

Dr. Pongrácz Endre orvos őrnagy

A hemoreológia jelentősége cerebrovaszkuláris betegségekben

Érkezett: 1987. 07. 14.

Kulcsszavak: cerebrovascularis kórképek, hemoreológia

A szerző referátumában ismerteti a legfontosabb hemoreológiai alapfogalmakat (teljes vér- és plazmaviszkózítás, hematokrit, vvs. deformabilitás, vvs. aggregabilitás, trombocita aggregáció), ezek viselkedését és jelentőségét cerebrovaszkuláris betegségekben. Tárnyalja a hemoreológiaiag bizonyítottan aktív gyógyszerek és kezelési eljárások helyét és főbb hatásmechanizmusát.

A hemoreológia az utóbbi évtizedben erőteljes fejlődésnek indult tudományterület, melynek eredményei ígéretesek az ischaemiás cerebrovascularis betegségek (7), a myocardialis infarctus (8) és az alsó végtagi érszűkületes folyamatok kezelésében és gondozásában (1, 11, 12.). Hemoreológiai vizsgálatokkal lehetségessé válhat az infarctus egyik (új) rizikófaktorának előrejelzése is.

Az ischaemiás cerebrovascularis történések háttérében leggyakrabban arteriosclerosis fordul elő, mely az érlumen szűkületével a distálisabb területek vérellátási elégtelenségéhez vezethet. Mint ismeretes, az agy vérkeringési rendszere autoreguláció révén viszonylag tág határok között képes biztosítani az agyszövet vérellátását. Fokális neurológiai tünetek jelentkezése esetén a károsodott területen ez az önszabályozás is károsodik, a mikrocirkuláció jelentősen csökken, a vér-agy gát transzportfolyamatai sérülnek, a hypoxia következtében megemelkedik a laktátszint, intravasalis acidosis és hiperozmolaritás jelentkezik, valamint a kórélettani történésekhez társul a vasogen, majd később a cytotoxicus oedema.

A kritikus agyi vérátáramlás szintjén bekövetkezendő kóros folyamatok függenek:

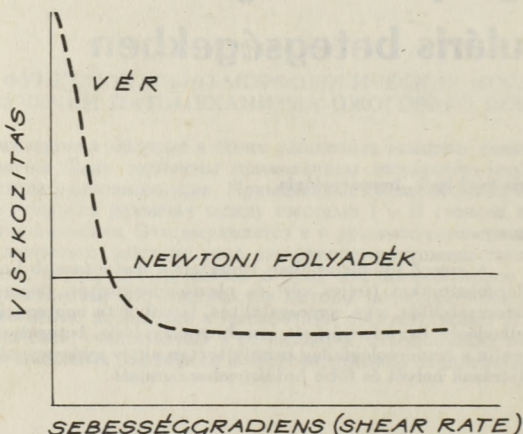
1. az e területet ellátó erek átmérőjétől,
2. a vérnyomásértékektől,

3. a szív működésétől,
4. a vér áramlási sajátosságaitól.

A hemoreológia a vér áramlási viszonyaival foglalkozik, és az utóbbi évek kutatásai feltárták azokat a jelenségeket, melyek ezek megváltozásához vezetnek. Sikerült a vér kóros áramlási viszonyai és az agyi vérátáramlási zavarok között szignifikáns összefüggéseket kimutatni (14).

A klinikai kutatás és gyógyítás számára legfontosabb hemoreológiai paraméterek DINTENFASS szerint:

1. a teljes vérviszkózitás,
2. a hematokrit,
3. a plazmaviszkózitás,
4. a vörösvérsejt-deformabilitás,
5. a vörösvérsejt-aggregabilitás,
6. a trombocytá-aggregáció megváltozása.



$$\text{VISZKOZITÁS} = \frac{\text{NYIRÓFESZÜLTÉG (SHEAR STRESS)}}{\text{SEBESSÉGGRADIENS (SHEAR RATE)}}$$

1. ábra: A viszkozitás és a sebességgradiens viszonya. A vér viszkozitása alacsony sebességgradiens esetén magas, majd ennek növekedésével egyre inkább közelít a newtoni folyadékokhoz, 100 s⁻¹ felett a két görbe csaknem párhuzamos (23)

Az egyes hemoreológiai paraméterek legfontosabb jellemzői és ezek viselkedése cerebrovaszkuláris betegségekben

A teljes vér viszkozitása

Fizikai tanulmányaink egyik alaptörvénye, amelyet OHM fedezett fel, érvényes csövekben áramló folyadékokra is, s az alábbi képlettel írható fel:

$$\Delta V = \Delta P/R,$$

ahol: ΔV = áramerősség
 ΔP = nyomásesés
 R = áramlási ellenállás.

Így az áramlás erőssége meghatározható. A szervezetben átáramlási zavarok esetén az áramlás erőssége jelentősen csökken. Ez kétféleképpen kompenzálható: 1. a nyomás emelésével, 2. az ellenállás csökkentésével. Az 1. alatt jelzett lehetőség csak elméleti jelentőségű, az áramlási

ellenállás függ viszont a cső paramétereitől (hossz-, keresztmetszet) és a benne keringő folyadék viszkozitásától.

Itt az erek morfológiai tulajdonságai szintén nem változtathatók jelentősen, ezért a figyelmet már régen a viszkozitás megismerésére irányult. 1840-ben HAGEN német fizikus és POISEUILLE francia élettanász az alábbi formulát alkotta meg, mely azóta is klasszikusnak számít:

$$\Delta V = \frac{\pi r^4 p_1 - p_2 / \Delta t}{8 \eta l}$$

ahol: ΔV = átáramló folyadéktérfogat, r = cső sugara, l = cső hossza, η = viszkozitás, $p_1 - p_2$ = nyomásnövekedés, Δt = idő.

A vér és egyéb testfolyadékok áramlási sajátosságainak leírására a „viszkozitás” fogalmát használjuk. Ez a belső súrlódás mértéke, a laminárisan áramló korpuszkuláris részek egymáson való elmozdulása. Ennek létrejöttéhez ún. nyíróerő szükséges. A felületegységre jutó nyíróerő a *nyírófeszültség* (*shear stress*). Az áramlás esetén a folyadék rétegenként más és más sebességgel áramlik, ennek az állandóan változó sebességnek a jellemzésére használatos a sebességgradiens (egysége = s^{-1}) vagy *shear rate*.

$$\text{Viszkozitás} = \frac{\text{nyírófeszültség}}{\text{sebességgradiens}}$$

A vérnek hemoreológiai szempontból három alapvető tulajdonsága van:

1. *A vér ún. nem-newtoni folyadék*, azaz viszkozitása a sebességgradienstől függ. Ezen viselkedés okai:

— alacsony sebességgradiens esetén a sejtek aggregálódnak. Ennek széttöredezése csak 10–20 s^{-1} felett történik meg.

— A vörösvérsejtek bizonyos nyírófeszültség felett folyadékcseppként viselkednek. Ez a tulajdonság a vörösvérsejtek nagyfokú deformabilitásának a következménye.

— A vérplazma makromolekuláris komponenseinek is szerepe van (fibrinogen, alfa-2 makroglobulin stb.).

2. *A vér tixotrópiával rendelkezik*, azaz bizonyos körülmények között részecskéi laza, hálózatos szerkezetet képeznek, viszonylag nagy viszkozitású rendszer keletkezik, mely tartós erő hatására szétzilálódik, viszkozitása is csökken.

3. *A vér viszkoelasztikus sajátossága*, hogy kis nyírófeszültség hatására csak rugalmas alakváltozást szenved, áramlás csak meghatározott nyírófeszültség (*yield shear stress*) felett jön létre (folyási határ).

A különböző nyírási sebességeknél mért emelkedett teljes vér viszkozitás okaként több tényező tehető felelőssé, ennek tisztázása az adekvát terápiás teendőket határozza meg. A teljes vér fizikailag kétfázisú rendszer, mely korpuszkuláris elemekből (túlnyomó részben vvs.) és plazmából áll, reológiai sajátosságai ezen alkotórészek mennyiségi és minőségi tulajdonságai által meghatározottak.

A teljes vér viszkozitás emelkedéséhez vezethetnek különböző eredetű hematológiai betegségek, amelyek cerebrális ischaemiás megbetegedések rizikófaktorai lehetnek, ezért kiszűrésük fontos feladat. Az ún. *hiperviszkozitászindróma* fontosabb okai lehetnek (21):

1. *emelkedett hematokrit* (polycythaemia vera, polyglobulia),
2. *a szérumban lévő proteinek mennyiségének emelkedése és összetételbeli változása* (hyperfibrinogenaemia, immunglobulin emelkedés, IgM, alfa-2 makroglobulin, albuminszintnövekedés, gyulladáshoz kapcsolódó megbetegedések, plazma hiperviszkozitás, az ún. Fahey szindróma dysglobulinaemia következtében stb.),

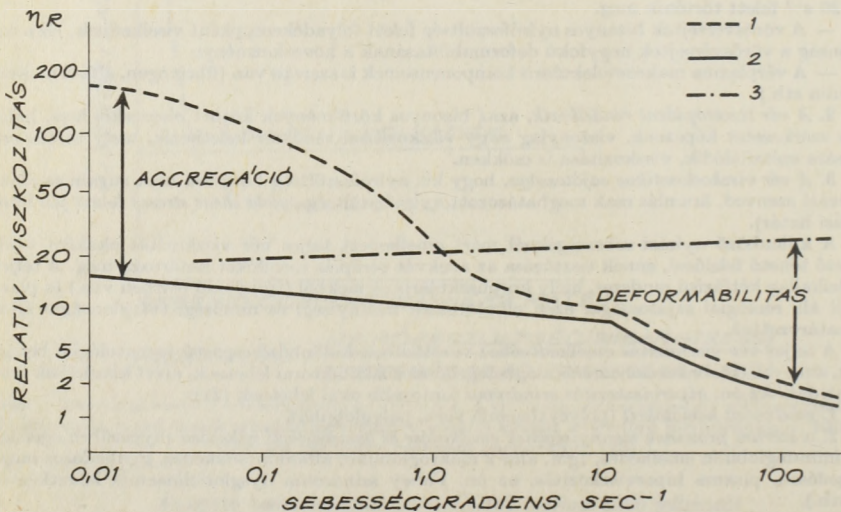
3. *a szervezet hőmérsékletének csökkenése*,
4. *emelkedett vörösvérsejt aggregabilitás*,
5. *vörösvérsejt deformabilitás csökkenése* különböző kongenitális és szerzett okok következtében (sarlósejtes anémia, veseelégtelenség, hyperlypoproteinaemia trombózis, diabetes mellitus).

Ezekkel ellentétben *hipoviszkozitást* eredményez az alacsony hematokrit (ld. hemodilúció), a hypoproteinaemia, hypofibrinogenaemia és a hipertermia (21). Infekciós eredetű hipertermiában azonban a fehérvérsejtszám emelkedése kedvezőtlen befolyással van a mikrocirkulációra, mivel a kapillárisokat „eltömészelve” mechanikus akadályt képez a vvs.-ek előtt.

Akut cerebrális infarctust követően a károsodott területen az autoreguláció megszűnése következtében a folyadékáramlásra a HAGEN—POISEUILLE-törvény válik érvényessé, azaz a folyadék áramlását döntően annak viszkozitása határozza meg. Thomas (36) mutatott rá, hogy a magas teljes vér viszkozitása kapcsán mért cerebrális vérátáramlás-csökkenés hátterében pathogenetikai tényezőként leggyak-

rabban a magas hematokrit szerepel. *Grotta* (14) 53 cerebrovaszkuláris betegnél és egészséges kontrolloknál vizsgálta a teljes vérviszkózitás néhány paraméterének (hematokrit, plazma fibrinogen szint, yield shear stress) és az agyi vérátáramlás alakulásának összefüggését. Xenon—133 inhalációs metodikával vizsgálta az agyi vérátáramlást és annak csökkenését figyelte meg betegeiben. Szignifikáns összefüggést tapasztalt ezen értékek, valamint a plazma fibrinogen szint ($p=0,05$), a hematokrit ($p=0,05$) és mindkét paraméter együttes értékelése kapcsán ($p=0,01$). A plazma fibrinogennek jelentős szerepe van a teljes vérviszkózitás növelésében (főleg Buerger-kórbán szenvedőknél — 18). Cerebrovascularis betegségekben a magasabb teljes vérviszkózitás szignifikánsan jelentkezik minden nyírási sebességnél ($1,5 \text{ s}^{-1}$ — 230 s^{-1} — 24).

A 2. számú ábrán azokat az összefüggéseket mutatjuk be, melyek kóros folyamatokban a vér egyes reológiai tulajdonságait meghatározó faktorok között szerepelhetnek. (Viszkózitás, vvs. aggregáció és vvs. deformabilitás.) Az ábrán az alacsony és magas sebességgradiens mellett mért relatív viszkózitás összefüggése látható azonos hematokrit esetén a különböző vvs. szuszpenziókban.

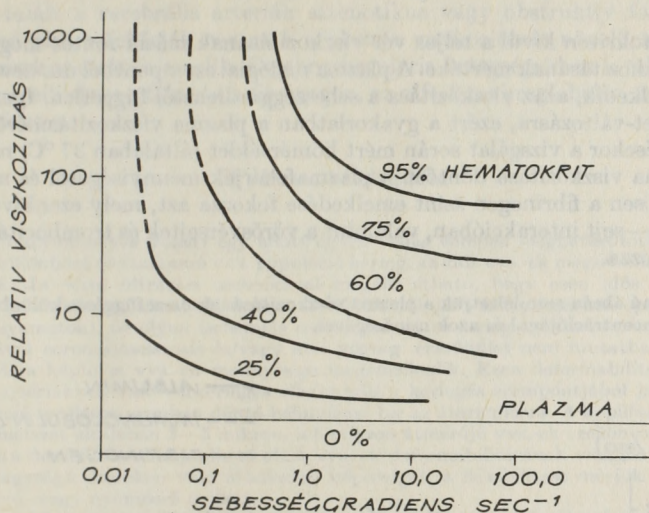


2. ábra: 1. Egészséges egyén vére, htk.: 0,45. 2. Normális vörösvérsejtek 11%-os albumin Ringer oldatban, nincs aggregáció és normális a vvs. deformabilitás. 3. Az előző oldatban 30 napig tárolt öreg, rigid vvs.-ek, nincs aggregáció és nincs deformabilitás (28)

Megfigyelhető, hogy a cerebrális mikrocirkuláció területét reprezentáló alacsony sebességgradiens esetén a sejtek aggregációs képessége igen magas, ennek csökkentése kóros áramlási viszonyok között kívánatos, ehhez plazmaexpanderek (pl. 5%-os humán albumin, Rheomacrodex), fibrinogen szint csökkentő gyógyszerek (Arvin) szükségesek. Ugyanakkor megfigyelhető, hogy a rigid vörösvérsejtek magasabb sebességgradiens mellett sem elasztikusak.

A hematokrit jelentősége

A vér viszkozitása elsősorban a hematokrit függvénye. A klinikai gyakorlatban elfogadott 0,40–0,45 közötti érték hemoreológiai szempontból korántsem ideális. A hematokrit 0,30-ról 0,50-re történő emelkedése például a viszkozitást megkétszerezi. A 3. számú ábrán a vér plazmához viszonyított relatív viszkozitását láthatjuk különböző htk. esetén.



3. ábra: A vér relatív viszkozitásának és a sebességgradiensnek összefüggése különböző htk. esetén (21)

A hematokrit (htk.) emelkedésével a vér O_2 -szállító kapacitása lineárisan nő, viszkozitása viszont exponenciálisan. Az emelkedett htk. paradox módon az O_2 -ellátottság romlását idézi elő. Az ontogenezis során a szervezetet ért hematológiai károsodások leggyakoribb oka a vérvesztés volt, a szervezet kompenzációs mechanizmusai ilyen irányban túlbiztosítottak. Állatkísérletekben sorozatos vérvételekkel sikerült a hematokritot 10% körüli értékre leszorítani anélkül, hogy az állat elpusztult volna. Az életkor kitolódásával a különböző etiológiájú ischémias folyamatok (arteriosclerosis, trombosis, embóliás mechanizmusok) előfordulási rátája emelkedett, a szervlokalizált ischémias folyamatok képezik a betegségek zömét.

Ott (27) ischémias cerebrovascularis betegségekben az infarctusos csoportban a teljes vérviszkozitást 48%-ban találta emelkedettnek, a TIA csoportban 34%-ban. (htk. 0,46 fölött.) Az előző csoportban a htk. szignifikánsan magasabb volt, 25 betegben 0,52 fölötti értéket talált. Thomas (36) 16 betegében venasectióval csökkentette a hematokritot 0,53-ról 0,45-re és a cerebrális vérátáramlás fokozódását észlelte 37,9 ml/100 g/min-ről 62,7 ml/100 g/min-re. Más vizsgálok szerint a htk. csökkentése kapcsán nemcsak a cerebrális vérátáramlás szignifikáns fokozódása tapasztalható, hanem a Wechsler-féle intelligenciatesztben is javulást észleltek ($p=0,02$), tehát a 0,46 fölötti htk. nemcsak rizikófaktor a cerebrális stroke-ban, hanem a psychés teljesítmények egyik meghatározója is.

Pollock (29) egereken egy, majd kétoldali carotis ligatura kapcsán különböző hematokritű állatokban vizsgálta az infarctusos terület kiterjedését. Megállapította, hogy a magas hematokrit és ischemia együttes előfordulása jelentősen nagyobb in-

farctusos területet eredményezett, különösen az a. cerebri anterior ellátási zónájában.

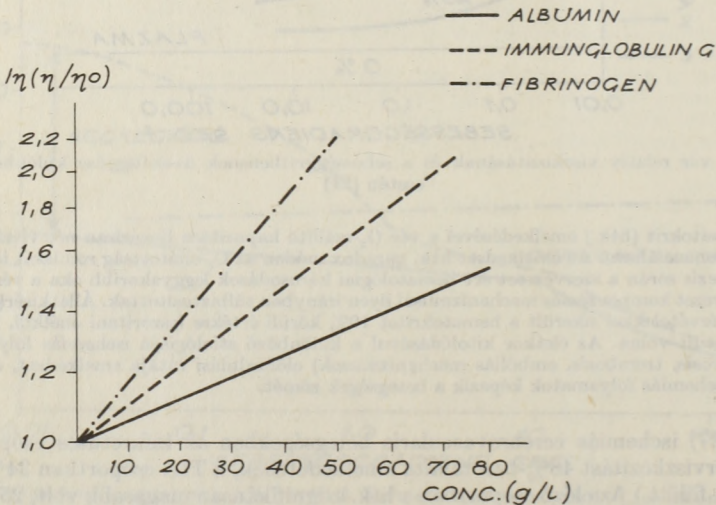
Ezen experimentális és klinikai megfigyelésekből fontos terápiás következtetések adódnak (venasectio, a hemodilúciók különböző formái stb.), melyeknek indikációja, sémája, eredményességének követése különbözik pl. az alsó végtagi érszűkületben szenvedők és a cerebrovascularis betegek csoportjában.

A plazma viszkozitása

A hematokriton kívül a teljes vér viszkozitásának másik fontos meghatározója a plazma viszkozitásának mértéke. A plazma reológiai szempontból ún. newtoni folyadékként viselkedik, azaz viszkozitása a sebességgradienstől független. Igen érzékeny a hőmérséklet-változásra, ezért a gyakorlatban a plazma viszkozitásmérési eredményének közlésekor a vizsgálat során mért hőmérséklet (általában 37 °C) megadandó.

A plazma viszkozitása döntően a plazmafehérjék mennyiségétől és minőségétől függ. Különösen a fibrinogen szint emelkedése fokozza azt, mely ezenkívül szerepet játszik a sejt—sejt interakcióban, valamint a vörösvérsejtek és trombociták aggregabilitását fokozza.

A 4. számú ábrán szemléltetjük a plazma viszkozitásának összefüggését különböző fehérjék oldatainak koncentrációjával és azok minőségével.



4. ábra: A plazma viszkozitásának és a legfontosabb fehérjék koncentrációjának összefüggése (21)

Az ábrából megfelelő terápiás következtetések is adódnak: ha a plazma viszkozitása fokozott, csökkenteni kell a fibrinogen szintet (plasmapheresis, Arvin), a hemodilúció során alkalmazhatjuk az 5%-os humán albumint. Exsiccált betegnél parenterális folyadékpótlásra széles körben használják a kristalloid oldatokat (Ringer, Salina stb.). Ezeknek hemoreológiai hatása csak minimális (htk. és plazmaviszkózítás-csökkentés) és néhány órán át hatnak. A hormonális rebound következtében a hemoreológiai paraméterek újból visszaállnak a kiindulási értékekre. Ezért törekszünk a megfelelő onkotikus nyomással rendelkező és hemoreológiailag aktív hatású plazma expanderek alkalmazására (Rheomacrodex, Hydroxi-aethyl-keményítő HAES, 5%-os humán albumin stb.).

Gottstein (13) vizsgálatai rámutattak a plazmaexpanderek 24 órán keresztül történő infundálásának eredményességére.

A plazmaviszkozitást meghatározzák a fentieken kívül még az alfa-2 makroglobulin, laktoferrin, béta-thromboglobulin, az akut fázis protein stb.

Ott (27) cerebrális infarctusos betegek csoportjában 400 mg/100 ml-nél magasabb fibrinogen szintet talált 51%-ban, ugyanez a TIA csoportban 30%-ban volt kórosan emelkedett. Lechner (22) a plazma hiperkoagulabilitását vizsgálva szignifikáns összefüggést talált a cerebrális arteriák sztenotikus vagy obstruktív folyamataival. A különböző plazmafehérjék nemcsak a plazma viszkozitását növelhetik, hanem a teljes vér viszkozitását is emelik. Cerebrovascularis betegségekben a teljes vér viszkozitását szignifikánsan fokozta a fibrinogen, az alfa-2 makroglobulin, a haptoglobin és a VIII. faktor.

A plazma viszkozitása

Élettani körülmények között egy adott egyén vénás vérenek meghatározott térfogatában egyidejűleg különböző élettartamú vvs. populáció kering, az idős vvs.-ek megsemmisítését makrofágok végzik. In vitro filtrációs technikával megállapítható, hogy ezen idős szubpopuláció flexibilitása jelentősen csökkent. Krónikus érszűkülettel járó betegségekben (pl. alsó végtagi obliteráló folyamatok), de olyan ischiemiás cerebrovascularis betegségekben is, amelyek vizsgálata alkalmával coronariasclerosos és/vagy alsó végtagi érszűkület nem mutatható ki, a rigid, deformabilitásra képtelen vvs.-ek mennyisége megemelkedik. Ezen deformabilitási képesség a nagy és kis artériákban való vérkeringés alkalmával a keringés szempontjából jelentéktelen, a mikrocirculáció területén azonban döntő befolyással bír az átáramlásra. A kapillárisok területén az érkeresztmetszet általában 3—5 mikron, a 8 mikron átmérőjű vvs.-ek ezeken való áthaladása csak nagyfokú flexibilitással képzelhető el. A vvs.-ek deformabilitásának vizsgálatára az egyenletes pórusnagyságú fitereken való áthaladási képességet, a flexibilitást mérjük (transit time) konstans szívó- vagy nyomóerő mellett.

A vvs.-ek plaszticitása, filtrabilitása *statikus* (vvs. felület és térfogat aránya) és *dinamikus* (membrán és stroma viszkozitás) tényezőktől függ. A vvs. filtrálódási képessége a nagy felület—kis térfogat arányból adódik (lapos, plankonkáv alakzat).

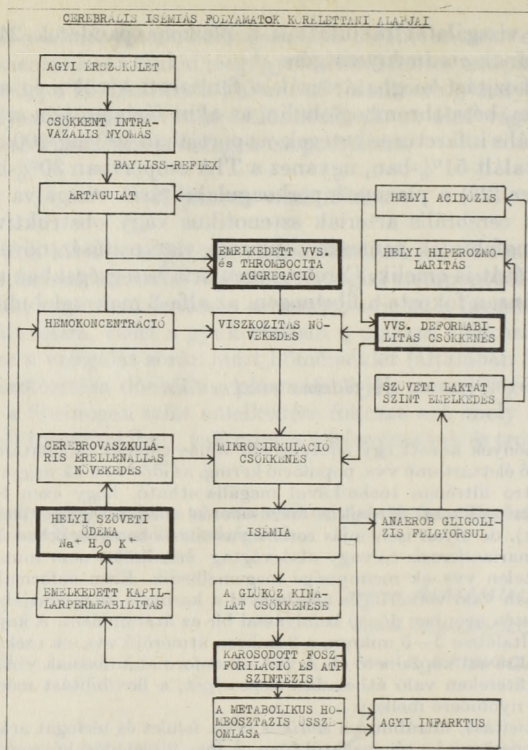
Csökkentett vvs. fluiditást okozhat fokozott aggregációs képesség, membrán defektus, a vvs. belső viszkozitásának emelkedése, a csökkent felület—térfogat arány, a nem megfelelő ATP szint, az elektrolit eloszlás és transzport zavara, valamint kémiai tényezők, mint ozmolaritásváltozás és a pH-eltolódás (6, 31).

Müller (25) ábrája alapján az I. sz. táblázatban összefoglalóan tüntettük fel a cerebrális ischiemiás folyamatok kóreltani alapjait, melyek infarctushoz vezetnek.

Megállapítható, hogy lokális hiperozmolaritás és szöveti acidózis csökkentett vvs. deformabilitást eredményez, mely a kapilláris keringés szintjén megnövekedett viszkozitáshoz vezet. Az irreverzibilisen károsodott mikrocirculáció kóros anyagcsere-változásokat okoz, amelyek a metabolikus homeosztázis összeomlásához vezetnek és végül cerebrális infarctus alakul ki.

A kóreltani jelenségek áttekintése kapcsán kirajzolódnak azok a terápiás lehetőségek, amelyek képesek lehetnek ennek a circulus vitiosusnak a megszakítására (vvs. deformabilitást javító gyógyszerek, vvs. és thrombocytá aggregációt gátló anyagok, ozmoterapeutikumok, viszkozitást csökkentő eljárások stb.).

Marcel (24) akut ischiemiás cerebrovascularis betegek alvadásgátolt véreinek filtrabilitását vizsgálta 5 μ m Nucleopore szűrőn és a betegek 78,6%-ában csökkent értékeket talált, míg ha a vért kétszer átmosással tisztította (fibrinogen és fvs. eltávolítás), 27,5%-ban volt csökkent a filtrabilitás. Krónikus cerebrovascularis betegségekben a vvs. deformabilitás csökkentebb a hasonló korú, cerebrális stroke-on át nem esett betegekével összehasonlítva. Marcel (24) szignifikáns összefüggést talált a csökkentett vvs. filtrabilitás és a csökkent agyi vérátáramlás között.



I. táblázat: Ischaemiás cerebrovaszkuláris folyamatok körélettani alapjai, a pentoxifyllin hatása (vastagon bekeretezett részek)

Megállapítható, hogy a redukálódott vvs. deformabilitás háttérében 2/3 részben *extrinsic faktorok* (plazma fibrinogén VIII. faktor, polimorfonukleáris sejtek), 1/3 részben *intrinsic tényezők* játszanak szerepet. Ezen pontosabban még nem ismert *intrinsic faktorok* jelenléte különösen fontos a cerebrális mikrocirkuláció alakításában, mert ezen a területen a keringést döntően nem a plazmafaktorok, hanem a vvs. deformabilitási képességei határozzák meg.

A klinikailag panasz- és tünetmentes dohányzók vvs.-einek filtrációs képessége is csökkent. Arteriális érzékületes betegekben a vvs. membrán ATP tartalma kevesebb a korban megfelelő kontrolléhoz képest, annál inkább, minél rosszabb a perfúzió. Az ATP a vörösvérsejtekben az energiatermelő folyamatokhoz szükséges. Szignifikáns összefüggés mutatható ki a vvs. filtrabilitás és az ATP tartalom között.

Boisseau (4) középsúlyos és súlyos cerebrális stroke-os betegekben vizsgálta a teljes vér filtrabilitást és megállapította, hogy összefüggés van a filtrabilitás csökkenése és a betegség súlyossága között. Jelentősen meghosszabbodott filtrációs értékeket észlelt a súlyos lefolyású betegcsoportban, másrészt a klinikai kép változása kapcsán a középsúlyos csoport filtrációs értékei a 8. napon spontán is javulnak, míg a súlyos csoportban az értékek változatlanok maradnak. Ebből bizonyos prognosztikai következtetések is adódnak a betegség kimenetelét illetően. Szövődmények fellépte (38,5 °C fölötti láz, infekció, dehydratio) jelentősen rontják a filtrabilitást. A vvs. filtrációs idő és a rizikófaktorok száma szignifikáns összefüggést eredményez (dohányzás, hypertonia, obesitas, cukorbetegség).

A vörösvérsejtek aggregabilitása

A vörösvérsejtek alacsony *shear rate* esetén fokozott aggregációs képességet mutatnak. Az aggregálódott vörösvérsejtek a mikrocirkuláció szintjén kiterjedt „rouleaux” alakzatban haladnak, ezáltal növelik a viszkozitást.

Marcel (24) ischemiás cerebrovascularis betegeknél gyakrabban figyelt meg vvs. aggregáció fokozódást, mint vérzésem cerebrovascularis betegeknél. Az aggregáció fokozódásáért felelőssé tehető a plazma fibrinogen, mely a sejt—sejt interakciót úgy fokozza, hogy a vvs.-ek felszínére precipitálódik. A fibrinogen nemcsak a vvs.-re hat, hanem kicsapódik az endothel felszínére is és így fokozza a sejt—endothel interakciót is, ezzel is csökkenti a mozgást. Az aggregáció fokozásával együtt járhat más okok következtében a vvs.-ek filtrabilitásának csökkenése is, mely a mikrocirkuláció szintjén a globális fluiditás csökkenéséhez vezet.

A „rouleaux”-képződés következményei hemoreológiai szempontból:

- csökken a vvs.-ek áramlási rátája, az aggregátumok blokkot képeznek a kapillárisokban és sinusoidokban,
- a kapillárisokban csökken a vvs. szám, illetve elosztási egyenetlenség jelentkezik (*plasma skinning*),
- megváltoztatja a vvs.-ek reológiai viselkedését, az aggregáció fokozza a lokális acidózist, mely vvs. deformabilitás csökkenéséhez vezet,
- növeli a periférás ellenállást,
- emeli a trombóziskészséget,
- lokális szöveti anoxiához vezet.

A trombocita aggregáció jelentősége

Számos szerző vizsgálta a humán trombocyták spontán aggregációs képességét és gyakoriságát, valamint ADP-re, adrenalinra, szerotoninra és kollagenre bekövetkező változásait. Megfigyelték, hogy a kontroll betegeknél a spontán trombocita aggregáció előfordulása megnövekedett a kor előrehaladtával, valamint szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknél, akik cerebrovaszkuláris betegségben szenvedtek, ezek közül is a 60 év felettiéknél volt jelentős a növekedés. Nem találtak szignifikáns különbséget az idős, stroke-on átesett betegek, valamint az idős, egyéb vaszkuláris betegségben szenvedők között (28).

A cerebrovascularis betegek trombocytái nemcsak emelkedett spontán aggregációs képességgel bírnak, hanem a plazmában levő különböző alacsony koncentrációjú alkotórészek hatására irreverzibilisen is aggregálódhatnak (ADP és adrenalin). Megállapítható, hogy cerebrovascularis betegekben, különösen a cerebrális infarctuson átesettek csoportjában az adrenalin indukálta irreverzibilis trombocita aggregáció előfordulása sokkal gyakoribb, mint a korban és nembem megfelelő kontrollesoportokban, szenzitív indikátora a cerebrovascularis betegségeknek (28).

A trombocita aggregáció képesség fokozódása hemoreológiai szempontból egyrészt azért fontos, mert az aggregálódott trombocyták főleg a mikrocirkuláció területén áramlási akadályokat képeznek, másrészt alvadásfokozó hatásuk is van.

Évek óta használják a klinikai gyakorlatban a különböző trombocita aggregáció gátló gyógyszereket, melyek cerebrovascularis betegségekre vonatkozó irodalma kiterjedt. Bizonyított, hogy az acetilszalicilsav (ASA) és a pentoxifyllin (Trental) hosszan tartó alkalmazása az intermittáló ischemiás attackok számát szignifikánsan csökkenti. Kanadai prospektív vizsgálatok adatai szerint az ASA hosszú távú alkalmazás mellett a progresszív ischemiás attackokat és átmeneti ischemiás attackokat (TIA) 19%-ban, az infarctusokat és a halálos kimenetelű attackokat 31%-ban képes csökkenteni, de ez csak férfi betegek esetében szignifikáns (2). Az amerikai multicentrikus vizsgálat megállapítja, hogy az ASA kezelés képes megelőzni, illetve az előfordulási gyakoriságot csökkenteni a TIA csoportban. Ez a képesség nem bizonyítható cerebrális infarctusos betegeknél (9).

Egy másik multicentrikus vizsgálat (17) ASA és dipyridamol kombinált kezelés eredményeit hasonlítja össze pentoxifyllin terápia eredményeivel. TIA betegcsoportot vizsgálva megállapítják, hogy pentoxifyllin monoterápia esetén szignifikánsan csökkent a TIA recidiva a másik csoporttal szemben. Újabb közlemények adatai szerint TIA prevenció céljából célszerű a hemoreológiailag bizonyítottan aktív pentoxifyllint együtt adni ASA-val (28).

A klinikailag legfontosabb reológiai paraméterek áttekintése után a II. számú táblázatban feltüntettük ezek változásait normális érrendszerben való áramlás közegette, valamint obliteratív érfolyamatokban.

REOLÓGIAI PARAMÉTEREK	NORM. VISZONYOK		OBL. ÉRFOLYAMATOK	
	Kis artériák	Kapillárisok	Kis artériák	Kapillárisok
HEMATOKRIT	↓	↓↓	↑	↑↑
TELJES VÉR VISZKOSITÁS	↓	↓↓	↑	↑↑
VVS. PILORABILITÁS	változatlan	változatlan	↓	↓
VVS. AGGREGÁCIÓ	minimális	minimális	↑	↑↑ /sludge/

II. táblázat: Főbb hemoreológiai paraméterek változása érszűkület esetén a kisartériákban és kapillárisokban

Hemoreológiai terápia cerebrovascularis betegségekben

Az utóbbi évtizedben főleg az ischemiás cerebrovascularis betegségek kezelésében a hemoreológiailag aktív szerek alkalmazása előretört. Ezt indokolja:

1. A „cerebrális értágító” gyógyszerek a szklerotikus ereket tágítani nem képesek, nem növelik a cerebrális vérátáramlást és a *steal effektus* fokozása révén rontják az ischaemiás terület vérellátását (16).

2. Az utóbbi évben kiderült, hogy a TIA és reverzibilis ischemiás attackok megelőzésére készített a. temporalis superficialis — a. cerebri media anasztomózis műtétek lényegében nem képesek az intermittáló ischemiás attackok számát csökkenteni ezért ezeket a műtéteket már hazánkban sem végzik (26).

3. A régebben használatos gyógyszerek egész soráról kiderült, hogy hemoreológiai hatással is rendelkeznek (pl. cinnarizin, elofibrat, indometacinum, insulin, propranolol stb.), ezek ilyen szempontból és metodikával történő átvizsgálása folyamatban van (7). A gyógyszerek más csoportjában a régebben gondolt terápiás hatás (pl. papaverin esetében értágító) nem emiatt jelentkezett, hanem az eddig nem ismert reológiailag aktív volta miatt mutatkozott.

A cerebrovascularis betegségek kezelésében továbbra is alapvető fontosságú a cerebrális keringést és szív működést javító gyógyszerek alkalmazása (Strophantin, Cavinton), az embóliaforrások felkutatása, a stenosisok érsebészeti megoldása, a szöveti anyagcserét fokozó szerek adása (Enerbol, Pyramem). Fontos továbbá a kerin-

gészjavításban újabban már nélkülözhetetlen *általános reológiai* hatással bíró szerek (pl. plazmaexpanderek, cukoroldatok, anticoagulánsok, neurolepticumok) és *kifejezetten reológiai* hatásmechanizmussal rendelkező gyógyszerek (Pentoxifyllin, Depogen) alkalmazása (3, 10, 30). Ezen utóbbi anyagok javítják a vörösvérsejtek deformabilitását, aggregációjukat csökkentik, hatnak a vvs. belső viszkozitására, adhaesiót csökkentenek, defibrinogemizálnak, a trombocytá aggregációt gátolják.

Az acut cerebrovascularis betegségek kezelésében használatos:

— hematokrit csökkentés (venasectio), csak polycythaemia vera rubra cerebrális manifesztációjában,

— hemodilúció különböző formái,

— vvs. deformabilitást javító gyógyszerek (pentoxifyllin, Depogen, Doxium),
— plasmapheresis (hiperviszkozitációs szindrómában, viszkozimetriával bizonyított kórosan emelkedett plazmaviszkozitáció esetén, cerebrovascularis betegségekben indikációja még nem kellően kimunkált),

— defibrinációs terápia. Jelenleg két gyógyszerrel bizonyosodott be kedvező reológiai hatás: ezek az Ancrod (Arvin) és a Batroxobine (Defibrase). Főleg alsó végtagi lokalizációjú Buerger-kóros betegek kezelésére használatos. Eredményekről hazánkban *Kollár és mtsai.* (18) számoltak be először. Cerebrális Buerger-kórban való alkalmazásról közleményt nem találtunk, elméletileg megkísérélhető.

Krónikus cerebrovascularis betegségek hemoreológiai terápiájában használatos:

— vvs. deformabilitást javító gyógyszerek,

— trombocytá aggregációt gátló szerek (ASA),

— saját vér UV besugárzása és autotranszfúziója,

— vasoreaktív szerek, melyek reológiai is aktívak (Stugeron, Doxium),

— alacsony dóziszú heparin alkalmazása.

Akut cerebrovascularis betegségekben a cerebrális vérátáramlást bizonyítottan javító kezelés a *hemodilúció*, melynek három formáját különböztetjük meg (11, 12, 13);

1. *hypovolaemiás hemodilúció*. A vérlebocsátásról van szó, mely a legrégebbi hemoreológiai terápiás módszer. Önmagában cerebrovascularis betegek kezelésére nem alkalmazzuk, mert negatív hatással van a szervezet azon képességére, hogy a redukálódott O_2 -kapacitást kompenzálhassa;

2. *izo- vagy normovolémiás hemodilúció*. Ez az akut fokális ischémiai attackok minden formájában indokolt, amennyiben a beavatkozás ellenjavallatai nem állnak fenn (friss myocardialis infarctus, szívgyengesség, angina pectoris, hemorrhagiás diatesis, veseelégtelenség). A vérlebocsátással párhuzamosan a beteg másik karjába plazmaexpandert infundálunk (200—500 ml vér/500 ml plazma pótszer csere), miközben a térfogatvesztés szerinti változatlanására törekszünk. A beavatkozás közben létrejövő reológiai változások: a relatív vérviszkozitáció és a htk. csökkenése, a plazmaviszkozitáció csökkenése mindenképp az eltávolított plazmafehérjék (fibrinogén, alfa-2 makroglobulin) által történik, valamint egyes plazmaexpanderek képesek (pl. 10%-os hidroxietil-keményítő HAES—200 — 19) csökkenteni a vvs. aggregációt, de a dextran készítmények többségének nincs hatása a vvs. aggregációra. A mikrocirkuláció területén más a helyzet, mert itt a vvs. aggregáció a lecsökkent nyomásgradiens hatására fokozódik, amennyiben a hemodilúció a mikrocirkulációt javítani képes, az aggregáció jelentősen csökkenhet csupán a kapilláris keringés gyorsulása által is. Ellentmondó közlemények jelentek meg a dextran—40 készítmények hatásáról a vvs. deformabilitásra. Egyes vizsgálok nem tapasztaltak az infundálás alkalmával javulást ebben, mások egészségesekben ennek csökkenését észlelték (20).

3. *Hipervolémiás hemodilúció.* Akut cerebrális ischémias betegségekben akkor alkalmazzuk, ha ellenjavallata nincs (friss myocardialis infarctus, angina pectoris, súlyos hemoragiás diatesis, súlyos májkárosodás, nem beállítható hypertonia, veseelégtelenség, szívgyengeség), valamint ha a htk. értéke 0,45 alatt van. Vérlebocsátás nincs, plazmaexpandert infundálunk, ennek hiperonkotikus nyomása miatt a vérpályába folyadékbeáramlás történik, a vérvolumen emelkedik. Szignifikáns htk. változás nincs, a plazmaviszkozitás az infundált expander minőségétől függően változatlan vagy kissé növekedhet, egyes expanderek ezt csökkentik, a relatív vérviszkozitás is csökken. A vvs. aggregabilitására és deformabilitására vonatkozóan az előző módszernél ismertetett adatok érvényesek (12, 13, 20, 32).

Az 1960-as évektől a leggyakrabban a hipervolémiás hemodilúciót alkalmazzuk. Az utóbbi években kezd elterjedni az izovolémiás hemodilúció, melyről legismertebb kutatója, *Gottstein* (13) megállapítja, hogy az ischémias cerebrovasculáris betegségek akut formáinak kezelésében nem esodaszer. Több európai munkacsoport egybehangzó véleménye szerint azonban szignifikánsan képes növelni a cerebrális vértáramlást az ischémias, poststenoticus területen is. Az izovolémiás hemodilúció alkalmazásával szerzett tapasztalatok vonatkozásában utalunk *Csornai és Vámosi* (5) dolgozatára.

A hemoreológiai terápia másik kiemelkedően fontos területe a vörösvérsejtek deformabilitásának javítása, legismertebb gyógyszere a pentoxifylline (Trental, Agapurin), mely a vvs. membrán flexibilitását fokozza. Az I. sz. táblázatban a megjelölt paraméterekre hat elsősorban, de egyes közlemények szerint főleg alacsony *shear rate* mellett mérve csökkenti a teljes vérviszkozitást, trombocytá aggregáció gátló hatással is bír és csökkenti a vvs. aggregabilitását (15). Alkalmazása akut és chronicus cerebrovasculáris ischémias betegségekben javallt. Használják vérzések esetén is, a mikrocirkuláció javítása révén csökkenti a perifokális ödémát (34, 35). Chronicus ischémias cerebrovasculáris betegcsoportban *Pongrácz és munkatársai* (30) vizsgálták a Depogen (Chinoin) hatását a vörösvérsejtek filtrabilitására. Kimutatták, hogy a gyógyszer az alkalmazott koncentráció függvényében javítja vvs. filtrabilitását különösen azoknál, akiknél a kezelést megelőzően jelentősen lassabb filtrabilitást mértek. Jó korrelációt lehetett kimutatni a klinikai tünetek javulása és a vvs. filtrabilitás változásának mértéke között. A kezelés megkezdése előtt szükségesnek tartják hemoreológiai vizsgálómódszerekkel a reszponderek kiválasztását.

IRODALOM

1. *Angelkort B.*: Blutrheologie bei peripherer Verschlusskrankheit. Wien. Med. Wschr. Sonderheft 1986, 29.
2. *Barnett H. J. M.*: Randomized trial of aspirin and sulfinpyrazine in treated stroke. New Engl. J. Med. 1978, 229, 53.
3. *Beyreder J.*: Zur Therapie der akuten zerebrovasculären Insuffizienz. Fortschr. Med. 1981, 16, 609.
4. *Boisseau M. R. és munkatársai*: Factors influencing in vitro sieving of blood in cerebrovascular accidents. (Kiesewetter H., Jung F.: Blood Fluidity and Endothelial Influences on Microcirculation). Klin. Wschr. 1986, 64, 1053.
5. *Csornai M., Vámosi B.*: Cerebrovasculáris betegek kezelése isovolemiás haemodilúcióval. Orv. Hetilap 1987, 128, 307.
6. *Dormandy J. A.*: Red Cell Deformability. Eur. Neurol. 22. Suppl., 1983, 1, 30.
7. *Ernst E.*: Therapie unter hämorheologischen Gesichtspunkten. Fortschr. Med. 1987, 105, 69.
8. *Ernst E. és munkatársai*: Hämorheologische Variablen bei manifesten arteriellen Gefässerkrankungen. VASA 1986, 15, 365.
9. *Fields W. S.*: Controlled trial of aspirin in cerebral ischaemia. Stroke 1978, 8, 301.
10. *Gänshirt H.*: Significance of Hemorheology in Diagnosis and Therapy of Ischemic Cerebrovascular Disease. Eur. Neurol. 22. Suppl. 1983, 1, 78.

11. *Gnauen H.*: Arterielle Verschlusskrankheit: das Blut Medikamentös „flüssiger“ machen. *Med. Klin.* 1981, 5, 144.
12. *Gottstein U.*: Hämodilutionstherapie arterieller Durchblutungsstörungen. *Therapiewoche* 1979, 29, 7400.
13. *Gottstein U.*: Hämodilutionstherapie arterieller Durchblutungsstörungen. *Therapiewoche* 1979, 29, 7400.
14. *Gottstein U.*: Hämodilutionstherapie bei akuter zerebraler Ischämie. *Med. Welt* 1987, 38, 379.
15. *Grotta J. és munkatársai*: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*, 1982, 13, 296.
16. *Hartmann A.*: Einfluss von Pentoxifyllin auf die regionale Hirndurchblutung bei Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen. *Therapiewoche*, 1984, 34, 3614.
17. *Heiss W. D.*: Ansatzpunkte zur Therapie zerebraler Durchblutungsstörungen. *DMW* 1986, 111, 186.
18. *Herskovits E. és munkatársai*: Randomised Trial of Pentoxifylline versus Acetylsalicylic Acid plus Dipyridamole in preventing Transient ischaemic Attacks. *Lancet* 1981, 2, 966.
19. *Köllár L. és munkatársai*: Buerger-kóros betegek kezelék kezelve Arvinnal. *Magy. Sebész* 1984, 37, 123.
20. *Körber N. és munkatársai*: Hydroxyäthylstärke-Lösung bei Patienten mit Fundus arterio-scleroticus und Zerebralsklerose. *Fortschr. Med.* 1985, 103, 775.
21. *Landgraf H.*: Hämodilution. *Wien. Med. Wschr. Sonderheft*, 1986, 36.
22. *Larcan A., Stoltz J. F.*: Syndromes d'hyperviscosité sanguine — classification et compréhension physiopathologique — déductions thérapeutiques. *Ann. Med. Interne* 1983, 134, 395.
23. *Lechner H., Ott E., Bertha G.*: Therapeutical Aspects of Cerebrovascular Disease. *Eur. Neurol.* 1983, 22., Suppl. 1., 74.
24. *Lowe G. D. O., Barnebel J. C., Forbes C. D.*: Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability. *Springer*, 1981.
25. *Marcel G. A.*: Pentoxifylline and Cerebrovascular Disease. *Eur. Neurol.* 1983, 22., Suppl. 89.
26. *Müller R., Schröder D.*: Cerebrovascular Circulatory Disorders: New Aspects of Pathophysiology and Therapy. *J. Med.* 1979, 347.
27. *Nyári L., Deák Gy.*: Extra-intracranialis mikro-éranasztómózis szerepe az ischemiás cerebrovascularis ictus megelőzésében. *Orv. Hetilap* 1987, 128, 403.
28. *Ott E. és munkatársai*: Rheological Aspects of Cerebrovascular Disease. *Eur. Neurol.* 1983, 22, Suppl. 35.
29. *Ott E.*: The clinical importance of haemorheological alteration in cerebrovascular disease. *Clin. Haemorheol. Royal Soc. Med. Lim. No. 100.* 1986, 25.
30. *Pollock S. és munkatársai*: The effect of haematocrit on cerebral perfusion and clinical status following carotis occlusion in the gerbil. *Stroke* 1982, 13, 167.
31. *Pongrácz E., Bernát S. I., Sarkadi B., Gárdos Gy.*: Kutatási jelentés a Trental és Depogen összehasonlító vizsgálatáról. *Chinoin*, 1985.
32. *Radtke H. és munkatársai*: Zur rheologischen Wirksamkeit von Naftidrofuryl und Pentoxifyllin. *Med. Welt* 1983, 34, 833.
33. *Schmid-Schönbein H.*: Macrorheology and microrheology of blood in cerebrovascular insufficiency. *Eur. Neurol.* 1983, 22, Suppl. 2.
34. *Schneider R. és munkatársai*: Hämodilution bei akuten ischämischen Insulten. *Fortschr. Med.* 1985, 103, 1031.
35. *Schneider R., Kieseewetter H.*: Parenterale Pentoxifyllin Applikation bei ischämischen Insult. *DMW*, 1982, 107, 1674.
36. *Schneider R., Schmid-Schönbein H., Kieseewetter H.*: The rheological efficiency of parenteral pentoxifylline (Trental) in patients with ischaemic brain lesions. *Eur. Neurol.* 1983, 22, Suppl. 98.
37. *Thomas D. J. és munkatársai*: Cerebral blood flow in polycythaemia. *Lancet*, 1977, 21, 161.
38. *Willison J. R. és munkatársai*: The effect of high haematocrit on alertness. *Lancet*, 1980, 1, 846.

Szerző címe: Dr. Pongrácz Endre, 1525 Budapest, pf. 36.

Maj. E. Pongrácz M.D.M.C.:

HEMORHEOLOGY IN CEREBROVASCULAR DISEASES

The author reviews the fundamental elements of hemorheology (viscosity of the whole blood and the plasma, packed cell volume, erythrocyte deformability and aggregability, thrombocyte aggregation), their dynamics and importance in cerebrovascular diseases. He outlines the place and mechanism of action of the drugs and therapeutic procedures with proved rheologic effects.

Майор м/с Э. Понграц:

ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОРЕОЛОГИИ В ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Автор рассматривает основные элементы гемореологии (вязкость цельной крови и плазмы, гематокрит, способность эритроцитов к деформации и агрегации, агрегация тромбоцитов), их динамику и значение в цереброваскулярных заболеваниях. Намечает место и описывает основные механизмы действия лекарственных средств и лечебных приемов с доказанной гемореологической эффективностью.