

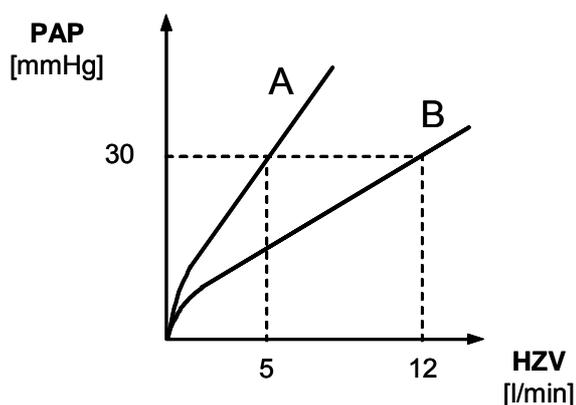
## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Einführung in das Problem

Die Messung des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) [119] ist von großer klinischer Bedeutung. So spricht eine Erhöhung des PVR für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie, deren Ursachen in einer pathologischen Erhöhung des pulmonalen Gefäßtonus zu finden sind. Dies liegt etwa bei einer (partiellen) Verlegung der Lungenstrombahn z.B. durch Thrombenmaterial vor oder aber bei einer Mischung beider z.B. im Rahmen von primären Lungengefäßerkrankungen wie der primär pulmonalen Hypertonie (PPH).

Mit der Einführung der Rechtsherzkatheterisierung 1970 durch Swan et al. [112] war es erstmals möglich, *in vivo* am Krankenbett den Blutdruck in der Arteria pulmonalis zu messen. Zusätzlich konnte durch den an der Spitze der Katheter angebrachte Ballon, der durch Verschieben des Katheters bis tief in die Lungenstrombahn in eine so genannte Wedge-Position gebracht werden kann, der pulmonalvenöse Druck, der gleich dem linksatrialem Druck (LAP) ist, als sog. „pulmonary capillary wedge pressure“ (PCWP) oder „pulmonary artery occlusion pressure“ (PAOP) abgeschätzt werden. Abbildung 1 stellt vereinfacht die Druck-Fluss-Beziehung der pulmonalen Strombahn während verschiedener Situationen dar. Es zeigt sich deutlich, dass die alleinige Messung des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) keinen Rückschluss darauf zulässt, ob eine pathologische Druckerhöhung vorliegt (Kurve A) oder der erhöhte Druck lediglich Ausdruck eines erhöhten Flusses (Herzzeitvolumen) durch die pulmonale Strombahn ist (z.B. während einer hyperdynamen Phase einer Sepsis; Kurve B).

Erst nach technischer Weiterent-



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehung bei pathologischer Widerstandserhöhung (Kurve A) und pathologischer Flusserhöhung (Kurve B) ohne Widerstandserhöhung. Ein bestimmter pulmonalarterieller Druck (PAP), hier 30 mmHg, kann ohne Kenntnis des Herzzeitvolumens (HZV) zum Messzeitpunkt nicht sicher interpretiert werden.

wicklung dieser speziellen Katheter und durch die Anwendung des Fick'schen Prinzips der Thermodilution konnte auch das Herzzeitvolumen eines Patienten bestimmt werden [31,33] und nun auch der pulmonalvaskuläre Widerstand berechnet werden.

## 1.2. Berechnung des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstandes

Nach dem Ohm'schen Gesetz berechnet sich der Widerstand (R) in einem starren Rohr als die Differenz des Druckes am Anfang ( $P_1$ ) und am Ende ( $P_2$ ) des Rohres geteilt durch den Fluss (Q) durch das Rohr:

$$R = \frac{(P_1 - P_2)}{Q}$$

Angewandt auf die Berechnung des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) ergibt sich analog:

$$PVR = \frac{(PAP - LAP)}{HZV}$$

Eine erste Beschäftigung mit der Berechnung des vaskulären Widerstandes findet sich in den Untersuchungen des französischen Forschers *Jean Louis Poiseuille* (1799-1869) zu Beginn des neunzehnten Jahrhunderts. Dieser zeigte, dass der Blutdruck von großen hin zu kleinen Gefäßen nicht abnahm. Er schloss daraus, dass der Ort des vaskulären Widerstandes sich in den kleinen Gefäßen befinden muss. Poiseuille untersuchte die Faktoren, welche den Fluss durch ein Gefäßbett determinieren, und entwickelte daraus das nach ihm benannte Poiseuille'sche Gesetz [102]:

$$Q = \frac{r^4 \cdot \pi \cdot (P_1 - P_2)}{8 \cdot \eta \cdot L}$$

wobei r der Radius des Gefäßes ist, ( $P_1 - P_2$ ) wie oben die Druckdifferenz über das Gefäß,  $\eta$  die Viskosität und L die Länge des Gefäßes. Die Kombination des Poiseuille'schen und des Ohm'schen Gesetzes beschreibt so die wesentlichen Determinanten des Gefäßwiderstandes als

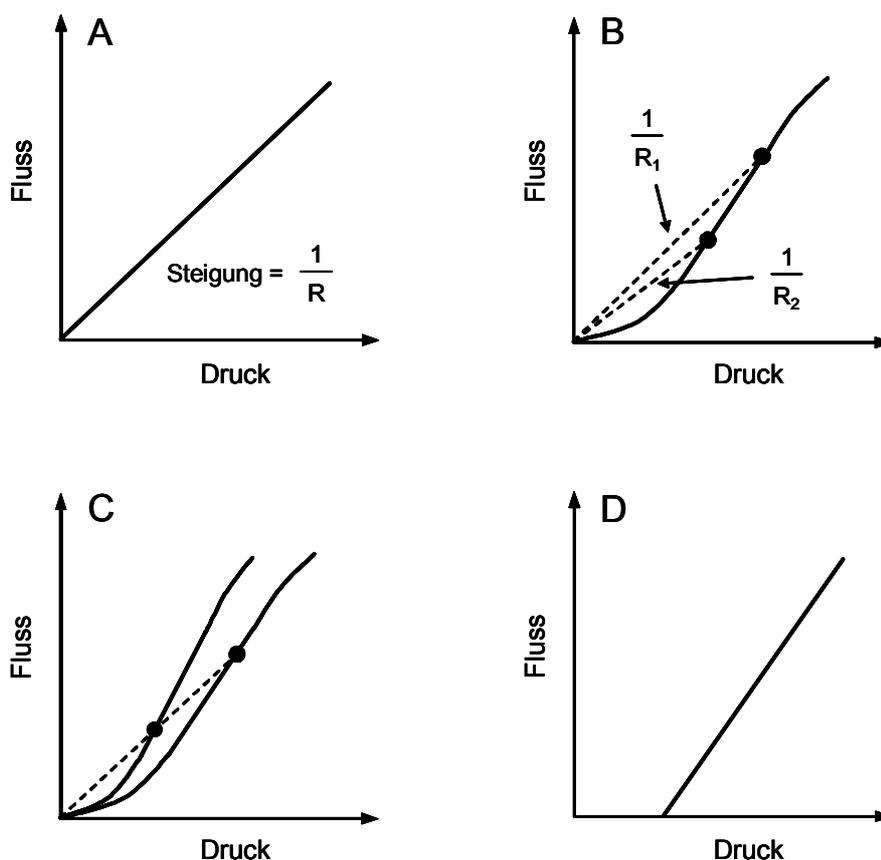
$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{r^4 \cdot \pi}$$

Als der wichtigste, den Gefäßwiderstand bestimmenden Faktor lässt sich so der Gefäßradius (in der 4. Potenz!) identifizieren. Es ist aber zu beachten, dass während der Berechnung von Gefäßwiderständen in der Klinik vereinfachend vernachlässigt wird, dass obige Gesetze nur für so genannte Newton`sche Flüssigkeiten und für starre, unverzweigte Rohre gilt. Dabei ist eine Newton`sche Flüssigkeit (z.B. Wasser) eine solche, die unabhängig von der Fließgeschwindigkeit ihre Viskosität beibehält. Blut dagegen verändert in Abhängigkeit der Fließgeschwindigkeit und des Durchmessers des jeweiligen Gefäßes durchaus seine Viskosität. Dies ist durch den korpuskulären Anteil des Blutes bedingt. Bei Abnahme der Schubspannung nimmt die Viskosität des Blutes zu, da es zur so genannten „Geldrollenbildung“ kommt. Weiterhin wird außer acht gelassen, dass das Blut pulsatil und aufgrund der Gefäßverzweigungen nicht laminär fließt [102].

So zeigte sich bereits in experimentellen Untersuchungen aus den 60iger Jahren des letzten Jahrhunderts, dass die Beziehung zwischen Druck und Fluss in verschiedenen Gefäßbetten nur teilweise linear ist, und dass in der pulmonalen Strombahn die Extrapolation dieses linearen Anteils rückwärts bei null Fluss einen positiven Druck ergäbe (vergleiche auch Abbildung 1). Dies ist primär mit den Gesetzen von Ohm und Poiseuille allein nicht zu erklären.

### **1.3. Interpretation der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Kurve**

Abbildung 2A stellt die Druck-Fluss-Kurve einer starren Röhre dar, wenn der Ausfluss-Druck (der Druck am Ende der Röhre) gleich 0 ist. In diesem, sehr einfachen Fall ist der Widerstand (Resistance) konstant und entspricht dem Kehrwert der Steigung der Kurve, d.h. der Widerstand kann aus jedem einzelnen Punkt der Kurve berechnet werden. Geht man nun davon aus, dass es sich nicht um ein starres Rohr, sondern um ein dehnbares, elastisches Gefäß handelt, wie es der Wirklichkeit eher entspricht, und weiter, dass bei zunehmender Dehnung des Gefäßes dieses starrer wird (sich also seiner maximalen Dehnbarkeit annähert) so wird eine entsprechende Druck-Fluss-Kurve aussehen, wie in Abbildung 2B dargestellt. Bei steigendem Druck steigt auch der Distensionsdruck und das Gefäß wird größer [80]. Dies hat zur Folge, dass bei steigendem Druck der Gefäßwiderstand fällt. Aus Abbildung 2B wird auch deutlich, dass zwar



**Abbildung 2:** **A:** Druck-Fluss-Kurve einer starren Röhre bei laminärem Fluss. **B:** Druck-Fluss-Kurve eines dehnbaren Gefäßes, das bei hohen Drücken steifer wird (dessen Dehnbarkeit limitiert ist). **C:** Einfluss einer Vasokonstriktion auf die Druck-Fluss-Kurve eines dehnbaren Gefäßes. **D:** Beispiel einer Druck-Fluss-Kurve, die die Druck-Achse bei einem Druck schneidet, der höher ist als der Ausfluss-Druck (0 in diesem Beispiel). Modifiziert nach W. Mitzner. Resistance of the pulmonary circulation. Clin Chest Med 1983; 4: 127-137.

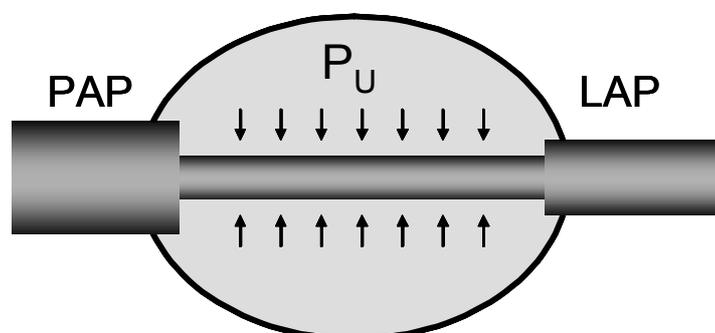
jeder einzelne Punkt auf der Druck-Fluss-Kurve einen spezifischen Widerstand definiert, dass aber eine Änderung von Druck oder Fluss auch zur Änderung des Widerstandes führt. Noch komplizierter wird die Situation, bezieht man die Möglichkeit einer Änderung des Vasotonus, also z.B. einer Vasokonstriktion wie in Abbildung 2C gezeigt, in diese Überlegungen ein. Eine solche Vasokonstriktion führt zu einer Linksverschiebung der Druck-Fluss-Kurve, sie wird aber weiterhin durch den Nullpunkt gehen. Angenommen, man sei beschränkt auf die Messung nur eines einzelnen Punktes auf jeder der beiden Kurven (wie dies klinisch meistens der Fall ist), so ist es möglich, dass man aus beiden

Punkten denselben Widerstand errechnet wie die gestrichelte Linie in der Abbildung 2C zeigt. Dies kann jedoch – wie oben gezeigt – zu einer Fehleinschätzung des jeweiligen Gefäßtonus führen.

#### 1.4. Das Starling-Resistor-Modell

Aus Abbildung 2C wird nun auch deutlich, dass über weite Flussbereiche die Druck-Fluss-Beziehung linearen Charakter hat. So zeigen experimentelle Messungen wie die von Hanley und Domino [21,44], dass in vivo ermittelte Daten der Druck-Fluss-Beziehung mit hoher Genauigkeit durch lineare Regression abzubilden sind, schematisch gezeichnet in Abbildung 2D. Es zeigte sich aber, dass, eine solche Druck-Fluss-Kurve nicht durch den Nullpunkt verläuft, auch wenn der Ausfluss-Druck 0 ist. Zur Erklärung dieses Phänomens wurde von Banister et. al. 1960 [5] und Permutt et al. 1962 [91] das Ohm'sche oder Starling-Resistor-Prinzip als Modell für die Verhältnisse in der pulmonalen Strombahn vorgeschlagen. Das Prinzip des Starling-Resistor wurde 1912 erstmalig von Knowlton und Starling beschrieben [64].

Nach diesem Starling-Resistor-Modell (siehe Abbildung 3) sind zwei starre Röhren mit einem dünnwandigen, kollabierbaren „Schlauch“ verbunden, auf den ein Umgebungsdruck  $P_U$  wirkt (Ohm'scher Widerstand). Durch das System wird solange ein Fluss existieren wie der Einlass-Druck (hier der pulmonalarterielle Druck, PAP) größer dem Umgebungsdruck  $P_U$  ist. Fällt PAP unter  $P_U$  kommt es zum Kollaps (Verschluss) des



**Abbildung 3:** Schema des Starling-Resistor-Modells. PAP = pulmonalarterieller Druck;  $P_U$  = Umgebungsdruck, der auf den mittleren, kollabierbaren Gefäßabschnitt wirkt; LAP = linksatrialer Druck

elastischen Schlauches, und damit zum Sistieren des Flusses („collapsible vessel model“). Dabei kann  $P_U$  vereinfacht dem alveolären Druck gleichgesetzt werden.

Permutt und Riley [92] erklärten auf dieser Basis die bereits bekannten regionalen Unterschiede der pulmonalen Perfusionsverteilung als so genanntes Prinzip des vaskulären Wasserfalls (*vascular waterfall*). Danach werden drei verschiedene Situationen beschrieben (vergleiche Abbildung 4):

1. Der Umgebungsdruck  $P_U$  ist kleiner als der pulmonalvenöse Druck (LAP), der wiederum kleiner als der pulmonalarterielle Druck (PAP) ist. Es gilt:

$$PAP > LAP > P_U$$

In dieser Situation hat  $P_U$  keine Auswirkungen auf den Fluss, welcher in diesem Fall einzig von der Druckdifferenz zwischen PAP und LAP abhängt.

2. Der Umgebungsdruck  $P_U$  ist größer als der pulmonalvenöse Druck (LAP), aber kleiner als der pulmonalarterielle Druck (PAP). Es gilt:

$$PAP > P_U > LAP$$

Dabei wird nun der Fluss abhängig von der Druckdifferenz zwischen PAP und  $P_U$ .

3. Der Umgebungsdruck  $P_U$  ist größer als der pulmonalarterielle Druck (PAP), der wiederum größer ist als der pulmonalvenöse Druck (LAP). Hier gilt analog:

$$P_U > PAP > LAP$$

Der mittlere, kompressible Abschnitt der pulmonalen Strombahn (vergleiche Abbildung 3) wird dabei vollständig von außen zusammengedrückt, jeglicher Fluss sistiert.

Zur Interpretation der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Kurve nach dem Starling-Resistor-Modell wird der lineare Anteil der Druck-Fluss-Kurve rückwärts auf die Druck-Achse extrapoliert, welche sie wie oben beschrieben bei einem positiven Druck (bei Null Fluss) schneidet (siehe Abbildung 2D). Nach Permutt et al. [92] wird dieser Punkt als der kritische Verschlussdruck („critical closing pressure“) oder  $P_{ZF}$  („pressure at zero flow“) bezeichnet, welcher zusammen mit der Steigung der Geraden (abgeleitet aus einer linearen Regression) – bezeichnet als  $R_{LIN}$  – die pulmonalvaskuläre Druck-Fluss-

Beziehung unter den jeweiligen Bedingungen beschreibt. Die lineare Regression hat danach die Form

$$PAP = R_{LIN} \cdot Q + P_{ZF}$$

$R_{LIN}$  wird nach Sylvester et al. [114] als der Mittelwert aller parallelen Ohm'schen Widerstände der pulmonalen Strombahn interpretiert und repräsentiert den Widerstand der extra-alveolaren Gefäße, welche nicht kollabieren können. Entsprechend wird der mittlere kritische Verschlussdruck ( $P_{ZF}$ ) aufgefasst als der Druck, bei dessen Unterschreiten es zum Sistieren des Flusses in dem jeweiligen Gefäß kommt. Änderungen von  $P_{ZF}$  resultieren demnach aus Änderungen des Gefäßwiderstandes der kleineren alveolären Gefäße, welche kollabieren können [35,114].

### 1.5. Das non-lineare Distensible-Vessel-Model nach Linehan

Obwohl diese Analyse der vaskulären Druck-Fluss-Beziehung u.a. wegen ihrer Einfachheit attraktiv ist und so auch weltweit bis heute in einer Vielzahl von Publikationen Anwendung fand und findet, sind verschiedene Einschränkungen in Bezug auf Interpretation und Nützlichkeit des Ohm'schen Starling-Widerstand-Modells diskutiert worden [62,74,105]. So scheint die genaue Übertragung des kritischen Verschlussdruckes und des ansteigenden Gefäßwiderstandes auf eine konkrete anatomische Lokalisation der kollabierbaren, beziehungsweise nicht-kollabierbaren Gefäße wage.

Grundlage daraufhin vorgeschlagener alternativer Modelle ist die Beobachtung, dass die Pulmonalgefäße nicht nur komprimierbar, sondern auch dehnbar sind. Dies bedeutet, dass bei einem Anstieg des Flusses die Pulmonalgefäße zunehmend distendieren, also der vaskuläre Widerstand mit steigendem Fluss abnimmt. Hierdurch erklärt sich die typische, eben non-lineare Kurvenform der Druck-Fluss-Beziehung im Bereich der geringeren Flussstärken mit ihrer abnehmenden Steigung [48,52,132] (vergleiche auch Abbildung 2B). Von verschiedenen Autoren wurden vor diesem Hintergrund nicht-lineare Modelle zur mathematischen Beschreibung vaskulärer Druck-Fluss-Kurven entwickelt [9,10,20,67,84]. Es zeigte sich jedoch, dass diese sehr komplexen Modelle, die jeweils eine Vielzahl verschiedener Variablen einführten, die jedoch in gewöhnlichen experimentellen Versuchsaufbauten nicht gemessen werden konnten, zur Analyse von experimentellen Daten nur sehr eingeschränkt verwendbar waren

[9,10,16,48,106,132].

Erst 1992 publizierten Linehan et al. [71] ein mathematisches Modell zur Beschreibung der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehung, welches abgeleitet aus den Dehnungseigenschaften der pulmonalen Strombahn mit nur zwei Variablen auskommt: dem Gefäßdehnbarkeitsfaktor  $\alpha$  und dem Gefäßwiderstandsfaktor  $R_0$ . Dabei beschreibt letzterer den Gefäßwiderstand, der bei einem Perfusionsdruck von null existieren würde [84]. Danach gilt folgende Beziehung (Gleichung 12, [71]):

$$PAP = \frac{\left[ (1 + \alpha LAP)^5 + 5\alpha R_0 Q \right]^{1/5} - 1}{\alpha}$$

wobei auch hier wieder PAP den pulmonalarteriellen Druck, LAP den linksatrialen Druck und Q den Fluss meint.

In der vorliegenden Arbeit sollten nun die beiden oben beschriebenen Methoden – das „collapsible vessel model“ nach Permutt einerseits, und das „distensible vessel model“ nach Linehan andererseits – erstmals zur Analyse der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehung von Mäusen (im Modell der isoliert-perfundierten Mäuselunge) angewandt und miteinander verglichen werden. Dabei sollte zusätzlich untersucht werden, wie sich eine pulmonale Vasokonstriktion (als hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion bzw. durch Blockade der basalen endogenen NO-abhängigen pulmonalen Vasodilatation sowie deren Kombination) auf die Parameter  $P_{ZF}$ ,  $R_{LIN}$ ,  $\alpha$  und  $R_0$  auswirken.

## 1.6. Hypoxisch Pulmonale Vasokonstriktion

Die **Hypoxisch Pulmonale Vasokonstriktion (HPV)** wurde erstmalig 1894 von Bradford und Dean beschrieben [8], und später nach den Autoren einer Publikation eingehender Untersuchungsergebnisse von 1946 als „Von-Euler-Liljestrand-Reflex“ bezeichnet [121].

Als HPV wird die Vasokonstriktion von pulmonalen Arteriolen (ca. 30 – 300  $\mu\text{m}$  im Durchmesser) im Bereich von minderventilierten und damit hypoxischen Lungenarealen bezeichnet [18,58] Dadurch erfolgt eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses weg von solchen atelektatischen bzw. dystelektatischen Lungenabschnitten hin zu gut belüfteten Arealen, wodurch das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion verbessert und

eine systemische Hypoxämie verhindert wird [127]. Durch Ventilation mit einem hypoxischen Gasgemisch kann im Experiment eine Vasokonstriktion innerhalb von Sekunden ausgelöst werden, die nach wenigen Minuten ihr Maximum erreicht und über Stunden erhalten bleiben kann. Dies steht im Gegensatz zur systemischen Zirkulation, wo eine Hypoxämie eine Vasodilatation zur Folge hat [97].

Trotz intensiver Bemühungen ist es bis heute nicht gelungen den Sensor-Effektor-Mechanismus der HPV vollständig aufzuklären. Ansetzend an den heutigen Wissenstand, diskutiert man unterschiedlichste Modelle der Signalvermittlung. Dabei sind Oxidoreduktasen, die NO-Synthetasen, die Atmungskette und verschiedenen Ionenkanalproteine im Vordergrund der Diskussion [2,15,57,66,82,97,109,127]. Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass Kaliumkanäle eine wesentliche Rolle bei der Vermittlung der pulmonalvaskulären Konstriktion durch Hypoxie spielen [94,125]. Membranständige Kaliumkanäle sind entscheidend an der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials der pulmonalen Gefäßmuskelzelle beteiligt. Schließen – oder Blockade – dieser Kaliumkanäle führt zur Depolarisation der Zellmembran und so zur Öffnung spannungsabhängiger Kalzium-Kanäle mit nachfolgender Erhöhung der intrazellulären Kalzium-Konzentration; es kommt zur Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzelle und damit zur pulmonalen Vasokonstriktion. Die HPV ist im Rahmen vieler krankhafter Prozesse vermindert, so auch bei Sepsis und beim akuten Lungenversagen (ARDS = acute respiratory distress syndrome). Dies führt zur Störung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses in der Lunge mit Ausbildung intrapulmonaler Shunts und so zur Verminderung der Oxygenierungsleistung der Lunge und einer arteriellen Hypoxämie. Der zugrunde liegende Tonusverlust der Gefäßmuskulatur ist unter anderem eine Folge zirkulierender vasoaktiver Metabolite als Produkte der inflammatorischen Prozesse [6,26,45,87,129]. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem endogen gebildeten Stickstoffmonoxid (NO) zu, welches entscheidend an der Regulation auch des pulmonalen Gefäßtonus beteiligt ist [3,43,53,54,85].

### **1.7. Endogenes Stickstoffmonoxid (NO) und pulmonaler Gefäßtonus**

Bereits in den späten Siebziger Jahren war bekannt, dass das frei diffusible Gasmolekül Stickstoffmonoxid (NO) über eine Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase und Bildung des Second-Messengers cGMP eine Vasorelaxation bewirken kann [4,39,59].

Zu diesem Zeitpunkt dachte man jedoch, dass die Bildung von NO einigen Bakterien vorbehalten war, so dass diese Entdeckung zunächst keine Beachtung fand.

1980 entdeckten Furchgott und Zawadski, dass isolierte Gefäßringe nur dann auf die Gabe von Acetylcholin dilatieren, wenn ihr Endothel intakt ist [29]. Sie postulierten die Existenz eines so genannten „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF). 1987 konnte dann gezeigt werden, dass es sich bei diesem „endothelium derived relaxing factor“ um Stickstoffmonoxid [55,88,89]. Dies bedeutete, dass Säugetierzellen nicht nur in der Lage sind, NO zu bilden, sondern etablierte auch dessen physiologische Bedeutung als Schlüsselmolekül der so genannten „NO-cGMP-Signalübertragung“. Diese bedeutende Entdeckung wurde 1998 mit dem Nobelpreis für Physik und Medizin honoriert.

NO entsteht in der Zelle durch die enzymatische Oxidation der Aminosäure L-Arginin zu L-Citrullin. Als Cosubstrat wird hierbei molekularer Sauerstoff und als Cofaktoren NADPH, FAD, FMN und Tetrahydrobiopterin benötigt [12,115]. Drei verschiedene Isoenzyme bilden die Gruppe der Stickstoffmonoxid-Synthetasen (NO-Synthetasen, NOS), die mit ihrer Hämproteinstruktur ähnlich dem Cytochrom-P450 sind [63,83,122]. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Eigenschaften der drei NOS-Isoenzyme zusammen.

Der Mechanismus der NO-cGMP-Signalübertragung kann gemäß dem Vorkommen einer oder mehrerer NOS-Isoformen in fast allen Organen und Geweben des mensch-

Tabelle 1: Zusammenstellung der wichtigsten Eigenschaften der NO-Synthetase-Isoformen.

Isoform	Synonym	Expression	Regulation	Lokalisation
<b>NOS1</b>	nNOS, bNOS	konstitutiv	Ca <sup>2+</sup> , Calmodulin	zentrales und peripheres Nervensystem, quergestreifte Muskelzellen, Bronchialepithelzellen
<b>NOS2</b>	iNOS	induzierbar	Transkriptionsinduktion durch Zytokine und LPS	Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten, Hepatozyten, glatte Muskelzellen, Knochenmark, Keratinozyten, Herzmuskel, Inselzellen, Thrombozyten, Tubuluszellen
<b>NOS 3</b>	eNOS	konstitutiv	Ca <sup>2+</sup> , Calmodulin	Endothelzellen

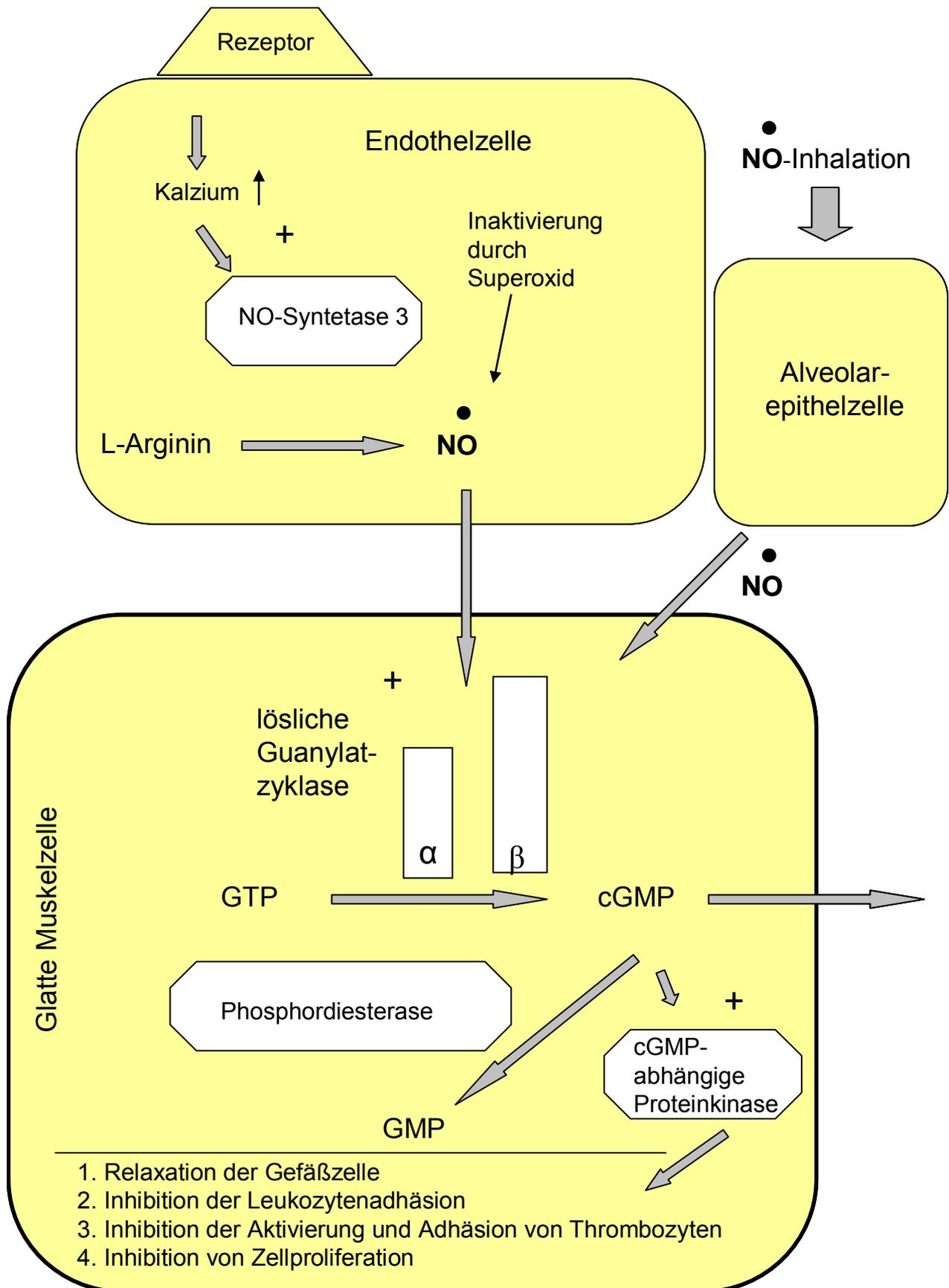
---

lichen Körpers als eine der wichtigsten Signalkaskaden angesehen werden [49]. Nach Stimulation der NOS diffundiert das synthetisierte NO frei durch die Zellmembran so z. B. in subendotheliale glatte Gefäßmuskelzellen. Hier bindet NO an die Häm-Struktur des Enzyms lösliche Guanylatzyklase (sGC), welches so zur Bildung des Second-Messengers 3':5'-zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat stimuliert wird [103]. Als eines von mehreren intrazellulären cGMP-Rezeptorproteinen gilt die cGMP-abhängige Proteinkinase (PKG) [69], welche über die Phosphorylierung verschiedener Proteine (z.B. des Inositoltriphosphat-Rezeptors oder von Phospholamban) zu einer Verminderung des intrazellulären Calcium-Spiegels und damit zur Relaxation der glatten Muskelzelle führt [65,70].

Limitiert wird die Wirkung von cGMP zum einen durch die Exkretion von cGMP aus der Zelle mittels eines aktiven Transportmechanismus [42,130], und zum anderen durch die enzymatische Inaktivierung durch verschiedene Isoenzyme (insbesondere Typ 5) der Gruppe der Phosphodiesterasen [7,27,104]

Unter physiologischen Bedingungen hat die basale endotheliale NO-Synthese wesentlichen Anteil an der Aufrechterhaltung eines niedrigen pulmonalvaskulären Widerstands beim Menschen [13,110]. Dies wird durch experimentelle Studien unterstützt, die zeigten, dass die unspezifische NOS-Blockade durch „falsche Substrate“ wie NG-Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME) oder NG-Methyl-L-Arginin (L-NMA) zur Vasokonstriktion im pulmonalen Strombett führt [17,107], und Mäuse mit einem kongenitalen Defekt der NOS3 (eNOS) im Vergleich zu genetisch normalen Kontrolltieren einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck aufweisen [111]

Abbildung 4 auf der nächsten Seite erfasst die Vorgänge noch einmal schematisch.



**Abbildung 4:** Der NO-cGMP-Signalweg (nach Steudel et al. [112]). NO: Stickstoffmonoxid, GTP: Guanosintriphosphat, cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat, GMP: Guanosinmonophosphat

### 1.8. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollten im Modell der isoliert-perfundierten Mäuselunge ermittelte Druck-Fluss-Daten mittels der linearen Regression nach dem „collapsible vessel model“ nach Permutt und mittels non-linearer Regression nach dem „distensible vessel model“ nach Linehan im Vergleich analysiert werden. Zusätzlich sollte untersucht werden, welchen Einfluss eine Änderung des pulmonalen Gefäßtonus durch hypoxische Ventilation (hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion) bzw. durch Inhibition der konstitutiven NO-abhängigen pulmonalen Vasodilatation (und deren Kombination) auf die jeweils ermittelten Parameter der pulmonalvaskulären Druck-Fluss-Beziehungen hat.

Hieraus ergaben sich die folgenden spezifischen Fragestellungen:

1. Wie lässt sich die pulmonale Druck-Fluss-Beziehung unter normoxischen Bedingungen im Modell der isoliert-perfundierten Mäuselunge mittels linearer und non-linearer Regressionsanalyse beschreiben?
2. Wie verändert sich die pulmonale Druck-Fluss-Beziehung während hypoxisch pulmonaler Vasokonstriktion?
3. Welchen Einfluss hat Stickstoffmonoxid auf die pulmonale Druck-Fluss-Beziehung?
4. Ergeben sich durch Anwendung der verschiedenen Analyse-Methoden (lineare versus non-lineare Regression) unterschiedliche Interpretationen der resultierenden Veränderungen?