Probleme und Möglichkeiten zur Quantifizierung der Fließfähigkeit des Blutes: physikalische und klinische Aspekte

F. Jung

1. Einleitung

Der Blutfluss wird bestimmt durch die Blutdruckdifferenz zwischen Arterien und Venen und dem totalen peripheren Widerstand, der sich aus dem Gefäßwiderstand und dem peripher-viskösen Widerstand zusammensetzt. Während grobe Vorstellungen der Durchblutung bereits bei den Babyloniern und Ägyptern bekannt waren (im Ebers Papyrus von 1553 a.C. ist eine anatomische Beschreibung der Gefäße vom Herzen zu allen Körperteilen enthalten; auch dass es nach Verletzung von Gefäßen blutet [9]), ist die Beschäftigung mit der Viskosität des Blutes der Neuzeit vorbehalten.
Als erster "Hämorheologe" kann Jean-Leonard Marie Poiseuille (1799 - 1869) angesehen werden. Neben vitalmikroskopischen Untersuchungen (erste Beschreibung einer Plasmarandzone [34, 35]) machte er In-vitro-Untersuchungen mit wässerigen Lösungen in Glaskapillaren [32, 33, 36]. Mit diesen Daten entwickelte Hagenbach eine auf Newton´s Gesetz der Linearität zwischen Schubspannung und Schergrad [31] beruhende Gleichung, die er nach Poiseuille benannte [18].
Poiseuille selbst war bereits klar, dass die Anwendung dieser Gleichung - die von dem Physiker Hagen [17] unabhängig von ihm theoretisch entwickelt worden war und deswegen heute "Hagen-Poiseuille"-Gleichung heißt - zwar für Wasser gültig ist, nicht jedoch für Blut angewendet werden kann [9].
Heute gestattet es die Theorie inkompressibler Fluide bzw. die Kontinuumsmechanik [30] exakt aufzuzeigen, unter welchen Annahmen und Bedingungen die Hagen-Poiseuille´sche Gleichung gültig ist.

2. Theorie inkompressibler Newton'scher Flüssigkeiten

Die Viskosität ist eine Eigenschaft von Flüssigkeiten, welche die Spannungen in einer Flüssigkeit beeinflusst und über die Spannungen die Strömungsform. Es gilt: In einer inkompressiblen Flüssigkeit mit der konstanten Dichte ρ müssen das Druckfeld **p** (xi, t) und das Geschwindigkeitsfeld **v**j (xi, t) der Massenbilanz (Kontinuitätsgleichung) und der Impulsbilanz (Newton´sche Bewegungsgleichung) genügen.

$$\frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial \mathbf{x}_i} = 0$$

$$\rho * \frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial \mathbf{t}} + \frac{\partial \mathbf{p}}{\partial \mathbf{x}_i} - \frac{\partial \Pi_{ij}}{\partial \mathbf{x}_i} = \rho * \mathbf{f}_i \qquad [1,2]$$

mit:

fi := Gravitationskraft (fi = (0,0, -g))

tij := (-p * dij + Πij) ist der Spannungstensor bestehend aus Druckanteil p * dij und Strömungsanteil Πij

Für viele Flüssigkeiten ist bekannt, dass der Strömungsanteil des Spannungstensors proportional zu den Geschwindigkeitsgradienten ist. Newton stellte den Zusammenhang zwischen Spannung und Geschwindigkeitsgradienten mit der folgenden Gleichung dar:

$$\Pi_{ij} = \eta * \left(\frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial \mathbf{x}_j} + \frac{\partial \mathbf{v}_j}{\partial \mathbf{x}_i} \right) \qquad [3]$$

Der Proportionalitätsfaktor zwischen Geschwindigkeitsgradient und Spannungstensor heißt Viskosität η; es ist eine Materialkonstante, welche angibt, wie der Geschwindigkeitsgradient den Spannungstensor beeinflusst. Im Folgenden wird das Geschwindigkeitsfeld der Rohrströmung betrachtet:

$$\mathbf{v}i = (\mathbf{v}1(x3), 0, 0) \qquad [4]$$

Dies ergibt für den Strömungsanteil des Spannungstensors:

$$\Pi_{13} = \eta * \frac{\partial \mathbf{v}_1}{\partial \mathbf{x}_3}$$

Ist dieser Sonderfall gültig, so wird das Materialverhalten als Newton´sch bezeichnet. Für diesen Fall existiert eine analytische Lösung des Systems der partiellen Differentialgleichungen. Einsetzen des Spannungstensors in die Bilanzgleichungen ergibt vier gewöhnliche Differentialgleichungen zur Beschreibung von **v**i und **p**:

$$\frac{\partial \mathbf{v}_j}{\partial \mathbf{x}_i} = 0$$

$$\rho * \frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial \mathbf{t}} + \frac{\partial \mathbf{p}}{\partial \mathbf{x}_i} - \eta * \frac{\partial^2 \mathbf{v}_i}{\partial \mathbf{x}_j \partial \mathbf{x}_j} = \rho * \mathbf{f}_i \qquad [5,6]$$

ρ und **η** sind Konstanten, die bei einer inkompressiblen Newton´schen Flüssigkeit nicht von **p** und **v**i (wohl aber von der Temperatur) abhängen.
Für das Geschwindigkeitsfeld wird jetzt die stationäre Strömung in einem zylindrischen Rohr mit dem konstanten Radius R betrachtet; das Koordinatensystem zeigt Abbildung 1.

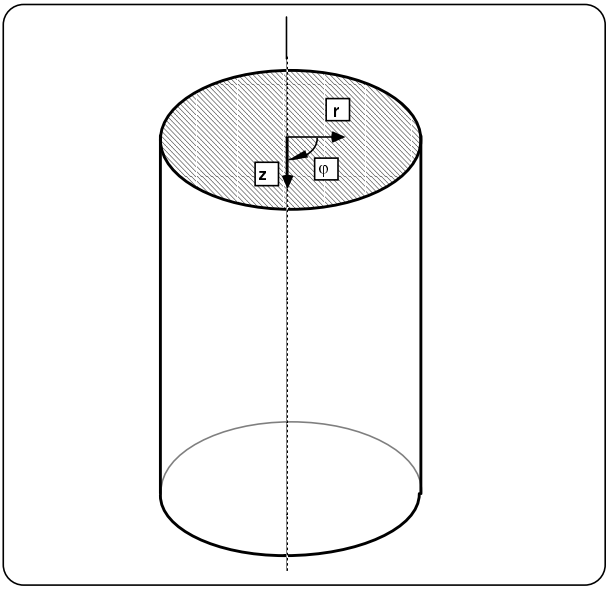


Abb. 1: *Rohrströmung mit zylindrischen Koordinaten*

In den dabei gültigen Zylinderkoordinaten hat das Geschwindigkeitsfeld die Form:

$$\mathbf{v}i\ (r, \varphi, z) = (0, 0, \mathbf{v}(r)). \qquad [7]$$

Die Gleichungen **8,9** und **10** bestimmen nun das Druckfeld sowie die Abhängigkeit des Geschwindigkeitsfeldes vom Achsabstand r.

$$\frac{\partial \mathbf{p}}{\partial \mathbf{r}} = 0$$

$$\frac{\partial \mathbf{p}}{\partial \boldsymbol{\varphi}} = 0$$

$$\frac{\partial \mathbf{p}}{\partial \mathbf{z}} - \boldsymbol{\eta} * \frac{\partial}{\mathbf{r}\partial \mathbf{r}} \left(\frac{\partial \mathbf{v}(r)}{\partial \mathbf{r}} \right) = - \boldsymbol{\rho} * \mathbf{g} \qquad [8,9,10]$$

Es folgt, dass der Druck höchstens von z abhängen kann; selbst diese Abhängigkeit verschwindet, wenn der Druck am Eingang und am Ausgang der Glaskapillare gleich groß ist. Mit der Annahme, dass der Druckverlust in z-Richtung gleich Null ist,

$$\frac{\partial \mathbf{p}}{\partial \mathbf{z}} = 0 \qquad [11]$$

lässt sich Gleichung **11** jedoch integrieren. Das Geschwindigkeitsfeld lautet:

$$\mathbf{v}(r) = \frac{\boldsymbol{\rho} * \mathbf{g}}{4 * \boldsymbol{\eta}} * (\mathbf{r}^2 - \mathbf{R}^2)$$

Als Randbedingungen bei der Integration galten:

1) v(r=R) = 0
2) v(r) ist überall endlich.

Physikalisch bedeutet dies, dass das Geschwindigkeitsfeld parabelförmig ist (mit dem Maximum der Geschwindigkeit in der Rohrmitte; an der Wand ist der Betrag der Geschwindigkeit gleich Null). Die Integration der Geschwin-

digkeit über den Rohrquerschnitt ergibt den Gesamtblutfluss **V** durch das Rohr:

$$\dot{\mathbf{V}} = \int_0^R \mathbf{v}(r)\, dA$$

$$\dot{\mathbf{V}} = \frac{\pi * \rho * g}{8 * \eta} * \mathbf{R}^4 \qquad [12]$$

Gleichung **12** ist das Gesetz von Hagen-Poiseuille zur Beschreibung von Rohrströmungen. Die kontinuumsmechanische Herleitung zeigt präzise die Bedingungen auf, unter denen das Gesetz Gültigkeit besitzt:

1) die betrachtete Flüssigkeit ist inkompressibel.
2) die Dichte der Flüssigkeit ist konstant.
3) die Flüssigkeit gehorcht einem linearen Zusammenhang zwischen Schubspannung und Schergrad (Newton´sche Bedingung).
4) die Viskosität ist eine Materialkonstante (sie hängt nur von der Temperatur ab)
5) das Geschwindigkeitsfeld ist eindimensional, es variiert nur in Richtung des Rohrradius.
6) die Strömung ist stationär (keine Zeitabhängigkeit).
7) das Rohr ist zylindrisch.
8) der Radius des Rohres ist konstant (keine Peristaltik).
9) kein Flüssigkeitsaustausch über die Wand.
10) Wandhaftbedingung (an der Rohrinnenfläche ist die Geschwindigkeit gleich Null).

3. Bestimmung von Fließkurven

Heute lässt sich die Materialklasse einer Flüssigkeit mittels Schergrad-Schubspannungs-Diagramm bestimmen. Dieses Rheogramm wird am einfachsten mittels Rotationsviskosimeter aufgenommen. Solche Viskosimeter bestehen meist aus zwei koaxialen Zylindern, von denen der eine mit konstanter Drehzahl rotiert und der andere durch die im Zwischenraum befindliche Flüssigkeit (die vermessen werden soll) mitgenommen wird. Das am mitgenommenen Zylinder abgegebene Drehmoment wird gemessen und daraus die Viskosität der Flüssigkeit zwischen den Zylindern berechnet. Abbildung 2 zeigt Fließkurven für verschiedene Klassen von Flüssigkeiten.

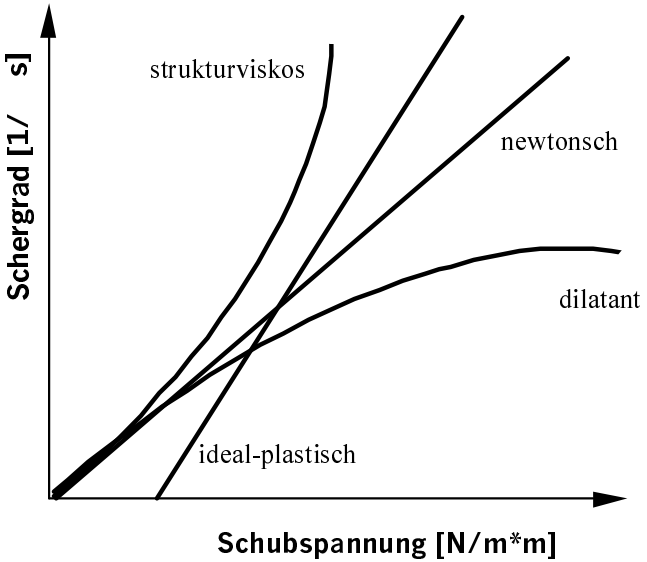


Abb. 2: *Fließkurven verschiedener Flüssigkeiten*

Die Messung von Vollblut zeigt, dass es am ehesten als strukturviskos zu bezeichnen ist, darüber hinaus zeigt es ex-vivo ein thixotropes Verhalten (Zunahme der Viskosität mit der Zeit) [1].
Üblicherweise wird heute das Vollblutverhalten als Viskosität über dem vorgegebenen Schergrad dargestellt. Die Abweichung der Vollblutviskosität vom linearen Verhalten ist gut erkennbar; bei niedrigen Schergraden wird die Nichtlinearität immer größer. Aus diesem Grund wird im Allgemeinen von der scheinbaren Viskosität (gemeint ist damit die gerade aktuell vorliegende mit der falschen Formel, in Abhängigkeit von den vorliegenden Strömungskräften, errechnete Viskosität) gesprochen.
Die in Kapitel II nachgewiesenen Bedingungen zeigen eindeutig, dass die Hagen-Poiseuille´sche Gleichung für die Berechnung der Viskosität von Blut nicht exakt gültig sein kann. Während für Viskosimeter die Forderungen an die stationäre Geometrie (kreisförmiger Querschnitt, der konstant bleibt) erfüllt sind, muß darauf hingewiesen werden, dass die Bedingung "die Vollblutviskosität ist eine Materialkonstante" bei Vollblut im Niedrigschergradbereich nicht erfüllt ist, so dass die Hagen-Poiseuille´sche Gleichung zur Berechnung der Vollblutviskosität nur für den Schergradbereich herangezogen werden darf, in dem das Fluid einem linearen Zusammenhang zwischen Schubspannung und Schergrad nachkommt.

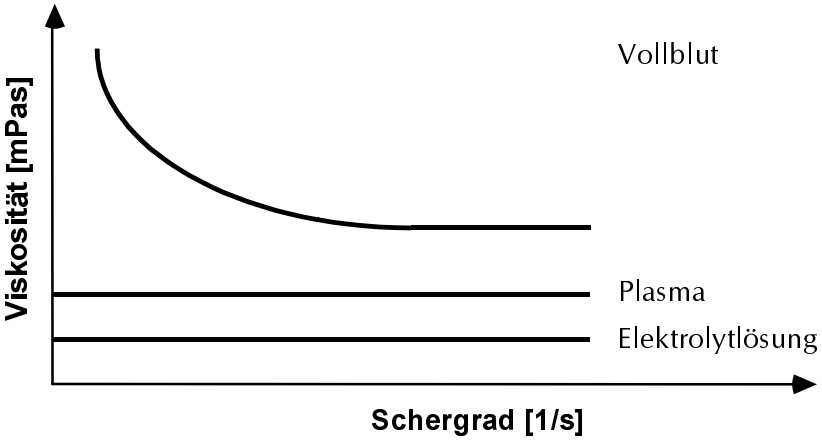


Abb. 3: *Charakterisierung der Vollblutviskosität*

4. Abhängigkeiten der Vollblutviskosität von rheologischen Parametern

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts erschienen eine Reihe von Arbeiten, in denen die Viskosität des Blutes gemessen und als Newton´sche Flüssigkeit berechnet wurde [3, 38, 43].
Es ist das Verdienst einiger Physiologen, insbesondere von Hess [20] bzw. Hatschek [19], die beide 1920 publizierten, dass Blut keine konstante Viskosität aufweist (bzw. nicht *nur* eine Funktion der Temperatur ist $h = h(T)$), sondern, dass diese Größe von weiteren Parametern abhängt ($h = h(T, v, R, Hkt)$, also z.B. vom Schergrad und vom Hämatokrit. Zur damaligen Zeit standen noch nicht die theoretischen Mittel zur Verfügung um die Zusammenhänge verstehen zu können, so dass sehr viele Messungen durchgeführt wurden, um diese Abhängigkeiten aufzuzeigen.
Erst in den 70er Jahren dieses Jahrhunderts wurde von Schmid-Schönbein [39], Barras [2], insbesondere jedoch von Chien [4, 5, 8] systematisch untersucht, welche Einflussfaktoren die Viskosität des Blutes in welchem Ausmaß beeinflussen.

4.1 Einfluss des Hämatokritwertes auf die Vollblutviskosität

Zur Untersuchung des Einflusses des zellulären Anteils in der Suspension wurden Zellsuspensionen in autologem Plasma mit verschiedenen Hämatokritwerten erstellt und anschließend die Vollblutviskosität aus Schergrad und Schubspannung berechnet [39].
Während sich Plasma wie eine reine Newton´sche Lösung verhält, wird eine Erythrozytensuspension mit steigendem Hämatokrit immer nichtlinearer (siehe Abbildung 4).
Dabei liegt bei hohen Schergraden durchaus ein lineares Materialverhalten vor. Je kleiner jedoch die Schubspannungen werden, desto größer wird die Viskosität.

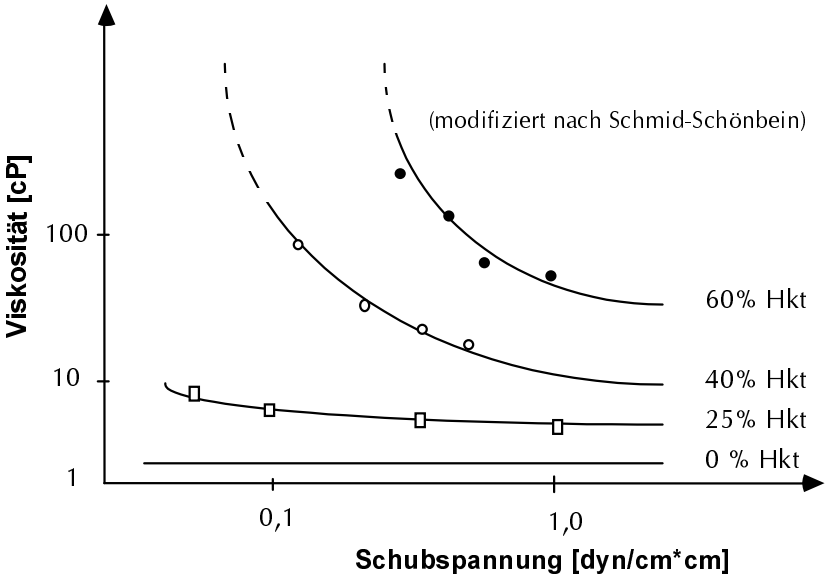


Abb. 4: *Viskosität von Vollblut in Relation zum Hämatokrit*

4.2 Einfluss von Erythrozytenaggregation / Plasmaviskosität auf die Vollblutviskosität

Den selektiven Einfluss der Erythrozytenaggregation auf die Vollblutviskosität konnte Chien belegen [5]. Im Rotationsviskosimeter bestimmte er die Viskosität einer Erythrozytensuspension mit 45% Hkt (Kurve mit offenen Quadraten); anschließend inkubierte er die gleichen Erythrozyten in eine 11%ige Humanalbuminlösung, welche die gleiche Viskosität hatte wie das autologe Plasma. Albumin kann aufgrund des zu geringen Moleküldurchmessers keine Aggregation zwischen Erythrozyten vermitteln [6, 40].

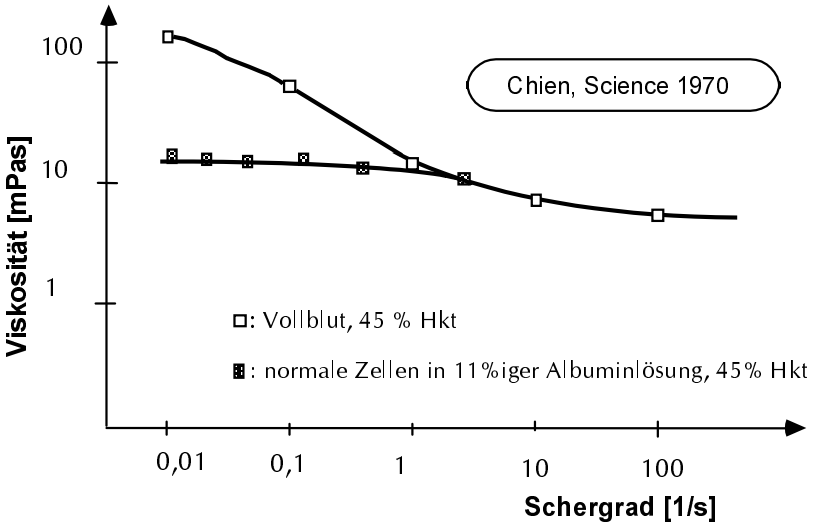


Abb. 5: *Einfluss der Erythrozytenaggregation auf die Vollblutviskosität*

Es muss demnach angenommen werden, dass die beiden Kurven bei kleinen Schergraden deswegen auseinanderdriften, weil die in Albumin inkubierten Zellen nicht aggregieren. Im Vollblut kommt es aufgrund der sehr kleinen Scherkräfte nicht mehr zum Zerscheren der Erythrozytenaggregate, die dann ihrerseits zu einem starken Anstieg der "Viskosität" führen, das nichtlineare Materialverhalten im Niedrigschergradbereich also verursachen.
Noch stärker nichtlinear wird das Verhalten, wenn Erythrozytenaggregation und Plasmaviskosität gemeinsam gesteigert werden. Dies untersuchte eben-

falls Chien, indem einer physiologischen Erythrozytensuspension von 45% Hämatokrit Fibrinogen zugesetzt und bei verschiedenen Schergraden gemessen wurde [4]. Auch hier zeigt sich, dass bei hohen Schergraden (größer 50 1/s) eine nahezu lineare Viskosität für die verschiedenen Fibrinogenkonzentrationen auftritt. Offensichtlich reichen die Schergrade aus, um alle Aggregate zu zerscheren. Mit abnehmendem Schergrad, also vermehrt auftretenden Erythrozytenaggregaten, wird die Nichtlinearität immer größer.

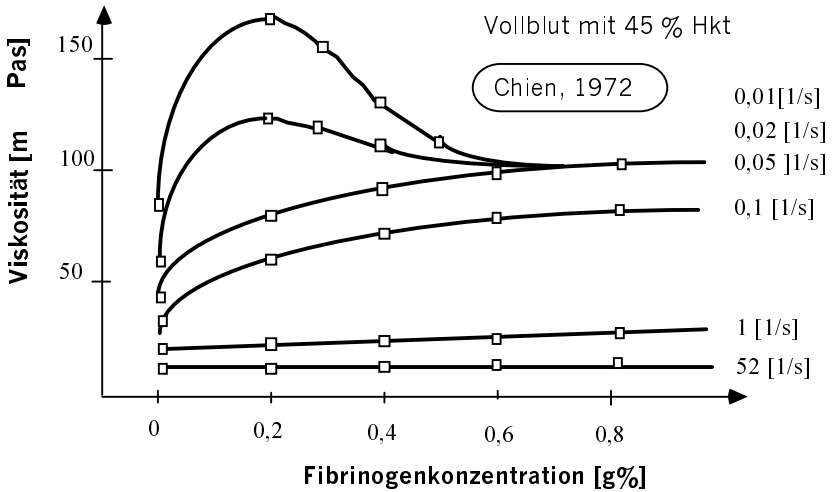


Abb. 6: *Vollblutviskosität und Fibrinogenkonzentration*

Bei einer Fibrinogenkonzentration von 0,2 g% (200 mg/dl) wird eine maximale Viskosität gemessen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei dieser physiologischen Fibrinogenkonzentration sich die Erythrozyten zu Netzaggregaten aneinanderlagern, die große räumliche Strukturen bilden und damit das Strömungsprofil im koaxialen Spalt stärker behindern als die bei höherer Konzentration auftretenden "Klumpenaggregate" [41].

4.3 Einfluss der Erythrozytenrigidität auf die Vollblutviskosität

Der Einfluss der Erythrozytenverformbarkeit auf die Vollblutviskosität wurde ebenfalls von Chien [5] untersucht. Dazu wurden zwei Suspensionen der gleichen Zellpopulation erstellt. Eine wurde in autologem Plasma bei 45%

Hämatokrit vermessen, die Zellen für die zweite Suspension wurden mit Glutardialdehyd "gehärtet" und in 11%iger Albuminlösung gelöst, um die Erythrozytenaggregation auszuschließen.
Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse. Während die Erythrozytenaggregation ein nichtlineares Materialverhalten im unteren Schergradbereich verursacht, führt eine gute Zellverformbarkeit zu einer Abweichung im hohen Schergradbereich. Je besser verformbar die Erythrozyten sind, umso niedriger wird die Vollblutviskosität gemessen.

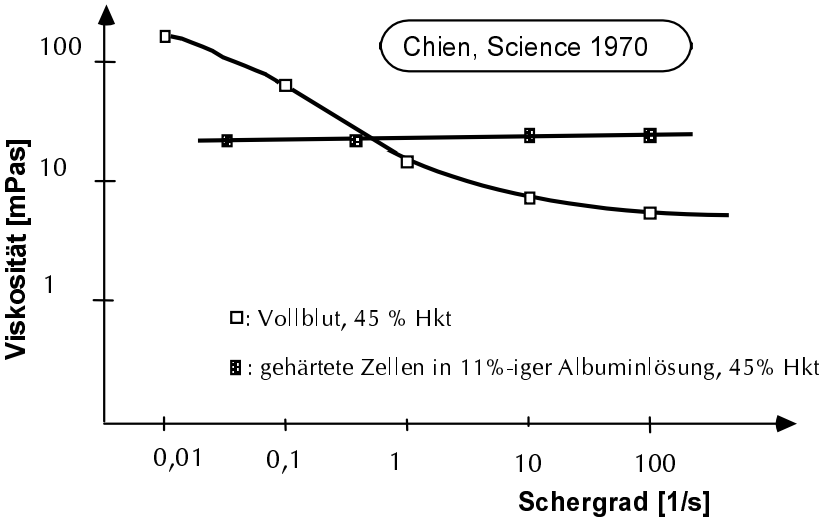


Abb. 7: *Einfluss der Erythrozytenrigidität auf die Vollblutviskosität*

5. Messtechnische Probleme der Vollblutviskositätsmessung

Neben den rheologischen Parametern beeinflussen auch messtechnische Bedingungen die Vollblutviskosität. Den stärksten Effekt hat dabei die Phasentrennung bzw. Entmischung des Blutes bei längerdauernder Messzeit [15, 23]. Dies betrifft insbesondere den sogenannten Low-shear-Messbereich. Je kleiner der gewählte Schergrad ist, desto länger dauert naturgemäß eine Umdrehung des Messzylinders. Gerade bei pathologischen Blutproben ist die Phasentrennung besonders stark ausgeprägt (Dieser Effekt ist dem Kliniker durch die erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei entzündlichen Prozessen bekannt!). Dieser Vorgang läuft auch im Messgerät ab: Die sich bildenden

Aggregate sinken ab, über dem Zellsumpf ist eine reine Plasmaschicht. Die aus dem - auf den inneren Zylinder übertragenen - Drehmoment berechnete Viskosität nimmt zu kleine Werte an [26]. Dies kann dazu führen, dass gerade pathologisch zähe Blutproben in ihrer Fließfähigkeit überschätzt werden, also falsch negative Befunde erhoben werden.

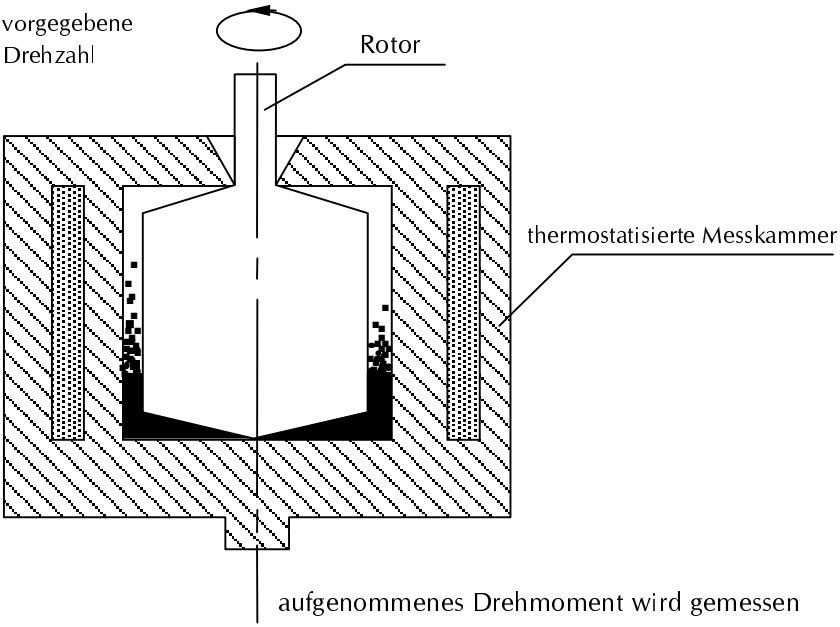


Abb. 8: *Schema der Phasentrennung bei der Low-Shear-Rotationsviskosimetrie*

6. Alternative Bestimmung der Fließfähigkeit des Blutes

Fluidmechanisch ist es bis heute nicht möglich eine Zustandsgleichung zu formulieren. Blut ist eine extrem hochkonzentrierte Suspension, deren Bestandteile seine Fließfähigkeit zunehmend einschränken können, wenn sie miteinander wechselwirken. Dabei hängt das Ausmaß der Zell-Zell-Wechselwirkung von der Anzahl und den Eigenschaften der Zellen sowie den vorliegenden Scherkräften ab.
Im Kreislauf kommt es zu einer Entmischung des Blutes. Im Zentralstrom sind die roten Blutzellen konzentrierter als im Randstrom. In der Endstrombahn,

den Arteriolen, Kapillaren und Venolen, kommt es darüber hinaus zu einer Umverteilung von Zellen. In den Versorgungskapillaren beträgt der Hämatokrit nur ca. 15%, in den Shuntkapillaren kann er mehr als doppelt so groß sein. Dazu kommt, dass durch die plasmatischen Proteine (Fibrinogen und Globuline [8]) Erythrozytenaggregate gebildet werden, die zwar unter physiologischen Fließbedingungen immer desaggregiert werden, aber unter Low-Flow-Bedingungen (z.B. poststenotisch oder in Venolen) oder bei pathologisch erhöhter Fibrinogenkonzentration zu dramatischen Erhöhungen der lokalen Vollblutviskosität führen können, was seinerseits eine weitere Verminderung der Durchblutung verursachen kann; was zuerst von Ehrly als Circulus vitiosus aufgezeigt wurde [14]. Neben dieser Zell-Zell-Wechselwirkung tragen aber auch die Erythrozyten durch ihre starke Verformbarkeit zu einer Minimierung der Viskosität bei hohen Scherkräften (Ausrichtung und Elongation) bei. Die Vollblutviskosität hängt damit einerseits stark vom lokalen Hämatokrit und zusätzlich bei niedrigen Scherkäften vom Ausmaß der Erythrozytenaggregation, bei hohen Scherkräften von der Güte der Erythrozytenverformbarkeit ab, ist im Kreislauf somit eine extrem variable Größe.
Diese vielfältigen Abhängigkeiten der Vollblutviskosität haben eine große Bedeutung bei verschiedenen Erkrankungen. Im Falle einer hämodynamisch wirksamen Stenose kommt es poststenotisch zu einer Abnahme des treibenden Druckes mit einer Flussverlangsamung, die Strukturviskosität (bei kleinen Scherkräften) steigt deutlich an, möglicherweise kommt es auch zu einer Versteifung der roten Blutzellen mit der Folge einer weiteren Flussverlangsamung (circulus vitiosus [14]). Im anderen Fall, einer Zunahme des Blutflusses, nimmt hingegen die Vollblutviskosität ab und kann so zu einer weiteren Blutflusszunahme führen. Dies beschreibt den Fall einer positiven Rückkopplung zwischen Blutfluss und Fließfähigkeit des Blutes, was zu progressiven Verschlechterungen bzw. Verbesserungen der Durchblutung auch bei kleinen Verbesserungen einzelner rheologischer Parameter führen kann.
Aus theoretischer Sicht entstand daher die Forderung anstatt der Vollblutviskosität direkt die Größen zu messen, die als Einflussparameter die Fließfähigkeit des Blutes charakterisieren. Dieses Konzept wurde aus klinischer Sicht bereitwillig aufgenommen, da es sich hier einerseits um Größen handelt, deren Relevanz zum Teil bereits belegt werden konnte, und sie andererseits Möglichkeiten für eine direkte therapeutische Intervention bieten.
Als relevante hämorheologische Parameter wurden die Größen gewählt, welche die Vollblutviskosität am stärksten beeinflussen (8, 9, 10, 11, 13, 15, 22, 29, 41, 42):