

6 Zusammenfassung

Die Bedeutung eines intakten Endothels für die flußabhängige Dilatation arterieller Gefäße ist unbestritten und methodologisch befriedigend untersucht. Weniger Aufmerksamkeit wurde dem Phänomen der auch in deendothelialisierten Präparaten weiterbestehenden, matrix-abhängigen Dilatation bei zunehmenden Flußraten gewidmet. Insbesondere ist der Anteil, den beide, Endothel und Matrix, an Membranpotential und Gefäßtonus arteriosklerotischer Gefäße haben, bisher nicht analysiert worden. Diese Arbeit stellt eine erste systematische vergleichende Untersuchung des Beitrags von Endothel und Matrix zu Membranpotential- und Tonusentwicklung in Abhängigkeit von systematisch variierten Flußraten in normalen und arteriosklerotischen Gefäßen unter jeweils identischen Versuchsbedingungen dar.

An Streifenpräparaten humaner normaler und arteriosklerotisch veränderter Koronararterien wurde der Einfluß von Endothel und subendothelialer Matrix auf Membranpotential und Kraftentwicklung der glatten Gefäßmuskulatur unter physiologischen Flußbedingungen untersucht. Unbehandelte, intakte Präparate wurden mit mechanisch deendothelialisierten Präparaten verglichen sowie mit Präparaten, die zuvor mit einer niedrig-konzentrierten Trypsinlösung inkubiert worden waren. Die Trypsinbehandlung führte zur Lösung der Ektodomäne des endothelialen transmembranalen Proteoglykans Syndecan sowie zur Desintegration von Teilen der subendothelialen Matrix. Das Membranpotential wurde intrazellulär mit Glaskapillar-Mikroelektroden, die Kraftentwicklung mit einem induktiven Kraftaufnehmer gemessen.

Die unbehandelten normalen Präparate wiesen ein Membranpotential von $-58,1 \pm 1,1$ mV sowie einen Ruhetonus von $1,512 \pm 0,055$ g auf. Mit zunehmender Flußrate von 3 ml/min auf 100 ml/min hyperpolarisierten die glattmuskuläre Zellmembran der Gefäße. Hiermit ging eine Tonusabnahme in Höhe von 0,512 g einher. Die deendothelialisierten normalen Präparate wiesen gegenüber den unbehandelten Präparaten einen leicht erhöhten Ruhetonus sowie ein depolarisiertes Membranpotential auf. Bei Flußerhöhung trat eine deutlich geringfügigere Hyperpolarisation und eine Relaxation um lediglich 0,280 g auf. Trypsinisierte normale Gefäße zeigten in Ruhe einen signifikant erhöhten Tonus und ein signifikant depolarisiertes Membranpotential. Bei Flußzunahme kam es zu einer Depolarisation sowie einer Kontraktion um 0,391 g.

Unbehandelte arteriosklerotische Präparate hatten gegenüber unbehandelten normalen Präparaten einen erhöhten Basaltonus und ein geringfügig depolarisiertes Membranpotential auf. Unter steigenden Flußraten kam es zu einer leichten Hyperpolarisation und einer signifikant geringfügigeren Abnahme der Wandspannung um 0,102 g. Deendothelialisierte arteriosklerotische Präparate zeigten im Vergleich zu unbehandelten arteriosklerotischen Präparaten einen signifikant erhöhten Basaltonus und ein signifikant depolarisiertes Membranpotential sowie eine flußabhängige Hyperpolarisierung mit einer minimalen flußabhängigen Relaxation um 0,070 g. Trypsinisierte arteriosklerotische Präparate zeigten einen deutlich niedrigeren Basaltonus. Die ausgeprägte flußabhängige Tonusabnahme betrug 0,612 g. Die Messung des Membranpotentials war in diesen Präparaten nicht möglich.

In Abhängigkeit von der Flußrate tragen Endothel und subendotheliale Matrix zu unterschiedlichen Anteilen zum Membranpotential und der Tonusentwicklung der glatten Gefäßmuskulatur bei. Bei physiologischen Flußraten zwischen 20 ml/min und 40 ml/min ist das endotheliale Kompartiment normaler humaner Koronararterien zu etwa 65% an der flußabhängigen Relaxation beteiligt, während bei Flußraten von 100 ml/min die flußabhängige Tonusabnahme zu 72% von der subendothelialen Matrix getragen wird.

In arteriosklerotisch veränderten Gefäßen kommt es zu einer flußabhängigen Kontraktion, an der das endotheliale Kompartiment ab einer Flußrate von 20 ml/min in zunehmendem Maß beteiligt ist. Bei Flußraten von 100 ml/min vermittelt das endotheliale Kompartiment eine Kontraktion in Höhe von 43,8% der maximalen Dilatation eines normalen Gefäßes; diese Kontraktion wird zum größeren Teil von einer matrixvermittelten flußabhängigen Relaxation in Höhe von 27,1% der maximalen Tonusabnahme eines normalen Gefäßes aufgehoben. Diese Ergebnisse weisen auf das Ausmaß der durch Arteriosklerose induzierten endothelialen Dysfunktion in den untersuchten Gefäßen hin. Darüberhinaus unterstreichen sie die vitale Bedeutung einer intakten subendothelialen Matrix für die Aufrechterhaltung physiologischer Flußmuster in arteriosklerotisch veränderten Koronararterien.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Günter Siegel für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der Versuchsumgebung. Seine Begeisterung für das Thema, seine Geduld und schier unermüdlicher Enthusiasmus haben in einem ganz erheblichen Maß zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Die ungewöhnliche Ansprechbarkeit für methodische und interpretatorische Diskussionen habe ich dabei ganz besonders zu schätzen gewusst.

Herrn Prof. Dr. Roland Hetzer und seinen Mitarbeitern von Deutschen Herzzentrum Berlin danke ich für die hervorragende Kooperation, die uns die Gewinnung humaner Koronararterien unter den schwierigen Bedingungen einer Herztransplantation erlaubte. Insbesondere möchte ich hierbei Frau Kriegler vom Transplantationsbüro sowie Herrn Dr. Pregla erwähnen, die mich regelmäßig und zuverlässig über bevorstehende Transplantationen informierten.

Frau Angela Becker möchte ich herzlich für die unermüdliche Unterstützung bei der Versuchsdurchführung und Datenanalyse danken sowie für die hervorragende Meisterung der komplizierten Laborlogistik. Ihr danke ich zudem für die Herstellung der in Abb. 1 und 2 dargestellten Schnittpräparate und die Überlassung der Abbildungen.

Herrn Prof. Dr. Christoph Hübner als Direktor der Pädiatrischen Klinik mit Schwerpunkt Neuropädiatrie des Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, danke ich für die flexible Ausgestaltung meines letzten Arbeitsvertrags, die mir Zeit für die Erstellung dieser Dissertation ließ.

Ganz besonders danke ich meiner Familie und allen Freunden, die die lange Arbeit an den Experimenten und der Auswertung für diese Dissertation wohlwollend und unterstützend begleitet haben. Insbesondere danke ich Markus Siegel für die beratende Anteilnahme und die Zuversicht, die mir vor allem in den letzten Monaten den Weg wies.

Der größte Dank und die größte Anerkennung jedoch gebührt den Organspendern, deren Bereitschaft, allmählich, sehr indirekt, die in dieser Arbeit vorgestellten Versuche erst ermöglichten.

Lebenslauf

Katja Gesine Meyer-Rath

Geburtsdatum 11. Juni 1975

Geburtsort Berlin

Ausbildung

1981-1987 Wald-Grundschule, Berlin

1987-1994 Herder-Oberschule (Gymnasium), Berlin

1995-1997 Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin

1998-1999 Studium der Humanmedizin und Gesundheitsökonomie, University of Birmingham, Großbritannien

1997-2002 Studium der Humanmedizin, Humboldt-Universität zu Berlin

2001-2002 Praktisches Jahr:

Neuropädiatrie: Kinderspital, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Allgemeinpädiatrie: Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

Innere Medizin: Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

Kinderorthopädie und -traumatologie: Hôpital Necker-Enfants malades, Paris V (Université René Descartes), Frankreich

Kinderchirurgie: Great Ormond Street Hospital for Children, University College London, Großbritannien

Nov. 2002 Ärztliche Prüfung

Tätigkeiten

1994-1995 Ecumenical Volunteer, Mmasealama Children's Health Centre, Südafrika

1999-2005 Dissertation, Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin/ Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

1999-2000 Studentische Hilfskraft, Institut für Sozial-, Arbeitsmedizin und Epidemiologie, Humboldt-Universität zu Berlin, Arbeitsgruppe Gesundheitsökonomie

2002-2004 Ärztin im Praktikum, Klinik für Allgemeinpädiatrie, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

2003 Temporary Adviser, Weltgesundheitsorganisation (WHO), Zentrale Genf, Bereich Health System Financing, Expenditure, and Resource Allocation

2004 Assistenzärztin, Pädiatrische Klinik m. S. Neuropädiatrie, Leiter Prof. Dr. C. Hübner, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

seit 2004 PhD research student, Health Policy Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, University College London, Großbritannien (Thema: Cost effectiveness of antiretroviral provision in the public sector in South Africa)

Erklärung an Eides Statt

Hiermit bestätige ich, daß die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 18. April 2005

Gesine Meyer-Rath