

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Kraft- und Potentialentwicklung von unbehandelten normalen Gefäßen**

Die unbehandelten Gefäßabschnitte wiesen eine deutliche Dilatation in Abhängigkeit von der steigenden Flußgeschwindigkeit auf. Dabei waren, wie bereits vorher vielfach beschrieben [142], stufenartige Zunahmen der Dilatation unmittelbar nach jeder Erhöhung der Flußrate zu beobachten. Im Mittel fand sich, ausgehend von einem Basaltonus von  $1,512 \pm 0,055$  g, nach 40 min noch ein Tonus von  $0,963 \pm 0,09$  g (Abb. 3B). Der Nettokraftverlust entsprach hierbei  $0,549$  g mit der stärksten Kraftabnahme bei Erhöhung der Flußgeschwindigkeit von 3 ml/min auf 5 ml/min. Der Relaxation ging eine Hyperpolarisation der glatten Gefäßmuskulatur von  $-58,1 \pm 1,1$  mV auf  $-61,2 \pm 1,5$  mV voraus (Abb. 3A).

### **3.2 Kraft- und Potentialentwicklung von deendothelialisierten normalen Gefäßen**

Deendothelialisierte Gefäße zeigten im Vergleich mit unbehandelten Präparaten einen geringfügig höheren Basaltonus sowie eine in Abhängigkeit von der Flußgeschwindigkeit geringere Relaxation als unbehandelte Gefäße. Der Gefäßtonus fiel, wie aus Abbildung 4B hervorgeht, von  $1,566 \pm 0,072$  g auf  $1,288 \pm 0,111$  g. Der Nettokraftverlust betrug damit  $0,278$  g, wobei der stärkste Kraftabnahme bei Erhöhung der Flußgeschwindigkeit von 20 ml/min auf 40 ml/min auftrat. Parallel dazu hyperpolarisierten die glatten Muskelzellen der Gefäßwände von  $-54,9 \pm 0,4$  mV auf  $-56,1 \pm 0,3$  mV (s. Abb. 4A). Die statistische Überprüfung ergab bei allen Flußraten über 3 ml/min einen signifikanten Unterschied zwischen deendothelialisierten und Normalpräparaten hinsichtlich der Kraftentwicklung ( $p < 0,029$ ) und der Potentialentwicklung ( $p < 0,002$ ).

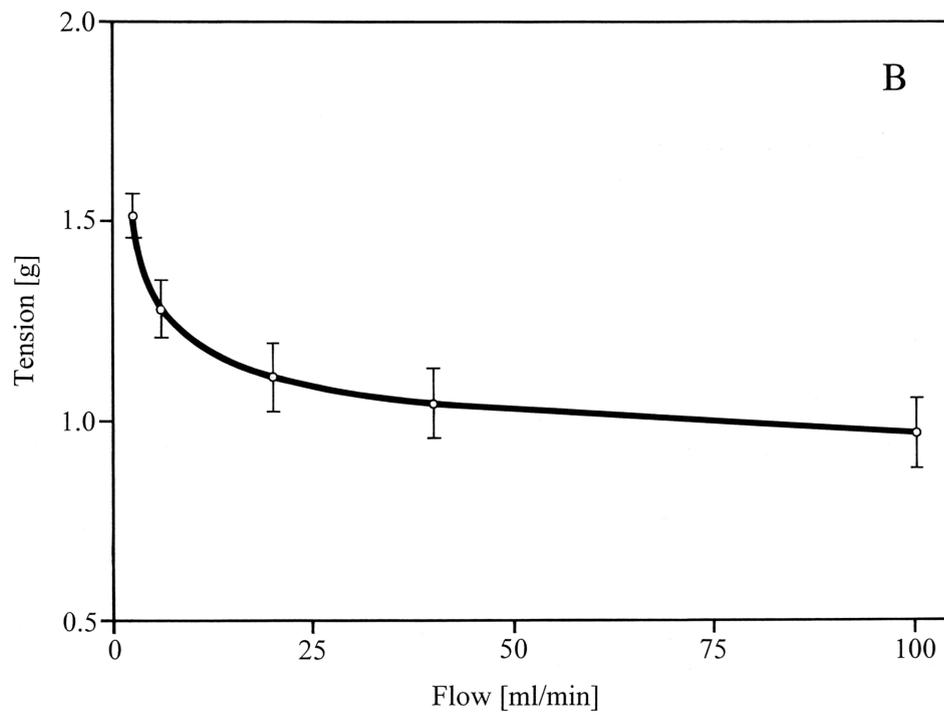
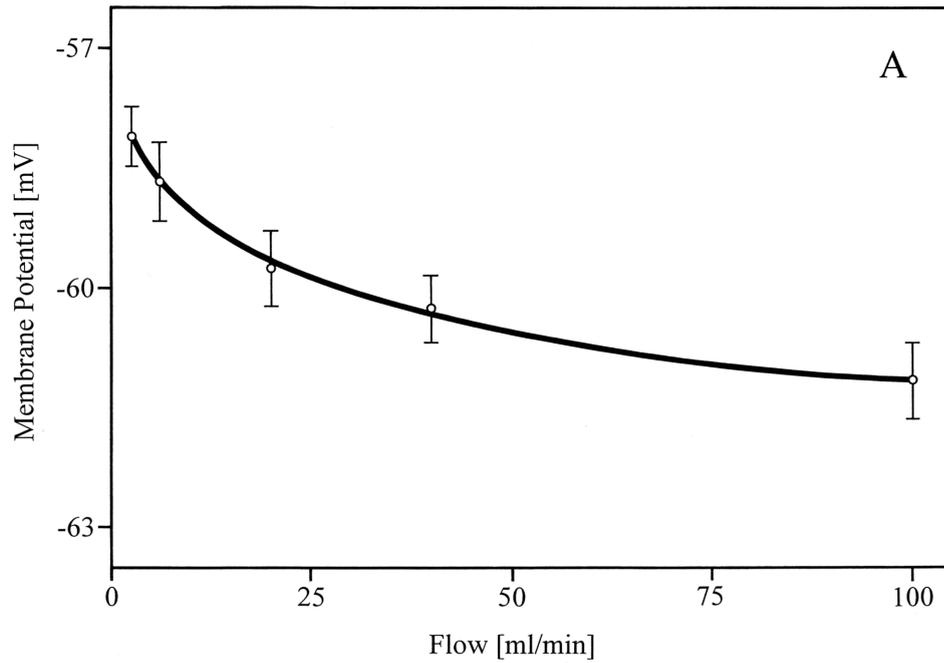


Abb. 3A: Entwicklung des Membranpotentials in unbehandelten normalen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=4)

Abb. 3B: Tonusentwicklung in unbehandelten normalen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=21)

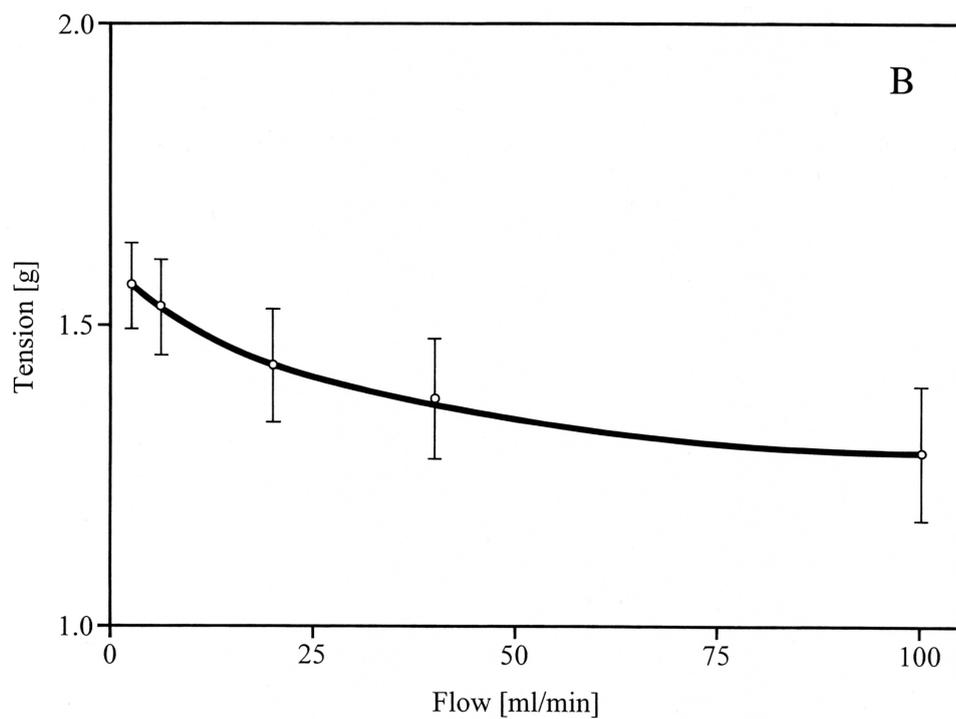
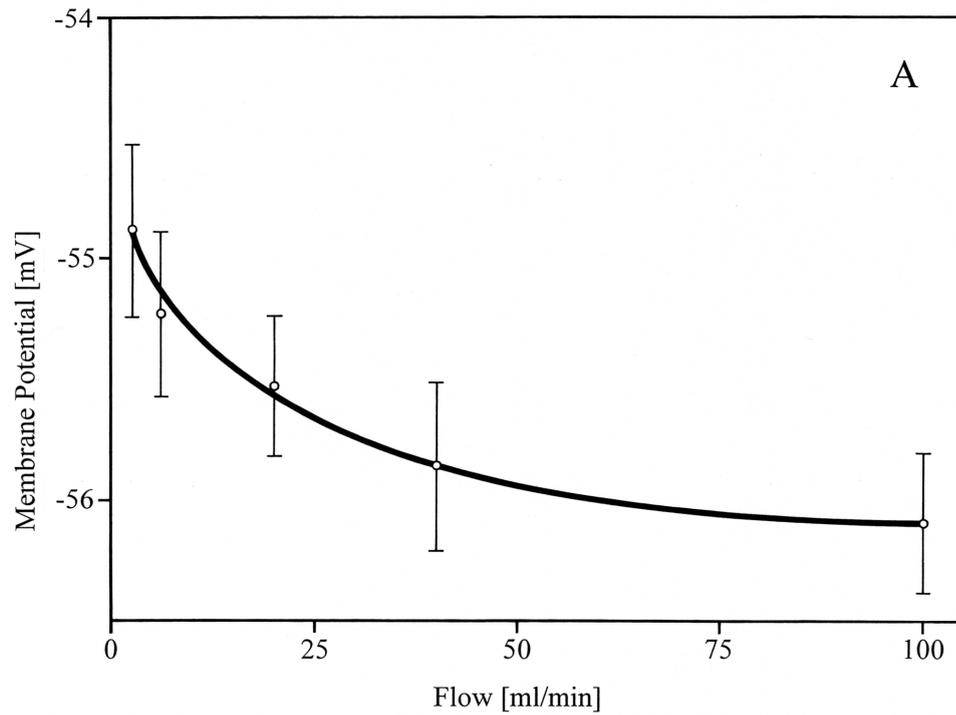


Abb. 4A: Entwicklung des Membranpotentials in deendothelialisierten normalen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=4)

Abb. 4B: Tonusentwicklung in deendothelialisierten normalen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=21)

### **3.3 Kraft- und Potentialentwicklung von trypsinisierten normalen Gefäßen**

Trypsinisierte, normale Gefäße zeigten in Abhängigkeit von der Flußgeschwindigkeit neben einem erhöhten Basaltonus eine flußabhängige weitere Zunahme des Gefäßtonus und damit eine Nettokontraktion (s. Abb. 5B). Der Tonus stieg von  $1,909 \pm 0,123$  g auf  $2,300 \pm 0,490$  g. Dies entsprach einem Nettokraftzuwachs von  $0,391$  g mit der stärksten Kraftentwicklung bei Erhöhung der Flußgeschwindigkeit von 20 ml/min auf 40 ml/min. Die Membranen der glatten Muskelzellen depolarisierten dabei von  $-53,9 \pm 1,3$  mV auf  $-49,5 \pm 2,4$  mV (s. Abb. 5A). Die statistische Überprüfung ergab bei allen Flußraten einen signifikanten Unterschied zwischen trypsinisierten und Normalpräparaten hinsichtlich der Kraftentwicklung ( $p < 0,03$ ) und der Potentialentwicklung ( $p < 0,0007$ ).

### **3.4 Kraft- und Potentialentwicklung von unbehandelten arteriosklerotischen Gefäßen**

Unbehandelte arteriosklerotische Gefäße zeigten einen gegenüber unbehandelten und deendothelialisierten normalen Gefäßen erhöhten Basaltonus sowie eine geringfügigere Dilatation, die bei zunehmender Flußgeschwindigkeit, ab 20 ml/min, in eine leichte Kontraktion überging. Wie aus Abb. 6B hervorgeht, fiel dabei der Tonus insgesamt von  $1,706 \pm 0,064$  g auf  $1,604 \pm 0,137$  g, entsprechend einer Netto relaxation von  $0,102$  g. Dieser Tonusentwicklung ging eine Hyperpolarisation um im Mittel  $2,06$  mV bei Flußraten zwischen 3 ml/min und 20 ml/min voraus. Zwischen 20 ml/min und 100 ml/min depolarisierten die Präparate um im Mittel  $1,85$  mV, so daß über den gesamten Versuchsverlauf eine leichte Nettohyperpolarisation von  $-57,4 \pm 0,2$  mV auf  $-57,5 \pm 0,2$  mV resultierte (s. Abb. 6A). Die statistische Überprüfung ergab hinsichtlich der Kraftentwicklung einen signifikanten Unterschied zwischen unbehandelten normalen und arteriosklerotischen Präparaten bei allen Flußraten ( $p < 0,03$ ), während die Unterschiede in der Entwicklung des Membranpotentials erst ab einem Fluß von 40 ml/min signifikant wurden ( $p < 0,02$ ).

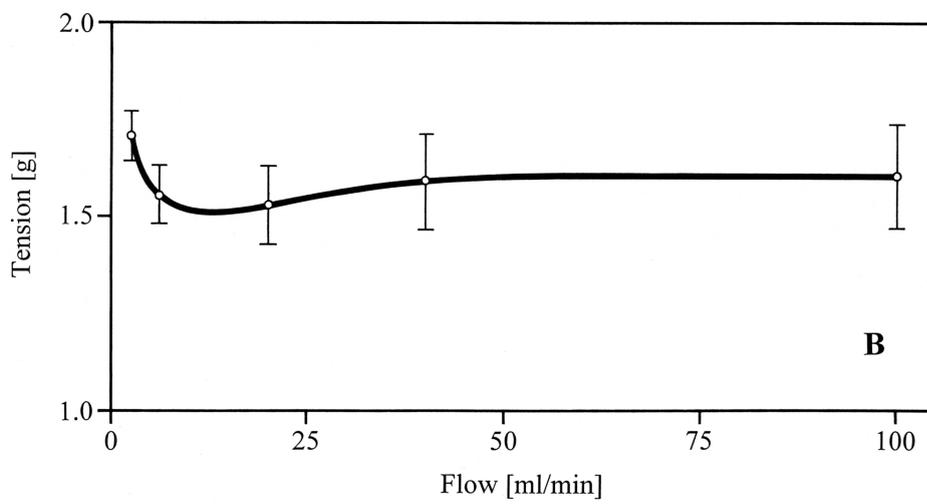
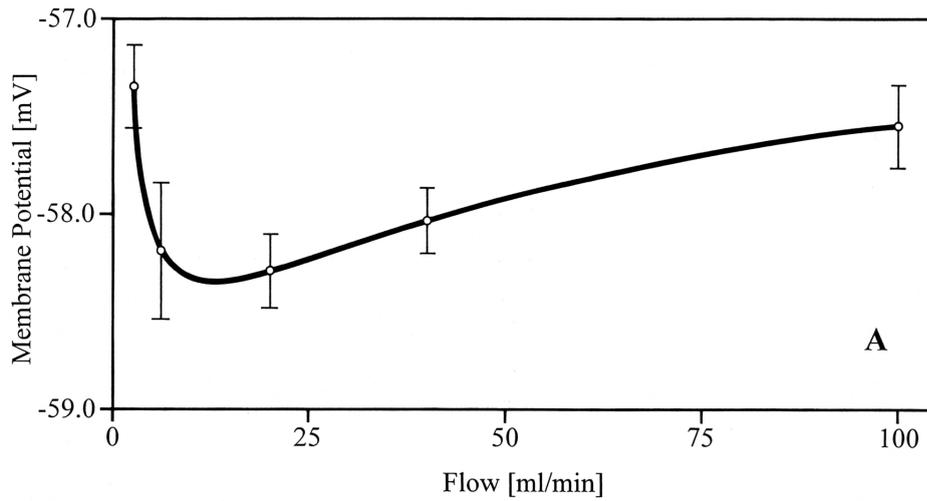


Abb. 5A: Entwicklung des Membranpotentials in trypsinisierten normalen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=4)

Abb. 5B: Tonusentwicklung in trypsinisierten normalen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=9)

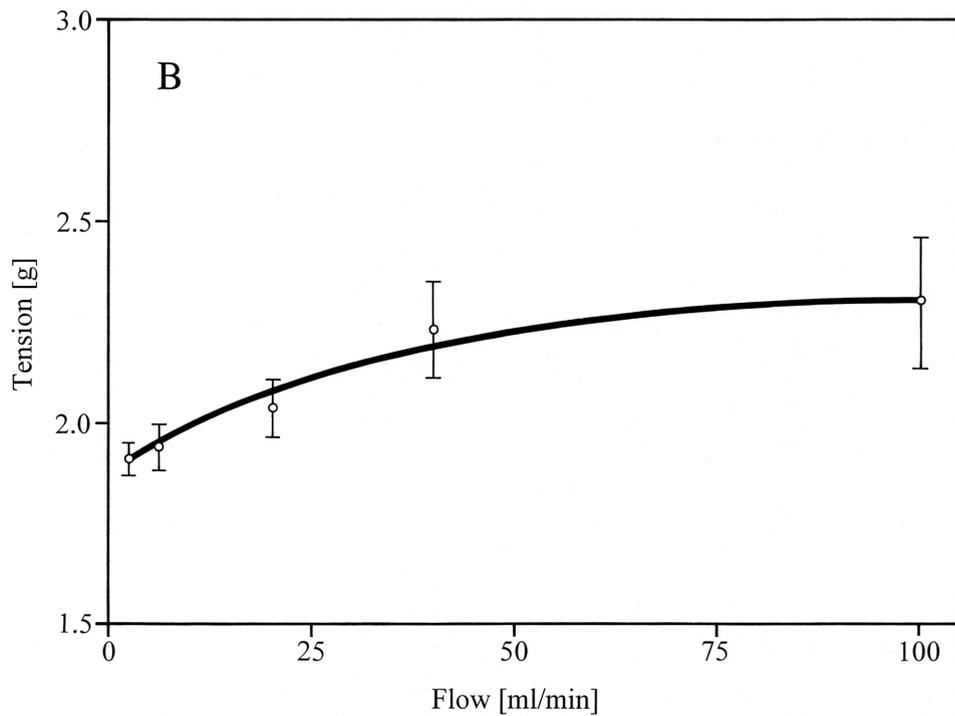
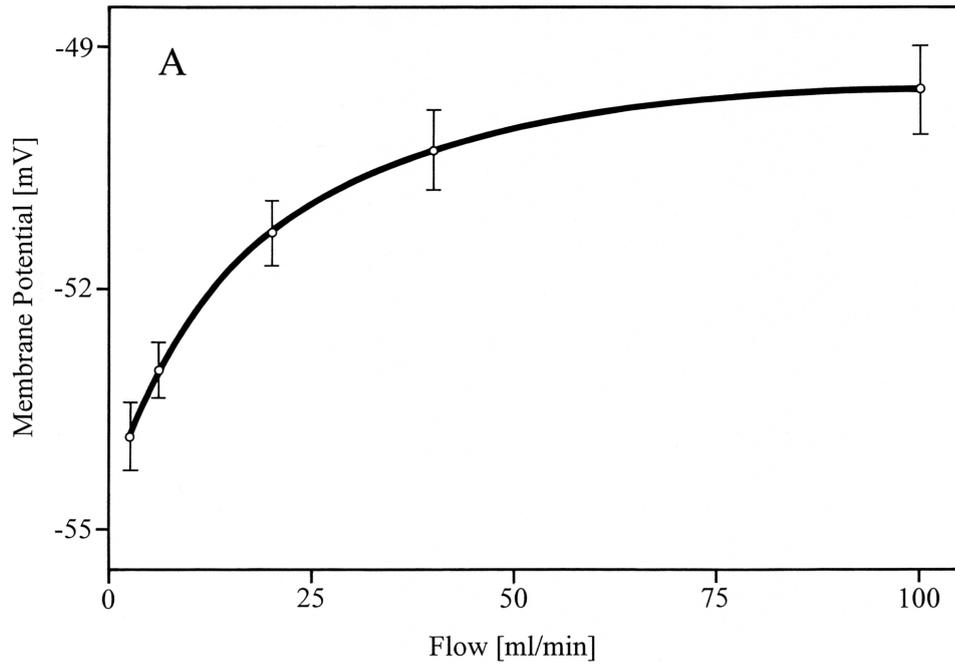


Abb. 6A: Entwicklung des Membranpotentials in unbehandelten arteriosklerotischen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=6)

Abb. 6B: Tonusentwicklung in unbehandelten arteriosklerotischen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=24)

### **3.5 Kraft- und Potentialentwicklung von deendothelialisierten arteriosklerotischen Gefäßen**

Deendothelialisierte arteriosklerotische Gefäße zeigten einen gegenüber unbehandelten arteriosklerotischen Gefäßen leicht und einen gegenüber deendothelialisierten normalen Präparaten signifikant erhöhten Basaltonus sowie eine minimale flußabhängige Dilatation. Wie aus Abbildung 7B ersichtlich ist, fiel der Tonus dieser Gefäße ausgehend von  $1,791 \pm 0,032$  g auf  $1,712 \pm 0,133$  g, entsprechend einer Nettokraftabnahme von  $0,079$  g. Die stärkste Relaxation kam bei Erhöhung der Flußrate von 3 ml/min auf 5 ml/min zustande. Das Membranpotential depolarisierte zunächst leicht von  $-54,5 \pm 0,3$  mV auf  $-54,4 \pm 0,4$  mV, hyperpolarisierte unter einer Flußrate von 5 ml/min auf  $-56,1 \pm 0,5$  mV, und hyperpolarisierte anschließend erneut auf  $-57,5 \pm 0,2$  mV. Über den gesamten Versuchsverlauf resultierte so eine Nettohyperpolarisation von  $-54,5 \pm 0,3$  mV auf  $-55,8 \pm 0,5$  mV (Abb. 7A).

Die Unterschiede in Kraft- und Membranpotentialentwicklung erreichten im Vergleich von deendothelialisierten und unbehandelten arteriosklerotischen Präparaten eine hohe Signifikanz ( $p < 0,03$  bzw.  $P < 0,02$ ).

### **3.6 Kraft- und Potentialentwicklung von trypsinisierten arteriosklerotischen Gefäßen**

Trypsinisierte arteriosklerotische Gefäße zeigten gegenüber unbehandelten arteriosklerotischen und trypsinisierten normalen Gefäßen einen deutlich niedrigeren Basaltonus sowie eine ausgeprägte flußabhängige Dilatation. Ausgehend von einem Basaltonus von  $1,699 \pm 0,083$  g fiel der Tonus flußabhängig auf  $1,087 \pm 0,106$  g, entsprechend einer Nettoerelaxation von  $0,622$  g (Abb. 8). Dabei trat die stärkste Kraftabnahme bei Erhöhung der Flußrate von 5 ml/min auf 20 ml/min auf.

Die Meßwerte erreichten im Vergleich zu unbehandelten arteriosklerotischen Präparaten ab einer Flußrate von 20 ml/min statistische Signifikanz ( $p < 0,03$ ) und im Vergleich zu trypsinisierten normalen Präparaten ab einer Flußrate von 5 ml/min ( $p < 0,04$ ). Die stabile Messung des Membranpotentials anhand der in 2.4.3 genannten Kriterien war in diesen Gefäßabschnitten nicht möglich.

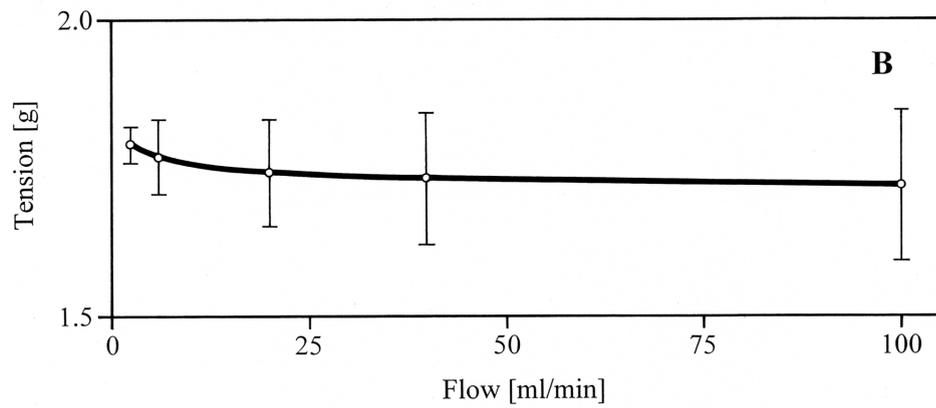
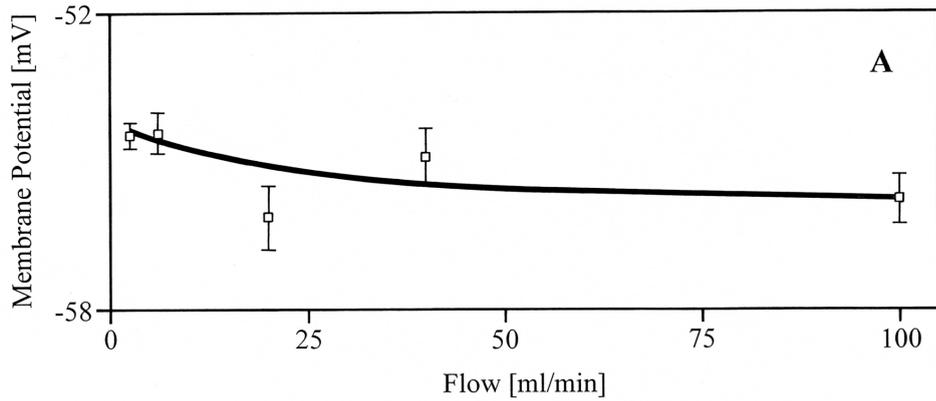


Abb. 7A: Entwicklung des Membranpotentials in deendothelialisierten arteriosklerotischen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=6)

Abb. 7B: Tonusentwicklung in deendothelialisierten arteriosklerotischen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=24)

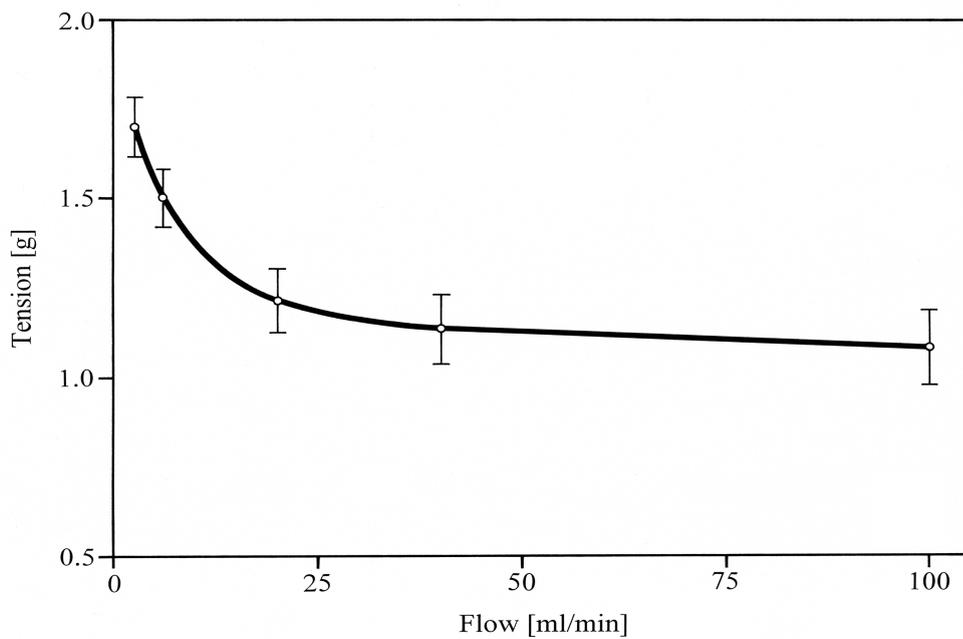


Abb. 8: Tonusentwicklung in trypsinisierten arteriosklerotischen Präparaten in Abhängigkeit von der Flußrate (n=11) im Vergleich zu unbehandelten arteriosklerotischen Präparaten

### 3.7 Kraftentwicklung in Abhängigkeit vom Sensor in normalen Gefäßen

Der Sensor-Anteil an der Nettokraftentwicklung wurde entsprechend den in Kapitel 2.7.1 beschriebenen Verfahren berechnet. In normalen Gefäßen kommt es zu einer Nettoerelaxation von  $0,461 \pm 0,091$  g, die unter der maximalen Flußgeschwindigkeit von 100 ml/min auftritt. Der Anteil des Sensors an dieser Tonusabnahme wurde durch Vergleich der Meßwerte von unbehandelten und deendothelialisierten Präparaten ermittelt und beträgt maximal 0,286 g bei einer Flußrate von 20 ml/min (Abb. 9). Abbildung 9 zeigt den Einfluß von Sensor und Matrix unter verschiedenen Flußraten und verdeutlicht, daß der Einfluß des Sensors am stärksten bei niedrigen Flüssen bis 40 ml/min ist, danach jedoch abnimmt.

Vergleicht man die relativen Anteile von endothelständigem Sensor und subendothelialer Matrix an der Nettokraftentwicklung normaler Präparate, zeigt sich, daß der Sensoranteil an der Nettoerelaxation im Bereich mittlerer Flußgeschwindigkeiten (20 bis 40 ml/min) mit 65% am stärksten ist und bei weiter zunehmenden Flußraten auf 27,9% absinkt (Abb. 10 und 11).

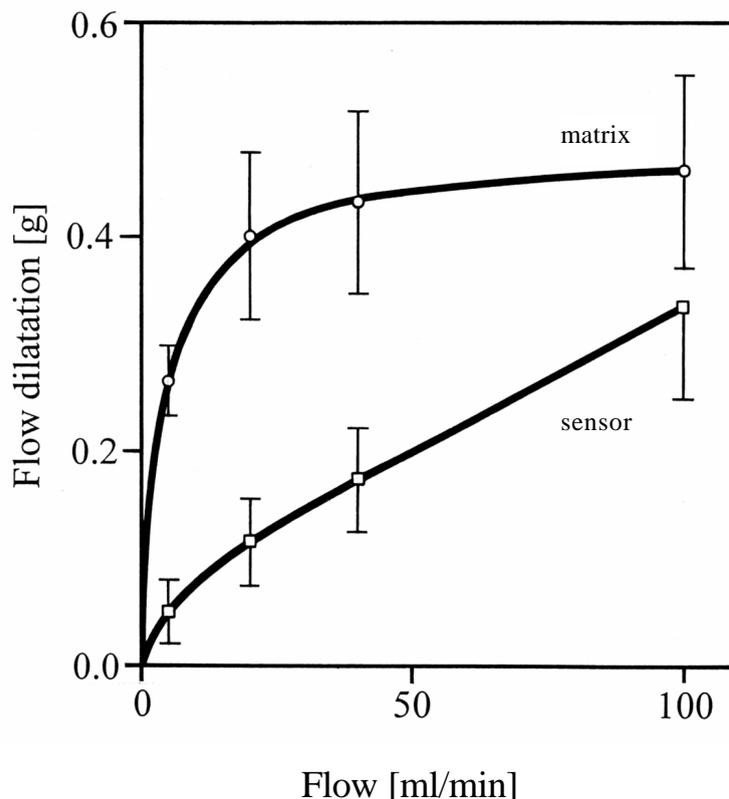


Abb. 9: Einfluß von Matrix und endothelständigem Sensor auf die flußabhängige Relaxation normaler Gefäße

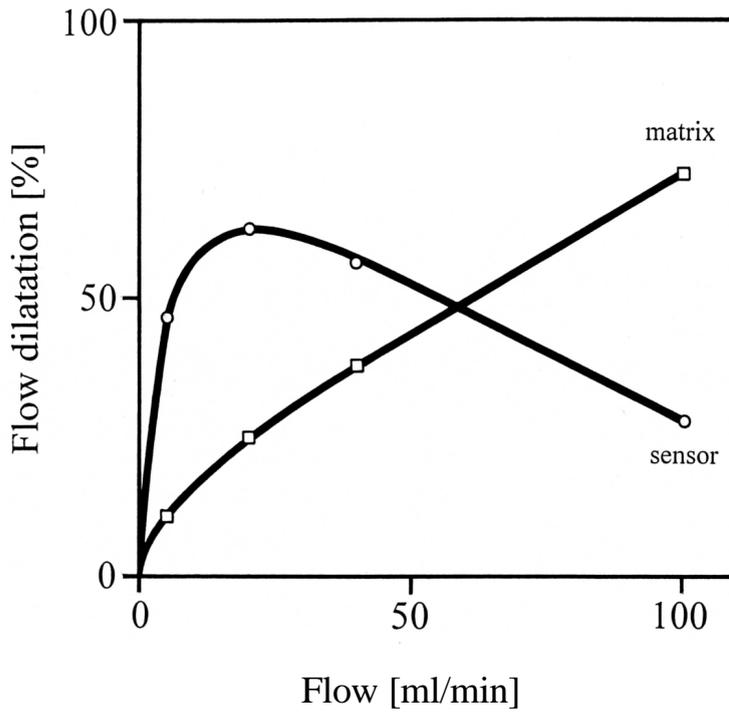


Abb. 10: Anteil von Matrix und endothelständigem Sensor an der flußabhängigen Relaxation normaler Gefäße (100%=0,461g)

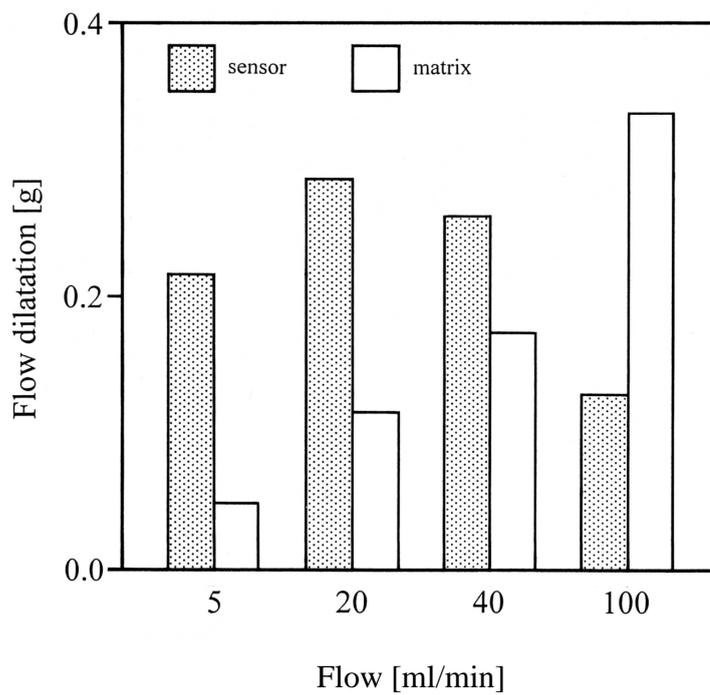


Abb. 11: Anteil von endothelständigem Sensor und Matrix an der flußabhängigen Relaxation normaler humaner Koronararterien (100%=0,461 g)

### **3.8 Kraftentwicklung in Abhängigkeit von der Matrix in normalen Gefäßen**

Die Inkubation der Gefäßabschnitte mit Trypsin bewirkte die Zerstörung der Matrixintegrität und setzte damit die modulierende Wirkung der Matrixkomponenten in Reaktion auf erhöhten Fluß außer Kraft. Es resultiert ein deutlich erhöhter Basaltonus sowie eine Nettokontraktion, die mit steigenden Flußraten kontinuierlich zunahm. Wird die Nettokraftentwicklung unter Trypsin mit derjenigen von nicht behandelten Präparaten in Beziehung gesetzt, kann die matrixabhängige Netto relaxation mit 0,333 g bei der maximalen Flußgeschwindigkeit von 100 ml/min berechnet werden (Abb. 9). Im Gegensatz zum Effekt des Sensors, der bei mittleren Flußgeschwindigkeiten am stärksten zum Tragen kommt, nimmt der Matrixeffekt über den gesamten Versuchsverlauf annähernd linear zu und erreicht sein Maximum bei der höchsten Flußgeschwindigkeit mit 72,1% der Gesamt-Relaxation (Abb. 10 und 11).

### **3.9 Kraftentwicklung in Abhängigkeit vom Sensor in arteriosklerotischen Gefäßen**

Die gemeinsame Wirkung von Sensor und Matrix arteriosklerotisch veränderter Gefäße entspricht einer geringfügigen Nettokontraktion von 0,077 g unter der maximalen Flußgeschwindigkeit von 100 ml/min. Diese ist vor allem auf das Wirken des dysfunktionellen Endothels zurückzuführen, das bei dieser Flußrate eine Kontraktion von 0,202 g vermittelt (Abb. 12). Abbildung 12 zeigt den Einfluß von Endothel und Matrix auf die Nettokraftentwicklung. Hier wird deutlich, daß das Endothel nach einer geringfügigen Relaxation bei geringen Flüssen bis 15 ml/min im Verlauf eine zunehmende Kontraktion vermittelt.

Setzt man den Einfluß von Sensor und Matrix auf die Nettokraftentwicklung arteriosklerotischer Gefäße in Beziehung zu der maximalen Dilatation eines normalen Präparats (100% = 0,461 g, s. 3.7), ergibt sich bei einer Flußgeschwindigkeit von 100 ml/min eine maximale sensorvermittelte Kontraktion in Höhe von 43,8% der Maximalrelaxation eines normalen Gefäßes (Abb. 13 und 14).

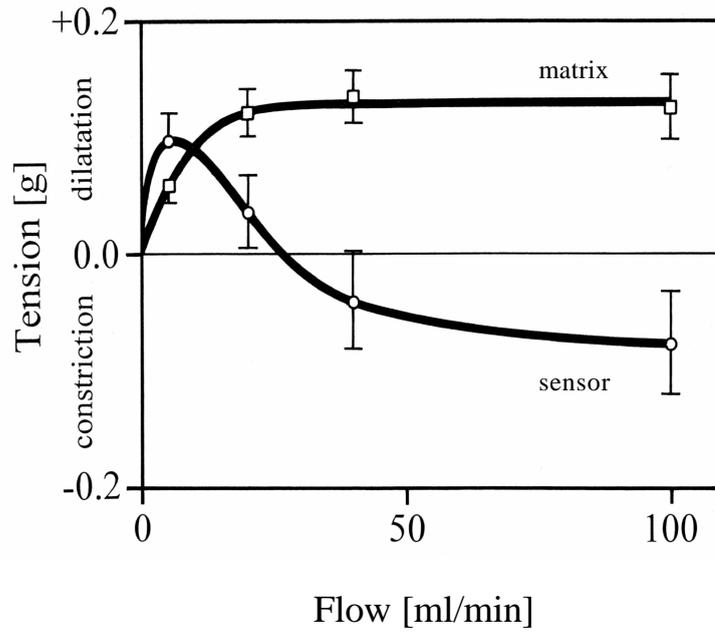


Abb. 12: Einfluß von Matrix und endothelständigem Sensor auf die flußabhängige Tonusentwicklung arteriosklerotischer Gefäße

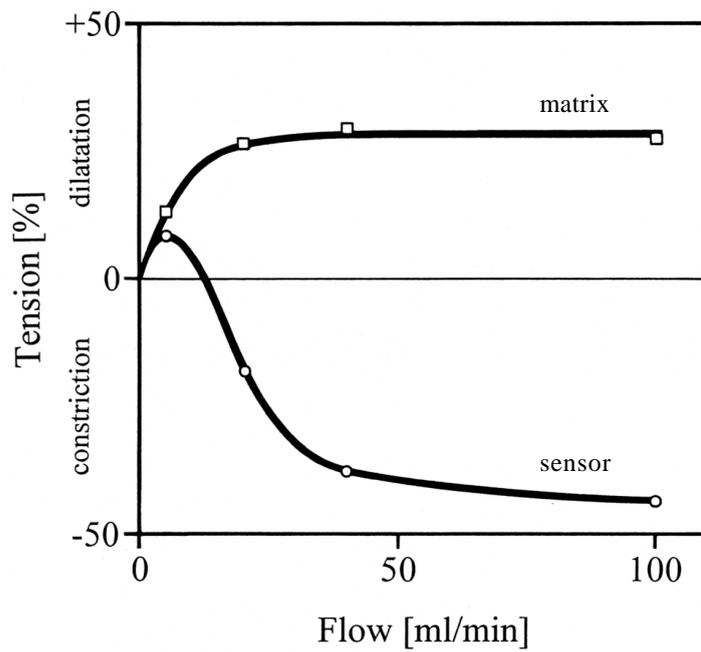


Abb. 13: Anteil von Matrix und endothelständigem Sensor an der flußabhängigen Tonusentwicklung arteriosklerotischer Gefäße (100%=0,461g)

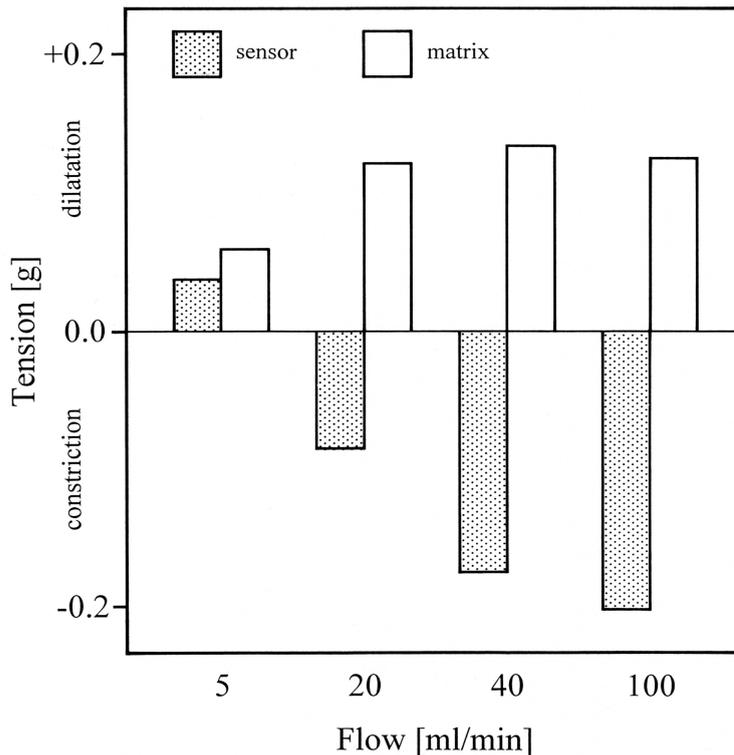


Abb. 14: Anteil von endothelständigem Sensor und Matrix an der flußabhängigen Tonusentwicklung arteriosklerotischer humaner Koronararterien (100%=0,461 g)

### 3.10 Kraftentwicklung in Abhängigkeit von der Matrix in arteriosklerotischen Gefäßen

Der Matrixanteil an der Nettokraftentwicklung arteriosklerotisch veränderter Präparate entspricht einer Relaxation von 0,113 g. Diese nimmt flußabhängig im Bereich bis 40 ml/min zu, bleibt danach annähernd konstant und vermag den kontrahierenden Effekt des Endothels zu einem großen Teil auszugleichen (Abb. 12). Wird der Matrixeffekt zu der erwähnten maximalen Kraftabnahme eines normalen Präparats von 0,461 g in Beziehung gesetzt, zeigt sich ein nahezu konstanter Anteil der Matrix an der Relaxation von 26,3 bis 27,1% für einen weiten Bereich mittlerer und hoher Flußgeschwindigkeit zwischen 20 und 100 ml/min (Abb. 13 und 14).