

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Endothel</b>	<b>4</b>
1.1.1 Aufgaben und Bedeutung des Endothels	4
1.1.2 Der endotheliale kontraktile Apparat	5
1.1.3 NO / eNOS	5
<b>1.2 Ischämie und Reperfusion</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Prä- und Postkonditionierung</b>	<b>9</b>
1.3.1 Präkonditionierung	9
1.3.2 Signaltransduktionsweg der Präkonditionierung	10
1.3.3 Ischämische Postkonditionierung	10
1.3.4 Signaltransduktionsweg der ischämischen Postkonditionierung	11
<b>1.4 Pharmakologische RISK-Aktivatoren</b>	<b>12</b>
1.4.1 Cannabinoide	13
1.4.1.1 Endogenes Cannabinoidsystem	13
1.4.1.2 RISK-Aktivierung durch Cannabinoide	14
1.4.1.3 Einfluss von Cannabinoiden in der Ischämie und Reperfusion	14
<b>1.5 Zelltod</b>	<b>15</b>
1.5.1 Einfluss von Ischämie und Reperfusion auf Nekrose	15
1.5.2 Einfluss von Cannabinoiden auf reperfusionsinduzierte Nekroseentwicklung	15
<b>1.6 Zielsetzung und Fragestellung</b>	<b>16</b>
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Material</b>	<b>17</b>
2.1.1 Chemikalien und Substanzen	17
2.1.2 Puffer und Lösungen	19
2.1.2.1 Zellkulturmedien	19

2.1.2.2 Perfusionsmedien	21
2.1.3 Geräte und Laborbedarf	21
<b>2.2 Methoden</b>	<b>24</b>
2.2.1 Versuche zur Simulation von Ischämie und Reperfusion an koronarvaskulären Endothelzellmonolayern	24
2.2.1.1 Versuchstiere	24
2.2.1.2 Isolierung und Kultivierung von mikrovaskulären koronaren Endothelzellen adulter Ratten	25
2.2.2 Experimente	28
2.2.2.1 Anoxie- Reoxygenationsversuche	28
2.2.2.2 Ermittlung der intrazellulären Ionenkonzentration von $\text{Ca}^{2+}$ mittels Fluoreszenzmikroskopie	28
2.2.2.3 Größenbestimmung der Interzellulärspaltenbildung	32
2.2.2.4 Methode zur Erfassung von Nekrose in koronaren Endothelzellen	33
<b>3 Protokolle</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Experimentelles Protokoll</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Protokolle der Anoxie- und Reoxygenationsversuche</b>	<b>36</b>
3.2.1 Ischämische Postkonditionierung	36
3.2.2 Pharmakologische Postkonditionierung	38
<b>3.3 Messparameter</b>	<b>39</b>
<b>3.4 Statistik</b>	<b>39</b>
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>40</b>
<b>4.1 Veränderung der interzellulären Lückenbildung und der zytosolischen Kalziumkonzentration von koronaren Endothelzellmonolayern während simulierter Ischämie und Reperfusion</b>	<b>40</b>

<b>4.2 Postkonditionierung an isolierten Endothelzellmonolayern während simulierter Ischämie und Reperfusion</b>	<b>42</b>
4.2.1 Wirkung ischämischer Postkonditionierung auf die interzelluläre Lückenbildung und die zytosolische Kalziumkonzentration	42
4.2.1.1 Einfluss verschiedener ischämischer Postkonditionierungsprotokolle auf die interzelluläre Lückenbildung und die zytosolische Kalziumkonzentration	45
4.2.1.2 Protektionsauslösung der ischämischen Postkonditionierung	47
4.2.1.3 Wirkmechanismus der ischämischen Postkonditionierung	48
4.2.2 Pharmakologische Postkonditionierung an koronaren Endothelzellmonolayern während simulierter Ischämie und Reperfusion	49
4.2.2.1 Wirkung von Cannabinoiden auf die interzelluläre Lückenbildung und die zytosolische Kalziumkonzentration	50
4.2.2.2 Rezeptorvermittelte Protektion gegen reperfusionsinduzierte Lückenbildung durch Cannabinoide	53
4.2.2.3 Wirkmechanismus der CBR-vermittelten Protektion gegen reperfusionsinduzierte Lückenbildung	55
<b>4.3 Einfluss von Cannabinoidrezeptoraktivierung auf die ischämie- und reperfusioninduzierte Endothelzellnekrose</b>	<b>57</b>
<b>5 Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1 Zellkulturmodell	59
5.2 Ischämische Postkonditionierung an koronaren Endothelmonolayern	60
5.3 Pharmakologische Postkonditionierung an koronaren Endothelmonolayern	64
5.4 Klinischer Ausblick	67
5.4.1 Ischämische Postkonditionierung	67
5.4.2 Therapeutischer Einsatz von Cannabis	68

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Kongressbeiträge</b>	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>Erklärung</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b>	<b>102</b>