

**HAEMORHEOLOGIAI FAKTOROK ÉS OXIGÉN
SZABADGYÖKÖS REAKCIÓK SZEREPE
SZEMÉSZETI KÓRKÉPEKBEN**

PH.D. ÉRTEKEZÉS

Dr. VÉKÁSI JUDIT
PTE ÁOK Szemészeti Klinika

Iskola- és programvezető: Prof. Dr. Hideg Kálmán

PÉCS, 2002.

Tartalomjegyzék:

Rövidítések jegyzéke	2
I. Bevezetés	3
II. Célkitűzések	24
III. Módszerek és beteganyag	26
1. Rheologiai modell a szabadgyök generátor PMS membránkárosító hatásának és a kivédés gyógyszeres lehetőségeinek detektálására	26
2. A vörösvértest aggregatio mérési módszerei	29
3. Haemorheologiai paraméterek meghatározása	32
4. Szemészeti vizsgálatok	33
5. Beteganyag	35
6. Statisztikai értékelés	38
IV. Eredmények	39
1. Rheologiai modell a szabadgyök generátor PMS membránkárosító hatásának és a kivédés gyógyszeres lehetőségeinek detektálására	39
2. Különböző elven működő vvt aggregációs módszerek összehasonlítása	42
3. Haemorheologiai faktorok vizsgálata hypertensiv retinopathiás betegekben	46
4. Haemorheologiai faktorok vizsgálata diabeteses retinopathiás betegekben	47
5. Haemorheologiai faktorok vizsgálata glaucoma simplexes betegekben	49
6. Haemorheologiai faktorok vizsgálata haemodilutioval kezelt szemfenéki kórképekben	52
V. Eredmények megbeszélése	55
VI. Következtetések, az eredmények gyakorlati hasznosítása	62
VII. Az értekezés témakörében megjelent közlemények	65
VIII. Köszönetnyilvánítás	68
VIII. Irodalom	69

Gyakrabban használt rövidítések jegyzéke:

Htc: haematocrit

Vvt: vörösvértest

AI: aggregatios index

ROI: reaktív oxigén intermedierek

PBS: phosphate buffered saline

PMS: phenazin-methosulphat

RCTT: vörösvértest filtrációs tranzit idő

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FLAG: fluorescein angiographia

AMD: Age-related macular degeneration

I. Bevezetés

A WHO adatai szerint a világ gazdaságilag fejlett országaiban az utóbbi évtizedekben a különböző vascularis betegségek állnak a mortalitási statisztikák élén, s vezető helyüket várhatóan az új évezred első negyedében is megtartják. Mindezek miatt ezen betegségek primaer és secundaer prevenciója, a kezelés lehetőségei a kutatók és klinikusok érdeklődésének középpontjában állnak. Elgondolkodtató azonban, hogy amíg a morbiditási és mortalitási mutatók ezekben az országokban fokozatosan javulnak, addig hazánkban még az utóbbi évtized folyamán is újabb emelkedés volt tapasztalható, s ennek következtében országunk jelenleg a legrosszabb helyzetű nemzetek sorába tartozik.

A rheologia (áramlástan) a különböző anyagok erőhatásra bekövetkező deformálódásával, áramlási tulajdonságaival foglalkozó tudomány. Ennek egy részét képezik a testfolyadékokkal, s ezen belül speciálisan a vérrel foglalkozó tudományágak, a biorheologia illetve a haemorheologia (174).

Adott hőmérsékleten az áramlást fenntartó nyírófeszültség és a létrehozott sebességgrádiens hányadosaként az illető folyadék belső sűrűlódását jellemző fizikai mennyiséget, a viszkozitást definiálhatjuk. A különböző összetételű folyadékok azonos nyírófeszültségek hatására másképpen reagálnak. A folyadékok egy csoportjánál a nyírófeszültség és a sebességgrádiens kapcsolata lineáris, ami egyben azt is jelenti, hogy bármilyen nagyságú nyírófeszültséget alkalmazunk, mindig ugyanakkora viszkozitást mérünk, s ezeket a folyadékokat (víz, olajok, vérplazma, szérum) newtoninak nevezzük. Jóval komplikáltabb a nem-newtoni folyadékok viselkedése, mert azok viszkozitása nyírófeszültség függő. Döntő többségükre jellemző, hogy az áramlás csak egy bizonyos nyírófeszültség elérésekor indul meg, melyet küszöbfeszültségnek nevezünk. Ennél nagyobb nyírófeszültséget alkalmazva kezdetben kis, majd egyre nagyobb sebességgrádiens alakul ki, azaz a hányadosként definiált

viszkozitás csökken. Az ilyen folyási görbét Casson típusúnak nevezzük, s ilyen tulajdonságúak általában a szuszpenziók, így a teljes vér is (175).

A rheologia alaptörvénye a Poiseuille törvény, mely jó közelítéssel alkalmazható az emberi érrendszerre is (174). Kimondja, hogy valamely érszakaszon mérhető átáramlást (Q) elsősorban az ér sugara (r), a perfúziós nyomás (dp), az érszakasz hossza (l), valamint a vér viszkozitása (η) határozzák meg:

$$Q = dp * \frac{r^4 * \pi}{8 * l * \eta}$$

A vér fontos tulajdonsága, hogy nem-newtoni folyadék lévén "viszkozitása" korrekt módon csak függvény formájában fejezhető ki, egyetlen adattal nem jellemezhető. A klinikai gyakorlatban mindig bizonyos nyírófeszültséghez illetve sebességgrádienshez tartozó viszkozitás értékekről beszélünk, s ezeket hasonlítjuk össze (174, 175).

A teljes vér - mint szuszpenzió - viszkozitását több tényező együttesen befolyásolja, amelynek főbb meghatározói a következők:

- haematocrit (a szuszpendált részecskék mennyisége),
- plazma viszkozitás (a szuszpenziós folyadék tulajdonsága),
- vvt aggregatio (a szuszpendált részecskék mérete),
- véresejt deformabilitás (a szuszpendált részecskék saját belső súrlódása).

Az emberi vér heterogén szuszpenzió, amely különböző méretű és koncentrációjú sejteket tartalmaz. Az érrendszerben történő véráramlás rheologiai jellemzőit ezen sejteknek egymáshoz és az érfalhoz való viszonya határozza meg.

A keringés szabályozásában a haemodinamikai és a haemorheologiai komponensek együttesen, egymással szoros kölcsönhatásban vesznek részt. Az irodalmi adatok (és saját vizsgálataink alapján is) egyértelmű, hogy a haemorheologiai tényezők csak egy faktort jelentenek a vascularis

betegségek kialakulásában, azonban tanulmányozásuk feltétlenül hozzájárulhat a pathomechanizmusok további feltárásához, jobb megértéséhez (4, 6, 7, 10, 14, 23, 28, 31-35, 41, 49, 52, 71, 74, 78, 79, 83, 85, 86, 93, 94, 106-108, 110, 111, 113, 118, 120, 136-138, 142-145, 148, 150, 151, 156, 163, 167, 171, 179, 180, 194).

Haemorheologiai vizsgálatokat a klinikum számos területén végeznek. A szemészetben a vascularis eredetű retinopathiák etiológiájának tisztázásában használják fel elsősorban, miután a kóros haemorheologiai eltérések bizonyítottan szerepet játszhatnak különböző szemészeti betegségek kifejlődésében. A betegségek kialakulásánál azonban a hiperviszkozitás szerepét ennek ellenére gyakran figyelmen kívül hagyják, mert a viszkozitás változások közvetlen hatásának igazolása sokszor nehézségekbe ütközik.

A vascularis betegségek egyrészében a hiperviszkozitás mint secundaer jelenség észlelhető, melyet a véráramlás csökkenése eredményez akár a lokális vascularis elváltozások, akár a keringési elégtelenség kialakulása következtében.

A keringés lassúbbodása a vvt-k aggregatioját okozza, mely mint circulus vitiosus tovább rontja a már meglassult véráramlást. Ilyen esetekben már az enyhén emelkedett viszkozitás is meghatározó szerepet játszhat.

A továbbiakban azokat a vascularis szembetegségeket ismertetem, melyekben a rheologiai eltérések kóroki tényezőként szerepelhetnek.

1. Hypertensiv retinopathia

A felnőttek körében a hypertonia a leggyakrabban előforduló cardiovascularis megbetegedés, amelynek következtében kialakult macro- és microangiopathiáknak súlyos komplikációi lehetnek (3, 30, 32, 66-68, 94, 101, 107, 116, 181, 188). Ezek egyike a hypertensiv retinopathia, mely

súlyos esetekben a látás elvesztését is eredményezheti. A hypertonia súlyosságától függő szemfenéki elváltozások régóta ismertek (66-68, 101).

Mérsékelt emelkedett vérnyomás esetén enyhébb fokú angiopathiát észlelünk (szűkebb artériák, kisebb mértékű kaliberingadozások, jelzett arteriolovenosus kereszteződések). Előrehaladottabb stádiumban ezek az elváltozások erőteljesebbekké válnak, szembetűnő tortuositás is megjelenhet. Ezek mellett különböző alakú vérzések is kialakulhatnak, melyek általában a kapilláris endothelkárosodás következtében jönnek létre. A lángnyelv alakú vérzések az idegrostrétegben helyezkednek el a rostok lefutásának megfelelően a közöttük levő helyet kitöltve. A kerek vérzések a retina mélyebb rétegeiben észlelhetők. Ezeket általában súlyosabb hypertoniában figyelhetjük meg.

A cotton-wool (C-W) gócok egy arteriola elzáródása következtében kialakult fokális ischaemiára utalnak, melyek száma, nagysága, alakja különböző lehet. Hirtelen keletkeznek, és néhány hét alatt el is tűnhetnek. Rendszerint a hátsó póluson a papillához közel találhatók.

A microaneurysmák főleg a C-W-gócok körül helyezkednek el, s kialakulásuk a kapillárisfal körülírt gyengeségeire vezethetők vissza.

Retinális oedemák is létrejöhetnek, melyek alapja az erek folyadékáteresztése. Papillaoedema is jelentkezhethet az occludált arteriolák következtében kialakult ischaemia és a károsodott ereken átszivárgó plazma miatt. A papilla határa először mosódottá válik, majd az oedema fokozódásával a prominencia egyre jobban szembetűnik (66-68).

2. Retinopathia diabetica

A diabeteses anyagcserezavar lényege az insulin absolut vagy relatív hiánya, melynek következtében az energetikai homeostasis szabályozása felborul.

A retinopathia a diabetes mellitus súlyos microangiopathias következménye, mely az alapbetegség kialakulása után 5-15 évvel jelentkezik még a gondosan beállított diabeteses betegek nagy százalékánál is (7, 14, 22, 78, 90, 105, 110, 120, 136, 186, 191).

A diabeteses retinopathia kialakulásának mechanizmusa ezideig pontosan nem ismert. Feltételezik, hogy a metabolikus faktorokon kívül egyéb tényezőknek is szerepük lehet (6, 7, 10, 14, 22, 28, 31, 34, 74, 78, 79, 90, 100, 105, 108, 110, 120, 121, 136, 140, 156, 163, 167, 185, 186, 194).

Az első olyan megfigyelés, mely arra utalt, hogy diabetes mellitusban a vér áramlási tulajdonságai megváltoznak, Ditzel nevéhez fűződik 1955-ben, amikor diabeteses betegek conjunctiva ereiben fokozott vvt aggregatiót figyelt meg (34). Cogan 1961-ben emelkedett plazma viszkozitást, Skovborg 1966-ban emelkedett teljes vér viszkozitást talált (28, 163). A 70-es évek közepén Little vizsgálatai kimutatták, hogy a fokozott vörösvérsejt aggregatioért a plazma proteinek közül elsősorban a fibrinogén tehető felelőssé (105, 106). A nők körében magasabb proliferatív retinopathia kialakulását is a magasabb fibrinogén szinttel hozta összefüggésbe. McMillan az erythrocyták fokozott rigiditását találta diabeteses betegek vizsgálatai során (121).

Diabeteses betegeknél újabb irodalmi adatok is jól igazolják a haemorheologiai eltérések jelenlétét, azonban ezideig sem tisztázott, hogy ezek elsődleges szerepet játszanak-e a microvascularis eltérések kialakulásában, vagy csak tovább komplikálják a már meglévő angiopathiát (31, 74, 79, 90, 100, 105, 110, 136, 156, 185, 186, 191).

A metabolikus abnormalitas kezdetén romlik a lokális véráramlás, reverzibilis vénatágulat alakul ki. A keringés autoregulációjának hatására arteriolaris vasoconstrictio jön létre. Az autoreguláció kimerülése után a microvascularis elváltozások irreverzibilisekké válnak, degeneratív érfali elváltozások jönnek létre. A kapillárisok basalmembránja megvastagszik, feltehetően a szénhidrát anyagcsere zavar következtében. A pericyták száma és az endothelsejtek élettani funkciója csökken. A felgyorsult fibrinogén és

thrombocyta turnover, a fokozott thrombocyta aggregatio elősegíti a microembolusok kialakulását (22, 78, 79, 106, 120, 136, 185, 186).

A keringés lassulása szöveti hypoxiát eredményez, melyek következményes proliferatív diabeteses elváltozások kialakulásához vezetnek (7, 110, 191).

Diabeteses betegek körében klinikánkon végzett korábbi vizsgálatok is alátámasztják a rheologiai tényezők fontosságát. A vizsgálatok során szignifikánsan magasabb teljes vér viszkozitást, fibrinogén és alfa-2 globulin szintet találtunk. Emellett kóros vörösvérsejt deformabilitást és emelkedett plazma viszkozitást észleltünk a betegek nagy százalékánál. Ezek az eltérések a vércukorszinttől függetlenül, a microangiopathia megjelenése előtt, tehát retinopathiában még nem szenvedő betegeknél is észlelhetők voltak (136).

Isogai 1991-ben a vér viszkoelaszticitásának változását vizsgálta microangiopathiában szenvedő és nem szenvedő diabeteseseknél abból a célból, hogy kimutassa, van-e pathogenetikai szerepe a viszkoelaszticitásnak a microangiopathia kialakulásában (79). Ő is leírta, hogy a retinopathia kialakulási gyakorisága növekedést mutat az életkorral, a diabeteses anyagcserezavar fennállásának idejével. Nem mutatott azonban összefüggést a diabetes típusával, kezelésével. Megállapította, hogy összefüggés van a microangiopathia súlyossága és a kóros viszkoelaszticitás között. A viszkoelaszticitás maximumánál a vvt-k nagy aggregátumokat képeznek, ebből arra a következtetésre jutott, hogy a vvt-k felszíni töltése és a plazma protein frakció változása befolyásolja a viszkoelaszticitást. A vvt-k deformabilitásának csökkenését is kimutatta (78, 79).

1996-ban Giansanti tanulmányozta a vvt-k áramlási sebességének változását a vvt-k aggregatiojával és a teljes vér viszkozitással együtt conjunctivalis kapillárisok hálózatában diabeteses betegeknél. Statisztikailag jelentős eltérést talált a cukorbeteg és a kontroll csoport között a vizsgált paraméterek tekintetében. Megfigyelte a vvt-k

aggregatiojának és a teljes vér viszkozitásának növekedését, valamint az arteriola átmérő és az arteriolán átáramló vér áramlási sebességének csökkenését, amit a megnövekedett vvt aggregationnak tulajdonított. A fibrinogén szintet is magasabbnak találta a kontroll csoporthoz viszonyítva. A diabeteses betegeknél a kezdeti véráramlás növekedés az autoregulációnak köszönhető, azonban a későbbiekben az autoreguláció károsodása a hyperglycaemiával együtt a microangiopathiák kialakulását eredményezi. Az érfal károsodásához hozzáadódnak a haemorheológiai paraméterek változásai és együttesen hozzák létre a megnövekedett véráramlási ellenállást (49).

Kimutatott, hogy cukorbetegyeknél a thrombocyta abnormalitások is hozzájárulnak a retinopathia kialakulásához. A thrombocyták fokozottan érzékenyek a thromboxánokkal és más aggregatiót okozó faktorokkal szemben. A fokozott thrombocyta aggregatio elősegíti a kis ereket elzáró microthrombusok létrejöttét (49, 74, 191, 194).

A diabetesben látható retinális elváltozások nem diabetes specifikusak. Hasonlókat láthatunk más, elégtelen perfúziót okozó haematológiai és vascularis megbetegedésekben, mint pl. myeloma multiplex, sarlósejtes anaemia, szemfenéki vénás occlusio, stb.

3. Szemfenéki érocclusiok

Érocclusiokra a vér alkotóelemeinek eltérései, az érfal kóros elváltozásai és a véráramlás lassulása hajlamosítanak (Virchow-trias) (19, 71).

Az életkor előrehaladtával a vascularis betegségek számának növekedésével a vena centralis retinae occlusioja egyre gyakrabban kialakuló kórkép, mely egyike a legdrámaibb szemészeti betegségeknek. A diabeteses retinopathia után a leggyakoribb vascularis elváltozás, mely

jellemzően 60 év felett, férfiaknál és nőknél azonos mértékben jelentkezik (35, 83).

A betegség súlyosságát, megjelenési formáját tekintve lehet törzsocclusio és ágocclusio.

Az elzáródás kialakulásában szisztémás (hypertonia, arteriosclerosis, diabetes mellitus, hyperviszkozitás, polycythaemia, chronicus leukaemia, Waldenström macroglobulinaemia, myeloma multiplex) és lokális tényezők (nyitott zugú glaucoma, periphlebitis, carotis obstructiv betegség) játszanak szerepet. Durván két mechanizmus tehető felelőssé: 1. elzáródás a lamina cribrosa szintjénél, 2. haemodinamikai, haemorheologiai faktorok változása. Ezek a mechanizmusok valószínűleg együtt eredményezik az occlusio kialakulását.

Az ágocclusio során az elzáródás a vénák valamelyik ágában alakul ki, a látáscsökkenés kisebb mértékű, mint törzsocclusioban. Az ágocclusio szinte mindig az arteriovenosus kereszteződéseknél alakul ki. Histologiai tanulmányok mutatják, hogy az artéria és a véna közös adventitiával rendelkezik, és a keresztezések kb. 80%-ában az artéria van felül. A scleroticus artéria összenyomja az alatta lévő vénát, melynek turbulencia, endothelsejt károsodás és thromboticus elzáródás az eredménye. Továbbá a vénafal megbetegedései (pl. phlebitis) is okozhatnak elfolyási akadályt (151).

Mind törzsocclusionál, mind ágocclusionál a visualis prognózis szorosan összefügg a nonperfúziós kapilláris területek, a retinális ischaemia nagyságával. Ezen területek kiterjedése alapján beszélünk az elzáródás ischaemiás és nem ischaemiás formájáról. Kiterjedt retinális ischaemia neovascularisatiót eredményez a papillán, a retinán, az irisen, és a csarnokzugban, melyeknek üvegtesti vérzés, elülső csarnok bevézés (hyphaema) és neovascularis glaucoma lehet a következménye. Súlyos esetekben nem tisztuló üvegtesti vérzés és tractiós ideghártya leválás esetén vitrectomia elvégzésére kerül sor.

Befolyásolja a látásélességet a macula állapota is, hiszen ischaemiás macula, cystoid macula oedema, kemény exsudátumokkal társuló macula oedema, subretinalis fibrosis és epiretinalis membrán is kialakulhat (47, 146).

Az irodalomban sok szerző igazolta az occlusios betegeknél kimutatott kóros haemorheologiai paramétereiket, melyeknek nemcsak a betegség kialakulásában, hanem lefolyásának progressziójában is szerepük lehet (4, 49, 52, 71, 119, 142-145, 148, 150, 151).

Szemészeti érbetegségeknél elsősorban a vénás elzáródásos betegek haemorheologiai paramétereit vizsgálták. Az első eredményekről McGrath és munkatársai számoltak be (119).

Ring és mtsai 1976-ban fluorescein angiographia elvégzése után a betegeket 3 csoportba sorolták az angiographián észlelt retinális ischaemia kiterjedése alapján. Eredményeik azt igazolták, hogy a teljes vér, plazma viszkozitás és a fibrinogén szint magasabb valamennyi vénás occlusios betegnél, mint a kontroll csoportba tartozóknál. Továbbá az ischaemiás csoportba tartozó betegeknél magasabb rheologiai értékeket találtak, mint a nem ischaemiás betegek körében. Leírták, hogy magas viszkozitásnál nagyobb a valószínűsége a vénás stasisnak a kapillárisokban. A stasis és a megnövekedett fibrinogén és globulin frakció fokozza a vvt-k aggregatioját. A magas viszkozitás nagyobb rizikót jelent a retinális ischaemiára és az azt követő neovascularisatióra, amely további komplikációkhoz vezethet (150). Trope és munkatársai is hasonló eredményre jutottak (180).

Peduzzi az 1980-as évek elején a retinális vénás occlusios betegeknél emelkedett teljes vér és plazma viszkozitást, fibrinogén szintet és haematocrit értéket talált (142-144).

Piermarocchi 1990-ben írta le a kóros haemorheologiai faktorok pathogeneticus szerepét (145). Ringhez hasonlóan angiographiás vizsgálatokat végzett, melyek alapján ischaemiás és nem ischaemiás csoportba sorolta a betegeket. Az első csoportban szignifikánsan

magasabbnak találta a teljes vér és plazma viszkozitást a kontroll csoporthoz képest.

Az arteria centralis retinae elzáródását leggyakrabban az arteria carotis internából leszakadt scleroticus plaque okozza. Kiesewetter 1983-ban igazolta ebben a betegcsoportban a kóros haemorheologiai eltéréseket (vvt aggregatio növekedése, emelkedett teljes vér és plazma viszkozitás) (86). Hermann által klinikánkon végzett vizsgálatok is rámutattak a kifejezetten magasabb haemorheologiai paraméterekre. Ezen paraméterek kóros szerepét aláhúzza az a tény, hogy a rheologiai kezelésben részesített betegek látásélesség és szemfenéki kép javulása a haemorheologiai paraméterek rendeződése után kifejezettebb volt a rheologiai kezelés nélküli kontroll csoporthoz viszonyítva (71).

4. AION (Anterior ischaemiás opticus neuropathia)

AION alatt a látóidegfő infarctusát értjük, melynek következtében rendszerint hirtelen kialakuló látáscsökkenés, altitudinalis vagy arcuata látótérkiesés jön létre a betegségre jellemző papillaképpel (69, 161).

Az idiopathiás vagy nem arteritises típusú AION kialakulásáért a papillát ellátó erekben kialakult arterioscleroticus elváltozásokat és/vagy mechanikus faktorokat, valamint az ezeket befolyásoló rheologiai eltéréseket teszik felelőssé, bár a betegség kiváltó oka sokszor ismeretlen. A betegek kb. 40%-a hypertóniás, 20%-ban diabetes mellitus is előfordul, ezért a kiserek keringési zavarának jelenléte valószínűnek látszik, melyet a kóros haemorheologiai faktorok tovább rontanak.

Kb. 25%-ban kétoldali a betegség, azonban a bizonyítottan magasabb haemorheologiai eltérések befolyásolásával a másik szem kialakuló AION előfordulási gyakorisága lényegesen csökkenthető (13, 49).

5. Primaer nyitott zugú glaucoma

A simplex glaucoma jellemzője a nyitott zug mellett kialakuló magas szemnyomás, papilla excavatio és rost típusú látótérkiesés.

A glaucomás papilla excavatio és látótérkiesés kialakulása három módon lehetséges. A mechanikus elmélet szerint a funkciókárosodás elsődleges oka a megemelkedett szemnyomás, mely a lamina cribrosa disztorziójával mechanikus úton strangulálja az idegrostokat, vagy akadályozza az orthograd és retrograd axoplasmaticus áramlást. A vascularis elmélet szerint az intraocularis nyomás és a papillát ellátó erek intravasalis nyomása közötti egyensúly felbomlik, melyet okozhat mind az intraocularis nyomás emelkedése, mind a ciliaris erek vérnyomásesése. Ez utóbbi esetben beszélünk "low tension" glaucomáról. Biokémiai megfigyelések támasztják alá a látóidegfő károsodásának harmadik mechanizmusát, melynek alapja a lamina cribrosa extracelluláris anyagának változása. Az életkor előrehaladtával a lamina cribrosa egyre merevebbé válik. Változik a collagen rostok elrendeződése, az elasticus rostok fragmentálódnak, az elastin molekulák szemcséssé válnak és már nem a feszülés irányának megfelelően helyezkednek el. Az elastin mennyisége is egyre kevesebb a betegség progressziójával. Végül csökken a lamina cribrosa rugalmassága, az intraocularis nyomással szembeni ellenállása, melynek következtében kialakul, vagy mélyül a papilla excavatioja (53, 76).

A mai ismereteink szerint a rendszeresen ellenőrzött, gyógyszeresen vagy műtétilag beállított normális szemnyomású simplex glaucomás betegek látótérkiesései progressziójának oka elsősorban vascularis eredetű (48, 137).

A papilla vérellátását az ellátó kiserek átmérője, a bennük uralkodó perfúziós nyomás, a vascularis resistencia és az erek autoregulációs képessége határozza meg.

Amennyiben az autoreguláció elégtelenné válik, a papillakárosodás és a következményes látótérkiesés progresszió kialakulását már az enyhén megemelkedett vérviszkozitás is eredményezheti (21, 48, 50, 87).

Irodalmi adatok és saját eredményeink is bizonyítják, hogy primaer nyitott zugú glaucomás betegek között a haemorheológiai faktorok a kóros tartományban vannak. A klinikánkon vizsgált, gyógyszeresen vagy műtétileg rendezett szemnyomású simplex glaucomás betegcsoportban, a jól beállított szemnyomás ellenére látótérkiesés progressziót mutató betegek között a fibrinogén, HTC és alfa-2 globulin szint magasabb értékeket mutatott, mint a változatlan látóterű simplex glaucomás betegek körében (87, 111, 137).

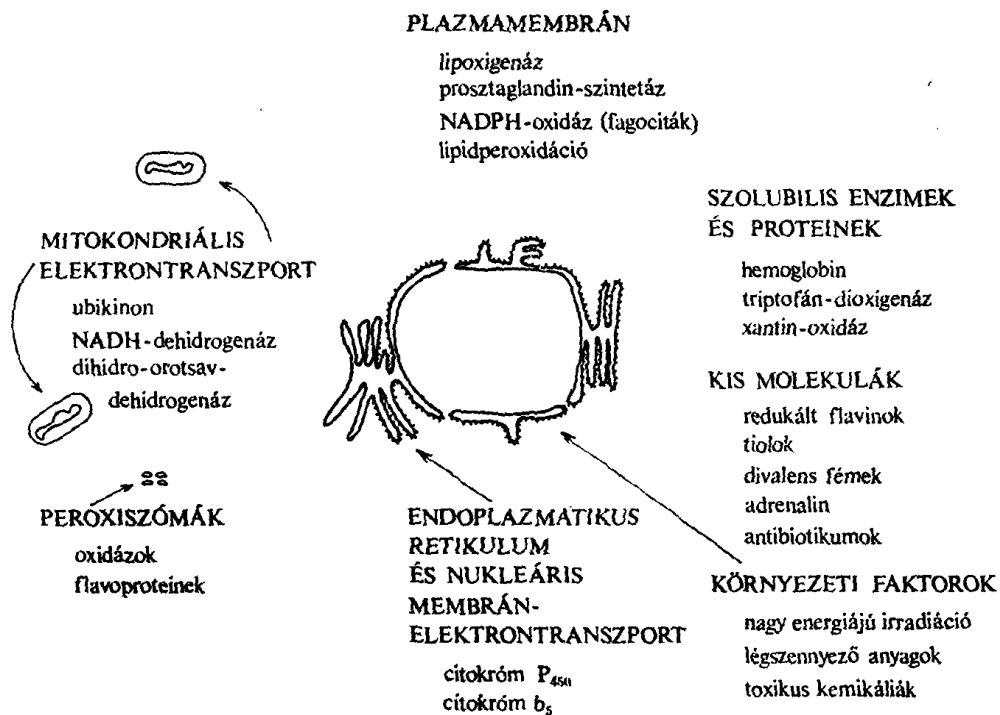
Ezek a tények kiemelik a simplex glaucomás betegek rendszeres ellenőrzésének fontosságát. A szemnyomás mérésen túlmenően a hat havonkénti látótér vizsgálat, szemfenék vizsgálat és a haemorheológiai faktorok nyomon követése a megfelelő kezeléssel kiegészítve segítenek a folyamat progressziójának lassításában.

Az előzőek alapján összefoglalóan elmondhatjuk, hogy a haemorheológiai tényezők meghatározó szerepet játszhatnak egyes szemészeti betegségek kialakulásában, vagy azok rosszabbodásában. Ez a tény arra hívja fel a figyelmet, hogy ezeket a paramétereket rendszeresen kell ellenőrizni és szükség esetén a megfelelő módon kezelni a látás javítása, vagy legalább a későbbi szövődmények megelőzése céljából.

A haemorheológiai paraméterek szerepének vizsgálata mellett fontos kutatási területünk az ischaemia sejtszintű és molekuláris mechanizmusainak és mindkét téma tekintetében a gyógyszerhatások vizsgálata.

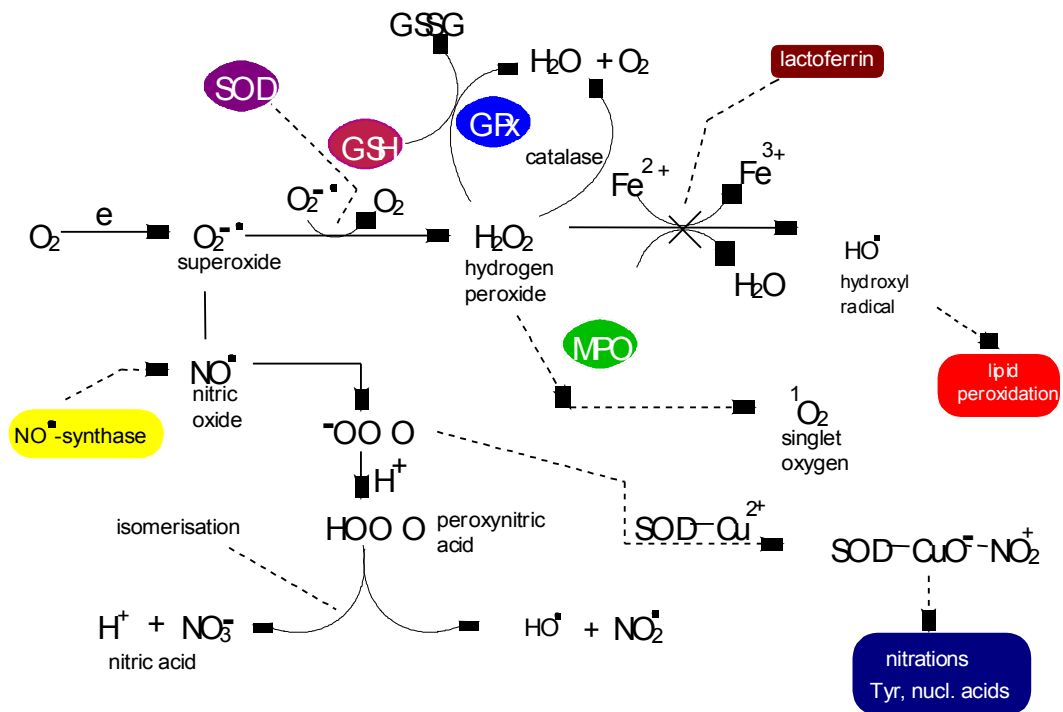
A szabadgyök-reakciók kutatása az orvostudomány és biológia új területe, amely már eddig is sok új összefüggés feltárásával gazdagította az élettani folyamatokra és betegségekre vonatkozó ismereteinket.

A szabadgyökök olyan molekulák vagy molekularészek, amelyek külső elektronhéjukon egy vagy több párosítatlan elektront tartalmaznak. Mivel az elektronok párképzőek, egy ilyen párosítatlan elektron jelenléte - amely egy szabad vegyértéknek felel meg - a szabadgyököt partner keresésére készíti, ezért a szabadgyökök kémiai igen reakcióképesek. Régóta ismert, hogy különböző külső behatásokra (pl. kémiai anyagok, ionozáló sugárzások, röntgensugárzás, ultraibolya fény) kémiai anyagok szabadgyök állapotba hozhatók. Arról azonban, hogy szabadgyökök keletkeznek élő, aerob szervezetekben - beleértve az emberi szervezetet is - élettani folyamatok során is, illetve külső behatások vagy a szervezetben lejátszódó kóros folyamatok következtében, csak kb. három évtizede tudunk. 1969 óta (a szuperoxid dizmutáz funkciójának és az általa katalizált reakciónak felfedezése) ismert, hogy az emberi és más aerob szervezeteken belül fiziológiásan, különböző sejtekben és a sejt gyakorlatilag minden alkotórészében is folyamatosan keletkeznek szabadgyökök (1. ábra). Ezek bizonyos körülmények között a kontrollmechanizmusok alól felszabadulva pathológiás szabadgyök reakciókat hoznak létre.



1. ábra. A szabadgyökök celluláris forrásai (Freeman nyomán)

Az oxigént - mint az élet számára nélkülözhetetlen elemet - már mintegy két évszázada ismerjük, azonban a szervezetben létrejövő szabadgyökök közül sok betegség pathogenesisében legnagyobb jelentősége éppen a molekuláris oxigénből keletkező szabadgyököknek van. Az oxigén redukciója (szuperoxid anion gyök, perhidroxi gyök, hidrogén peroxid, hidroxil gyök) illetve gerjesztéssel (szinglett oxigén) során keletkező (2. ábra) reaktív oxigén intermedierek (ROI) nem mind szabadgyökök, de reaktivitásuk és jelentőségük hasonlósága miatt célszerű együtt tárgyalni őket.



2. ábra. Biológiai redox rendszerek (Hideg nyomán)

Az oxigén szabadgyökök és reaktív oxigén intermedierek folyamatosan termelődnek az élő szervezetben. Jelentőségüket a rendkívül gyors kémiai reakcióképességük adja, amellyel az élő szervezetet károsító non-enzimatikus oxido-redukciós láncreakciókat képesek beindítani. Ezen

folyamatok teljes vagy részleges kivédésére bonyolult enzimatis és non-enzimatis antioxidáns kompenzációs mechanizmusok léteznek. A szabadgyökök detektálása az igen rövid életidejük és rövid térbeli hatótávolságuk miatt nagyon bonyolult, így inkább a gyökök által mediált reakciók végtermékeit (pl.: lipid peroxidok, nitrotirozin, nitritek), vagy az általuk okozott károsodás mértékét (pl.: kálium kiáramlás, vvt deformabilitás változás/rigiditás, enzimaktivitás, nukleinsav károsodás), illetve az ellenük fellépő védekező mechanizmusok aktivitását (SOD, kataláz, GSS szintek) mérjük. A potenciálisan reaktív oxigén intermedierek által okozott károsodások közvetett vizsgálatára a rendszerbe vitt mesterséges vagy természetes gyökfogókat, illetve gyök-keltő rendszereket használhatunk.

Az oxido-redukciós folyamatok, valamint azok rendellenességei ismereteink szerint központi szerepet játszanak az érlemezsedés kialakulásában, különböző vascularis betegségek létrejöttében (25, 70). Ezek a folyamatok az erek falát alkotó endothel- és simaizomsejtek, valamint a velük működési egységet képező vérsejtek (makrofágok, fehérvérsejtek, thrombocyták, vörösvérsejtek) belsejében és felszínén mennek végbe. A rossz vérellátású sejtekben kóros oxido-redukciós folyamatok zajlanak, amelyek során károsodik normális anyagcseréjük, fehérjéik és lipid összetevőik kórosan változnak, s hasonló változások a véráramlás helyreállása után, a reperfüzió során is létrejönnek. Az alap kórállapot mellett a kezelés (gyógyszeres és nem gyógyszeres) is megnövelheti a reaktív oxigén intermedierek mennyiségét a szövetekben, s ennek következtében lipid peroxidációt, protein oxidációt és DNS károsodást okozhat (75).

A fenti reakciók során enzim, fehérje és nukleinsav károsodás jöhet létre. A fehérjék sérülése egyrészt membránkárosodáshoz, másrészt egyes enzimek specifikus aktivitásának elvesztéséhez vezethet. A DNS károsodást a repair mechanizmusok kijavítják, de ha állandósul, mutációhoz, a sejt pusztulásához vezethet, vagy karcinogén hatású lehet (45).

Mivel az élő szervezetekben fiziológiás körülmények között is igen sok szabadgyök keletkezik, a gyökmechanizmusok felett szigorú kontrollnak kell lennie. Általánosságban a szabadgyök reakciókat a gyökök befogása útján gátló vegyületeket scavengereknek nevezzük. Ahhoz, hogy ezek hatásukat kifejthessék, megfelelő koncentrációban el kell jutniuk a megfelelő helyre. Szintetikus scavengerek terápiás alkalmazása esetén követelmény, hogy toxicitásuk csekély legyen, továbbá, hogy a keletkező scavenger-gyök kevésbé reaktív legyen. Az antioxidánsok olyan vegyületek, melyek az oxigénből keletkező reaktív intermedierek toxikus hatásaival szemben védenek.

Sok kutató foglalkozott az antioxidánsok szerepével a szemészeti betegségek pathogenesisét illetően. Számos tanulmány jelent meg e szakterületen (pl. glaucoma simplex, időskori szürkehályog, age-related macular degeneration (AMD), retinopathia prematurorum (ROP), chronicus uveitis, vascularis betegségek és diabeteses retinopathia körében) (2, 15, 18, 24, 26, 29, 40, 42-44, 46, 51, 72, 76, 77, 80, 88, 92, 96, 102, 103, 135, 152, 165, 168, 182).

A szabadgyökök káros hatásának egyik fő célpontja a microcirculatio. A retina a szervezet egyik legjobban oxigenizált szövete. Az ideghártya ischaemiája a szemészeti betegségek, a látásromlás egyik fő oka. Az ischaemia a szabadgyökök fokozott kialakulását eredményezi, mely egyrészt a NADPH és NADH hatására kialakuló univalens oxigén redukciója során következik be, miközben egyidejűleg gátlódik az oxigén négy elektronos redukciója, másrészt pedig az ischaemiát követő recirculatio vezet további kóros szabadgyökök termelődéséhez. A hypoxiás sejt energiatartalma gyorsan esik, és a kationgrádiens fenntartása energiadependens folyamat. Valószínű, hogy a hypoxia calciumfluxra vezet, és ez aktiválja a proteolitikus enzimeket. A xantin-oxidáz megjelenése az ischaemiás szövetben önmagában nem elegendő a szabadgyökös károsodás létrejöttéhez: szubsztrátokra is szükség van. Az első szubsztrát -a hypoxantin- felhalmozódását kimutatták az ATP-

katabolizmus eredményeképpen ischaemiás szövetekben. Hypoxia esetén az ATP defoszforizálódik, ami az AMP szintet nagymértékben növeli a sejtekben. Az AMP ezután tovább katabolizálódik adenzinná, inozinná és végül hypoxantinná. Még egy szubsztrátra van szükség, mégpedig az oxigénre, amely nagyrészt a reperfüziókor kerül az ischaemiás szövetekbe, és szuperoxid anion gyök képződést indít meg. Ez a magyarázata annak, hogy reperfüziókor észlelik a súlyosabb károsodásokat (5, 16, 45, 46).

A glaucoma világszerte népbetegség, a fejlett országokban a második leggyakoribb vaksági ok. A glaucomás ganglionsejt- és idegrostpusztulás pathomechanizmusát nem ismerjük pontosan. Jelen tudásunk szerint ennek hátterében az axonális transzport károsodása, egyes excitotoxinok és szabadgyökök koncentrációjának krónikus növekedése, és a következményes az apoptózis áll. A retinális ganglionsejtek apoptózisát váltja ki a glutaminsav és a szabadgyökök koncentrációjának emelkedése is (104, 158, 193). E folyamatokat beindíthatja sérülés, hypoxia (ischaemia szerepe az opticus neuropathia kialakulásában), de önmagát gerjesztő folyamatként kiválthatja a szomszédos neuronok pusztulása is (130). Mindez arra utal, hogy a különböző etiológiájú (vascularis és szemnyomásemelkedés kiváltotta) glaucomák pathogenesisise egy ponton közössé válhat.

A glutaminsav excitatórikus neurotransmitter, mely élettani funkcióval bír. Koncentrációjának növekedése esetén sejt felszíni receptorát, az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptort túlzottan nagy stimuláció éri, ami a calcium csatornák megnyílásához, ezáltal az intracellularis calcium-szint megnövekedéséhez vezet. Ez a szabadgyökként viselkedő nitrogén-monoxid (NO) fokozott szintézisét indukálja. A felszaporodott NO pedig szabadgyökként hatva mind necrosist, mind apoptosist eredményezhet (130).

Primer nyitott zugú glaucomában a látóidegfő laminaris és prelaminaris szakaszának astrocytáiban a NO-t szintetizáló nitrogén-oxid szintetáz izoenzimek (NOS-1 és NOS-2) mennyiségének megnövekedését

igazolták, ami kórosan fokozott NO szintézisre utal (129). A NO egy részét a haemoglobin megköti és inaktiválja (20). A papilla elégtelen keringése esetén azonban ez a védőhatás csökkenhet. A megnövekedett mennyiségű NO nem pusztán saját maga viselkedik neurotoxikus szabadgyökként, hanem a mitochondriumokban termelődő superoxiddal kombinálódva peroxinitritet hoz létre, ami különösen toxikus szabadgyök. Tekintettel arra, hogy az axonális transzport zavara miatt a látóidegrostok mitochondriumi a lamina cribrosa területében felhalmozódnak, a peroxinitrit termelés neurotoxikus szerepe a glaucomás opticus neuropathia kialakulásában reálisnak tűnik (129).

A papillát ellátó artériák, arteriolák, prekapillárisok és kapillárisok perfúzióját hormonok, myogen tényezők (falfeszülés), helyi anyagcserehatások (oxigén és szén-dioxid koncentráció és partialis nyomás, stb.), valamint a helyi érendothel termelte faktorok határozzák meg (57, 63, 64, 76).

Az érendothelben termelődő NO mind az érfali simaizomsejteket, mind a kapillárisok pericytáit relaxálja az intracelluláris cGMP második hírvivő rendszer aktiválása révén (ekkor az intracelluláris calcium-szint csökken) (57, 73, 128).

A toxikus szabadgyökök (pl. hidrogén-peroxid) felszaporodása a trabecularis hálózatban a trabecularis sejtek pusztulását okozhatják. A hidrogén-peroxid vélhetően az ascorbinsav fény által katalizált oxidációjával keletkezik a csarnokvízben. Ennek megfelelően csarnokvíz-koncentrációja 10-50-szeresen meghaladja a plazmáét a nappal aktív életmódot folytató állatokban (153). Az oxidatív károsodással szemben védő enzimek (superoxid dismutáz, glutathion reductáz) mennyisége nem változik lényegesen az élet során, ami arra utal, hogy a trabecularis sejtek képesek megőrizni védőrendszerüket az oxidatív stresszel szemben. Glaucomás szemben azonban e védőrendszerek károsodásával kell számolnunk (62, 76).

A diabetes mellitus szövődményeinek kialakulásához is hozzájárulnak a pathológiás szabadgyökök. Diabetes mellitusban a szabadgyökök által okozott retinális vascularis elváltozások többféle mechanizmus alapján alakulhatnak ki. Aktivált polymorph leukocyták és endothel sejtek egyaránt képesek szabadgyököket generálni. Az endothel sejtek sokrétű funkcióval rendelkeznek: permeabilitási határt, thrombozisztens felszint képeznek, befolyásolják az erek tónusát, és gátolják az érfa simaizomzatának proliferációját. Az endothelium sérülése ennek megfelelően prothrombotikus állapotot eredményez, elősegíti az érösszehúzódást és a simaizomproliferációt. A szabadgyökök fokozott mennyisége csökkenti a biológiailag hasznosítható NO koncentrációját és tovább súlyosbítja a lokális stresszt azáltal, hogy a NO-dal reagálva peroxinitritet hoz létre, mely részt vesz az endothelium további oxidatív károsításában. Ismert a vörösvérsejtek fokozott rigiditása és adhesiója az endothelsejtekhez. A fokozott vörösvérsejt-adherencia és a szelektív PGI₂-gátlás is szerepet játszanak a diabetes érszövődményeinek kialakulásában (1, 51, 96, 155, 182).

A szabadgyökök jelentős hatást gyakorolnak a haemorheologiai paraméterekre is (8, 70, 82, 126, 131, 170, 184, 189). A vörösvérsejtek funkciójukból adódóan állandó, magas oxigénkoncentrációnak vannak kitéve, ezáltal az oxidatív károsodás szempontjából a szervezet legveszélyeztetettebb sejtjei. Az oxidatív károsodások kifejlődésének veszélyét fokozza egyrészt magas vastartalmuk, ami a Fenton-reakción keresztül elősegíti az oxigén szabadgyökök termelődését, másrészt membránjuk sok, a peroxidációra leginkább hajlamos többszörösen telítetlen zsírsavat tartalmaz. A fokozott lipidperoxidáció következtében létrejövő csökkent membrán fluiditás gyakori következménye a károsodásnak (25). A szabadgyökök a különböző membránfehérjék, valamint a membránfehérjék és haemoglobin között keresztkötéseket is létrehozhatnak. A szabadgyökök hatásának kitett vörösvérsejtekben a fehérje degradáció növekedése következik be. A vörösvérsejtek

plasmájában fiziológias körülmények között is folyamatosan termelődnek szabadgyökök, de a fejlett antioxidáns védekező rendszerek megakadályozzák a sejtalkotók károsodásának kialakulását. A csökkent antioxidáns védelem, illetve a szabadgyökök fokozott termelődése megbonthatja a kritikus egyensúlyt, mely a vörösvérsejtek oxidatív károsodását eredményezi. A vörösvérsejtek strukturális (a membrán és az intracelluláris sajátosságok megváltozása) és funkcionális károsodása (vörösvérsejt membrán permeabilitásának növekedése) befolyásolják mechanikai tulajdonságaikat, ezáltal deformabilitásukat. A csökkent deformabilitású, merev vörösvérsejtek jelentősen lelassíthatják a kapilláris áramlást, ischaemiás területeket hozva létre.

A továbbiakban olyan gyakori szembetegségeket említek, amelyek kialakulásában a fokozott szabadgyök termelésnek nagy szerepet tulajdonítanak.

A szürkehályog okozta látásromlás a vakság vezető oka világszerte. A cataracta prevalenciája az életkor előrehaladtával nagymértékben nő. Számos tanulmány foglalkozott a cataracta kialakulásának okaival, megelőzésének lehetőségeivel (Framingham Eye Study, Lens Opacities Case-Control Study, Beaver Dam Eye Study, Blue Mountains Eye Study) (26, 29, 102, 103).

Az alapkutatások igazolták, hogy az oxidatív mechanizmusok fontos szerepet játszanak a cataracta kialakulásában (42-45). A folyamat érinti a lencse epitheliumát, a rostokat, a benne lévő fehérjéket és enzimeket. Állatkísérletek során fényexpozíció vagy más prooxidáns károsító, cataractát indukáló hatása a táplálékkal bevitt antioxidánsok mellett megelőzhető, vagy csökkenthető volt, vagyis a fotooxidatív destrukció kivédhető az antioxidánsok által, ugyanis a proteázokat védve elősegítik, hogy azok a károsodott fehérjéket eltávolítsák a lencséből (18, 165).

A fejlett országokban az időskori maculadegeneráció a 65 évnél idősebbek között a vakság okai között az első helyen áll. Az AMD-re irányuló alapkutatások kimutatták a látható fény retinát károsító hatását,

különösen a fotoreceptorok külső szegmentjére, és a retinális pigmentepithelre vonatkozóan. További vizsgálatok igazolták, hogy elégtelen antioxidáns bevitel mellett a retina fotooxidatív károsodása nem védhető ki, míg a megfelelő antioxidáns ellátás esetén a károsodás mértéke csökkenthető (26, 155).

II. Célkitűzések

1. In vitro körülmények között kívántuk tanulmányozni a szabadgyök generátor phenazin-methosulphat (PMS) károsító hatását a vörösvértest membránra, s ennek kivédelési lehetőségeit. Mértük, hogy az oxidatív stressz során hogyan alakul a vörösvértestek mechanikai tulajdonsága, milyen mértékben változik a deformálhatóság és ezáltal a viszkozitás. Ennek során kifejlesztettünk egy olyan rheológiai modellt, melyben ezen károsító hatás egyszerű mérési módszerekkel detektálható és ugyanakkor antioxidánsok hatásai is tesztelhetők. Ezen kísérletsorozatban célunk volt több vascularis támadáspontú gyógyszer hatásainak tanulmányozása.

2. A teljes vérben végbemenő vvt aggregatio mérése során tanulmányozni kívántuk több, különböző elven működő mérőmódszerrel kapott eredmények összehasonlíthatóságát. A két legelterjedtebb műszeres módszer (Myrenne aggregometer és LORCA aggregometer) által kapott mérési eredményeket hasonlítottuk össze.

3. Hypertensiv retinopathiás betegekben kívántuk elemezni a haemorheológiai faktorok változását. Összefüggéseket kerestünk a haemorheológiai paraméterek értéke és a szemfenéki elváltozások súlyossága között.

4. Diabetesez retinopathiás betegekben is mérni kívántuk a haemorheológiai faktorok alakulását. Összefüggéseket kerestünk a haemorheológiai paraméterek értéke, a szemfenéki kép, valamint a vércukorértékek között.

5. Első ízben észlelt, papillakép és/vagy látótér eltérés miatt glaucomás kivizsgálásra került alacsony nyomású simplex glaucomás

betegek körében kívántuk meghatározni a haemorheologiai faktorok jelentőségét, melyek elsősorban a vascularis eredetű papilla károsodás kialakulásával tehető felelőssé a betegség létrejöttéért.

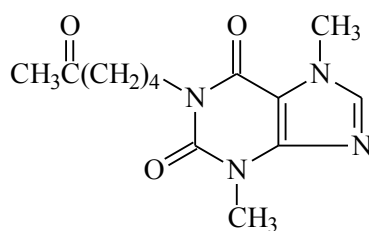
6. Különböző vascularis eredetű retinopathiás betegekben a kórosan emelkedett haemorheologiai paraméterek változását kívántuk elemezni HES-sel (HydroxyEthyl Starch) végzett isovolaemiás haemodilutio után. Összefüggéseket kerestünk a haemorheologiai faktorok javulása, és a látásélesség változása között.

III. Módszerek és beteganyag

1. Rheológiai modell a szabadgyök generátor PMS (phenazin-methosulphat) membránkárosító hatásának és a kivédés gyógyszeres lehetőségeinek detektálására

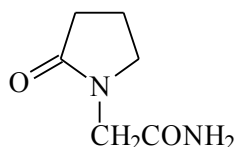
1.1. Vérminták előkészítése: Egészséges önkéntesektől 40 ml vénás vért vettünk Vacutainer rendszerrel a cubitalis vénából, melyet Na-heparinnal antikoaguláltunk. A teljes vért 2500 g-n 10 percig centrifugáltuk, a plazmát és a buffy coat-ot eltávolítottuk, majd a vörösvértesteket PBS-sel (phosphate buffered saline; pH 7.4; ozmolaritás 300 mOsm; 10 mM glukóz tartalom) kétszer mostuk. Az utolsó mosást követően a felülúszót eltávolítottuk és a vvs-eket ismételtelen reszuszpendáltuk PBS pufferben. A minták (a kontroll minta kivételével) 1 mM PMS-t, a gyógyszerrel kezelt minták egy gyógyszer adott koncentrációját is tartalmazták. A 20%-os htc-ra beállított mintákat 37 °C-on 120 percig inkubáltuk. Az inkubációt követően a mintákat 2500 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a felülúszó eltávolítása után a filtrációs méréseket PBS pufferrel 10%-os htc-ra beállított mintákon végeztük. A mintákban szereplő cerebrovasculáris gyógyszerek hatását az *in vivo* maximális szérum koncentrációban, valamint ennek tízszeres és százszoros töménységében vizsgáltuk. A timolol tanulmányozásakor az *in vivo* maximális koncentrációt, valamint ennek ötszörösét alkalmaztuk.

1.2. Pentoxiphyllin (Sigma) (3. ábra) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 0.5 µM (0.139 mg/ml) pentoxiphyllin; 4./ + 1 mM PMS + 5 µM (1.39 mg/ml) pentoxiphyllin; 5./ + 1 mM PMS + 50 µM (13.9 mg/ml) pentoxiphyllin. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na⁺ és K⁺ szintek meghatározására.



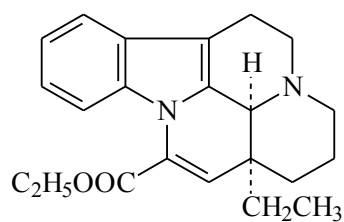
3. ábra: Pentoxiphyllin szerkezeti képlete

1.3. Piracetam (Sigma) (4. ábra) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 50 μ M (7.1 mg/ml) piracetam; 4./ + 1 mM PMS + 500 μ M (71 mg/ml) piracetam; 5./ + 1 mM PMS + 5000 μ M (710 mg/ml) piracetam. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na⁺ és K⁺ szintek meghatározására.



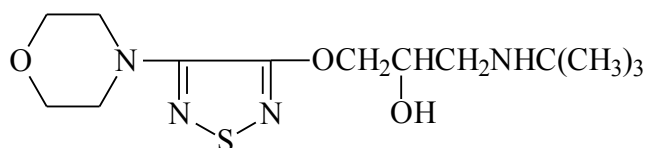
4. ábra: Piracetam szerkezeti képlete

1.4. Vinpocetin (Cavinton, Richter Gedeon) (5. ábra) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 0.05 μ M (0.0175 mg/ml) vinpocetin; 4./ + 1 mM PMS + 0.5 μ M (0.175 mg/ml) vinpocetin; 5./ + 1 mM PMS + 5 μ M (1.75 mg/ml) vinpocetin. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na⁺ és K⁺ szintek meghatározására.



5. ábra: Vinpocetin szerkezeti képlete

1.5. Timolol (Sigma) (6. ábra) védő hatásának vizsgálata: 4-4 ml mintát inkubáltunk vízfürdőben 37°C-on 2 órán keresztül; 1./ kezelés nélkül; 2./ + 1 mM PMS; 3./ + 1 mM PMS + 3 μ M (1.3 mg/ml) timolol; 4./ + 1 mM PMS + 15 μ M (6.5 mg/ml) timolol. Az inkubáció 0. és 120. percében mintát vettünk az extracelluláris Na^+ és K^+ szintek meghatározására.



6. ábra. Timolol szerkezeti képlete

1.6. Vvt deformabilitás mérése: A vvt deformabilitást (RCTT - red cell transit time) St. George elven működő Carat FT-1 filtrométerrel (CARAT Kft., Budapest) mértük (36). A vvt szuszpenziót 5 μ m átmérőjű Nucleopore filteren folyattuk át. A filtrációs rátát négy pár fényforrás és detektor méri. A computerizált rendszer automatikusan analizálja az átfolyás arányát, s ezen keresztül az eltömeszelődési rátát. Kísérleteinkben 4 vízcm-es filtrációs nyomást alkalmaztunk. Valamennyi mérést szobahőmérsékleten végeztük, és mindegyik mintán háromszor ismételtük (7. ábra).

1.7. A felülúszó kálium koncentrációjának meghatározása: A vizsgálatokat OMSZÖV OE 581 (OMSZÖV, Magyarország) digitális láng fotométerrel végeztük.



7. ábra: Carat FT-1 filtrométer

2. A vörösvértest aggregatio mérési módszerei

A vörösvérsejt aggregatio méréséhez a vért a cubitalis vénából Vacutainer rendszerrel vettük le, melyet Lithium-heparinnal (143 IU/4,5 ml) anticoaguláltunk. Valamennyi mérést natív haematocrit mellett, a vérvételtől számított 2 órán belül végeztünk el. A haematocrit meghatározása microhaematocrit centrifugával történt. A fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk (27). A LORCA aggregométerrel végzett méréseket 37°C-on, míg a többi szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük.

2.1. A fibrinogén koncentráció hatásának vizsgálata a vörösvérsejt aggregatióra fibrinogén oldat segítségével *in vitro* történt. A vért egészséges önkéntesektől cubitalis vénából vettük le, és 1,5 mg/ml EDTA-val anticoagulálva a méréseket 3 órán belül végeztük el. A fibrinogént (2%

liofilizált humán fibrinogén; American Diagnostica Inc., Greenwich, CT, USA) foszfát-pufferben (PBS: 0.030 M KH_2PO_4 + Na_2HPO_4 , 0.122 M NaCl; pH = 7.4, 295 ± 5 mOsmol/kg) oldottuk. A teljes vért 2000 g-n 10 percig centrifugáltuk, melynek során a vörösvérsejteket szeparáltuk. A plazmát és a buffy coat-ot eltávolítottuk. Ezután a vörösvérsejteket háromszor mostuk: kétszer PBS oldatban, majd harmadszor fibrinogén oldatban. A maradék buffy coat-ot minden centrifugálás után eltávolítottuk. A mosott vörösvérsejteket ezután fibrinogén oldatban (0.5, 0.6, 0.75, 0.9 és 1.0 mg/ml) reszuszpendáltuk. Az aggregációs méréseket Myrenne aggregométerrel $41,0 \pm 0,3\%$ haematocrit mellett szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük el.

2.2. MA-1 Myrenne Aggregométer (Myrenne GmbH, Németország): Ez a vvt aggregométer egy átlátszó kúp-sík nyírási kamrát tartalmaz és a Schmid-Schönbein által leírt fényáteresztő-képesség változás alapján működik (91). A technika lényege az, hogy a vvt szuszpenzió fényáteresztő-képessége megnő abban az esetben, ha az egyedülálló vvt-k aggregátumokat ("pénztekercs képződés") formálnak, hiszen az ezen komplexumok között kialakuló sejtszegény terek több fény átjutását teszik lehetővé. Az aggregatio mértékét az aggregációs index-szel (AI_M , AI_{M1}) jellemeztük. A méréseket szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük. Az aggregométer két módban működtethető: M és M1. Mindkét mérés során a 25 μl vérmintát 600 1/s sebességgrádienssel 10 másodpercig disaggregáltuk, majd a sebességgrádiens hirtelen nullára (M mód), vagy igen alacsonyra: 3 1/s-ra (M1 mód) csökken, miközben a készülék a vérminta fénytranszmissziójának megváltozása alapján aggregációs indexet számít. A fénytranszmissziót befolyásolja a vérminta haematocrit értéke, haemoglobin koncentrációja, a haemoglobin molekulák oxigéntelítettsége és a vérplazma turbiditása (8. ábra).



8. ábra: Myrenne aggregométer

2.2. LORCA (**L**aser-assisted **O**ptical **R**otational **C**ell **A**nalys**e**r) Aggregométer (Mechatronics, Hollandia): A LORCA alapvetően a Myrenne Aggregométerhez hasonló elven működik, azonban itt a fényáteresztő-képesség változása helyett a mérések alapja a laser háttér-szórás változás detektálása a nyírási kamrában a nyírásnak kitett (disaggregált), illetve nyugalomban lévő (aggregátumokat formáló) vérmintákban (60, 61). A mérések itt temperált (esetünkben 37°C-os) hőmérsékleten történnek. Az aggregációs index (AI_L) számítása a laser háttér-szórás változás adatainak digitalizálását és computeres feldolgozását követően történik (9. ábra).



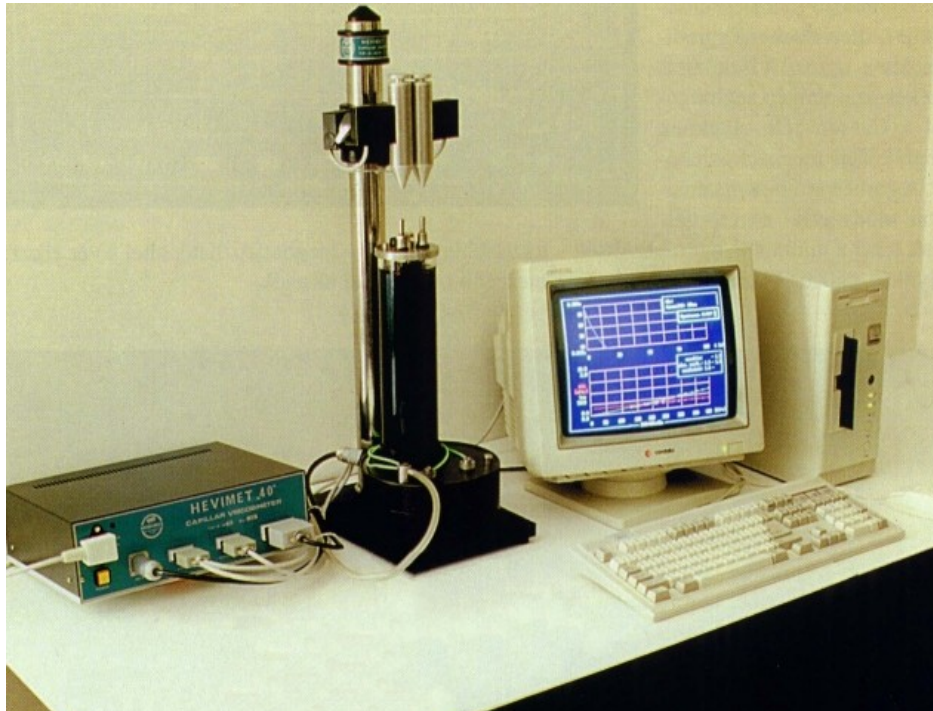
9. ábra: LORCA aggregométer

3. Haemorheologiai paraméterek meghatározása

A vérvételek standard módon a véna cubitalisból történtek. A minták előkészítése és a mérések szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), a vérvételtől számítva legkésőbb 5 órán belül megtörténtek.

3.1. Plazma és teljes vér viszkozitás mérése: A viszkozitás méréseket Hevimet 40 számítógépes kapilláris viszkoziméteren (Hemorex, Budapest) végeztük (10. ábra). A viszkoziméter két, temperált olajfürdőbe merülő, teflonból készült kapilláris csőből áll, melyek belső átmérője 0.6 mm, hossza pedig 500 mm. A beépített termosztát segítségével a mérőcsövek hőmérséklete állandóan 37°C -on tartható. A viszkoziméterben a nyomásgradiens a folyadék saját hidrosztatikus nyomásából származik. A kiértékeléshez a meniszkusz pontos helyzet-idő diagramját egy optoelektronikus rendszer érzékeli, s a műszer egy interface-n keresztül IBM computerhez csatlakozik. A folyási görbéből az e célra készített software segítségével számolhatók a viszkozitás értékei. Az értékelés során, a hazai és nemzetközi konvencióknak megfelelően, általában a 90 1/s

sebességgrádiensnél mért adatokat használtuk. Mérési módszerünkkel itt a látszólagos teljes vér viszkozitás normál értékének felső határa 4.5 mPas körüli, a plazma viszkozitás normál értékének felső határa pedig 1.3 mPas körüli.



10. ábra: HEVIMET 40 viskoziméter

3.2. Haematocrit meghatározása: Heraeus (Németország) microhaematocrit centrifugával.

3.3. Fibrinogén szint mérése: nephelometriás módszerrel (27).

4. Szemészeti vizsgálatok és beavatkozások

4.1. A hypertoniás betegek anamnesis felvétele után a távoli látásélesség pontos meghatározását (előbb korrekció nélkül, majd szükség esetén korrekcióval) végeztük el, majd a szemnyomás applanatis tonométerrel történt mérését követően tágított pupilla mellett direkt

ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel végeztük el a szemfenékvizsgálatot. A látásélesség meghatározásához a Snellen - féle visus táblát használtuk.

4.2. Diabetesek részletes körelőzményének felvétele után pontos távoli látásélesség meghatározást végeztünk a Snellen - tábla alapján, melyet a szem elülső statusának megítélésére réslámpa vizsgálat Haag - Streit réslámpával, és applanatiós tonométerrel szemnyomásmérés követett. Ezek után került sor a pupillatágításra, majd direkt ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel a szemfenékvizsgálatra. A fundus pontos megítélésére fluorescein angiographias (FLAG) vizsgálatot is végeztünk. Valamennyi diabetesek beteg klinikánk laser-ambulanciájának gondozása alatt állt, akiknél az Argon laser kezeléseket az ETDRS ajánlása alapján végeztük (38, 39, 89).

4.3. Papillakép és/vagy látótér eltérés miatt glaucomás kivizsgálás céljából első ízben észlelt betegek anamnesis felvétele után a távoli és közeli látásélesség pontos meghatározása történt. Ezt követte a látótér vizsgálata, melyet Humphrey automata periméterrel (Company of the Carl Zeiss Group) végeztünk. Ezután Haag-Streit réslámpás vizsgálattal a szem első statusának megítélését követően applanatiós tonometriával megmértük a szemnyomást, majd Goldmann-féle hármastükörrel gonioscopiás vizsgálatot végeztünk a csarnokzug megítélésére céljából. A szemfenékvizsgálatára direkt ophthalmoscopot használtunk, valamint a papillakép regisztrálására, illetve a későbbiekben az excavatio fokozódásának pontos megítélésére stereo fundus fotót (TOPCON Corp., Japán) készítettünk. A glaucomás kivizsgálás során első nap többször, majd a továbbiakban naponta háromszor mértük a szemnyomást, mellyel a szemnyomás nagyságát, napszaki ingadozását, valamint a két szem közötti eltérések mértékét kívántuk feltárni.

4.4. Haemodilutio: Hypertensiv retinopathiás, vénás oclusios és AMD-s (age-related macular degeneration) betegek pontos távoli látásélesség, applanatiós tonometria, a szem elülső státuszának réslámpás

vizsgálata után mydriasisban direkt ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel szemfenékvizsgálatot végeztünk, melyet FLAG (fluorescein angiographia) vizsgálattal egészítettünk ki. A szemészeti vizsgálatot követő nap reggelén éhgyomri vérvétel történt, a laboratóriumi vizsgálat tartalmazta a haemorheologiai paraméterek vizsgálatát is. Az eredmények birtokában döntöttünk az isovolaemiás haemodilutio elvégzéséről, melynek során 500 ml vénás vér lebocsátása után 500 ml 200.000 D molekulásúlyú HES (Hydroxy-Ethyl Starch) oldatot infundáltunk 1 óra alatt. A kontroll laboratóriumi vizsgálatokat a haemodilutio befejezése után 1 órával, 1 héttel és 1 hónappal végeztük. A szemészeti vizsgálatra a haemodilutio után 1 hónappal került sor, mely a látásélesség vizsgálatából, szemnyomás ellenőrzésből, réslámpa vizsgálatból és tágított pupilla melletti szemfenék vizsgálatból állt, melyet direkt ophthalmoscoppal és Goldmann-féle hármastükörrel végeztünk.

5. Beteganyag

Munkánkban a klinikai vizsgálatok során 162 beteg és 156 egészséges önkéntes vérmintájának mérése során kapott eredményeinket ismertetjük, az in vitro mérésekhez 6 egészséges önkéntes vérmintáját használtuk.

5.1. Az összehasonlító vvt aggregatio mérések során 62, inhomogén csoportból (egészséges önkéntesek, diabetes mellitusos és ischaemiás szívbetegek) származó vérmintát vizsgáltunk.

5.2. Hypertoniás betegek

Különböző súlyosságú hypertoniás betegek haemorheologiai paramétereinek vizsgálata, s azok összefüggése a szemfenéki érelváltozások súlyosságával: 33 essentialis hypertoniás beteg (átlagéletkor: 55 ± 11 év).

A szemfenéki elváltozások súlyossága (Keith, Wagener, Barker) alapján 8 beteg tartozott az 1-es, 18 beteg tartozott a 2-es és 7 beteg a 3-as csoportba. Negyedik stádiumba sorolható beteget nem észleltünk.

5.3. Diabetesez betegek

Diabetesez retinopathiás betegek plazma glukóz szintjének és haemorheologiai paramétereinek vizsgálata: 30 diabetesez beteg (átlagéletkor: 57 ± 12 év).

5.3.1. Non-proliferatív retinopathiás betegek körében: 22 beteg.

5.3.2. Preproliferatív és proliferatív retinopathiás betegek körében: 8 beteg.

5.4. Simplex glaucomás /low tension/ betegek haemorheologiai paramétereinek vizsgálata: 25 glaucomás beteg (átlagéletkor: 54 ± 8 év).

5.5. Haemodilution átesett 12 beteg (átlagéletkor: 63 ± 14 év).

5.5.1. Hypertensív retinopathiás betegek körében (II-III stádium): 3 beteg.

5.5.2. Vena centralis retinae oclusios betegek körében: 5 beteg.

5.5.3. Száraz típusú AMD-s (age-related macular degeneration) betegek körében: 4 beteg.

5.6. Egészséges kontrollok

5.6.1. Hypertoniás betegek haemorheologiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 32 egészséges kontroll (átlagéletkor: 32 ± 6 év).

5.6.2. Diabetesez betegek haemorheologiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 41 egészséges kontroll (átlagéletkor: 30 ± 10 év).

5.6.3. Simplex glaucomás betegek haemorheologiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 68 egészséges kontroll (átlagéletkor: 36 ± 6 év).

5.6.4. Haemodilution átesett betegek haemorheologiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 15 egészséges kontroll (átlagéletkor: 33 ± 7 év).

5.7. Egészséges önkéntesek az in vitro mérésekhez: 6 fiatal, egészséges férfi.

A hypertóniás, illetve diabeteses betegek által szedett gyógyszerek főbb csoportjait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Ezek a szerek többségükben kedvező haemorheologiai hatásaikról ismertek, így a vizsgált kóros eltérésekért nem tehető felelőssé.

1. táblázat: A hypertóniás és diabeteses betegek által szedett gyógyszerek főbb csoportjai

Gyógyszer	Hypertóniás (%)	Diabeteses (%)
Ca-dobesilat	-	78
Más rheologicum	12	65
ACE-gátlók	85	57
Ca-antagonisták	67	39
Béta-blokkolók	21	35
Nitrátok	52	30
Diureticumok	24	22

A klinikai vizsgálatokhoz rendelkezünk a PTE ÁOK Regionális Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélyével.

6. Statisztikai értékelés

Az adatokat középérték, SD, SEM és Student-féle "t"-próba segítségével értékeltük. Az eredmények interpretálásához a $p < 0.05$ eltéréseket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

IV. Eredmények

1. Rheologiai modell a szabadgyök generátor PMS membránkárosító hatásának és a kivédés gyógyszeres lehetőségeinek detektálására

A tanulmányozott gyógyszerek antioxidáns hatását - a PMS okozta RCTT növekedés mérséklése alapján - százalékos formában, az alábbi képlet szerint értékeltük:

$$\% = (RCTT_{PMS} - RCTT_{PMS+gyógyszer}) / (RCTT_{PMS} - RCTT_{kontroll}) \times 100$$

A PMS okozta K^+ kiáramlás gyógyszer hatására kialakult csökkenését százalékos formában az alábbi képlet szerint adtuk meg:

$$\% = (K^+_{PMS} - K^+_{PMS+gyógyszer}) / (K^+_{PMS} - K^+_{kontroll}) \times 100$$

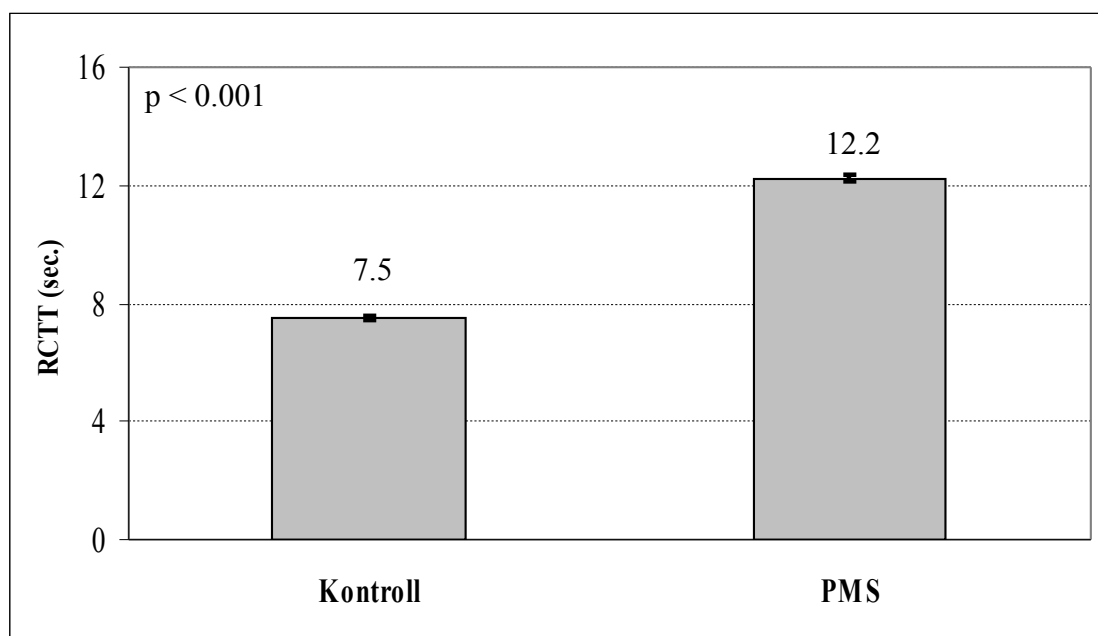
A 11. és 12. ábrán 1mM PMS vörösvértest szuszpenzióra kifejtett hatása látható. A PMS-sel kezelt mintákban a kontroll mintához viszonyítva jelentős mértékben fokozódott a vvt-k rigiditása, csökkent a filtrálhatóságuk, és szignifikánsan ($p < 0.001$) megnyúlt az átlagos vörösvértest tranzitidő (RCTT) (11. ábra). A 12. ábra a kontroll, illetve a PMS-sel kezelt minták felülúszójának kálium koncentrációját mutatja. A PMS hatására kialakult sejtmembrán károsodás következtében kálium áramlott ki a sejtekből, és a felülúszó kálium koncentrációja szignifikánsan ($p < 0.001$) megemelkedett.

1.1. Pentoxiphyllin: Az inkubációs elegy pentoxiphyllin tartalma dóziszfüggően a deformabilitás javulásához, illetve a kálium kiáramlás csökkenéséhez vezetett, azonban szignifikáns hatást csak a maximális, 50 μ M gyógyszerkoncentráció esetén észleltünk (RCTT: $p < 0.05$, kálium kiáramlás csökkenés: $p < 0.01$) (13. ábra).

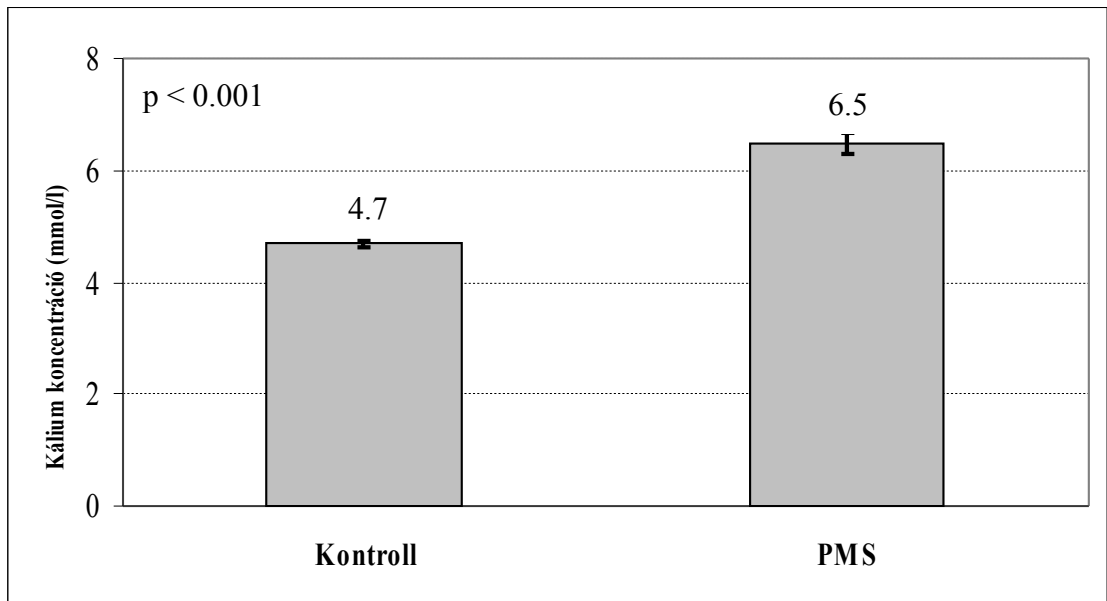
1.2. Piracetam: 50 μM koncentrációban a gyógyszer védő hatása nem volt kimutatható. Nagy, 500 μM és 5000 μM koncentráció esetén az antioxidáns hatás már jelentős és statisztikailag is szignifikáns volt, mind a deformabilitás javulása, mind a kálium kiáramlás csökkenésének tekintetében (500 μM : $p < 0.01$, 5000 μM : $p < 0.001$) (13. ábra).

1.3. Vinpocetin: Már alacsony (terápiás), 0.05 μM koncentráció mellett jelentős, statisztikailag szignifikáns ($p < 0.01$) antioxidáns hatás jelentkezett, mely a gyógyszer 10x-es és 100x-os koncentrációjához (0.5 μM és 5 μM) még kifejezettebb volt (0.5 μM : $p < 0.01$, 5 μM : $p < 0.001$) (13. ábra).

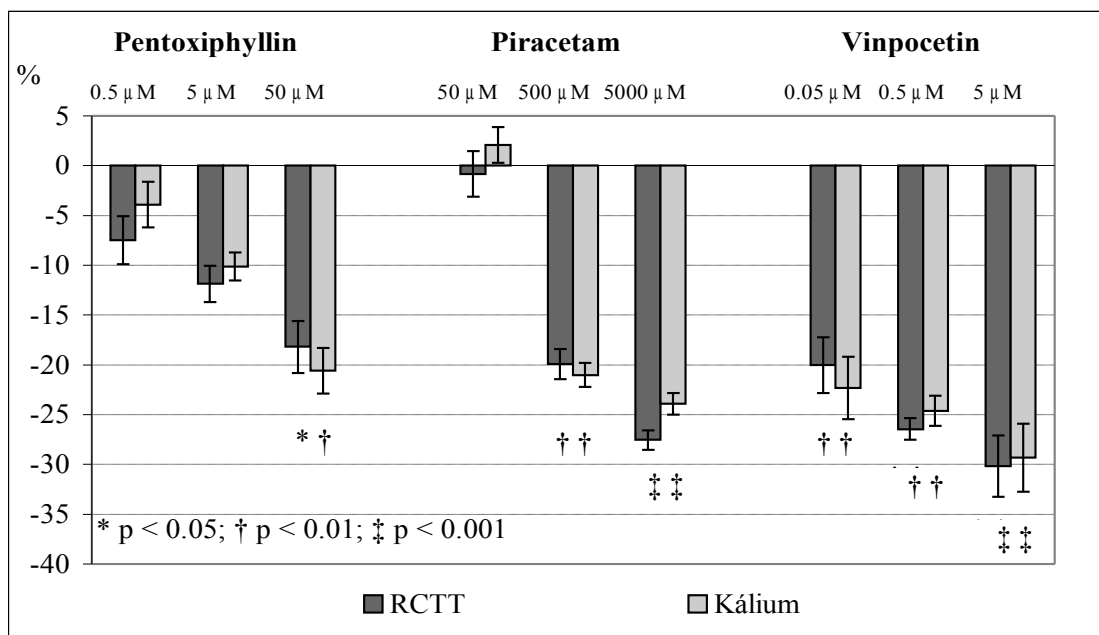
1.4. Timolol: 3 μM koncentráció alkalmazásánál védőhatást nem tudunk detektálni, míg 15 μM koncentráció esetén a gyógyszer jelentős, statisztikailag szignifikáns ($p < 0.05$) membránvédő hatása volt észlelhető, mely a deformabilitás javulásában és a kálium kiáramlás csökkenésében egyaránt kimutatható volt (14. ábra).



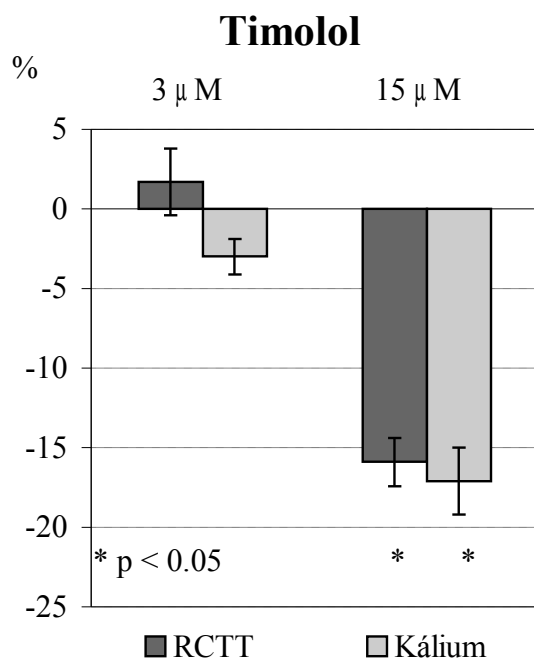
11. ábra: A PMS-sel és PMS nélkül inkubált vvt szuszpenzió RCTT értéke (átlag \pm SEM)



12. ábra: A PMS-sel és PMS nélkül inkubált vvt szuszpenzió felülúszójának kálium koncentrációja (átlag \pm SEM) (PMS: phenazin-methosulphat, vvt: vörsvértest)



13. ábra: A vizsgált cerebrovascularis gyógyszerek antioxidáns hatása százalékos arányokban



14. ábra: A timolol antioxidáns hatása százalékos arányokban

2. Különböző elven működő vvt aggregációs módszerek összehasonlítása

A 15. ábra a fibrinogén koncentráció hatását szemlélteti a vörösvérsejt aggregációra teljes vér vizsgálata során. A vvt aggregáció magasabb fibrinogén szintek mellett fokozódik. A részletesebb értékelés kimutatta, hogy 4.5 g/l plazma fibrinogén koncentráció felett azonban az aggregációs index-ek tovább már nem nőttek (15. ábra). A jelenség háttérében az aggregáció és disaggregáció folyamatában bekövetkezett egyensúlyi állapot áll, melyben a magasabb fibrinogén szint által szinte maximális mértékben létrehozott vörösvérsejt pénztekercsképződés mellett a disaggregációra ható tényezők játszanak szerepet.

Az összes minta analízise alapján a fibrinogén szint szignifikánsan korrelált a LORCA aggregációs index-szel (AI_L) ($p < 0.01$), ugyanakkor a fibrinogén és a Myrenne aggregométer M és M_1 módban végzett mérések

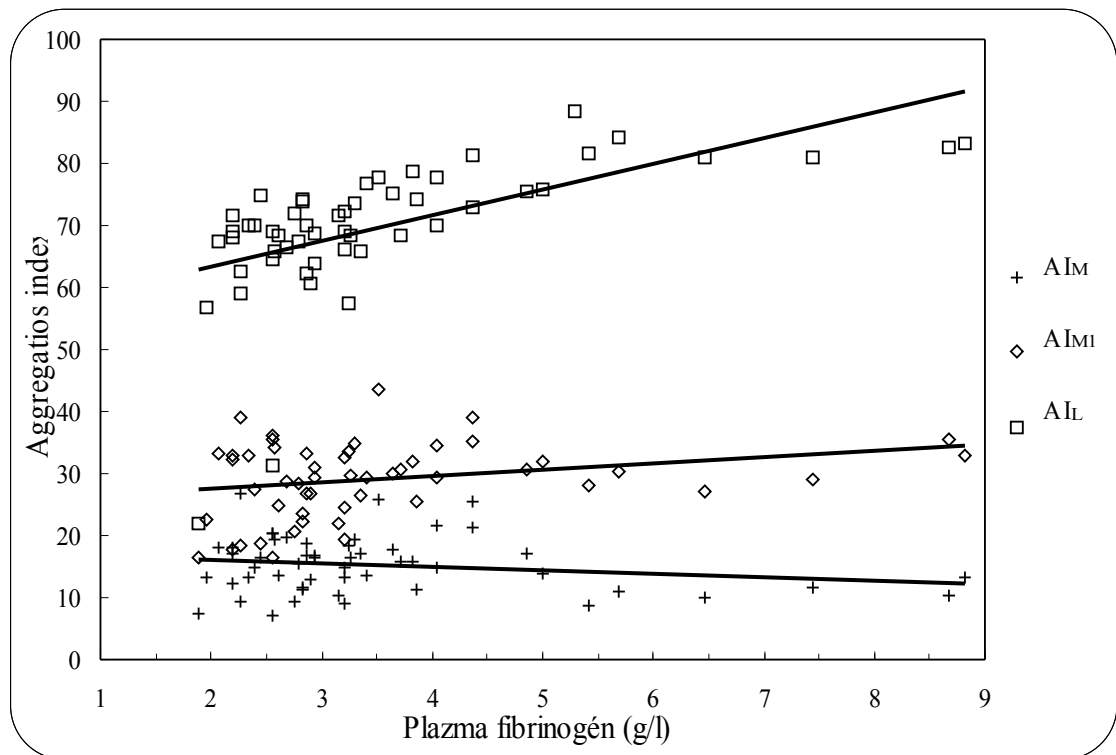
között szignifikáns korrelációt nem tudunk igazolni (2. táblázat). A két aggregométer eredményei közötti különbség magyarázatául részben a működési hőmérsékletek eltérése (az alacsonyabb, szobahőmérsékleten működő Myrenne esetében az aggregatio csökkenhet a vvt-k kisebb deformabilitása által) szolgálhat.

Amennyiben a magas fibrinogén szintű mintákat (> 4.5 g/l) kizártuk az értékelésből, akkor már nemcsak a LORCA ($p < 0.01$), hanem a Myrenne aggregométer M_1 módban kapott eredményei is szignifikánsan ($p < 0.05$) korreláltak a fibrinogén szinttel (2. táblázat). A LORCA aggregométer mérési eredményei nem függnak lényegesen a vérminta haematocritjától. Az M_1 módban alkalmazott Myrenne aggregométer esetén a vörösvérsejtek lassú mozgása miatt a sejtek közel kerülnek egymáshoz, és ez kedvez az aggregatio kialakulásának, míg az M módban történő vizsgálat során a megállított véráramlás mellett kevesebb és kisebb aggregátumok keletkeznek.

A humán vérmintához hasonlóan az *in vitro*, fibrinogén solutioval végzett vörösvérsejt aggregációs vizsgálatok eredményei is azt támasztják alá, hogy a vvt aggregatio magasabb fibrinogén szint mellett fokozódik, azonban az emelkedett fibrinogén szint egy bizonyos határ felett már nem tud további aggregatiót indukálni (16. ábra), sőt annak csökkenése jöhet létre, bár a magas fibrinogén szint gátolhatja a meglévő aggregátumok disaggregációját is.

A vörösvérsejt aggregatio egy dinamikus folyamat, melyben egyensúly alakul ki az aggregációs és a disaggregációs tényezők között. Általánosságban elmondhatjuk, hogy az aggregatio függ az erythrocyták tulajdonságaitól, mechanikai és fizikokémiai jellemzőitől. A vörösvérsejt aggregatio kialakulásában a nagy molekulásúlyú, elágazó térszerkezetű fehérje, a fibrinogén játszik elsődleges szerepet, azonban számos más plazma faktor (pl. nagy molekulásúlyú globulinok) is hatással van a folyamatra. Az *in vitro* vizsgálatok során alacsonyabb fibrinogén koncentráció mellett aggregációs értékek az *in vivo*, magasabb plazma

fibrinogén szintű vizsgálatokkal megegyezők. Tehát közel azonos mértékű vörösvérsejt aggregatiót mértünk in vivo és in vitro vizsgálatokban jelentősen különböző fibrinogén koncentrációk mellett, melynek hátterében elsősorban az áll, hogy in vivo, a teljes vérben a fibrinogénen kívül más faktorok is fontos szerepet játszanak az aggregatio/disaggregatio folyamatában.

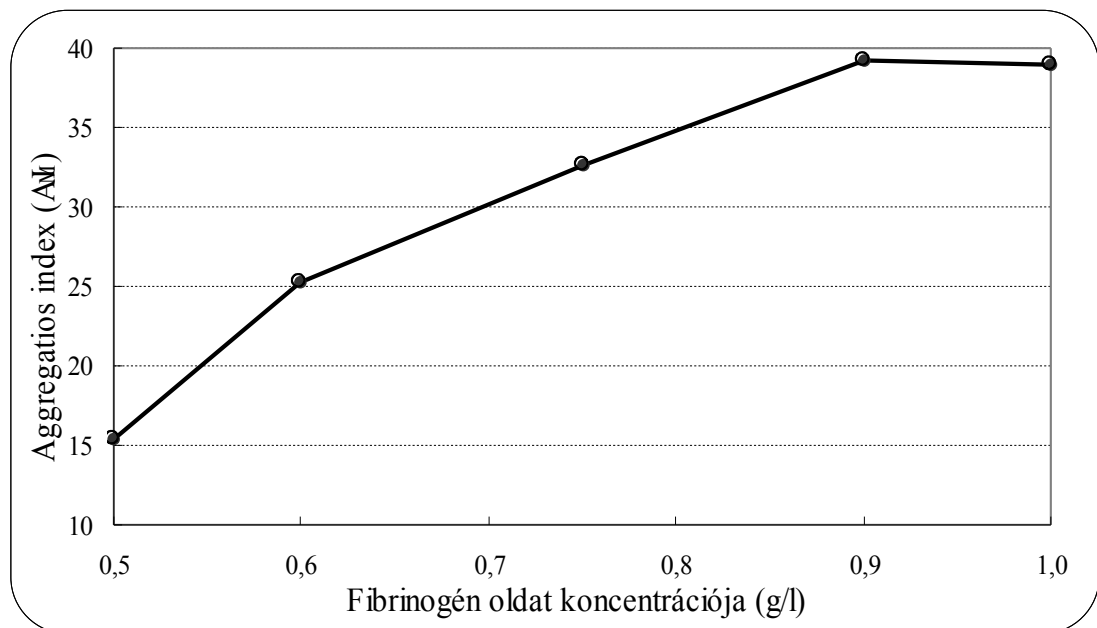


15. ábra: Az aggregációs index változása a plazma fibrinogén függvényében (AI_L: LORCA aggregométer, AI_M and AI_{M1}: Myrenne aggregométer)

	Fibrinogén koncentráció összes minta	Fibrinogén koncentráció < 4.5 g/l
AI _L	0.578*	0.495*
AI _M	-0.187	0.279
AI _{M1}	0.266	0.350**

* p < 0.01 ** p < 0.05

2. táblázat: Agregációs indexek és a fibrinogén koncentráció közötti összefüggések



16. ábra: Különböző koncentrációjú fibrinogén oldatok hatása a Myrenne aggregométerrel mért vvt aggregatióra

3. Haemorheologiai faktorok vizsgálata hipertensív retinopathiás betegekben

Különböző súlyosságú hipertóniás betegek haemorheologiai paramétereinek vizsgálata, s azok összefüggése a szemfenéki érelváltozások súlyosságával (3. táblázat).

3.1. A mért haemorheologiai paraméterek (haematocrit, fibrinogén szint, plazma és teljes vér viszkozitás) a hipertóniás betegekben a kóros tartományban voltak és szignifikánsan magasabb értékeket mutattak az egészséges kontroll csoportnál.

3.2. A betegeket a szemfenéki elváltozások súlyossága alapján 3 csoportba (I-II-III. stádiumú hipertensív retinopathia) osztottuk. Az 1. csoportban (8 beteg) az átlagos vérnyomás 129/84, a 2. csoportban (18 beteg) 151/91, míg a 3. csoportban (7 beteg) 161/98 Hgmm volt, mely jelzi, hogy a betegek többségében (2. és 3. csoport) a magas vérnyomás nem volt kellően kontrollálva.

3.3. A szemfenéki elváltozás súlyosbodásával a haemorheológiai paraméterek romló tendenciája is megfigyelhető volt. Az 1. csoportba tartozó betegekben (I. stádiumú retinopathia) a haematocrit és a fibrinogén szint a normál tartományban voltak, míg a plazma és teljes vér viszkozitás enyhén emelkedett értéket mutattak, de nem különböztek szignifikánsan az egészséges kontrollokétól. A 2. csoport betegeinél (II. stádiumú retinopathia) a haematocrit, fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás szignifikánsan emelkedettek voltak ($p < 0.05$ és $p < 0.01$) az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A 3. betegcsoportban (III. stádiumú retinopathia) az összes mért haemorheologiai paraméter a kóros tartományban volt, és szignifikánsan ($p < 0.01$ és $p < 0.001$) magasabb értékeket mutatott, nem csak az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, de a legtöbb paraméter (haematocrit, fibrinogén szint, teljes vér viszkozitás) tekintetében még az első csoport betegeihez hasonlítva is.

3. táblázat: Haematocrit, fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás és a vérnyomás értékei a kontroll és a vizsgált hypertóniás betegcsoportokban

Vizsgált csoport	Kontroll (N=32)	Összes beteg (N= 33)	1.csoport (N=8)	2.csoport (N=18)	3.csoport (N=7)
Haematocrit (%)	41.3±3.3	44.3±4.7 *	41.2±4.3	45.1±5.2	46.2±2.9
Fibrinogén (g/l)	2.76±0.32	3.82±0.95 **	3.25±0.35	3.93±0.75	4.30±1.15
Plazma viszkozitás (mPas)	1.31±0.05	1.52±0.18 **	1.41±0.10	1.55±0.15	1.56±0.16
Teljes vér viszkozitás (90 l/s) (mPas)	4.18±0.25	5.16±0.60 **	4.51±0.54	5.14±0.58	6.02±0.88
Vérnyomás (Hgmm)	117/78±7/3	148/91±12/1	129/84±9/6	151/91±12/11	161/98±16/10

* p < 0.05; ** p < 0.01

4. Haemorheológiai faktorok vizsgálata diabeteses retinopathiás betegekben

A 4. táblázat a plazma glukóz-szintet, a haematocritot, a fibrinogént, a plazma és teljes vér viszkozitást, továbbá a vörösvértest aggregációt mutatja a diabeteses és kontroll csoportokban. A vizsgálatban szereplő betegeknek a betegség tartama átlagosan 13 évre tehető, ennél lényegesen több, átlagosan 22 év betegség fennállási idővel vannak képviselve a proliferatív retinopathiás betegek.

4.1. Szembetűnő a magas vércukorszint, mely a vizsgálatban résztvevő betegek nem megfelelően beállított szénhidrát-anyagcseréjére utal. E tekintetben nem találtunk eltérést a non-proliferatív és a proliferatív diabeteses retinopathiás betegek között.

4.2. A diabetes betegeknek a haematocrit, a plazma fibrinogén szint, a plazma és teljes vér viszkozitás szignifikánsan magasabb ($p < 0.01$ és $p < 0.001$), mint az egészséges kontroll csoportban.

4.3. A Myrenne aggregométerrel mért aggregációs indexben növekvő tendencia volt megfigyelhető, bár ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

4.4. A LORCA aggregométerrel mért valamennyi aggregációs paraméter szignifikánsan rosszabb volt ($p < 0.01$), mint a kontroll csoportban.

4.5. Az adatok további elemzése során a diabeteses betegeket a szemfenéki kép alapján két csoportba soroltuk. A két csoportot (non-proliferatív, illetve preproliferatív és proliferatív külön-külön is megvizsgáltuk, de szignifikáns különbséget a haemorheologiai paraméterekben nem találtunk.

4. táblázat: Diabeteses betegek haemorheologiai paramétereinek alakulása a kontroll csoport eredményeihez viszonyítva

Vizsgált csoport	Kontroll (N=41)	Összes beteg (N= 30)	Non- proliferatív (N=22)	Proliferatív (N=8)
A betegség tartama (év)	-	13.2 ± 2.1	10 ± 2	22 ± 2
Plazma glucose (mmol/l)	4.4 ± 0.3	12.3 ± 1.0 ***	12.3 ± 5.5	12.2 ± 1.0
Haematocrit (%)	41.9 ± 0.5	45.4 ± 0.9 *	45.7 ± 1.3	44.6 ± 1.6
Plazma fibrinogén (g/l)	2.73 ± 0.06	3.34 ± 0.18 **	3.32 ± 0.30	3.36 ± 0.27
Plazma viszkozitás (mPas)	1.30 ± 0.01	1.38 ± 0.02 *	1.38 ± 0.03	1.38 ± 0.04
Teljes vér viszkozitás (90 l/s) (mPas)	4.27 ± 0.04	5.01 ± 0.14 **	5.10 ± 0.23	4.86 ± 0.22
AI _M	13.9 ± 0.8	15.8 ± 0.9	17.1 ± 1.3	14.1 ± 1.3
AI _{M1}	25.2 ± 1.7	29.1 ± 1.1	30.6 ± 1.6	26.6 ± 1.5
AI _L	65.6 ± 1.5	73.0 ± 1.0 *	73.1 ± 1.6	72.9 ± 1.4
$\gamma_{\text{dis-min}}$ (1/s)	95 ± 9	145 ± 9 *	148 ± 14	142 ± 19
T _{1/2} (s)	2.01 ± 0.16	1.35 ± 0.08 **	1.36 ± 0.13	1.31 ± 0.12

* $p < 0.01$; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.0001$

Rövidítések:

Aggregációs index Myrenne aggregométerrel M és M1 módban: AI_M, AI_{M1},
LORCA aggregométerrel: AI_L,
LORCA aggregométerrel disaggregációs sebességgrádiens: $\gamma_{\text{dis min}}$,
teljes aggregatio feléig terjedő idő: T_{1/2}.

5. Haemorheologiai faktorok vizsgálata glaucoma simplexes betegekben

Az 5. táblázat a vizsgált glaucomás betegek által szedett gyógyszerek főbb csoportjait szemlélteti.

Low tension glaucoma simplexes betegek haemorheologiai paramétereinek vizsgálata, melyeknek fontos szerepet tulajdoníthatunk a papilla excavatiojának kialakulásában, és a következményes látótérkiesésekben:

5.1. A mért haemorheologiai paraméterek (haematocrit, fibrinogén szint, plazma és teljes vér viszkozitás) glaucoma simplexes betegekben szignifikánsan magasabbak ($p < 0.001$) voltak az egészséges kontroll csoport értékeinél (6. táblázat).

5.2. A csak glaucomás betegcsoport haemorheologiai paraméterei is szignifikánsan magasabb értékeket mutattak (haematocrit: $p < 0.01$, plazma fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás: $p < 0.001$) a kontroll csoport értékeihez hasonlítva (7. táblázat).

5.3. Azon glaucomás betegeknél mért haemorheologiai faktorok, akiknél a glaucoma más betegséggel is társult (7. táblázat), nem csak a kontroll csoport eredményeihez viszonyítva voltak szignifikánsan magasabbak ($p < 0,001$), hanem a csak glaucoma betegségben szenvedő betegekhez hasonlítva is mutattak szignifikáns eltérést (haematocrit: $p < 0,001$, plazma viszkozitás: $p < 0,05$, teljes vér viszkozitás: $p < 0,01$). A plazma fibrinogén is lényegesen magasabb értéket mutatott a más betegséggel is együttjáró glaucomás betegcsoportban, mint a fiatalabb, csak glaucomában szenvedő betegek között, azonban itt szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk.

5.4. A 8. táblázat a vizsgált simplex glaucomás betegek leggyakrabban előforduló társbetegségeit mutatja százalékos arányokban.

5. táblázat: A simplex glaucomás betegek által szedett gyógyszerek főbb csoportjai

Ca-dobesilat	16%
Más rheologicum	7%
ACE-gátlók	28%
Ca-antagonisták	14%
Béta-blokkolók	17%
Nitrátok	4%
Diuretikumok	23%
ASA	8%
Antidiabetikum	16%
Cerebrovascularis szerek	4%

6. táblázat: Haematocrit, fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás értékek a kontroll és a vizsgált glaucomás betegcsoportban

	Kontroll	Glaucomás betegcsoport
Életkor (év)	36±6	58±8
Nem (férfi/nő)	30/38	12/13
Haematocrit (%)	40.7±3.3	44.9±2.78*
Plazma fibrinogén (g/l)	2.53±0.91	3.96±0.68*
Plazma viszkozitás (mPas)	1.18±0.08	1.50±0.04*
Teljes vér viszkozitás (90 1/s) (mPas)	3.87±0.33	4.76±0.24*

*p < 0.001

7. táblázat: A glaucomás betegcsoport haemorheologiai paramétereinek vizsgálata a csak glaucomás, valamint a társbetegségekkel is együttjáró betegcsoportokban (hypertonia, diabetes mellitus, ISZB) a kontroll csoport eredményeihez viszonyítva

	Kontroll	Glaucomás	Glaucomás+egyéb
Életkor (év)	36±6	54±8	63±5
Nem (férfi/nő)	30/38	5/7	7/6
Haematocrit (%)	40.7±3.3	43.2±2.6*	46.5±1.8**
Plazma fibrinogén (g/l)	2.53±0.91	3.78±0.62**	4.12±0.72**
Plazma viszkozitás (mPas)	1.18±0.08	1.48±0.03**	1.52±0.05 **
Teljes vér viszkozitás (90 1/s) (mPas)	3.87±0.33	4.65±0.23**	4.86±0.21**

*p < 0.01; ** p < 0.001

8. táblázat: Simplex glaucomás betegek leggyakrabban előforduló társbetegségei százalékos arányokban

Hypertonia	40%
Diabetes mellitus	16%
ISZB	12%

A glaucomás betegcsoport átlagos vérnyomása 144/90 Hgmm, ezen belül az ismert és kezelt hypertóniások vérnyomás értéke átlagosan 154/95 Hgmm volt.

A vizsgálatban részt vevő diabeteses betegek reggeli éhgyomri átlagos vércukor értéke 11,6 mmol/l volt. Valamennyi beteg orális antidiabetikumot szedett.

Ezek az eredmények is megerősítik a korábban is megfogalmazott következtetéseket, mely szerint a populáció nagy hányadát érintő krónikus betegségek nem kellően gondozottak, s ugyanakkor ezek szövődményeivel a későbbiekben komolyan számolni kell.

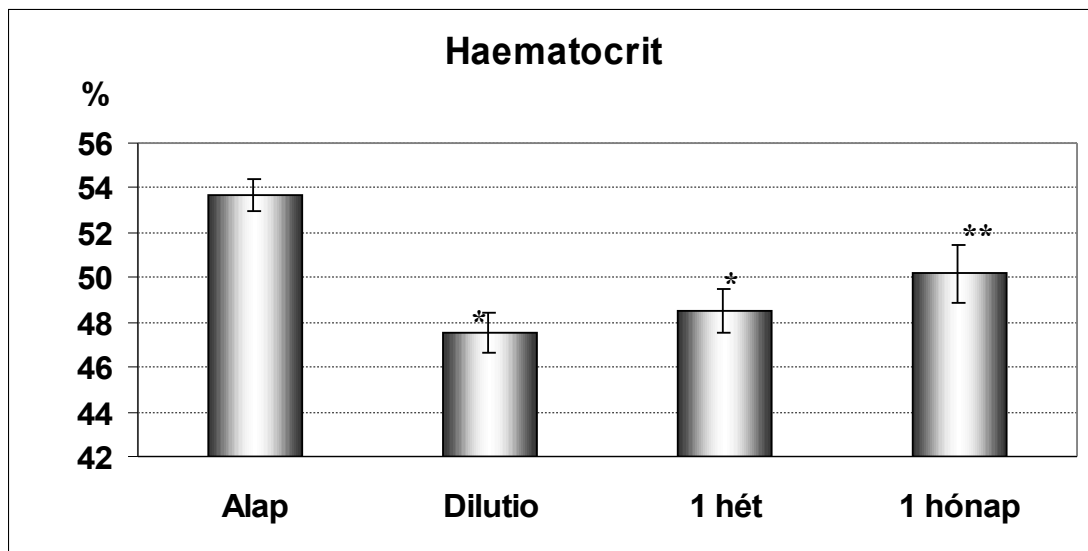
6. Haemorheologiai faktorok vizsgálata haemodilutioval kezelt szemfenéki kórképekben

Az isovolaemiás haemodilutioval kezelt betegek haemorheologiai paramétereinek alakulását a 17., 18. és 19. ábrák mutatják.

6.1. Az isovolaemiás haemodilutio elvégzése előtt valamennyi haemorheologiai paraméter (haematocrit, plazma és teljes vér viszkozitás) szignifikánsan magasabb volt az egészséges kontroll csoport értékeihez viszonyítva ($p < 0.001$).

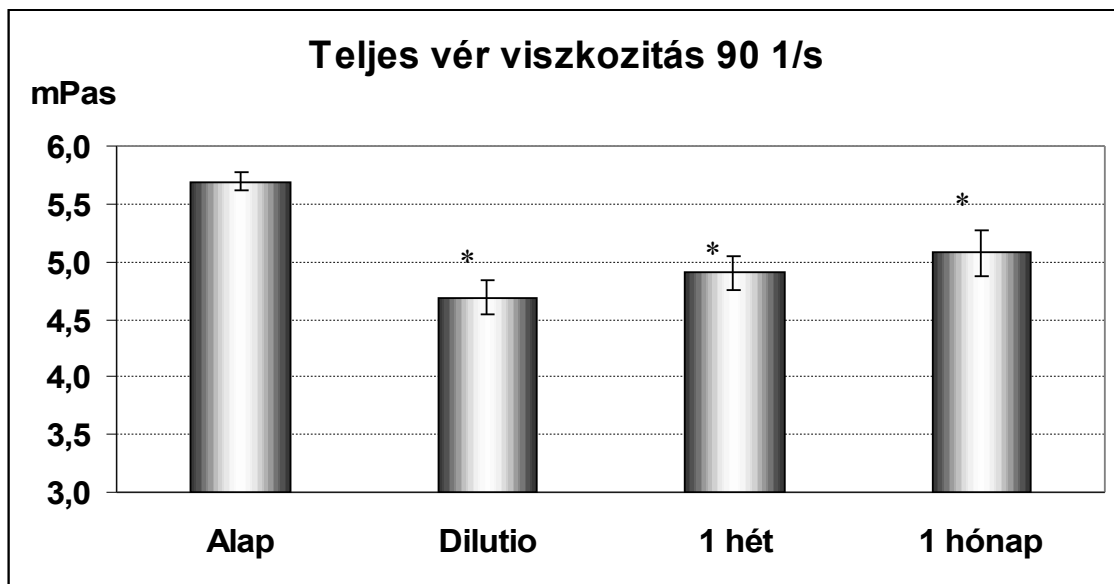
6.2. A haemodilutio hatására, a közvetlenül utána elvégzett haemorheologiai vizsgálat szignifikáns javulást ($p < 0.001$) mutatott az összes vizsgált haemorheologiai paraméterben, és ez a szignifikáns csökkenés fennmaradt a haemodilutio utáni első hónap végéig is (haematocrit és plazma viszkozitás: $p < 0.01$, teljes vér viszkozitás: $p < 0.001$).

6.3. A vizsgálatban részt vevő betegek látásélességét vizsgálva nem találtunk változást a hipertensív retinopathiás betegek között. Az időskori száraz típusú macula degenerációs betegek között egy betegnél, a vena centralis retinae oclusios betegknél három betegnél észleltünk kismértékű javulást. Egy betegnél sem tapasztaltuk a kezelés elvégzése után a látásélesség további romlását.



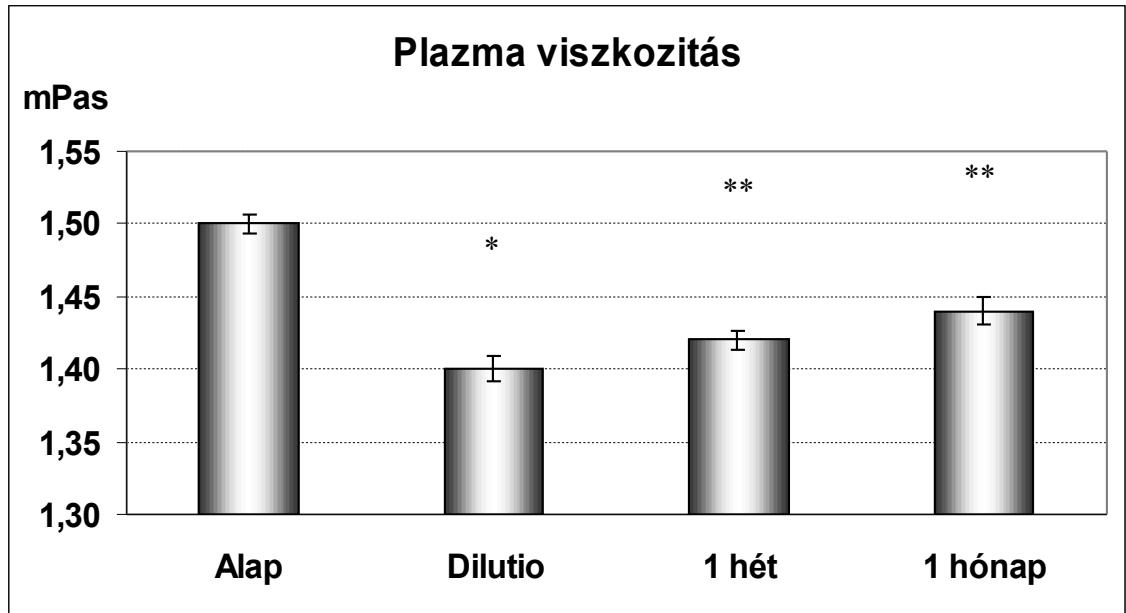
N= 12 * p < 0.001 ** p < 0.01

17. ábra: A haematocrit változása haemodilution átesett betegek körében



N= 12 * p < 0.001

18. ábra: A teljes vér viszkozitás változása haemodilution átesett betegek körében



N= 12 * $p < 0.001$ ** $p < 0.01$

19. ábra: A plazma viszkozitás változása haemodilution átesett betegek körében

V. Az eredmények megbeszélése

A vér áramlási tulajdonságait meghatározó haemorheologiai faktorok bizonyítottan szerepet játszanak a vascularis betegségek pathogenesisében. Újabb tanulmányok ezen paraméterek elsődleges rizikófaktor szerepét is igazolták a fenti betegségcsoporthoz tartozó több kórképben. Különösen a 20-30% prevalenciájú hipertonia, valamint a szintén népbetegségnek tekinthető diabetes mellitus, és az általuk okozott micro- és macroangiopathiák komoly szervi szövődményeket (agy, szem, szív, vese) okozhatnak. Ezen betegségek súlyossága jól jellemezhető a szemfenéki elváltozásokkal (3, 10, 14, 22, 23, 30-35, 41, 49, 66-68, 74, 78, 79, 85, 94, 101, 105-108, 110, 111, 118, 120, 136, 139-141, 163, 167, 179, 181, 185, 191, 194).

Korábbi tanulmányok már felvetették a haemorheológiai faktorok lehetséges szerepét a retina egyes elváltozásaiban, azok közül is elsősorban a vénás occlusioban (4, 14, 48, 71, 83, 86, 87, 111, 113, 119, 120, 142-146, 148, 150, 180).

A hypertóniában és diabetesben észlelhető haemorheologiai eltéréseknek számos oka lehet, melyek egy része az erythrocyták, míg mások a plazma változásaival függnek össze. Hypertóniában fontos tényező a haematocrit érték növekedése, mely a teljes vér viszkozitás emelkedését vonja maga után. Diabetes mellitusban előtérben áll a vvt deformabilitás csökkenése, mely szintén a teljes vér viszkozitás emelkedését okozza. Mindkét kórképre jellemző a fibrinogén szint emelkedése a vvt aggregatio és a plazma viszkozitás következményes növekedésével (3, 6, 10, 23, 32, 41, 49, 74, 93, 94, 107, 163).

Saját vizsgálataink igazolták, hogy a moderált és súlyos hypertóniában szenvedő angio- és retinopathiás betegek összes mért haemorheologiai paramétere (haematocrit, fibrinogén szint, plazma és teljes vér viszkozitás) szignifikánsan magasabb értékeket mutat az egészséges kontrollokénál. Ezen túlmenően, a szemfenéki elváltozás súlyosbodásával a

haemorheologiai faktorok értékeinek romló tendenciája is megfigyelhető, s így nem csak a normál kontrollokétól különböznek, de a különböző stádiumú retinopathiás betegek között is szignifikáns eltérést mutatnak. Így ezen betegeknél a kedvezőtlen haemodinamikai viszonyok mellett ezek a faktorok negatív hatásával is számolni kell a perfúzió megítélésénél. Tanulmányunk ismételten aláhúzza azt a tényt is, hogy a kezelt hypertoniás betegeknek csak viszonylag kis hányadánál volt elérhető a megfelelő vérnyomáskontroll, és ez döntő szerepet játszik a szervi szövődmények kialakulásában.

Vizsgálatunkban azt is igazoltuk, hogy a diabeteses betegeknél is valamennyi mért haemorheologiai paraméter (haematocrit, fibrinogén, plazma és teljes vér viszkozitás, vvt aggregatio) eltérést mutat az egészséges kontrollcsoport eredményeihez viszonyítva. A macrorheologiai paraméterek (haematocrit, plazma és teljes vér viszkozitás) mellett a diabeteses betegek körében LORCA aggregométerrel mért vvt aggregatio szignifikánsan magasabb volt az egészségesekéhez viszonyítva, feltehetően elsősorban a magasabb fibrinogén szint miatt. Eredményeink nem csak a nagyobb aggregátumok kialakulását, az aggregatio folyamatának gyorsaságát szemléltetik, hanem igazolják azt is, hogy az aggregátumok felbomlásához magasabb sebességgrádiens szükséges ($\gamma_{\text{dis-min}}$). A vvt aggregatio növekszik alacsony nyírási feszültség esetén, főleg a kapillárisokban és a posztkapilláris venulákban, melyek következménye lehet az erek eltömeszelődése és stasis kialakulása ezen érszakaszokon. A Myrenne aggregométer AI_M és AI_{M1} értékei is növekvő tendenciát mutattak, bár ezek az eredmények nem bizonyultak szignifikánsnak. Ez utóbbi magyarázható a kontroll csoport viszonylag kis számával, s a részben ebből eredő relatíve magas szórással, valamint a Myrenne aggregométer nagyobb érzékenységevel a mérési körülményekre. A Myrenne aggregométer -szemben a LORCA-val- alaphelyzetben nem komputerizált, ezért a dinamikus paramétereket ($T_{1/2}$, $\gamma_{\text{dis-min}}$) nem tudtuk mérni és összehasonlítani a LORCA eredményeivel.

Az észlelt haemorheologiai eltérések vezetnek a microcirculatio zavarához, mely a szövetekben ischaemiát okozhat, és ennek következtében a retina neovascularisatioja, proliferatív diabeteses retinopathia alakul ki, amely az üvegtesti vérzés, a tractios ideghártya leválás és a secundaer glaucoma kialakulásának veszélyét rejti magában (22, 31, 90, 146, 185, 191).

Nem találtunk szignifikáns különbséget a diabeteses csoporton belül a nonproliferatív és proliferatív retinopathiások között -kivéve a betegség fennállásának idejét-, mely talán a két csoportban közel azonosan magas vércukorszintekkel magyarázható. A kórosan emelkedett vércukor-értékek jelzik, hogy bár ezek a betegek évek óta gyógyszeres kezelésben részesültek, a vércukorkontroll -hasonlóan a hypertoniához- itt sem megfelelő.

A ma általánosan elfogadott meghatározás szerint a glaucoma „progresszív opticus neuropathia”, amely a papilla típusos elváltozásához (az excavatio kialakulásához), a látóidegrostok irreverzibilis károsodásához, pusztulásához, és ennek következtében a látásfunkciók (látótér, visus) jellegzetes károsodásához vezet. Ez a meghatározás nem tesz említést a sokáig legfontosabb tényezőként emlegetett szemnyomásról. Ezzel világosan rámutat a glaucoma kutatás modern szemléletére, mely szerint nem csak a szem belnyomásában keresendő a glaucomás látóidegrost-károsodás lényege. A jellegzetes glaucomás rostkiesés a normális tartományban lévő intraocularis nyomás mellett is gyakran kialakul (low tension glaucoma), és az ilyen esetek nem kis részében a progresszió nem szemnyomásfüggő, vagyis a szem nyomásának csökkentésével érdemben nem befolyásolható. Ezekben az esetekben elsősorban a vascularis tényezők tehetők felelőssé a betegség kialakulásáért, továbbá annak progressziójáért. A papilla vérellátását elsősorban az öt ellátó kiserek átmérője, a bennük uralkodó perfúziós nyomás, a vascularis rezisztencia és az erek autoregulációs képessége határozza meg. A glaucomás papillakárosodás kiváltó oka a tartósan igénybe vett kiserek autoregulációjának elégtelenné

válása, ugyanis az erek intakt vasomotoros alkalmazkodásának károsodásával a már enyhén emelkedett vér viszkozitás is kritikusan akadályozza a véráramlást, és segíti elő a látóidegfő érintettségén túl a következményes látótérkiesés progresszióját (21, 48, 53, 76, 130, 158).

Normális nyomású glaucomás betegek haemorheologiai paramétereit vizsgálva szignifikánsan magasabb értékeket találtunk az egészséges kontroll csoport eredményeihez viszonyítva, mely paraméterek kóros tényezőként szerepelnek a betegség kialakulásában, valamint annak rosszabbodásában. A glaucomás betegek között nagyobb százalékban fordulnak elő más vascularis betegségek, melyek további haemorheologiai eltérésekért tehetők felelőssé. Erre vonatkozó vizsgálataink is igazolták ezen eltéréseket, hiszen a csak a glaucomás betegeknél mért, már emelkedett haemorheologiai paraméterek további emelkedését észleltük a más vascularis és/vagy anyagcsere betegséggel is társuló betegek körében.

Klinikánkon korábban Pámer és Kovács olyan simplex glaucomás betegek haemorheologiai paramétereit vizsgálták, akiknél a szemnyomás normális tartományba történő beállítása gyógyszeres vagy műtéti úton valósult meg. Arra az eredményre jutottak, hogy valamennyi haemorheologiai paraméter szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoport eredményeihez viszonyítva. A kellően kontrollált szemnyomás ellenére is a betegek 1/3-ánál a látótérkiesések fokozatos progressióját észleltek. A két csoport (romló és változatlan látóterű) haemorheologiai vizsgálata során azt találták, hogy a látóterromlást mutató betegcsoportban a plazma és a teljes vér viszkozitás lényegesen nem tér el a változatlan látóterű betegcsoport eredményeihez viszonyítva, ugyanakkor a haematocrit, a fibrinogén és alfa-2 globulin szint magasabb volt a progressziót mutató látóterű betegek körében (137).

A szabadgyökök alapvető fontosságúak az aerob szervezetek normális működésében, azonban kóros körülmények között szerepet játszanak a DNS, membrán-, illetve egyéb sejtalkotórészek károsodásának kialakulásában, valamint enzimek és hormonok inaktivációjában. A

szabadgyökök hatására a vörösvérsejtek strukturális és funkcionális károsodása jöhet létre, hatásukra fokozódik a lipidperoxidáció, melynek következtében csökken a membrán fluiditása, megváltozik a sejtmembrán kationokkal szembeni permeabilitása. Károsodik továbbá a vörösvérsejtek deformabilitása, mely miatt csökken a vörösvérsejtek azon képessége, hogy a kapillárisokon átjussanak. Mindezek mellett az emelkedett fibrinogén szint kedvez a vörösvérsejtek és a vérlemezkék aggregatiojának (8, 70, 184, 189).

In vitro vizsgálatunkban a szemészeti betegellátásban is gyakran használt gyógyszerek scavenger aktivitását vizsgáltuk. A pentoxiphyllin egy metil-xantin-származék, mely javítja a microcirculatiót és a szövetek oxigéntenzióját a vörösvérsejt-deformabilitás növelésével, a thrombocytá-aggregatio gátlásával és a plazma fibrinogén koncentráció csökkentésével (160, 164, 190). Bár jelen vizsgálatunkban a pentoxiphyllin mutatott antioxidáns hatást, ez azonban statisztikailag csak igen magas, százszoros szérum koncentrációnak megfelelő szint mellett volt szignifikáns, melyet a klinikai gyakorlatban nem lehet elérni. Ezt az eredményt már egy korábbi tanulmány is leírta (56).

A piracetam a gamma-amino-vaajsav származéka, és mint az első nootropicus gyógyszer vált ismertté. A gyógyszer rendelkezik membránstabilizáló, illetve a membrán regenerálódó képességét fokozó hatással, mely hatások összefüggésben lehetnek a szer antioxidáns tulajdonságával. Ismert továbbá a gyógyszer vörösvérsejt deformabilitást javító, az agyi ereket tágító, illetve a vörösvértestek és thrombocyták aggregatiojának gátló hatása is (125). Eredményeink szerint a piracetam erősebb antioxidáns hatással rendelkezik, mint a pentoxiphyllin, azonban ez a protectív hatás is csak a szérum koncentrációnál lényegesen magasabb, tízszeres koncentrációt alkalmazva volt szignifikáns.

A vinpocetin a Vinca minor egyik alkaloidjának kémiai modifikációjával előállított gyógyszer, mely széleskörű farmakológiai hatással rendelkezik (99). A gyógyszer javítja az oxigén hasznosítását, és

csökkenti a hypoxia okozta neuronkárosodást. Tágítja az agyi ereket, és ezáltal növeli a vérátáramlást (12, 84). A gyógyszer javítja a vörösvértest filterabilitást, és csökkenti a thrombocytá aggregációt (65, 99). Az apovincaminsav, mely a vinpocetin egyik fő metabolitja, a haemoglobin-oxigén kötés gyengítésével elősegíti az oxigén disszociációját a haemoglobinról a perifériás keringési területen (95). Tanulmányunk eredményei alapján a vinpocetin már terápiás szérumszint mellett is rendelkezik szignifikáns antioxidáns hatással, és az a hatás a koncentrációt emelve jelentősen fokozódott.

A β -blokkolókat a klinikum számos területén használják. Nemcsak a vér viszkozitást, hanem a lipid peroxidációt is kedvezően befolyásoló antioxidáns hatással rendelkeznek (56, 114, 188). A szemészetben a β -blokkoló szemcseppek jelentik a nyitott zugú glaucoma kezelésében a leggyakrabban alkalmazott gyógyszercsoportot (124). Szemnyomáscsökkentő hatásukat a csarnokvíz termelésének csökkentése révén fejtik ki, ugyanis a corpus ciliare csarnokvizet termelő nem-pigmentált hámrétegének β_2 -adrenerg receptorait blokkolva a nem-pigmentált hámsejtek serotonin termelését szorítják vissza (115).

A timolol antioxidáns hatásának in vitro vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy terápiás koncentráció mellett a gyógyszer védőhatása statisztikailag még nem igazolható, azonban ötszörös koncentráció mellett már jelentős, statisztikailag is szignifikáns membránvédő hatása volt kimutatható.

A lokálisan alkalmazott cseppek szisztémás mellékhatásai (pulmonális, cardiovascularis, központi idegrendszeri) főleg idős betegeken jelentkezhetnek. A mellékhatásokat egyrészt a kötőhártyán, másrészt a ductus nasolacrimalison keresztül lefolyó, és a garatból felszívódó hatóanyag okozza (169, 187). A felszívódás mértéke, és ezáltal a mellékhatások súlyossága csökkenthető a belső szemzúgnál a canaliculusokra gyakorolt nyomással.

A szisztémás felszívódás révén, a vérplazma közvetítésével a másik szemben is enyhe szemnyomáscsökkenés tapasztalható még akkor is, ha csak az egyik szemet kezeljük (37, 51, 154).

Már korábbi in vitro vizsgálat is felvetette a timolol antioxidáns hatását, és összehasonlítva egyéb, a glaucoma kezelésében használt gyógyszerekkel, a legjelentősebb gyökfogó hatást találta (98).

A haemodilutio elvégzésével célunk a kórosan magas haemorheologiai paraméterek csökkentése, és ezáltal a keringés javítása, a jobb látásélesség elérése volt.

Az isovolaemiás haemodilutio során 500 ml vénás vér lebocsátása után 500 ml HAES (HydroxyEthyl Starch) infúziót alkalmaztunk, mely a glikogénhez hasonló poliszacharid. Átlagos molekulásúlya 200.000 Dalton. Beadásakor az infundált mennyiségnek megfelelő, vagy valamivel több mint 100%-os plazmatérfogat növekedést idéz elő. Hatására csökken a vér viszkozitása, csökken a haematocrit, normalizálódik a thrombocyták fokozott aggregációs hajlama. Javul a szövetek microcirculatioja, oxigénellátása (55, 62, 112).

Korábbi szemészeti tanulmányok is kedvező hatást írtak le isovolaemiás haemodilutio elvégzését követően. A kezelésen átesett vénás oclusios betegek több mint felénél tapasztaltak látásélesség javulást azokhoz a betegekhez viszonyítva, akik ugyanilyen betegségben szenvedtek, de akiknél nem történt ilyen kezelés. A látás javulását mind az ischaemiás, mind a nem ischaemiás típusú vénás elzáródásban szenvedő betegeknél észlelték (58, 59).

Vizsgálatunkban a vénás occlusion kívül időskori macula degenerációs és hypertensiv retinopathiás betegek is részt vettek. A haemodilutio után a haemorheologiai faktorok szignifikáns javulása volt megfigyelhető. A látásélesség javulását elsősorban a vena centralis retinae oclusios betegeknél tapasztaltuk.

VI. Következtetések, az eredmények gyakorlati hasznosítása

Vizsgálataink során haemorheologiai és szabadgyökös változásokat tanulmányoztunk in vitro és szemfenéki elváltozással bíró vascularis betegségekben.

1./ In vitro rheologiai modelleken tanulmányoztuk a szabadgyök generátor phenazin-methosulphate (PMS) vörösvértest károsító hatását illetve a károsodás kivédésének lehetőségeit.

Megállapítottuk, hogy a különböző vascularis betegségek kezelésében elterjedten használt pentoxiphyllin, piracetam, vinpocetin illetve a glaucoma kezelésében használt timolol részlegesen képes kivédeni a PMS (ill. szabadgyökök) által indukált vvt membránkárosodást, ezáltal a vvt-k struktúrális illetve mechanikai jellemzői javulnak, mely a vvt deformabilitás és így filterabilitás növekedésében nyilvánul meg. Ennek kitüntetett jelentősége lehet a szemfenéki microcirculatióban.

2./ A különböző mérőrendszerekben történő vvt aggregatio meghatározások során hasonló irányú, de gyakran eltérő mértékű változások mérhetők. Ez felhívja a figyelmet egyrészt arra, hogy eredményeinket mindig annak tudatában kell értékelnünk, hogy azok döntően tájékozódó jelleggel alkalmazhatók az érpályán belüli, in vivo viszonyok megítélésére. Másrészt hangsúlyt kell fordítani arra is, hogy lehetőség szerint a teljes haemorheologiai panel meghatározásra kerüljön, mert az egyes részeredmények párhuzamos értékelése nagy segítséget nyújthat a mérési módszerekből eredő hiányosságok kiküszöbölésére. Ugyanakkor ezek az összehasonlító mérések ösztönzően hatottak a nemzetközi standardizáció kidolgozására is.

3./ Essentialis hypertoniás betegekben az összes vizsgált haemorheologiai paraméter kórosan emelkedett volt, s értékük összefüggést

mutatott a vascularis szövődmények súlyosságát jelző szemfenéki érelváltozás mértékével.

Vizsgálataink arra utalnak, hogy a haemorheologiai faktorok a hypertóniás célszervkárosodás kialakulásában is szerepet játszhatnak, s hogy a hypertonia megfelelő gyógyszeres kezelése ezeket a változásokat kedvező irányba befolyásolhatja.

4./ Diabetes mellitusos retinopathiás betegekben az összes vizsgált haemorheologiai paraméter kórosan emelkedett volt. A macrorheológiai paraméterek mellett a diabeteses betegekben a vvt aggregatio is szignifikánsan magasabbnak bizonyult az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, feltehetően elsősorban a magasabb fibrinogén szint miatt.

Vizsgálatunk során ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a diabeteses csoporton belül a non-proliferatív és proliferatív retinopathiások között -kivéve a betegség fennállásának idejét-, mely talán a két csoportban közel azonosan magas vércukorszinttel magyarázható. A nagyfokban emelkedett vércukorszint értékek jelzik, hogy bár ezek a betegek évek óta gyógyszeres kezelésben részesülnek, a vércukor kontroll - hasonlóan a hypertóniához - itt sem megfelelő.

5./ Simplex glaucomás betegekben az összes vizsgált haemorheologiai paraméter szignifikánsan emelkedett volt az egészséges kontroll csoport értékeihez viszonyítva.

A csak glaucomás betegek haemorheologiai paraméterei között elsősorban a fibrinogén, a plazma és a teljes vér viszkozitás mutatott magas szignifikáns eltérést a kontroll csoport betegihez viszonyítva.

Egyéb vascularis és anyagcsere betegségekkel is társuló glaucomás betegekben mért haemorheologiai faktorok nem csak az egészséges kontrollokhoz viszonyítva mutattak kórosan emelkedett értékeket, hanem a csak glaucomás betegcsoporthoz viszonyított eltérések is szignifikánsnak bizonyultak.

A simplex glaucomás betegek között a „népbetegségek”-ként számon tartott hypertonia, diabetes mellitus, valamint az ischaemiás szívbetegség nagyobb százalékban fordul elő, mint az átlag populációban, ami azzal magyarázható, hogy a glaucoma kialakulásával a negyvenes élet évektől számolunk, amikor a már említett betegségek is nagyobb prevalenciával jelentkeznek.

A simplex glaucoma kezelésében gyakran alkalmazott béta-blokkoló szemcsepp közismerten szemnyomáscsökkentő -csarnokvíz termelődést csökkentő- hatásán túl a kórosan termelődő szabadgyökök befogása által is kedvező hatással lehet a betegség prognózisára.

6./ A haemodilution átesett szemészeti betegek korábbi kóros haemorheológiai paramétereinek szignifikáns javulása volt kimutatható még a beavatkozás elvégzése után 1 hónappal is, mely ezen hatáson túl kismértékű látásélesség javulást is eredményezett.

Összefoglalva, eredményeink arra engednek következtetni, hogy a haemorheológiai faktorok és a szabadgyökös reakciók fontos szerepet töltenek be különböző szemészeti kórképek pathogenesisében. A haemorheológiai paraméterek közül több elsődleges rizikófaktornak tekinthető, így ezek meghatározása, majd kóros esetben kiküszöbölésük, gyógyításuk hozzájárulhat a vascularis betegségek primaer és secundaer prevenciójának hathatósabb megvalósításához. A fenti faktorok szerepének ismerete a már kialakult betegségek esetén is fontos, hiszen hozzájárulhatnak a gyógykezelési forma, a legmegfelelőbb gyógyszerek megválasztásához, s új hatásmechanizmusú gyógyszerek kifejlesztéséhez. Eredményeink gyakorlati hasznosítása lehetőséget biztosíthat ahhoz, hogy az általunk felvázolt, komplexebb szemlélet segítségével további sikereket érjünk el a vascularis betegségek megelőzése és gyógyítása terén.

VII. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Könyvfejezet

VEKÁSI J. Haemorheologia a szemészetben. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 13-24, 1999.

Teljes közlemények

1. VEKÁSI J., TOTH, K., JURICKAY, I. and KOVACS, B. The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy. Clin. Hemorheol., 16, 187-192, 1996.

2. TOTH, K., KESMARKY, G., VEKÁSI J., NEMES, J., CZOPF, L., KAPRONCZAY, P., HALMOSI, R., JURICKAY, I. Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. Clin. Hemorheol. Microcirc., 21, 209-216, 1999.

3. VEKÁSI J., MARTON, ZS., KESMARKY, G., CSER, A., RUSSAI, R., HORVATH, B. Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. Clin. Hemorheol. Microcirc., 24, 1-6, 2001.

4. MARTON, ZS., KESMARKY, G., VEKÁSI J., CSER, A., RUSSAI, R., HORVATH, B. and TOTH, K. Red blood cell aggregation measurements in whole blood and fibrinogen solutions by different methods. Clin. Hemorheol. Microcirc., 24, 75-83, 2001.

5. VEKÁSI J., MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., CSER A., RUSSAI R. és KOVÁCS B. Haemorheologiai faktorok szerepe hypertóniás és diabeteses retinopathiában. Orv. Hetilap, 142, 1045-1048, 2001.

6. MARTON, ZS., HALMOSI, R., HORVATH, B., ALEXY, T., KESMARKY, G., VEKÁSI J., BATTYANY, I., HIDEG, K. and TOTH, K. Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. J. Cardiovasc. Pharm., 38, 745-753, 2001.

7. HORVATH, B., MARTON, ZS., HALMOSI, R., ALEXY, T., SZAPARY, L., VEKASI, J., BIRO, ZS., HABON, T., KESMARKY, G., TOTH, K. Scavenger effect of different cerebrovascular drugs. Clin. Neuropharmacol., 25, 37-42, 2002.

8. HORVÁTH B., MÁRTON ZS., HALMOSI R., ALEXY T., SZAPÁRY L., VÉKÁSI J., BÍRÓ ZS., HABON T., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Cerebrovascularis támadásközpontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata. Orv. Hetilap 143, 13-17, 2002.

9. TOTH, K., KESMARKY, G., MARTON, ZS., VEKASI, J. Hemorheology and cardiovascular diseases. Clin. Hemorheol. Microcirc., accepted for publication.

Idézhető előadáskivonatok

1. VEKASI, J., TOTH, K. and KOVACS, B. The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy. Clin. Hemorheol., 13, 395, 1993.

2. VEKASI, J., TOTH, K., JURICKSKAY, I. and KOVACS, B. The effect of hemodilution in patients with retinal disorders. Biorheol., 32, 354, 1995.

3. VEKASI, J., TOTH, K., JURICKSKAY, I. and KOVACS, B. Role of hemorheological factors and effect of hemodilution in different retinal disorders. Rev. Port. Hemorheol., 12, Suppl. 1: 160, 1997. Clin. Hemorheol. Microcirc., 20, 308, 1999.

4. TOTH, K., KESMARKY, G., VEKASI, J., NEMES, J., CZOPF, L., KAPRONCZAY, P., HALMOSI, R., JURICKSKAY, I. Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. 2nd International Conference on Hemorheology and Tissue Oxygenation in Hypertension and Vascular Diseases, October 29-31, 1998, Bari, Italy. Clin. Hemorheol. Microcirc., 21, 209, 1999.

5. TÓTH K., KÉSMÁRKY G., VÉKÁSI J., NEMES J., CZOPF L., HABON, T., KAPRONCZAY P., HALMOSI R., JURICKSKAY I., MÓZSIK GY. Haemorheologiai és haemodinamikai paraméterek vizsgálata és azok változása alfa-1 receptor blokkoló kezelés hatására essentialis hypertóniában. Hypertonia és Nephrologia Suppl. 2, 5, 237, 1998.

6. VEKASI J., KESMARKY, G., CSER, A., RUSSAI, R., MARTON, ZS., JURICKSKAY, I., HARDEMAN, M., TOTH, K. Hemorheological parameters of patients with hypertensive and diabetic retinopathy. Biorheol., 36, 147, 1999.

7. MÁRTON ZS., KÉSMÁRKY G., VÉKÁSI J., PAPP E., RUSSAI R., CSER A., JURICKSKAY I., TÓTH K. Haemorheologiai faktorok változásai ischaemiás szívbetegségben, hypertóniában és diabetes mellitusben. Magyar Kardiológusok Társasága 2000. évi Tudományos Kongresszusa, 2000. május 11-13., Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2000/3, 7, 2000.

8. TOTH, K., MARTON, ZS., KESMARKY, G., VEKASI J., PAPP, E., RUSSAI, R., CSER, A., JURICKSKAY, I. Hemorheological parameters in ischemic heart disease, hypertension and diabetes mellitus. Min. Cardioang., 48, Suppl. 1, 52, 2000.

VIII. Köszönetnyilvánítás

A közel egy évtizedes kutatómunka során több klinikussal, elméleti és határterületi kutatóval kerültem aktív munkakapcsolatba, így nincsen lehetőség mindenki részére külön köszönetet mondani. A kiemelt köszönet azon kutatóknak, munkatársaknak, barátoknak szól, akik pályámat alapvetően befolyásolták, meghatározóan segítették.

Munkahelyi vezetőim közül klinikánk igazgatójának, Kovács Bálint professzornak (PTE ÁOK Szemészeti Klinika) tartozom külön köszönettel, aki mind tudományos, mind klinikai pályámat önzetlenül segítette.

A külföldi kollaborációval folytatott kutatások során Herbert Meiselman professzor (USC Biofizikai és Élettani Intézet, Los Angeles, USA) és Max Hardeman professzor (Akadémiai Orvosi Centrum, Belgyógyászat, Klinikai Haemorheológiai Laboratórium, Amszterdam, Hollandia) nyújtott kiemelkedő segítséget.

Munkám nem készülhetett volna el a PTE ÁOK más intézeteivel közösen végzett kutatások, s ezen intézetek, laboratóriumok vezetőinek segítségével nélkül. Itt programvezetőm, Hideg Kálmán professzor (Szerves - és Gyógyszerkémiai Intézet), Tóth Kálmán professzor és Juricskay István docens (I. sz. Belgyógyászati Klinika), valamint Késmárky Gábor és Márton Zsolt doktorok (I. sz. Belgyógyászati Klinika) éveken át tartó támogatását kell kiemelnem.

Szorosabb munkahelyemen, a Szemészeti Klinikán Bíró Zsolt egyetemi docenstől és Pámer Zsuzsanna egyetemi adjunktustól kaptam a legtöbb közvetlen segítséget.

I R O D A L O M

1. Aguierre F, Martin I, Grinspon D, Ruiz M, Hager A, De Paoli T, Ihlo J, Farach HA, Poole CP: Oxidative damage, plasma antioxidant capacity, and glucemic control in elderly NIDDM patients. *Free Radical Biol. Med.*, 1998;24:580.
2. Allen JB, McGahan MC, Ferrel JB, Adler KB, Fleisher LN: Nitric oxide synthase inhibitors exert differential time-dependent effects on LPS-induced uveitis. *Exp. Eye Res.*, 1996;62:21.
3. Annapurna V, Puniyani RR, Gupte RV: Red cell deformability and erythrocyte lipids in hypertension. *Clin. Hemorheol.*, 1990;10:95.
4. Arend O, Remky A, Jung F, Kiesewetter H, Reim M, Wolf S: Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 1996;180.
5. Banin E, Berenshtein E, Kitrossky N, Chevion M: Gallium-desferrioxamine protects the cat retina against injury after ischemia and reperfusion. *Free Radical Biol. Med.*, 2000;3:315.
6. Barnes A, Willars E: Diabetes. In: *Clinical Hemorheology*, Chien S, Dormandy J, Ernst E, Matrai A, eds, Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, 1987;275.
7. Barnes AJ, Oughton J, Kohner EM: Blood rheology and the progression of diabetic retinopathy: a prospective study. *Clin. Hemorheol.*, 1987;7:460.
8. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ: Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radical Biol. Med.*, 1998;24:102.
9. Baskurt OK, Meiselman HJ, Kayar E: Measurement of red blood cell aggregation in a "plate-plate" shearing system by analysis of light transmission. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1998;19:307.
10. Bauersachs RM, Shaw S, Zeidler A, Meiselman HJ: Hemorheological findings in uncontrolled type II diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol.*, 1987;7:432.
11. Baumler H, Hardeman M, Lerche D, Toth K: Quality management in biorheology/hemorheology - is there a need for? *Biorheol.*, 1999;36:44.

12. Bencsath P, Debreczeni L, Takacs L: Effect of ethyl apovincamate on cerebral circulation of dogs under normal conditions and in arterial hypoxia. *Arzneimittelforschung*, 1976;26:1920.
13. Beri MB, Klugman MR, Kohler JA, Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology*, 1987;94:1020.
14. Bertram B, Wolf S, Arend O, Schulte K, Pesch TW, Jung F, Kiesewetter H, Reim M.: Blood rheology and retinopathy in adult type I. diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol.*, 1992;12:437.
15. Blades KJ, Patel S, Aidoo KE: Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2001;7:589.
16. Block F, Schwarz M: Effect of antioxidants on ischemic retinal dysfunction. *Exp. Eye Res.*, 1997;64:559.
17. Bogár L: Diagnosztika. In: *A klinikai haemorheologia alapjai*. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;33.
18. BorkmanRF, Lerman S: Evidence for a free radical mechanism in aging and u.v.-irradiated ocular lenses. *Exp. Eye Res.*, 1977;3:303.
19. Brooks DE, Grieg RG, Janzen J: Mechanisms of erythrocyte aggregation, in: *Erythrocyte Mechanics and Blood Flow*. Cokelet GR, Meiselman HJ, Brooks DE eds, Liss AR, Inc.: New York 1980;119.
20. Buckley CH, Hadake PWF, O'Brien CJ: Use of isolated ocular arteries in vitro to define the pathology of vascular changes in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.*, 1997;81:599.
21. Carter CJ, Brooks DE, Doyle DL, Drance SM: Investigations into a Vascular Etiology for Low-tension Glaucoma. *Ophthalmology*, 1990;1:49.
22. Chazan BI: Microaneurysms in diabetes mellitus. *Acta Diabet. Lat.*, 1972;9:337.
23. Chien S: Hemorheology in clinical medicine. *Clin. Hemorheol.*, 1982;2:137.
24. Chiou GC: Review: effects of nitric oxide on eye disases and their treatment. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2001;2:189.

25. Chiu D, Kuypres F, Lubin B: Lipid peroxidation in human red cells. *Semin. Hematol.*, 1989;26:257.
26. Christen WG: Antioxidants and eye disease. *Am. J. of Med.*, 1994;97:suppl. 3A.
27. Clauss A: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol.*, 1957;17:237.
28. Cogan G, Merola L, Laibson PR: Blood viscosity, serum hexosamine, and diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1961;10:393.
29. Cumming RG, Mitchell P, Smith W: Diet and cataract. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2000;107:450.
30. de Venecia G, Wallow I, Houser D, Wahlstrom M: The eye in accelerated hypertension. I. Elschnig's spots in nonhuman primates. *Arch. Ophthalmol.*, 1980;98:913.
31. Dintenfass L: Blood viscosity factors in severe nondiabetic and diabetic retinopathy, *Biorheol.*, 1977;14:151.
32. Dintenfass L: Viscosity factors in hypertensive and cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Med.*, 1977;2:337.
33. Dintenfass L: Erythrocyte aggregation and cardiovascular risk factors. *Clin. Hemorheol.*, 1988;8:237.
34. Ditzel J: The nature of the intravascular erythrocyte aggregation in diseases with particular reference to diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.*, 1955;5:371.
35. Dobberstein H, Solbach U, Weinberger A, Wolf S: Correlation between retinal microcirculation and blood viscosity in patients with hyperviscosity syndrome. *Clin. Hemorheol.*, 1999;20:31.
36. Dormandy J, Flute P, Matrai A, Bogar L, Mikita J: The new St George's blood filtrometer. *Clin. Hemorheol.*, 1985;5:975.
37. Dunham CN, Spaide RF, Dunham G: The contralateral reduction of intraocular pressure by timolol. *Br. J. Ophthalmol.*, 1994;78:38.

38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No 4. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 1987;27:265.
39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No 9. *Ophthalmology*, 1991;98:766.
40. Ellis EA, Grant MB, Murray FT, Wachowski MB, Guberski DL, Kubilis PS, Luty GA: Increased NADH oxidase activity in retina of the BBZ/Wor diabetic rat. *Free Radical Biol. Med.*, 1998;24:111.
41. Ernst E: Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. *J. Int. Med.*, 1990;227:365.
42. Facskó A, Édes I: Lipid peroxidation and reduced glutathione contents in cataractous human lenses. In: *Oxygen free radicals and tissue injury* (Ed.: Matkovics B, Boda D, Kalász H.), Akadémiai Könyvkiadó, Budapest, Hungary, 1987;85.
43. Facskó A, Édes I: Lipid peroxidáció normál és kataraktás lencsékben. *Szemészet*, 1987;124:205.
44. Facskó A: In vitro foszforilációs vizsgálatok normál és kataraktás humán lencséből preparált membránokon. *Szemészet*, 1991;128:145.
45. Fehér J: A szabadgyök reakciók szerepe különböző élettani folyamatokban, emberi megbetegedésekben. *Orv. Hetilap*, 1988;129:2667.
46. Fox NE, van Kuijk FJGM: Immunohistochemical localization of xantine oxidase in human retina. *Free Radical Biol. Med.*, 1998;24:900.
47. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E: Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch. Ophthalmol.*, 1982;100:1132.
48. Gasser P: Ocular vasospasmus: A risk factor in pathogenesis of low tension glaucoma. *Int. Ophthalmol.*, 1989;13:281.
49. Giasanti R, Rabini RA, Boemi M, Fumell P: Blood rheology changes and disturbances in microcirculation. *Clin. Hemorheol.*, 1996;16:543.

50. Gieser SC, Juzych M, Robin AL, Schwartz GF: Clinical pharmacology of adrenergic drugs. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds): The glaucomas, 2nd edition, vol. III, Mosby, St. Louis, 1996;1425.
51. Grattagliano I, Vendemiale G, Boscia F, Micelli-Ferrari T, Cardia L, Altomare E: Oxidative retinal products and ocular damages in diabetic patients. *Free Radical Biol. Med.*, 1998;25:369.
52. Grindle J, Buskard AN, Newman DL: Hyperviscosity retinopathy, a scientific approach therapy: *Trans. Ophthalmol. Soc.*, 1976;96:216.
53. Gupta N, Weireb RN: New definition of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 1997;8:II:41.
54. Haas A, Treib J, Stoll M: Hemorheological parameters of hydroxyethylstarch 200/0.62 as a basis for hemodilution. *Clin. Hemorheol.*, 1992; Suppl.1:17.
55. Habon T, Toth K, Wittmann I: The protective effect of pentoxiphylline on the free radical induced red blood cell membrane damage. *Clin. Hemorheol.*, 1993;13:316.
56. Habon T, Szabados E, Kesmarky G: The effect of carvedilol on enhanced ADP-ribosylation and red cell membrane damage caused by free radicals. *Caediovasc. Res.*, 2001;52:153.
57. Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Lüscher TF: The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: A new concept in ophthalmology? *Surv. Ophthalmol.*, 1994;39:123.
58. Hansen LL, Danisevskis P, Arntz HR, Hövener G, Wiederholt M: A randomised prospective study of treatment of central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution and photocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.*, 1985;69:108.
59. Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M: A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br. J. Ophthalmol.*, 1989;73:895.
60. Hardeman MR, Goedhart PT, Dobbe JGG, Lettinga KP: Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyser (L.O.R.C.A.) I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clin. Hemorheol.*, 1994;14:605.

61. Hardeman MR, Goedhart PT, Schut NH: Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyser (L.O.R.C.A.) II. Red blood cell deformability: elongation index versus cell transit time. *Clin. Hemorheol.*, 1994;14:619.
62. Haring HP, Pohl P, Schimetta W, Pölcz W, Aichner F: Hydroxyethylstarch - Influence of molar substitution on haemorheologic parameters: A clinical double blind study. *Clin. Hemorheol.*, 1994;1:11.
63. Harris A, Anderson DR, Pullinat L, Joos K, Knighton RW, Kagemann L, Martin BJ: Laser Doppler flowmetry measurement of changes in human optic nerve head blood flow in response to blood gas perturbations. *J. Glaucoma* 1996;5:258.
64. Harris A, Arend O, Wolf S, Cantor LB, Martin BJ: CO₂ dependence of retinal arterial and capillary blood velocity. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1995;73:421.
65. Hayakawa M: Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. *Arzneimittelforschung*, 1992;42:281.
66. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS: Fundus lesions in malignant arterial hypertension. III. Blood pressure, biochemical changes and fundus changes. *Ophthalmology*, 1986;93:45.
67. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS: Fundus lesions in malignant hypertension. *Ophthalmology*, 1986;93:60.
68. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS: Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology*, 1986;93:74.
69. Hayreh SS: Anterior ischemic optic neuropathy VIII. Clinical features and pathogenesis of post-hemorrhagic amaurosis. *Ophthalmology*, 1987;94:1488.
70. Hebbel RP, Leung A, Mohandas N: Oxidation-induced changes in microrheologic properties of the red blood cell membrane. *Blood*, 1990;76:1015.
71. Hermann M, Dobszai Gy, Kovács B: Rheológiai eltérések szemfenéki érbetegségekben. *Szemészet*, 1987;124:76.

72. Hiraoka T, Clark JJ, Li XY, Thurston GM: Effect of selected anti-cataract agents on opacification in the selenite cataract model. *Exp. Eye Res.*, 1996;62:11.
73. Hiroishi G, Kobayashi S, Nishimura J, Inomata H, Kanaide H: Differential effects of diltiazem and nitro-glycerine on cytosolic Ca²⁺ concentration and on force in the bovine ophthalmic artery. *Invest. Ophthalmol.*, 1996;37:2612.
74. Hoare EM, Barnes AJ, Dormandy JA: Abnormal blood viscosity in diabetes mellitus and retinopathy. *Biorheol.*, 1976;13:21.
75. Hogg N: Free radicals in disease. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 1998;16:241.
76. Holló G: Glaucoma. Kórtan és klinikum. INTHERA AG, Budapest, 1997.
77. Hrabák A, Vercruysse V, Vray B, Kahán I: Az indukálható nitrogén-monoxid- (NO-) szintézis gátlása indometacinnal. *Szemészet*, 1999;136:215.
78. Isogai Y, Iida A, Michizuki K, Abe M: Hemorheological studies on the pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Thromb. Res.*, 1976;8:17.
79. Isogai, Ikemoto S, Kuchiba K, Ogawa J, Yokose T: Abnormal blood viscoelasticity in diabetic microangiopathy. *Clin. Hemorheol.*, 1991;11:175.
80. Jacques PF, Chylack LT, Hankinson SE, Khu PM, Rogers G, Friend J, Tung W, Wolfe JK, Padhye N, Willett WC, Taylor A: Long-term nutrient intake and early age-related nuclear lens opacities. *Arch. Ophthalmol.*, 2001 ,7:1009.
81. Jan KM, Chien S: Influence of the ionic composition of fluid medium on red cell aggregation. *J. Gen. Physiol.*, 1973;61:655.
82. Jian M, Jiajung F, Zhengren G, Chen H, Bo Y, Fong, W Duoning W, Shufen S: A new hypothesis about the relationship between free radical reactions and hemorheological properties in vivo. *Med. Hypotheses*, 1993;41:516.
83. Jonhston LR, Brucker AJ, Steinmann W: Risk factors of branch retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.*, 1985;103:1831.

84. Karpati E, Szporny L: General and cerebral haemodynamic activity of ethyl apovincamate. *Arzneimittelforschung* 1976;26:1908.
85. Kesmarky G, Toth K, Habon L, Vajda G, Juricskay I: Hemorheological parameters in coronary artery disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1998;18:245.
86. Kiewewetter H, Körber N, Jung F, Reim M: Rheologic findings in patients with acute retinal artery occlusion. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1983;220:92.
87. Klaver JHJ, Greve EL, Goslinga H: Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.*, 1985;69:765.
88. Klein BEK, Klein R, Lee KE: Cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and age-related cataracts: The Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997;123:338.
89. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VI. Retinal photocoagulation. *Ophthalmology*, 1987;94: 747.
90. Klein R, Meuer S, Moss EM, Klein BEK: Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1995;113:1386.
91. Klose HJ, Volger E, Brechtelsbauer H, Heinich L, Schmid-Schonbein H: Microrheology and light transmission of blood. *Pflugers Arch.*, 1972;333:126.
92. Knekt P, Heliövaara M, Rissanen A, Aromaa A, Aaran RK: Serum antioxidant vitamins and risk of cataract. *Br. Med. J.*, 1992;305:1392.
93. Koenig W, Sund M, Ernst E, Keil U, Rosenthal J, Hombach V: Association between plasma viscosity and blood pressure. Results from the MONICA-project Augsburg. *Am. J. Hypertens.*, 1991;4:529.
94. Koenig W, Sund M, Ernst E, Matrai A, Keil U, Rosenthal J: Is increased plasma viscosity a risk factor for high blood pressure. *Angiology*, 1989;40:153.
95. Kosugi I, Gonda T, Okada K: Effects of apovincaminic acid on the oxygen affinity in human erythrocytes. *Jpn. J. Pharmacol. Ther.*, 1982;10:1901.

96. Kowrulu RA, Tang J, Kern TS: Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes*, 2001;8:1938.
97. Krishna MC, DeGraff W, Hankovszky OH, Sar CP, Kalai T, Jeko J, Russo A, Mitchell JB, Hideg K: Studies of structure-activity relationship of nitroxide free radicals and their precursors as modifiers against oxidative damage. *J. Med. Chem.*, 1998;41:3477.
98. Kuryshva NI, Deeva IB, Deev AI, Erichev VP: Comparative study of antiradical effects of several antiglaucoma drugs. *Vestn-Oftalmol.*, 1998;114:6.
99. Kuzuya F: Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Therapia Hungarica*, 0985;33:22.
100. Le Dévéhat C, Khodabandehlou T, Zhao H, Vimeux M: Role and limits of glycemic regulation in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Clin. Hemorheol.*, 1997;17:363.
101. Leischman R: The eye in general vascular disease: Hypertension and arteriosclerosis. *Br. J. Ophthalmol.*, 1957;41:641.
102. Leske MC, Chylack LT, Wu SY: The lens opacities case control study. *Arch. Ophthalmol.*, 1991;109:244.
103. Leske MC, Wu SY, Hyman L, Sperduto R, Undewood B, Chylack LT, Milton RC, Srivastava S, Ansari N: Biochemical factors in the lens opacities case-control study. *Arch. Ophthalmol.*, 1995;113:1113.
104. Levin LA, Clark JA, Johns LK: Effect of lipid peroxidation inhibition on retinal ganglion cell death. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1996;37:2744.
105. Little H: The role of abnormal hemorheodynamics in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol.*, 1976;74:573.
106. Little HL: Alteration in blood elements in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1988;88:647.
107. Longhini E, Agosti R, Cherubini P, Clivati A, Farini P, Marazzini L: Hemorheology in hypertension. *Clin. Hemorheol.*, 1986;6:567.

108. Lowe GDO, Lowe JM, Drummond MN, Reith S, Belch JFJ, Kesson M, Wylie A, Foulds WS, Forbes CD, MacCuish AC, Manderson WG: Blood viscosity in young male diabetics with and without retinopathy. *Diabetologia*, 1980;18:359.
109. Lowe GDO: Evaluation of rheological therapy by orally administered drugs. *Clin. Hemorheol.*, 1984;4:159.
110. Lowe GDO, Ghafour IM, Belch JFJ, Forbes CD, Foulds WS, MacCuish AC: Increased blood viscosity in diabetic proliferative retinopathy. *Diab. Res.*, 1986;3:67.
111. Lowe GDO, Forbes CD, Foulds WS: Haemorheology and retinal disorders. *Clin. Hemorheol.*, 1987;7:181.
112. Luckie AP, Wroblewski JJ, Hamilton P, Bird AC, Sanders M, Slater N, Green W: A randomised prospective study of outpatient haemodilution for central retinal vein obstruction. *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.*, 1996;3:223.
113. Luxemberg MN, Mausolf FA: Retina circulation in the hyperviscosity syndrome. *Am. J. Ophthalmol.*, 1970;70:588.
114. Mark IT, Weglicki WB: Protection by β -blocking agents against free radical-mediated sarcolemmal lipid peroxidation. *Circ. Res.*, 1988;63:262.
115. Martin XD: Glaucoma therapy. Hogrefe-Huber Publishers, Seattle 1996.
116. Martinez M, Vaya A, Labios M, Gabriel F, Guiral V, Aznar J: The effect of long-term treatment with hypotensive drugs on blood viscosity and erythrocyte deformability in patients with essential arterial hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1997;17:193.
117. Matrai A, Whittington RB, Ernst E: A simple method of estimating whole blood viscosity at standardized hematocrit. *Clin. Hemorheol.*, 1987;7:261.
118. Mausolf FA, Mensher JH: Experimental hyperviscosity retinopathy. *Ann. Ophthalmol.*, 1973;5:205.
119. McGrath MA, Wechsler FH, Penny R: Systemic factors contributing to retinal vein occlusion. *Arch. Intern. Med.*, 1978;138:216.

120. McMillan D: Plasma protein changes, blood viscosity and diabetic microangiopathy, *Diabetes*, 1976;27:858.
121. McMillan D, Utterback NG, La Puma J: Reduced erythrocyte deformability. *Diabetes*, 1978;27:875.
122. McMillan D: Hemorheologic therapy to control diabetic vascular disease. *Clin. Hemorheol.*, 1992;12:787.
123. Mitcell P, Wang JJ, Cumming RG, House P, England JD: Long-term topical timolol and blood lipids: the Blue Mountains Eye Study. *J. Glaucoma*, 2000;9:174.
124. Mittag TW: Adrenergic and dopaminergic drugs in glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T: *The glaucomas*, 2nd edition, vol. III, Mosby, St. Louis, 1996;1409.
125. Moriau M, Crasbon L, Lavenne-Pardonge E: Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993;43:110.
126. Mozsik Gy, Fiegler M, Juricskay I, Mezey B, Toth K: Oxygen free radicals, lipid metabolism, and whole blood and plasma viscosity in the prevention and treatment of human cardiovascular diseases. *Bibl. Nutr. Diet.*, 1992;49:111.
127. Nash GB, Wenby RB, Sowemimo-Coker SO, Meiselman HJ: Influence of cellular properties on red cell aggregation. *Clin. Hemorheol.*, 1987;7:93.
128. Nathanson JA: Nitric oxide and nitrovasodilators in the eye: implications for ocular physiology and glaucoma. *J. Glaucoma* 1993;2:206.
129. Neufeld AH, Hernandez R, Gonzalez M: Nitric oxide synthetase in human glaucomatous optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.*, 1997;115:497.
130. Nickells RW: Retinal ganglion cell death in glaucoma: The how, the why, and the maybe. *J. Glaucoma* 1996;5:345.
131. Novák Z: Az oxidatív stressz hatása a haemorheologiai paraméterekre. In: *A klinikai haemorheologia alapjai*. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;25.

132. Novák Z: Az antioxidáns therápia. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;91.
133. Novak Z, Varga SzI, Pataki L, Matkovics B: Simple method for the measurement of antioxidants. *Clin. Chim. Acta*, 1990;194:115.
134. Ott E, Lechner H: Hemorheologic and hemodynamic aspects of cerebrovascular disease. *Pathol. Biol.*, 1982;30:611.
135. Papp A, Németh I, Karg E, Papp E: Glutathione status in retinopathy of prematurity. *Free Radical Biol. Med.*, 1999;27:738.
136. Pámer Zs, Kovács B: Diabeteses retinopathia: A pathogenesis hemoreológiai vonatkozásai. *Szemészet*, 1990;127:201.
137. Pámer Zs, Kovács B: Hemorheológiai tényezők szerepe simplex glaucomás betegek látótérkieséseinek progressziójában. *Szemészet*, 1990;127:1.
138. Pecsvarady Zs, Fischer TC, Darwin CH, Fabok A, Maqueda TS, Saad MF, Meiselmann HJ: Decreased polymorphonuclear leukocyte deformability in NIDDM. *Diabetes Care*, 1994;1:57.
139. Pécsvárady Zs: Epidemiológiai vizsgálatok. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;51.
140. Pécsvárady Zs: Diabetes mellitus. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;137.
141. Pécsvárady Zs: Arteriosclerosis. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;143.
142. Peduzzi M, Codeluppi L., Poggi M: Abnormal blood viscosity and erythrocyte deformability in retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.*, 1983;96:399.
143. Peduzzi M, Debbia A, Guerrieri F, Bolzani R: Abnormal blood viscosity and filterability in retinal vein occlusion. *Clin. Hemorheol.*, 1984;4:555.
144. Peduzzi M, Debbia A, Guerrieri F: Abnormal blood rheology and retinal vein occlusion. A preliminary report. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1986;224:83.

145. Piermarocchi S, Segato T, Bertolja H, Midena E, Zucchetto M, Girolami A, Procidano M, Mares M: Branch retinal vein occlusion: The pathogenetic role of blood viscosity. *Ann. Ophthalmol.*, 1990;22:303.
146. Pollack A, Leiba H, Oliver M: Progression of nonischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 1997;1:13.
147. Pongrácz E, Csornai M: A haemorheologiai terapia általános szempontjai. In: *A klinikai haemorheologia alapjai*. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;55.
148. Remky A, Arend O, Jung F, Kiesewetter H, Reim M, Wolf S: Haemorheology in patients with branch retinal vein occlusion with and without risk factors. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1996;234 Suppl. 1:S8.
149. Rendell M, Fox M, Knox S, Lastovics J, Kirchain W, Meiselman HJ: Effects of glycemic control on red cell deformability determined by using the cell transit time analyzer. *J. Lab. Clin. Med.*, 1991;6:500.
150. Ring CP, Pearson TC, Sanders MD: Viscosity and retinal vein thrombosis. *Br. J. Ophthalmol.*, 1976;60:397.
151. Risk Factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch. Ophthalmol.*, 1996;5:545.
152. Rozanowska M, Wessels J, Boulton M, Burke JM, Rodgers MAJ, Truscott TG, Sarna T: Blue light-induced singlet oxygen generation by retinal lipofuscin in non-polar media. *Free Radical Biol. Med.*, 1998;24:1107.
153. Russel P, Johnson DH: Enzymes protective of oxidative damage present in all decades of life in the trabecular meshwork, as detected by two-dimensional gel electrophoresis protein maps. *J. Glaucoma* 1996;5:317.
154. Saari KM, Ali-Melkkila T, Vuori ML, Kaila T, Iisalo E: Absorption of ocular timolol: drug concentration and β -receptor binding activity in the aqueous humour of the treated and contralateral eye. *Acta Ophthalmol. Copenh.*, 1993;71:671.
155. Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagg EW, Kurtz J, Sternberg P, Reed RL, Jones DP.: Glutathione in human plasma: Decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radical Biol. Med.*, 1998;24:699.

156. Satoh M, Imaizumi K, Bessho T, Shiga T: Increased erythrocyte aggregation in diabetes mellitus and its relationship to glycosylated haemoglobin and retinopathy. *Diabetologia*, 1984;27:517.
157. Schmid-Schonbein H: Macrorheology and microrheology of blood in cerebrovascular insufficiency. *Eur. J. Neurol.*, 1983;22:2.
158. Schumer RA, Podos SM: The nerve of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 1994;112:37.
159. Schwartz M, Belkin M, Yoles E, Solomon A: Potential treatment modalities for glaucomatous neuropathy: neuroprotection and neuroregeneration. *J. Glaucoma* 1996;5:427.
160. Seiffge D, Kiesewetter H: Effect of pentoxiphylline on single red cell deformability. *Klin. Wochenschr.*, 1981;59:1271.
161. Shults WT: Ischemic optic neuropathy. Still the ophthalmologist's dilemma. *Ophthalmology*, 1984;91:1338.
162. Skalak R, Zhu C: Rheological aspects of red blood cell aggregation. *Biorheol.*, 1990;27:309.
163. Skovborg F, Nielsen AV, Schlichtkrull J, Ditzel J: Blood viscosity in diabetic patients. *Lancet*, 1966;1:129.
164. Smud R, Sermukslis B, Kartin D: Changes in blood viscosity induced by pentoxiphylline. *Pharmacotherapeutica*, 1976;1:229.
165. Spector A, Wanchao MA, Wang RR, Kleiman N: Microperoxidases catalytically degrade reactive oxygen species and may be anti-cataract agents. *Exp. Eye Res.*, 1997;65:457.
166. Stewart WC, Dubiner HB, Mundorf TK, Laibovitz RA, Sall KN, Katz LJ, Singh K, Shulman DG, Siegel LI, Hudgins AC, Nussbaum L, Apostolaros M: Effects of carteolol and timolol on plasma lipid profiles in older women with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1999;127:142.
167. Stuart J, Juhan-Vague I: Erythrocyte rheology in diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol.*, 1987;2:239.
168. Sundelin SP, Nilsson SEG: Lipofuscin-formation in retinal pigment epithelial cells is reduced by antioxidants. *Free Radical Biol. Med.*, 2001;31:217.

169. Taniguchi T, Kitazawa Y: The potencial systemic effect of topically applied β -blockers in glaucoma therapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 1997;8(II):55.
170. Toth K, Wittmann I, Past T, Javor T, Juricskay I: Increase of red blood cell suspension viscosity caused by free radical generator. *Biorheol.*, 1989;26:643.
171. Toth K, Habon T, Horvath I, Mezey B, Juricskay I, Mozsik Gy: Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and at peak exercise. *Clin. Hemorheol.*, 1994;14:329.
172. Toth K, Ernst E, Habon T, Horvath I, Juricskay I, Mozsik Gy: Hemorheological and hemodynamical effects of fish oil (Ameu) in patients with ischemic heart disease and hyperlipoproteinemia. *Clin. Hemorheol.*, 1995;15:867.
173. Toth K, Bogar L, Juricskay I, Keltai M, Yusuf S, Haywood LJ Meiselman HJ: The effect of RheothRx Injection on the hemorheological parameters in patients with acute myocardial infarction (CORE Trial substudy). *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1997;17:117.
174. Tóth K: Történeti áttekintés. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;9.
175. Tóth K, Juricskay I: Rheologiai alapfogalmak. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;13.
176. Tóth K, Késmárky G: Kardiológiai betegségek. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;95.
177. Toth K, Nemes J, Czopf L, Kapronczay P, Kesmarky G, Juricskay I: Effects of doxazosin on hemorheological, hemodynamic and lipid parameters in patients with essential hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1999;20:57.
178. Toth K, Wenby RB, Meiselman HJ: Inhibition of polymer-induced red blood cell aggregation by Poloxamer 188. *Biorheology*, 2000;37:301.
179. Toth K: Connection between classical risk factors and hemorheological parameters in ischemic heart disease. *Turk. J. Hemat.* 2000;17:209.

180. Trope GE, Lowe GDO, McArdle BM: Abnormal blood viscosity and haemostasis in long standing retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.*, 1983;67:137.
181. Tsinamdzhvishvili B, Beritashvili N, McHedlishvili G: Further insight into blood rheological disturbances in essential hypertension. *Clin. Hemorheol.*, 1995;15:697.
182. Tütüncü NB, Bayraktar M, Pehlivanoglu B: The effect of vitamin E supplementation on erythrocyte osmotic fragility in diabolic patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1999;20:201.
183. Twomey P, Taira J, DeGraff W, Mitchell JB, Russo A, Krishna MC, Hankovszky OH, Frank L, Hideg K: Direct evidence for in vivo nitroxide free radical production from a new antiarrhythmic drug by EPR spectroscopy. *Free Radical Biol. Med.*, 1997;22:909.
184. Uyesaka N, Hasegawa S, Ishioka N, Ishioka R, Shio H, Schechter AN: Effects of superoxide anions on red cell deformability and membrane proteins. *Biorheol.*, 1992;29:217.
185. Valensi P, Cohen-Boulakia F, Attali JR, Behar A: Changes in capillary permeability in diabetic patients. *Clin. Hemorheol.*, 1997;17:389.
186. Viberty GC: Increased capillary permeability in diabetes mellitus and its relationship to microvascular angiopathy. *Am. J. Med.*, 1983;30:81.
187. Vuori ML, Kaila T: Plasma kinetics and antagonist activity of topical timolol in elderly patients. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1995;233:131.
188. Waller DG: Whole blood viscosity following cardioselective beta-adrenoceptor blockade in hypertension. *Clin. Hemorheol.*, 1982;2:243.
189. Wang X, Wu Z, Song G, Wang H, Long M, Cai S: Effects of oxidative damage of membrane protein thiol groups on erythrocyte membrane viscoelasticities. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1999;21:137.
190. Weithmann KU: Reduced platelet aggregation by pentoxiphylline stimulated prostacyclin release. *Vasa*, 1981;10:249.

191. Winegrad AI, Green DA: The complications of diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 1978;298:1250.
192. Wittmann I, Past T, Tapsonyi Zs, Horvath T, Javor T: In vitro method for measurement of free radical effects: effect of PMS (phenazine methosulphate) on red blood cell membrane. *Acta Physiol. Hung.*, 1989;73:341.
193. Wood KA, Youle RJ: Apoptosis and free radicals. In: Chiueh CC, Gilbert DL, Colton CA (eds): *The neurobiology of NO and OH*. New York Academy of Science, New York, 1994.
194. Ziegler O, Candiloros H, Derriennic X, Muller S, Donner M, Stoltz JF, Drouin P: Erythrocyte aggregation in diabetes mellitus: Role of plasmatic and membran factors. *Clin. Hemorheol.*, 1992; 6:873.