

Was ist eine „Mikrozirkulationsstörung“?

Physiologische und pathophysiologische Aspekte und Konsequenzen
für die Behandlung von Mikrozirkulationsstörungen bei Gefäßerkrankungen

Zusammenfassung

Gegenwärtig ist allgemein anerkannt, daß „Mikrozirkulationsstörungen“ wichtige und häufig entscheidende Komplikationen degenerativer Gefäßerkrankungen sind. Es wurde versucht, diese gelegentlich unklar definierten Abnormitäten klarer abzugrenzen und neue Definitionen von „Mikrozirkulationsstörung“ vorzuschlagen. Nachdem die normale Zirkulation auf der Basis der normalen Gefäßwandintegrität, der normalen Zusammensetzung des Blutes und der interstitiellen Flüssigkeit, des normalen rheologischen Verhaltens der Blutzellen (in ihrem natürlichen Lebensraum, dem *strömenden* Blut) und der normale Gefäßtonus definiert ist, kann man die Abnormitäten abgrenzen. Diese sind nicht nur einfach quantitativ, das heißt Ausdruck einer Minderperfusion, sondern sind qualitativ unterschiedlich vom normalen Zustand der Mikrozirkulation. Eine Mikrozirkulationsstörung ist deshalb als die Konsequenz einer autonomen und autochthonen Abnormität der Gefäßwand, des Blutes, der interstitiellen Zellen und der Flüssigkeit definiert, die grundsätzlich unabhängig von der makrozirkulatorischen Störung ist, jedoch hochgradig geeignet, letztere zu komplizieren. Vorschläge für therapeutische Schlußfolgerungen aus solchen Konzepten werden gemacht und Kriterien für die Klassifizierung von Medikamenten vorgenommen, die in der Mikrozirkulation wirken sollen. Zuletzt werden In-vitro und In-vivo-Tests vorgeschlagen, die in der Lage sind, den Erfolg einer solchen Therapie im komplexen chronischen und vielfältigen Prozeß obliterativer Gefäßerkrankungen nachzuweisen.

1. Einleitung

Immer mehr wenden sich Medizin und Biologie der Strömung des Blutes in den feinsten Gefäßen des Kreislaufsystems zu, deren normale Funktion für die Versorgung der Zellen unerlässlich ist, denn immer mehr zeigt

sich, daß viele *pathologische* Vorgänge, die als Ernährungs- und Stoffwechselstörungen der Parenchymzellen erkannt worden waren, auf eine quantitativ unzureichende und qualitativ abnorm verteilte Strömung des Blutes in den kleinsten Austauschgefäßen beruht. Es zeigt sich immer klarer, daß „Durchblutungsstörungen“ nicht – oder nicht ausschließlich – auf Erkrankungen von Herz und großen Gefäßen beruhen. Ihre Symptome sind aber auch nicht allein durch einen primären Defekt im Stoffwechsel der Zellen erklärbar. Vielmehr muß man die Funktionsstörung auf eine fehlerhafte Verteilung des Blutes und seiner Bestandteile auf die verschiedenen Gefäße der Mikrozirkulation zurückführen, aber auch auf fehlerhaften transkapillären Austausch, mit anderen Worten: auf eine „Mikrozirkulationsstörung“.

Es ist sinnvoll, Mikrozirkulationsstörungen nicht allein als Defizit der Strömung, sondern auch als Ausdruck fehlerhafter Wechselwirkungen derjenigen Komponenten zu verstehen, die für die normale Mikrozirkulation verantwortlich sind. Es ist heute unbestritten, daß eine einfache quantitative Minderperfusion, wie sie sekundär etwa zu einer makrozirkulatorischen Störung im Herzen, in den Arterien oder in den Venen auftritt, oft durch peripher gelegene Prozesse, mit anderen Worten echte Mikrozirkulationsstörungen, kompliziert wird. Bei dieser Störung sind nun in unabhängiger Weise die Bestandteile der Endstrombahn, des Blutes und des umgebenden Gewebes betroffen.

Wegen ihrer großen therapeutischen Bedeutung wendet sich das Interesse der praktischen Medizin dabei besonders der *Hämorheologie* zu, d. h. der Lehre von der Mikrophysik der Strömung des Blutes als einer konzentrierten Aufschwemmung von Zellen in einer Eiweißlösung. Daß dieser „ganz besondere Saft“ sich in mechanischer Hinsicht von einfachen Flüssigkeiten unterscheidet, war schon J. M. L. POISEUILLE bekannt, der sich im frühen 19. Jahrhundert als erster der alten

Frage nach der normalen und gestörten Fließfähigkeit des Blutes mit quantitativen Mitteln zuwandte. Heute kennt jeder Medizinstudent das nach ihm benannte Poiseuillesche Gesetz, weiß aber auch, daß Blut eine sog. nicht-Newtonsche Flüssigkeit ist, d. h. eine Suspension, für die kein konstanter Viskositätswert angegeben werden kann, da die innere Reibung des Zell-Plasma-Gemisches (s. unten) von den Fließbedingungen abhängt, unter denen sich diese Aufschwemmung durch die mikroskopischen Gefäße bewegt. Auch in den großen Arterien und Venen sind zwar die sogenannten „Fließanomalien“ des Blutes bedeutsam, indes weit weniger als in den Mikrogefäßen, einfach weil deren Durchmesser bekanntlich gleich groß – oder kleiner! – als derjenige der Blutzellen ist. Aus diesem Grunde ist leicht verständlich, daß Mikrozirkulationsstörungen besonders leicht durch rheologische Faktoren ausgelöst, verschlimmert aber auch entscheidend umgekehrt werden können, wenn diese rheologischen Faktoren wieder normalisiert werden.

Mikrozirkulationsstörungen sind Folge abnormer Fließbedingungen für das Blut (s. u.), aber auch abnormer chemischer und zellulärer Komposition desselben. In rheologischer Hinsicht ist eine Mikrozirkulationsstörung ein abnormes *Fließverhalten* des Blutes, welches sowohl durch fehlerhafte Gefäßwände, fehlerhafte Zusammensetzung des Blutes als auch durch zu geringe Strömungskräfte, besonders ausgeprägt, aber durch die Kombination dieser Abnormitäten hervorgerufen wird.

Es erscheint aus diesem Grunde sinnvoll, *akute* von *chronischen* Mikrozirkulationsstörungen abzugrenzen. Erstere ist häufig lediglich Ausdruck einer quantitativen Minderperfusion, letztere Folge zusätzlicher Veränderungen von Gefäßwand, Gefäßinhalt und des Zwischenzell-Raumes und erfaßt in der Regel auch die Gewebezellen.

Es ist daher notwendig, daß man den Ausdruck „*chronische Mikrozirkulationsstörung*“ wie folgt neu definiert: Eine Mikrozirkulationsstörung im engen Sinne des Wortes ist eine sowohl qualitative als auch quantitative Störung der Organperfusion, die die Folge eines primären und endogenen Defektes des intravaskulären und transkapillären Stroms von Blutbestandteilen darstellt. Diese Störungen sind sowohl autonom als auch autochthon, d. h. sie folgen spezifischen eigenen Regeln und finden vorwiegend am Sitz der Hypoperfusion statt. Sie sind daher nicht lediglich sekundäre Folgen eines kardialen, arteriellen oder venösen Schadens, sind jedoch in der Lage, diese Schäden stark zu komplizieren. Chronische Gefäßinsuffizienz ist nach dieser Definition

also in ihren Symptomen, durch einen Mikrozirkulationsdefekt in diesem Sinne gekennzeichnet, wobei die letztere die makrozirkulatorische Insuffizienz potenzieren kann.

2. Die gestörte Mikrozirkulation

Es ist ausreichend belegt, daß die autonomen und die autochthonen Mikrozirkulationsstörungen im Sinne der vorliegenden Abhandlung sowohl durch strukturelle Veränderungen der Mikrogefäße als auch durch funktionelle Störungen der intravaskulären und transkapillären Bewegung von Blutbestandteilen charakterisiert sind. Die mikrovaskulären Abnormitäten betreffen die präkapillären Widerstandgefäße, das Endothel und die Venulen. Bei den meisten Erkrankungen scheint die Endothelbarriere dabei defekt zu sein, wodurch abnorme Wege für die transkapilläre Permeation von Blut- und Plasmabestandteilen geschaffen werden.

Eine pathologisch veränderte oder gestörte Mikrozirkulation ist in quantitativer Hinsicht durch Minderperfusion der Endstrombahn bzw. qualitativ durch nicht-homogene Verteilung der Blutzellen ausgezeichnet. Es gibt viele ätiologische Gründe für eine Störung; z. B. bakterielle Infektionen, Verbrennungen, Autoimmunerkrankheiten oder auch verschiedene Intoxikationsformen. Im Zusammenhang mit chronisch obliterierenden Gefäßerkrankungen ist die häufigste Ursache für eine Mikrozirkulationsstörung in diesem Sinne ein Zustand der Dekompensation, d. h. ein Zustand in dem Stadium der Krankheit, in dem die vasodilatatorischen Kompensationsmechanismen der Mikrozirkulation bereits vollständig eingesetzt sind. Basierend auf der Hypothese einer „metabolischen Autoregulation“ würden wir diese Mobilisierung vasodilatatorischer Potenzen als den Versuch des Gewebes deuten, die Auswirkungen entweder einer arteriellen Hypotension (z. B. wegen Stenose) oder auch eines Hyperviskositätszustandes zu kompensieren (d. h. die Auswirkungen solcher Faktoren auszugleichen, die in der Lage sind, mit der physiologischen Fließfähigkeit des Blutes im oben beschriebenen Sinne zu interferieren). Diese Situation ist daher gekennzeichnet durch einen Verlust der aktiven vasomotorischen Kontrolle (einfach weil die vasodilatatorische Reserve bereits eingesetzt ist, bzw. weil die Vaskonstriktion gehemmt ist). Als Folge dieses vasodilatatorischen Zustandes ist die Mikrozirkulation also funktionell zu einem System rigider Röhren geworden, in denen nun der intravaskuläre ebenso wie der transmurale Fluß passiv 1. von den einwirkenden treibenden Kräften (ΔP) und 2. von der lokal wirksamen Fluidität

des Blutes abhängt, da die geometrischen Faktoren jetzt als konstant anzusehen sind.

Die Gefäßdilatation im Bereich der Arteriolen ist nicht etwa ein aktiver Vorgang. Vielmehr verliert durch lokal-chemische bzw. myogene Reaktion die Muskulatur der Arteriolen ihren Tonus; die arteriolen Gefäße sind jetzt mehr oder weniger weit gestellt (1) und verhalten sich in hämodynamischer Hinsicht wie starre Röhren. In den weitgestellten Gefäßen ist der Widerstand gering, wenn das Blut normal fließfähig ist. Die Fließfähigkeit kann jedoch stark eingeschränkt, ja sogar aufgehoben sein. Auf jeden Fall ist die Stromstärke oder Durchblutung in den Mikrogefäßen bei weitgestellten Arteriolen somit proportional dem Produkt aus dem treibenden Druck und der Fließfähigkeit des Blutes. Die Endothelzellen sind häufig geschwollen und von der Basallamelle abgehoben. Dadurch wird auf der einen Seite die Kapillarwand durchlässiger für Plasmabestandteile, auf der anderen Seite ist eine Einengung des Kapillarlumens auf Werte möglich, die einer Passage von Blutbestandteilen wie z. B. Erythrozyten und vor allem Leukozyten ein starkes Hindernis entgegensetzen. Die Perfusionsrate durch die so gestörte Endstrombahn kann in Ruhe völlig normal sein, sie ist jedoch bereits zur Deckung von Ruhebedürfnissen eingesetzter vasomotorischer Reserve nicht mehr in normalem Umfang an gesteigerte Bedürfnisse anzupassen (partielle Dekompensation). Das Ausmaß der funktionellen Störung hängt demnach vom Verhältnis des Durchblutungsbedarfes und dem Ausmaß der kompensatorischen Restantwort ab. Durch die Schwellung des Endothels ist die hydraulische Leitfähigkeit vermindert, die Permeabilität der Wand jedoch gesteigert; sie kann auch für Plasmaproteine durchlässig werden. Ob tatsächlich eine gesteigerte Filtration erfolgt, hängt vom herrschenden transmuralen Druck ab. Bei gesteigertem Fluß, erhöhter Austauschfläche und einer Infiltration des Interstitiums mit Makromolekülen besteht erhöhte Ödembereitschaft.

Je schwerer die Mikrozirkulationsstörung ist, desto schwerer auch die Störungen der Schrankenfunktion der Kapillarwände. Im maximal dilatierten, d. h. funktionell starren Gefäßsystem mit stark erhöhter Durchlässigkeit der Wand ist die Bewegung der Blutbestandteile in den Kapillaren und die transkapilläre Bewegung von Plasmabestandteilen fast ausschließlich von rein hydrodynamischen bzw. rheologischen Faktoren bestimmt. Das Stromzeitvolumen ist proportional dem Produkt aus den treibenden Drücken und der Fließfähigkeit des Blutes. Beide können lokal auf 0 absinken und so die Perfusion einzelner Kapillaren unterbrechen. Auch bei einem endlichen treibenden Druck kommt es häufig zum Still-

stand wegen Aufhebung der Fließfähigkeit des Plasmas durch Thrombozytenaggregate, durch Leukozyten, die nicht mehr ausreichend verformt sind, bzw. sich in Engstellen des Endothels einklemmen, oder durch lokal rigidifizierte Erythrozyten. Durch kapilläre oder venuläre Erythrozytenaggregate kann die Fließfähigkeit ebenfalls aufgehoben werden, da schon durch die Verklebung von nur 2 Erythrozyten die oben beschriebene Abrollbewegung der Erythrozyten behindert wird. Jede vom venulären Ende ausgehende Verlegung der Kapillarströmung führt stromaufwärts zu einem Druckanstieg und damit zu einer gesteigerten Filtration mit lokaler Bluteindickung. Lange Kapillaren sind aus hydrodynamischen Gründen besonders anfällig für Strömungsstillstand aus rheologischen Gründen, kürzere Kapillaren sind dagegen oft noch normal durchblutet. Es resultiert eine für die gestörte Mikrozirkulation typische Inhomogenität der Durchblutung, die sich sowohl auf der Ebene einzelner Kapillaren als auch auf der Ebene größerer Kapillargebiete manifestiert.

Die sogenannten Störungen treten sowohl bei Strömungsbehinderungen der großen Arterien als auch bei Abflußbehinderungen auf der venösen Strecke auf: bei letzteren ist die Situation jedoch wegen des *erhöhten* Kapillardrucks durch verstärkte Filtration und eine intravaskuläre Hämokonzentration kompliziert, die die Komposition und damit die Fließfähigkeit des Blutes stark beeinflusst. Steigt die Konzentration der plasmatischen Makromoleküle an, erhöhen sie lokal die Viskosität des Plasmas und die Aggregationsbereitschaft der roten Blutzellen, die ihrerseits in höherer Konzentration vorliegen: es resultiert u. U. eine dramatische Beeinträchtigung der Fließfähigkeit des Blutes, die zu lokalen Blutstasen führt, welche große Teile der Mikrogefäße verlegt.

Die Flußrate kann in einem solchen Zustand nun nicht nur auf Null absinken, wenn der treibende Druck verschwindet, sondern auch wenn die Fließfähigkeit des Blutes in irgendeinem oder mehreren der in Serie bzw. parallel geschalteten Gefäße der Endstrombahn aufgehoben ist. Darüber hinaus ergeben die physiologisch auftretenden Differenzen in den Kapillarlängen im Zusammenhang mit den pseudoplastischen bzw. strukturviskösen Eigenschaften des Blutes eine Situation, in der die Fließfähigkeit nur in einigen, nämlich den längeren der in einer Endstrombahn parallel geschalteten Gefäße (vor allem Kapillaren und Venulen) aufgehoben sein kann. Dieses ursprünglich rein theoretisch geforderte Konzept der „kollateralen Viskositätserhöhung“ ist inzwischen durch die Experimente von KIESEWETTER et al. belegt. Ganz allgemein kann man sagen, daß die

Eigenschaften des Blutes unter den nun einmal gegebenen geometrischen Bedingungen mit unterschiedlich langen und unterschiedlich dicken Kapillaren für einen generalisierten oder lokalisierten Fluiditätsverlust des Blutes prädisponieren.

3. Mikrovaskuläre, rheologische und hämostasiologische Abnormitäten

Die ätiologischen Mechanismen, die für die Mikrozirkulationsstörungen bei chronischen Gefäßerkrankungen verantwortlich sind, sind immer noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Die Liste in Tabelle 1 muß deswegen zwangsläufig unvollständig bleiben und spiegelt wohl auch die Präferenzen des Autors wider. Die große Mehrzahl der Befunde aus hämodynamischen, mikrozirkulatorischen und pharmakologischen Arbeiten spricht jedoch eindeutig gegen die immer noch sehr verbreitete Vorstellung, daß Spasmen der sogenannten Präkapillärspinktere oder eine sonstige Form erhöhten präkapillären Widerstandes auf der Basis eines abnorm hohen Gefäßmuskeltonus für solche chronischen Veränderungen verantwortlich sein könnten. Andererseits lassen die Arbeiten von vielen Autoren keinen Zweifel daran, daß eine Situation mit Flußunterbrechung trotz endlichen arteriovenösen Druckes besteht, z. B. im Gehirn, im Myokard oder im Muskel. Dennoch gibt es keinerlei überzeugende Argumente für die häufig gehörte Deutung dieser Befunde, wonach diese chronischen Zustände einer Strömungsunterbrechung, einer erhöhten Sphinkteraktivität oder sonstigen vaskulären Spasmen zugeschrieben werden könnten (für eine detaillierte Analyse dieser Probleme s. Schmid-Schönbein 1976).

Aus diesem Grund müssen andere Mechanismen diskutiert werden, die für den Strömungsstillstand bei bestehendem arteriovenösem Druckgradienten verantwortlich sein könnten und mit denen man auch umfassend die Hypoperfusion bzw. die für gestörte Mikrozirkulation typische räumliche Inhomogenität erklären kann. Es scheint sehr unwahrscheinlich, daß in diesem biologischen Drama einem Faktor allein eine wesentliche Rolle zukommt. Desungeachtet kommt den hämorheologischen Faktoren aus 3 Gründen eine Schlüsselrolle zu:

- 1) Sie können an Blut diagnostiziert werden, das den Patienten entnommen wird;
- 2) Sie können sehr effektiv durch verschiedene Maßnahmen verbessert werden;

Vaskuläre Spasmen in präkapillären Widerstandsgefäßen

Basalmembranverdickungen

Endothelschaden

- Schwellung mit Einengung des Lumens
- Abhebung von der Basallamelle mit erhöhtem transkapillärem Fluß
- Verschiebung des Permeabilitätsgradienten
- Verschiebung im Verhältnis von prä- zu postkapillärem Widerstand

Plasmahyperviskosität

- Wegen systemischer Dysproteinämie
- Erhöhte Fibrinogenkonzentration
- Erhöhte Konzentration von α_2 -Makroglobulin, Immunglobulin-M oder Senkung der Albuminkonzentration
- Wegen mikrovaskulärer Hämokonzentration mit Zunahme der absoluten und relativen Fibrinogenkonzentration (bezogen auf Albumin)

Thrombozytendysfunktion und Mikroembolisation

- Generalisierte absolute Thrombozytose (mehr als 4×10^5 Thrombozyten pro Mikroliter Blut)
- Generalisierte relative Thrombozytose auf der Basis einer Polyzythämie, Hämatokrit $> 50\%$
- Generalisierte Thrombozytenhyperfunktion (jüngere Thrombozyten, erhöhte Fibrinogenkonzentration)
- Generalisierter Reizzustand der Plättchen durch zirkulierende Katecholamine, Thrombin, Prostaglandin, Systemabnormitäten
- Lokalisierte Thrombozytenaktivierung durch Thrombin
- ADP-Freisetzung aus zerstörten Erythrozyten
- Abnorm hohe Schubspannungen an arteriellen Stenosen

Erythrozytenstörungen

- Abnormale Erythrozytenaggregation durch Hyperfibrinogenämie
- α_2 -Makroglobulin
- Membranverklebung (Mechanismus?)
- Erythrozytosklerose (Wells) ausgelöst durch Hyperosmolarität
- Ionale Veränderungen (Kalzium, Kalium, Phosphat)
- pH-Veränderungen
- Stoffwechselstörungen (Glukose-, Fettstoffwechsel)
- Generalisierte Stoffwechselstörung
- Lokalisierte Stoffwechselstörung

Lokaler Verlust der Blutfluidität: reversible Bluteindickung

- Chemische Modifikation des Blutes und der Hämokonzentration
- Fluid-dynamische Veränderungen, die zu kollateraler Bluteindickung durch aggregiertes Blut bei einem Hämatokrit oberhalb von 0,45 führen
- Endothelschwellung (Fließfähigkeit des Blutes geht auf 0, wenn der Durchmesser der Kapillaren unter $2,8 \mu\text{m}$, den minimalen Durchmesser für die Passage von Erythrozyten absinkt)
- Erythrozytensklerose
- Leukozyteneinklemmung
- Thrombozyten-Mikroembolie

Lokaler Verlust der Blutfluidität durch irreversible Koagulation

- Prokoagulatorische Prozesse, ausgelöst durch Wandveränderungen
- Prokoagulatorische Prozesse, ausgelöst durch aktivierte Thrombozyten und/oder Thrombozytenaggregate bzw. Mikroembolie mit Freisetzung der Plättchenfaktoren 3 und 4
- Gestörte Fibrinolyse

Tabelle 1: Blutrheologie und die Mikrozirkulation in chronisch obliterierenden Gefäßerkrankungen; Abnormitäten der Gefäßwände und des rheologischen und hämostasiologischen Verhaltens des Blutes.

3) Verbesserte Fließfähigkeit des Blutes bzw. Restitution des intravasalen Blutflusses bietet die einzige Möglichkeit, Heilungsvorgänge bei den anderen Komponenten, also vor allem bei den Gefäßwänden, einzuleiten bzw. Gerinnungsvorgängen vorzubeugen.

4. Praktische Konsequenzen: therapeutische Ansätze zur Behandlung der Mikrozirkulationsstörungen bei chronischen arteriellen Verschußkrankheiten

Die vielfältigen Veränderungen, die im Bereich gestörter Mikrozirkulationsgebiete auftreten, machen es unwahrscheinlich, daß eine therapeutische Maßnahme isoliert wirksam ist.

Im Gegenteil, die in der Literatur beschriebenen Befunde sprechen immer mehr dafür, daß alle Komponenten, die in der Mikrozirkulation miteinander Wechselwirkungen zeigen, klar umrissene Veränderungen aufweisen. Man muß davon ausgehen, daß diese Veränderungen miteinander kooperieren und sich in ihrer Wirkungsweise auf die intravaskuläre bzw. transmurale Strömung potenzieren und diese damit zu einem Stopp bringen. Die in der Tabelle 1 aufgezeichneten reversiblen und irreversiblen Veränderungen von der Gefäßwand bis zu den Blutkomponenten unter pathologischen Bedingungen können daher auch als Anregung für therapeutisches Vorgehen dienen.

Nachdem medizinische Fachkreise die Bedeutung der „Mikrozirkulationsstörungen“ erkannten, wurden, mit der Absicht, diese pharmakologisch zu behandeln bzw. zu verhindern, viele Versuche angestellt. Es ist verständlich, daß z. B. die über lange Zeit populäre Idee von der vasospastischen Natur dieser Veränderungen die Entwicklung von gefäßerweiternden Mitteln auslöste. Seit der Einführung von Papaverin, schon vor dem Ersten Weltkrieg, wurde eine große Zahl verschiedener Vasodilatoren vorgestellt. Deren Wirksamkeit auf die erkrankte Mikrozirkulation bzw. auf persistierende arterielle Stenosen ist jedoch bis heute in keinem der vital bedeutsamen Organe wie Myokard, Gehirn oder Extremitäten nachgewiesen. (Der Leser wird auf eine umfangreiche klinische und pharmakologische Literatur neueren Datums über die Ergebnisse kontrollierter Studien

über die Wirkung sogenannter vasodilatatorischer Pharmaka auf die Perfusion des erkrankten Gewebes bei Gefäßinsuffizienz der zerebralen, myokardialen und peripheren Strombahn verwiesen.) Man nimmt heute an, daß das Vasodilatationsprinzip von sehr begrenztem Wert ist, da das oben beschriebene sehr starke automatisch einsetzende vasodilatatorische Kompensationsvermögen des normalen und – eingeschränkt – des erkrankten Gewebes schon als optimal wirksam angesehen werden muß.

Nachdem auch vasodilatatorische Therapieformen in vielen Ländern nicht mehr durch das öffentliche Gesundheitswesen unterstützt werden, ist es verständlich, daß alternative Therapiekonzepte vorgeschlagen wurden, z. B. mit Medikamenten, die die „Rheologie des Blutes“ verbessern. Diese Therapieformen sind nicht nur theoretisch gut fundiert, sondern werden eindrücklich durch klinische Ergebnisse belegt, welche keinen Zweifel an einer Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes *in vitro* bestehen lassen, wie z. B. Defibrinogenisierung durch Schlangengifte (EHRINGER, EHRLY, LOWE) bzw. Hämodilution (GOTTSTEIN, RIEGER, DORMANDY, THOMAS). Es erscheint daher angebracht, die Kriterien für den Einsatz einer rheologisch wirksamen Therapie der dekompensierten Mikrozirkulation zu formulieren. Ein Versuch, der sich an einem ähnlichen Vorschlag von DORMANDY orientiert, jedoch außerdem die Wechselwirkung in der glatten Gefäßmuskulatur einbezieht, soll nachstehend zur Diskussion gestellt werden. Um eine Therapie als rheologisch wirksam anzuerkennen, müssen die folgenden Bedingungen erfüllt werden:

- ◆ Bei Patienten, die mit dem in Frage stehenden Medikament behandelt werden sollen, müssen die Störungen mit einer Strömungsverlangsamung einhergehen, die sich entweder schon in Ruhe oder aber unter funktioneller Belastung manifestiert (z. B. als Verminderung der normalen vasomotorischen Reserve). In bezug auf die Rheologie ist dies ein Zustand, der durch abnormale Fließeigenschaften charakterisiert ist.
- ◆ Darüber hinaus sollte der Patient eine klar definierbare Abnormität in einem der „Viskositätsfaktoren“ wie z. B. Hämatokrit, Plasmakomposition und auch Viskosität, Blutzellaggregation bzw. mikromechanische Abnormitäten der Blutzellen aufweisen. Diese Störung könnte man als „abnorme Fließeigenschaften“ bezeichnen, die *in vitro* getestet werden. (Die Erfahrungen der Literatur lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß bei den meisten Patienten sowohl abnormale Fließeigenschaften als auch abnormale Fließbedingungen zusammen auftreten).

- ▶ Als zusätzlicher Test des in Frage stehenden Medikamentes sollten die Hauptsymptome der Erkrankung im Tierversuch reproduzierbar sein, indem die Fließbedingungen (vor allem nach weitgehender Mobilisierung der vasodilatatorischen Reserve im untersuchten Gewebe) und die Fließeigenschaften geändert werden. Außerdem sollten, ebenfalls im Tierversuch, die Symptome durch eine Verbesserung der Fließeigenschaften entscheidend positiv beeinflusst werden.
- ▶ Beim Patienten sollte das in Frage stehende Medikament zunächst nicht nur eine Verbesserung der ursprünglich abnormalen Fließeigenschaften auslösen wie sie in vitro getestet werden können, sondern auch eine Zunahme des Ruheflusses und vor allem eine Erhöhung der vasomotorischen Reserve als Hinweis auf die Reaktion des gesamten Makro- und Mikrozirkulationssystems auf die Therapie bewirken. Diese Wiederherstellung des basalen Gefäßtonus kann als Hinweis darauf verstanden werden, daß die funktionellen Reserven des Gewebes wieder erhöht wurden. Der Test der reaktiven Hyperämie in seinen verschiedenen Interpretationsweisen, z. B. beim Muskel die Erhöhung der Gehstrecke, kann als Zeichen dieser Wiederherstellung funktioneller Reserve gedeutet werden. (In bezug auf die Mikrozirkulation wäre außerdem die Wiederherstellung der Flußhomogenität ein wünschenswertes Ziel.)

Bei chronisch degenerativen Gefäßerkrankungen, bei denen sich der zugrundeliegende Prozeß langsam entwickelt, innerhalb dessen die entstehende arterielle Stenose zum Teil durch das Wachstum von Kollateralen kompensiert wird und der makrozirkulatorische Defekt durch eine oder mehrere der in der Tabelle 1 aufgeführten Abnormitäten kompliziert sein kann, ist es sehr unwahrscheinlich, daß eine entscheidende klinische Verbesserung durch ein Pharmakon erreicht werden kann, für das eine monokausale Indikation angegeben wird. Darüber hinaus ist der Nachweis einer „klinischen Wirksamkeit“, welcher in vielen Ländern gesetzlich vorgeschrieben ist, ehe ein Medikament zum Markt zugelassen wird, extrem schwierig (wenn nicht unmöglich) zu erbringen. Es ist daher angebracht und hilfreich, sich zunächst auf eine weniger umfassende Definition einer Medikamentenwirkung zu konzentrieren. Für das Gebiet der peripheren bzw. rheologischen Erkrankungen hat SCHOOP (1981) vorgeschlagen, „therapeutisch sinnvolle Effekte“ zu definieren. Es bedarf wohl keiner Betonung, daß jede Maßnahme, die die Durchblutung eines Mikrozirkulationsgebietes steigert, „therapeutisch sinnvoll“ ist – und zwar vor allem weil nur so die Selbstheilungskräfte in der Mikrozirkulation wirksam

werden bzw. drohende Irreversibilität der Durchblutungsstörung verhindert werden kann.

Bezüglich der therapeutischen Verbesserung des Fließverhaltens des Blutes läßt sich die Konzeption von „therapeutisch sinnvollen“ Effekten wie folgt illustrieren:

Jede Verminderung der Fibrinogenkonzentration, mit all ihren Konsequenzen auf die Plasmaviskosität, die Plättchen, die Erythrozyten und last but not least auf das Gerinnungssystem kann als eine therapeutisch sinnvolle Wirkung bezeichnet werden. Wir wissen heute, daß die enzymatische Defibrinogenisierung mittels Schlangengiften in der Tat diesen sinnvollen therapeutischen Effekt auslöst, der sich ohne Schwierigkeiten in vitro messen läßt. Dennoch ist die klinische Wirksamkeit – z. B. Abheilung von Ulzera bzw. eine signifikante Verlängerung der Gehstrecke – heute noch immer Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (LOWE, MARTIN).

Ausgehend von der hier vorgestellten theoretischen Analyse von Mikrozirkulationsstörungen bzw. von den Prinzipien der allgemeinen Hämorheologie läßt sich ein therapeutisch sinnvoller Effekt im Sinne von SCHOOP vereinfachend wie folgt postulieren:

1. Verbesserung der Fließbedingungen;
2. Verbesserung der Fließeigenschaften (rheologische Therapie im engeren Sinne des Wortes);
3. Verbesserung der Voraussetzungen für Antikoagulation und Fibrinolyse.

Es würde zu weit führen, wollte man schon jetzt detaillierte Vorschläge für die Definition von Kriterien formulieren, anhand derer Medikamenten therapeutisch sinnvolle Wirkungen attestiert werden können. Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß eine Verbesserung der Fließbedingungen eintritt, wenn die Funktion des Herzens, der Arterien, der Mikrozirkulation, einschließlich der oft abnorm permeablen Endothelschranke, normalisiert wird. Es kann nicht genug betont werden, daß jede Form chirurgischer und medizinischer Therapie, die die Fließbedingungen normalisiert, gleichzeitig außerordentlich wirksam die physiologisch hohe Fließfähigkeit des Blutes und der Blutkomponenten wieder herstellt. Diese geraten bekanntlich nur dann in Gefahr, wenn die normal hohen Schubspannungen fehlen, mit anderen Worten, wenn die Blutströmung verlangsamt ist. Tabelle 2 skizziert die therapeutisch sinnvolle Pharmakotherapie bei arterieller Verschlüßerkrankung und fortbestehender Stenose. Es erscheint gerechtfertigt, die

in der Tabelle 2 aufgeführten Prinzipien als therapeutisch sinnvoll einzuordnen, weil sie im Prinzip in der Lage sind, nicht nur eine Strömungsverlangsamung der Mikrozirkulation zu verhindern, sondern weil sie vor allem die positive Rückkoppelung von Strömungsverlangsamung, Abnahme der Fließfähigkeit des Blutes und Progression metabolischer Abnormitäten durchbrechen, was andernfalls schließlich in einem zunächst reversiblen und dann irreversiblen Zusammenbruch der Mikrozirkulation und damit der Organfunktion endet. Die meisten der hier genannten Auswirkungen können zur Zeit nur in vitro bzw. in Tierversuchen überprüft werden. Trotz der raschen Entwicklung von am Menschen einsetzbaren Testmethoden für die Mikrozirkulation ist es unwahrscheinlich, daß wir in absehbarer Zeit die In-Vivo-Effekte direkt und quantitativ überprüfen können. Die globalen Funktionstests, so wichtig sie für die klinische Beobachtung sind, können in der Regel

nicht differenzieren, welche der in vitro überprüften „therapeutisch sinnvollen Effekte“ im erkrankten Gewebe tatsächlich eingetreten sind. Nichtdestoweniger besteht heute die Möglichkeit, hämodynamische Veränderungen in der Mikrozirkulation zu registrieren, womit zumindest Medikamente unterschiedlicher Wirksamkeit im Sinne der „therapeutisch sinnvollen Effekte“ identifiziert werden können, auch wenn damit der Nachweis klinischer Wirksamkeiten nicht erbracht werden kann. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die in der Tabelle 2 dargelegten Kriterien, die keineswegs umfassend sind, ausgewählt wurden, weil sie ihre Nützlichkeit im bisher konsequentesten und auch ausreichend erfolgreichen hämorheologischen Therapiekonzept (isovolämische Hämodilution) von RIEGER und SCHOOP bewiesen haben.

Es sei abschließend noch einmal betont, daß vor allem dann ein „sinnvoller therapeutischer Effekt“ attestiert werden kann, wenn nicht nur der mikrozirkulatorische Ruhefluß verbessert wird, sondern wenn die für die Spätstadien der Erkrankung typische Dekompensation umgekehrt und der normale Gefäßtonus wieder hergestellt wird. Diese Wiederherstellung des normalen Gefäßtonus läßt sich im Prinzip in einfachen Tests, wie der reaktiven Hyperämie, in vielen Organen aber auch in Form einer induzierten oder funktionellen Hyperämie unter kontrollierten Bedingungen nachweisen. Die Testmethoden für die Homogenität der Mikrozirkulation sind dagegen sehr viel schwieriger. Es liegt auf der Hand, daß die Resorption von Gewebsödemem und die Normalisierung des ionalen bzw. des osmotischen Status und des Gewebs-pH überaus sinnvolle therapeutische bzw. hämodynamische Effekte in vivo sind. Es ist aber anzustreben, daß alle Testmethoden für diese biologischen Größen, zugegebenermaßen aufwendig und zum Teil auch noch im Erprobungsstadium, nach Möglichkeit nicht nur in Ruhe eingesetzt werden sollten. Es sei zum Schluß darauf hingewiesen, daß sich zumindest bei kutanen Manifestationen von arteriellen Verschluss-erkrankungen, besonders wenn diese bereits zu ausgedehnten Ulzerationen geführt haben, die indirekte, aber vollständig nichtinvasive Messung der Hauttemperatur durch Thermographie unter standardisierten Bedingungen bei konstanter Raumtemperatur als eine außerordentlich hilfreiche indirekte Methode für die Überprüfung einer hämorheologisch effektiven Therapie durch isovolämische Hämodilution erwiesen hat (RIEGER et al.).

Literatur:

BAGGE, U., JOHANSSON, B. R., OLOFSSON, J.: Deformation of white blood cells in capillaries. *Adv. Microcirc.*, vol. 7, pp. 18-28 (Karger, Basel 1977). — BRÄNEMARK, P. I.: Intravascular anatomy of blood cells in man (Karger, Basel 1971). —

Normalisierung der Endothelschrankenfunktion

Normalisierung der Dysproteinämie bzw. der abnormen Konzentration von Fibrinogen und α_2 -Makroglobulin mit folgenden Konsequenzen:

- Verminderung der Plasmaviskosität
- Normalisierung oder Aufhebung der Plättchen- bzw. Erythrozytenaggregation
- Substratverdünnung für Gerinnungsprozesse

Normalisierung oder Hemmung der gesteigerten Plättchenaktivität

- Verminderung der erhöhten spontanen Aggregabilität bzw. der Sensitivität gegenüber nichtspezifischen Stimuli (pH, Temperatur, Oberflächen)
- Anhebung der Schwelle für „spezifischen“ Plättchenreiz
- Normalisierung der Aktivität des Plättchenfaktors 3
- Stabilisierung von Erythrozyten und
- Hemmung der ADP-Freisetzung

Wiederherstellung oder Erhaltung der Erythrozytenfluidität

- Normalisierung der spontanen Erythrozytenversteifung
- Schutz gegen induzierte Erythrozytenversteifung durch pH, Hyperosmolarität, ionale Veränderungen
- Desaggregation von Erythrozyten

Prävention der Leukozytenverkeilung in den Kapillaren

Prävention des reversiblen Fluiditätsverlustes des Blutes und Behandlung der pseudoplastischen Eigenschaften stagnierenden Blutes

- Normalisierung der Endothelfunktion
- Senkung von Hämatokrit und Fibrinogenkonzentration
- Steigerung der lokalen treibenden Blutdrücke

Therapie und Prävention des irreversiblen Fluiditätsverlustes des Blutes (im Sinne der Plasmakoagulation)

- Schutz der Erythrozyten
- Hemmung der Plättchen
- Veränderung der Gerinnungsproenzyme
- Senkung der Fibrinogenkonzentration
- Aktivierung der Fibrinolyse

Tabelle 2: Blutrheologie und Mikrozirkulation: therapeutisch sinnvolle Prinzipien der Pharmakotherapie.

DORMANDY, J. A.: Is hemodilution a good thing? Conference on Blood Rheology and Microcirculation, Capri 1980 (Casa Editrice «Il Ponte», Milano, im Druck 1981). — EHRINGER, H., DUDCZAK, R., KLEINBERGER, G., LECHNER, K., REITERER, W.: Arvin: Schlangengift als neue Therapiemöglichkeit bei Durchblutungsstörungen. *Wien klin. Wschr.* 83: 411 (1971). — EHRLY, A. M.: Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes. Ein neues Prinzip zur medikamentösen Therapie chronisch arterieller Durchblutungsstörungen. *Vasa*, suppl. 1 (1973). — GAEHTGENS, P., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Mechanisms of dynamic flow adaptation of mammalian erythrocytes. *Naturwissenschaften*, 1982 (im Druck). — GOTTSCHNEIN, U., SEDLMEYER, I., HEUSS, A.: Behandlung der akuten cerebralen Mängeldurchblutung mit niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex). Therapieergebnisse einer retrospektiven Studie. *Dt. med. Wschr.* 101: 223-227 (1976). — GUYTON, A. C., TAYLOR, A. E., GRANGER, H. J., COLEMAN, T. G.: Interstitial fluid pressure. *Physiol. Rev.* 51: 527 (1971). — HOSSMANN, K. A., LECHTAPE-GRÜTER, H., HOSSMANN, V.: The role of cerebral blood flow for the recovery of the brain after prolonged ischemia. *Z. Neurol.* 204: 281-299 (1973). — KIESEWETTER, H., SCHMID-SCHÖNBEIN, H., RADTKE, H., STOLWERK, G.: In vitro demonstration of collateral blood viscidation. Flow measurements in a model of vascular networks. *Microvasc. Res.* 17: 12 (1979). — LICHTMAN, M. A.: Rheology of leukocytes, leukocyte suspensions, and blood in leukemia. *J. clin. Invest.* 52: 350-358 (1973). — LOWE, G. D. O., DUNLOP, D., LAWSON, D. H., POLLOCK, J. G., WATT, J. K., FORBES, C. D., PRENTICE, C. R. M.: Double-blind controlled clinical trial of ancrod in the relief of ischemic rest pain of the leg. *Angiology* (im Druck). — MARTIN, M., HIRDES, E., AUER, H.: Defibrinogenation treatment in patients suffering from severe intermittent claudication. A controlled study. *Thromb. Res.* 9: 47 (1976). — MEESSEN, H. (ed.): Mikrozirkulation, vol. 3, Teil VII: Handbuch der allgemeinen Pathologie (Springer, Berlin 1977). — RIEGER, H., KÖHLER, M., SCHOOP, W., SCHMID-SCHÖNBEIN, H., ROTH, F. J., LEYHE, A.: Hemodilution in patients with ischemic skin ulcers. *Klin. Wschr.* 57: 1153-1161 (1979). — SCHMID-SCHÖNBEIN, H., WELLS, R.: Fluid drop-like transition of erythrocytes under shear. *Science* 165: 288-291 (1969). — SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Microrheologie of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in the microcirculation. *Int. Rev. Physiol.* 9: 1 (1976). —

SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Rheologische Deutung des »Nicht-Obturationsinfarktes« (Doerr). *Verh. dt. Ges. Kreisf. Forsch.* 45: 23-38 (1979). — SCHMID-SCHÖNBEIN, H., RIEGER, H., FISCHER, T.: Blood fluidity as a consequence of red cell fluidity. Flow properties of blood and flow behavior of blood in vascular diseases. *Angiology* 31: 301-319 (1980). — SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Interaction of vasomotion and blood rheology in haemodynamics; in Lowe, Barbenel, Forbes, *Clinical aspects of blood viscosity and cell deformability*, 49 (Springer, Berlin 1981). — SCHMID-SCHÖNBEIN, H., KLITZMAN, B., JOHNSON, P. C.: Vasomotion and blood rheology. Maintenance of blood fluidity in the microvessels by rhythmic vasomotion. *Bibl. anat.*, vol. 20, pp. 138-143 (Karger, Basel 1981). — SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Factors promoting and factors preventing the fluidity of blood; in Effros, Schmid-Schönbein, Ditzel, *Microcirculation: current concepts*, 249 (Academic Press, New York 1981). — SCHMID-SCHÖNBEIN, G. W., SKALAK, R., USAMI, R., CHIEN, S.: The interaction of leucocytes and erythrocytes in capillary and postcapillary vessels. *Microvasc. Res.* 19: 45-70 (1980). — SCHMID-SCHÖNBEIN, G. W., SKALAK, R., USAMI, R., CHIEN, S.: Cell distribution in capillary networks. *Microvasc. Res.* 19: 18-44 (1980). — SCHOOP, W.: Eingangsreferat zum Symposium »Pharmakologische Wirkungsprinzipien und ihre Bedeutung über die Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen bei fortbestehendem Verschluss« (Bundesgesundheitsamt, Berlin 1981). — SCHWEIGER, B., POHL, I., DRIESSEN, G., HEIDTMANN, H., SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Influence of fibrinogen concentration on flow velocity of RBC's in rat mesentery. *Biblthca anat.*, vol. 20, pp. 230-233 (Karger, Basel 1981). — STEINHAUSEN, M., TILLMANN, H., THEDERAN, H.: No control of coronary intercapillary distance by P_{CO_2} and P_{O_2} . *Microvasc. Res.* 17: 79 (1979). — THOMAS, D. J., DU BOULAY, G. H., MARSHALL, J.: Effect of hematocrit on cerebral blood flow in man. *Lancet* i: 941-943 (1977).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. H. SCHMID-SCHÖNBEIN,
Abteilung Physiologie der Medizinischen Fakultät
der RWTH-Aachen,
Schneebergweg 211, D-5100 Aachen