

Charité- Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Aus dem Institut für Physiologie  
Abteilung Neurophysiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Siegel

**Der Einfluß von endothelständigen Proteoglycanen und  
subendothelialer Matrix auf die flußabhängige  
Gefäßmodulation isolierter gesunder und  
arteriosklerotischer Koronararterien des Menschen**

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von

**Gesine Meyer-Rath**

aus Berlin

2005

Referent: Prof. Dr. med. G. Siegel

Koreferent: Prof. Dr. med K. Stangl

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 17. März 2006

*Pourtant toute la science de cette terre ne me donnera rien qui puisse m'assurer que ce monde est à moi. Vous énumérez ses lois et dans ma soif de savoir je consens qu'elles soient vraies. Vous démontez son mécanisme et mon espoir s'accroît. [...] Vous m'expliquez ce monde avec une image. Je reconnais alors que vous en êtes venus à la poésie: je ne connaîtrai jamais.*

*Albert Camus: Le mythe de Sisyphe (1942)*

Meinen Eltern, meiner Schwester in Liebe und Dankbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungen.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Geschichte.....	8
1.2 Fluß und Scherkraft - Begriffsbestimmung und Meßbereiche .....	9
1.2.1 Laminare Scherkraft .....	10
1.2.2 Turbulente Scherkraft.....	10
1.3 Wandaufbau humaner Koronararterien .....	11
1.3.1 Endothel.....	11
1.3.2 Extrazelluläre Matrix.....	13
1.3.3 Endotheliale Proteoglycane als Fluß-Sensoren.....	15
1.4 Mechanismen der Vasomotorik .....	16
1.4.1 Vasokonstriktion.....	16
1.4.2 Flußabhängige Vasodilatation.....	17
1.5 Desiderate .....	21
1.6 Ziel der Arbeit.....	22
<b>2 Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1 Präparation.....	23
2.1.1 Explantation.....	23
2.1.2 Feinpräparation und Äquilibration .....	23
2.1.3 Lösungen und Substanzen.....	23
2.2 Messung der Flußrate .....	25
2.3 Messung der Kraftentwicklung.....	25
2.4 Messung des Membranpotentials .....	25
2.4.1 Mikroelektroden.....	25
2.4.2 Meßverstärker und Datenaufnahme .....	26
2.4.3 Einstiche .....	26
2.5 Versuchsdurchführung.....	27
2.6 Korrektur der „stress relaxation“ .....	27
2.7 Auswertung.....	28
2.7.1 Auswertungsmodell .....	28
2.7.2 Statistische Methoden.....	29
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
3.1 Kraft- und Potentialentwicklung von unbehandelten normalen Gefäßen.....	30
3.2 Kraft- und Potentialentwicklung von deendothelialisierten normalen Gefäßen.....	30

3.3	Kraft- und Potentialentwicklung von trypsinisierten normalen Gefäßen.....	33
3.4	Kraft- und Potentialentwicklung von unbehandelten arteriosklerotischen Gefäßen....	33
3.5	Kraft- und Potentialentwicklung von deendothelialisierten arteriosklerotischen Gefäßen.....	36
3.6	Kraft- und Potentialentwicklung von trypsinisierten arteriosklerotischen Gefäßen....	36
3.7	Kraftentwicklung in Abhängigkeit vom Sensor in normalen Gefäßen.....	38
3.8	Kraftentwicklung in Abhängigkeit von der Matrix in normalen Gefäßen.....	40
3.9	Kraftentwicklung in Abhängigkeit vom Sensor in arteriosklerotischen Gefäßen.....	40
3.10	Kraftentwicklung in Abhängigkeit von der Matrix in arteriosklerotischen Gefäßen...	42
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>43</b>
4.1	Elektromechanische Kopplung in humanen Koronararterien.....	43
4.2	Trypsinisierung.....	45
4.2.1	Auswirkung in normalen Gefäßen.....	46
4.2.2	Auswirkung in arteriosklerotischen Gefäßen.....	47
4.3	Deendothelialisierung.....	47
4.4	Mechanosensorik und Mechanotransduktion in normalen Gefäßen.....	47
4.4.1	Anforderungen.....	48
4.4.2	Kandidaten.....	48
4.5	Mechanosensorik und –transduktion bei Arteriosklerose.....	51
4.5.1	Endotheliale Dysfunktion.....	52
4.5.2	Matrixveränderungen bei Arteriosklerose.....	53
4.6	Einfluß von endothelständigem Sensor und subendothelialer Matrix auf die Kraftentwicklung bei verschiedenen Flußraten in normalen Gefäßen.....	54
4.7	Einfluß von endothelständigem Sensor und subendothelialer Matrix auf die Kraftentwicklung bei verschiedenen Flußraten in arteriosklerotischen Gefäßen.....	55
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>71</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>73</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>74</b>

## Abkürzungen

5HT	Serotonin
ACh	Acetylcholin
bFGF	basic fibroblast growth factor
cGMP	cyklisches Guanylatcyclophosphat
cN	Centinewton
DAG	Diacylglycerol
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
Egr1	early growth response factor 1
eNOS	endotheliale NO-Synthase
HWZ	Halbwertszeit
IP <sub>3</sub>	Inositoltriphosphat
LDL	low-density lipoproteins
MAP	mitogen-aktivierte Proteinkinase
mV	Millivolt
NF- $\beta$	nuclear factor $\beta$
NO	Stickstoffmonoxid
p	Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau)
PDGF	platelet-derived growth factor
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
RGD	Arg-Gly-Asp-Sequenz bindegewebiger Fasern
SMC	(vascular) smooth muscle cell, Zelle der glatten Gefäßmuskulatur
SEM	standard error of the mean
TGF- $\beta$	transforming growth factor
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VEGF	vascular endothelial growth factor