Cardiology and Cardiovascular Medicine: Q2  
**IF: 2,298**

**3. Tóth-Vajna Zsombor**, **Tóth-Vajna Gergely**, Gombos Zsuzsanna, Szilágyi Brigitta,  
Járai Zoltán, Sótonyi Péter  
Tapasztalataink az alsó végtagi perifériás artériás érbetegség szűréséről az Észak-  
Magyarország régióban [A summary of data of screening of the lower limb peripheral  
arterial diseases in the region of Northern Hungary]  
**ORVOSI HETILAP** 161: 33 pp. 1382-1390. (2020) Folyóiratcikk/Szakcikk  
(Folyóiratcikk)/Tudományos  
SJR Scopus - Medicine (miscellaneous): Q4  
**IF: 0,540**

**4. Tóth-Vajna Zsombor**, **Tóth-Vajna Gergely**, Gombos Zsuzsanna, Szilágyi Brigitta,  
Járai Zoltán, Berczeli Márton, Sótonyi Péter  
Screening of peripheral arterial disease in primary health care  
**VASCULAR HEALTH AND RISK MANAGEMENT** 15 pp. 355-363. (2019)

Folyóiratcikk/Szaccikk (Folyóiratcikk)/Tudományos  
SJR Scopus - Cardiology and Cardiovascular Medicine: Q2

\*Várható IF érték

## **II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:**

**1. Tóth-Vajna Gergely, Tóth-Vajna Zsombor, Krivácsy Péter, Szabó Attila**  
Amikor minden fogaskerek fontos a diagnózishoz (anamnézis és tünetek)  
**GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 69: 4 pp. 276-278. (2018) Folyóiratcikk/Rövid  
közlemény (Folyóiratcikk)/Tudományos

**2. Tóth-Vajna Gergely, Lendvai Zsófia, Luczay Andrea, Szabó Attila**  
A Prader-Willi-szindrómában előforduló alvászavarok és a növekedési hormon kezelés  
hatásai  
**GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 67: 1 pp. 45-49. (2016)  
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk (Folyóiratcikk)/Tudományos



## 11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK

Legelőször szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, *Dr. Balog Piroskának*, aki kutatómunkám során mindvégig támogatót, lelkesített és végig kísért ezen az úton. A munkám során mindenben számíthattam rá, nemcsak mint témavezetőmre, de mint barátára is.

Legnagyobb köszönettel a családomnak tartozom. Édesanyámnak, *Dr. Vajna Annamáriának* köszönhető, hogy a perifériás érbetegség a látókörömbe került. Ha akkor nem ülünk ott azon az előadáson, ez a munka nem születik meg. Köszönöm ikertestvéremnek és legkedvesebb kutatótársamnak, *Dr. Tóth-Vajna Zsombornak*, hogy mint mindenben az életben, ebben is partnerem volt. Ugyancsak köszönettel tartozom édesapámnak, *Dr. Tóth Lászlónak*, aki mindig biztatott minket az évek során és jó példával járt előttünk.

Külön köszönettel tartozom feleségemnek, *Bartolák Lillának*, hogy a hosszú évek alatt támogatót és mindig meghallgatta az ötleteimet, akár Budapesten, akár Londonban voltunk.

Köszönöm *Prof. Túry Ferenc* segítségét is, aki az egyetemi évek alatt mentorom, témavezetőm és muzsikus barátom volt. A kutatás minden nagyobb mozzanatában segítségemre volt, a tervezéstől a megvalósításig.

Köszönettel tartozom *Prof. Sótonyi Péternek*, aki meglátta a lehetőséget a témában és az ikertestvéremmel végig vitte a szomatikus részét a munkának.

Hálás vagyok *Dr. Konkoly Thege Barnának* a publikációimban nyújtott segítségéért, útmutatásaiért és azért, hogy az egyetemen gyakorlatvezetőként megszerettette velem a mentális egészségtudományokat.

A kutatás nem valósulhatott volna meg azon háziorvosok és asszisztenseik nélkül, akik segítettek a szűrések megszervezésében, rendelkezésünkre bocsátották vizsgálóhelyiségeiket és betegeiket értesítették a szűrések időpontjairól. Remélem ez a kutatás az ő és betegeik hosszútávú hasznát is fogja szolgálni.

Köszönöm unokatestvéremnek, *Tóth-Kovalik Ádám* orvostanhallgatónak az adatok bevitele során nyújtott segítségét.

Szakmai mentoromnak, *Prof. Szabó Attilának* köszönöm, hogy bízott a kutatás megkezdésére és mindvégig segített, hogy a rezidensképzés mellett is tudjak haladni. Ötleteivel hozzájárult nemcsak a PhD munkámhoz, hanem a gyermekgyógyászati szemléletem fejlődéséhez.

A kutatáshoz hatalmas segítséget nyújtott a *Semmelweis Egyetem* Kiegészítő Kutatási Kiválósági és az ahhoz kapcsolódó PhD Fokozatszerzési Kiválósági Ösztöndíja (EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009). Köszönöm a *Kerpel-Fronius Ödön Tehetség gondozó Program* Kerpel Kutatási Ösztöndíj-Tehetségdíját (EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009) és az *Emberi Erőforrások Minisztériumának* a Nemzet Fiatal Tehetségeiért ösztöndíját.

## 12. MELLÉKLETEK: Ábrák és táblázatok jegyzéke

### Ábrák jegyzéke

1. ábra: Az Edinburgh - kérdőív .....	58
2. ábra: A cardiovascularis szűrés módszertana és elemei .....	59
3. ábra Az I. és a III. klinikai vizsgálat mintájának felosztása .....	61
4. ábra: A II. klinikai vizsgálat mintájának felosztása.....	63

### Táblázatok jegyzéke

1. táblázat Fontaine - és Rutherford - féle beosztás.....	11
2. táblázat: Laboratóriumi vizsgálatok LEAD - ben (7).....	18
3. táblázat A boka – kar index meghatározás indikációi (7) .....	20
4. táblázat Az alsóvégtagi fájdalom elkülönítő kórisméje (1).....	22
5. táblázat Az atherosclerosis kockázati tényezői (1).....	23
6. táblázat: A minta jellemzői IC státusz szerint vizsgálva .....	68
7. táblázat: A claudicatio intermittens prediktorai (logisztikus regresszió) .....	70
8. táblázat: A minta jellemzői alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státusz szerint	72
9. táblázat: Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának prediktorai ABI negatív, de tünetes csoport (multinominális logisztikus regresszió) .....	74
10. táblázat: Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának prediktorai Nem összenyomható artériájú csoport (multinominális logisztikus regresszió) .....	75
11. táblázat: Az alsóvégtagi perifériás artériás érbetegség státuszának prediktorai Biztosan PAD pozitív csoport (multinominális logisztikus regresszió) .....	76
12. táblázat: A minta jellemzői IC státusz szerint vizsgálva .....	78
13. táblázat: A fájdalomvigilancia prediktorai nem claudicalo páciensekben (GLM: általánosított lineáris modell) .....	80
14. táblázat: A fájdalomvigilancia prediktorai claudicalo páciensekben (általánosított lineáris modell).....	81