

6. ANHANG

6.1. Mathematisches Simulationsmodell

Mit einem stochastischen Modell wurde geprüft, ob die beobachteten, durch Autakoid-Blocker induzierten Änderungen des Gefäßdurchmessers aus einer nichtlinearen Beziehung zwischen Stimulus und Effekt resultieren können. Dazu wurden folgende Annahmen gemacht: die Blockade der verschiedenen Autakoid-Systeme erzeugt unabhängige und additive zelluläre Stimuli (X). In dem hier benutzten Modell wurden zwei voneinander unabhängige Stimuli 'A' und 'B' (Abb. 13, Teil 1) entsprechend der Gleichung

$$X = P + (\arcsin R_1) \cdot R_2 \cdot E \quad (1)$$

generiert. P determiniert den Mittelwert der Verteilung in willkürlichen Einheiten. Der zweite Term erzeugt die zufällige Komponente der Stimuli. Dabei entsprechen R_1 und R_2 Zufallswerten zwischen -1 und 1 bzw. 0,5 und 1,5. Die Breite der Verteilung wird mit $E = 1,1$ empirisch einer Standardabweichung des resultierenden Stimulus von 0,8 angepaßt.

Für die Mittelwerte hypothetischer Stimuli 'A' und 'B' wurde ein Verhältnis von 1 : 2 entsprechend den experimentellen Daten nach Blockade von NO und PG festgelegt. Durch die Summation jedes Wertes der Verteilung 'A' mit einem zufällig ausgewählten Wert von 'B' wurde die Kombination 'A+B' mit einem Mittelwert von 3 erzeugt.

Die 'zellulären Stimuli' (X, d.h. A, B oder A+B) wurden anschließend durch eine nichtlineare Funktion in Durchmesseränderungen (D)

$$D = \begin{cases} 0 & \text{für } X \leq T \\ -35 \cdot (X - T)^{0,5} & \text{für } X > T \end{cases} \quad (2)$$

überführt (Abb. 13, Teil 2). Diese Funktion führt zu Durchmesseränderungen von Null für Stimuli unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes T, dem empirisch ein Wert von 0,9 zugeordnet wurde.

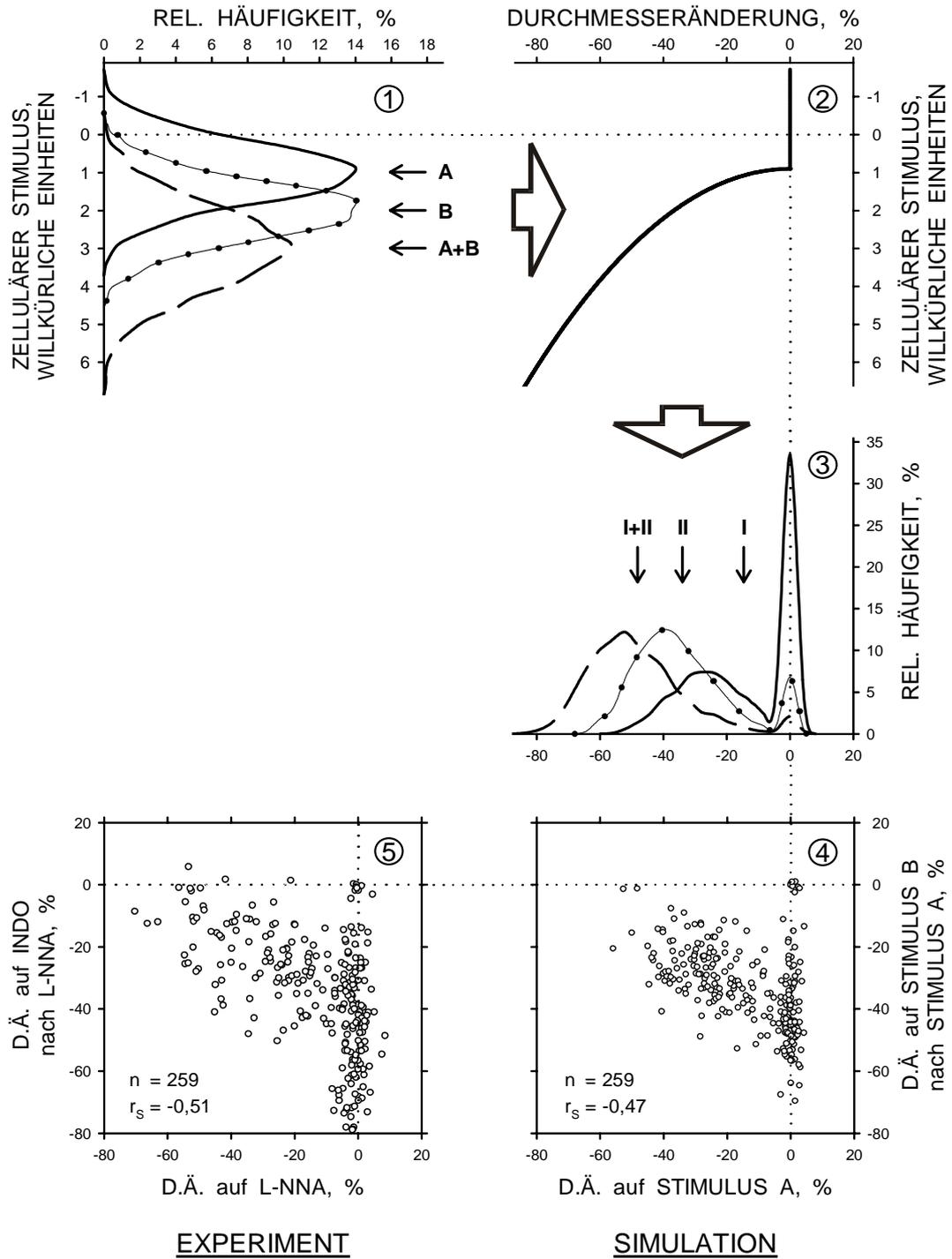


Abbildung 13:

Hypothetische zelluläre Stimuli 'A', 'B' und 'A+B' mit symmetrischen Verteilungen (Abbildungsteil 1) werden durch eine nichtlineare Funktion (Abbildungsteil 2) zu prozentualen Durchmesseränderungen (D.Ä.) mit den Verteilungen I, II und I+II (Abbildungsteil 3) transformiert. Die Pfeile markieren die Mittelwerte. Die Abbildungsteile 4 und 5 vergleichen die Durchmesseränderungen, die durch das Model erzeugt wurden (SIMULATION), mit den experimentellen Daten (EXPERIMENT, s. Abb. 9).

Oberhalb dieser Schwelle zeigt die Funktion mit ansteigender Stimulus-Stärke eine abnehmende Steilheit. Die transformierten Werte (D) wurden entsprechend der Formel 3 mit einem Wert von 0,05 für E' zufallsverteilt, um eine Variabilität durch physiologische oder experimentelle Einflüsse zu simulieren. Die gewonnenen Werte wurden außerdem an das Niveau der "prozentualen Durchmesseränderung" entsprechend der experimentellen Daten durch Multiplikation mit dem Faktor 35 angepaßt.

$$\text{"Prozentuale Durchmesseränderung"} = D + 35 \cdot (\arcsin R_1) \cdot R_2 \cdot E' \quad (3)$$

Durch diese Prozedur wurden die Verteilungen A, B, A+B hypothetischer zellulärer Stimuli in die Verteilungen "prozentualer Durchmesseränderungen" I, II und I+II überführt (Abb. 13, Teil 3).

In Abb. 13, Teil 4 sind für $n = 259$ Werte (hypothetische Gefäßsegmente), die von den entsprechenden Verteilungen zufällig ausgewählt wurden, die simulierten Durchmesseränderungen nach dem ersten Stimulus A (Verteilung 'I') gegen die zusätzliche Durchmesseränderung nach kumulativem Einwirken des Stimulus B dargestellt. Die resultierende Punktwolke ist der Abbildung der Durchmesseränderungen nach Gabe von L-NNA gegen den zusätzlichen Durchmesserereffekt nach kumulativer INDO-Applikation sehr ähnlich (Abb. 13, Teil 5).

Der Schwellenwertcharakter der Transformationsfunktion führt zu einer relevanten Anzahl von scheinbaren 'Non-Responders' auf den ersten schwächeren Stimulus (entsprechend L-NNA). Der konvexe Verlauf der Funktion oberhalb der Schwelle führt dazu, daß die Gefäße, die nur eine kleine Durchmesseränderung nach dem ersten Stimulus aufweisen, eine stärkere Reaktion auf die zusätzliche Applikation des zweiten Stimulus 'B' (entsprechend INDO) zeigen. Das ergibt sich trotz kompletter Unabhängigkeit der beteiligten Stimuli 'A' und 'B'.

Eine bestimmte Schwelle der Gefäßreaktivität bezüglich der Autakoid-Effekte scheint charakteristisch für die in dieser Studie untersuchten Gefäße zu sein. Ein nichtlineares Reaktionsmuster könnte die Beobachtung scheinbar nichtreagierender Gefäße erklären. Diese 'Non-Responders' müssen aber nicht Gefäßen ohne basale Produktion des blockierten Autakoid-Systems entsprechen. Im Gegenteil, sie könnten tatsächlich unterschwellige zelluläre Reaktionen durch den

applizierten Blocker aufweisen. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, daß fast keine 'Non-Responders' zu sehen waren, wenn der stärkere Stimulus, hervorgerufen durch die Blockade der PG-Produktion mit INDO, appliziert wurde oder ein schwächerer Stimulus (L-NNA, TBA) zusätzlich zur Vorbehandlung mit INDO oder L-NNA angewendet wurde (Ergebnis 3.5.). Alle diese Reaktionsmuster konnten durch das oben beschriebene Modell erzeugt werden (Daten nicht gezeigt).

6.2. Liste der verwendeten Abkürzungen

ACh	Acetylcholin
ADO	Adenosin
ATP	Adenosintriphosphat
Ba ²⁺	Bariumionen
Ca ²⁺	Kalziumionen
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
ChTX	Charybdotoxin
D.Ä.	Durchmesseränderung
E _m	Membranpotential
EDHF	Endothelabhängiger hyperpolarisierender Faktor
EDRF	Endothelabhängiger relaxierender Faktor
EETs	Epoxyeicosatriensäuren
e-NOS	Endotheliale NO-Synthase
GTP	Guanosintriphosphat
INDO	Indometacin
IP	Prostacyclin-Rezeptor
K ⁺	Kaliumionen
K ⁺ _{Ca} -Kanal	Kalzium-aktivierter Kaliumkanal
K ⁺ _{IR} -Kanal	Einwärts gleichrichtender Kaliumkanal
KG	Körpergewicht
L-NNA	N ^G -Nitro-L-Arginin
log	Dekadischer Logarithmus
M.	Musculus
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
µm	Mikrometer
n	Anzahl der ausgewerteten Arteriolen
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-Pumpe
NO	Stickstoffmonoxid

PAP	Papaverin
PG	Vasodilatatorische Prostaglandine
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ , Prostacyclin
r _s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
r ²	Bestimmtheitsmaß
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler des Medians
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNP	Nitroprussid-Natrium
TEA	Tetraethylammonium-Ionen
TBA	Tetrabutylammonium-Ionen
Tonus	Glatte Gefäßmuskeltonus
VOC	spannungsabhängiger Kalziumkanal