

Aus dem Institut für Physiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Strukturelle vaskuläre Adaptation  
in terminalen Strombahnen –  
Analyse mit Hilfe mathematischer  
Modellsimulationen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dipl.-med. Bettina Reglin

aus Rostock

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. A. R. Pries  
                          2. Prof. Dr. med. habil. A. Deußen  
                          3. Prof. Dr. med. Th. Unger

Datum der Promotion: 08.04.2011

## **Meiner Familie**



# Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Zusammenfassung .....	7
1. Abstract .....	7
2. Einleitung .....	9
3. Methodik .....	11
3.1. Experimentelle Daten .....	11
3.2. Rekonstruktion und Diskretisierung .....	11
3.3. Modellsimulation .....	11
3.3.1. Standardmodell .....	11
3.3.2. Modellweiterentwicklungen / Analysen .....	14
4. Ergebnisse .....	18
5. Diskussion .....	20
6. Resümee .....	23
7. Literaturverzeichnis .....	24
II. Anteilserklärung .....	27
III. Publikationen .....	29
(A) “Structural response of microcirculatory networks to changes in demand: information transfer by shear stress” (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Jun; 284(6): H2204-12)	
(B) “Remodeling of blood vessels: responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli” (Hypertension. 2005 Oct; 46(4): 725-31)	
(C) “Structural adaptation of microvessel diameters in response to metabolic stimuli: Where are the oxygen sensors?” (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Dec; 297(6): H2206-19)	
IV. Anlagen .....	31
1. Lebenslauf .....	31
2. Liste eigener Publikationen .....	33
3. Selbstständigkeitserklärung .....	43



# I. Zusammenfassung

## 1. Abstract

Blutgefäße sind in der Lage, ihre Struktur kontinuierlich an wechselnde Bedingungen und funktionelle Anforderungen anzupassen (Angioadaptation). Hierfür müssen für alle Gefäße genetisch determinierte Reaktionsmuster (Adaptationsregeln) existieren. Für die Analyse dieser Adaptationsregeln sind reduktionistische Untersuchungsansätze allein nicht hinreichend, um die komplexen Wechselwirkungsbeziehungen in Gefäßnetzwerken abzubilden. In den vorliegenden Studien wurden deshalb biologische Experimente mit theoretischen Modellsimulationen kombiniert.

Modellsimulationen erlauben es, experimentell nachgewiesene Mechanismen der vaskulären Adaptation hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf funktionelle Netzwerkcharakteristika zu untersuchen. Dies wurde genutzt, um aus dem Vergleich vaskulärer Parameterverteilungen nach simulierter Adaptation mit *in vivo* gemessenen Daten vermutete Adaptationsregeln zu optimieren und einen minimalen Satz notwendiger Adaptationsregeln zu definieren. Hierbei werden auch Defizite der experimentell belegten Adaptationsmechanismen erkennbar, was auf die Existenz weiterer Mechanismen hinweist. Das Modell bietet außerdem eine Möglichkeit, Adaptationsbedingungen und/oder -charakteristika isoliert und kontrolliert zu verändern und somit funktionelle und pathophysiologische Zusammenhänge zu untersuchen.

Als biologische Ausgangs- und Vergleichsdaten wurden mit Hilfe der Intravitalmikroskopie Parametersätze aller Gefäße (u. a. Durchmesser, Strömungsgeschwindigkeit, Topologie) von Mikrogefäßnetzwerken bestimmt. Die theoretischen Analysen wurden mit einem in der Arbeitsgruppe entwickelten mathematischen Modell der strukturellen Durchmesseradaptation durchgeführt, das im Rahmen der vorliegenden Studien weiterentwickelt und auf zusätzliche Fragestellungen angewandt wurde. In diesem Modell reagieren alle Gefäße gemäß einem einheitlichen Satz von Adaptationsregeln auf Stimuli, die von hämodynamischen (Blutströmung, Wandschubspannung, transmuraler Druck, Wandspannung) und metabolischen (Sauerstoffpartialdruck) Bedingungen abgeleitet werden.

In dieser Arbeit werden drei Studien zur strukturellen vaskulären Adaptation zusammengefasst. Die Ziele der Studien und der aus ihnen hervorgegangenen Publikationen waren: (A) Analyse der Bedeutung des Informationstransfers zwischen Gefäßen für die vaskuläre Anpassung bei Änderung des Sauerstoffverbrauchs, (B) Entwicklung eines integrierten Modells der Adaptation von Gefäßdurchmesser und -wanddicke und (C) Lokalisation des Sauerstoffsensors für die Durchmesseradaptation.

(A) Die Rolle verschiedener Mechanismen des Informationstransfers (hämodynamische Kopplung über Blutströmung und Druck, Konvektion von Sauerstoff und anderen Metaboliten im Blut, Konduktion vasoaktiver Stimuli entlang der Gefäßwände) für die Netzwerkadaptation wurde durch selektive Blockade dieser Mechanismen in dem Modell („mathematical knockout“) untersucht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die hämodynamische Kopplung über Blutströmung der wesentliche Mechanismus des

Informationstransfers für die strukturelle Anpassung auf Änderungen des kapillären Sauerstoffbedarfs ist (Pries et al., Am J Physiol 2003 Jun; 284(6):H2204-12).

(B) Das vorhandene Modell der Durchmesseradaptation wurde zu einem integrierten Modell der Adaptation von Gefäßdurchmesser und -wanddicke weiterentwickelt. Somit können erstmalig die *in vivo* beobachteten Verteilungen beider Parameter in Gefäßnetzwerken durch wenige und einfache Adaptationsregeln erklärt werden. Die mit dem Modell mögliche Analyse von hämodynamischem Widerstand und mikrovaskulärer Wandstruktur in Gefäßnetzwerken ist u. a. von Bedeutung für das Verständnis der arteriellen Hypertonie (Pries et al., Hypertension. 2005 Oct; 46(4):725-31).

(C) Die Lokalisation von Sauerstoffsensoren wurde mit dem Modell der Durchmesseradaptation untersucht, das um die Simulation der Diffusion von Sauerstoff und vasoaktiven Metaboliten im Gewebe erweitert wurde. Obwohl experimentelle Befunde die Freisetzung vasoaktiver Substanzen in Reaktion auf einen niedrigen Sauerstoffgehalt für Gewebe, Gefäßwand und Erythrozyten gezeigt haben, legen die Ergebnisse nahe, dass überraschenderweise die Gefäßwand die zentrale Rolle in der metabolischen Kontrolle der strukturellen Gefäßdurchmesser spielt (Reglin et al., Am J Physiol 2009 Dec; 297(6):H2206-19).

## 2. Einleitung

Die Fähigkeit des Gefäßsystems, sich an wechselnde Bedingungen und Anforderungen anzupassen<sup>24,25,28,39,42</sup>, ist essentiell für normales Wachstum und Reifung, für Wundheilung und für die Erhaltung der Gewebefunktion. Der Gefäßdurchmesser muss in relativ engen Grenzen geregelt werden, um eine adäquate Gewebesperfusion ohne Über- bzw. Unterversorgung zu gewährleisten. Hier wird von der Hypothese ausgegangen, dass Gefäße auf hämodynamische und metabolische Bedingungen durch Anpassung gemäß allgemein gültigen Sätzen von genetisch determinierten Adaptationsregeln reagieren<sup>32</sup> und so funktionell adäquate Strukturen generieren, die in der Lage sind, sich an wechselnde Bedingungen anzupassen. Im Folgenden werden drei Aspekte der Bedeutung vaskulärer Adaptationsregeln für Angioadaptation und Eigenschaften von Mikrogefäßnetzwerken, die hierzu durchgeführten Studien und die auf der Grundlage dieser Studien verfassten Publikationen beschrieben.

(A) Im Fall einer Zunahme des Sauerstoffbedarfs des Gewebes kann eine hinreichende Strömungssteigerung in den benachbarten Kapillaren nur dann erreicht werden, wenn die Information über den gestiegenen Bedarf zu stromaufwärts und stromabwärts gelegenen Gefäßen weitergeleitet wird, so dass deren Durchmesser ebenfalls zunimmt. Bisher war unklar, welchem der experimentell gezeigten Mechanismen des Informationstransfers (hämodynamische Kopplung über strömungsinduzierte Wandschubspannung<sup>21,36,41,41</sup> und transmuralen Druck<sup>1,9,20</sup>, Konvektion von Sauerstoff und vasoaktiven Metaboliten mit dem Blut<sup>15,19,38</sup>, elektrotonische Konduktion vasoaktiver Stimuli entlang der Gefäßwände<sup>2,5,34,37</sup>) hierbei die größte Bedeutung zukommt.

(B) Gefäße verändern nicht nur ihren Durchmesser sondern auch die Wanddicke<sup>33</sup> in Reaktion auf adaptive Stimuli. So führt, im Sinne einer negativen Rückkopplung, eine erhöhte (strömungsinduzierte) Wandschubspannung zu einer Durchmesserzunahme, welche wiederum die Wandschubspannung senkt<sup>26,35</sup>. Analog bewirkt eine erhöhte (druckinduzierte) zirkumferentielle Wandspannung eine Zunahme von Wandmasse und -dicke und vermindert so die Wandspannung<sup>28</sup>. Beide Rückkopplungsschleifen können Wandschubspannung und Wandspannung in den Gefäßen zwar konstant halten, jedoch isoliert und ohne Berücksichtigung weiterer Faktoren nicht die experimentell beobachteten Verteilungen beider Parameter in realen Gefäßnetzwerken erklären.

(C) Für die Durchmesseradaptation sind metabolische Stimuli notwendig, um parallele Strömungspfade zu erhalten<sup>12,16,29</sup>, welche aufgrund der begrenzten Diffusionsstrecken der Metabolite, auch von Sauerstoff, unverzichtbar für die Befriedigung des Stoffwechselbedarfs des Gewebes sind. Eine metabolisch stimulierte Freisetzung vasodilatierender Substanzen wurde im Parenchym<sup>4</sup>, der Gefäßwand<sup>11,23,27</sup> und den Erythrozyten<sup>3,6,8,38</sup> beobachtet. Die (quantitative) Bedeutung dieser verschiedenen metabolischen Signalmechanismen für die strukturelle Durchmesseradaptation ist bisher ungeklärt.

In den vorliegenden Studien der strukturellen Gefäßadaptation wurde eine Kombination von intravitalmikroskopischen Untersuchungen mit dem in der Arbeitsgruppe entwickelten

mathematischen Modell der strukturellen Durchmesseradaptation<sup>29</sup> eingesetzt: „Regeln“ für die Adaptation wurden abgeleitet, indem versucht wurde, eine adäquate, stabile und robuste Adaptation zu simulieren und experimentell bestimmte Netzwerkeigenschaften möglichst genau zu reproduzieren. Im Vergleich zu biologischen Experimenten bieten mathematische Modelle hierbei den Vorteil einer expliziten Kontrolle über alle involvierten biologischen Mechanismen.

Mit diesem Ansatz wurden zu den oben beschriebenen Themenbereichen die folgenden konkreten Fragestellungen untersucht:

- (A) Welche quantitative Bedeutung haben die verschiedenen Mechanismen des Informationstransfers bei der strukturellen Antwort des Gefäßnetzwerkes auf eine Steigerung des kapillären Sauerstoffbedarfs?
- (B) Können die *in vivo* ermittelten, heterogenen Verteilungen von strukturellem Gefäßdurchmesser, Gefäßwanddicke, Wandschubspannung und Wandspannung in Mikrogefäßnetzwerken und ihre Korrelationen durch wenige einfache Adaptationsregeln erklärt werden, die für alle Gefäße eines Mikrogefäßnetzwerkes gleichermaßen gelten?
- (C) Welche Lokalisation des Sauerstoffsensors ist am besten geeignet, die strukturelle Adaptation der Gefäßdurchmesser in Mikrogefäßnetzwerken in Reaktion auf den lokalen Sauerstoffgehalt zu kontrollieren?

### **3. Methodik**

#### **3.1. Experimentelle Daten**

Mikrogefäßnetzwerke in fett- und lymphgefäßfreien Regionen des Mesenteriums von Wistar-Ratten wurden mit Hilfe der Intravital-Videomikroskopie erfasst. Nach Versuchsende wurden für alle Gefäße Durchmesser, Länge, Hämatokrit und Blutströmungsgeschwindigkeit mit Hilfe eines digitalen Bildanalyse-Systems gemessen. Die Strömungsraten wurden aus den gemessenen Gefäßdurchmessern und Strömungsgeschwindigkeiten berechnet.

#### **3.2. Rekonstruktion und Diskretisierung**

Die Anordnung der Gefäße im Gewebe wurde offline aus den Videoaufzeichnungen rekonstruiert. Die resultierende Datenbasis beschreibt die topologische (Gefäßverknüpfung) und morphologische (Segmentlängen, -durchmesser und -lokalisation) Netzwerkstruktur und wurde durch gemessene Parameter (Hämatokrit, Blutströmungsgeschwindigkeit) ergänzt.

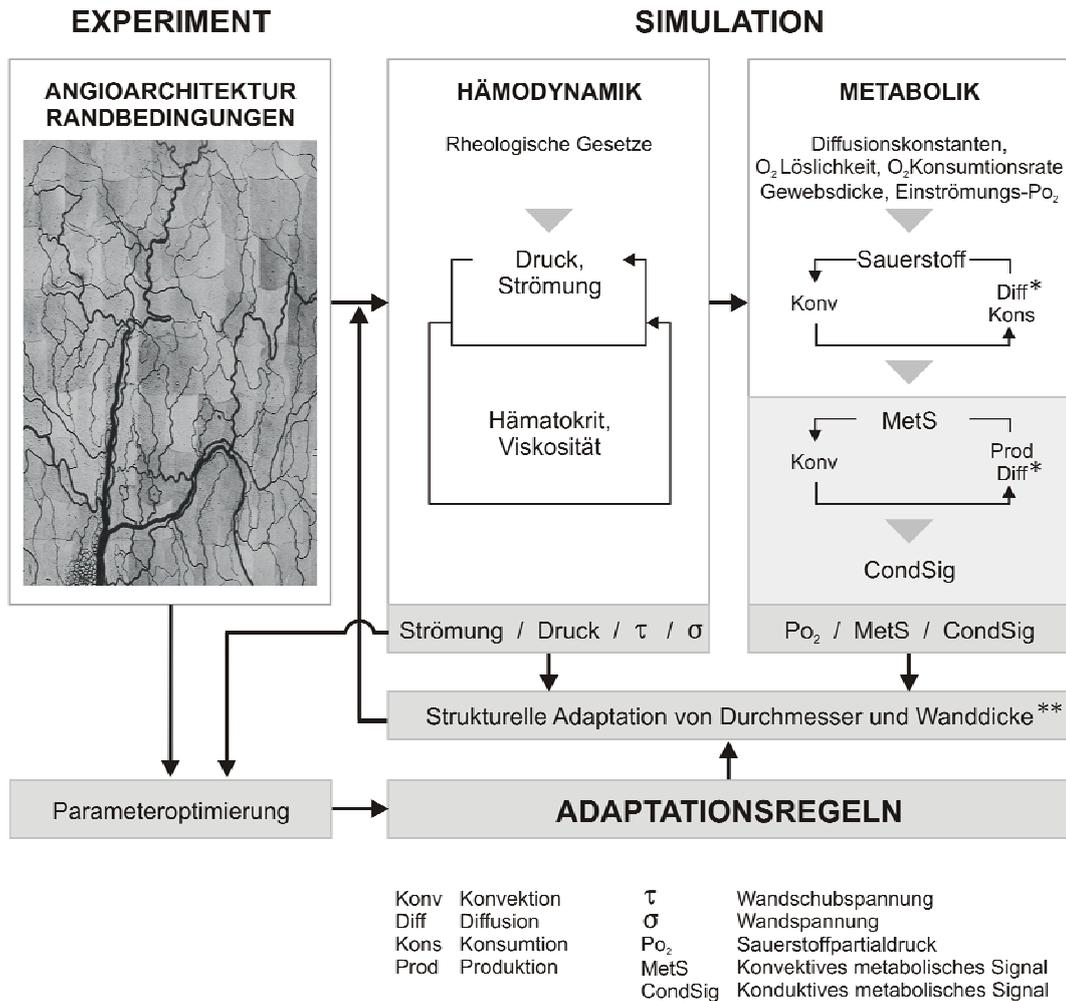
Für die Simulation diffusiver Austauschprozesse (siehe 3.3.2., (C)) wurde ein Diskretisierungsansatz entwickelt, bei dem alle Gefäßsegmente des näherungsweise planaren mesenterialen Mikrogefäßnetzwerkes auf ein regelmäßiges hexagonales („Bienenwaben-“) Gitter abgebildet werden. Hierbei wurde jedes Gefäßsegment (als Verbindung zwischen zwei Bifurkationen) in eine zusammenhängende Folge von Gefäßelementen umgewandelt, die den Kanten des hexagonalen Gitters entsprechen. Die Fläche jedes Hexagons wurde in sechs gleichseitige Dreiecke aufgeteilt, die als Gewebeelemente definiert wurden.

#### **3.3. Modellsimulation**

##### **3.3.1. Standardmodell**

Das Adaptationsmodell basiert auf der Annahme, dass die Durchmesser aller Gefäße unter „steady state“-Bedingungen durch die balancierten Antworten auf verschiedene Stimuli determiniert sind, welche durch lokale hämodynamische und metabolische Bedingungen (Signale) generiert werden. Alle Gefäße des Netzwerkes adaptieren hierbei ihren Durchmesser nach den gleichen Regeln. Es bestehen keine willkürlichen Beschränkungen in Bezug auf den maximal erreichbaren Durchmesser, und der Durchmesser eines gegebenen Gefäßes im Gleichgewichtszustand wird nur durch die Umgebungsbedingungen des Gefäßes und die verwendeten Adaptationsregeln bestimmt.

Die Eingabe in das Modell (s. Abb. 1) besteht aus experimentellen Daten zur Angioarchitektur des Mikrogefäßnetzwerkes und den hämodynamischen und funktionellen Bedingungen in den Randsegmenten. Auf Basis dieser Daten werden die hämodynamischen Parameter für alle Gefäße des Netzwerkes berechnet, die wiederum als Eingabe für die



**Abbildung 1.** Simulation der strukturellen Gefäßadaptation. \* Diffusion wird nur in Reglin et al., Am J Physiol 2009 Dec; 297(6):H2206-19 (C) berechnet. \*\* Adaptation der Wanddicke wird nur in Pries et al., Hypertension. 2005 Oct; 46(4):725-31 (B) simuliert. Experimentelle Daten zu Netzwerkstruktur und rheologischen Gesetzmäßigkeiten werden genutzt, um Blutströmung, transmuralen Druck, Hämatokrit und Viskosität für jedes Gefäßsegment zu berechnen. Aus Netzwerktopologie sowie Blutströmung und Hämatokrit der Gefäße wird die Sauerstoffverteilung im Gefäßnetzwerk bestimmt. Das Adaptationsmodell ist grau hinterlegt. Eine metabolische Signalsubstanz wird in Abhängigkeit vom lokalen Sauerstoffniveau produziert und durch Konvektion stromabwärts transportiert. Die intravaskuläre Konzentration der Signalsubstanz führt zu der Entstehung eines Signals, das stromaufwärts entlang der Strömungspfade fortgeleitet wird (Konduktion). Stimuli, die von hämodynamischen Bedingungen (Strömung, Druck, Wandschubspannung  $\tau$  und Wandspannung  $\sigma$ ) und metabolischen Bedingungen abgeleitet werden, bestimmen die strukturelle Adaptation für jedes Gefäß gemäß einem angenommenen Satz von Adaptationsregeln. Durch Vergleich der simulierten mit den experimentellen Netzwerkdaten werden die Adaptationsparameter optimiert.

Bestimmung der Sauerstoffverteilung in dem Gefäßnetzwerk dienen. Der lokale Sauerstoffgehalt stimuliert in dem Modell die Produktion einer metabolischen Signalsubstanz. Für jedes Gefäß wird ein Startdurchmesser angenommen. Die von den Bedingungen abgeleiteten hämodynamischen und metabolischen Stimuli evozieren die Änderung der Gefäßdurchmesser gemäß dem angenommenen Satz von Adaptationsregeln. Die resultierende Umverteilung der Strömung führt zu veränderten Stimuli, welche erneut adaptive Gefäßreaktionen hervorrufen. Die Adaptationssimulation wird fortgeführt, bis für alle Gefäße gleichbleibende Durchmesserwerte erreicht werden („steady state“). Der quantitative Einfluss der individuellen Stimuli auf die Segmentdurchmesser wird durch Parameter in den Adaptationsregeln bestimmt, die durch Vergleich der simulierten mit den experimentell gemessenen Blutströmungsgeschwindigkeiten optimiert werden.

### *Hämodynamik*

Aus den *in vivo* bestimmten morphologischen Daten (Durchmesser, Länge) für alle Segmente, der Netzwerktopologie (Segmentverknüpfungsmatrix) sowie den Randbedingungen (Druck oder Strömung für alle Segmente, die in das Netzwerk hinein- oder aus ihm herausführen, und Hämatokrit in allen zuführenden Segmenten) wird der Strömungswiderstand jedes Gefäßsegmentes bestimmt. Hierbei werden die experimentell ermittelte Abhängigkeit der apparenten Blutviskosität von Durchmesser und Hämatokrit (Fåhræus-Lindquist-Effekt) sowie die Phasenseparation von Erythrozyten und Blutplasma an divergenten Bifurkationen berücksichtigt. Die Strömung in jedem Segment wird durch (alternierend) bis zur Konvergenz fortgeführte Berechnungen rheologischer (Segmenthämatokrit, -viskosität) und hämodynamischer Parameter (Segmentströmung, transmuraler Druck an den Bifurkationen) ermittelt. Die Wandschubspannung wird für jedes Segment aus der Druckdifferenz zwischen Segmentanfang und -ende sowie Durchmesser und Länge berechnet.

### *Sauerstoffverteilung*

Die Sauerstoffversorgung eines Gefäßsegmentes wird aus seiner Blutströmung, dem Hämatokrit und der Sauerstoffsättigung des in das Segment einströmenden Blutes berechnet. Die Sauerstoffextraktion aus einem Segment wird als Produkt aus Segmentlänge und Sauerstoffbedarf des pro Längeneinheit des Gefäßes durchschnittlich versorgten Gewebsvolumens abgeschätzt. Aus der mittleren Sauerstoffsättigung des Gefäßes wird der mittlere Sauerstoffpartialdruck unter Verwendung der Hill-Gleichung berechnet. Für die größte zuführende Arteriole wird eine Sauerstoffsättigung von 0,94 angenommen. Auf dem Weg durch das Netzwerk entlang den Strömungspfaden wird in jedem Gefäß Sauerstoff aus dem Blut extrahiert.

### *Adaptationsmodell*

Für jedes Gefäßsegment ergibt sich der wirksame adaptive Stimulus ( $S_{\text{tot}}$ ), der die Durchmesseränderung ( $\Delta D$ ) pro Zeiteinheit ( $\Delta t$ ) bestimmt, als Summe aus hämodynamischen und metabolischen Stimuli gemäß

$$\frac{\Delta D}{\Delta t} = S_{\text{tot}} \cdot D \quad \text{mit} \quad S_{\text{tot}} = k_h (S_\tau + k_p S_p) + k_m (S_m + k_c S_c) - k_s.$$

Die hämodynamischen Stimuli ( $S_\tau$ ,  $S_p$ ) werden aus der lokalen Wandschubspannung ( $\tau$ ) und dem transmuralen Druck ( $p$ ) berechnet. Die metabolischen Stimuli ( $S_m$ ,  $S_c$ ) werden aus der lokalen Konzentration der metabolischen Signalsubstanz im Gefäß und einem konduktiven Signal ermittelt. Die Konstanten  $k_h$  und  $k_m$  legen das Verhältnis der Einflussstärken hämodynamischer und metabolischer Stimuli fest. Da  $S_{\text{tot}}$  im Gleichgewichtszustand gleich Null ist, sind nur die relativen Stärken von hämodynamischen und metabolischen Stimuli relevant, und  $k_h$  wurde auf 1 gesetzt. Die Konstante  $k_p$  bestimmt die relative Stärke von druckbedingten gegenüber wandschubspannungsbedingten Effekten. Die Konstante  $k_c$  setzt die Effekte konduktiver Stimuli zu den Effekten der von der metabolischen Signalsubstanz hervorgerufenen Stimuli in Beziehung. Der Parameter  $k_s$  repräsentiert die Tendenz zur Durchmesserabnahme bei Abwesenheit durchmesser-vergrößernder Stimuli.

Eine erhöhte Wandschubspannung bewirkt eine Durchmesserzunahme, ein erhöhter Druck eine Durchmesserabnahme. Das metabolische Signal steigt mit sinkendem lokalem Sauerstoffpartialdruck und führt zur Freisetzung einer metabolischen Signalsubstanz, die im Blut durch Konvektion stromabwärts transportiert wird. Die metabolische Information wird außerdem durch Konduktion entlang den Gefäßwänden stromaufwärts fortgeleitet.

Die Durchmesseradaptation wird als iterativer Prozess simuliert, bei dem alternierend die Umgebungsbedingungen der Gefäße (Verteilung von Druck, Blutströmung, Erythrozyten und Sauerstoff) und die vaskulären Durchmesser aktualisiert werden. Diese Iterationen werden bis zum Erreichen der Konvergenz fortgesetzt, d.h. bis die durchschnittliche Änderung der Gefäßdurchmesser einen Grenzwert unterschreitet.

### **3.3.2. Modellweiterentwicklungen / Analysen**

#### *(A) Analyse des Informationstransfers nach Erhöhung des Sauerstoffbedarfs*

Die Bedeutung des Informationstransfers in Mikrogefäßnetzwerken wurde durch selektive Blockade einzelner Mechanismen des Informationstransfers („mathematical knockout“) analysiert. Die beteiligten Mechanismen umfassen die hämodynamische Kopplung über Blutströmung und Druck, die Konvektion von Sauerstoff und anderen Metaboliten im Blut sowie die elektrotonische Konduktion vasoaktiver Stimuli entlang den Gefäßwänden (Abb. 2, links).

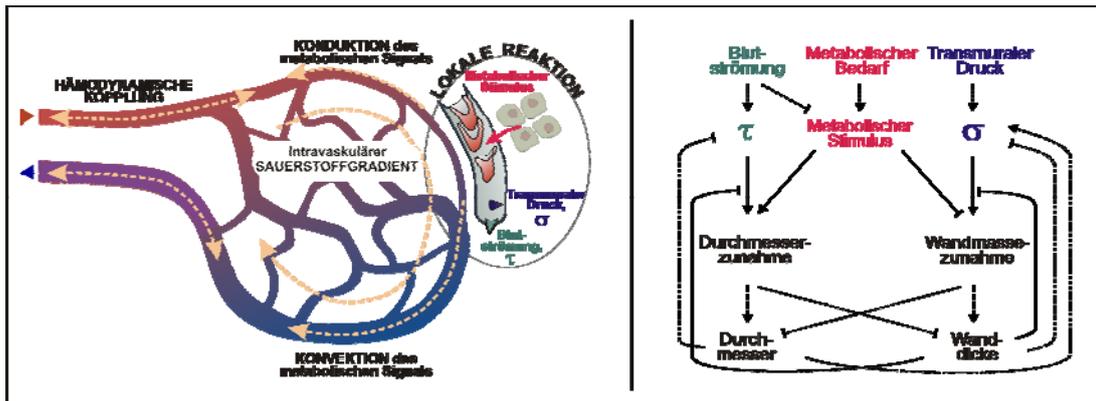
Durch Adaptation mit den Standardparametern wurde ein initialer adaptierter Zustand des Netzwerkes bestimmt (Schritt 1). Dieser Zustand wurde durch eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um 0.5% in allen Kapillaren perturbiert, so dass aufgrund der veränderten metabolischen Bedingungen eine erneute Durchmesseradaptation ausgelöst wurde. Die Adaptation wurde zunächst auf die Kapillaren beschränkt (Schritt 2), um einen Referenzwert für die weiteren Untersuchungsbedingungen zu erhalten. In den folgenden Simulationen nahmen alle Gefäße des Netzwerkes an der Adaptation teil (Schritt 3). Schritt 3 wurde bei vollständigem Informationstransfer, bei einer Blockade aller Mechanismen des Informationstransfers bis auf einen sowie bei Abwesenheit von Informationstransfer simuliert. Während der Adaptationssimulation wurde der treibende Druckgradient konstant gehalten, so dass Änderungen der Netzwerkleitfähigkeit Änderungen in der Gesamtströmung durch das Netzwerk reflektieren.

Für jedes der in Schritt 3 bestimmten Adaptationsergebnisse wurde die mittlere relative Änderung von Durchmesser und konvektivem Sauerstoffangebot im Vergleich zum initialen adaptierten Zustand (Schritt 1) aus den Werten für alle Einzelgefäße ermittelt und zu den entsprechenden Werten für Schritt 2 (nur Kapillaradaptation) in Relation gesetzt. Als Ausdruck der durch Informationstransfer bewirkten Verstärkung wurde das Verhältnis zwischen den Netzwerkleitfähigkeiten nach Adaptation aller Gefäße (Schritt 3) und nach ausschließlicher Adaptation der Kapillaren (Schritt 2) bestimmt.

(B) *Entwicklung eines integrierten Modells der Adaptation von Gefäßdurchmesser und -wanddicke*

In dieser Studie wurde ein integriertes Modell der Adaptation von Gefäßdurchmesser- und wanddicke in Reaktion auf hämodynamische und metabolische Stimuli entwickelt. Ausgangspunkt sind experimentelle Befunde, die zwei separate negative Rückkopplungsschleifen zur Kontrolle von Wandschubspannung durch Durchmesseradaptation und von zirkumferentieller Wandspannung durch Adaptation von Wandmasse und Wanddicke<sup>26,28,35</sup> nahe legen. Diese können jedoch die *in vivo* beobachteten Verteilungen von Wandschubspannung und Wandspannung in terminalen Gefäßbetten und ihre Beziehungen zu anderen Parameters nicht erklären.

In dem entwickelten integrierten Modell (s. Abb. 2, rechts) wird angenommen, dass Änderungen des Durchmessers bei konstanter Wandmasse sowie Änderungen der Wanddicke bei konstantem Durchmesser in der Wandmitte erfolgen. Eine Wandschubspannungserhöhung bewirkt eine Durchmesserzunahme, eine Erhöhung der Wandspannung führt zu einer Zunahme von Wandmasse und Wanddicke. Ein sauerstoffabhängiger metabolischer Stimulus wirkt sowohl auf den Durchmesser (Vergrößerung bei niedrigem Sauerstoffangebot) als auch auf die Wandmasse (Abnahme bei niedrigem Sauerstoffangebot). Um realistische Verteilungen von Durchmesser und



**Abbildung 2.** Schematische Darstellung der Beziehungen zwischen hämodynamischen und metabolischen Adaptationsstimuli und strukturellen Gefäßreaktionen. *Linke Seite:* In Mikrogefäßnetzwerken rufen metabolische und hämodynamische (Blutströmung, Wandschubspannung  $\tau$ , transmuraler Druck, zirkumferentielle Wandspannung  $\sigma$ ) Umgebungsbedingungen von Gefäßen adaptive Stimuli hervor, die eine lokale Gefäßreaktion bewirken. Informationen über lokale Bedingungen werden über verschiedene Mechanismen des Informationstransfers zu anderen Gefäßen des Netzwerkes fortgeleitet (gelbe Pfeile) und beeinflussen dort ebenfalls die adaptiven Stimuli. *Rechte Seite:* Integriertes Modell der strukturellen Adaptation von Gefäßdurchmesser und -wanddicke. Durchgezogene Linien stehen für biologische Reaktionen, gestrichelte Linien zeigen Beziehungen, die durch physikalische Gesetze diktiert werden. Pfeile: positive Interaktionen, stumpfes Liniende: negative Interaktionen. Negative Rückkopplungsschleifen kontrollieren  $\tau$  und  $\sigma$ : erhöhte Blutströmung erhöht  $\tau$ , wodurch eine Zunahme des Durchmessers hervorgerufen wird, die  $\tau$  auf den ursprünglichen Wert zurückführt. Analog erhöht ein gesteigerter transmuraler Druck  $\sigma$ , wodurch eine Zunahme der Wandmasse hervorgerufen wird, die  $\sigma$  auf den ursprünglichen Wert zurückführt. Zwischen den Parametern beider Rückkopplungsschleifen bestehen physikalisch bedingte Wechselbeziehungen. Eine Zunahme der Wanddicke vermindert die Wirkungen von  $\tau$  und  $\sigma$ . Ein metabolischer Stimulus beeinflusst sowohl den Gefäßdurchmesser als auch die Wanddicke.

Wanddicke zu erreichen, musste in dem Modell zusätzlich zu diesen experimentell belegten Beziehungen angenommen werden, dass eine erhöhte Wanddicke die biologischen Effekte sowohl von Wandschubspannung als auch von Wandspannung vermindert. Mit dem Modell wurden die Auswirkungen einer Steigerung des Blutdrucks auf das Verhältnis der Wanddicke zum Radius in Arteriolen untersucht. Des weiteren wurde analysiert, wie Änderungen von Umgebungsbedingungen (gesteigerte Sauerstoffkonsumtion des Gewebes) und von lokalen Adaptationscharakteristika (verminderte Gefäßsensitivität gegenüber Wandschubspannung) die für Standardbedingungen (optimierte Modellparameter, normale Sauerstoffkonsumtion) ermittelte Beziehung zwischen Strömungsrate (oder Blutdruck) und Strömungswiderstand verändert.

### (C) Analyse der Lokalisation des Sauerstoffsensors in der Durchmesseradaptation

Für diese Studie war es notwendig, das Modell um die Simulation diffusiver Austauschprozesse zwischen Gefäßnetzwerk und Gewebe sowie innerhalb des Gewebes zu erweitern. Hierfür wurde ein Finite-Elemente-Ansatz der Diffusion entwickelt, der die aus

der Diskretisierung (siehe 2.) resultierenden Gefäß- und Gewebselemente nutzt. Der diffusive Austausch von Sauerstoff wird zwischen allen unmittelbar benachbarten Elementen gemäß dem Fickschen Diffusionsgesetz näherungsweise bestimmt. Die Verteilung von Sauerstoff in Gefäßnetzwerk und umgebendem Gewebe im „steady state“ wird in dieser Modellversion durch iterative Berechnung von Sauerstoffkonvektion im Gefäßnetzwerk, Sauerstoffdiffusion und Sauerstoffkonsumtion bestimmt. Die Verteilung der metabolischen Signalsubstanz wird auf analoge Weise ermittelt.

Auf der Grundlage experimenteller Befunde wurden drei Modi metabolischer Signalgebung in das Modell implementiert und alternativ aktiviert: lokales Unterschreiten eines angenommenen Sauerstoffreferenzwertes evoziert die Produktion einer metabolischen Signalsubstanz im Gewebe („tissue signaling“), in der Gefäßwand („wall signaling“) bzw. in den Erythrozyten des strömenden Blutes („RBC signaling“). Die metabolische Signalsubstanz ruft lokal sowie nach Konvektion mit dem Blut stromabwärts einen metabolischen Stimulus hervor (siehe 3.3.1.).

Für jeden Modus der metabolischen Signalgebung wurde mit Hilfe einer Optimierungsprozedur die Kombination der Adaptationsparameter ermittelt, die zu der größten Ähnlichkeit zwischen simulierten und *in vivo* gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten führt (minimaler Geschwindigkeitsfehler,  $V_{Err}$ ). Die aus der Adaptation mit diesen Parametersätzen resultierenden Netzwerkstrukturen wurden hinsichtlich  $V_{Err}$  und Sauerstoffdefizit (OxDef: prozentualer Gewebsanteil mit einem  $P_{O_2} < 1$  mmHg) analysiert. Um gesamtheitliche Effekte der verschiedenen Modi auf funktionelle Netzwerkeigenschaften ( $V_{Err}$ , OxDef, arterio-venöser Druckabfall, Kapillardruck,) zu untersuchen, wurden außerdem zweidimensionale Parameter-„scans“ durchgeführt, bei denen die relative Stärke hämodynamischer im Vergleich zu metabolischen Stimuli ( $k_m$ ) sowie die effektive Stärke der Konduktion metabolischer Signale stromaufwärts ( $k_{c\_eff} = k_m k_c$ ) systematisch variiert wurden.

## 4. Ergebnisse

### (A) *Analyse des Informationstransfers nach Erhöhung des Sauerstoffbedarfs*

Nach Erhöhung des kapillären Sauerstoffverbrauchs führte die Adaptation des gesamten Netzwerkes bei Annahme eines vollständigen Informationstransfers zu einer Zunahme von Netzwerkleitfähigkeit bzw. kapillärer Sauerstoffversorgung im Vergleich zu ausschließlich kapillärer Adaptation um die Faktoren  $4,9 \pm 0,2$  (Mittelwert  $\pm$  SE) bzw.  $9,4 \pm 1,1$  und zu Durchmesserzunahmen in allen Gefäßtypen (Arteriolen, Kapillaren, Venolen). Dies belegt die Bedeutung des Informationstransfers für das Zustandekommen koordinierter Durchmesserzunahmen in dem gesamten Netzwerk bei gesteigertem Sauerstoffverbrauch. Obwohl die Durchmesserzunahme in den Arteriolen (um ca. 20%) relativ gering ist, führt sie doch zu substantiellen Änderungen der Netzwerkleitfähigkeit, da in den Arteriolen der Hauptanteil des Strömungswiderstandes lokalisiert ist.

Informationstransfer durch hämodynamische Kopplung über Strömung allein ergab Verstärkungen von Netzwerkleitfähigkeit bzw. kapillärer Sauerstoffversorgung von  $4,0 \pm 0,3$  bzw.  $4,9 \pm 0,5$  und Durchmesserzunahmen in allen Gefäßtypen. Die anderen Mechanismen des Informationstransfers führten hingegen bei alleinigem Wirken nur zu geringen Verstärkungen von Netzwerkleitfähigkeit ( $< 1,6$ ) und kapillärer Sauerstoffversorgung ( $< 1,5$ ) und zu uneinheitlichen, z.T. negativen Änderungen der Gefäßdurchmesser.

### (B) *Entwicklung eines integrierten Modells der Adaptation von Gefäßdurchmesser und -wanddicke*

Das im Rahmen der Studie entwickelte Modell der integrierten Adaptation von Gefäßdurchmesser und Wanddicke war in der Lage, experimentelle Befunde zu Verteilungen funktioneller und morphologischer Parameter in Mikrogefäßnetzwerken zu reproduzieren. So wurden eine Abnahme der Wandschubspannung mit sinkendem transmuralen Druck<sup>31</sup>, eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Wandspannung und dem Logarithmus des Gefäßdurchmessers<sup>13,22,30,33,40</sup>, unabhängig vom Gefäßtyp, sowie eine Zunahme des Wanddicke/Radius-Verhältnisses in Arteriolen<sup>14</sup> bei Steigerung des systemischen Druckes auf hypertensive Werte<sup>33</sup> ermittelt. Diese komplexen Beziehungen sind Systemeigenschaften, die aus einfachen lokalen Adaptationsreaktionen resultieren.

Vaskuläre Adaptation in Reaktion auf gesteigerte Blutströmung, die zum Beispiel in der Frühphase der arteriellen Hypertonie auftritt, führte zu dem auch *in vivo* festgestellten Anstieg des peripheren Widerstandes („strukturelle Autoregulation“).<sup>10</sup> Diese strömungsbedingte Widerstandszunahme war deutlich erhöht bei verminderter Gefäßsensitivität gegenüber der Wandschubspannung und wurde durch Steigerung des metabolischen Bedarfs des Gewebes gesenkt.

(C) *Analyse der Lokalisation des Sauerstoffsensors in der Durchmesseradaptation*

„Wall signaling“ führte zu einem geringem Sauerstoffdefizit ( $\text{OxDef} < 1\%$ ) und der höchsten hämodynamischen Ähnlichkeit zu der *in vivo* Situation ( $V_{\text{Err}} = 0,60$ ). „Tissue signaling“ ergab ebenfalls ein niedriges Sauerstoffdefizit ( $\text{OxDef} < 1\%$ ), aber einen höheren Geschwindigkeitsfehler ( $V_{\text{Err}} = 0,73$ ) und systematische Durchmesserabweichungen von den *in vivo* Werten. „RBC signaling“ führte zu ausgeprägter Gewebshypoxie ( $\text{OxDef} = 4,7\%$ ), unrealistischer Geschwindigkeitsverteilung ( $V_{\text{Err}} = 0,81$ ) und übermäßiger Durchmesserabnahme kleiner Gefäße.

Die Untersuchung funktioneller Netzwerkeigenschaften bei systematischer Variation der Modellparameter  $k_m$  und  $k_{c\_eff}$  in Form zweidimensionaler „scans“ ergab für alle Modi der metabolischen Signalgebung jeweils nur ein Minimum von  $V_{\text{Err}}$ , dessen Wert für „wall signaling“ am niedrigsten war. Für alle Modi wurden die Parameterkombinationen ermittelt, die zu einer physiologischen Sauerstoffversorgung des Gewebes (geringes Sauerstoffdefizit), zu einem physiologischen Druckabfall im Netzwerk bzw. zu einem physiologischen mittleren Kapillardruck führen. Die jeweiligen Parameterkombinationen überlappten bei „tissue signaling“ und „wall signaling“, nicht jedoch bei „RBC signaling“.

## 5. Diskussion

In Mikrogefäßnetzwerken erzeugen die kombinierten Effekte von Netzwerkhämodynamik, Massentransport, Informationstransfer und vaskulären Reaktionen auf hämodynamische und metabolische Stimuli ein komplexes System von Interaktionen. Der hier verwendete theoretische Ansatz bietet die experimentell nicht verfügbare Möglichkeit, Komponenten des Systems isoliert und kontrolliert zu verändern, um so ihre funktionelle Bedeutung in der strukturellen Gefäßadaptation zu entschlüsseln.

(A) Die Bedeutung einzelner Mechanismen des Informationstransfers bei der Adaptation nach kapillärem Anstieg des Sauerstoffverbrauchs wurde durch selektive Blockade dieser Mechanismen in dem Modell („mathematical knockout“) analysiert. Die Ergebnisse legen nahe, dass unter diesen Bedingungen die hämodynamische Kopplung über Blutströmung die bedeutendste Rolle spielt. Bei diesem Mechanismus steigt infolge einer lokalen Durchmesserzunahme die hämodynamische Leitfähigkeit des involvierten Strömungspfades durch das Netzwerk, so dass auch in stromaufwärts und stromabwärts gelegenen Gefäßen die Strömung zunimmt. Die hierdurch erhöhte Wandschubspannung bewirkt in diesen Gefäßen (endothelzellvermittelt) ebenfalls eine Durchmesserzunahme.

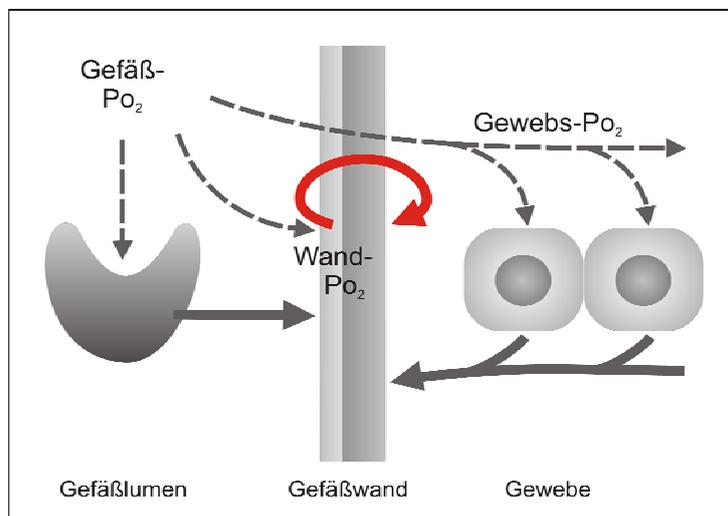
Die besondere Bedeutung der Strömungskopplung für die Adaptation nach Anstieg des Sauerstoffverbrauchs steht im Einklang mit dem in der Literatur gut etablierten Konzept, dass Wandschubspannung und die durch sie vermittelte „aszendierende Dilatation“ in der Durchmesseradaptation eine wichtige Rolle spielen.<sup>21,36,41</sup> Die Bedeutung einzelner Mechanismen des Informationstransfers scheint jedoch von der durch die Netzwerkadaptation in der konkreten Situation zu leistenden Funktion abzuhängen.<sup>29</sup>

(B) Das in der vorliegenden Studie entwickelte integrierte Modell der strukturellen Adaptation von Gefäßdurchmesser und –wanddicke zeigt erstmals, dass die langzeitige Regulation beider Größen (Gefäßdurchmesser und Gefäßwanddicke) in terminalen Gefäßbetten quantitativ durch die Annahme vaskulärer Reaktionen auf hämodynamische und metabolische Stimuli mit uniformen Antwortcharakteristika der Gefäße erklärt werden kann. Die in dem Modell angenommenen Regeln wurden so weit wie möglich auf der Basis bekannter und akzeptierter Aspekte der Gefäßreaktionen auf hämodynamische und metabolische Stimuli aufgestellt. Zusätzlich einbezogene Annahmen wurden auf der Basis plausibler biologischer Mechanismen entwickelt. In dem Modell sind die Gleichungen und Parameter, die die strukturellen Änderungen von Durchmesser und Wanddicke in Reaktion auf einen Satz gegebener Adaptationsstimuli repräsentieren, für alle Gefäße des Netzwerkes identisch. Die unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften der einzelnen Mikrogefäße sowie die globalen funktionellen Charakteristika des Mikrogefäßnetzwerkes bilden sich durch das adaptive Gesamtsystem heraus und sind nicht direkt durch die angenommenen vaskulären Reaktionen vorgeschrieben. Mit Hilfe des Modells konnten experimentelle Befunde zu Verteilungen funktioneller und morphologischer Parameter in Mikrogefäßnetzwerken, z.B. die Abnahme der Wandschubspannung mit sinkendem transmuralen Druck<sup>31</sup> sowie eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Wandspannung und dem Logarithmus des Gefäßdurchmessers<sup>13,22,30,33,40</sup>, reproduziert werden.

Dieses theoretische Modell bietet somit einen Ansatz, um verfügbare Informationen über die strukturelle Adaptation in Gefäßsystemen zu integrieren und vaskuläre Reaktionen auf wechselnde Umgebungsbedingungen und eine veränderte Gefäßreaktivität vorherzusagen, wie sie z.B. bei arterieller Hypertonie<sup>22,33</sup> auftreten.

(C) Experimentell beobachtete sauerstoffsensitive Signalmodi in Gewebe, Gefäßwand und Erythrozyten, deren Bedeutung für die *in vivo* Situation bisher ungeklärt ist<sup>7,17,18</sup>, wurden hinsichtlich ihrer Eignung untersucht, die strukturelle Durchmesseradaptation metabolisch zu kontrollieren (s. Abb. 3). Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass überraschenderweise die Gefäßwand am besten als Sauerstoffsensor in der Lage ist, sowohl eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes als auch eine realistische Hämodynamik des Mikrogefäßnetzwerkes zu gewährleisten.

**Abbildung 3.** Schematische Darstellung der *in vivo* beobachteten metabolischen Signalmechanismen. Der intravaskuläre Sauerstoff bestimmt die Hämoglobinsättigung der Erythrozyten und diffundiert zu Gefäßwand und Gewebszellen (gestrichelte Pfeile). Das lokal resultierende Sauerstoffniveau ruft die Freisetzung metabolischer Signalsubstanzen aus diesen Strukturen hervor (durchgezogene Pfeile), die nach Erreichen der Gefäßwand eine Durchmesseränderung bewirken. Die Simulationsergebnisse deuten darauf hin, dass die Signalgebung durch die Gefäßwand (roter Pfeil) der entscheidende Mechanismus für die metabolische Kontrolle der strukturellen Durchmesseradaptation ist.



Die unzureichende Eignung von Erythrozyten als Sauerstoffsensor könnte darin begründet sein, dass in minderperfundierten Regionen das ausgelöste Signal für eine Durchmesserzunahme wegen der lokal geringen Anzahl von (signalgebenden) Erythrozyten zu schwach ist. Infolgedessen würden Gefäßdurchmesser und Strömung weiter abnehmen (positive Rückkopplung). Auch das Gewebe scheint als Sauerstoffsensor für die Durchmesseradaptation nur bedingt geeignet zu sein, da sowohl perfusionsbedingte als auch diffusionsbedingte Gewebshypoxien das entstehende Signal beeinflussen, jedoch nur perfusionsbedingten Hypoxien durch eine Gefäßdurchmesserzunahme entgegengewirkt werden kann, wohingegen diffusionsbedingte Hypoxien Angiogenese erfordern. Die Freisetzung durchmessersteigernder Substanzen bei diffusionsbedingten Hypoxien gefährdet somit die Rückkopplung zwischen der Produktion der metabolischen Signalsubstanz und der Gewebshypoxie. Derartige Probleme treten bei Lokalisation der Sauerstoffsensoren in der

Gefäßwand nicht auf, da in diesem Fall die Menge der signalgebenden Strukturen strömungsunabhängig ist und nur perfusionsbedingte Hypoxien wahrgenommen werden. Somit scheint die Gefäßwand am besten geeignet zu sein, die zentrale Rolle in der metabolischen Kontrolle der strukturellen Gefäßdurchmesser zu spielen. Sauerstoffsensoren in Gewebe und Erythrozyten sind wahrscheinlich von größerer Bedeutung für die Regulation von Angiogenese bzw. glattmuskulärem Gefäßtonus.

Die in den vorliegenden Studien für die Analyse der strukturellen Adaptation in Mikrogefäßnetzwerken entwickelten und eingesetzten theoretischen Modelle mögen auf den ersten Blick kompliziert erscheinen. Jeder Term wurde jedoch nur einbezogen, weil sein Fehlen zu biologisch unrealistischen Ergebnissen geführt oder eine deutlich geringere Übereinstimmung zwischen Modellvorhersagen und korrespondierenden experimentellen Daten bewirkt hätte. Eine detaillierte Diskussion der Vor- und Nachteile der verwendeten methodischen Ansätze ist im Rahmen dieser Zusammenfassung aus Platzgründen nicht möglich, findet sich aber in den Publikationen.

## 6. Resümee

Die vorliegenden Studien haben gezeigt, dass die Unterstützung experimenteller Methoden durch theoretische Modellsimulationen die Bearbeitung von Fragestellungen erlaubt, die rein biologischen Untersuchungsansätzen nur schwer oder gar nicht zugänglich sind. So konnte ein minimaler und einfacher Satz elementarer Regeln identifiziert werden, der das Zustandekommen der *in vivo* beobachteten Verteilungen morphologischer und funktioneller Parameter in Mikrogefäßnetzwerken erklären kann. Durch isolierte und kontrollierte Blockade („mathematical knockout“) bzw. alternative Aktivierung experimentell beobachteter Mechanismen konnten Erkenntnisse zu biologischen Funktionen dieser Mechanismen gewonnen werden. Durch derartige Untersuchungen können neue Experimente angeregt werden, um die Validität der Modellannahmen und gewonnenen Ergebnisse zur strukturellen Gefäßadaptation zu überprüfen und die den formalisierten Anpassungsregeln zugrundeliegenden biologischen Mechanismen zu analysieren.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 28: 220-231, 1902.
2. Beny JL. Information Networks in the Arterial Wall. *News Physiol Sci* 14: 68-73, 1999.
3. Bergfeld GR and Forrester T. Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia. *Cardiovasc Res* 26: 40-47, 1992.
4. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol* 204: 317-322, 1963.
5. Collins DM, McCullough WT and Ellsworth ML. Conducted vascular responses: communication across the capillary bed. *Microvasc Res* 56: 43-53, 1998.
6. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, Yang BK, Waclawiw MA, Zalos G, Xu X, Huang KT, Shields H, Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Cannon RO, III and Gladwin MT. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 9: 1498-1505, 2003.
7. Dietrich HH, Ellsworth ML, Sprague RS and Dacey RG, Jr. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1294-H1298, 2000.
8. Ellsworth, M. L., Forrester, T., Ellis, C. G., and Dietrich, H. H. The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *American Journal of Physiology* 269(6, Pt. 2), H2155-H2161. 1995.
9. Folkow B. Description of the myogenic hypothesis. *Circ Res* 14,15: I-279-I-286, 1964.
10. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 16: 89-101, 1990.
11. Grser T and Rubanyi GM. Different mechanisms of hypoxic relaxation in canine coronary arteries and rat abdominal aortas. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 Suppl 12: S117-S119, 1992.
12. Hacking WJG, VanBavel E and Spaan JAE. Shear stress is not sufficient to control growth of vascular networks: a model study. *Am J Physiol* 270: H364-H375, 1996.
13. Harper SL and Bohlen HG. Microvascular adaptation in the cerebral cortex of adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 6: 408-419, 1984.
14. Hashimoto H and Prewitt RL. Arteriolar dimensions from unanesthetized rabbits. *Jpn Circ J* 50: 449-454, 1986.

15. Hester RL and Hammer LW. Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282: R1280-R1285, 2002.
16. Hudetz AG and Kiani MF. The role of wall shear stress in microvascular network adaptation. *Adv Exp Med Biol* 316: 31-39, 1992.
17. Jackson WF. Arteriolar oxygen reactivity: where is the sensor? *Am J Physiol* 253: H1120-H1126, 1987.
18. Jackson WF and Duling BR. The oxygen sensitivity of hamster cheek pouch arterioles. In vitro and in situ studies. *Circ Res* 53: 515-525, 1983.
19. Jagger JE, Bateman RM, Ellsworth ML and Ellis CG. Role of erythrocyte in regulating local O<sub>2</sub> delivery mediated by hemoglobin oxygenation. *Am J Physiol* 280: H2833-H2839, 2001.
20. Johnson PC. The myogenic response. In: Handbook of Physiology, Section 2, The Cardiovascular System, Vol. II: Vascular Smooth Muscle, edited by Bohr DF, Somlyo AP and Sparks HV, Jr. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1980, p. 409-442.
21. Langille BL. Arterial remodeling: relation to hemodynamics. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 834-841, 1996.
22. Lee RMKW, Garfield RE, Forrest JB and Daniel EE. Morphometric study of structural changes in the mesenteric blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels* 20: 57-71, 1983.
23. Messina EJ, Sun D, Koller A, Wolin MS and Kaley G. Increases in oxygen tension evoke arteriolar constriction by inhibiting endothelial prostaglandin synthesis. *Microvasc Res* 48: 151-160, 1994.
24. Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? *Cardiovasc Res* 41: 9-13, 1999.
25. Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL and Heistad DD. Vascular remodeling. *Hypertension* 28: 505-506, 1996.
26. Murray CD. The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proc Natl Acad Sci USA* 12: 207-214, 1926.
27. Pohl U and Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol* 256: H1595-H1600, 1989.
28. Price RJ, Less JR, Van Gieson EJ and Skalak TC. Hemodynamic stresses and structural remodeling of anastomosing arteriolar networks: design principles of collateral arterioles. *Microcirculation* 9: 111-124, 2002.

29. Pries AR, Reglin B and Secomb TW. Structural adaptation of microvascular networks: functional roles of adaptive responses. *Am J Physiol* 281: H1015-H1025, 2001.
30. Pries AR, Reglin B and Secomb TW. Structural adaptation of vascular networks: role of the pressure response. *Hypertension* 38: 1476-1479, 2001.
31. Pries AR, Secomb TW and Gaehtgens P. Design principles of vascular beds. *Circ Res* 77: 1017-1023, 1995.
32. Pries AR, Secomb TW and Gaehtgens P. Structural autoregulation of terminal vascular beds: vascular adaptation and development of hypertension. *Hypertension* 33: 153-161, 1999.
33. Rakusan K and Wicker P. Morphometry of the small arteries and arterioles in the rat heart: effects of chronic hypertension and exercise. *Cardiovasc Res* 24: 278-284, 1990.
34. Rivers RJ and Frame MD. Network vascular communication initiated by increases in tissue adenosine. *J Vasc Res* 36: 193-200, 1999.
35. Rodbard S. Vascular caliber. *Cardiology* 60: 4-49, 1975.
36. Schretzenmayr A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den grossen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflügers Arch* 232: 743-748, 1933.
37. Segal SS, Damon DN and Duling BR. Propagation of vasomotor responses coordinates arteriolar resistances. *Am J Physiol* 256: H832-H837, 1989.
38. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gernert K and Piantadosi CA. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* 276: 2034-2037, 1997.
39. Stewart DJ and Langille BL. Tied down by shear force: role for Tie1 in postnatal vascular remodeling? *Circ Res* 94: 271-272, 2004.
40. Tomanek RJ, Palmer PJ, Peiffer GL, Schreiber KL, Eastham CL and Marcus ML. Morphometry of canine coronary arteries, arterioles, and capillaries during hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 58: 38-46, 1986.
41. Tulis DA, Unthank JL and Prewitt RL. Flow-induced arterial remodeling in rat mesenteric vasculature. *Am J Physiol* 274: H874-H882, 1998.
42. Zakrzewicz A, Secomb TW and Pries AR. Angioadaptation: keeping the vascular system in shape. *News Physiol Sci* 17: 197-201, 2002.

## II. Anteilserklärung

An den vorgelegten Publikationen hatte ich, Bettina Reglin, folgenden Anteil:

### Publikation (C)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries. Structural adaptation of microvessel diameters in response to metabolic stimuli: Where are the oxygen sensors? Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Dec; 297(6): H2206-19.

Bei dieser Publikation lag die Verantwortung für die Durchführung der Studie bei mir. Zu den wesentlichen Teilen der Studiendurchführung habe ich in etwa folgende Beiträge geleistet:

Idee und Entwicklung des Konzepts	50%
Weiterentwicklung des Simulationsmodells	90%
Durchführung der Analysen mit dem Modell	90%
Interpretation der Ergebnisse	50%
Schreiben des Manuskripts	50%

### Publikation (B)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb. Remodeling of blood vessels: responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli. Hypertension. 2005 Oct; 46(4): 725-31.

Bei dieser Publikation habe ich zu den oben aufgeführten wesentlichen Teilen der Studiendurchführung durchgängig etwa 20% beigetragen.

### Publikation (A)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb. Structural response of microcirculatory networks to changes in demand: information transfer by shear stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Jun; 284(6): H2204-12.

Bei dieser Publikation habe ich zu den oben aufgeführten wesentlichen Teilen der Studiendurchführung durchgängig etwa 30% beigetragen.



### III. Publikationen

**(A) Structural response of microcirculatory networks to changes in demand: information transfer by shear stress.** A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Jun; 284(6): H2204-12.

<http://ajpheart.physiology.org/content/284/6/H2204.full.pdf>

**(B) Remodeling of blood vessels: responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli.** A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb. *Hypertension*. 2005 Oct; 46(4): 725-31.

<http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/46/4/725>

**(C) Structural adaptation of microvessel diameters in response to metabolic stimuli: Where are the oxygen sensors?** B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Dec; 297(6): H2206-19.

<http://ajpheart.physiology.org/content/297/6/H2206.full.pdf>



## **IV. Anlagen**

### **1. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 2. Liste eigener Publikationen

### Originalarbeiten

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries

Structural adaptation of microvessel diameters in response to metabolic stimuli: Where are the oxygen sensors?

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009 Dec; 297(6): H2206-19

B. Styp-Rekowska, N.M. Disassa, B. Reglin, L. Ulm, H. Kuppe, T.W. Secomb, A.R. Pries  
An imaging spectroscopy approach for measurement of oxygen saturation and hematocrit during intravital microscopy.

Microcirculation. 2007 Apr-May; 14(3): 207-21

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb

Remodelling of blood vessels: responses of diameter and wall thickness to hemodynamic and metabolic stimuli.

Hypertension. 2005 Oct; 46(4): 725-31

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb

Structural response of microcirculatory networks to changes in demand: information transfer by shear stress.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Jun; 284(6): H2204-12

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb

Structural adaptation of vascular networks: role of the pressure response.

Hypertension. 2001 Dec 1; 38(6): 1476-9

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb

Structural adaptation of microvascular networks: functional roles of adaptive responses.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Sep; 281(3): H1015-25

I. Fietze, R. Warmuth, S. Quispe-Bravo, B. Reglin

Diagnostic findings in patients with obstructive sleep apnea syndrome in nCPAP therapy

Pneumologie. 1993 Mar; 47 Suppl 1: 170-4

## Kongressbeiträge

B. Reglin, A. Zakrzewicz, T.W. Secomb, A.R. Pries:  
Development of collateral flow pathways in microvascular networks.  
Experimental Biology 2009 Meeting, New Orleans/LA, USA, 2009  
FASEB J. 2009 23:592.19

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:  
Causes for spatial heterogeneity of perfusion and function.  
Experimental Biology 2009 Meeting, New Orleans/LA, USA, 2009  
FASEB J. 2009 23:948.8

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:  
Collateralization upon microvascular occlusion: a simulation approach.  
25th Conference of the European Society for Microcirculation: 'Integrating Vascular  
Biology and Medicine: Basic and Clinical Science', Budapest, 2008  
J. Vasc. Res. 45 (Suppl. 2): 63 (2008)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:  
Heterogeneity of perfusion and function caused by vascular network structure and  
adaptation.  
25th Conference of the European Society for Microcirculation: 'Integrating Vascular  
Biology and Medicine: Basic and Clinical Science', Budapest, 2008  
J. Vasc. Res. 45 (Suppl. 2): 108 (2008)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:  
Vascular reactions to hemodynamic and metabolic signals.  
Annual Meeting of the Society for Microcirculation and Vascular Biology and 6th  
International Symposium on the Biology of Endothelial Cells, Heidelberg, 2007  
Abstract-Book p. 25

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:  
Mechanisms of metabolic signalling in angioadaptation: analysis by mathematical model  
simulations.  
8th World Congress for Microcirculation, Milwaukee/WI, USA, 2007  
Microcirculation 14: 549 (2007)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:  
Grow or shrink: Can we understand the integral control of vascular adaptation?  
86. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Hannover, 2007  
Acta Physiol. 189 (Suppl. 653): 27 (2007)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Principles of metabolic control in vessel diameter adaptation: analysis by mathematical model simulations

86. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Hannover, 2007

Acta Physiol. 189 (Suppl. 653): 40 (2007)

B. Styp-Rekowska, B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Intra- and intervascular gradients of oxygen saturation: inhomogeneous distribution of oxygen in the microcirculation.

86. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Hannover, 2007

Acta Physiol. 189 (Suppl. 653): 153 (2007)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Metabolic sensor in microvascular network adaptation: tissue, erythrocyte or vessel wall?

Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, München, 2006

J. Vasc. Res. 43: 567 (2006)

B. Styp-Rekowska, L. Ulm, B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Oxygen saturation in microvessels in situ: intravascular and arteriovenous diffusion.

Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, München, 2006

J. Vasc. Res. 43: 573 (2006)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Metabolic control of vessel adaptation: biological options analysed by mathematical model simulation.

24th European Conference on Microcirculation "From Vascular Biology to Clinical Microcirculation", Amsterdam, 2006

J. Vasc. Res. 43 (Suppl. 1): 42 (2006)

L. Ulm, M. Hinkeldey, A.J.M. Cornelissen, B. Styp-Rekowska, B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Altered structural vascular adaptation in tumor microvascular networks.

24th European Conference on Microcirculation "From Vascular Biology to Clinical Microcirculation", Amsterdam, 2006

J. Vasc. Res. 43 (Suppl. 1): 43 (2006)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:

Hemodynamic and metabolic factors controlling vessel structure.

Symposium "Structure and Function of Microvascular Networks", 24th European Conference on Microcirculation "From Vascular Biology to Clinical Microcirculation", Amsterdam, 2006

J. Vasc. Res. 43 (Suppl. 1): 12 (2006)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Adaptation of microvascular networks: origin of metabolic signals.

Joint Meeting of the German Physiologic Society and the Federation of European Physiologic Societies, Munich, 2006

Acta Physiol. 186 (Suppl. 1): 255 (2006)

A.R. Pries, B. Reglin, A. Zakrzewicz, T.W. Secomb:

Remodeling of blood vessels.

Joint Meeting of the German Physiologic Society and the Federation of European Physiologic Societies, Munich, 2006

Acta Physiol. 186 (Suppl. 1): 102 (2006)

B. Styp-Rekowska, B. Reglin, N. Mecha Disassa, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Measurement of hemoglobin saturation and hematocrit by a multispectral imaging approach.

Experimental Biology 2006 Meeting, San Francisco/CA, USA, 2006

FASEB J. 20: A1322 (2006)

B. Styp-Rekowska, B. Reglin, N. Mecha Disassa, A.R. Pries:

Multispectral imaging of hemoglobin saturation and hematocrit.

Joint Meeting of the German Physiologic Society and the Federation of European Physiologic Societies, Munich, 2006

Acta Physiol. 186 (Suppl. 1): 70 (2006)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:

Structural control of vessel diameter and wall thickness.

3rd European Meeting on Vascular Biology and Medicine, Hamburg, 2005

J. Vasc. Res. 42 (Suppl. 2): II/57-58 (2005)

A.R. Pries, B. Reglin, M. Bongrazio, L. Da Silva-Azevedo, T.W. Secomb, O. Baum, A. Zakrzewicz:

Shear stress-modulated endothelial gene expression and the adaptation of microvascular networks to altered flow conditions.

Experimental Biology 2005 Meeting, San Diego/CA, USA, 2005

FASEB J. 19 (4): A161 (2005)

B. Styp-Rekowska, N. Mecha Disassa, B. Reglin, B. Hinz, A.J.M. Cornelissen, R. Gossrau, A.R. Pries:

Approach for the analysis of short-term reactions of microvessel networks after vascular occlusion.

84. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Göttingen, 2005

Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 449 (Suppl. 1): S71 (2005)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Collateralization after arteriolar occlusion: functional roles of hemodynamic, metabolic and conducted stimuli - a theoretical model analysis.

84. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Göttingen, 2005

Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 449 (Suppl. 1): S71 (2005)

B. Styp-Rekowska, B. Reglin, N. Mecha Disassa, B. Hinz, W.M. Kübler, A.R. Pries:

Oxygen saturation measurement in mesenteric microvessels during intravital microscopy.

Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, Berlin, 2004

J. Vasc. Res. 41: 463 (2004)

B. Styp-Rekowska, B. Reglin, N. Mecha Disassa, B. Hinz, A.R. Pries:

A multispectral approach for oxygen saturation measurement during intravital microscopy.

83. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Leipzig, 2004

Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 447 (Suppl. 1): S107 (2004)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Simulation of diffusive exchange processes in complete microvascular networks.

83. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Leipzig, 2004

Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 447 (Suppl. 1): S107 (2004)

A.R. Pries, A.J.M. Cornelissen, B. Reglin, T.W. Secomb:

Long-term control of vascular diameter and wall thickness.

Kolloquium & Workshop "Mathematische Modellanalysen in physiologischen Systemen", Dresden, 2004

B. Styp-Rekowska, A.J.M. Cornelissen, B. Reglin, N. Mecha Disassa, B. Hinz, A.R. Pries:

Measurement of oxygen saturation in mesenteric microvessels during intravital microscopy using a multispectral imaging system.

23rd European Conference on Microcirculation "Microcirculation and Vascular Biology - A Basis for Research and a Reason for Life", Lisbon, Portugal, 2004

A.A. Sloot, A.J.M. Cornelissen, M. Eichhorn, J. Dankelman, B. Reglin, A.R. Pries:

Can changes in vascular adaptation characteristics explain the morphology of tumor vascular networks? A model approach.

Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, München, 2003

J. Vasc. Res. 41: 115 (2004)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Simulation of oxygen diffusion in microvascular networks.

Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, München, 2003

J. Vasc. Res. 41: 116 (2004)

A.R. Pries, A.J.M. Cornelissen, B. Reglin, T.W. Secomb:  
 Long-term control of vascular diameter and wall thickness.  
 Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, München, 2003  
 J. Vasc. Res. 41: 115 (2004)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:  
 Structural regulation of vessel diameter and wall thickness in microvascular networks: a mathematical model.  
 Experimental Biology 2003 Meeting, San Diego/CA, USA, 2003  
 FASEB J. 17 (4): A497 (2003)

A.R. Pries, B. Reglin, A. Zakrzewicz, T.W. Secomb:  
 Regulation of vessel structure: Reactions to hemodynamic stimuli analyzed by mathematical modeling.  
 82. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Bochum, 2003  
 Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 445 (Suppl. 1): S87 (2003)

R. Gossrau, H. Richter, G. Planitzer, O. Baum, J. Werner, B. Reglin, A.R. Pries:  
 Sources of NO for the modulation of vascular tone in rat spinotrapezius and cremaster muscles.  
 Jahrbuch 2002, Fachbereich Humanmedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin: S. 305

A. Zakrzewicz, M. Bongrazio, O. Baum, B. Reglin, C. Baumann, J. Knöchel, P. Doster, E.C. Bergmann, A.R. Pries:  
 Wall shear stress is essentially involved in angioadaptation.  
 Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, München, 2002,  
 Abstract-Book p. 27  
 J. Vasc. Res. 40: 182 (2003)

A.J.M. Cornelissen, B. Reglin, J. Werner, A.R. Pries:  
 Reconstruction of the vascular network in the ventral stripe of the rat spinotrapezius muscle.  
 22nd Meeting of the European Society for Microcirculation "The Microcirculation and Vascular Biology", Exeter, U.K., 2002  
 J. Vasc. Res. 39 (Suppl. 1): 68 (2002)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:  
 Structural adaptation of microcirculatory networks to chronic alterations of haemodynamics.  
 Plenary Symposium "Microvascular Adaptation to Physical Forces", 22nd Meeting of the European Society for Microcirculation "The Microcirculation and Vascular Biology", Exeter, U.K., 2002  
 J. Vasc. Res. 39 (Suppl. 1): 90 (2002)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Maturation of microvascular networks: a simulation approach.

81. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Tübingen, 2002

Pflügers Arch. 443 (Suppl.): S257 (2002)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Adaptation of microvascular networks: functional role of adaptive responses.

Jahrbuch 2001, Fachbereich Humanmedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin: S. 309

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Microvascular network maturation: a simulation approach.

24. Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, Frankfurt, 2001 (nur im Programmheft, Poster Session II, no. 23)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:

Structural adaptation.

Symposium "Control of Arteriolar Remodeling by Mechanical Factors", part of 'Spotlight on Angiogenesis', 7th World Congress for Microcirculation, Sydney, Australia, 2001

Proceedings: Symposium 18-5

T.W. Secomb, B. Reglin, A.R. Pries:

Functional and nonfunctional networks: reactions to metabolic and hemodynamic stimuli.

Symposium "From Mechanisms to Networks", part of 'Spotlight on Angiogenesis', 7th World Congress for Microcirculation, Sydney, Australia, 2001

Proceedings: Symposium 23-4

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:

Adaptation of microvascular networks to hemodynamic conditions.

4th International Workshop on Structure and Function of Large Arteries, Paris, 2001

Abstract-Book Session V: 'Hemodynamic Stress and Molecular Biology and Vascular Structure' (no page numbers)

T.W. Secomb, B. Reglin, A.R. Pries:

Structural adaptation of microvessels: coordination of flow-related and metabolic responses in a network model.

7th International Symposium on Resistance Arteries, Muskoka Sands, Ontario, Canada, 2001

J. Vasc. Res. 38 (Suppl. 2): 7 (2001)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:

Information transfer and diameter adaptation of microvascular networks.

Microcirculatory Society Meeting at the Experimental Biology 2001 Meeting, Orlando/FL, USA, 2001

FASEB J. 15 (4): A52 (2001)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Communication in microvascular network adaptation: analysis by a "mathematical knockout" approach.

80. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft (Joint Congress of the Scandinavian and the German Physiological Societies), Berlin, 2001

Pflügers Arch. 441 (Suppl. 6): R259 (2001)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Adaptation of microvascular networks: role of information transfer.

Jahrbuch 2000, Fachbereich Humanmedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin: S. 304

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Information transfer in the structural adaptation of microvascular networks.

23. Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, Mainz, 2000, Abstract-Book p. 63

J. Vasc. Res. 38: 512 (2001)

T.W. Secomb, B. Reglin, A.R. Pries:

Structural adaptation of microvessels: coordination of hemodynamic and metabolic responses in a network model.

Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society (BMES), Symposium "Fluid Mechanics of Small Vessels: Network Coordination", Seattle/WA, USA, 2000

Ann. Biomed. Eng. 28 (Suppl. 1): S-71 (2000)

A.R. Pries, B. Reglin, T.W. Secomb:

Balance of metabolic and hemodynamic factors in vascular adaptation.

21st European Conference on Microcirculation, Stockholm, 2000

J. Vasc. Res. 37 (Suppl. 1): 30+61 (2000)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Information Transfer In Microvascular Networks: Role In Vascular Adaptation.

21st European Conference On Microcirculation, Stockholm, 2000

J. Vasc. Res. 37 (Suppl. 1): 9 (2000)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Information transfer in microvascular networks.

79. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Ulm, 2000

Pflügers Arch. 439 (Suppl. 6): R314 (2000)

B. Reglin, T.W. Secomb, A.R. Pries:

Function vs. cost in microvascular networks.

22. Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie, München, 1999

J. Vasc. Res. 37: 334 (2000)

B. Reglin, T. Secomb, A.R. Pries:

Function and cost of microvascular networks.

1st European Meeting on Vascular Biology and Medicine, Nürnberg, 1999

Basic Res. Cardiol. 94: 366 (1999)

B. Reglin, S. Drüsedow, P. Gaehtgens, A.R. Pries:

Analysis of three-dimensional microvascular networks in skeletal muscle.

78. Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Bonn, 1999

Pflügers Arch. 437 (Suppl. 5): R171 (1999)

B. Reglin, S. Drüsedow, R. Gossrau, P. Gaehtgens, A.R. Pries:

Recording and visualization of three-dimensional microvascular networks of skeletal muscle.

J. Vasc. Res. 36 ("Progress in Research on Vascular Systems"): 188 (1999)



### **3. Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Bettina Reglin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Strukturelle vaskuläre Adaptation in terminalen Strombahnen – Analyse mit Hilfe mathematischer Modellsimulationen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“



## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Axel R. Pries danke ich für die Überlassung des Themas und die hervorragende fachliche Betreuung.

Insbesondere danke ich ihm für die vielfältigen Denkanstöße und die kritischen Kommentare zu meiner Arbeit sowie für das Nahebringen einer systembiologischen Betrachtungsweise.