

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

KLINIKAI HEMOREOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

Szikszai Zita

**Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Immunológiai Intézet**

**Témavezető: Dr. Imre Sándor
Programvezető: Prof. Dr. Muszbek László**

Debrecen

2003

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1. Fizikai alapfogalmak a reológiában	7
2.2. A vér viszkozitását meghatározó tényezők	10
3.3. Reológiai faktorok különböző kórképekben	12
3. Célkitűzések	15
4. Vizsgált személyek, módszerek	17
4.1. Ischaemiás stroke, TIA	21
4.2. Művesekezelés	23
4.3. Diabetes mellitus	24
4.4. Carotis stenosis ill. occlusio	25
5. Eredmények	27
5.1. Ischaemiás stroke, TIA	27
5.2. Művesekezelés	30
5.3. Diabetes mellitus	32
5.4. Carotis stenosis ill. occlusio	36
6. Megbeszélés	38
6.1. Ischaemiás stroke, TIA	38
6.2. Művesekezelés	41
6.3. Diabetes mellitus	45
6.4. Carotis stenosis ill. occlusio	48

7. Fontosabb megállapítások	50
8. Összefoglalás	52
9. Summary	54
10. Irodalomjegyzék	56
11. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	68
12. Az értekezéshez kapcsolódó fontosabb előadások, poszterek (idézhető kongresszusi összefoglalók)	69
Köszönetnyilvánítás	71

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

DM	diabetes mellitus
EPO	eritropoetin
HD	hemodialízis
HTC	hematokrit
IMT	intima-media thickness
LP	lipidperoxidáció
MDA	malondialdehyd
NS	nem szignifikáns
PV	plazmaviszkozitás
RP	retinopathia
PRP	proliferatív retinopathia
RCTT	relatív sejtt tranzitidő (relative cell transit time)
SD	szórás (standard deviation)
TAS	teljes antioxidáns státusz
TIA	transiens ischaemiás attack
VWF	von Willebrand-faktor

1. BEVEZETÉS

A reológia az anyagok folyásával foglalkozó tudomány. Ennek egyik ága a bioreológia, amely az élő szervezetben zajló áramlással foglalkozik. A bioreológia döntően hemoreológiát foglal magába, azaz azoknak a tényezőknek a vizsgálatát, amelyek a vérkeringést illetve a vér folyékonyságát befolyásolják. A klinikai hemoreológia pedig közvetlenül a betegellátással kapcsolatos problémákból meríti témáját.

A hemoreológiai kutatások alapkövének Jean-Léonard Marie Poiseuille (1799-1869) munkássága tekinthető, aki a newtoni törvényeket merev falú csövekben áramló folyadékokra alkalmazta, és felírta azt az egyenletet, miszerint az időegység alatt átáramló folyadéktérfogat fordítottan arányos a cső hosszával és a folyadék viszkozitásával, és egyenesen arányos a nyomáseséssel és a cső sugarának negyedik hatványával (Hagen–Poiseuille-egyenlet). Ez az összefüggés sok esetben alkalmazható az emberi érrendszerben történő áramlásra. Tőle származik az a megfigyelés is, hogy az érfalhoz közel sejtszegény réteg alakul ki, a vörösvérsejtek a tengelyhez közelebb sorakoznak fel.

A hemoreológia megalapozásában fontos szerepe volt Robin Fåhræusnak (1888-1968), aki üvegből készült kapillárisokban vizsgálta a vér áramlását. Egyik eredménye, hogy a 0,3 mm-nél kisebb átmérőjű csövekben az áramló vér látszólagos viszkozitása a cső átmérőjével egyenes arányban változik (Fåhræus–Lindquist-effektus).

Az első nemzetközi reológiai kongresszust Hollandiában tartották 1948-ban, ahol A.L. Copley javasolta a „bioreológia” fogalmának bevezetését. Ugyancsak tőle származik a „hemoreológia” elnevezés a vér alakos és plazmaösszetevőinek, továbbá az érfal reológiájának leírására. A tudományág fejlődésének erős lökést adott a *Biorheology* című

nemzetközi folyóirat alapítása 1962-ben. Klinikai jellegű vizsgálatok publikálására jött létre a *Clinical Hemorheology* című folyóirat 1981-ben, amit a tudományos érdeklődés fókuszának kiszélesedése miatt 1997-ben *Clinical Hemorheology and Microcirculation* névre kereszteltek át.

Az első nemzetközi bioreológiai kongresszust 1972-ben tartották, Franciaországban. 1993-ban, Bécsben megalakult a Nemzetközi Hemoreológiai Társaság. A XI. Bioreológiai és III. Klinikai Hemoreológiai Világkongresszust Magyarországon, Pécsen tartották 1999-ben.

Hazánkban a hemoreológiai kutatások az 1970-es évek végén kezdődtek Pécsen, és jelenleg is széles körben folynak, mind a módszertan és az alapvető mechanizmusok, mind a klinikai vizsgálatok területén. Pécs mellett elsősorban Budapest, Debrecen, Szeged, Kecskemét és Sopron tekinthetők a hazai centrumoknak. A Debreceni Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézetében (ma Immunológiai Intézet) 1992-ben létesült a Biokémiai Hemoreológiai Laboratórium (BHL) Dr. Imre Sándor egyetemi docens vezetésével, az Alexander von Humboldt Alapítvány támogatásával. A BHL kutatási profilja és műszeres felszereltsége lehetőséget kínált a klinikákon kezelt vaszkuláris betegek hemoreológiai paramétereinek tanulmányozására. Értekezésemben klinikai együttműködések keretében vizsgáltam a reológiai tényezőket ischaemiás stroke-on ill. átmeneti ischaemiás attack-on átesett betegek, művesekezelésben részesülők és diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében, valamint olyan személyeknél, akiknél az arteria carotis interna korai szűkületét találtuk.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Fizikai alapfogalmak a reológiában

A folyadékok a szilárd anyagoktól legszembetűnőbben az alakjukat illetően különböznek, vagyis nem rendelkeznek meghatározott alakkal, már rendkívül kicsiny erőhatásra is alakváltozást szenvednek. Szilárd testeknél a kifejtett erő csak véges alakváltozás létrehozója, ezzel szemben a folyadékoknál létrejövő alakváltozásnak nincs határa, az erőhatás alatt az alakváltozás folyamatos, azaz az anyag folyik. Ennek értelmében a szilárd testeknél a deformáció nagysága, míg a folyadékoknál a deformáció sebessége a lényeges.

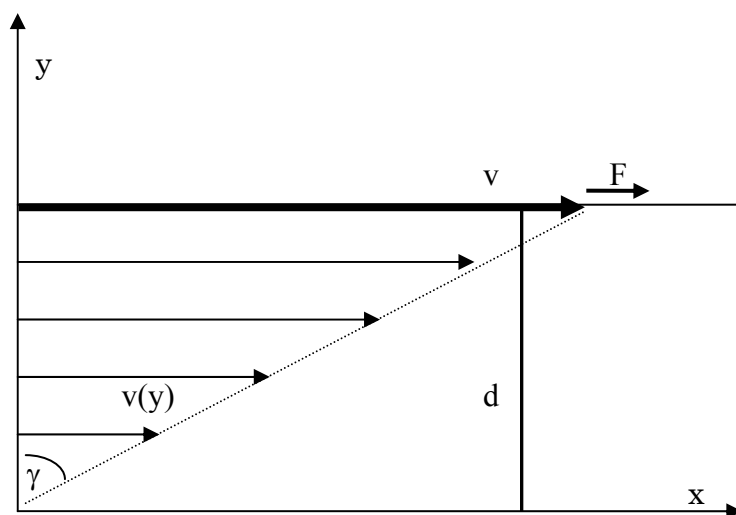
Alakváltozással szemben a folyadékok is tanúsítanak ellenállást, ezt nevezzük belső súrlódásnak. A belső súrlódás a folyadékrészecskék között, az érintkező felületek érintőjének irányában hat. Az áramló folyadékban a gyorsabban mozgó réteg a szomszédos, lassabban mozgó réteget gyorsítani, emez pedig a másikat lassítani igyekszik. Ennek a súrlódási ellenállásnak a mértékéül a keletkezett nyírófeszültségek szolgálnak.

Kvantitatív megállapítások tételéhez tekintsük a 2.1. ábrán látható esetet. A folyadék két párhuzamos, egymástól kis d távolságban lévő sík lap között helyezkedik el. Ha a felső lapot v sebességgel mozgatjuk, akkor a sebesség függőleges irányban gyakorlatilag lineárisan csökken v -ről zérusra. Mérések alapján a felső lap állandó v sebességű mozgatásához szükséges erő jó közelítéssel arányos a lap A felületével és a v/d átlagos sebességeséssel. Ebből arra következtetünk, hogy az x áramlási irányban fekvő két

szomszédos, A felületű folyadékréteg között ható belső súrlódási erő arányos az A felülettel és a dv/dy sebességgradienssel:

$$F = \eta A \frac{dv}{dy}$$

Ez az ún. Newton-féle súrlódási törvény, ahol η az anyagi minőségtől, hőmérséklettől és nyomástól függő konstans, a (dinamikai) viszkozitási tényező. Azokat a folyadékokat, amelyekre ez az összefüggés érvényes, newtoni folyadékoknak nevezzük.



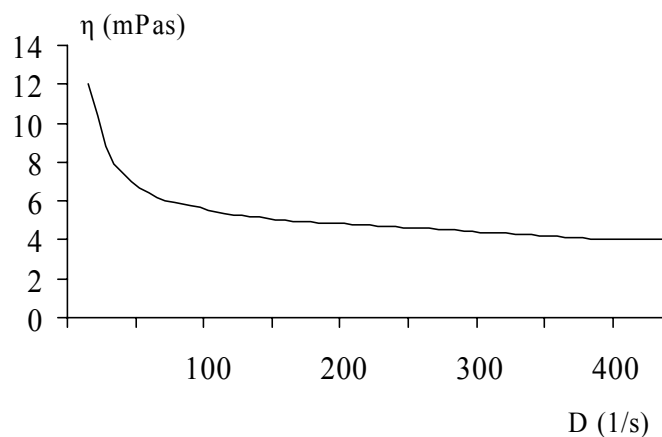
2.1. ábra

Áramlás két párhuzamos lemez között

Jelöljük a dv/dy sebességgradienst D -vel, a folyadékrétegek közötti F/A nyírófeszültséget τ -val. Ekkor az összefüggés a $\tau = \eta D$ alakot kapja. Említettük, hogy a folyadékoknál a deformáció sebessége a lényeges. Könnyen beláthatjuk, hogy ez nem más, mint a D sebességgradiens. Jelölje γ a deformáció mértékét jellemző szöget. Kis dt idő alatt ennek változása $d\gamma$ lesz. Ekkor a deformáció változási gyorsasága:

$$d\gamma/dt = (dx/dy) (1/dt) = dv/dy = D.$$

A nyírófeszültség és a sebességgradiens közötti összefüggést ábrázolva newtoni folyadékokra tehát egy egyenest kapunk. Ilyen például a víz vagy a vérplazma. Vannak azonban olyan folyadékok is, amelyekre ez a lineáris kapcsolat nem érvényes. Ezeket nevezzük nem-newtoni folyadékoknak. A viszkozitás fogalmát itt is a nyírófeszültség és a sebességgradiens hányadosaként definiáljuk, azonban ekkor függ a nyírási viszonyoktól is. A teljes vér nem-newtoni folyadék.



2.2. ábra

A vér viszkozitása a sebességgradiens függvényében

A bevezetőben már megemlítettük a Hagen–Poiseuille-törvényt, amely szerint egy cső bármely keresztmetszetén az időegység alatt áthaladó folyadék térfogata (Q) a csőszakasz sugarától (r) és hosszától (l), a folyadék viszkozitásától (η), valamint a nyomáskülönbségtől (Δp) függ a következő módon:

$$Q = \Delta p \frac{r^4 \pi}{8l\eta}$$

Ez az összefüggés csak newtoni folyadékokra igaz, ezért a vér áramlására csak korlátozott mértékben alkalmazható, mégpedig olyankor, amikor a sebességgradiens elég nagy, és a vér viszkozitása a nyírási viszonyoktól függetlennek tekinthető (2.2. ábra). Továbbá az is lényeges, hogy az érátmérő sokkal nagyobb legyen, mint a sejtek mérete, ellenkező esetben a sejtek kölcsönhatása egymással és az érfallal egy bonyolultabb képet

eredményez. Mindezekből az következik, hogy ez az egyszerű összefüggés csak az artériákban történő áramlásra tekinthető igaznak. Más esetekben nem tudunk ehhez hasonló zárt formulát felírni, a vér áramlását leíró egyenletek csak numerikusan kezelhetők.

Egészséges személyeknél, jó állapotú, rugalmas erekkel, a hemoreológiai paraméterek szerepe a fiziológiás szabályozásban nyilvánvaló. Kóros körülmények között a reológiai eltérések döntő fontosságúvá válnak, és nagyban hozzájárulnak a perfúziós zavarok romlásához.

2.2. A teljes vér viszkozitását meghatározó tényezők

A teljes vér nem-newtoni folyadék jellege az alakos elemek, azaz a vörösvérsejtek jelenlétére, valamint a sejtek és a plazmamolekulák kölcsönhatására vezethető vissza. A teljes vér viszkozitását leginkább a hematokrit, a plazmaviszkozitás, a vörösvérsejtek és vérlemezkék aggregációja, valamint a vörösvérsejtek és fehérvérsejtek deformálhatósága határozza meg [Mik87, Tóth99]. Mindezek a faktorok, illetve az ezeket befolyásoló tényezők hemoreológiai paramétereknek tekinthetők. Az említettek közül lássuk részletesebben is a következőket:

- hematokrit

A teljes vért tekinthetjük szuszpenziónak, a hematokrit a szuszpendált részecskék térfogatának arányát tükrözi a vér teljes térfogatához képest. A vörösvérsejtek száma nagyságrendekkel nagyobb, mint a fehérvérsejtek vagy a thrombocyták száma. Ezért fiziológiás körülmények között a nagyerekben csak a vörösvérsejtszámnak van lényeges hatása az áramlásra.

- plazmaviszkozitás

A plazmaviszkozitást legfőképpen a fibrinogénkoncentráció befolyásolja, másodsorban a globulinok, harmadsorban a lipidfrakció, ez utóbbiaknál főleg a triglicerid. Habár a fibrinogén aránya a fehérjefrakciók között viszonylag kicsi, nagy mérete és megnyúlt térszerkezete miatt hatása jelentős a plazma viszkozitására. Egyes hematológiai betegségek esetében (paraproteinaemiák) a plazmaviszkozitás a normális érték többszörösét is elérheti. A teljes vértől eltérően a plazma newtoni folyadék, így viszkozitásának meghatározása és értelmezése jóval egyszerűbb.

- vörösvérsejtek aggregációja

A vörösvérsejtek aggregációja, ami tulajdonképpen a szuszpendált részecskék méretét határozza meg, normális esetben reverzibilis folyamat, amely az áramlás intenzitásának, és így a sejtekre ható erőknek a függvényében megy végbe, illetve szűnik meg. Albuminoldatban szuszpendált vörösvérsejtek alig mutatnak aggregációs hajlamot, az aggregáció a vörösvérsejt-membrán és a nagyobb méretű, elágazóbb fibrinogén-, ill. globulinmolekulák kölcsönhatása révén alakul ki. Ha az aggregáció túlzott, az zavarja mind a kapillárisokba való átjutást, mind a makrokeringést.

- vörösvérsejtek deformálhatósága

A vörösvérsejtek bikonkáv alakja kb. 30-40%-kal nagyobb felületet biztosít, mint az azonos térfogatú gömb alak. Ez a felületnövekedés teszi lehetővé, hogy a vörösvérsejtek saját átmérőjükénél kisebb kapillárisokon is képesek átjutni. A jól ismert fánk alak áramlás során egyfajta papucsformába megy át. A deformálhatóság nemcsak a mikrocirkulációban fontos, hanem a nagyobb erekben való áramlás során is; ilyenkor a sejtek áramvonalas alakot öltenek, ami csökkenti a vér viszkozitását, azaz az áramlással szembeni ellenállást. A sejtgeometrián kívül a deformálhatóság függ a sejtek belső viszkozitásától, valamint a membrán mikroviszkozitásától is.

- fehérvérsejtek deformálhatósága

Nagy méretüknél és esetleges merevségüknél fogva a fehérvérsejtek akadályt képezhetnek a szűk kapillárisokban.

2.3. Reológiai faktorok különböző kórképekben

A reológiai tanulmányok nagy része a hematológia, kardiológia, angiológia, neurológia és az anyagcsere-betegségek tárgykörébe tartozik. Jelen munka négy területre terjed ki, a reológiai faktorokat ischaemiás stroke-on ill. átmeneti ischaemiás attack-on átesett betegek, művesekezelésben részesülők, és diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében vizsgáltuk, valamint olyan személyeknél, akiknél az arteria carotis interna korai szűkületét találtuk.

Talán a legátfogóbb hemoreológiai jellegű felmérés az Edinburgh Artery Study, amely 1600 személy kardiovaszkuláris eseményeit követte 5 éven keresztül. Úgy találták, hogy a vérviszkozitás, hematokrit, plazmaviszkozitás, fibrinogén erősebb rizikótényező, mint a dohányzás, LDL-, HDL-koleszterinszint, és a szisztolés vérnyomás. Férfiaknál e faktorok szerepe kifejezettebb volt, mint nőknél. Ugyanezen vizsgálatban a vérviszkozitás, és fő meghatározói, a hematokrit és a plazmaviszkozitás szoros korrelációt mutatott a carotis intima-media vastagsággal (IMT) – az atherosclerosis korai stádiumának markerével –, és ez az összefüggés érvényes maradt akkor is, ha figyelembe vették a három legfőbb tradicionális rizikófaktort, a koleszterinszintet, a vérnyomást, és a dohányzási szokásokat. Mindamellet, egyik reológiai tényező sem volt kapcsolatba hozható az IMT-vel nők esetében [Lee98]. Az Edinburgh Artery Study egy másik eredménye, hogy a reológiai tényezők összefüggésbe hozhatók az alsóvégtagi ischaemiával [Low93].

A plazmaviszkozitással kapcsolatban a legismertebb felmérés a MONICA projekt. Ennek egyik részvizsgálataként 964 középkorú férfi (45-64 év) halálozási statisztikáját tekintették át, 8 éves követéssel. Korra, dohányzási szokásra, koleszterinszintre, testtömeg-indexre, vérnyomásra és iskolázottsági szintre korrigálva, egy szórásnyi emelkedés a plazmaviszkozitás értékében (0,07 mPas) 1,41-szeres rizikót jelentett az összesfajta halálozás tekintetében [Koe00].

A polycythaemia, illetve a polyglobulia a stroke rizikófaktor, azonban a Framingham tanulmány szerint a hemoglobinszint normálisnak tekintett felső zónája is kockázatot jelent [Kan72]. Egy japán munkacsoport 432 beteg patológiai anyagát vizsgálva úgy találta, hogy 0,46-os hematokritérték felett az agyi infarktus előfordulása szignifikánsan gyakoribb [Toh78]. Ernst 523, stroke-on átesett beteg reológiai paramétereit mérte fel az akutfázis-reakció idejének elmúltával, és azt találta, hogy azoknál a betegeknél, akik két éven belül újabb stroke-ot szenvedtek el, magasabb volt a vérviszkózitás, a plazma- és szérumviszkózitás, a fibrinogén- és koleszterinszint, valamint fokozottabb volt a vörösvérsejtek aggregációs készsége [Ern91]. A vörösvérsejtek deformálhatóságát tekintve az eredmények nem konzisztensek, Pollock nem talált összefüggést a vörösvérsejtek deformálhatósága és a stroke között, míg Banerjee 150, magasvérnyomásban szenvedő beteget követve úgy találta, hogy a fokozott rigiditás a stroke független rizikófaktor [Pol82, Ban00].

Krónikus veseelégtelenségben a kardiovaszkuláris megbetegedések jelentik a leggyakoribb halál oka tényezőket. Ezekben a betegeknél az érlemezés felgyorsul, a kardiovaszkuláris megbetegedés kialakulásához többek között hozzájárul a hipertónia, a hyperurikaemia, az emelkedett parathyreoid hormon-szint miatti mészlerakódás az erekben, valamint a hyperlipidaemia. Magának a dialízis kezelésnek is lehet kedvezőtlen hatása, különösen a kevésbé biokompatibilis membránok és dializáló folyadékok esetében [Mor00]. A vérviszkózitás dializált betegeknél az anémia miatt általában nem magas, érdekesebb kérdés a vörösvérsejtek deformálhatósága, melynek a mikrocirkulációban van lényegesebb szerepe [Nov91].

A diabéteszes angiopathia a betegek életminőségét és életkilátásait nagymértékben meghatározza. A Diabetes Control and Complication Trial és a United Kingdom Prospective Diabetes Study egyértelműen igazolták a normoglykaemia szerepét az érszövődmények megelőzésében [Dia93, Tur98]. Mindazonáltal, a vércukorszint mellett számos egyéb tényező is befolyásolja az érszövődmények kialakulását, mint például az oxidatív stressz, endothelium-károsodás, fokozott thrombocyt-aktiváció, valamint a reológiai eltérések. Bár a diabéteszes érszövődményekről nagyon sok ismeret gyűlt össze,

még ma sem mondhatjuk el, hogy minden pontja tisztázott. Ami a reológiai tényezőket illeti, általánosan elfogadott, hogy diabéteszben számos eltérés figyelhető meg az egészséges személyekhez képest, azonban a különböző tanulmányok nem mindig ugyanazon faktorokat találják kórosnak, és az eredmények szövődményekre lebontva szintén nem egységesek. Különösen érdekesek azok a vizsgálatok, amelyeknek az alanyai gyermekek. Lindenkamp és munkatársai azt tapasztalták, hogy míg a plazma-viszkozitásban és a vörösvérsejtek aggregációs hajlamában nem mutatkozott eltérés az egészséges gyermekekhez képest, addig a vörösvérsejtek és a neutrophil granulocyták deformálhatósága csökkent volt, és ez a csökkenés kifejezettebb volt újonnan diagnosztizált gyermekekben, mint olyanokban, akiket már 5-8 éve inzulinnal kezeltek [Lin99].

3. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során a következő kérdésekre kerestem választ:

1. Mennyiben különböznek ischaemiás stroke-on, illetve transiens ischaemiás attack-on átesett betegek reológiai paraméterei a kontrollszemélyekétől?
2. Van-e különbség a vörösvérsejtek lipidperoxidációjában? Ad-e többletinformációt az autooxidációs teszt (24 órás inkubálás aerob körülmények között 37 °C-on) ?
3. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, művesekezelésben részesülő betegek vörösvérsejtjeinek milyen a deformálhatósága és milyen mértékű vörösvérsejtjeikben a lipidperoxidáció egészséges egyénekéhez képest?
4. Van-e különbség a dialízis előtti és utáni értékek között?
5. Található-e összefüggés a relatív sejtt tranzitidő- és a lipidperoxidáció-értékek, valamint a dializált betegekről rendelkezésünkre álló egyéb paraméterek között?
6. Diabetes mellitusban szenvedő betegek reológiai paraméterei és a vörösvérsejtjeikben mérhető lipidperoxidáció, valamint a szérumban mért teljes antioxidáns státusz különböznek-e az egészséges személyekétől?

7. Van-e különbség az 1-es és 2-es típusú diabéteszben található értékek között?
8. Hogyan módosulnak a vizsgált paraméterek olyan betegek esetében, akiknél diabéteszes érszövődmények alakultak ki?
9. Az arteria carotis interna stenosisa, illetve occlusiója esetén, 55 év alatti életkorban, található-e különbség a reológiai paraméterekben és a vörösvérsejtek lipidperoxidációjában olyan hasonló korú egyénekhez képest, akiknél nem mutatható ki a carotis interna szűkülete?

4. VIZSGÁLT SZEMÉLYEK, MÓDSZEREK

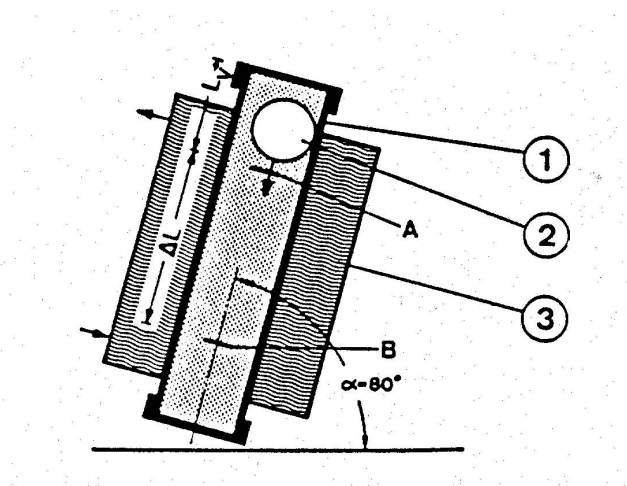
Értekezésem alapjául klinikai vizsgálatok szolgálnak, ezek természetesen széleskörű együttműködések keretében zajlottak. A vizsgálatokban a közös pontot a plazmaviszkozitás és a vörösvérsejt-deformálhatóság, valamint a vörösvérsejtek lipidperoxidációjának mérése jelentette, ezért ezekre részletesebben térek ki. Klinikai vizsgálatoknál fontos, hogy ugyanazon betegről minél több információ álljon rendelkezésünkre. Ennek értelmében felhasználtuk a betegek klinikai laboratóriumi kivizsgálásának eredményét is (ezek egy része, pl. hematokrit, vörösvérsejtszám, fehérvérsejtszám, thrombocyta-szám, fibrinogénszint, plazmalipidek koncentrációja szintén reológiai paramétereknek tekinthető), valamint több, partnereink által végzett speciális vizsgálat eredményét is ahhoz, hogy a reológiai adatokat átfogó keretek között tudjuk értelmezni. Ez utóbbi módszereket csak röviden tárgyalom, a részleteket a hivatkozott munkák tartalmazzák. Az egyes témaköröknél külön-külön ismertetem a vizsgált személyekre vonatkozó adatokat, a felhasznált rutinvizsgálatokat és az esetleges kiegészítő vizsgálatokat.

Vérvétel

Méréseinkhez EDTA-s vákuumcsövekbe (1,5 mg/ml vér) vénás vért vettünk, a reológiai méréseket a vérvételtől számított négy órán belül elvégeztük.

Plazmaviszkozitás

A művesekezelt betegek kivételével minden betegcsoportban mértük a plazma viszkozitását. Ehhez egy ún. ejtőgolyós viszkozimétert használtunk (Haake GmbH, Németország). A Höppler-féle vagy ejtőgolyós viszkoziméter newtoni folyadékok viszkozitásának mérésére alkalmas készülék. Működési elve a 4.1. ábrán látható. A mintát egy enyhén dőlt helyzetű üvegfecskendő ① tartalmazza, amelyben egy golyó ② is található. Ezt egy mágnes segítségével a műszer a legfelső pozícióba emeli, majd elengedi, ezután rövid idő alatt beáll az egyenletes áramlás. A műszer azt a Δt időt méri, amely ahhoz szükséges, hogy a golyó megtegye az A és B jelű pontok közötti ΔL távolságot. A viszkozitás arányos a Δt esési idővel, így kalibrálás után a minta viszkozitása kiszámítható. Mivel a viszkozitás függ a hőmérséklettől, az állandó hőmérsékletet vízköpeny biztosítja ③. Az általunk használt műszerben a minta térfogata 300 μl , az arannyal bevont acélgolyó átmérője 3,06 mm.

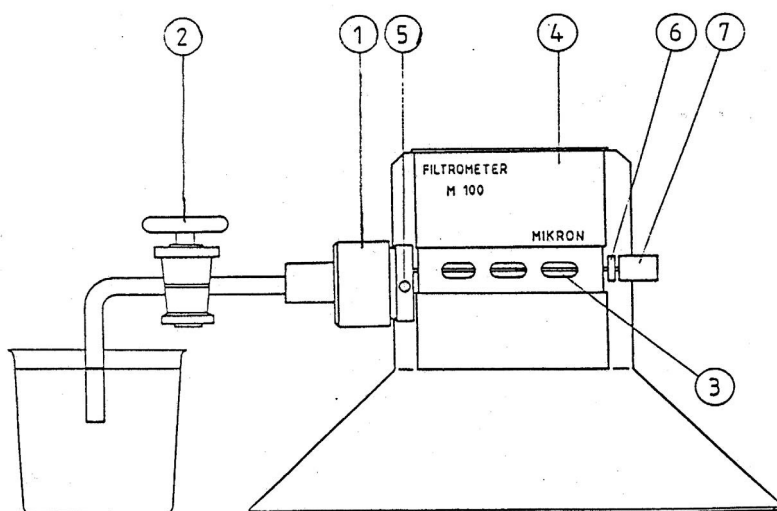


4.1. ábra

A Höppler-féle viszkoziméter elrendezése

Vörösvérsejtek deformálhatósága

Minden betegcsoportban elvégeztük a vörösvérsejtek deformálhatóságának mérését. Ehhez egy ún. St. George típusú filtrométert (Carat Diagnostics, Magyarország) használtunk. A módszer lényege, hogy egy 5 μm pórusátmérőjű szűrőn állandó nyomás mellett átáramoltatjuk a sejtszuszpenziót és mérjük az áramlási sebességet. A filtrométer egy mérőfejből és egy jelfeldolgozó egységből áll. A mérőfej (4.2. ábra) szűrőkamrájában ① helyezkedik el a Nuclepore filter.



4.2. ábra

A filtrométer mérőfeje

A szűrőkamra baloldali részéhez csatlakozik a hajlított szárú üvegcsap ②, amely egy pufferoldattal töltött víztartó edénybe nyúlik bele. A folyadékkal feltöltött üvegcső függőleges szárában elhelyezkedő folyadékoszlop szívó hatása áramoltatja át a csap nyitásakor a sejtszuszpenziót a szűrőn. A szűrőkamra jobboldali részéhez csatlakozik az

üveg mérőcső ③, amely az optikai egységen ④ halad át. A szűrőkamra töltőcsőjén ⑤ keresztül a mérőcső feltölthető kalibráló oldattal vagy sejtszuszpenzióval. Feltöltéskor a cseppfogó ⑥ megakadályozza, hogy a folyadék az optikai egységbe jusson. A csap nyitása után a folyadék átáramlik a szűrőn, miközben az optikai egység méri a mérőcsőben lévő folyadékoszlop sebességét. A pufferoldattal és a sejtszuszpenzióval történt mérésből kiszámítható a relatív sejtranszidő (RCTT), ami azt mutatja meg, hogy egy vörösvérsejt hányszor hosszabb ideig halad át egy szűrőpóruson, mint az ugyanolyan térfogatú szuszpenziós közeg. Méréseinkhez mosott vörösvérsejtekből 5% hematokritű szuszpenziót állítottunk elő, PBS (pH = 7,4) pufferrel.

Vörösvérsejtek lipidperoxidációja

A vörösvérsejt-lipidperoxidáció meghatározására Stocks és Dormándy eljárását alkalmaztuk, hidrogénperoxid-expozíció nélkül [Sto71, Imr94a]. Az eljárás a lipidperoxidáció folyamán keletkező, tiobarbitursavval reagálni képes aldehidek koncentrációjának mérésén alapul. A reakció végtermékének abszorpciós maximuma 532 nm-nél van. A fényelnyelés azonban ezen a hullámhosszon a hemoglobin oxidációja miatt nemcsak a lipidperoxidációtól függ, ezért megbízhatóbb az 532 nm-en és 600 nm-en mért extinkciók különbségének meghatározása. A fotometriás mérés a mintával azonos eljárásnak alávetett vakkal szemben történt. A leolvasott extinkciókülönbséget standard-görbe segítségével nmol MDA-ben fejeztük ki és g Hb-ra vonatkoztattuk.

4.1. Ischémiás stroke, TIA

A DE OEC Neurológiai Klinikájára akut cerebrális ischaemiával felvett 64 beteget, és 33 kontroll személyt vizsgáltunk. Az ischaemiás esemény időtartama, a kórlefolyás, valamint a részletes klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján kerültek a betegek a TIA, ill. az akut ischaemiás stroke csoportokba. A kontrollcsoportot nem vaszkuláris panaszokkal jelentkező betegek alkották. A demográfiai adatokat a 4.1. táblázat foglalja össze.

A vérvétel az agyi ischaemiás tünetek megjelenésétől számítva 72 órán belül történt, a laboratóriumi paramétereket befolyásoló gyógyszerek adása előtt. Az olyan betegeket, akiknek egy hónapon belül miokardiális infarktusuk volt, vagy akiknél rosszindulatú daganat, veseelégtelenség, mélyvénás trombózis, vagy klinikailag detektálható fertőzés állt fenn, nem vettük be a vizsgálatba. Minden betegnél történt agyi komputertomográfiás (CT) vizsgálat; agyvérzés vagy agydaganat esetén a beteget kizártuk a vizsgálatból.

	Kontroll	TIA	Stroke
	n = 33	n = 31	n = 33
Kor (év)	62 ± 10	59 ± 10	64 ± 11
Nő/férfi	12/21	12/19	12/21

4.1. táblázat

A stroke/TIA vizsgálat demográfiai adatai

A vérvétel, a plazmaviszkozitás, valamint a vörösvérsejtek deformálhatóságának és lipidperoxidációjának mérése a fentiek szerint történt, annyi kiegészítéssel, hogy a mosott vörösvérsejt-szuszpenziót két részre osztottuk, az egyik részben azonnal meghatároztuk a lipidperoxidáció mértékét, ezt tekintettük 0 órás értéknek (LP_0), a másik részt autooxidációs tesztnek vetettük alá, melynek során aerob körülmények között 37 °C-on, 24 órán át termosztálható rázó gépben inkubáltuk ($pH = 7,4$). A lipidperoxidáció mértékét inkubálás után is meghatároztuk (LP_{24}), és így egy ún. lipidperoxidációs kapacitás (LPC) értéket is megadtunk:

$$LPC = LP_{24} - LP_0.$$

A hematokrit- és hemoglobintartalmakat, a thrombocyta-, és fehérvérsejtszámot, az összes fehérjetartalmat, a globulin- és fibrinogénszinteket, a vérsüllyedést, a koleszterin- és triglicerid-koncentrációt standard laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg. A globulin-koncentrációt, valamint az albumin:globulin arányt (A/G) a következők szerint számítottuk:

$$\text{Globulin} = \text{összfehérje} - (\text{albumin} + \text{fibrinogén})$$

$$A/G \text{ arány} = \text{albuminkoncentráció osztva globulinkoncentráció}.$$

4.2. Művesekezelés

Negyvenöt beteget vizsgáltunk, életkoruk 18 és 77 év között volt. A betegek heti három alkalommal 3 és fél órás hemodialízis-kezelésben részesültek. A veseelégtelenség krónikus glomerulonephritisnek, policisztás vesebetegségnek, nephroangiosclerosisnak, nephrocalcinosisnak és interstitialis nephritisnek volt tulajdonítható. A betegek 4 és 179 hónap közötti idő óta részesültek művesekezelésben. Diabéteszes betegek, és olyanok, akiknél a vérvesztés klinikai tünetei jelentkeztek volna, nem vettek részt a vizsgálatban. A kontrollcsoportot 30 egészséges önkéntes alkotta, életkoruk 22 és 77 év között változott (4.2. táblázat).

	Kontroll	HD-kezelt
	n = 30	n = 45
Kor (év)	54 ± 13	55 ± 15
A HD-kezelés tartama (hónap)		32 ± 33
Nő/férfi	13/17	20/25

4.2. táblázat

A művesekezeléssel kapcsolatos vizsgálatban szereplők demográfiai adatai

A vérvétel közvetlenül a művesekezelés előtt, illetve után történt. Ebben a csoportban a plazmaviszkozitást nem mértük, hiszen a dialízis jelentősen csökkenti a plazmatérfogatot, így a viszkozitás művesekezelés után természetes módon növekszik. A vörösvérsejtek deformálhatóságára és lipidperoxidációjára vonatkozó eredményeink elemzéséhez felhasználtuk a betegek állapotának rendszeres laboratóriumi követéséből származó adatokat, feljegyzéseket.

4.3. Diabetes mellitus

Összesen 54, 1-es és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget vizsgáltunk. Az életkorra, nemek szerinti megoszlásra és betegségstartamra vonatkozó adatokat a 4.3. táblázat tartalmazza. A kontrollcsoportot egészséges önkéntesek alkották.

	Kontroll	1-es típusú DM	2-es típusú DM
	n = 23	n = 27	n = 27
Kor (év)	35 ± 15	36 ± 14	56 ± 10
A betegség tartama (év)		9 ± 11	8 ± 6
Nő/férfi	11/12	7/20	9/18

4.3. táblázat

A diabéteszes betegekre vonatkozó vizsgálat demográfiai adatai

A vérvétel, a plazmaviszkozitás, valamint a vörösvérsejtek deformálhatóságának és lipidperoxidációjának mérése a már említettek szerint történt.

A plazma-lipidperoxidációra a teljes antioxidáns státusz (TAS) méréseéből következtettünk, a TAS ugyanis a lipidperoxidáció inverz képének tekinthető. A mérésekhez a Randox Laboratories Ltd. (UK) kitjét használtunk.

Az endothelium-károsodás mértékére a szérum von Willebrand-faktor szintje utal, melyet ELISA módszerrel mértünk.

A fibrinogénszint mérése rutin haemostasis-vizsgálat keretében történt.

A szénhidrátháztartás egyensúlyát a HgbA1c százalékos arányával jellemeztük, melyet HPLC-vel határoztunk meg.

Ugyanezen betegeket együttműködő partnereink számos egyéb szempontból vizsgálták (leukocytá-thrombocytá vegyes aggregátumok vizsgálata áramlási citometriával, NO₂/NO₃-szintek meghatározása szérumban és vizeletben, ez utóbbiakból az endothelium NO-termelésére lehet következtetni bizonyos feltételek megléte esetén), ezekre az eredményekre a diszkusszióban utalok.

4.4. Carotis stenosis ill. occlusio

A vizsgálat fő célja annak tanulmányozása volt, hogy 55 év alatti életkorban van-e kimutatható kapcsolat a lipoproteinek egyes jellemzői és az arteria carotisokon talált atherosclerosis súlyossága között. Ennek megfelelően a fókuszban a hem által katalizált LDL-lipidperoxidáció mérése állt, a reológiai paraméterek meghatározása kiegészítő vizsgálatként szerepelt.

A megfelelő beteg- és kontrollcsoport toborzása a Neurológiai Klinika doppler-laboratóriumában végzett ultrahangos mérések alapján történt. A stenosisos csoportba olyan betegek kerültek, akiknek legalább 30%-os carotis interna szűkülete volt ($n = 45$, életkor: 48 ± 4 év, 23 férfi és 22 nő). Az occlusiós csoportot olyanok alkották, akiknél egyáltalán nem volt detektálható áramlás az arteria carotis internában, és teljesültek a megfelelő indirekt hemodinamikai feltételek ($n = 20$, életkor: 48 ± 5 év, 18 férfi és 2 nő) [Wid86]. A kontrollcsoportban olyan egyének szerepeltek, akiknél a carotisokon nem volt sem kimutatható plakk, sem szűkület ($n = 35$, életkor: 48 ± 6 év, 17 férfi és 18 nő). A rizikófaktorok felmérése standard kérdőívek szerint történt.

A reológiai vizsgálatok, valamint a vörösvérsejtek lipidperoxidációjának mérése a már említett módon zajlottak. Partnereink meghatározták az arteria carotis communisban az intima-media vastagságot, illetve az LDL oxidatív rezisztenciáját, valamint számos egyéb, vérből mérhető paramétert, mint pl. homociszteinszint, gyulladást jelző faktorok [Magy03].

Statisztikai kiértékelés

Az eredményeket átlag $\pm$ szórás alakban adtuk meg. Normalitásvizsgálatra a Shapiro-Wilk próbát alkalmaztuk.

Művesekezelt betegeknél a dialízis előtti értékeket a kontrollcsoport eredményeivel kétmintás t-próbával, a dialízis előtti és utáni értékeket pedig párosított t-próbával hasonlítottuk össze. Az eritropoetindózis és a vizelet mennyisége alapján képzett csoportoknál egyszempontos varianciaanalízist használtunk, kontraszt módszerrel kiegészítve.

A többi vizsgálatnál általában három csoportunk volt, ilyenkor egyszempontos varianciaanalízist alkalmaztunk, valamint Tukey-Kramer post hoc tesztet.

A carotis atherosclerosis felmérésben a dohányzás, illetve a csoport szerepét kétszempontos varianciaanalízissel tisztáztuk.

Két változó kapcsolatának szorosságát a Pearson-féle r korrelációs együtthatóval jellemeztük.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Ischémiás stroke, TIA

A stroke- és TIA-betegekre vonatkozó hemoreológiai jellegű vizsgálatok eredményeit az 5.1. táblázat tartalmazza.

A csoportok között nem volt szignifikáns különbség hematokrit, hemoglobin, albumin, összfehérje, globulin, A/G arány, koleszterin és triglicerid tekintetében. (A koleszterinszint mindkét betegcsoportban és a kontrollcsoportban is magas volt.)

A thrombocytaszám, vörösvérsejt-süllyedés és a vörösvérsejtek filtrációs tranzitideje szignifikánsan magasabbnak adódott a stroke-csoportban, mint a kontrolloknál ($p < 0,01$). A TIA-csoportban csak a thrombocyták száma volt kimutathatóan emelkedett a kontrollokhoz képest ($p < 0,05$). A stroke-betegek fibrinogénszintje, fehérvérsejtszáma, valamint plazmaviszkozitása nemcsak a kontrollokhoz ($p < 0,001$ ill. $p < 0,01$), hanem a TIA-betegekhez képest is szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,01$ ill. $p < 0,05$).

A plazmaviszkozitás pozitívan korrelált a trigliceridszinttel a kontrollszemélyek esetében ($r = 0,514$; $p < 0,01$). TIA-ban a plazmaviszkozitás pozitív korrelációban állt a fibrinogénszinttel ($r = 0,422$; $p < 0,05$), a fehérjekoncentrációval ($r = 0,476$; $p < 0,01$) és a vérsejtsüllyedéssel ($r = 0,507$; $p < 0,01$). Stroke-betegeknél a plazmaviszkozitás a globulinkoncentrációval ($r = 0,543$; $p < 0,01$) és a vérsejtsüllyedéssel korrelált pozitívan ($r = 0,462$; $p < 0,01$). A vörösvérsejtek deformálhatósága és a többi paraméter között egyik csoportban sem találtunk összefüggést.

	Kontroll	TIA	Stroke
Hematokrit	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,43 ± 0,04
Hemoglobin (g/l)	140 ± 14	138 ± 12	142 ± 13
Thrombocyták (G/l)	200 ± 63	257 ± 111*	275 ± 88**
Fehérvérsejtek (G/l)	5,90 ± 1,64	6,43 ± 1,59	8,26 ± 2,56***††
Fibrinogén (g/l)	3,1 ± 0,7	3,5 ± 1,1	5,4 ± 3,2***††
Összes fehérje (g/l)	70,4 ± 4,7	66,9 ± 6,4	70,0 ± 6,2
Albumin (g/l)	44,4 ± 4,1	43,3 ± 5,4	42,0 ± 4,8
Globulin (g/l)	23,1 ± 5,8	19,1 ± 7,1	21,6 ± 5,8
A/G arány ^a	2,1 ± 0,7	2,6 ± 0,12	2,1 ± 0,8
Koleszterin (mmol/l)	6,16 ± 1,36	6,11 ± 0,85	6,07 ± 1,22
Triglicerid (mmol/l)	1,79 ± 1,16	1,75 ± 0,62	1,70 ± 0,74
Vérsejtsüllyedés (mm/h)	13 ± 9	18 ± 15	24 ± 19**
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,30 ± 0,06	1,31 ± 0,07	1,36 ± 0,08***†
Vörösvérsejt RCTT	6,55 ± 0,67	6,92 ± 0,85	7,18 ± 0,75**

*p < 0,05

**p < 0,01

***p < 0,001

a kontrollhoz képest

†p < 0,05

††p < 0,01

a TIA-hoz képest

^aSzámított adat

5.1. táblázat

Stroke- és TIA-betegek, valamint kontrollszemélyek reológiai adatai

A vörösvérsejtekben mért lipidperoxidáció-értékeket az 5.2. táblázatban foglaltuk össze. Friss minta esetén a stroke csoportban a malondialdehid-koncentrációban kifejezett lipidperoxidáció szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollcsoportban. Egy napos inkubáció után a különbség még markánsabb lett, ezt jelzi a szignifikanciaszint növekedése, azonban a lipidperoxidációs kapacitás értékeiből látszik, hogy az inkubáció nem igazán nyújt számottevő többletinformációt, az egy napos mintákban észlelhető különbség jórészt az alapszintek különbségéből adódik. A TIA-csoportban mért átlagértékek rendre

meghaladják a kontrollértékeket, a kontrollhoz képest megfigyelhető növekedés azonban nem éri el a szignifikancia határát. A lipidperoxidáció egyik csoportban sem korrelált az egyéb paraméterekkel.

	Kontroll	TIA	Stroke
Vörösvérsejt LP ₀ (nmol MDA/g Hb)	2,2 ± 2,6	3,1 ± 2,7	4,3 ± 3,3*
Vörösvérsejt LP ₂₄ (nmol MDA/g Hb)	3,7 ± 2,7	5,0 ± 2,6	6,3 ± 3,3**
Vörösvérsejt LPC (nmol MDA/g Hb)	1,4 ± 1,2	1,9 ± 1,0	2,1 ± 1,4

*p < 0,05

**p < 0,01 a kontrollhoz képest

5.2. táblázat

Stroke- és TIA-betegek, valamint kontrollszemélyek
vörösvérsejt-lipidperoxidációs értékei

5.2. Művesekezelés

Művesekezelt betegek vörösvérsejtjeinek deformálhatósága és lipidperoxidációja szignifikánsan kedvezőtlenebb értékeket mutatott, mint az egészséges személyeké, kezelés előtt és után egyaránt (5.4. táblázat). Az RCTT- és LP-átlagértékek nem változtak a kezelés során. Az RCTT- és LP-értékek nem korreláltak egymással.

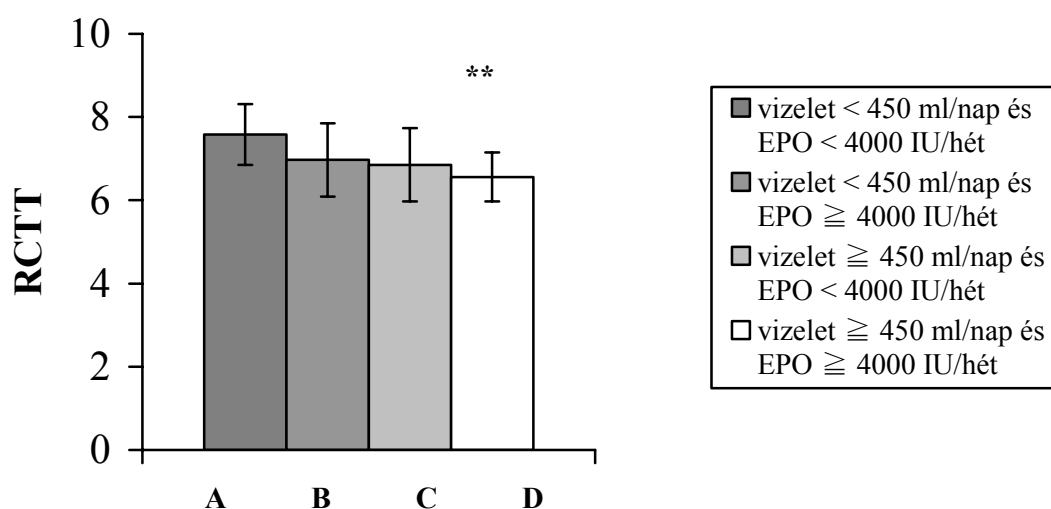
	Kontroll n = 30	HD előtt n = 45	p kontroll – HD előtt	HD után n = 45	p HD előtt – HD után
RCTT	6,47 ± 0,64	7,01 ± 0,78	< 0,01	7,04 ± 0,65	NS
LP (nmol MDA/g Hb)	1,7 ± 1,8	4,5 ± 2,5	< 0,001	4,0 ± 2,4	NS

5.4. táblázat

Vörösvérsejtek deformálhatósága és lipidperoxidációja művesekezelt betegek és egészséges személyek esetében

Gyenge negatív korrelációt találtunk az RCTT és az eritropoetin (EPO) adagja között ($r = -0,29$; $p < 0,05$), valamint az RCTT és a vizelet napi mennyisége között ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Az EPO- és vizeletadatok jellege miatt célszerű volt a betegeket csoportokba osztani az EPO-dózis és a napi vizeletmennyiség alapján. Azok a betegek, akik legalább heti 4000 egység EPO-t kaptak (a csoport mediánja), jobban deformálódó vörösvérsejtekkel rendelkeztek, mint azok, akik ennél kevesebbet ill. semennyit ($p < 0,05$). A legalább napi 450 ml (csoportmedián) vizeletet produkáló betegek vörösvérsejtjei pedig jobban deformálódtak azokhoz képest, akiknek nem volt ekkora reziduális vesefunkciójuk

($p < 0,01$; 5.1. ábra). A vasztátusz, a sejtek átlagos hemoglobintartalma, valamint az átlagos sejttérfogat mind a négy csoportban hasonló volt.



$p < 0,01$ A+B és C+D között

$p < 0,05$ A+C és B+D között

** $p < 0,01$ A és D között

5.1. ábra

Vörösvérsejtek tranzitidejének összehasonlítása négy urémiás csoportban, művesekezelés előtt. A betegeket a vizeletmennyiség (medián: 450 ml/nap) és az EPO-adag (medián: 4000 IU/hét) alapján osztottuk csoportokba.

5.3. Diabetes mellitus

A diabetes mellitusban szenvedő betegekre vonatkozó vizsgálat eredményeit az 5.5. táblázat tartalmazza.

	Kontroll	1-es típusú DM	2-es típusú DM
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,27 ± 0,06	1,28 ± 0,09	1,32 ± 0,10
Fibrinogén (g/l)	2,5 ± 0,9	3,1 ± 1,2	3,6 ± 1,9
Von Willebrand-faktor (U/l)	0,75 ± 0,32	1,04 ± 0,58	1,24 ± 0,71*
Vörösvérsejt RCTT	6,55 ± 0,67	7,36 ± 0,80**	7,00 ± 0,79**
Vörösvérsejt LP (nmol MDA/g Hb)	1,9 ± 1,2	3,4 ± 1,9*	4,0 ± 1,7**
Teljes antioxidáns státusz (mmol/l)	1,22 ± 0,28	0,74 ± 0,20***	0,83 ± 0,27***
HgbA1c (%)	5,2 ± 0,2	8,9 ± 2,7***	9,3 ± 2,4***

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001 a kontrollhoz képest

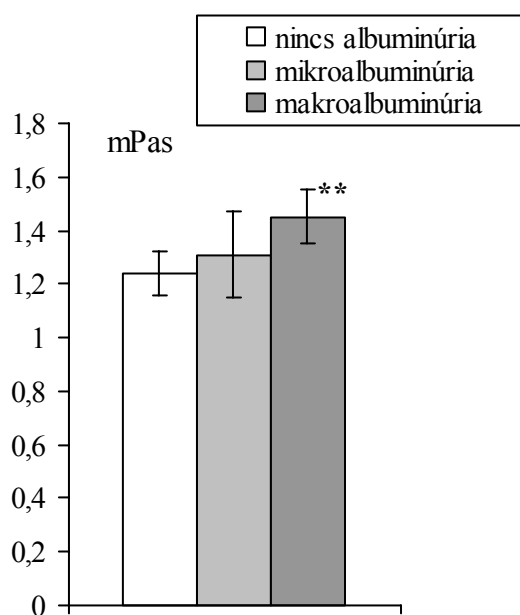
5.5. táblázat

Diabetes mellitusban szenvedő betegek és kontrollszemélyek reológiai, ill. az antioxidáns védelemre vonatkozó paraméterei

A plazmaviszkozitás nem tért el szignifikánsan egyik diabéteszes csoportban sem a kontrollokétól, míg a fibrinogénszint emelkedése a 2-es típusú diabéteszben a szignifikancia határát súrolta ($p = 0,06$). A von Willebrand-faktor koncentrációja a 2-es típusú diabéteszben szignifikánsan emelkedett. A plazmaviszkozitás az 1-es típusú betegek körében a diabétesz tartamával ($r = 0,445$; $p < 0,05$), míg a 2-es típusú esetekben a HgbA1c százalékos arányával ($r = 0,410$; $p < 0,05$), valamint a fibrinogénszinttel korrelált pozitívan ($r = 0,499$; $p < 0,05$). A 2-es típusban a fibrinogénkoncentráció és a VWF szintje

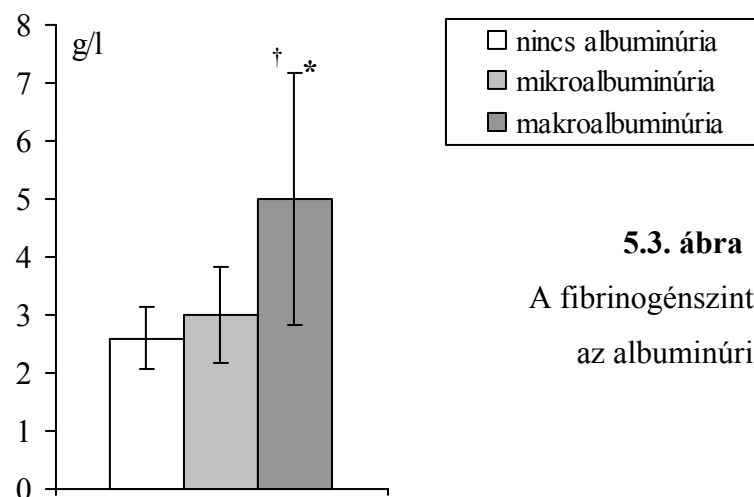
között is pozitív összefüggést találtunk ($r = 0,626$; $p < 0,01$). A vörösvérsejtek deformálhatósága mindkét típusban csökkent, lipidperoxidációjuk pedig fokozott volt az egészséges személyekhez képest. A szérum teljes antioxidáns státusza mindkét betegcsoportban markánsan kedvezőtlenebb volt, mint a kontrolloknál, 1-es típusban negatívan korrelált a HgbA1c százalékos arányával ($r = -0,630$; $p < 0,05$), 2-es típusban pedig a betegségtartammal ($r = -0,641$; $p < 0,05$).

Az általunk vizsgált faktorok egyike sem függött a diabétesz típusától, ezért a szövődmények szerinti elemzést az egész diabéteszes csoportra együtt végeztük el. Habár a plazmaviszkozitás átlaga a betegek esetében nem tért el szignifikánsan a kontrolloktól, makroalbuminúriával járó nephropathiában igen magas értéket találtunk (5.2. ábra). Makroalbuminúriás betegeknél a fibrinogénszint is jelentősen emelkedett, az emelkedés a mikroalbuminúriához képest is szignifikáns (5.3. ábra). Igen magas plazmaviszkozitást mértünk proliferatív retinopathiában, a különbség nemcsak a kontrollokhöz, hanem a háttér retinopathiához képest is szignifikáns (5.4. ábra). Diabéteszes láb szindróma esetében pedig ismét csak a fibrinogénszint volt magasabb (5.5. ábra).



** $p < 0,01$ vs nincs albuminúria

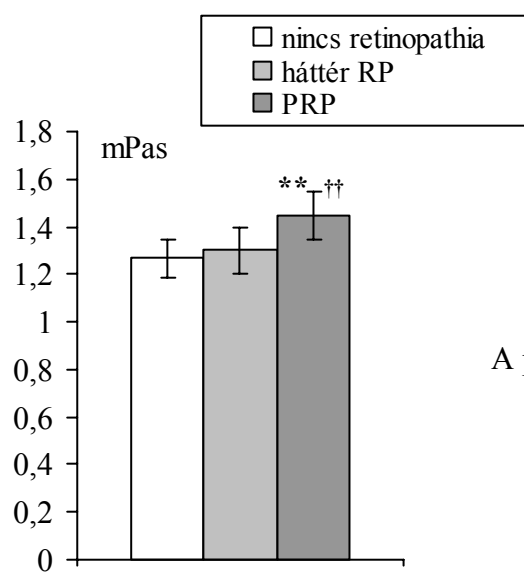
5.2. ábra
A plazmaviszkozitás függése
az albuminúriától



5.3. ábra

A fibrinogénszint függése
az albuminúriától

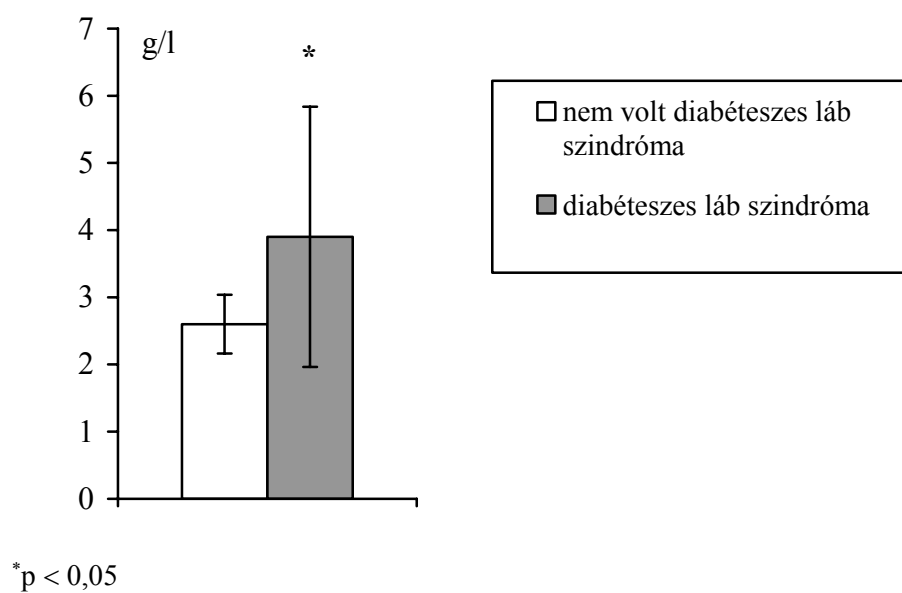
* $p < 0,05$ vs nincs albuminúria
† $p < 0,05$ vs mikroalbuminúria



5.4. ábra

A plazmaviszkozitás függése
a retinopathiától

** $p < 0,01$ vs nincs RP
†† $p < 0,01$ vs háttér RP



5.5. ábra

A fibrinogénszintek különbségei a diabéteszes láb szindrómától függően

5.4. Carotis stenosis ill. occlusio

Az arteria carotisok atherosclerosisára vonatkozó reológiai jellegű vizsgálatok eredményeit, valamint a vörösvérsejtek lipidperoxidációjának értékeit az 5.6. táblázatban foglaltuk össze.

	Kontroll	Stenosis	Occlusio
Fibrinogén (g/l)	3,4 ± 0,8	4,1 ± 0,9**	4,1 ± 1,2*
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,36 ± 0,09	1,37 ± 0,09	1,37 ± 0,07
Vörösvérsejt RCTT	8,13 ± 1,44	8,43 ± 1,27	7,79 ± 1,14
Vörösvérsejt LP (nmol MDA/g Hb)	3,3 ± 1,7	3,5 ± 2,2	3,5 ± 1,7

*p < 0,05

**p < 0,01 a kontrollhoz képest

5.6. táblázat

Reológiai faktorok, valamint vörösvérsejtek lipidperoxidációja carotis stenosis, carotis occlusio és a kontrollcsoport esetében

A csoportok között nem volt szignifikáns különbség plazmaviszkozitás, vörösvérsejt-deformálhatóság, valamint a vörösvérsejtek lipidperoxidációja tekintetében.

A fibrinogénszint emelkedett volt mindkét betegcsoportban a kontrollokhoz képest. A dohányzó vizsgálati személyek fibrinogénszintje szignifikánsan magasabb volt, mint a nemdohányzóké ($4,2 \pm 2,1$ ill. $3,4 \pm 0,8$ g/l). A dohányzók aránya a betegcsoportokban magasabb volt, mint a kontrollcsoportban ($p < 0,01$), ezért kétszemponos variancia-

analízissel elemeztük a dohányzás, valamint a csoport szerepét a magas fibrinogénértékekben. A megemelkedett fibrinogénszintért kifejezetten a dohányzás volt felelőssé tehető (a csoport szerepe: $p = 0,41$; a dohányzás szerepe: $p = 0,0098$).

Ugyanezen a betegcsoporton számos egyéb vizsgálat is történt, jelen dolgozat diszkusszió fejezetében utalni fogunk ezekre, a részleteket lásd Magyar és munkatársai közleményében [Magy03].

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Ischaemiás stroke, TIA

Az ischaemiás agyérbetegségek nagyobb részében az alapvető kórok az érlemezsedés. Ha az agyat ellátó verőér elzáródik, az ellátási területen ischaemia alakul ki, ami az agyszövet strukturális és funkcionális károsodásához vezet. Az agyi érlelzáródást a keringési rendszer bármely részéből, így a szívből származó embólus is előidézhetheti. Hemodinamikai okok szintén állhatnak az agyi ischaemia mögött: szűkült erek mellett vérnyomásesés, vagy a szív pumpafunkciójának romlása.

Epidemiológiai vizsgálatok szerint a magas fibrinogénszint kapcsolatba hozható mindkét nagy trombózisos eseménnyel, azaz a stroke-kal és a szívinfarkttal [DiM90, Mar99]. Más akutfázis fehérjékhez hasonlóan, a fibrinogén plazmaszintjét az interleukin-6 szabályozza [Fey87]. A tartósan magas fibrinogénszint mögött egyaránt állhatnak genetikai, valamint környezeti tényezők [Mar98]. Polimorfizmustól függően ugyanaz a környezeti stimuláció más és más génválaszt válthat ki. Ezek a különbségek szerepet játszhatnak az érrendszeri betegségekkel szembeni érzékenység terén megmutatkozó egyéni eltérésekben [DiM97, Fow92].

A fibrinogénnek nemcsak a véralvadásban és a thrombus-képződésben van jelentősége, hanem az érlemezsedésben is [Koe92]. Humán zselatinszerű és fibrózus plakkok gazdagok fibrinogénben, valamint annak bomlástermékeiben [Smi94]. A következő hemosztatikus ill. hemoreológiai mechanizmusok segíthetik elő az érlemezsedés kialakulását: a vér túlzott alvadékonysága, a fibrinogénnek az érlemezsedésben és az

endothelium sérülésében betöltött szerepe, emelkedett plazmaviszkozitás, vörösvérsejt- és thrombocyta-aggregáció, fehérvérsejt-aktiváció [Cou91, DiM90, Elw91, Gal92, Tsu97].

A vörösvérsejtek rugalmasságának csökkenése megszünteti azt a képességüket, hogy saját átmérőjüknel kisebb átmérőjű kapillárisokon áthaladjanak, s ez a mikrocirkuláció zavarához vezethet. Az acidózis csökkenti a vörösvérsejtek deformálhatóságát, így az ischaemia területén, ahol szöveti acidózis alakul ki, ez a rugalmasságvesztés döntő fontosságúvá válhat [Lec86]. A vörösvérsejtek rigiditásának oka lehet ischaemiás környezetben az oxigénszabadgyökök fokozott termelődése mind a fehérvérsejtek részéről, mind a vörösvérsejteken belül a hemoglobin autooxidációja révén. A szabadgyökök egyik támadáspontja a vörösvérsejtmembrán lipdrétege, melynek károsodása a lipidperoxidáció mérésével jól detektálható [Imr90, Imr94b]. Jain és munkatársai a lipidperoxidáció egyik végtermékét, malondialdehidet adtak vörösvérsejtekhez, és ez a kezelés a sejteket merevebbé tette [Jai83]. A malondialdehid keresztkötéseket tud képezni mind a hemoglobinnal, mind a membránfehérjékkel [Gol80]. Saját vizsgálatainkban fokozott vörösvérsejt-lipidperoxidációt, valamint csökkent vörösvérsejt-deformálhatóságot találtunk stroke-betegekben, azonban közöttük direkt korreláció nem volt. Ez összhangban van azzal a megfigyeléssel, hogy a lipidperoxidáció mellett egyéb tényezők (hemoglobin és membránfehérjék oxidációja, transzportfolyamatok károsodása) is hozzájárulnak a deformáció csökkenéséhez [Imr01]. A fokozott lipidperoxidáció hátterében az is állhat, hogy a betegek vörösvérsejtmembránjában az autooxidációra fokozottan hajlamos többszörösen telítetlen zsírsav, a dokozahexaénsav nagyobb arányban fordul elő [Imr94a].

Az emelkedett vörösvérsejt-lipidperoxidáción és csökkent deformálhatóságon túl az ischaemiás stroke-on átesett betegek vérében magasabb fibrinogénszintet, plazmaviszkozitást, fehérvérsejt- és thrombocytaszámot mértünk. Ezek az eltérések nem stroke-specifikusak, az atherosclerosis más szövődményeiben is fellelhetők [Mar99].

A fehérvérsejtszám, a fibrinogénszint és a plazmaviszkozitás nemcsak a kontrollhoz, hanem a TIA-csoporthoz képest is szignifikánsan magasabb volt stroke-on átesett betegekben. Ez a különbség valószínűleg az agyi infarktusra adott szisztémás akutfázis választ tükrözi [Fis91].

A magas fehérvérsejtszám egyaránt szerepet játszhat a stroke akut fázisában és a kórlefolyásban. Az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) felmérés szerint az emelkedett fehérvérsejtszám közvetlenül összefüggésbe hozható a szívkoszorúér-megbetegedés, valamint az ischaemiás stroke magasabb előfordulási arányával, illetve a szív- és érrendszeri megbetegedések okozta magasabb halálozási rátával [Lee01]. A fehérvérsejtszámnak előrejelző szerepe van a betegség kimenetelét illetően. Stroke-on átesett betegeknél kimutatták, hogy azoknál, akik az eseményt követő harmincadik napot nem érték meg, szignifikánsabb magasabb fehérvérsejtszám, valamint vérséjtsüllyedés volt mérhető azokhoz képest, akik túléltek azt. Ez a két paraméter a harminc napos halálos kimenetel független előrejelző faktorának bizonyult [Czl97]. Egy másik vizsgálatban a stroke-ot követő tizenkét órán belül mért magas fehérvérsejtszám a mortalitást, a neurológiai javulás elmaradását, és a hosszú kórházi kezelés szükségességét jól előrejelző, független tényezőnek adódott [Kaz01]. Poselli és munkatársai azt találták, hogy a stroke-ot követő korai fehérvérsejtszám-emelkedés korrelált a betegség súlyosságával, és a kimenetel, ill. a mortalitás megbízható előrejelző faktorának bizonyult [Pos85].

Az a megfigyelés, amely szerint a CT képen látható hipodenzitás kiterjedése arányos a fehérvérsejtszámmal, arra utal, hogy az emelkedett fehérvérsejtszám a szöveti károsodás mértékétől függő közvetlen gyulladási választ tükrözi [Kas01].

A magas fehérvérsejtszám növeli a perifériás ellenállást, akadályozva a mikrocirkulációt. Ehhez hozzájárulhat a deformálhatóság csökkenése. Ernst és munkatársai úgy találták, hogy stroke-on átesett betegekben a fehérvérsejtek a normálisnál nehezebben filtrálódtak [Ern87]. Mindezek együtt azt eredményezhetik, hogy az emelkedett fehérvérsejtszám rontja a kollaterális keringést, így az infarktusos terület nagysága megnövekszik.

Stroke-os betegekkel kapcsolatban számos reológiai jellegű tanulmány található az irodalomban, azonban ez nem mondható el a TIA-ról. A kevés számú vizsgálat egyikében, visszatérő TIA esetén, a fehérvérsejtek nagyobb adhézis-készségét figyelték meg [Mei97]. Vizsgálatunkban a reológiai paraméterek közül egyedül a thrombocytaszám volt szignifikánsan emelkedett a TIA-csoportban a kontrollhoz képest. Nem hagyhatjuk

azonban figyelmen kívül a „kissé emelkedett” kategóriába tartozó fibrinogénszintet, vörösvérsejt-deformálhatóságot, fehérvérsejtszámot sem, hiszen a sok kis hatás összeadódhat, és együtt kedvezőtlen állapotot hozhat létre. A TIA-t követő évben a stroke előfordulási aránya 2-8%, és igen magas ezen betegek körében a myocardialis infarctus aránya is. Az évi mortalitás 86%-kal magasabb, mint az átlaglakosságban, ezért a TIA-t fontos figyelmeztető jelként, a stroke rizikótényezőjeként kell tekintenünk [Sze94].

6.2. Művesekezelés

Művesekezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a pro- és antioxidáns faktorok egyensúlya felborul, a betegek oxidatív stressznek vannak kitéve [McG95, Fio98]. Felvetődik a kérdés, hogy mennyiben tehető felelőssé az oxidatív stresszért maga az urémiás állapot, és mennyiben a dialízis. Hemodialízis során a keringő neutrophil granulocyták aktiválódnak, belőlük erősen reaktív anyagok, mint például szuperoxid-anion, hidrogénperoxid szabadulnak fel [Mah87]. A neutrophil granulocytá-aktiváció mértéke függ a használt dializáló membrántól. A cellulóz-alapanyagú membránnál ez fokozottabb, mint a szintetikus membránoknál, azonban bizonyos mértékben az utóbbiaknál is végbemegy [Luc00, Sir02].

Az oxidatív stressz kvantitatív jellemzésére szolgál a lipidperoxidáció, illetve újabban a proteinoxidáció mérése, valamint az antioxidáns enzimek, vitaminok meghatározása [Mig88, Das92, Tob92, Can94, Ban96, Bia96, Lin96, Hult97]. Nourooz-Zadeh vizsgálatában a lipid-hidroperoxidok koncentrációja a plazmában művesekezelt páciensek esetében markánsan emelkedett volt a kontrollokhoz képest, míg az urémiás, de még nem dializált betegeknél ez nem volt megfigyelhető. Azonban az abszolút és a koleszterinre vonatkoztatott E-vitamin-koncentráció a még nem dializált betegeknél is alacsony volt a kontrollhoz képest [Nou99]. Witko-Sarsat és munkatársai proteinek oxidatív átalakulásának mértékét határozták meg, és úgy találták, hogy a még nem dializált

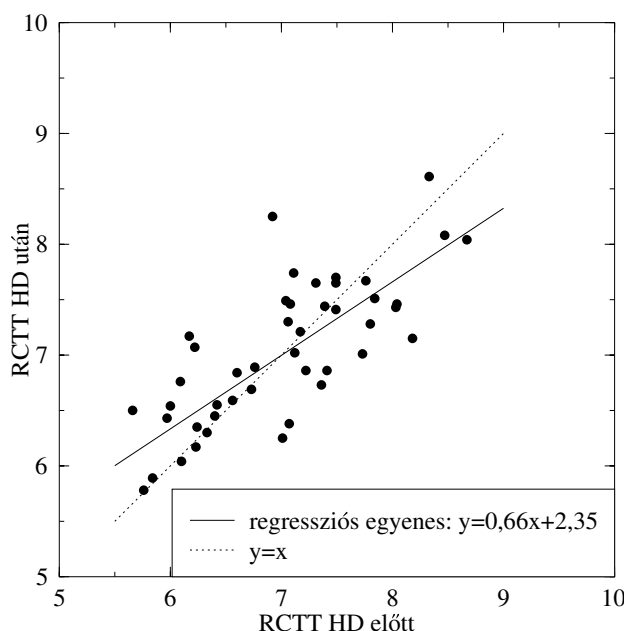
betegeknél is fokozott fehérjemódosulás lép fel, a dializált betegeknél pedig ez a folyamat még kifejezettebb [Wit96]. Egyetlen hemodialízis (HD)-kezelés hatását illetően szintén nem alakult még ki konszenzus. Habár a neutrophil-aktiváció jól dokumentált, ennek klinikai jelentősége még nem tisztázott [Wes95]. Schettler és munkatársai szerint a plazmalipidek nem oxidálódnak dialízis alatt. Felhívják a figyelmet arra, hogy sok korábbi közlemény figyelmen kívül hagyta a hemokoncentrációt. Ha plazmában mérünk, mindenképpen valamilyen nem dializálható anyagra kell a mért értékeket vonatkoztatni [Sche94].

Saját vizsgálatunkban vörösvérsejtekben határoztuk meg a lipidperoxidációt, ami dialízis előtt és után is egyaránt fokozott volt. A fokozott lipidperoxidáció hozzájárulhat a vörösvérsejtek deformálhatóságának csökkenéséhez, ami pedig a mikrocirkuláció zavaraihoz vezethet. A betegek vörösvérsejtjei merevebbek voltak az egészséges személyekénél, HD előtt és után egyaránt. Nem találtunk direkt korrelációt a lipidperoxidáció és a deformálhatóság között, ez utóbbinak a csökkenése valószínűleg több tényezőnek tulajdonítható. Bogin és munkatársai a nagyobb rigiditást a magas parathyreoid hormon (PTH)-szinttel hozzák összefüggésbe [Bog86]. Ezt részben saját vizsgálatunk is alátámasztja: a relatív sejtt tranzitidő pozitívan korrelált a PTH-szinttel, és a korreláció a magas PTH-értékeknél markánsabb volt.

A rekombináns humán eritropoetinnel történő kezelést illetően az irodalmi adatok ellentmondásosak. Több tanulmány szerint javítja a deformálhatóságot [Jai83, Sie92, Böh93]. Zachée és munkatársai vizsgálatában az EPO-kezelés ellenére a deformálhatóság nem javult [Zac93]. Jelen tanulmányban nem volt lehetőség arra, hogy ugyanazon betegeknél mérjük a deformálhatóságot az EPO-kezelés elkezdése előtt és a kezelés későbbi szakaszában, viszont indirekt módon arra lehetett következtetni, hogy az EPO-kezelés javítja a deformálhatóságot.

Egyetlen HD hatását vizsgálva Ludat és munkatársai nem találtak különbséget a dialízis előtti és utáni eredményekben [Lud00]. Bár a csoportátlagot tekintve mi sem találtunk különbséget a dialízis előtti és utáni relatív sejtt tranzitidőben, egyenként nézve az értékeket (6.1. ábra) érdekes jelenséget vehetünk észre. Az $y=x$ egyenes feletti pontok azt jelentik,

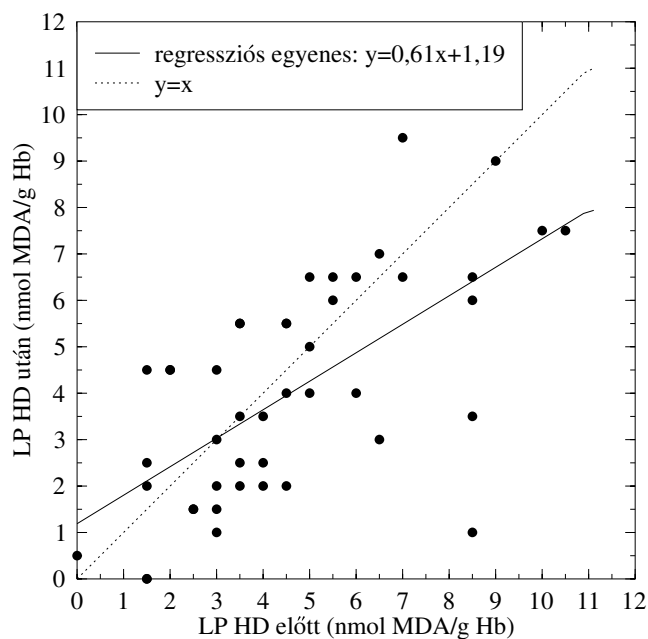
hogy az RCTT növekedett dialízis után, míg az $y=x$ egyenes alatt elhelyezkedő pontok azt, hogy ezeknél a betegeknél dialízis után javult a vörösvérsejtek deformálhatósága. A dialízist követő változás negatívan korrelál a kiinduló értékkel ($r = 0,56$; $p < 0,001$) és az átlagérték nem változott. Ez azt jelenti, hogy az eredetileg rugalmasabb vörösvérsejtek dialízis után kissé merevebbekké válnak, míg a rosszabbul deformálódókra a kezelés kedvező hatással bírt. Felmerülhet az a gyanú, hogy a nagyon merev vörösvérsejtek egyszerűen hemolizálódtak a művesekezelés által okozott igénybevételtől, így kikerültek a vizsgált sejtpopulációból, és ez okozta a rossz RCTT-értékek javulását. A megfigyelt változások előidézéséhez azonban olyan mértékűnek kellene lennie a hemolízisnek, amilyen biztosan nem áll fenn a műveseállandóságokon manapság használt berendezéseknél. Peuchant és munkatársai hasonló jelenséget tapasztaltak a vörösvérsejtmembrán fluiditására vonatkozóan. Dialízis előtt az eredmények széles tartományban mozogtak, míg dialízis után egy, a dialízis előtti átlagtól alig eltérő érték köré csoportosultak, az eredetileg nagyobb értékek csökkentek, az alacsonyabbak nőttek [Peu90].



6.1. ábra

Vörösvérsejtek deformálhatósága művesekezelés előtt és után

Hasonló, habár kevésbé szembetűnő jelenséget figyelhetünk meg a vörösvérsejtek lipidperoxidációjával kapcsolatban (6.2. ábra). A dialízis alatti változás negatívan korrelál a kiinduló értékkel ($r = -0,48$; $p < 0,01$), az átlag viszont nem változott. Ezenfelül, habár a dialízis előtti (vagy utáni) RCTT- és LP-értékek nem korreláltak egymással, a dialízis alatti RCTT- és LP-változások egymással pozitív korrelációban állnak ($r = 0,44$; $p < 0,01$).



6.2. ábra

Vörösvérsejtek lipidperoxidációja művesekezelés előtt és után

6.3. Diabetes mellitus

A diabéteszes angiopathia patogenezisében számos tényező vesz részt, kölcsönösen erősítve egymás hatását. A cukorbetegséghez kapcsolódó érszövődmények megjelenése nagyban függ a szénhidrátháztartás egyensúlyától, azonban a genetikai adottságnak is fontos szerepe van. A betegek kb. 5%-ában még akkor sem fejlődnek ki súlyos érszövődmények, ha a betegséget nem kezelik megfelelően, míg a betegek kb. 10%-ában szigorú életvitel, jó HgbA1c-érték mellett is súlyos érszövődmények alakulnak ki. A szénhidrátháztartás optimalizálása tehát nem elegendő a megelőzéshez, és a kiterjedt kutatások ellenére számos kérdés vár tisztázásra.

A reológiai paraméterek jelentősége a keringési zavarokban általában, és speciálisan a diabéteszes érszövődményekben is elismert ma már [Udv97]. Azonban a diabéteszes betegeket vizsgálva nem teljesen egyértelmű a kép, nem tudjuk kijelenteni, hogy bizonyos kóros eltérések teljesen általánosak lennének. Az első átfogó reológiai tanulmány diabéteszes betegekkel kapcsolatban 1966-ban jelent meg, Skovberg és munkatársai átlagosan mintegy 20%-kal magasabb vérviszkozitást találtak a betegeknél (1,15 és 230 1/s közötti sebességgradienseknél mérve), kiemelkedően nagy volt a viszkozitás proliferatív retinopathia fennállása esetén. Saját vizsgálatunkban a plazmaviszkozitást mértük, és nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek és a kontrollok között, szemben például Isogai eredményeivel [Iso71]. Azonban, ha az eredményeket szövődmények szerint külön megvizsgáltuk, akkor azt láttuk, hogy makroalbuminúriával járó nephropathia és proliferatív retinopathia esetében igen magas a plazmaviszkozitás. A kor előrehaladtával a háttér retinopathiában szenvedő betegek száma gyarapodott. A proliferatív retinopathiás betegek viszont fiatalabbak voltak, mint a háttér retinopathiások, tehát jelen vizsgálatunkban az életkorral járó változások nem okolhatóak a PRP kialakulásáért. A plazmaviszkozitás egyik fő meghatározójának a fibrinogént tartjuk, azonban direkt korreláció nem mindig mutatható ki a két paraméter között. A mi esetünkben a plazmaviszkozitás és a fibrinogénszint között csak a 2-es típusú diabéteszben volt jól érzékelhető kapcsolat, az 1-es típusban a plazmaviszkozitás a betegség tartamával korrelált.

A fibrinogénszint igen magas volt makroalbuminúriában és diabéteszes láb szindrómában, azonban a szövődmény nélküli betegeknél a kontrollokéhoz hasonló eredményeket kaptunk. Elmondhatjuk, hogy a plazmaviszkozitás függése a fibrinogénszinttől különböző állapotokban különböző módon alakul, az egyik mérése nem helyettesíti a másikat. Young és munkatársai hozzánk hasonlóan nem találtak szignifikáns különbséget a szövődménymentes diabéteszes betegek és az egészséges személyek plazmaviszkozitása, valamint fibrinogénszintje között, ellenben neuropathia fennállása esetén magasabb értékeket kaptak olyan betegeknél is, akiknek nem volt egyéb szövődményük [You96].

A plazmaviszkozitással és a fibrinogénkoncentrációval ellentétben, a vörösvérsejtek deformálhatósága egyértelműen csökkent volt a diabéteszes betegeknél, függetlenül a szövődményektől. Hasonló eredményre jutott MacRury [MRu90], míg mások csak szövődményes betegeknél találtak fokozott rigiditást [Zim96], egyes szerzők pedig összefüggést találtak a szövődmények súlyossága és a csökkent deformálhatóság között [Ste86]. A vörösvérsejtek deformálhatóságának csökkenésére számos magyarázat született. Egyes feltételezések szerint a membrán lipidösszetételének megváltozása tehető felelőssé a fluiditás csökkenéséért [Per96, Ban98]. Watala és munkatársai a hemoglobin magas vércukorszint (nem enzimátikus glikáció) hatására kialakuló strukturális változását tartják döntőnek, melynek következménye az intracelluláris viszkozitás növekedése [Wat92], míg Rabini a membránt alkotó fontos fehérje, a spektrin oxidatív stressz és glikáció általi károsodását tartja fontosnak [Rab94].

Az endothelium károsodását jelző von Willebrand-faktor szintje vizsgálatunkban csak a 2-es típusú diabéteszes betegekben volt szignifikánsan emelkedett a kontrollokhoz képest, az 1-es típusban az emelkedés nem érte el a szignifikancia szintjét. Szövődményekre lebontva nem találtunk különbséget a vWF-szintben, a 2-es típusban a fibrinogénszint és a vWF-szint korrelációban állt egymással. Az endothelium NO-termelése diabéteszben csökken [Udv98], ezt együttműködő partnereink ezeknél a betegeknél is ki tudták mutatni. Megjegyezzük, hogy ugyanezen betegeknél a monocyta-thrombocyta vegyes aggregátumok száma a kontrollhoz képest emelkedett volt, különösen súlyos kísér-szövődmények mellett.

Reológiai paraméterek és a szénhidrátháztartás egyensúlya között csak egy esetben találtunk számszerűsíthető összefüggést: a 2-es típusú diabéteszes betegekben a plazma-viszkozitás pozitívan korrelált a HgbA1c-vel.

Az emelkedett glukózszt az oxidatív folyamatok felerősödéséhez vezet, így a pro-és antioxidáns tényezők egyensúlya felbomlik, oxidatív stressz alakul ki [Dom98, Hon98]. A fokozott szabadgyökképződés kimutatható a betegek plazmájából vagy különböző sejteiből [Skr96]. A magas glukózkoncentráció következtében kialakuló oxidatív stressz negatívan befolyásolja a diabétesz lefolyását, 1-es típusban fokozza az apoptosist a pancreas beta-sejtjeiben, 2-es típusban pedig növeli az inzulinrezisztenciát [Del96, Dar98, Hon98]. Az oxidatív stressznek az atherosclerosis folyamatában betöltött szerepe mellett közvetlen negatív hatása van a reológiai paraméterekre is, így például a vörösvérsejt-membrán fokozott lipidperoxidációja hozzájárul a membrán rigidebbé válásához [Mat97].

Jelen vizsgálatban csökkent teljes szérum antioxidáns státuszt és fokozott vörösvérsejt-lipidperoxidációt találtunk mindkét típusú diabéteszben. Az 1-es típusú betegeknél a TAS és a HgbA1c negatív korrelációját is ki tudtuk mutatni. Szövődményekkel nem találtunk kapcsolatot. Egy 467 betegre vonatkozó felmérés szerint az antioxidáns-hiány korán, a másodlagos komplikációk kialakulása előtt jelentkezik [Sun97]. Az antioxidáns-hiány nemcsak abszolút, hanem relatív is lehet. Előfordul, hogy nem mutatható ki a betegek és az egészségesek között egy vagy több antioxidánsban különbség, azonban a prooxidáns tényezők túlsúlya miatt az oxidatív stressz mégis fennáll.

A diabéteszes angiopathia kialakulása összetett folyamat, sok esetben nem tudjuk, hogy minek van oki szerepe és mi az, ami inkább csak következmény. Egyre nagyobb számú eredmény támasztja alá a reológiai paraméterek fontosságát. Erre, különösen szövődmények esetén, saját vizsgálataink is felhívják a figyelmet. A kóros állapotok rendezése mindenképpen hasznos lehet, akkor is, ha ezek a tényezők nem dominánsak.

6.4. Carotis stenosis ill. occlusio

A carotis stenosisra ill. occlusiora vonatkozó munka célja kifejezetten a korai atherosclerosis vizsgálata, hiszen idősebb alanyok esetében az öregedés általános hatásait is számításba kell venni. A Tromsø-vizsgálat adatai szerint az általunk vizsgált korcsoportban (átlag: 48 év) a carotis 35%-osnál nagyobb szűkületének prevalenciája alacsony, 50 ill. 60 év alatt nőknél 0 ill. 0,7%, férfiaknál pedig 0 ill. 1,2% [Mat01]. A mi vizsgálatunkba kizárólag 55 év alatti alanyokat vontunk be, ebben a korosztályban a prevalencia 1%-nál kisebbre tehető. Az 1999. szeptember és 2001. november közötti időszakban egyetemünkön vizsgált több mint 12000 esetből 65 volt olyan, aki 55 évesnél fiatalabb volt, és akinél 30%-nál nagyobb mértékű szűkületet találtunk. A stenosisos csoportban a nemek aránya hasonló volt a kontrollokéhoz, az occlusiós csoportban azonban jóval több volt a férfi. Megjegyezzük, hogy a Tromsø-vizsgálatban mind a 13 beteg, akiknek jobboldali carotis-elzáródásuk volt (összesen 6420 vizsgált alany közül), férfi volt.

Levenson és munkatársai vizsgálatában a plazmaviszkozitás pozitívan korrelált az átlagos és a maximális intima media vastagsággal a carotis bifurkációban. Ebből arra következtettek, hogy reológiai faktorok is szerepet játszanak az atherosclerosis korai szakaszában [Lev00]. Saját eredményeink ezt nem támasztják alá, hiszen mind a plazmaviszkozitás, mind a vörösvérsejt-deformálhatóság hasonló volt a három csoportban, a fibrinogénben észlelt különbség pedig a dohányzás számlájára volt írható. Megjegyezzük, hogy a kontrollértékek a többi felmérésben kapott kontrolladatokhoz képest kedvezőtlenebbek voltak. Ennek hátterében az áll, hogy ebben a vizsgálatban a kontrollcsoportnál csak a megfelelő életkor és a carotisok épsége volt kritérium, az összehasonlítást kifejezetten ebből a szempontból kívántuk elvégezni. A kontrollcsoportot olyan betegek alkották, akiket panaszaik miatt orvosuk ultrahangos vizsgálatra küldött, azonban sem plakk, sem szűkület nem volt náluk kimutatható. A diabétesz és a szívbetegség aránya, valamint a cerebrovascularis betegségek családi előfordulása a kontrollcsoportban és a carotis-betegek között hasonló volt.

Ezek a reológiai vizsgálatok egy szélesebb körű felmérés részeit képezték. Magyar és munkatársai vizsgálták a lipoprotein-metabolizmus, a homocisztein, az LDL-oxidáció, valamint a gyulladásos folyamatok szerepét a carotis korai atherosclerosisában, ezen kívül mérték az arteria carotis intima-media vastagságát (IMT). Az IMT szignifikánsan magasabb volt a betegcsoportokban, mint a kontrollokban. Vizsgálataikban a lipid-paraméterek közül egyedül a lipoprotein(a) különbözött a csoportok között, a stenosisos és occlusiós csoportokban magasabb volt a szintje, mint a kontrolloknál. A homocisztein szintjében csak a szignifikancia határán lévő különbséget találtak. Az LDL oxidatív érzékenységében nem volt különbség, így ez a mérés nem funkcionál a korai érrelmeszesedés szűrővizsgálataként. A gyulladásos folyamatok markerei úgymint a fehérvérsejtszám, C-reaktív protein (CRP), fibrinogén emelkedett koncentrációban voltak jelen a betegcsoportokban. A dohányzás figyelembevételével a fibrinogénszintben talált különbségek eltűntek, a fehérvérsejtszámban és a CRP-ben talált eltérések azonban szignifikánsak maradtak, tehát a dohányzás egyedül nem tehető felelőssé a gyulladást jelző paraméterek magas értékeiért. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy fiatalabb korban az atherosclerosis korai folyamatában a gyulladásos folyamatoknak nagyobb szerepe van, mint a lipid- vagy reológiai faktoroknak, vagy a homociszteinnek [Magy03].

7. FONTOSABB MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Ischaemiás stroke-on átesett betegek plazmaviszkozitása, fibrinogénszintje, thrombocyta- és fehérvérsejtszáma, illetve vörösvérsejtjeik filtrációs tranzitideje és lipidperoxidtartalma a kontrollszemélyekéhez képest magasabb. TIA esetén csak a thrombocyta-számban találtunk emelkedést.
2. Ischaemiás stroke-on átesett betegek fehérvérsejtszáma, fibrinogénszintje és plazmaviszkozitása a TIA-csoporthoz képest is szignifikánsan magasabb.
3. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, művesekezelésben részesülő betegek vörösvérsejtjei kevésbé deformálódnak, lipidperoxidációjuk fokozottabb, mint az egészséges személyeké.
4. Dialízis után a relatív sejttranzitidő és a vörösvérsejt-lipidperoxidáció csoportátlagosan nem különbözött a dialízis előtti átlagtól, az egyéni változások negatív korrelációban állnak a dialízis előtti értékekkel.
5. A reziduális vesefunkció megléte, valamint az eritropoetinkezelés kedvező hatásúak a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek vörösvérsejtjeinek deformálhatóságára.

6. Diabetes mellitusban szenvedő betegek vörösvérsejtjei kevésbé deformálódnak, mint az egészséges személyeké. A vörösvérsejtekben mért lipidperoxidáció emelkedett, a szérumban mért teljes antioxidáns státusz csökkent a kontrollokhoz képest.
7. Az általunk vizsgált faktorok tekintetében nem volt szignifikáns különbség az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek között.
8. Diabéteszes proliferatív retinopathiában kiemelkedően magas plazmaviszkozitás-értékeket mértünk. Makroalbuminúriában szintén igen magas volt a plazmaviszkozitás, továbbá a fibrinogénkoncentráció. Diabéteszes láb szindróma esetén a fibrinogénszint jelentősen emelkedett.
9. Arteria carotis interna stenosis, illetve occlusio fennállása esetén, 55 év alatti életkorban, a fibrinogénszint a kontrollhoz képest emelkedett, a magasabb értékekért a dohányzás tehető felelőssé.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A szöveti átáramlás függ a perfúziós nyomástól, az erek átmérőjétől, valamint a vér viszkozitásától. Így a keringés zavarát okozhatja a perfúziós nyomás elégtelensége, az erek szűkülete, vagy a vér fluiditásának csökkenése. A szöveti átáramlás kóros csökkenése vagy esetleges megszűnése ischaemiát, illetve infarktust eredményez, bármi is legyen az oka. A klinikai kép azonban sokszor jelezheti a háttérben meghúzódó patológiás folyamatokat. Az oxigénszállítás egy igen bonyolult mechanizmus révén valósul meg, és ez a rendszer csak annyit bír el, amennyit a leggyengébb láncszeme. Ezek alapján a hemoreológia egyre több kórképben kap figyelmet napjainkban.

Ebben a munkában négy különböző klinikai vizsgálatban határoztuk meg a betegek hemoreológiai profilját. A reológiai szempontból érdeklődésre számot tartó standard laboratóriumi paraméterek mellett mértük a plazmaviszkozitást, valamint a vörösvérsejtek deformálhatóságát és lipidperoxidációját, ez utóbbit az oxidatív stresszel kapcsolatban. Az eredmények értékelésénél felhasználtuk a rendelkezésünkre álló klinikai és laboratóriumi vizsgálati eredményeket is.

Ischaemiás stroke-on átesett betegek plazmaviszkozitása, fibrinogénszintje, thrombocyta- és fehérvérsejtszáma, illetve vörösvérsejtjeik filtrációs tranzitideje (RCTT), valamint lipidperoxidációja (LP) a kontrollszemélyekhez képest magasabbnak bizonyult. Transziens ischaemiás attack (TIA) esetén csak a thrombocyta-számban találtunk emelkedést. Ezek az eredmények nagy részben nem stroke- vagy TIA-specifikusak, és a háttérben meghúzódó atheroscleroticus folyamatokkal állhatnak kapcsolatban. A fehérvérsejtszám, fibrinogénszint és plazmaviszkozitás TIA-hoz képesti szignifikáns emelkedése a stroke-betegekben valószínűleg az agyi infarktusra adott akutfázisválaszt tükrözi.

Művesekezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek vörösvérsejtjeinek tranzitideje nagyobb volt, mint az egészséges személyeké, és a vörösvérsejtekben mérhető LP is fokozottan bizonyult. Dialízis után az RCTT és a vörösvérsejt-LP csoportátlaga nem különbözött a dialízis előtti átlagtól, az egyéni változások azonban figyelmet érdemelnek. Valószínűsíthető a reziduális vesefunkció meglétének, valamint az eritropoetinkezelésnek a kedvező hatása a vörösvérsejtek deformálhatóságára.

Mind 1-es, mind 2-es típusú diabéteszes betegeknél fokozott LP-t mértünk a vörösvérsejtekben és csökkent antioxidáns státuszt a szérumban, egészséges személyekhez viszonyítva. A diabéteszes betegek vörösvérsejtjei kevésbé deformálódtak, mint a kontrolloké. Súlyosabb érszövődmények fennállása esetén további reológiai eltérések (magasabb fibrinogénszint és/vagy plazmaviszkozitás) voltak megfigyelhetők.

Az arteria carotisokon viszonylag fiatalabb életkorban jelentkező atherosclerosist vizsgálva, a reológiai paraméterek nem függtek attól, hogy a vizsgált személyek a szűkületes, elzáródásos, vagy az ép carotisú csoportban voltak. Így nem valószínű, hogy a reológiai faktorok fontos szerepet játszanának a carotis atherosclerosisának korai kialakulásában.

9. SUMMARY

Tissue perfusion depends on the perfusion pressure, the diameter of the vessel and the viscosity of blood. Microcirculatory failure may thus result from inadequate perfusion pressure, vessel narrowing or reduced blood fluidity. Whatever the pathophysiology, the net effect of reduction or cessation of tissue perfusion is ischaemia or infarction. However, the clinical presentation may be a pointer to the basic pathology. The oxygen transport system is a complex multi-linkage chain and it is only as strong as its weakest link. On this basis, hemorheology has been increasingly gaining interest in a number of disease states.

The aim of the present work was to evaluate the hemorheological profile of patients in four clinical studies. Plasma viscosity and red cell deformability, as well as red cell lipid peroxidation to consider oxidative stress, were measured in addition to standard blood parameters of rheological interest. Results were interpreted in the frame of complex clinical and laboratory assessments.

In comparison with controls, fibrinogen content, erythrocyte sedimentation rate, platelet and leukocyte count, erythrocyte filtration transit time (RCTT) and lipid peroxidation (LP), as well as plasma viscosity were significantly higher in ischaemic stroke patients. In transient ischaemic attack (TIA), the elevation of these values was not significant with the exception of platelet count. Our results suggest that the hemorheological alterations observed in TIA and stroke are largely non-specific findings and associated with the atherosclerotic disease of patients. The significant elevation of leukocytes, fibrinogen and plasma viscosity in acute stroke versus TIA probably reflects the systemic acute phase response of organism to cerebral infarction.

In uremic patients on hemodialysis, RCTT and LP were significantly higher before and after HD compared to controls. The mean values of results suggest that HD does not affect

erythrocyte injury. Nevertheless, the individual modifications of RCTT and LP during dialysis were found noteworthy. Residual renal function and erythropoietin treatment seemed to be beneficial on red cell deformability.

We found increased erythrocyte LP and decreased serum total antioxidant status, as well as reduced red cell deformability in both type 1 and type 2 diabetic patients compared to healthy subjects. Patients with severe diabetic angiopathy had additional rheological impairments (elevated fibrinogen level and/or plasma viscosity).

Rheologic factors were much the same across the groups (carotid stenosis, occlusion, subjects with no plaques or stenosis of the carotid arteries) in the study of early-onset carotid atherosclerosis; therefore we conclude that these factors probably do not have a major role in the early formation of carotid atherosclerosis.

10. IRODALOMJEGYZÉK

- Ban98 Banerjee R, Nageshwari K, Puniyani RR. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;19(1):21-24
- Ban00 Banerjee R, Nageswari K, Puniyani RR: Association of hemorheological parameters and risk of stroke in hypertensives of Indian origin. *Clin Exp Hypertens* 2000;22(7-8):687-694
- Ban95 Banni S, Lucchi L, Baraldi A, Botti B, Cappelli G, Corongiu F, Dessi MA, Tomasi A, Lusvardi E. No direct evidence of increased lipid peroxidation in hemodialysis patients. 1995;72:177-183
- Bia96 Biasioli S, Schiavon R, De Fanti E, Cavalcanti G, Giavarina D. The role of erythrocytes in deperoxidative processes in people on hemodialysis. *ASAIO J* 1996;42:M890-894
- Bog86 Bogin E, Earon Y, Blum M. Effect of parathyroid hormone and uremia on erythrocyte deformability. *Clin Chim Acta* 1986;161:293-299
- Böh93 Böhler T, Leo A, Linderkamp O, Braun A, Schrärer K. Haemorheological changes in uraemic children in response to erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:140-145
- Can94 Canestrari F, Galli F, Giorgini A, Albertini MC, Galiotta P, Pascucci M, Bossu M. Erythrocyte Redox State in Uremic Anemia: Effects of Hemodialysis and Relevance of Glutathione Metabolism. *Acta Haematol* 1994;91:187-193

- Con96 Conolly ES, Winfree CJ, Springer TA, Naka Y, Liao H, Yan SD, Stern DM, Solomon RA, Guitierrez-Ramos JC, Pinsky DJ. Cerebral protection in homozygous null ICAM-1 mice after middle cerebral artery occlusion. Role of neutrophil adhesion in pathogenesis of stroke. *J Clin Invest* 1996;97:209-216
- Cou91 Coull BM, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, Seaman GVF. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991;22:162-168
- Czl97 Czlonkowska A, Ryglewicz D, Lechowicz W. Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke. *Acta Neurol Scand* 1997;95:121-124
- Dar98 Dareville MI, Eizirik DL. Regulations by cytokines of the inducible nitric oxide synthase promoter in insulin-producing cells. *Diabetologia* 1998;41(9):1101-1108
- Das92 Dasgupta A, Hussain S, Ahmad S. Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1992;60:56-59
- Del96 Delaney CA, Tyrberg B, Bouwens L, Vaghef H, Hellmann B, Eizirik DL. Sensitivity of human pancreatic islets to peroxynitrite-induced cell dysfunction and death. *FEBS Lett* 1996;394(3):300-306
- Dia93 Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1993;329:977-986
- DiM90 Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990;10:1-7
- DiM97 Di Minno G, Grandone E, Margaglione M. Clinical relevance of polymorphic markers of arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:462-466

- Dom98 Dominguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 1998;21(10):1736-1742
- Elk01 Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL; The Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2001;32:842-849
- Elw91 Elwan O. Hemorheology, stroke and the elderly. *J Neurol Sci* 1991;101:157-162
- Ern87 Ernst E, Matrai A, Paulsen F. Leukocyte rheology in recent stroke. *Stroke* 1987;18:59-62
- Ern88 Ernst E, Matrai A, Marshall M. Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1988;19:634-636
- Ern91 Ernst E, Resch KL, Matrai A, Buhl M, Schlosser P, Paulsen HF. Impaired blood rheology: a risk factor after stroke? *J Intern Med* 1991;229(5):457-462
- Ete95 Eterovic D, Pintaric I, Tocily J, Reiner Z. Determinants of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemias. *Clinical Hemorheology* 1995;15:841-850
- Far94 Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and the cerebral microcirculation. *Stroke* 1994;25:692-703
- Fey87 Fey GH, Fuller GM. Regulation of the acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol Biol Med* 1987;4:323-328
- Fio98 Fiorillo C, Oliviero C, Rizzutti G, Nediani C, Pacini A, Nassi P. Oxidative stress and antioxidant defenses in renal patients receiving regular haemodialysis. *Clin Chem Lab* 1998;36:149-153
- Fis91 Fisher M, Meiselman HJ. Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:1164-1169

- Fow92 Fowkes FGR, Connor JM, Smith FB, Wood J, Donnan PT, Lowe GDO. Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:693-696
- Gal92 Galante A, Silvestrini M, Stanzione P, Pietroiusti A, Baldoni F, Domenici B, Bernardi G. Leukocyte aggregation in acute cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand* 1992;86:446-449
- Gol80 Goldstein BD, Rozen MG, Kunis RL. Role of red cell membrane lipids peroxidation due to phenylhydrazine. *Biochem Pharm* 1980;29:1355-1359
- Gui86 Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability. *Clin. Hemorheology* 1986;6:439-453
- Har87 Hartmann A, Kuschinsky W. Cerebral ischemia and hemorheology. Springer, Berlin Heidelberg, 1987
- Hon98 Honig ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabelink TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1998;14(3):241-249
- Hul97 Hultquist M, Hegbrant J, Nilsson-Thorell C, Nilsson P, Lindén T, Hultquist-Bengtsson U. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997;47:37-46
- Imr90 Imre S. A vörösvérsejt deformálhatóságának biokémiai alapjai, jelentősége, meghatározó tényezői és mérése. *Biokémia* 1990;12(2):49-61
- Imr94a Imre SG, Fekete I, Farkas T. Increased proportion of docosahexanoic acid and high lipid peroxidation capacity in erythrocytes of stroke patients. *Stroke* 1994;25:2416-2420

- Imr94b Imre S, Csornai M. Accelerated ageing of erythrocytes in the microcirculation of cerebrovascular patients. In: Aspects of Ageing and Disease (Vol IV of the Vienna Ageing Series) Eds: Knock DL, Hofecker G. Fac Universitätsverlag Wien 1994;219-225
- Imr01 Imre S, Csornai M, Balázs M. High sensitivity to autooxidation in neonatal calf erythrocytes: possible mechanism of accelerated cell aging. Mech Age Dev 2001;122:69-76
- Jai83 Jain SK, Mohandas N, Clark MR, Shohet SB. The effect of malonyldialdehyde, a product of lipid peroxidation, on the deformability dehydration and ⁵¹Cr-survival of erythrocytes, Br J Haem 1983;53:247-255
- Jos56 Joske RA, McAlister JM, Prankerd TAJ. Isotope investigations of red cell production and destruction in chronic renal disease. Clin Sci 1956;15:511-525
- Jun92 Jung F, Pindur G, Kieseewetter H. Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: Results of the Aachen-Study. Clin. Hemorheology 1992;12:557-571
- Kan72 Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, McNamara P. Haemoglobin and the risk of cerebral infarction. The Framingham Study. Stroke 1972;3:409
- Kas01 Kasner SE, Demchuk AM, Berreouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Chalela JA, McGrade H, Christou I, Krieger DW. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. Stroke 2001;32:2117-2123
- Kaz01 Kazmirski R, Guzik P, Ambrosius W, Kozubski W. Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression. Wiad-Lek 2001;54:143-151
- Koe92 Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. Atherosclerosis 1992;94:93-107

- Lec86 Lechner H, Ott E, Ossama N, Fazekas F. Course of hemorheologic parameters in acute cerebral ischaemia. *Wien Med Wochenschr* 1986;136:47-49
- Lee98 Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GDO, Rumley A, Fowkes FGR, Allan PL. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women. The Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998;97:1467-1473
- Lee01 Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001;154:758-764
- Lev00 Levenson J, Gariepy J, Del-Pino M, Salomon J, Denarie N, Simon A. Association of plasma viscosity and carotid thickening in French working cohort. *Am J Hypertens*. 2000;13:753-758
- Lin96 Lin TH, Chen JG, Liaw JM, Juang JG. Trace elements and lipid peroxidation in uremic patients on hemodialysis. *Biol Trace Elem Res* 1996;51:277-283
- Lin99 Linderkamp O, Ruef P, Zilow EP, Hoffmann GF. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42(7):865-869
- Low93 Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood Viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993;87(6):1915-1920
- Luc00 Lucchi L, Bergamini S, Botti B, Rapana R, Ciuffreda A, Ruggiero P, Ballestri M, Tomasi A, Albertazzi A. Influence of different hemodialysis membranes on red blood cell susceptibility to oxidative stress. *Artif Organs* 2000;24(1):1-6

- Lud00 Ludat K, Paulitschke M, Riedel E, Hampl H. Complete correction of renal anemia by recombinant human erythropoietin. Clin Nephrol 2000;53(1 Suppl):S42-49
- Lue95 Luescher TF. Hypertension and vascular diseases: molecular and cellular mechanisms. Schweiz Med Wochenschr 1995;125:270-282
- MRu90 MacRury SM, Small M, Anderson J, MacCuish AC, Lowe GD. Evaluation of red cell deformability by a filtration method in type 1 and type 2 diabetes mellitus with and without vascular complications. Diabetic Res 1990;13(2):61-65
- Magy03 Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. Stroke 2003 Jan;34(1):58-63
- Mah87 Maher ER, Wickens DG, Griffin JFA, Kyle P, Curtis JR, Dormandy TL. Increased free-radical activity during hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1987;2:169-171.
- Mar99 Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1368-1377
- Mar98 Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Pirro L, Vecchione G, Grandone E, Di Minno G. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: Relation to environmental and genetic determinants. Thromb Haemost 1998;80:805-810
- Mat01 Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromsø Study. Cerebrovasc Dis 2001;12:44-51
- Mat97 Matkovics B, Kotormán M, Varga IS, Hai DQ, Salgó L, Novák Z. Pro-, antioxidant and rheologic studies in the blood of type 2 diabetic patients. Acta Physiol Hung 1997-98;85(2):107-112

- Mei97 Meiner Z, Arber N, Leibovitz E, Seltzer D, Berliner S. Increased leukocyte adhesiveness/aggregation in patients with recurrent TIA. *Acta Neurol Scand* 1997;96:123-126
- Mer89 Mercuri M, Orecchini G, Susta A, Tazza D, Ciuffetti G. Correlation between hemorheologic parameters and carotid atherosclerosis in stroke. *Angiology* 1989;40:283-286
- McG95 McGrath LT, Douglas AF, McClean E, Brown JH, Doherty CC, Johnston GD, Archbold GP. Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis. *Clin Chim Acta* 1995; 235: 179-188
- Mig88 Miguel A, Miguel A, Linares M, Perez A, Moll R, Sanchis J, Escobedo JM, Miguel-Borja JM. Evidence of an increased susceptibility to lipid peroxidation in red blood cells of chronic renal failure patients. *Nephron* 1988;50:64-65
- Mig94 Miguel JL, Solis A, Fernandez MJ, Martinez-Ara J, Borrego F. Influence of recombinant human erythropoietin on hemorheological profiles of hemodialyzed patients. *Nephron* 1994;68:274
- Mik89 Mikita J, Mátrai A, Bogár L. A keringési rendszer és alkotó részei működésének elemzése haemorheológiai szempontok alapján. *Orv Hetil* 1989;130(41):2187-2188, 2191-2194
- Mor00 Morena M, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. *Blood Purif* 2000;18(3):191-199
- Nou99 Nourooz-Zadeh J. Effect of dialysis on oxidative stress in uraemia. *Redox Rep* 1999;4(1-2):17-22
- Nov91 Novák Z, Buzás E, Salgó L, Gál G. Acetátos és bikarbonátos oldattal történő haemodialysis hatása a vörösvérsejt deformálódási képességére. *Orv Hetil* 1991;132:2083-2086

- Per96 Persson SU, Wohlfart G, Larsson H, Gustafson A. Correlations between fatty acid composition of the erythrocyte membrane and blood rheology data. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56(2):183-190
- Peu90 Peuchant E, Motta C, Salles C, Clerc M. A compensatory mechanism improving red cell membrane fluidity in hemodialysed patients. *Clin Chim Acta* 1990;190:57-66
- Pol82 Pollock SS, Harrison MJ. Red cell deformability is not an independent risk factor in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45(4):369-371
- Pos85 Poselli C, Lenzi GL, Argentino C, Bozzao L, Rasura M, Giubilei F, Fieschi C. Peripheral white blood cell count in cerebral ischemic infarction. *Acta Neurol Scand* 1985;71:396-400
- Quy98 Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998;105:32-39
- Ros97 Rosenblum WI. Platelet adhesion and aggregation without endothelial denudation or exposure of basal lamina and/or collagen. *J Vasc Res* 1997;34:409-417
- Sch94 Schettler V, Wieland E, Verwiebe R, Schuff-Werner P, Scheler F, Oellerich M. Plasma lipids are not oxidized during hemodialysis. *Nephron* 1994;67:42-47
- Sha67 Shaw AB: Haemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 1967;1:213-216
- Sie92 Siems W, Grune T, Hampl H, Wendel G, Gerber G, Riedel E. Changed purine nucleotide concentrations and enzyme activities in erythrocytes of hemodialysis patients undergoing erythropoietin therapy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:455-460
- Sir02 Sirolli V, Ballone E, Di Stante S, Aoroso L, Bonomini M. Cell activation and cellular interactions during hemodialysis: effect of dializer membrane. *Int J Artif Organs* 2002;25(6):529-537

- Skr96 Skrha J, Hodinar A, Kvasnicka J, Hilgertova J. Relationship of oxidative stress and fibrinolysis in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13(9):800-5
- Smi94 Smith EL, Thompson WD. Fibrin as cofactor in atherogenesis. *Thromb Res* 1994;73:1-19
- Ste86 Sternitzky R, Hänsen K, Podhaisky H, Frank I, Klare M, Preuss EG. Hemorheologic studies for evaluating microcirculation in patients with peripheral arterial circulatory disorders and diabetes mellitus (*in German*). *Z Gesamte Inn Med* 1986;41(19):539-542
- Sto71 Stocks J, Dormandy TL. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *Br J Haemat* 1971;20:95-111
- Sun97 Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci (Colch)* 1996;90(4):255-260
- Sze94 Szegedi N, Nagy Zoltán. Az agyi érbetegségek osztályozása kórlefolyás és kórok szerint. In: *Stroke ellátás*. (Ed) Nagy Zoltán. Springer 1994
- Tob92 Toborek M, Wasik T, Drozd M, Klin M, Magner-Wrobel K and Kopieczna-Grzebieniak E. Effect of Hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism* 1992;41(11):1229-1232
- Toh78 Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M. Importance of the hamatocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 1978;9(4):369-374
- Tóth99 Tóth K, Késmárky G. Rheológiai alapfogalmak. In: *A klinikai haemorheologia alapjai*. (Eds) Bernát SI, Pongrácz E. Kornétás Kiadó Budapest 1999

- Tsu97 Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T. Hemorheologic profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic cerebral infarctions. *J Neurol Sci* 1997;147:49-54
- Tur98 Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998; Suppl. 3:C35-38
- Udv97 Udvardy M. Diabetes mellitus és haemostasis, reológia. In *Diabetes mellitus*. (Ed) Halmos-Jermendy. *Medicina* 1997;511-523
- Udv98 Udvardy M, Káplár M, Rejtő L, Tornai I, Palatka K, László P, Huszka M. Increased in vivo platelet activation and reduced intravascular endothelium-derived relaxing factor and nitrate/nitrite production in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Platelets* 1998;9:257-260
- Wal95 Walzl B, Walzl M, Valetitsch H, Lechner H. Increased cerebral perfusion following reduction of fibrinogen and lipid fractions. *Haemostasis* 1995;25:137-143
- Wat92 Watala C, Witas H, Olszowska L, Piasecki W. The association between erythrocyte internal viscosity, protein non-enzymatic glycosylation and erythrocyte membrane dynamic properties in juvenile diabetes mellitus. *Int J Exp Pathol* 1992;73(5):655-663
- Wes95 Westhuyzen J, Adams CE, Fleming SJ. Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis. *Nephron* 1995;70:49-54
- Wit96 Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-1313

- WMA The World Medical Association: Declaration of Helsinki. Recommendations, guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly Helsinki, Finland 1964, 41st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989, last amendment 48th General Assembly Somerset West, South Africa, October 1996
- You96 Young MJ, Bennett JL, Litherth SA, Veves A, Boulton AJ, Douglas JT. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy. Clin Sci (Colch) 1996;90(3):183-187
- Zac93 Zachée P, Ferrant A, Daelemans R, Coolen L, Goossens W, Lins RL, Couttenye M, De Broe ME, Boogaerts MA. Oxidative injury to erythrocytes, cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed patients before and during erythropoietin treatment. Nephron 1993;65:288-293
- Zim96 Zimmermann J, Schramm L, Wanner C, Mulzer E, Henrich HA, Langer R, Heidbreder E. Hemorheology, plasma protein composition and von Willebrand factor in type I diabetic nephropathy. Clin Nephrol 1996;46(4):230-236

11. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Szikszai Z**, Fekete I, Imre SG. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack: Possible predictive value. Clin Hemorheol Microcirc 2003;28(1):51-7 IF: 0,297
- II. **Szikszai Z**, Ujhelyi L, Imre SG. Effect of hemodialysis on the deformability and lipid peroxidation of erythrocytes in chronic renal failure. Clin Hemorheol Microcirc, közlésre elfogadva. IF: 0,297
- III. Káplár M, Paragh Gy, **Szikszai Z**, Imre S, Huszka M, Udvardy M. Haemorheologiai tényezők változása diabetes mellitusban, szerepük az angiopathia kialakulásában. Metabolizmus, közlésre elfogadva.
- IV. Magyar MT, **Szikszai Z**, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. Stroke 2003;34(1):58-63 IF: 5,33

12. AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ FONTOSABB ELŐADÁSOK, POSZTEREK (IDÉZHETŐ KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK)

1. Imre SG, Szikszai Z, Fekete I. Comparative study of hemorheological parameters in TIA and ischemic stroke. *Perfusion* 2000;13:362
III. International Symposium on Myocardial Cytoprotection, Pécs, Hungary, 2000
2. Imre SG, **Szikszai Z**, Farkas T, Fekete I. Deformability and lipid metabolism in red blood cells of cerebrovascular patients. *Biorheology* 1999;36(1-2):50
10th International Congress of Biorheology and 3rd International Conference of Clinical Hemorheology, Pécs, Hungary, 1999
3. **Szikszai Z**, Imre SG, Kappelmayer J, Huszka M, Káplár M, Szabó K, Udvardy M: Leukocyte-platelet adhesion, endothelium derived relaxing factor-NO production, deformability of red blood cells and the antioxidant system in patients with diabetes mellitus. *Biorheology* 1999;36(1-2):50
10th International Congress of Biorheology and 3rd International Conference of Clinical Hemorheology, Pécs, Hungary, 1999
4. Fekete I, Imre SG, **Szikszai Z**, Telek B, Mikita J, Magyar T, Valikovics A, Bereczki D. Hemorheology and Cerebral Blood Flow Velocity (CBFV) in patients with ischemic stroke and essential thrombocytemia. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(4):CL148
7th European Stroke Conference, Edinburgh, UK, 1998

5. **Szikszai Z**, Imre SG, Ujhelyi L. Lipid peroxidation and deformability of erythrocytes in hemodialysed patients. *Pathophysiology* 1998;5(1):59
III. International Congress of Pathophysiology, Lahti, Finland, 1998
6. Imre SG, **Szikszai Z**, Fekete I. Free radical reactions in erythrocytes of stroke patients. *Pathophysiology* 1998;5(1):84
III. International Congress of Pathophysiology, Lahti, Finland, 1998
7. Imre S, **Szikszai Z**, Fekete I. Cerebrovaszkuláris betegek hemorreológiai változásainak új értelmezése. *Magyar Belorvosi Archivum* 1997;50(1):34
A Magyar Hematológiai és Transzfúziós Társaság XVI. Kongresszusa, Szeged, 1997
8. **Szikszai Z**, Imre S, Ujhelyi L. Vörösvérsejtek deformálhatósága és lipid-peroxidációja hemodializált betegekben. *Magyar Belorvosi Archivum* 1997;50(1):52
A Magyar Hematológiai és Transzfúziós Társaság XVI. Kongresszusa, Szeged, 1997
9. Imre SG, **Szikszai Z**, Fekete I. Relationship between erythrocyte lipid peroxidation capacity and deformability in vascular patients. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação* 1997;12(1):111
10th European Conference on Clinical Haemorheology, Lisbon, Portugal, 1997
10. Dörp E, Holdt B, Korten G, Knuth A, Hickstein H, **Szikszai Z**, Imre S. Hemorreology in relation to hemodialysis. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação* 1997;12(1):161
10th European Conference on Clinical Haemorheology, Lisbon, Portugal, 1997
11. **Szikszai Z**, Imre SG, Ujhelyi L, Dörp E, Holdt B, Korten G, Knuth E, Hickstein H. Deformability and lipid peroxidation in hemodialysed patients. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação* 1997;12(1):111
10th European Conference on Clinical Haemorheology, Lisbon, Portugal, 1997

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki Dr. Imre Sándor tanár úrnak, amiért megismertetett a hemoreológiával, és témavezetőként tudományos munkámat irányította.

Köszönöm Tóth Istvánné vegyésztechnikusnak azt a sok-sok segítséget, amelyet a laboratóriumi munka során tőle kaptam. Hálás szívvel gondolok kedvességére, jóságára, türelmére, folyamatos biztatására.

Hálámat fejezem ki Dr. Fekete Istvánnak és Dr. Bereczki Dánielnek a Neurológiai Klinikáról, valamint Dr. Ujhelyi Lászlónak és Dr. Káplár Miklósnak az I. sz. Belgyógyászati Klinikáról, amiért lehetővé tették, hogy létrejöhessenek az értekezés alapját képező klinikai vizsgálatok. Ezúton köszönöm azt a sok szakmai segítséget, amit tőlük kaptam.

A cukorbetegekkel kapcsolatos vizsgálatban a teljes antioxidáns státuszt és a von Willebrand-faktor szintjét Dr. Huszka Marianna mérte, munkájáért köszönettel tartozom.

Köszönet illeti minden együttműködő partnerünket, a közlemények társszerzőit, klinikai dolgozókat, akik segítettek a minták összegyűjtésében és elemzésében.

Köszönöm az Immunológiai Intézet munkatársainak, valamint a III. sz. Belgyógyászati Klinika Gerontológiai Munkacsoportjának a tőlük kapott támogatást.