

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Klinische Aspekte koronarer Mikrozirkulation

Aus klinischer Sicht gibt es eindeutige Hinweise, dass ein wesentlicher Teil der Regulation koronarer Durchblutung in kleinsten, präkapillären Arteriolen stattfindet. Bei einer Vielzahl von humanen Patienten mit anginaartigen Brustschmerzen können keine pathologischen Veränderungen des Herzens festgestellt werden. 10 bis 30 % der katheterisierten Patienten zeigen keine Veränderungen im Angiogramm der großen Koronargefäße (7, 8). Tatsache aber ist, dass nach der Gabe von gefäßerweiternden Medikamenten das erwartete Maß der gesteigerten Blutflussrate nicht erreicht wird. Seit 1960 wird spekuliert, dass die Ursache folglich im bislang nicht sichtbar zugänglichen Gebiet der Mikrozirkulation liegt. Kemp (1973) prägte als Erstbeschreiber dieses Phänomens den Begriff „Syndrom X“. Bei einem Großteil dieser Patienten wird als Ursache der Mangeldurchblutung des Myokards eine Störung im Bereich der koronaren Mikrozirkulation angesehen und die Diagnose einer mikrovaskulär vermittelten Angina Pectoris gestellt.

In den letzten Jahren wurde besonders die Rolle des Endothels bezüglich der Regulation des Gefäßwiderstandes untersucht. Dabei gibt es Hinweise, dass auch die Atherosklerose der großen Koronargefäße beim Menschen von einer Störung der Reaktivität koronarer Mikrogefäße begleitet sein kann (45).

2.2 Heterogenität der koronaren Mikrozirkulation

Bis vor wenigen Jahren konnte die Mikrozirkulation des Herzens nur indirekt, d.h. über die Bestimmung von Änderungen des koronarvaskulären Widerstandes aus der Beziehung Perfusionsdruck zu Gesamtdurchblutung untersucht werden (Ohm-Gesetz):

$$R = \frac{\Delta P}{Q}$$

R: Widerstand ΔP : arteriovenöse Druckdifferenz Q: Stromstärke (Blutfluss)

Dadurch war jeweils nur eine Aussage über Änderungen des Gesamtwiderstandes des koronaren Mikrogefäßsystems möglich, während Reaktionen der einzelnen hierarchischen Abschnitte der Mikrozirkulation nicht einzeln bestimmt werden konnten. Es ist aber bekannt, dass der koronare Gefäßwiderstand innerhalb der Mikrozirkulation nicht einheitlich verteilt und kontrolliert ist.

Besondere Beachtung muss bei der Beurteilung der Bedeutung für die Gesamtdurchblutung die Mikrozirkulation finden, da generell angenommen wird, dass mehr als 55 % des gesamt-koronaren Widerstandes in Arteriolen mit einem Durchmesser unter 100 μm lokalisiert sind (11). Es wurde beobachtet, dass nach Gabe der gefäßerweiternden Substanz Adenosin ein Widerspruch zwischen Abnahme der Gefäßwiderstände – ermittelt durch Beobachtung der

Gefäßdurchmesser – und deutlich stärkerer, gleichzeitig gemessener Reduktion des gesamten koronarvaskulären Widerstandes – berechnet aus dem Verhältnis Druck zu Fluss – bestand (29). Da die Beobachtung der Gefäße durch die Auflösung des optischen Aufbaus auf größere Arteriolen limitiert war, lag die Vermutung nahe, dass der der Untersuchung nicht sichtbar zugängliche Teil, also terminale Arteriolen, für die Differenz der Widerstandsveränderungen verantwortlich sein musste.

2.3 Funktionelle und histologische Einteilung der Gefäße

Die Einteilung der Gefäße in Größenklassen erfolgt in der Literatur relativ willkürlich. Im folgenden wird die Einteilung unter dem Gesichtspunkt des Wandaufbaus und der für den Kreislauf wichtigen Funktion vorgenommen.

Die Hauptaufgabe großer Arterien (Mensch: Innenradius (= r) > 500 µm) des Herzens liegt in der Blutverteilung. Sie bestehen wie alle arteriellen Gefäße aus drei Schichten, einer lumenwärtigen, kontinuierlichen, einschichtigen Zellauskleidung endothelialer Zellen (Tunica intima), einer mittleren, von Bindegewebe (Kollagen und Elastin) umschlossenen Schicht zirkulär angeordneter, glatter Muskelzellen (Tunica media) und der äußeren Schicht (Tunica adventitia), die eine Verbindung zum myokardialen Gewebe darstellt und im wesentlichen aus Kollagenfasern und Nervenendigungen besteht.

Große Arterien bieten dem Blutfluss als Leitarterien wenig Widerstand und tragen nur geringgradig zum gesamt-koronaren Widerstand bei. Sie verzweigen sich mehrfach in Gefäße mit kontinuierlich abnehmenden Durchmessern. Ihre kleinsten Einheiten, die Arteriolen, münden nach mehrmaligen Aufteilungen in eng vernetzte Endstrombahnen, die Kapillaren. Diese stehen im Dienst des Gas- und Stoffaustauschs mit den Geweben (56). Da kleine Arterien und Arteriolen gemeinsam den Hauptanteil des Widerstandes im koronaren Gefäßbaum darstellen (11, 12), werden sie als Widerstandsgefäße bezeichnet. Kleine Arterien (r = 100 µm bis 500 µm) verteilen das Blut innerhalb kleinerer Gebiete des Herzmuskels. Arteriolen (r < 100 µm) können weiter unterteilt werden in große Arteriolen (r = ca. 100 µm), kleine Arteriolen (r = ca. 75 µm) und terminale, präkapilläre Arteriolen (r < 50 µm). Ihre Wandstärke ist im Verhältnis zum Lumen hoch (Tab. 1) und durch aktive Spannungsentwicklung (Tonus) kann die Gefäßweite reguliert werden. Kleine Arteriolen können bis zum vollständigen Verschluss konstringieren (26).

Tab. 1: Innenradius und Wandstärke unterschiedlicher Gefäßsegmente (26)

	Innenradius	Wandstärke
Arterie	2 mm	1 mm
Arteriole	20 µm	20 µm
Venole	30 µm	10 µm
Vene	2,5 mm	0,5 mm

Während herznahe Gefäße eher einen elastischen Wandaufbau besitzen (Windkessel), besteht das Charakteristikum der Arterien vom muskulären Typ in deutlich ausgeprägten, vorwiegend zirkulär oder spiralg verlaufenden glatten Muskelzellen der Tunica media. Da in dieser Arbeit die Beobachtung der Regulationsmechanismen terminaler, koronarer Arteriolen im Vordergrund steht und zweitens auch postkapilläre Venolen untersucht wurden, wird im folgenden im Detail auf die Wandstruktur dieser Gefäßabschnitte eingegangen. Die Tunica interna (Intima) besteht aus einer einschichtigen Lamina endothelialis und einem dünnen, bindegewebigen Stratum subendotheliale. Eine ausgeprägte Membrana elastica fehlt für gewöhnlich. Innerhalb der Tunica media (Media) bilden ein bis drei Schichten glatter Muskelzellen zusammen mit ihren Endothelfortsätzen den sogenannten myoendothelialen Komplex. In von manchen Autoren als Metarteriolen beschriebenen Gefäßen mit einem Innendurchmesser von 8 μm bis 20 μm wird die Schicht glatter Muskelzellen zunehmend lückenhaft (6, 26). Die sich den Arteriolen anschließenden Kapillaren ($r = 4 \mu\text{m}$ bis $7 \mu\text{m}$) bestehen aus nur einer Endothelzellschicht, umgeben von einer Basalmembran. Dieser Gefäßabschnitt bietet durch größte Querschnittsoberfläche und geringste Fließgeschwindigkeit optimale Bedingungen zum Stoffaustausch. Den Austauschgefäßen schließen sich die Venolen als dünnwandige, mit erst allmählich in ihre Wand vereinzelt eingelagerten glatten Muskelfasern an. Unter allmählicher Größenzunahme gehen sie in kleine, mittelgroße und große Venen über. Das vorherrschende Kennzeichen ist die Dehnungsfähigkeit der Venenwand. Diese übersteigt die der Arterie um das 200-fache. Die Muskulatur tritt in den Hintergrund, die Tunica adventitia ist ausgeprägt und verstärkt (56).

Bezüglich des Druckes lässt sich das systemische Kreislaufsystem in ein arterielles Hochdrucksystem (arterieller Druck des großen Kreislaufs beim Menschen im Mittel: $\sim 100 \text{ mmHg}$ / $13,3 \text{ kPa}$), ein kapilläres Stoffaustauschgebiet (Mensch: 20 mmHg bis 25 mmHg / $2,5 \text{ kPa}$ bis 3 kPa) und ein venöses Niederdrucksystem (zentralvenöser Druck des großen Kreislaufs beim Menschen: $\sim 2 \text{ mmHg}$ bis 4 mmHg / $0,3 \text{ kPa}$ bis $0,5 \text{ kPa}$), mit 85 % des Blutvolumens auch als Volumenreservoir bezeichnet, einteilen (26).

Die glatte Gefäßmuskulatur bildet ständig eine aktive Wandspannung, die als Gefäßtonus bezeichnet wird. Der Ruhetonus stellt eine immer vorhandene, gewisse Vasokonstriktion dar, die sich aus dem Basistonus und der vasokonstriktorischen Unterstützung der in nahezu allen Organen die Gefäße umgebenden sympathisch-adrenergen Nervenfasern zusammensetzt (6). Der Tonus eines Gefäßes ist wesentlich von der Gefäßlokalisierung innerhalb des Gefäßsystems abhängig. Terminale Gefäßabschnitte weisen eine ausgeprägte strukturelle Heterogenität auf. Ihr Verzweigungsmuster ist irregulär und Länge und Durchmesser einzelner Gefäßsegmente sind sehr variabel (66). Dies führt dazu, dass Gefäße mit identischen Ausgangsdurchmessern einen unterschiedlichen Tonus aufweisen können.

Ein wichtiges Kriterium der Gefäßeigenschaft ist die Compliance, die das gefäßspezifische, passive Dehnungsverhalten im Sinne einer Volumenänderung bei Änderung des transmuralen Druckes beschreibt. Sie spiegelt die für jeden Gefäßabschnitt typische Zusammensetzung der Gefäßwand aus den drei mechanisch wesentlichen Bestandteilen Kollagen, elastische Fasern und glatter Muskulatur wider und ist bei niedrigen physiologischen Innendrücken in den Venen größer als in den Arterien. Die Compliance des gesamten venösen Systems ist beim Menschen etwa 25-mal größer als die des arteriellen Abschnitts (26).

2.4 Wichtige Gesetze der Blutflussregulation

Ohm-Gesetz:

$$R = \frac{\Delta P}{Q}$$

Die Stromstärke Q nimmt linear mit der arteriovenösen Druckdifferenz ΔP zu und mit dem Widerstand R , der durch die innere Reibung der strömenden Flüssigkeit entsteht, ab.

Das Hagen-Poiseuille-Gesetz, welches nur für Newtonsche Flüssigkeiten gilt, deren Viskosität eine konstante Materialeigenschaft ist und nur von der Temperatur abhängt, beschreibt den Fluss in Abhängigkeit von dem Druck und der Gefäßmorphologie:

$$Q = \Delta P \cdot \frac{\pi}{8} \cdot \frac{1}{\eta} \cdot \frac{r^4}{l}$$

Hierbei ist ΔP die Druckdifferenz, η die Viskosität der Flüssigkeit, r der Innenradius und l die Länge des Rohres bzw. des einzelnen Gefäßabschnitts.

Dies bedeutet bei gegebener Druckdifferenz eine wesentliche Bestimmung der Durchblutung durch den Gefäßradius. Die Viskosität des Blutes spielt unter physiologischen Bedingungen eine untergeordnete Rolle.

Kombiniert man das Hagen-Poiseuille-Gesetz mit dem Ohm-Gesetz, errechnet sich der Widerstand (R) eines einzelnen Gefäßsegments aus:

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

In einem Gefäßnetzwerk addieren sich die Einzelwiderstände der Gefäßsegmente nach den Kirchhoff-Regeln. Für hintereinander geschaltete Gefäßabschnitte addieren sich die Einzelwiderstände R , für parallel geschaltete Gefäßabschnitte die Leitfähigkeiten (Kehrwerte der Widerstände).

2.5 Regulationsmechanismen koronarer Widerstandsgefäße

Die Energiereserven der Herzmuskelzellen sind recht klein, so dass jede stärker eingeschränkte Blutversorgung eine zunehmende Änderung des Metabolismus mit möglicherweise folgender Einschränkung der Kontraktilität der betroffenen Herzregion mit sich bringt (19). Bisherige Untersuchungen haben ergeben, dass in gesundem Zustand eine optimale Durchblutung des Herzmuskels durch das komplexe Wechselspiel unterschiedlicher Kontrollmechanismen reguliert wird. Mit dem Ziel, durch Optimierung des Blutflusses entsprechend myokardialen Bedarf eine adäquate Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, werden die arteriolären Widerstandsgefäße systematisch in ihrem Durchmesser reguliert,

wobei der Widerstand regional unterschiedlich verteilt ist. Dabei interagieren u.a. metabolische, myogene, endothelvermittelte und neurohumorale Regulationsmechanismen (Abb. 1). Messungen des Drucks in koronaren Mikrogefäßen unterschiedlicher Größe implizieren, dass alle Segmente der koronaren Mikrozirkulation zum koronaren Gesamtwiderstand beitragen (11, 12, 59, 76). Druck, Widerstand und Fluss sind dabei eng miteinander verknüpft.

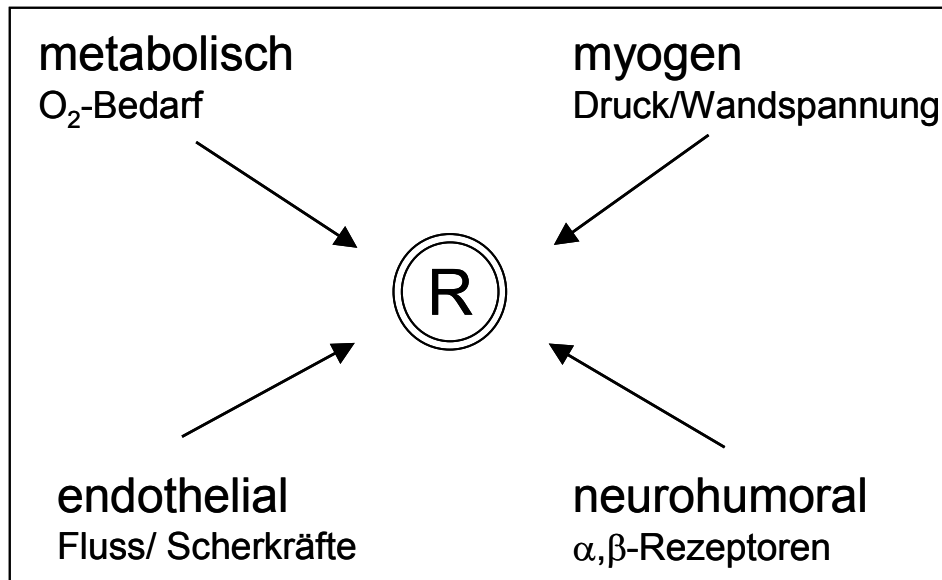


Abb. 1: Regulationsmechanismen der koronaren Mikrozirkulation; R: Widerstand

Die Kontrollmechanismen führen zur Modifizierung der Durchmesser und somit zu Widerstandsänderungen eines bestimmten Gefäßsegmentes. Dadurch ändern sich stromauf- und abwärts konsekutiv die hämodynamischen Gegebenheiten, wodurch es folglich zu Veränderungen dortiger Gefäßdurchmesser und -widerstände durch bestimmte Kontrollmechanismen kommt. Eine Dilatation kleinster Arteriolen führt beispielsweise zur Flusserhöhung und Druckminderung in den Gefäßen stromaufwärts (55). Tatsächlich scheinen die meisten, wenn nicht alle Regulationsmechanismen wechselseitig als Folge funktioneller Kommunikation und architektonischer Gegebenheiten voneinander abzuhängen (25). Die Hauptregulationsgebiete einzelner Kontrollmechanismen werden ähnlich der Abbildung 2 in der Literatur häufig bestimmten Größenordnungen der Gefäße zugeteilt (35, 46).

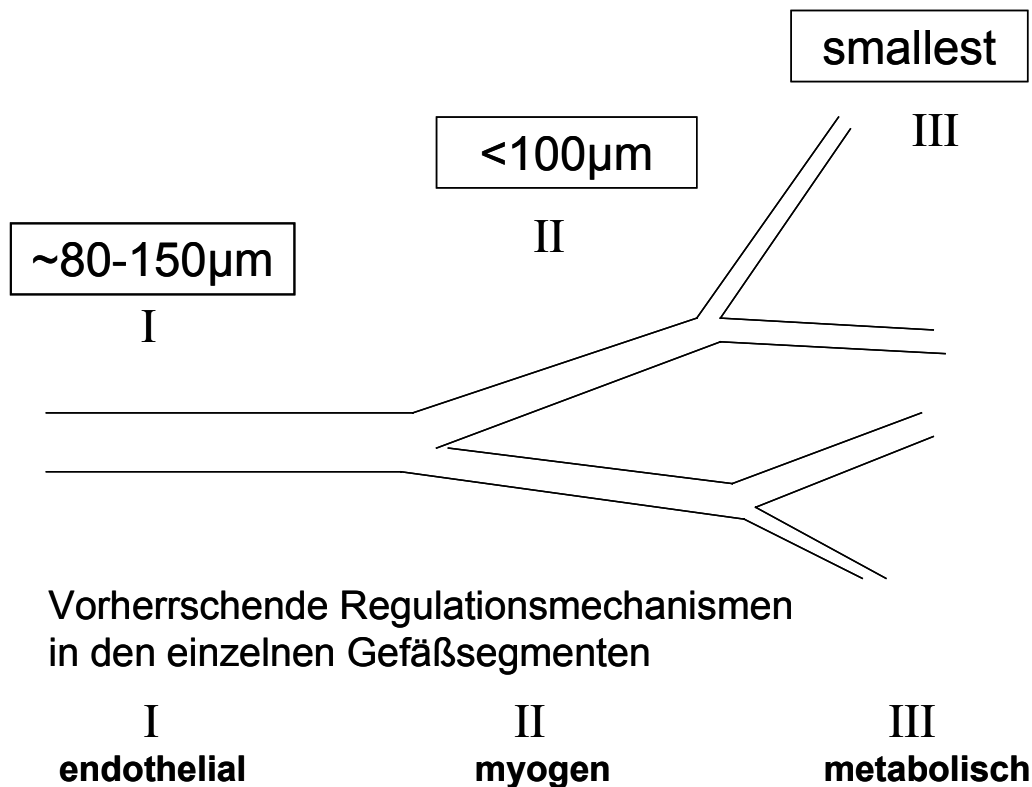


Abb. 2: Einteilung der arteriellen Gefäßsegmente nach ihren vorherrschenden Regulationsmechanismen

2.5.1 Metabolische Kontrolle

Der koronare Fluss ist eng mit dem Sauerstoffverbrauch des Herzens verknüpft, welcher von der myokardialen Arbeit abhängt (22, 32, 37). Mögliche Ursachen einer Zunahme des myogenen Sauerstoffverbrauches bestehen in der Erhöhung der Herzfrequenz, der Kontraktilität, des Schlagvolumens und des Ventrikeldrucks. Nach einem kurzfristigen Koronarverschluss oder während Hypoxie tritt die metabolische Kontrolle in Kraft. Die Beteiligung einer Zunahme des Gewebe- $p\text{CO}_2$, Abnahme des Gewebe- $p\text{O}_2$, Adenosin, freie K^+ -, Phosphat- und H^+ -Ionen und Hyperosmolarität werden als Mediatoren der metabolischen Kopplung der Koronarperfusion diskutiert. Besteht ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Herzens, kommt es zur Ausschüttung körpereigener Metabolite, die durch Diffusion in die Tunica media lokaler Gefäße gelangen und zur Gefäßerweiterung führen. Dieser auch als funktionelle Hyperämie bezeichnete Flussanstieg stellt einen schnellen, negativen Feedback-Mechanismus dar, innerhalb dessen eine Gefäßkonstriktion einem Auswaschen der Metabolite entgegenwirkt bzw. bei vermindertem Fluss eine Dilatation der Akkumulation der Überträgerstoffe selbstregulierend begegnet. Die größte Auswirkung der metabolischen Kontrolle wird in distalen Gefäßabschnitten ($< 100 \mu\text{m}$ bis $150 \mu\text{m}$) in vivo (13, 30, 36, 37) als auch in vitro (48) beobachtet, wo die höchste Sensitivität gegenüber gewebeeigenen Überträgerstoffen herrscht. Dies wurde auch deutlich in einer Arbeit von Habazettl et al. (1992), aus der Abbildung 3 stammt.

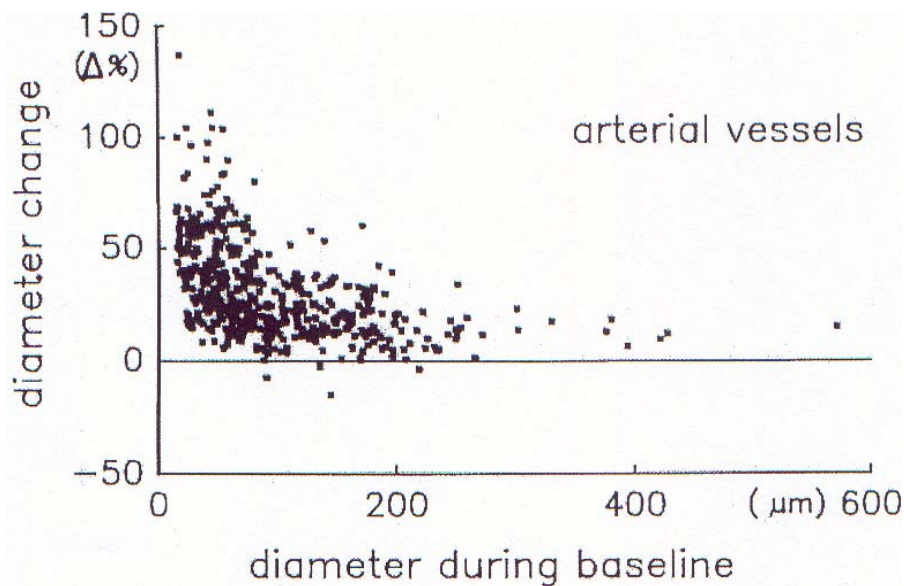


Abb. 3: Beziehung zwischen Ausgangsdurchmessern (μm) und Durchmesseränderungen ($\Delta\%$) koronarer Arteriolen nach Adenosin-Gabe (29)

Nach der Gabe von Adenosin lässt sich eine prominente Durchmesserzunahme insbesondere der Gefäße mit einem Ausgangsdurchmesser $\leq 100 \mu\text{m}$ beobachten (29). Durch die Dilatation in kleinsten Gefäßabschnitten wird der Ort hauptsächlichen Widerstandes auf größere Gefäße verlagert.

Sehr wahrscheinlich beeinflussen die Mediatoren die Öffnungswahrscheinlichkeit ATP-abhängiger Kaliumkanäle glatter Muskelzellen (67) und induzieren mit der Öffnung eine Hyperpolarisation, während der Verschluss selbiger Kanäle in einer Depolarisation resultiert. Neuere Untersuchungen beschreiben, dass der endogene Mediator Adenosin eine vornehmliche Rolle während Hypoperfusion im Gegensatz zu normalen physiologischen Bedingungen besitzt (21).

2.5.2 Myogene Kontrolle

‘Myogene Kontrolle’ beschreibt die Vasokonstriktion nach Erhöhung und die Vasodilatation nach Verminderung des transmuralen Druckes eines Gefäßes. Bayliss beschrieb die aktive Reaktion insbesondere arteriolärer, glatter Gefäßmuskelzellen auf eine passive Dehnung der Gefäßwand schon 1902. Durch den passiven oder transmuralen Druck, der durch die Differenz zwischen intra- und extravasalem Druck entsteht, wird eine tangentielle Spannung in der Gefäßwand erzeugt, die umso größer ist, je größer der Innenradius und je kleiner die Wanddicke ist. Der Mechanismus ist endothelunabhängig (42). Eng verwandt ist der Begriff „Autoregulation“, der von Johnson (1964) als „die intrinsische Tendenz eines Organs, den Blutfluss unabhängig von Änderungen des arteriellen Perfusionsdruckes beizubehalten“ bei konstantem kardialen Metabolismus definiert wurde. Im Sinne einer Kompensation kann über die Autoregulation trotz Drucksenkung der Blutfluss distal einer koronaren Arterienstenose bis zu einem bestimmten Limit aufrechterhalten werden, bevor eine Angina pectoris entsteht.

In der Niere wird durch Autoregulation zusätzlich zu einem konstanten Blutfluss ein konstanter glomerulärer Kapillardruck gewährleistet.

Die myogene Antwort ist ein sehr rasch greifender Mechanismus, der sowohl in situ als auch anhand isolierter Gefäße experimentell untersucht wird.

Nach Erhöhung des Perfusionsdrucks kommt es für wenige Sekunden zur Zunahme des Gefäßdurchmessers mit nachfolgender Gefäßkonstriktion. Nach 30s bis 60s wird eine stabile Phase erreicht (54). Kuo et al. (1988, 1990a) und Liao et al. (1997) untersuchten druckabhängige Regulationen des Koronarsystems anhand isolierter Gefäße des Schweineherzens. Der Vergleich unterschiedlicher Größenklassen ergab eine Dominanz der myogenen Kontrolle in Arteriolen mit einem Ausgangsdurchmesser von ca. 60 μm (55). In einem Vergleich epikardialer und endokardialer Arteriolen (80 μm bis 100 μm) wurde nach einer Verminderung des intraluminalen Druckes eine passive Durchmesserverminderung subendokardialer Arteriolen festgestellt, während subepikardiale Arteriolen ihren Durchmesser beibehielten. Die Erhöhung des intraluminalen Druckes führte zu einer ausgeprägteren myogenen Konstriktion epikardialer Arteriolen im Vergleich zu denen des Subendokards (41). Chilian et al. (1990) beobachteten in intravitalmikroskopischen in vivo Untersuchungen epikardialer Koronarien des Hundes die Reaktionen auf verminderte Perfusionsdrücke in unterschiedlichen Segmenten des arteriolen Gefäßbaumes. Der Kontrolldruck betrug 96 mmHg (mmHg \times 0,133 = kPa). Die Arbeitsgruppe fand infolge Verminderung des Perfusionsdruckes eine stärkere prozentuale Durchmesserzunahme koronarer Arteriolen (< 150 μm) im Vergleich zu koronaren Arterien (> 150 μm) vor. Ein Druck von 80 mmHg führte zur Dilatation der Arteriolen um 4,4 %, bei 60 mmHg dilatierten sie um 6,9 %, während sich nun zusätzlich kleine Arterien um 4,9 % erweiterten. Durch die Injektion von fluoreszierenden Mikrokügelchen (Mikrosphären) konnte während dieser Perfusionsdrücke ein konstanter Fluss verifiziert und damit eine Interaktion desselben mit den beschriebenen Reaktionen ausgeschlossen werden. Offensichtlich führte die Reduktion des Perfusionsdruckes auf 80 mmHg und 60 mmHg zur Autoregulation des koronaren Gefäßsystems. Die Reduktion des Perfusionsdruckes auf 40 mmHg verursachte eine arterioläre Dilatation von 8,1 % und eine weniger starke Dilatation arterieller Gefäße. Bei 40 mmHg war der Fluss leicht gesenkt. Die Verminderung des Perfusionsdruckes auf 30 mmHg führte zur Abnahme arteriolärer und arterieller Gefäßdurchmesser in ähnlichem Ausmaß um ca. 0,2 %. Kanatsuka et al. (1990) beobachteten während in vivo Untersuchungen von Hundeherzen bei reduziertem Perfusionsdruck von 40 mmHg neben der Dilatation koronarer Arteriolen (< 100 μm) eine Vasokonstriktion größerer Arteriolen (100 μm bis 150 μm) und kleinerer Arterien (150 μm bis 400 μm). Als Ursache nahmen sie eine passive Verminderung der Gefäßdurchmesser kleiner Arterien durch den deutlich verminderten, intraluminalen Druck an und diskutierten darüber hinaus die Beteiligung eines verminderten Sauerstoffverbrauches und die Aktivierung von α_1 -Rezeptoren. Eine deutliche myogene Konstriktion isolierter, menschlicher Arteriolen des koronaren Gefäßsystems wurde von Miller (1997) beobachtet.

Der myogenen Kontrolle unterliegende zelluläre Mechanismen werden in vereinfachter Form wie folgt erklärt (17, 54): kommt es beispielsweise zu einer Erhöhung des Perfusionsdruckes, so werden durch die Dehnung der Myozyten dehnungssensitive, nicht selektive Kationen- und Chlorionenkanäle aktiviert. Der Ionenaustausch führt zur Depolarisation der Myozyten, welche die Öffnungswahrscheinlichkeit der L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle steigert. Durch den sich anschließenden zytosolischen Ca^{2+} -Anstieg kommt es zur Kontraktion. Das Vorhandensein weiterer Faktoren einschließlich Proteinkinase C, die die Sensitivität des kontraktile Apparates für Ca^{2+} erhöht, ist nachgewiesen (54). Generell sei gesagt, dass die myogene Kontrolle

zum Grundtonus der Gefäße beiträgt, der durch andere Kontrollmechanismen im Sinne einer Vasodilatation oder Vasokonstriktion beeinflusst wird. Diese Überlagerung myogener Mechanismen durch weitere Kontrollmechanismen, die bisher nicht vollständig geklärt wurden, macht die in vivo Observation der myogenen Regulationsmechanismen sehr schwierig (15).

2.5.3 Endotheliale Kontrolle

Steigt der Blutfluss in einem Gefäß, so erhöhen sich die Wandscherkräfte, und es kommt durch die Deformation der Endothelzellen zu einer Zunahme der Produktion von Stickstoffmonoxyd (NO), welches zur Relaxation der Gefäßmuskelzellen und somit zur Erweiterung des Gefäßes führt (28, 33, 44, 51). Dieser Mechanismus wurde durch Untersuchungen an Gefäßen verschiedener Tierarten in vivo (69, 72) und in vitro (40, 43) beobachtet und Kuo et al. (1990b) konnten zeigen, dass er endothelabhängig ist. In einer Untersuchung isolierter Gefäße von Kuo et al. (1995b) wurde infolge der Erhöhung der Wandscherkräfte in vier Größenklassen koronarer, arterieller Mikrogefäße eine entsprechende stufenweise Dilatation der Gefäße beobachtet, wobei in großen Arteriolen ($106 \mu\text{m} \pm 4 \mu\text{m}$) die ausgeprägteste endotheliale Reaktion zu beobachten war. Die deutliche Reaktion kleinerer Arteriolen führte zu Spekulationen und Untersuchungen der Interaktion von endothelialen und myogenen Mechanismen in kleineren Gefäßabschnitten (43, 44). Kurz et al. (1991) beobachteten in einer in vivo Studie während der Superfusion mit Nitroglycerin, einem NO-Donator, eine Dilatation koronarer Arteriolen $> 100 \mu\text{m}$ um 20 % des Ausgangsdurchmessers, Arteriolen $< 100 \mu\text{m}$ zeigten keine Dilatation.

Eine mögliche Ursache für eine proximale Flusssteigerung ist die funktionelle Hyperämie in kleinsten Gefäßabschnitten. Durch die erhöhte Wandscherkraft aktiviert, bewirkt das endotheliale NO eine funktionelle Kopplung von kleinsten und großen Arteriolen (54). Es dient so der Feinregulation der Durchblutungskontrolle. Beispiele für die Entgleisung dieses Mechanismus sind die Atherosklerose mit verminderter NO-Produktion und die Sepsis, während der die NO-Produktion gesteigert ist. Parallel zur NO-Übertragung werden die Fortleitung der Hyperpolarisation (26) durch elektrische Signale und die Weiterleitung eines metabolischen Stimulus von kleineren zu größeren Arterien über Venen, die nahe des arteriolären Gefäßbaumes zurücklaufen, diskutiert (14, 31, 68). Die venös-arterioläre Kommunikation wurde außerdem durch Mikroinjektionen von Norepinephrin nachgewiesen (73).

Die Aktivierung der NO-Synthase ist kalziumabhängig. Hinsichtlich der der endothelialen Kontrolle zugrunde liegenden, zellulären Mechanismen ist nach Spekulation über mechano-sensitive Ionenkanäle (16, 63) und die Aktivierung intrazellulärer Kinase-Enzyme als möglicher Übertragungsweg (54) Folgendes bekannt: NO diffundiert aus dem Endothel in die Myozyten und stimuliert über die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase die cGMP-Bildung. Es resultiert die Modulation aller Ca^{2+} -Transportsysteme in der Zelle. Die Ca^{2+} -ATPase wird stimuliert, die IP_3 -Bildung wird gehemmt, wodurch Ca^{2+} im intrazellulären Speicher deponiert bleibt, K^+ -Kanäle öffnen sich und bewirken infolge K^+ -Ausstrom eine Hyperpolarisation der Myozyten und den Schluss von L-type Ca^{2+} -Kanälen. Im Zusammenhang der endothelial vermittelten Gefäßdilatation werden des weiteren PGI_2 und EDHF (Endothelium derived hyperpolarization factor), ein noch nicht identifizierter Faktor, diskutiert. Die endothelial vermittelte Vasodilatation kann durch die Gabe von Adenosin im Gegensatz zu Nitroprussid-Natrium in isolierten Gefäßen ($50 \mu\text{m}$ bis $150 \mu\text{m}$) weiter potenziert werden (40).

2.5.4 Neurogene Kontrolle

Alle Anteile des Gefäßsystems sind von Fasern des vegetativen Nervensystems innerviert, die z.T. an den Gefäßwänden entlang ziehen und an zahlreichen Kontaktstellen dort gespeicherte Transmitter freisetzen können. In der terminalen Endstrombahn nimmt der Einfluss vasomotorischer Fasern auf den Gefäßtonus von proximal nach distal ab, so dass die neurogene Beeinflussbarkeit der präkapillären Gefäße geringer wird (26). Durch die Norepinephrinfreisetzung aus sympathischen Nervenendigungen zwischen Media und Adventitia oder aus der Nebenniere werden α - und β -Rezeptoren aktiviert. Die Aktivierung über β_1 -Rezeptoren wirkt sich über eine Veränderung des O_2 -Verbrauchs und damit über die metabolische Kontrolle auf die Gefäße aus. Die Aktivierung von β_2 -Rezeptoren bewirkt eine direkte Vasodilatation. α -Rezeptoren führen zur Konstriktion koronarer Mikrogefäße, ein Mechanismus, der in vivo durch andere Regulationsvorgänge überlagert wird. Bezüglich des Übertragungsweges konkurrierender α -adrenerger Vasokonstriktion und metabolischer Vasodilatation wird über den α_1 -Rezeptor spekuliert, da endogenes Adenosin lediglich die α_2 -Rezeptor-gemittelte Gefäßkonstriktion im Experiment abschwächt (18). Innerhalb der verschiedenen Größenklassen der koronaren, arteriellen Mikrozirkulation beschreiben Chilian et al. (1991) eine in ihrer Dichte unterschiedliche Verteilung der Rezeptorsubtypen α_1 und α_2 im Epikard. Während α_1 -Rezeptoren überall im koronaren System aufgefunden wurden, ihre Wirkung sich aber im Ausmaß je nach kreislaufregulatorischen Gegebenheiten unterschied, wurden α_2 -Rezeptoren am häufigsten in Arteriolen $< 100 \mu\text{m}$ beobachtet.

2.6 **Regulationsmechanismen koronarvenöser Gefäße**

Der Beitrag venöser Gefäße zum Gesamtwiderstand des koronaren Gefäßsystems ist verhältnismäßig gering im Vergleich zu dem arterieller Widerstandsgefäße. Er kann während maximaler, mikrovaskulärer Dilatation jedoch mehr als 30 % betragen (12). In wissenschaftlichen Untersuchungen finden die den Blutfluss regulierenden Mechanismen venöser Gefäßabschnitte deutlich weniger Aufmerksamkeit als jene der arteriellen Widerstandsgefäße.

In einer Untersuchung der Effekte von Adenosin, Nitroglyzerin (NTG) und Halothan auf die koronare Mikrozirkulation des schlagenden Hundeherzens in vivo wurde in allen Fällen eine Dilatation koronarvenöser Gefäße mit Ausgangsdurchmessern bis zu etwa $300 \mu\text{m}$ beobachtet (30). Dabei war das Ausmaß der Dilatation deutlich stärker nach Administration von Adenosin und NTG im Vergleich zu Halothan, und die Durchmesserzunahmen waren umgekehrt abhängig vom Ausgangsdurchmesser. Kuo et al. (1993) beobachteten in einer Untersuchung isolierter, koronarer Venolen mit Ausgangsdurchmessern zwischen $80 \mu\text{m}$ bis $120 \mu\text{m}$ bezüglich intravaskulärer Druckeinflüsse auf die venolären Gefäßdurchmesser eine stabile Phase bei $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ bis $15 \text{ cmH}_2\text{O}$, während intravasale Druckerhöhungen ($20, 25, 30$ und $40 \text{ cmH}_2\text{O}$) nach einer anfänglichen Aufweitung der Gefäße zu einer leichten myogenen Konstriktion führten, die die Gefäßdurchmesser aber nicht wieder auf die Ausgangswerte verminderte ($\text{cmH}_2\text{O} \times 0,098 = \text{kPa}$). Die Verminderung des intravaskulären Druckes auf $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ und $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ nach einem Ausgangsdruck von $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ führte zu signifikanten Durchmesserabnahmen. Eine Kontrollgruppe mit maximal dilatierten Venolen bei identischem Versuchsprotokoll untermauerte die Einschätzung einer aktiven Regulation. Der Mechanismus war unabhängig von einem intakten Endothel. In derselben Arbeit wurde erstmals die aktive, endothelabhängige Antwort koronarer Venolen im Sinne einer Dilatation

nach Flusserhöhung beschrieben. Die Durchmesserzunahme erfolgte graduell abhängig von der stufenweise Erhöhung des Flusses bis zu einem Maximum bei 21 nl/s. In weiteren Untersuchungen am schlagenden Herzen zur Ermittlung grundlegender, hämodynamischer Daten und der Beziehung zwischen Kammerdruck, venösem Druck und venösem Durchmesser wurden die Einflüsse myokardialer Kontraktionen und somit rhythmischer, äußerer Kräfte untersucht (60).

2.7 Bisherige Methoden zur Visualisierung koronarer arteriolärer Gefäße

Die Untersuchung der koronaren Mikrozirkulation bringt infolge starker Bewegung durch die Herzkontraktionen Schwierigkeiten mit sich, wie sie so in anderen Gefäßbetten der Mikrozirkulation nicht vorkommen. Aus diesem Grunde trägt die Entwicklung neuer methodischer Ansätze zur Gefäßvisualisierung signifikant zum Fortschritt in der Untersuchung koronarer Gefäßregulationsmechanismen bei (10). Im Folgenden werden einige wichtige Stationen bisheriger Methoden zur Untersuchung koronarer Gefäßabschnitte kurz dargestellt.

Einige der ersten mikroskopischen in situ Untersuchungen der Mikrozirkulation wurden von Tillich et al. (1971) am Katzenherzen durchgeführt. Sie beschränkten sich auf Transillumination des linken Vorhofs vom Sinus atrialis aus, da eine Anwendung auf die Herzkammern infolge ihrer stärkeren Wanddicke und Fokussierungsproblemen durch Herzbewegungen nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. In einer Untersuchung zur Bewegung roter Blutzellen in ventrikulären Kapillaren, Arteriolen und Venolen während unterschiedlicher Phasen des Herzzyklusses, die mit zuvor beschriebenen Mustern atrialer Mikrozirkulation verglichen werden sollte, entwickelten Tillmanns et al. (1974) ein Modell, bei dem das Mikroskopobjektiv den Bewegungen der Herzoberfläche folgte, um Fokussierungsproblemen entgegenzuwirken. Eine lichtleitende Nadel wurde in das Myokard gestochen und transilluminierte seine oberflächlichen Schichten. Die Versuche erfolgten in vivo an Hunden und Schildkröten. Letztere boten den Vorteil eines relativ geringgradigen Bewegungsausmaßes des Herzens und einer relativ niedrigen Herzfrequenz. Steinhausen et al. (1978) veröffentlichten eine in vivo Methode an Wistar-Ratten zur Darstellung ventrikulärer, epikardialer Gefäße mittels Epiillumination. Durch horizontales Einbringen von fünf dünnen Stahlnadeln im Abstand von 1 mm direkt unterhalb des Epikards wurden exzessive Kontraktionsbewegungen restringiert und die Lichtreflexion erhöht. Mittels Fluoreszenzmikroskopie wurden terminale Gefäße der Kammeroberfläche, insbesondere kapilläre Flussmuster, untersucht. Nellis et al. (1981) beschrieben eine an der rechten Kammer des Hasenherzens angewandte Methode der Videomikroskopie, welche durch Synchronisation von stroboskopischer Trans- und Epiillumination mit dem Herzzyklus Probleme der Visualisierung koronarer Mikrozirkulation infolge Herzkontraktionen beheben sollte. Die koronare Mikrozirkulation wurde jeweils nur für kurze Zeit, aber stets zum selben Zeitpunkt innerhalb eines Herzzyklusses sichtbar gemacht, wodurch der Eindruck eines Standbildes entstand. Die Methode der partiellen Immobilisierung des Herzens durch Stahlkanülen wurde von Tillmanns et al. (1981) zur Messung der Druckverhältnisse in terminalen Gefäßbetten des Epikards bei Ratten und Katzen weiter verfolgt. Ashikawa et al. (1984) verwendeten zwei Stahlnadeln, die horizontal in die Mitte des Myokardiums des linken Ventrikels direkt unterhalb der zu untersuchenden Lokalisation geschoben wurden und mittels eines Nadelhalters mit dem Tisch, auf dem das Tier lag, verbunden waren. Transillumination durch eine in das

Myokard gestochene, einen Lichtleiter enthaltende Nadel und ein speziell entwickeltes, paralleles Linsensystem, welches durch eigene Flexibilität der Herzbewegung folgte, sollten die Beobachtung der Bewegung roter Blutkörperchen innerhalb der koronaren Mikrozirkulation von Hundeherzen während des gesamten Herzzyklusses in situ ermöglichen. Chilian et al. (1986) wirkten störenden Bewegungen bei der Intravitalmikroskopie des schlagenden Herzens durch in das Myokard eingebrachte Stahlnadeln und ein EKG-synchron getriggertes, Computer gesteuertes Mikroskop, welches den Herzbewegungen während Systole und Diastole folgte, entgegen. Flannery et al. (1987) entwickelten eine Röntgen-Micro-Comutertomographie Methode, die nicht invasive Studien der Regulation auch der intramuralen, koronaren Mikrozirkulation versprach. Die Messungen dreidimensionaler Darstellungen der gesamten koronaren Mikrozirkulation beschränken sich derzeit auf arretierte Präparate. Yada et al. (1993) entwickelten eine Methode, die es erstmalig ermöglichte, auch subendokardiale Mikrogefäße, in diesem Fall am schlagenden Schweineherzen, zu beobachten und ihre Durchmesser zu bestimmen. Bei dieser Technik überträgt eine Nadelsonde, die in die Nähe der endokardialen Oberfläche oder direkt inmitten des Myokards platziert wird, das generierte Bild über mehrere Zentimeter zur Objektivlinse. Toyota et al. (2002) untersuchten die Architektur und das Gefäßvolumen transmuraler, koronarer Mikrogefäße mittels konfokalem Lasermikroskop und Röntgen-Mikro-Computertomographie. Die Untersuchung fand an in Diastole und Systole arretierten Rattenherzen statt.

Allen genannten Methoden ist gemeinsam, dass die Auflösung auf Gefäße von 30 μm bis 40 μm Durchmesser beschränkt ist. Die Methode von der Arbeitsgruppe um Tillmanns ließ die Untersuchung von Gefäßen bis zu einem Durchmesser von 15 μm zu (76). Sie wurde aber aufgrund möglicher, interferierender Einflüsse infolge starker Gewebealterationen durch mehrere Stahlnadeln im unmittelbaren Beobachtungsfeld kritisiert.

Neben den genannten visuellen in situ Methoden gibt es verschiedene Ansätze der Untersuchung koronarer Regulationsmechanismen in vitro. Es wurden isolierte Gefäße kanüliert und bei unterschiedlichen Perfusionsdrücken und Flüssen perfundiert (41, 43). Durch diese Methode sollten Einschränkungen durch Bewegung und Dicke des Herzmuskels umgangen sowie eine separate Untersuchung der Reaktionen auf lediglich veränderten transmuralen Druck oder veränderte Wandschubspannung, unabhängig von metabolischen Faktoren, ermöglicht werden. Weitere Untersuchungen fanden auf zellulärer Ebene nach Zellisolierung und Identifikation statt (27, 62).

Eine indirekte Methode zur Untersuchung der koronaren Blutflusskontrolle stellen Computermodelle dar, durch die zur Aufklärung der komplexen Interaktion unterschiedlicher Kontrollmechanismen in verschiedenen Gefäßsegmenten beigetragen wird (15, 25, 66). Mittels mathematischer Simulationen wird versucht, Daten, die vor allem auf der Untersuchung isolierter Gefäße beruhen, mit Erkenntnissen aus in vivo Experimenten zu verknüpfen.