

Biorheologie

Probleme und Ergebnisse in der Medizin*

J. Schurz

Institut für Physikalische Chemie der Universität, A-8010 Graz

After a short explanation of the topic and a methodological introduction, several recent biorheological findings are presented and discussed. Intrinsic viscosity measurements with lipoproteins show, that a certain type associates strongly in presence of Ca ions thus representing a risk faktor for infarction. A rheological theory of rheumatic deterioration of knee joint synovial fluid is presented and suggested as a diagnostic aid. Finally, recent results in blood rheology are reported and their bearing on circulation problems and arterial obstructive conditions discussed.

Unter Biorheologie versteht man die Anwendung rheologischer Methoden und Betrachtungen auf Stoffe von biologischem Interesse; ihr Einsatzgebiet erstreckt sich daher von der Biochemie bis zur Medizin. Für ihre Fragestellungen ist vor allem die Struktur-Rheologie [1] von Interesse, da sie Informationen über die Struktur der untersuchten Objekte liefert (bei Lösungen z.B. über die gelösten Moleküle). Bei schlecht definierten Stoffmischungen oder Vielkomponentensystemen wird es oft bei einer phänomenologischen Beschreibung [2] bleiben, die aber manchmal als diagnostische Hilfe dienen kann. Von entscheidender Bedeutung ist die rheologische Meßtechnik (Rheometrie) [3], für die oft nur extrem geringe Substanzmengen zur Verfügung stehen. Wesentliche Fortschritte lieferten Mikromethoden (z.B. Mikro-Kugelfallviskosimeter) [4], für die ein Tropfen Meßflüssigkeit genügt. Bei den Lösungen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, zwei Typen zu unterscheiden [5]:
Die Partikel-Lösung, bei der die gelösten Teilchen als isolierte Partikel betrachtet werden können. Sie ist die Domäne der Grenzviskositätszahl (GVZ), auch Staudinger-Index genannt.

* Herrn Prof. Dr. Erwin Schauenstein anlässlich seines 65. Geburtstag mit den herzlichsten Wünschen gewidmet.

Die Netzwerk-Lösung hat eine so hohe Konzentration an gelöstem Stoff, daß die einzelnen Teilchen nicht mehr isoliert sind, sondern ein Netzwerk bilden, wobei die Vernetzungen dynamisch aufzufassen sind und von rein geometrischen Verschlingungen (Verhängungen) bis zu van der Waals'schen Bindungen reichen können.

Beide Lösungstypen unterscheiden sich deutlich durch ihr rheologisches Verhalten, und auch der Übergang von einem Lösungstyp zum anderen kann gut festgestellt werden, da jeweils verschiedene „scaling laws“ [6] gelten: Bei der Partikel-Lösung ist die Viskosität proportional M^1 , bei der Netzwerk-Lösung dagegen $M^{3,4}$ (M = Molekulargewicht). Neuerdings wird für die Erklärung des rheologischen Verhaltens von Lösungen vom Netzwerk-Typ auch das „Reptations-Modell“ [7] vorgeschlagen. Ihm liegt der Gedanke zugrunde, daß sich beim Fließen das einzelne Molekül durch ein Gewirr umgebender Molekülsegmente winden muß wie eine Schlange durch ein Dschungeldickicht (daher Reptation). In dieser Übersicht soll nur über Untersuchungen an Lösungen berichtet werden. Die Festkörper-Rheologie [8], die sich mit dem Deformationsverhalten von Stoffen wie Sehnen, Muskeln, Bändern, Knochen befaßt, bleibt außerhalb der Betrachtungen.

Apparatives

Für die Untersuchung von verdünnten Lösungen bedient man sich der Ausfluß-Viskosimeter (z.B. Ubbelohde-Viskosimeter); die Modifikation der Mehrkugel-Viskosimeter [9] erlaubt auch die Bestimmung der Scher-Abhängigkeit. Für Messungen an kleinsten Substanzmengen können die Mikro-Kugelfallviskosimeter (MKV) eingesetzt werden [4], sie erlauben ebenfalls die Ermittlung der Scher-Abhängigkeit. Konzentriertere Lösungen untersucht man in Rotationsviskosimetern, für extrem geringe Werte der Deformationsgeschwindigkeit setzt man „Low-Shear-Viskosimeter“ ein. Kapillarviskosimeter mit äußerem Druck realisieren besonders hohe Werte der Deformationsgeschwindigkeit (im Typ HVA [10] bis 10^6 s^{-1}). Normalspannung

bzw. die Lösungselastizität erhält man in Rheogoniometern (z.B. Weissenberg-Instrument) oder mechanischen Spektrometern (Rheometrics). Nichtstationäre Vorgänge (Anlauf- und Abkling-Messungen) können in Rotationsviskosimetern (Weissenberg, Rheometrics) oder noch besser in Elastoviskosimetern mit sehr harter Federkonstante [11] untersucht werden. In den Rheogoniometern können auch Schwingungsmessungen durchgeführt werden. Pulsierende Schwingungen in einer Kapillare erzeugt das Instrument von Chmiel und Thurston [12] (Meßtechnik in [13]).

Ein weiteres relativ neues Gebiet ist die Verwendung von Rechnern bei der Datenverarbeitung von rheologischen Messungen, insbes. in Verbindung mit automatisierten, schreibenden Geräten. Es handelt sich darum, aus den Meßwerten die rheologisch relevanten Größen Schubspannung bzw. Normalspannung und Deformationsgeschwindigkeit auszurechnen, die Kurven zu glätten, Korrekturen anzubringen (z.B. Weissenberg-Korrektur) und gegebenenfalls bestimmte Fixpunkte aus den Fließkurven zu ermitteln (z.B. Wendepunkt) [14].

In dieser Arbeit verwenden wir folgende Meßgrößen:

Für die Partikel-Lösung ermitteln wir die Viskosität η [Pa s] als Funktion der Konzentration c [g/ml] und des Geschwindigkeitsgefälles D [s^{-1}]. Aus der Viskosität der Lösung η und der des Lösungsmittels η_s ermitteln wir die Grenzviskositätszahl und ihre Abhängigkeit von D :

$$\eta_{red} = \frac{\eta - \eta_s}{\eta_s \cdot c}; \quad [\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \eta_{red}; \quad [\eta]_0 = [\eta]_{D=0}.$$

Bei der Netzwerk-Lösung ermitteln wir die Viskositätskurven, d.h. den Verlauf der scheinbaren Viskosität $\eta' = \tau/D$ (τ = Schubspannung in Pa) von der konstanten Anfangsviskosität η_0 bis zum Endwert η_∞ . Meist sinkt η' s-förmig von η_0 auf η_∞ , wir sprechen dann von Strukturviskosität oder Entzähung (Fig. 1). Weiter kann man bei Netzwerklösungen im strukturviskosen Bereich einen Schermodul G [Pa] sowie Normalspannungen messen (meist als „erste“ Normalspannungsdifferenz $\tau_{11} - \tau_{22}$ in Pa angegeben). Damit kann auch eine Normalviskosität $\eta_n = (\tau_{11} - \tau_{22})/D^2$ angegeben werden. Aus Schermodul und Viskosität kann man eine Relaxationszeit $\theta = \eta'/G$ (mit $G = \tau^2/(\tau_{11} - \tau_{22})$) errechnen, die jedoch einen Mittelwert darstellt, da eigentlich ein Relaxationszeitspektrum vorliegt. Bei der Schwingungsrheometrie erhält man eine komplexe Viskosität η^* als Funktion der Kreisfrequenz ω , die man in einen viskosen Anteil η' und einen elastischen η'' ($=G/\omega$) aufteilen kann. Genaueres über diese und weitere rheologische Größen findet man in den Lehrbüchern der Rheometrie bzw. Rheologie [15].

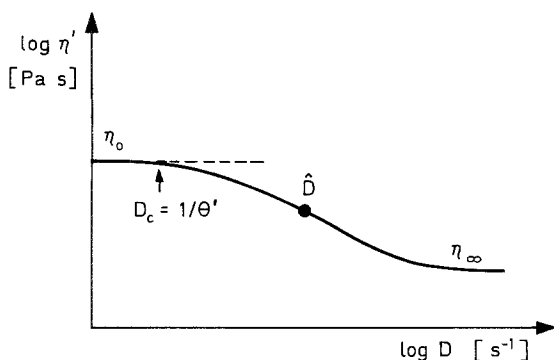


Fig. 1. Schematische Viskositätskurve einer strukturviskosen Lösung

Einige neuere Ergebnisse

Partikel-Lösungen

Bei den Partikel-Lösungen unterscheidet man mehrere Untergruppen: isotrope kompakte Teilchen, anisotrope kompakte Teilchen und Knäuel-Moleküle. Die Grenzviskositätszahl hängt mit dem Molekulargewicht empirisch zusammen nach $[\eta] = K \cdot M^a$ für ein bestimmtes Lösungsmittel und eine bestimmte Temperatur. Der Exponent a ist charakteristisch für den Teilchentyp; für kompakte Kugeln ist er 0, für starre gestreckte Stäbchen 2, für stark verknäulte Fadenmoleküle sowie im pseudo-idealen Thetazustand 0,5 und für locker verknäulte (frei durchspülte) Fadenmoleküle 1. Dieser Zusammenhang wird vielfach zur Ermittlung des Molekulargewichtes (nach vorangegangener Eichung) herangezogen [16].

Plasma-Lipoproteine

Die im Blut dem Fett-Transport dienenden Lipoproteine sind kompakte Kugeln (innen Lipide, außen Proteine) mit einem Durchmesser von etwa 230 Å. Man teilt sie nach ihrer Dichte ein in: Chylomikronen, VLD (very low density)-, LD (low density)- und HD (high density)-Lipoproteine. Wir haben mit dem Institut für medizinische Biochemie der Universität Graz an einer Reihe von Lipoproteinen (Lp) rheologische Untersuchungen durchgeführt. Da meist nur sehr geringe Probenmengen zur Verfügung standen, wurden die Messungen im Mikro-Kugelfallviskosimeter (vergoldete Kugeln) durchgeführt; in einigen Fällen auch in einem Mikro-Ubbelohde-Viskosimeter.

Aus der Gruppe LDL haben wir eine bestimmte, mit LpB bezeichnete Probe aus menschlichem Serum (H) und aus Schweineserum (S) untersucht [17]. Für beide Proben fanden wir keine Strukturviskosität bis mindestens $D = 1700 s^{-1}$. Wir ermittelten die GVZ und aus Dichtemessungen das scheinbare spezifische Volumen ϕ_2 .

Die Resultate sind:

$$\begin{array}{ll} \text{LpB-H: } [\eta] = 3,5 \text{ ml/g} & \text{LpB-S: } [\eta] = 4,5 \text{ ml/g} \\ \phi_2 = 0,95 & \phi_2 = 0,95 \end{array}$$

Daneben untersuchten wir ein im Serum von Patienten mit obstruktiven Lebererkrankungen vorkommendes Lipoprotein LP-X, das deutlich abweichende Werte zeigte:

$$\text{LP-X: } [\eta] = 8,5 \text{ ml/g}; \quad \phi_2 = 0,974,$$

allerdings auch keine Strukturviskosität aufwies. Aus der GVZ selbst können wir die Dichte bzw. das spezifische Volumen der viskosimetrisch äqui-

valenten Kugel errechnen nach:

$$d_{\text{ä}} = \frac{2,5}{[\eta]} \quad \text{mit } v_{\text{ä}} = 1/d_{\text{ä}},$$

wobei für die Volumen-GVZ der Einsteinsche Wert für Kugeln, nämlich 2,5, eingesetzt wird.

In die äquivalenten spezifischen Volumina gehen sowohl die Teilchendichte (einschließlich Quellung, Hydratation, immobilisiertem Lösungsmittel) als auch die Teilchen-Anisotropie ein. Das wesentlich erhöhte Äquivalentvolumen von LP-X von 3,4 im Vergleich zu 1,6 ml/g bei LpB-H kann daher sowohl auf eine aufgelockerte „aufgeblasene“ Struktur als auch auf eine erhöhte Teilchen-Anisotropie zurückgehen. Leider ist es nicht möglich, aus rheologischen Daten allein die Hydratation exakt zu berechnen. Wir können höchstens einen Maximalwert von 0,45 g H₂O/g Lipoprotein abschätzen.

Über das Kugelmodell ist auch eine Überprüfung der Strukturmodelle möglich, wenn das Molekulargewicht bekannt ist. Eine Röntgenkleinwinkel-Untersuchung ergab für LpB-H den Wert $M = 2,4 \cdot 10^6$. Aus dem Volumen der dem Teilchen viskosimetrisch äquivalenten Kugel errechnen wir deren Radius

$$r_{\text{ä}} = \sqrt[3]{\frac{3 v_{\text{ä}} M}{4 \pi N_L}}$$

und erhalten mit den obigen Werten $r = 115 \text{ \AA}$, was mit anderen Messungen sehr gut übereinstimmt.

Weitere Studien wurden an Lipoprotein Lp(a) [18] unternommen. Diese Substanz ist im Serum von etwa 90% aller Menschen in verschiedener Menge vorhanden; die Menge ist offenbar erblich bestimmt. Lp(a) gilt als Risikofaktor für *Infarkt-Erkrankungen*. Wir fanden, daß Lp(a) in NaCl sehr instabil ist; einigermaßen stabile Lösungen erhielten wir nur in 4 m NaBr. Es ergab sich ein $[\eta]$ von 20 ml/g, aber keine Strukturviskosität. Offensichtlich liegt das Teilchen in diesem Lösungsmittel als etwas vergrößerte Kugel vor. Wesentliche Unterschiede zu normalem Lipoprotein fanden wir jedoch im Verhalten gegen Ionen. Hier konnte wegen der Instabilität der Lösungen nicht die GVZ erhalten werden, sondern nur ein Wert der reduzierten Viskosität η_r . Während eine Vergleichsprobe von LpB keine Änderung der Viskosität bei Zusatz von NaCl, MgCl₂, CaCl₂ und MnCl₂ zeigte, war dies bei Lp(a) anders. NaCl, NaBr und MgCl₂ zeigten ebenfalls keinen Einfluß, aber ein Zusatz von CaCl₂ und MnCl₂ erhöhte die Viskosität bedeutend und bewirkte nach kurzer Zeit eine Ausfällung, die durch Scherkräfte und erhöhte Temperatur noch beschleunigt wurde. Diese Zusätze konnten viskosimetrisch nur bis etwa 0,1 m

verfolgt werden, darüber trat Ausfällung auf. Die Lösung mit CaCl₂ zeigte überdies starke Strukturviskosität. Wir können daraus schließen, daß Lp(a) in Gegenwart von Ca²⁺ und Mn²⁺ eine starke Neigung zur Aggregation besitzt, die mit der Zeit zunimmt und schließlich zur Ausfällung führt. Diese Studien stützen die Beobachtung, daß Lp(a) ein erblicher Risikofaktor für Herzerkrankungen ist, und stellen zugleich einen Vorschlag für den Mechanismus dieses Geschehens dar.

In einer weiteren Untersuchung wurde die *Komplexbildung zwischen Human-LDL und Heparin (HEP) sowie Chondroitinsulfat (CS) in Abwesenheit von divalenten Kationen* studiert [19]. Die genannten Stoffe gehören zu den Glykosaminoglykanen, die in der subendothelialen Matrix der Blutgefäße vorkommen und als anti-atherosklerotische Mittel diskutiert werden. Bei einem bestimmten Gewichtsverhältnis zwischen LDL und HEP fanden wir eine deutliches Viskositätsmaximum, in dem offenbar 2–3 LDL-Teilchen von 1–2 HEP-Ketten zusammengehalten werden. VLDL und HDL gaben keine rheologisch aktiven Komplexe mit HEP. Auch zwischen LDL und CS wurde eine Wechselwirkung gefunden, doch ist der Mechanismus der Komplexbildung hier verschieden (keine Viskositätsmaxima).

Die α -Helix

Das Modell der anisotropen starren Teilchen wurde oft auf Helix-Strukturen angewandt, wie sie bei Nukleinsäuren und Polypeptiden in geeigneten Lösungsmitteln auftreten. Hier sind besonders auch die Studien über die Helix/Knäuel-Umwandlung bemerkenswert, die rheologisch sehr gut zu verfolgen ist [20]. Da für die Abhängigkeit der GVZ vom Geschwindigkeitsgefälle D für starre Rotationsellipsoide und für starre Zylinder theoretische Rechnungen vorliegen, ist hier durch Kurvenvergleich eine sehr weitgehende Auswertung möglich. Man benötigt zwei Meßgrößen: die GVZ (für $D=0$) $[\eta]_0$ und ihre Scherabhängigkeit. Freilich liegen die theoretischen Rechnungen für die Volumen-GVZ $[\eta]_{\phi}$ vor, die erst aus der Massen-GVZ (wie man sie aus den Messungen erhält) berechnet werden muß:

$$[\eta] = [\eta]_{\phi} v_{\text{ä}}$$

Da das viskosimetrisch wirksame spezifische Volumen $v_{\text{ä}}$ der äquivalenten Ellipsoide in der Regel nicht bekannt ist, setzt man:

$$\frac{[\eta]}{[\eta]_0} \simeq \frac{[\eta]_{\phi}}{[\eta]_{\phi,0}} = f(D) = f'(\alpha).$$

$$\alpha = D/D_1; \quad D_1: \text{Rotationsdiffusionskonstante}$$

Zeichnet man in die theoretische Kurvenschar die Meßpunkte ein, so erhält man daraus durch Auswahl der passenden Kurve das Achsenverhältnis p und aus der für die Anpassung von α and D notwendigen Abszissenverschiebung D_r . Wir haben eine solche Studie an Polybenzyl-L-glutamat in m-Kresol bei 40 °C durchgeführt [21]. Der Kurvenvergleich liefert $p = 20$ und $D_r = 200$. Aus p können wir $[\eta]_{\varphi,0}$ zu 38,5 errechnen und erhalten schließlich für prolate Teilchen aus D_r und p mit Hilfe der Formel von Perrin die Halbachsen a und b :

$$a = 1110 \text{ \AA}; \quad b = 55,5 \text{ \AA}.$$

Die lange Halbachse erscheint vernünftig, die kurze dagegen viel zu groß, da man weiß, daß die α -Helix einen Durchmesser von etwa 15 Å hat. Wir haben daher angenommen, daß in der Lösung die α -Helix in einer leicht verbogenen Form vorliegt und die obigen Daten für den umhüllenden Zylinder gelten. Daraus können wir auf die Helix selbst rückschließen. Die tatsächliche Helixlänge ergibt sich zu $L = 2250 \text{ \AA}$, woraus sich ein Molekulargewicht von $M = 3,28 \cdot 10^5$ errechnet (aus der GVZ in Dichloressigsäure, wo das Molekül als Knäuel vorliegt, erhalten wir $M = 3,22 \cdot 10^5$).

In einer weiteren Untersuchung wurden GVZ-Messungen in Verbindung mit Röntgenkleinwinkel-Studien benutzt, um die Längenänderung von Kalbs-Thymus-DNA bei der Beladung mit Hg^{2+} -Ionen zu messen [22]. Dabei werden Querschnitt und Länge reduziert, es kommt also zu einer Art Schrumpfung mit einer Längenabnahme von 1–2 Å pro gebundenem Molekül.

Netzwerk-Lösungen

Synovialflüssigkeit

Die Synovialflüssigkeit stellt die Schmierung unserer Gelenke sicher. Sie liefert zusammen mit dem Knorpel eine Verbindung mit dem extrem niedrigen Reibungskoeffizienten von 0,005 bis 0,025. Sie wird von der Synovialmembran gebildet und besteht wahrscheinlich aus einer wäßrigen, ionenhaltigen Lösung eines Komplexes, der als Rückgrat eine sehr hochmolekulare Hyaluronsäure enthält, an die zunächst Seitenzweige von Protein angekoppelt sind, die ihrerseits wiederum Seitenzweige von sulfatisierten Glykosaminglykanen tragen. So entsteht eine kammartige Struktur, die eine fast gelartige Netzwerk-Lösung bildet und stark strukturviskos und elastisch ist. Bei rheumatischen Gelenkserkrankungen verliert die Synovia ihre Schmierfähigkeit, was zu ernstesten Beschwerden

oder sogar Bewegungsunfähigkeit führen kann. Die Synovia ist bei Bewegungen einem Geschwindigkeitsgefälle bis zu 10^4 s^{-1} ausgesetzt und muß dabei als Schockabsorber beträchtliche Energien aufnehmen. Ihr rheologisches Verhalten ist daher von höchstem Interesse für das Verständnis der rheumatischen Gelenkserkrankungen.

Unsere Untersuchungen wurden an gesunden und krankhaften Synovialflüssigkeiten von Kniegelenken bei 25 °C durchgeführt [23]. Für die Untersuchung der gesunden Synovia konnten post-mortem-Messungen herangezogen werden, nachdem sichergestellt worden war, daß innerhalb 12 h keine wesentlichen Veränderungen der rheologischen Eigenschaften stattfanden. Zum Vergleich wurde auch Rinder-Synovia untersucht. Die Charakterisierung erfolgte phänomenologisch mittels η_0 , η_∞ und dem Bereich der Strukturviskosität. Aus den Viskositätskurven konnte überdies eine charakteristische Zeit θ' ermittelt werden, die der Kehrwert des kritischen Geschwindigkeitsgefälles D_c ist, bei dem erstmalig Strukturviskosität auftritt. Es ergab sich, daß die gesunde Synovia ein η_0 von 2–6 Pas aufweist und ein Verhältnis η_0/η_∞ von etwa 100. Sie zeigt ausgeprägte Strukturviskosität; in diesem Bereich kann man auch Normalspannungen messen, die einen Schermodul liefern, der im D -Bereich von $1-10^3 \text{ s}^{-1}$ ein flaches Plateau bildet und den Wert 1–4 Pas aufweist; bei höheren D -Werten steigt er an. Die kritische Zeit θ' liegt bei 80–125 s, aus Viskosität und Elastizität errechnet man eine maximale Relaxationszeit von 10–20 s. Untersuchungen an aus gesunder Synovia gewonnener Hyaluronsäure liefern ein Molekulargewicht von etwa 10^7 .

Mit diesen Daten kann die *Biomechanik des Kniegelenks* gut beschrieben werden. Die große Relaxationszeit in Ruhe bewirkt langsamen Spannungsabbau, so daß das Krafttragevermögen lange erhalten bleibt und der Schmierfilm zwischen den Knorpeln nicht ausgepreßt wird. Bei Bewegung (steigendes D) sinkt die Viskosität, während die Elastizität zunächst gleich bleibt. Dadurch wird die Relaxationszeit kürzer, was eine Anpassung an die Bewegungszyklen bedeutet. Wird D sehr hoch (extreme Belastung), so steigt auch G . Dadurch bleibt die Relaxationszeit gleich, und es kommt bei extrem kurzen Belastungszyklen zu einer sehr guten Dämpfung, da viel Energie elastisch gespeichert werden kann.

Bei krankhaften Synovialflüssigkeiten fanden wir sehr deutliche Unterschiede im rheologischen Verhalten. Offenbar spiegelt das Maß der rheologischen Deterioration die Schwere der Gelenkserkrankung wider (Tabelle 1).

Tabelle 1. Rheologische Eigenschaften von gesunden und krankhaften Synovialflüssigkeiten

	η_0 [Pas]	θ' [s]
Gesund	2–4	40–100
Degenerativ	0,1–1	8–20
Entzündlich	0,004–0,07	0,02–1

Weiter wurde an krankhaften Synovia gefunden, daß das Verhältnis η_0/η_∞ bis auf 1 sinken kann, daß der Schermodul G stark erniedrigt ist und kein Plateau mehr zeigt, vielmehr stets mit D steigt, und daß das Molekulargewicht der Hyaluronsäure in der Synovia auf ein Zehntel ($\approx 10^6$) reduziert wurde. All dies spricht dafür, daß die *rheumatischen Gelenkserkrankungen* in einem zunehmenden Abbau des gelösten Komplexes bestehen, in einer Molekülverkürzung des Rückgratmoleküls Hyaluronsäure, aber auch in einer Konformationsänderung (stark erhöhte Verknäuelung der Fadenmoleküle). Dadurch sinken Viskosität, Strukturviskosität und Elastizität, und die Synovia kann ihre Schmierwirkung nicht mehr erfüllen. Zwei Wege der Abhilfe erscheinen möglich. Einerseits der Zusatz bestimmter Stoffe, die den Komplex wenigstens teilweise wieder restaurieren. In diesem Sinne haben wir erkrankter Synovia sulfatiertes Glykosaminglykan zugesetzt und damit tatsächlich eine Annäherung der Viskositätskurve an die gesunder Synovia erzielt [24]. Andererseits könnte man auch an synthetischen Synovia-Ersatz denken. Lösungen von sehr hochpolymeren Molekülen von Polyacrylamid, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol und Hyaluronsäure zeigen Fließkurven, die jenen der gesunden Synovia sehr ähnlich sind.

Chmiel [25] und seine Gruppe fanden, daß die elastische Komponente der komplexen Viskosität empfindlicher auf Erkrankungen anspricht. Bei gesunder und leicht erkrankter Synovia ist die elastische Komponente größer als die viskose, bei schweren rheumatischen Erkrankungen kehrt sich das um. Neben Synovia wurden auch Lösungen von Hyaluronsäure studiert sowie eine Reihe von Polymeren, die als Synovia-Ersatz in Frage kommen. Der ideale Synovia-Ersatz wurde noch nicht gefunden.

Auch die Gruppe um Zeidler [26] hat sich mit der Rheologie rheumatisch geschädigter Synovia beschäftigt. Auch sie finden mit zunehmender Schädigung starke Abnahme von Viskosität, Strukturviskosität und Elastizität, die struktur-rheologisch als Abnahme der Zahl der Verhängungen in der Netzwerk-Lösung interpretiert wird.

GVZ-Untersuchungen geben Hinweise auf die Verkleinerung des Molekulargewichtes der Hyaluronsäure. Greiling [27] legt Studien über die Viskoelastizität vor, Michels [28] über GVZ und Molekulargewicht von Synovia-Hyaluronsäure, er findet ebenfalls eine Abnahme bei Erkrankung.

Blutrheologie

Blut ist eine Suspension von Erythrozyten und anderen Partikeln im Serum. Es zeigt bei hohem D sehr geringe Viskosität, wodurch die Mikrozirkulation sichergestellt ist. Bei sehr niedrigem D steigt die Viskosität beträchtlich. Dies kommt durch die Rollen-Aggregation der Erythrozyten zustande, die bis zu einer Netzwerk-Struktur führen kann. Die rheologischen Eigenschaften des Blutes sind von größter Bedeutung für Beurteilung und Therapie von arteriellen Verschlußkrankheiten.

Die Gruppe um Schmid-Schönbein [29] hat sich intensiv mit der Zurückführung von Mikrozirkulationsstörungen auf rheologische Risikofaktoren befaßt. Als solche werden genannt: erhöhter Hematokrit (Volumen-Anteil der Erythrozyten); geänderte Fibrinogen-Konzentration, erhöhte Plasma-Viskosität, starke Erythrozyten-Aggregation sowie Versteifung von Erythrozyten. Von besonderer Bedeutung ist die normalerweise flüssigkeitsartige Verformbarkeit der Erythrozyten, die „Erythrozyten-Fluidität“, die bei manchen Erkrankungen verloren geht und dann die Mikrozirkulation stört. Carr [30] hat in Modellversuchen gezeigt, daß Versteifung der Erythrozyten zu einer Erhöhung von η_0 führt, η_∞ steigt aber noch mehr, so daß die Viskositätskurven ganz flach sind.

Die Gruppe um Lechner [31] beschäftigt sich mit der Hemorheologie bei *Cerebral-Infarkten*. An Schlaganfall-Patienten wurde eine deutlich erhöhte Vollblutviskosität gefunden, die bei kleinem D (etwa 10 s^{-1}) am stärksten ist und die offenbar die Mikrozirkulation in kleinen (oder in arteriosklerotisch verengten) Gefäßen beeinträchtigt. Auf den engen Zusammenhang zwischen Hemodynamik und Hemorheologie wird hingewiesen und die hemorheologischen Risikofaktoren herausgestellt, wobei neben den bereits genannten besonders auf die plasmatische Hyperkoagulabilität und damit die Bedeutung des Serumfibrinogens hingewiesen wird sowie auf die Thrombozyten-Aggregation und die Erythrozyten-Verformbarkeit. Chmiel und Mitarbeiter [32] haben Untersuchungen im Oszillations-Kapillarviskosimeter durchgeführt, das infolge seiner pulsierenden Strömung dem wirklichen Blutfließen entspricht. Eine Reihe klinischer Studien zeigte, daß aus der Viskoelastizität des Blutes

Rückschlüsse auf die Aggregationsneigung und auf die reduzierte Verformbarkeit (Rigidität) der Erythrozyten möglich sind. Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Fließverhalten (einschließlich Thixotropie) von Blut und Erythrozyten-Suspensionen [33] sowie deren Deformierbarkeit [34]. Peter [35] hat ein neues Gerät zur Messung der Blutviskosität entwickelt (Monographien zur Blutrheologie [36]). Auch über die Rheologie von Blutgefäßen liegen zahlreiche Arbeiten vor [37], doch fällt dies bereits in den Bereich der Festkörper-Rheologie. Konzentrierte Proteinlösungen wurden studiert und als Netzwerk-Lösung interpretiert [38].

1. Schurz, J.: Struktur-Rheologie. Stuttgart: Kohlhammer 1974; Schurz, J.: Physikalische Chemie der Hochpolymeren. Heidelberg: Springer 1974
2. Middleman, St.: The Flow of High Polymers. New York: Interscience 1968; Böhme, G.: Strömungsmechanik nicht-newtonscher Fluide. Stuttgart: Teubner 1982; Bird, R.B., et al.: Dynamics of Polymeric Liquids, Vol. I, II. New York: Wiley 1977; Ferry, J.D.: Viscoelastic Properties of Polymers. New York: Wiley 1970
3. Schurz, J.: Viskositätsmessungen an Hochpolymeren. Stuttgart: Kohlhammer 1972; Van Wazer, J.R., et al.: Viscosity and Flow Measurement. New York: Interscience 1963; Walters, K.: Rheometry. London: Chapman and Hall 1975; Walters, K. (ed.): Rheometry: Industrial Applications. New York: Wiley 1980
4. Gruber, E., Sezen, C., Schurz, J.: Angew. Makromol. Chem. 28, 57 (1973); Gruber, E., Lederer, K., Schurz, J., in: Biopolymere und Biomechanik von Bindegewebsystemen, S. 487. Heidelberg: Springer 1974
5. Schurz, J.: Koll. Z. Z. Polym. 227, 72 (1968); Gruber, E., Schurz, J.: Mh. Chem. 105, 775 (1974); Schurz, J.: Rheol. Acta 14, 293 (1975); Schurz, J.: Proc. 7th Ing. Congr. Rheol. 1976, S. 123
6. Bueche, F.: Physical Properties of Polymers. New York: Interscience 1962; deGennes, P.G.: Scaling Concepts in Polymer Physics. Ithaca: Cornell 1979
7. Doi, M., Edwards, S.F.: Faraday Trans. II 74, 1789, 1802, 1818 (1978); 75, 38 (1979); Doi, J.: J. Polym. Sci. Phys. Ed. 18, 1005 (1980)
8. Aklonis, J.J., et al.: Introduction to Polymer Viscoelasticity. New York: Wiley 1972; Arnold, G., et al.: Gegenbaurs morph. Jahrb. Leipzig 123, 857 (1977); Anat. Anz. 142, 180 (1977); 151, 1 (1982); Wiener Klin. Wschr. 90, 97 (1978); Verhandl. Anat. Ges. 73, 169 (1979); 75, 141 (1981); Z. Orthopäd. 116, 428 (1978); Shirasaki, Y., Tateishi, T., Fukubayashi, F.: Nippon Reoroji Gakkaishi 9, 83 (1981)
9. Schurz, J.: Rheol. Acta 3, 43 (1963); Gruber, E., Schurz, J.: ibid. 11, 36 (1972)
10. Lederer, K., Schurz, J.: ibid. 14, 252 (1975); Ribitsch, V., Jorde, Ch., Schurz, J.: GIT Fachz. Lab. 26, 1112 (1982)
11. Lederer, K., Schurz, J.: Koll. Z. Z. Polym. 223, 878 (1969); Lederer, K., Schurz, J., Königshofer, F.: Rheol. Acta 8, 456 (1969)
12. Thursten, G.B.: Biophys. J. 12, 1205 (1975); Chmiel, H., Thursten, G.B., Effert, S.: Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 42, 376 (1976)
13. Schurz, J.: Viskositätsmessungen an Hochpolymeren. Stuttgart: Kohlhammer 1972; Walters, K.: Rheometry. London: Chapman and Hall 1975; Meskat, W., in: Messen und Regeln in der Chemischen Technik. Heidelberg: Springer 1964
14. Ribitsch, V., Zipper, P., Schurz, J.: Rheol. Acta 16, 643 (1970)
15. Eirich, F. (ed.): Rheology, Vol. I–IV. New York: Academic Press 1967; Scott Blair, G.W.: Elementary Rheology. London: Academic Press 1969; Coleman, B.D., Markovitz, H., Noll, W.: Viscosimetric Flows on Non-Newtonian Fluids. Heidelberg: Springer 1966; Vennard, J.K., Street, R.L.: Elementary Fluid Mechanics. New York: Wiley 1975; Vinogradov, G.V., Malkin, A.Ya.: Rheology of Polymers. Moscow: Mir 1980
16. Tanford, Ch.: Physical Chemistry of Macromolecules. New York: Wiley 1961; Walten, A.G., Blackwell, J.: Biopolymers. New York: Academic Press 1973; Edsall, J.T., in: The Proteins (eds. H. Neurath, K. Bailey). New York: Academic Press 1953; Holde, K.E. van: Physical Biochemistry. New York: Prentice-Hall 1971
17. Schurz, J., et al.: Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 358, 513 (1977)
18. Schurz, J., et al.: Coll. Polym. Sci. 257, 1068 (1979)
19. Mitterer, A., et al.: Int. J. Biol. Macromol. 4, 227 (1982)
20. Bloomfield, V.A.: Macromol. Rev. 3, 255 (1968); Science 161, 1212 (1968); Patel, D.J., Pardi, A., Itakura, K.: ibid. 216, 581 (1982); Gruber, E., Gruber, R., Schurz, J.: Mh. Chem. 108, 1114 (1978)
21. Schurz, J., Gruber, E., Belegriatis, M.: ibid. 112, 1055 (1981)
22. Zipper, P., et al.: Z. Naturforsch. 37c, 824 (1982)
23. Schurz, J., Ribitsch, V., Rainer, F.: Rheol. Acta 18, 139 (1979); Rainer, F., et al.: Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 6, 413 (1980); Ribitsch, G., Schurz, J., Ribitsch, V.: Coll. Polym. Sci. 258, 1322 (1980); Ribitsch, V., et al.: Z. Rheumatol. 40, 199 (1981); Ribitsch, V., Rainer, F., Schurz, J.: Rheol. Acta 21, 81 (1982); Rainer, F., Ribitsch, V., Ulreich, A.: Acta med. Austr. 1980, 92
24. Rainer, F., Ribitsch, V.: Z. Rheumatol. (im Druck)
25. Anadere, I., Chmiel, H., Laschner, W.: Biorheology 16, 179 (1979); Rheology, Vol. III, p. 741 (ed. G. Astarita), 1980; Anadere, I., et al.: Rheol. Acta 21, 347 (1982); Chmiel, H., Walitza, E.: On the Rheology of Blood and Synovial Fluids. Chichester: Wiley 1980
26. Altmann, S., Zeidler, H., Hartmann, F.: Rheol. Acta 16, 378 (1977); Zeidler, H., et al.: ibid. 18, 151 (1979); Altmann, S., et al.: ibid. 19, 642 (1980); Altmann, S., Zeidler, H.: ibid. 21, 614 (1982)
27. Thursten, G.B., Greiling, H.: ibid. 17, 433 (1978)
28. Michels, P., Kleesiek, K.: Fresenius Z. Anal. Chem. 311, 382 (1982); Michels, P., Kleesiek, K., Greiling, H.: Rheol. Acta (im Druck)
29. Kline, K.A., Schmid-Schönbein, H.: Biorheology 11, 361 (1974); Schmid-Schönbein, H.: Blood Cells 1, 285 (1975); Schmid-Schönbein, H., Rieger, H., Fischer, T.: Angiology 31, 301 (1980); Schmid-Schönbein, H.: Clin. Hemorheol. 1, 179 (1981); Schmid-Schönbein, H., Rieger, H.: Bibl. haemat. 47, 99 (1981); Schmid-Schönbein, H., et al.: Clin. Hemorheol. 2, 93 (1982); Schmid-Schönbein, H.: Blood Cells 8, 29, 89 (1982); Internist 23, 359 (1982); Schmid-Schönbein, H., Gaentgens, P.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl.) 41, 13 (1981)
30. Carr, R., Cokelet, G.R.: J. Rheol. 25, 67 (1981)
31. Ott, E., Lechner, H., Aranibar, A.: Stroke 5, 330 (1974); Lechner, H., Ott, E., Aranibar, A.: Proc. IV. Congr. Int. Union Angiol. 4, 205 (1974); Lechner, H., Ott, E., Ladurner, G.: Neurol. Psychiatr. Sept. 1977, S. 20; Lechner, H., Ott, E.: Klin. Wschr. 56, 1137 (1978); Ott, E.: Kasernenzt 21, 2949 (1981); Lechner, H., Ott, E., Gallhofer, B.: ibid. 21, 2959 (1981); Lechner, H., Ott, E.: Ric. Clin. Lab. 11

- (Suppl. 1), 248 (1981); *Nervenheilkunde* 1, 2 (1982); *Fortschr. klin. Neurol.*, S. 1. Stuttgart: Thieme 1983
32. Walitza, E., et al.: *Rheol. Acta* 18, 116 (1979); Anadere, I., et al.: *Biorheology* 16, 171 (1979); Rebhorn, H., Anadere, I., Chmiel, H.: *Clin. Hemorheol.* 1, 349 (1981); Chmiel, H., Anadere, I., Heimburg, P.: *Ric. Clin. Lab.* 11 (Suppl. 1), 189 (1981); Anadere, I., Chmiel, H., Heimburg, H.: *Rheol. Acta* 21, 611 (1982)
33. McMillan, D.E., Utterback, N.G., Baldrige, J.B.: *Biorheology* 17, 455 (1980); Venturo, F. de, Busse, R.R., Zegna, A.I.: *ibid.* 18, 269 (1981)
34. Meiselmann, H.J.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl)* 41, 27 (1981); Bagge, U., Bruanemark, P.I.: *ibid.* 41, 59 (1981); Stoltz, J.F., et al.: *ibid.* 41, 67 (1981); Gaentgens, P.: *ibid.* 41, 83 (1981)
35. Peter, S., et al.: *Rheol. Acta* 18, 108 (1979)
36. Charm, St.E., Kurland, G.S.: *Blood Flow and Microcirculation*. New York: Wiley 1974; Chmiel, H., Walitza, E.: *On the Rheology of Blood and Synovial Fluids*. Chichester: Wiley 1980; Dintenfass, L.: *Rheology of Blood in Diagnostic and Preventive Medicine*. London: Butterworth 1976
37. Pascale, K., et al.: *Rheol. Acta* 21, 607 (1982); Arnold, G., Harring, J., Zech, M.: *GIT Fachz. Lab.* 6, 627 (1974); Efferfert, S., Meyer-Erkelenz, J.D.: *Blood Vessels*. Heidelberg: Springer 1976
38. Lefebvre, J.: *Rheol. Acta* 21, 620 (1982)

Eingegangen am 4. März 1983