

Kerstin Gabriele Tischmeyer
Dr. med.

Das Verhalten des kontraktilem Apparates der Arteria mammaria interna und der Vena saphena magna des Menschen bei tonischer Aktivierung

Geboren am 20. 07. 1967 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 22. 06. 1987 in Speyer
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987/88 bis SS 1993
Physikum am 29. 08. 1989 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Laufenburg, Schweiz
Staatsexamen am 07. 10. 1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C. F. Vahl

Arteria mammaria interna (IMA) und *Vena saphena magna (VSM)* sind die etablierten Grafts in der aortocoronaren Bypasschirurgie. Man weiß, daß sowohl arterielle als auch venöse Gefäße einen adäquaten Stimulus „in vivo“ mit lang anhaltender tonischer Aktivierung beantworten. Über das kontraktile Verhalten der isolierten menschlichen IMA und VSM ist bisher jedoch nur wenig bekannt. Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich daher mit dem kontraktilem Verhalten dieser beiden Gefäße bei lang anhaltender tonischer Aktivierung.

Dazu wurden intraoperativ Stücke der jeweils genutzten Bypassgefäße asserviert und in spezieller Technik sorgfältig zu „Mikromuskelpreparaten“ verarbeitet, welche sodann mittels der „force-clamping-Technik“ untersucht werden konnten. Dafür wurden sie zunächst in modifizierter Tyrodelösung über verschieden lange Stimulationszeiten hinweg tonisch aktiviert, was bei allen Präparaten zu einem Kraftanstieg führte. Diese initiale Kraftentwicklung wurde nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes durch das Einsetzen einer inhibierenden Längsvibration unterbrochen, worauf ein Kraftabfall unter Vibration resultierte. Nach Beenden des Vibrationsreizes kam es zu einem erneuten Kraftanstieg. Die aus diesem „postvibrationalen“ Kraftanstieg abzulesenden Parameter waren, aufgrund der zu diesem Zeitpunkt der Kontraktion bereits abgelaufenen membrangebundenen Aktivierungsprozesse als direkte Charakteristika der Kontraktionskinetik des jeweiligen Gefäßtyps verwertbar. Dabei wurde das Ausmaß der entwickelten Kraft mit der Anzahl der zirkulierenden Querbrücken korreliert. Unter Querbrückenverbindungen sind die kraftgenerierenden Einheiten der glatten Muskulatur, bestehend aus den kontraktilem Filamenten Aktin und Myosin, zu verstehen. Die durch Approximation einer Exponentialfunktion an den Kraftanstieg ermittelte Zeitkonstante τ stand für die „Schlagfrequenz“, d.h. die Zirkulationsgeschwindigkeit der Querbrückenverbindungen.

Die Kontraktionscharakteristika der Bypassgefäße wurden in drei getrennten Versuchansätzen (A, B, C) untersucht. In Versuchsreihe A und B gingen jeweils 12 IMA- und 12 VSM-Preparate nach vorausgegangener Funktionsprüfung ein. Die Inkubation der Preparate erfolgte in oxygenierter, 35 °C warmer Aktivierungslösung über einen Zeitraum von 3,5 bzw. 6,0 Stunden. Während in Versuchsreihe A jeweils nach Erreichen eines Kraftgleichgewichtes Vibrationsreize einwirkten, wurden die Preparate in Versuchsreihe B nur zweimal, nämlich nach 3,5 und 6,0 Stunden Aktivierungsdauer „vibriert“. Der zweite Versuchansatz diente u.a. zum Ausschluß vibrationsbedingter Traumatisierung der feinen Gefäßmuskelpreparate.

In Versuchsreihe C wurde auf eine Oxygenierung des Bademilieus verzichtet, wodurch in der Lösung ein Sauerstoffpartialdruck von 100-130 mmHg herrschte. Dies entspricht dem PO₂ des menschlichen Blutes unter physiologischen Bedingungen. Es gingen jeweils 6 IMA- und VSM-Präparate in die Versuchsreihe ein. Die tonische Aktivierung erfolgte über einen Zeitraum von mehr als 6 Stunden.

Es zeigte sich, daß das *Ausmaß der Kraftentwicklung* bei beiden Gefäßmuskelarten vergleichbar und weitgehend *unabhängig von der Dauer der tonischen Aktivierung* ist. Dies spricht für eine konstante Anzahl zirkulierender Querbrücken im arteriellen und venösen Präparat während der gesamten Stimulationsdauer.

Demgegenüber fand sich bei der Zeitkonstanten τ , als inverses Maß für die *Geschwindigkeit des Querbrückenzyklus*, zum einen ein *deutlicher Unterschied zwischen IMA und VSM*, zum anderen ein *typischer, von der Dauer der tonischen Aktivierung abhängiger Zeitverlauf*.

Bei beiden Präparaten fiel die Zeitkonstante zunächst auf ein Minimum ab, um danach anzusteigen. Es kam also initial zur Beschleunigung der Querbrückenzyklaton und dann im weiteren Verlauf der Aktivierung zur allmählichen Abnahme der „Schlagfrequenz“.

Während sich die IMA als Gefäß mit anhaltend hohen Zyklusgeschwindigkeiten charakterisierte (minimal 1,34 s \pm 0,30 s nach 27 s tonischer Aktivierung), zeigte sich die VSM deutlich träger (minimal 4,18 s \pm 1,47 s nach 84 s tonischer Aktivierung). Bereits in Versuchsreihe A und B differierten die ermittelten Zeitkonstanten um den Faktor 10 bzw. 25. In Versuchsreihe C fanden sich sogar Unterschiede um den Faktor 50 (IMA 5,83 s \pm 2,69 s versus VSM 320,00 s \pm 52,92 s nach mindestens 6 h tonischer Aktivierung). Damit wurde eine ausgeprägte „*Downregulation der Kontraktionskinetik*“ am venösen Gefäß deutlich.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit belegen also ein unterschiedliches kontraktiles Verhalten der menschlichen Arteria mammaria interna und Vena saphena magna bei tonischer Aktivierung.

Die für die arteriellen Muskelpräparate zusammengetragenen Daten bieten eine mögliche Erklärung für die klinische Beobachtung der perioperativen Spasmen von IMA-Grafts, da es sich um ein „tetanisierbares“ Gefäß handelt. Dies wird an der beständigen Kraftentwicklung, auch nach langer Tonisierungszeit deutlich. Gleichzeitig bleibt aber die Fähigkeit zur raschen Adaptation an unterschiedliche Kreislaufsituationen über lange Aktivierungszeiträume hinweg erhalten.

Die Vena saphena magna zeigt ein völlig anderes kontraktiles Verhaltensmuster, wobei der charakteristische Unterschied in der deutlich langsameren Kinetik der Aktin-Myosin-Interaktion liegt. Die Ausbildung maßgeblicher Kollektive von „*Latch-Brücken*“ (sehr langsam oder gar nicht zirkulierende Querbrückenverbindungen) bietet eine Erklärung für dieses Phänomen. Es ist davon auszugehen, daß der venöse Graft eine definierte Wandspannung, unabhängig von veränderten pathophysiologischen Bedingungen im Kreislaufsystems, aufrechterhält. Aufgrund der Versuchsergebnisse scheint der venöse Bypaß nicht in der Lage, sich schnell zu adaptieren. Physiologischerweise erscheint dieses Kontraktionsmuster durchaus sinnvoll. Es ermöglicht dem Gefäß, ohne großen energetischen Aufwand, einen gewissen Tonus, z.B. zum Ausgleich des orthostatischen Druckes, über einen längeren Tonisierungszeitraum aufrecht zu erhalten, indem es seine Querbrücken quasi „einfriert“, d.h. Latch-Brücken ausbildet. Durch die Tatsache, daß es sich um freie Transplantate handelt, entfällt außerdem die Möglichkeit der Regulation des Gefäßtonus über direkte Innervation.

Das unterschiedliche Kontraktionsverhalten und das damit verbundene verschieden stark ausgeprägte Adaptationsvermögen der beiden Gefäßmuskeltypen, könnte in einem wesentlichen Ausmaß für die Ausbildung von pathomorphologisch und pathophysiologisch bedeutsamen Veränderungen an „in situ-Bypässen“ verantwortlich sein und so die unterschiedlich hohe Verschlußrate von arteriellen und venösen Grafts mit bedingen.

