

## **4. Ergebnisse**

Im Folgenden sollen die Versuchsergebnisse aufgeführt werden. Zuerst werden die elektrischen Eigenschaften eines Meerschweinchenkardiomyozytenpaares dargestellt. Danach wird eine Übersicht über die Gap-Junction-Strommessungen der einzelnen Meßreihen gegeben, die im Anschluß daran noch einmal zusammengefaßt dargestellt werden.

### 4.1 Darstellung der elektrischen Eigenschaften eines Meerschweinchenkardiomyozytenpaares mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik

Im Methodenteil konnte mittels eines Zellmodells die Genauigkeit der Messungen durch die verwendeten diskontinuierlichen Voltage-Clamp-Verstärker (dSEVC-Verstärker) gezeigt werden. Um exakte Meßergebnisse auch an Kardiomyozyten zu erhalten, mußten alle Zellpaare, die zur Gap-Junction-Strommessung herangezogen wurden, folgenden Einschlußkriterien genügen:

1. Sealwiderstand ( $R_{\text{seal}}$ )  $>1\text{G}\Omega$
2. Serienwiderstand ( $R_s$ )  $5\text{-}50\text{M}\Omega$
3. Membranwiderstand ( $R_m$ )  $100\text{-}1000\text{M}\Omega$
4. Membrankapazität ( $C_m$ )  $50\text{-}220\text{pF}$

Innerhalb dieser Einschlußkriterien konnte, durch die Arbeit von Müller et al. [1999], die hohe Präzision der Gap-Junction-Strommessung mittels diskontinuierliche Voltage-Clamp-Verstärker (dSEVC-Verstärker) nachgewiesen werden (Fehler der Gap-Junction-Strommessung  $\leq 5,1\%$ ). Alle Zellpaare wurden vor jeder Gap-Junction-Strommessung dahingehend geprüft, ob die Einschlußkriterien erfüllt waren. Lag ein Zellpaar außerhalb des Normbereichs, wurde die Messung abgebrochen und der Versuch nicht gewertet.

#### **4.1.1 Sealwiderstand**

Nach Erreichen der Cell-Attached-Konfiguration (Kap. 3.2.6) wurde der Puls  $-80/-40\text{mV}$  aktiviert (Abb. 12a), und die resultierende Stromantwort registriert (Abb. 12b), um den Sealwiderstand nach dem Ohmschen Gesetz zu berechnen. Die Differenz der mittleren Stromwerte aller Versuche vor und während des Spannungssprungs ergab einen Wert von  $14,71 \pm 1,78\text{pA}$ . Somit betrug der mittlere Sealwiderstand aller Versuche  $3,29 \pm 0,27\text{G}\Omega$ .

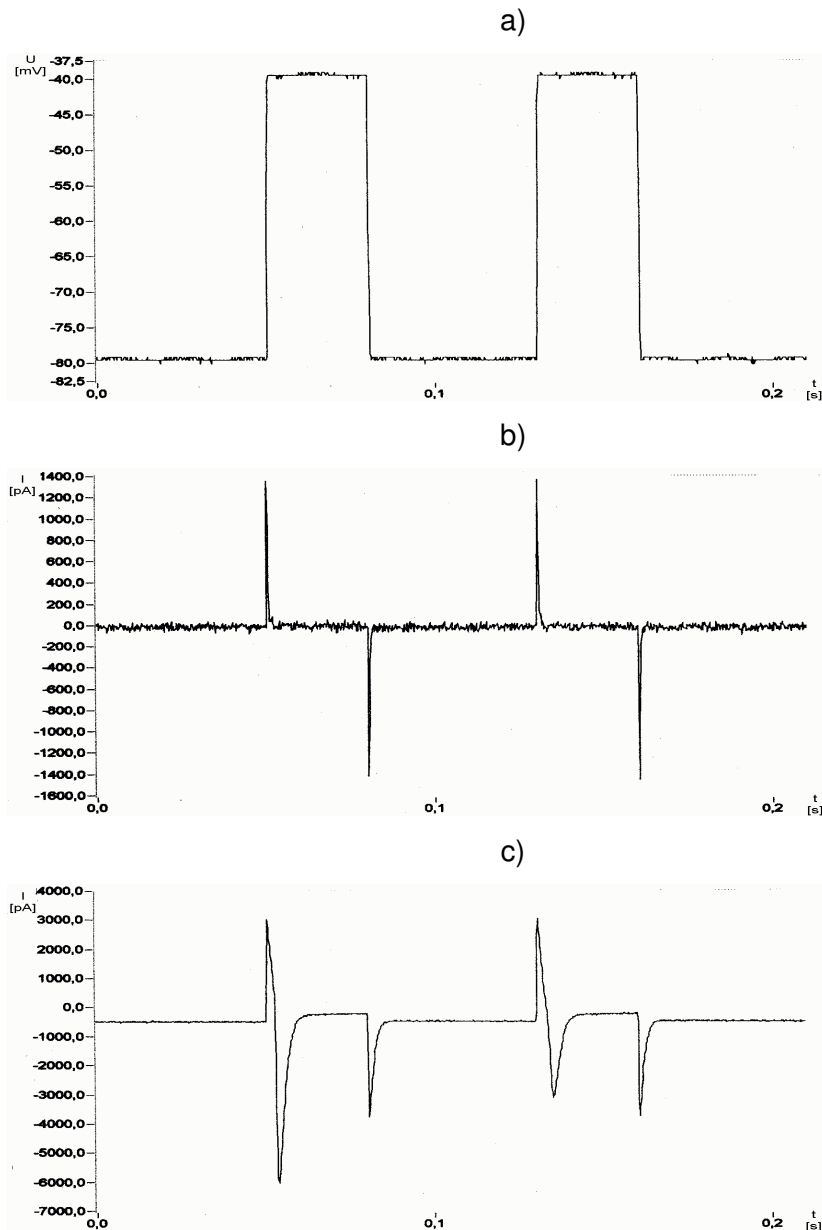


Abb. 12: Originaldarstellung eines Spannungspulses von  $-80\text{mV}$  auf  $-40\text{mV}$  (a), sowie die resultierende Stromantwort in der Cell-Attached-Konfiguration, kurz vor dem „break in“ (b) an Meerschweinchenkardiomyozyten. Die kapazitiven Spitzenströme stellen die Umladung der Membran innerhalb des Mündungsbereiches der Pipette dar. Die Differenz der Strommittelwerte, vor und nach Umladung der Membran, betrug  $17,4\text{pA}$ . Bei einem Spannungssprung von  $40\text{mV}$  errechnet sich nach dem Ohmschen Gesetz ein Sealwiderstand von  $2,3\text{ G}\Omega$ . Die untere Stromkurve (c) wurde kurz nach dem „break in“ in der Whole-Cell-Konfiguration aufgezeichnet. Die stark negative Amplitude zeigt den Natrium-Einstrom ( $-5541\text{pA}$ ) nach Öffnung der Na-Kanäle bei ca.  $-60\text{mV}$ . Man beachte die unterschiedliche Skalierung der beiden Stromkurven (b) und (c).

### **4.1.2 Natrium-Strom**

Der Natrium-Strom wird nur in der Whole-Cell-Konfiguration (Kap. 3.2.6) sichtbar, nachdem die Membran innerhalb des Patches durchbrochen wurde. Dadurch erhält man eine Spannungskontrolle über die gesamte Zellmembran. Natrium-Kanäle haben die Eigenschaft, spannungsabhängig bei ca.  $-60\text{mV}$ , zu öffnen. Das Öffnen der Natrium-Kanäle ist ein Beweis, daß der Patch-Clamp-Verstärker die Kontrolle über das Membranpotential hat, und die Zellmembran durchbrochen wurde. Für alle Versuche konnte ein mittlerer Natrium-Einstrom von  $3791 \pm 422\text{pA}$  bestimmt werden. Abb. 12c zeigt eine Darstellung des Natrium-Einstromes kurz nachdem die Zellmembran durchbrochen wurde.

### **4.1.3 Serienwiderstand**

Im Methodenteil wurde dargestellt, daß der Serienwiderstand erheblichen Einfluß auf die Genauigkeit der Meßergebnisse nehmen kann, wenn konventionelle Gap-Junction-Verstärker zur Anwendung kamen. Diskontinuierliche Patch-Clamp-Verstärker (dSEVC-Verstärker) dagegen sind unabhängig vom Serienwiderstand, was Müller et al. [1999], in ihrer Arbeit für einen Bereich zwischen  $5\text{-}50\text{M}\Omega$ , nachweisen konnten.

Um den Serienwiderstand zu messen, wurde in der Whole-Cell-Konfiguration ein Spannungspuls von  $-40$  auf  $-50\text{mV}$  an die Zellmembran angelegt (Abb. 15a). Im Gegensatz zum Spannungspuls  $-80/-40\text{mV}$  sind in diesem Fall die  $\text{Na}^+$ -Kanäle inaktiviert, so daß die passiven elektrischen Eigenschaften der Membran sichtbar wurden. Die Spannungsdifferenz von  $10\text{mV}$  führte zunächst zu einem Umladeprozess der Zellmembran, die als kapazitive Stromspitzen in der Abb. 15b zu sehen sind. Der kapazitive Widerstand ist während des Umladeprozesses sehr gering, so daß ein großer kapazitiver Spitzenstrom ( $I_{\text{max}}$ ) fließt, der ein Maß für den Serienwiderstand darstellt. Somit kann der Serienwiderstand nach der Formel  $R_s = U_0 / I_{\text{max}}$  berechnet werden [Numberger und Draguhn 1996].

Die gemittelten Serienwiderstände aller Messungen zeigten eine kontinuierlich lineare, zeitabhängige Zunahme des Widerstandswertes von  $0,124 \pm 0,021\text{M}\Omega/\text{min}$  für Zelle 1, und  $0,052 \pm 0,021\text{M}\Omega/\text{min}$  für Zelle 2 (Tab. 4, Abb. 13).

	0min	10min	20min	30min	40min	50min
$R_{s1}$ in $\text{M}\Omega$	$11,5 \pm 0,8$	$12,7 \pm 1,1$	$13,1 \pm 0,9$	$14,7 \pm 1,1$	$15,5 \pm 1,2$	$17,7 \pm 1,2$
$R_{s2}$ in $\text{M}\Omega$	$12,8 \pm 1,0$	$12,8 \pm 1,0$	$14,7 \pm 1,1$	$14,8 \pm 1,1$	$15,3 \pm 1,1$	$15,4 \pm 1,1$

Tab. 4: Mittelwerte und Standardfehler der Serienwiderstände für Zelle 1 ( $R_{s1}$ ) und Zelle 2 ( $R_{s2}$ ) in Abhängigkeit der Zeit.

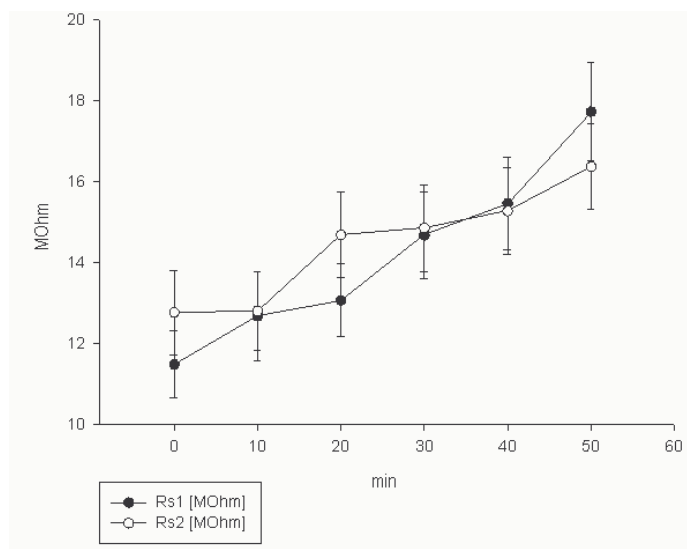


Abb. 13: Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der Serienwiderstände für Zelle 1 ( $R_{s1}$ ) und Zelle 2 ( $R_{s2}$ ) in Abhängigkeit der Zeit.

#### 4.1.4 Membranwiderstand

Der Membranwiderstand stellt den Ohmschen Widerstand der Zellmembran dar. Der Membranwiderstand wurde aus der selben Abbildung, aus der schon der Serienwiderstand bestimmt wurde, ermittelt (Abb. 15b). In diesem Fall wurde die Stromdifferenz vor und nach der kapazitiven Stromspitze gebildet. Nachdem der Umladeprozess der Zellmembran abgeschlossen ist, wird der kapazitive Widerstand sehr groß, und der Strom fließt nun durch den Membranwiderstand in das Bad. Zu diesem Zeitpunkt konnte der Membranwiderstand nach der Formel  $R_m = U_0 / I_{\text{offset}}$  berechnet werden. Der Membranwiderstand war am Anfang der Messungen ( $t = 0 \text{ min}$ ) etwas geringer ausgefallen. Ab der 10. bis 50. Minute konnte ein näherungsweise konstanter Verlauf des Membranwiderstandes registriert werden (Tab. 5, Abb. 14).

	0min	10min	20min	30min	40min	50min
$R_{m1}$ in $M\Omega$	$457 \pm 65$	$587 \pm 92$	$528 \pm 69$	$573 \pm 87$	$535 \pm 56$	$561 \pm 63$
$R_{m2}$ in $M\Omega$	$504 \pm 78$	$560 \pm 85$	$573 \pm 86$	$569 \pm 92$	$553 \pm 91$	$554 \pm 85$

Tab. 5: Mittelwerte und Standardfehler der Membranwiderstände für Zelle 1 ( $R_{m1}$ ) und Zelle 2 ( $R_{m2}$ ) in Abhängigkeit der Zeit

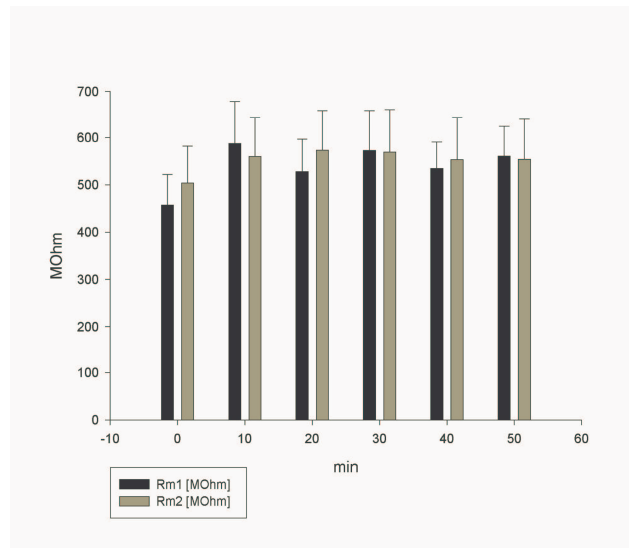


Abb. 14: Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der Membranwiderstände für Zelle 1 ( $R_{m1}$ ) und Zelle 2 ( $R_{m2}$ ).

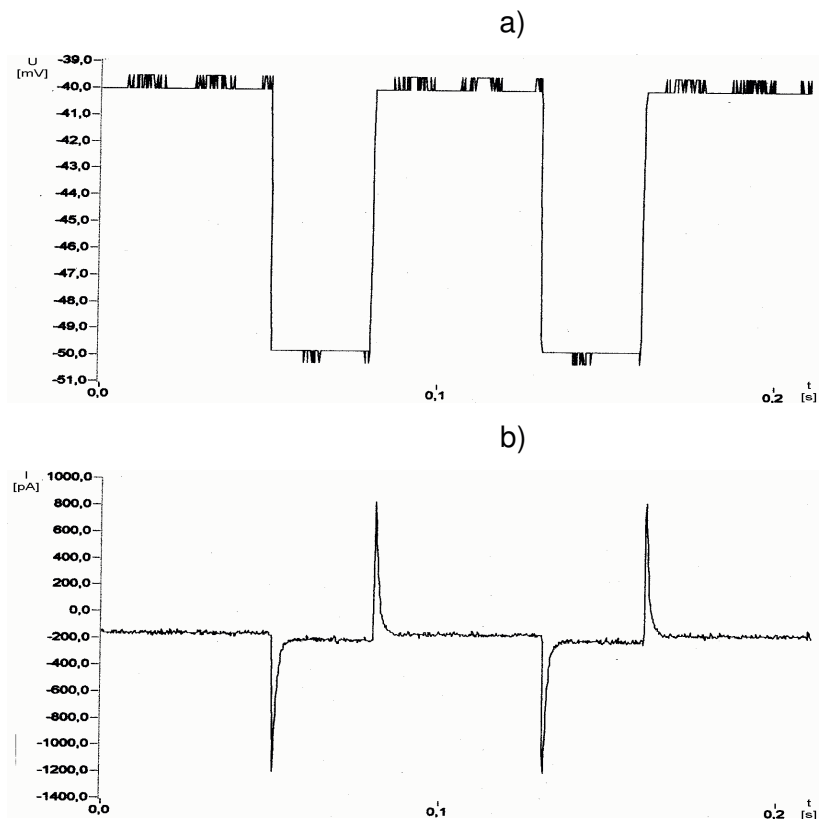


Abb. 15: Originalregistrierung an Meerschweinchenkardiomyozyten von dem angelegten Spannungspuls  $-40/-50\text{mV}$  (a) und der resultierenden Stromantwort (b) zur Berechnung des Serienwiderstandes und des Membranwiderstandes. Die Stromspitzen stellen den kapazitiven Ladestrom ( $I_{\text{max}} = 1013\text{pA}$ ) dar. Er ist ein Maß für den Serienwiderstand, der nach der Formel  $R_s = U/I_{\text{max}}$  auf  $9,9\text{M}\Omega$  berechnet wurde. Der Offsetstrom ( $I_{\text{offset}} = 46\text{pA}$ ) stellt die Stromdifferenz in der Whole-Cell-Konfiguration zwischen den Strömen vor und während des Spannungspulses dar, und ist ein Maß für den Membranwiderstand ( $R_m$ ), der nach der Formel  $R_m = U/I_{\text{offset}}$   $217\text{M}\Omega$  betrug.

### 4.1.5 Membrankapazität

Die Membrankapazität ist ein Maß für die Größe der Zellmembran. Sie sollte im Bereich zwischen 50-220pF liegen, weil Zellen mit einem zu großen Zellvolumen eine schlechte Spannungskontrolle aufweisen können.

Auch die Berechnung der Membrankapazität erfolgte aus einem gespreizten Ausschnitt der Stromkurve der Abb. 15b. Zunächst mußte graphisch die Zeitkonstante ( $\tau$ ) ermittelt werden. Sie stellt die Zeit dar, in dem der maximale kapazitive Strom ( $I_{\max}$ ) auf  $1/e$  abgefallen ist. Die Membrankapazität konnte dann nach der Formel  $C_m = I_{\max} \cdot \tau / U_0$  berechnet werden. Für alle Versuche konnte eine mittlere Membrankapazität von  $150 \pm 22\text{pF}$  ermittelt werden.

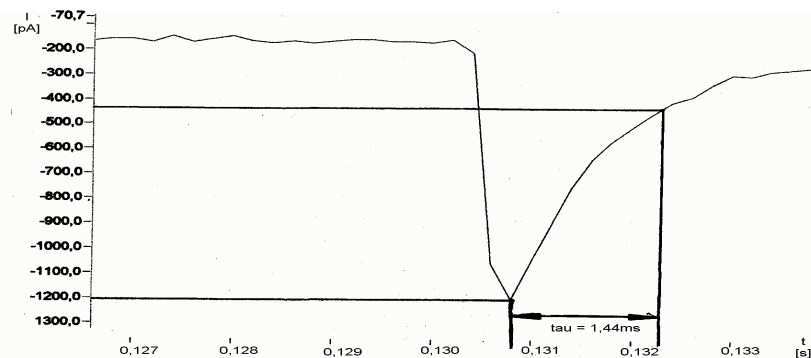


Abb. 16: Gespreizter Ausschnitt des kapazitiven Ladestromes der Abb. 15b zur Berechnung der Membrankapazität mit Hilfe der Formel  $C_m = I_{\max} \cdot \tau / U$ , für  $I_{\max} = 1203\text{pA}$ , und  $U = 10\text{mV}$ . Die Zeitkonstante ( $\tau$ ) wurde graphisch ermittelt und betrug  $1,44\text{ms}$ , woraus sich eine Membrankapazität von  $173\text{pF}$  ergab.

## 4.2 Gap-Junction-Kanal-Strommessung an Meerschweinchenkardiomyozytenpaaren mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik

Vorangegangene Arbeiten zur Untersuchung der Gap-Junction-Kanal-Leitfähigkeit unter Wirkung des AAP10 hatten gezeigt, daß AAP10 die Leitfähigkeit der Gap-Junctions erhöhte [Müller et al. 1997a,b, Schaefer et al. 1999]. Außerdem konnte, durch zusätzliche Gabe des Proteinkinase-C-Inhibitors BIM I ( $0,2\mu\text{M}$ ) in die Pipettenlösung, eine verminderte Leitfähigkeit der Gap-Junctions nachgewiesen werden [Schaefer 2000, Schaefer et al. 1999]. Daraus schlußfolgerten Dhein et al. [1999b], daß die Wirkung des AAP10 vermutlich über die Proteinkinase C vermittelt wurde. Diese Arbeit sollte die Frage klären, welche Subtypen der Proteinkinase C bei der Vermittlung der Wirkung des AAP10 eine Rolle spielen können.

Deshalb galt das Hauptaugenmerk der Messung des Gap-Junction-Stromes an elektrisch gekoppelten Meerschweinchenkardiomyozytenpaaren.

Dazu wurde nach Erreichen der Whole-Cell-Konfiguration eine transjunctionale Spannungstreppe von  $-90\text{mV}$  bis  $+90\text{mV}$  in  $10\text{mV}$ -Schritten zwischen das Zellpaar angelegt, und der daraus resultierende, transjunctionale Stromfluß gemessen.

#### 4.2.1 Kontrollserie

Die mittlere initiale Leitfähigkeit ( $t=0$  Min.) der Kontrollserie betrug  $56,5 \pm 14,1\text{nS}$ . Während der Kontrollphase (20.-30. Min.) zeigte die Kontrollserie den typischen „run down“ der Gap-Junction-Leitfähigkeit ( $-406 \pm 219\text{pS/min}$ ), der durch Zugabe des AAP10 ( $50\text{nM}$ ) (30.-40. Min.) antagonisiert werden konnte, und zu einer signifikanten Zunahme der Leitfähigkeit auf  $+282 \pm 193\text{pS/min}$  führte. Nach Auswaschen des AAP10 (40.-50. Min.) kehrten sich die Verhältnisse wieder um, und ein signifikanter Rückgang der Leitfähigkeit konnte beobachtet werden ( $-1177 \pm 481\text{pS/min}$ ).

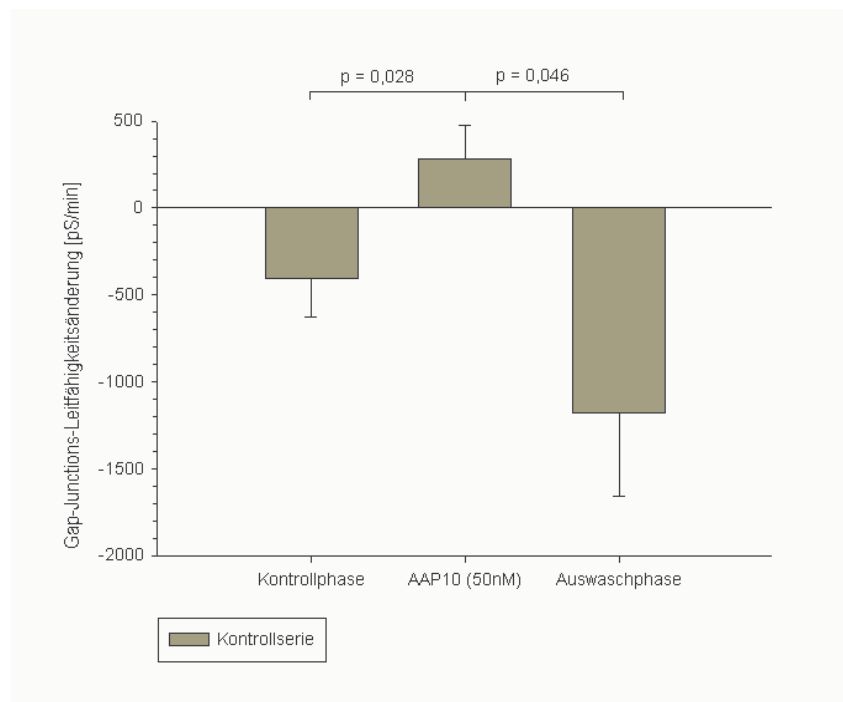


Abb. 17: Darstellung der Gap-Junction-Leitfähigkeitsänderung in pS/min der Kontrollserie ( $n=6$  Versuche) während der einzelnen Meßphasen. In der Kontrollphase war eine Abnahme der Gap-Junction-Leitfähigkeit zu beobachten, die nach Einwaschen des AAP10 antagonisiert werden konnte, und zu einer signifikanten Zunahme der Gap-Junction-Leitfähigkeit führte. Nach Auswaschen des AAP10 wurde eine, im Vergleich zur AAP10-Phase, signifikante Abnahme der Gap-Junction-Leitfähigkeit registriert.

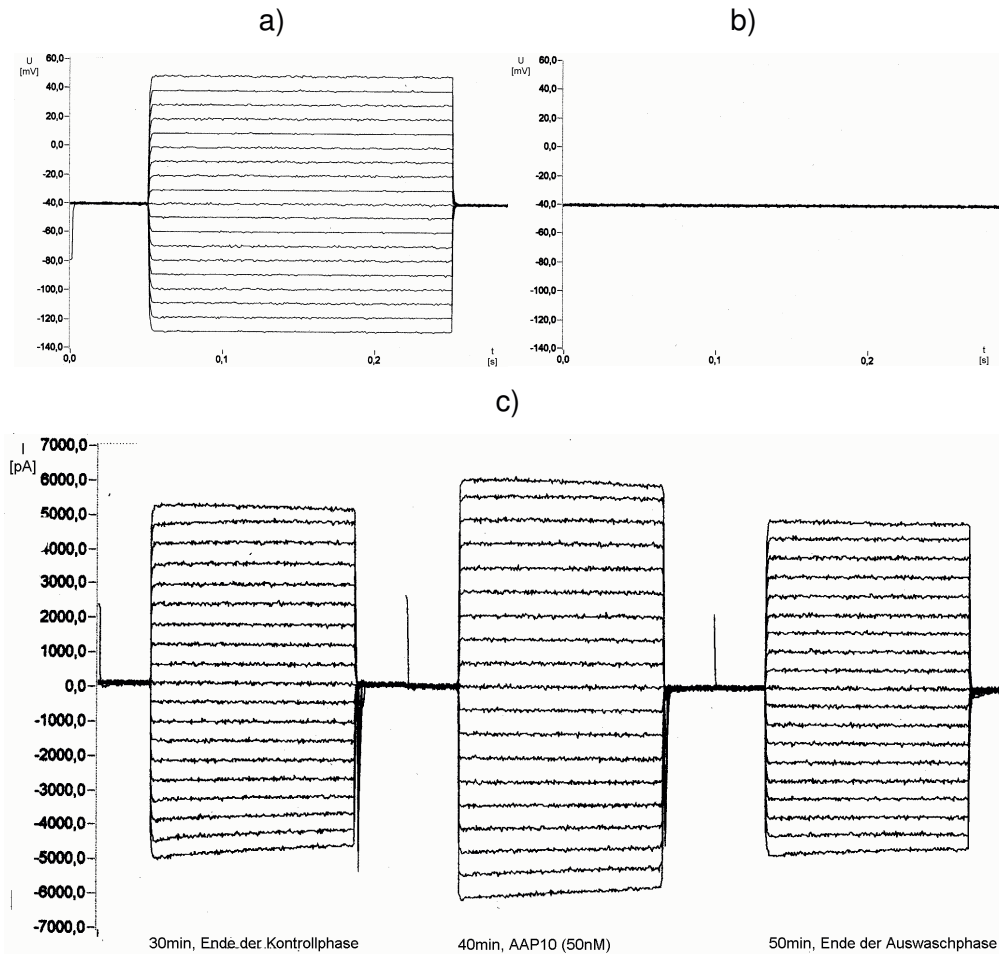


Abb. 18: Originalregistrierung von Gap-Junction-Strömen (c) der Kontrollserie an Meerschweinchenkardiomyozyten. Die Stromaufzeichnung erfolgte in Zelle 1 (c) nach transjunctionalen Spannungssprüngen von  $-90$  bis  $+90$  mV in Zelle 2 (a), ausgehend von einem Haltepotential von  $-40$  mV in Zelle 1 (b) und 2 (a). Zu sehen ist die Zunahme des transjunctionalen Stromes unter AAP10-Gabe.

$$R_{\text{pip1}}=5\text{M}\Omega; R_{\text{pip2}}=6\text{M}\Omega; R_{\text{S1}}=9,9\text{M}\Omega; R_{\text{S2}}=9,3\text{M}\Omega; R_{\text{m1}}=217\text{M}\Omega; R_{\text{m2}}=400\text{M}\Omega; \\ C_{\text{m1}}=173\text{pF}; C_{\text{m2}}=97\text{pF}$$

#### 4.2.2 HBDDE-Serie

Um isoformspezifisch die  $\text{PKC}\alpha$  und die  $\text{PKC}\gamma$  zu hemmen, wurde HBDDE ( $50\mu\text{M}$ ) der Pipettenlösung zugesetzt. Die mittlere initiale Leitfähigkeit ( $t=0$  Min.) der HBDDE-Serie betrug  $53,2\pm 6,4\text{nS}$ . Die Kontrollphase (20.-30. Min.) der HBDDE-Serie zeigte einen „run down“ der Gap-Junction-Leitfähigkeit von  $-700\pm 171\text{pS/min}$ . Durch Einwaschen des AAP10 ( $50\text{nM}$ ) (30.-40. Min) konnte ein leichter, nicht signifikanter Rückgang des „run down“ verzeichnet werden, der weiterhin im negativen Bereich lag ( $-258\pm 205\text{pS/min}$ ). Der in der



Kontrollserie gesehene Effekt des AAP10, nämlich eine Umkehr des „run down“ und eine Zunahme der Leitfähigkeit, war somit weitgehend gehemmt.

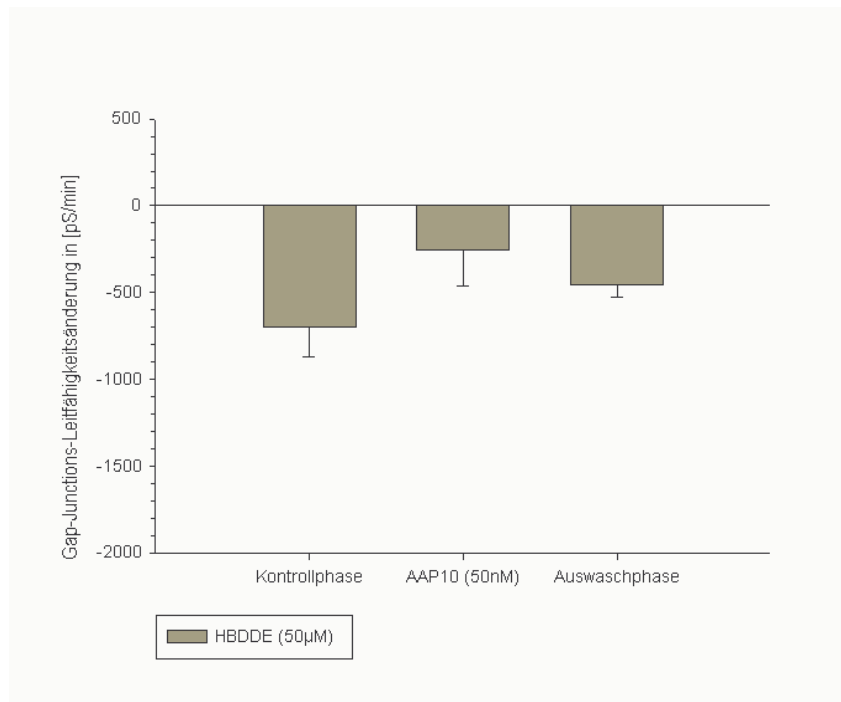


Abb. 19: Darstellung der Gap-Junction-Leitfähigkeitsänderung in pS/min der HBDDE-Serie (n=6 Versuche) während der einzelnen Meßphasen. Im Vergleich zur Kontrollserie wurde der AAP10-Effekt weitgehend gehemmt.

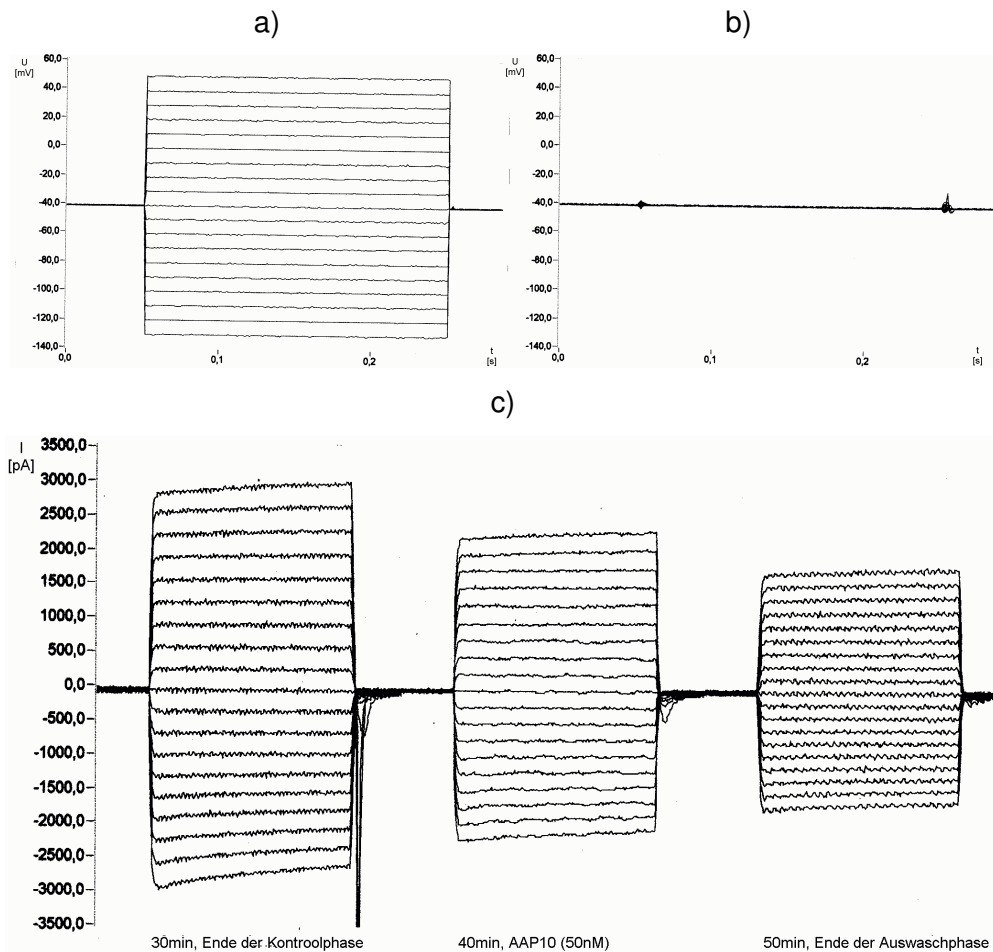


Abb. 20: Originalregistrierung von Gap-Junction-Strömen (c) der HBDDE-Serie (50 $\mu$ M) an Meerschweinchenkardiomyozyten. Die Stromaufzeichnung erfolgte in Zelle 1 (c) nach transjunctionalen Spannungssprüngen von  $-90$  bis  $+90$ mV in Zelle 2 (a) ausgehend von einem Haltepotential von  $-40$ mV in Zelle 1 (b) und 2 (a). Bei dieser Messung konnte AAP10 die Gap-Junction-Leitfähigkeit nicht erhöhen, so daß ein kontinuierlicher „run down“ zu sehen war.

$$R_{pip1}=6M\Omega; R_{pip2}=5M\Omega; R_{s1}=21M\Omega; R_{s2}=23M\Omega; R_{m1}=990M\Omega; R_{m2}=644M\Omega; \\ C_{m1}=160pF; C_{m2}=187pF$$

### 4.2.3 CGP54345-Serie

In dieser Versuchsserie wurde CGP54345 (10 $\mu$ M) eingesetzt, um isoformspezifisch die PKC $\alpha$  zu hemmen. Die mittlere initiale Leitfähigkeit (t=0 Min.) der CGP54345-Serie betrug  $54,7\pm 10,2$ nS. Der „run down“ der Gap-Junction-Leitfähigkeit der Kontrollphase (20.-30. Min.) lag zwischen dem der Kontrollserie und der HBDDE-Serie bei  $-587\pm 211$ pS/min. Durch Einwaschen des AAP10 (50nM) (30.-40. Min.) konnte auch in dieser Versuchsserie keine signifikante Leitfähigkeitssteigerung registriert werden. Lediglich ein leichter Rückgang des

„run down“ wurde gemessen ( $-351 \pm 204 \text{ pS/min}$ ). Es zeigte sich also im Vergleich zu der Kontrollserie eine signifikante Aufhebung des AAP10-Effektes durch CGP54345.

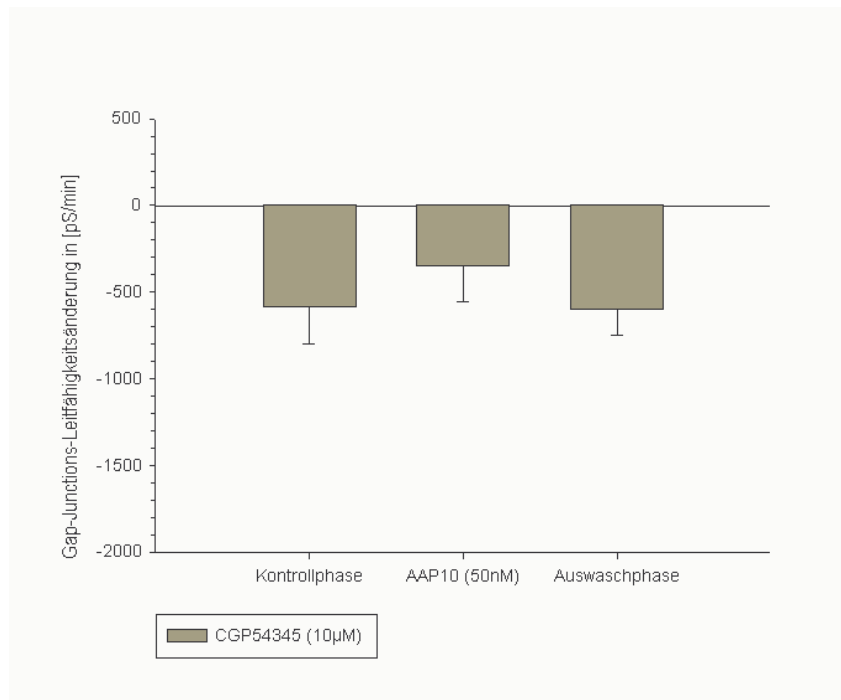


Abb. 21: Darstellung der Gap-Junction-Leitfähigkeitsänderung in pS/min der CGP54345-Serie (n=6 Versuche) während der einzelnen Meßphasen. Der AAP10-Effekt konnte im Vergleich zur Kontrollserie signifikant aufgehoben werden.

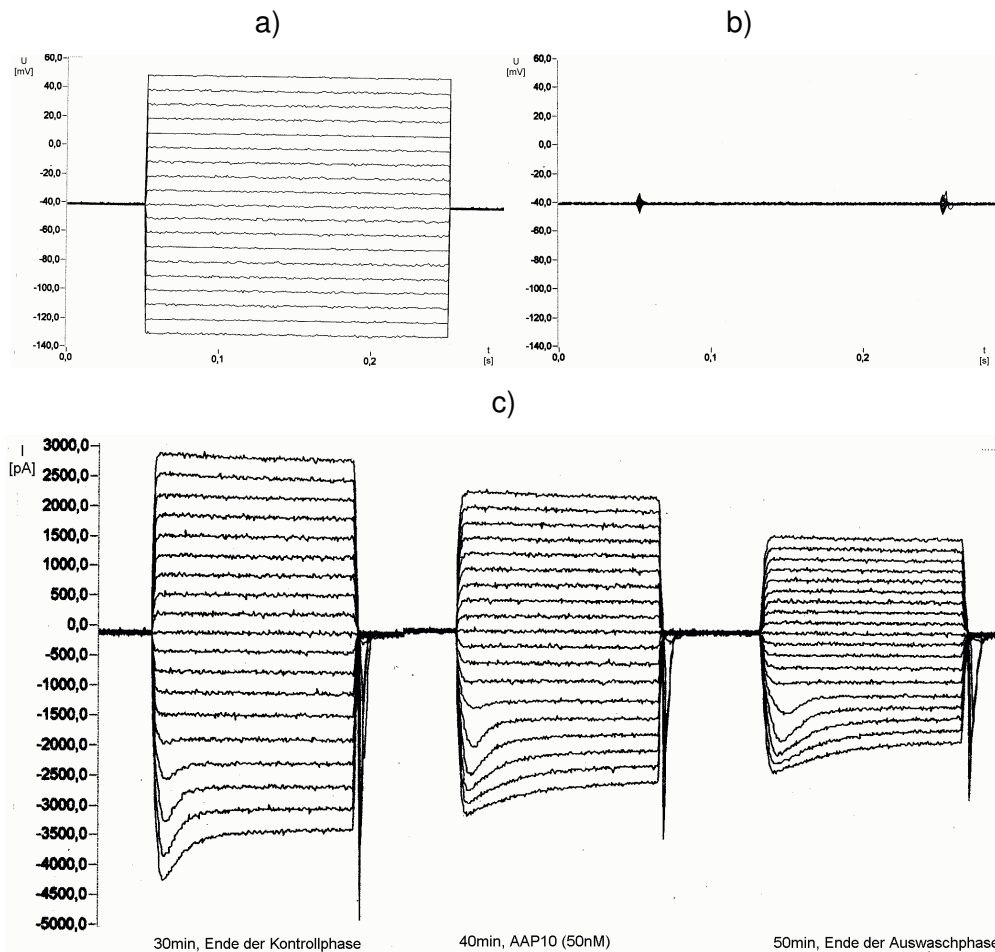


Abb. 22:

Originalregistrierung von Gap-Junction-Strömen (c) der CGP54345-Serie ( $10\mu\text{M}$ ) an Meerschweinchenkardiomyozyten. Die Stromaufzeichnung erfolgte in Zelle 1 (c) nach transjunctionalen Spannungssprüngen von  $-90$  bis  $+90\text{mV}$  in Zelle 2 (a) ausgehend von einem Haltepotential von  $-40\text{mV}$  in Zelle 1 (b) und 2 (a). Auch in diesem Beispiel war ein kontinuierlicher „run down“ der Gap-Junction-Leitfähigkeit zu sehen.

$$R_{\text{pip}1}=4\text{M}\Omega; R_{\text{pip}2}=4\text{M}\Omega; R_{\text{s}1}=17\text{M}\Omega; R_{\text{s}2}=16\text{M}\Omega; R_{\text{m}1}=668\text{M}\Omega; R_{\text{m}2}=682\text{M}\Omega; \\ C_{\text{m}1}=72\text{pF}; C_{\text{m}2}=210\text{pF}$$

#### 4.2.4 Monensin-Serie

Monensin ist eine Substanz die im Vergleich zu HBDDE und CGP54345 nicht an der Proteinkinase C wirkt. Der Wirkmechanismus des Monensin beruht auf einer Blockierung der Transportvesikel auf ihrem Weg vom Golgi-Apparat zur Zellmembran. Dadurch wird ein Einbau von Proteinen (z.B. Connexinen), die zuvor im Golgi-Apparat synthetisiert wurden, verhindert (siehe Abb.2). Dazu wurde der Pipettenlösung Monensin in der Konzentration  $2\mu\text{M}$  zugesetzt. Die Initialleitfähigkeit ( $t=0$  Min.) fiel im Vergleich zu den anderen Serien geringer aus und betrug  $37,1\pm 8,0\text{nS}$ . Der „run down“ der Kontrollphase (30.-40. Min.) verlief

in der AAP10-Phase (30.-40. Min.) auf etwa gleich hohem Niveau (Kontrollphase -  $487 \pm 52$  pS/min, AAP10 (50nM)  $-455 \pm 105$  pS/min). Nach Auswaschen des AAP10 konnte ein Rückgang des „run down“ beobachtet werden ( $-93 \pm 171$  pS/min). Es wurde also der in der Kontrollserie gesehene Effekt des AAP10 auch durch Monensin aufgehoben.

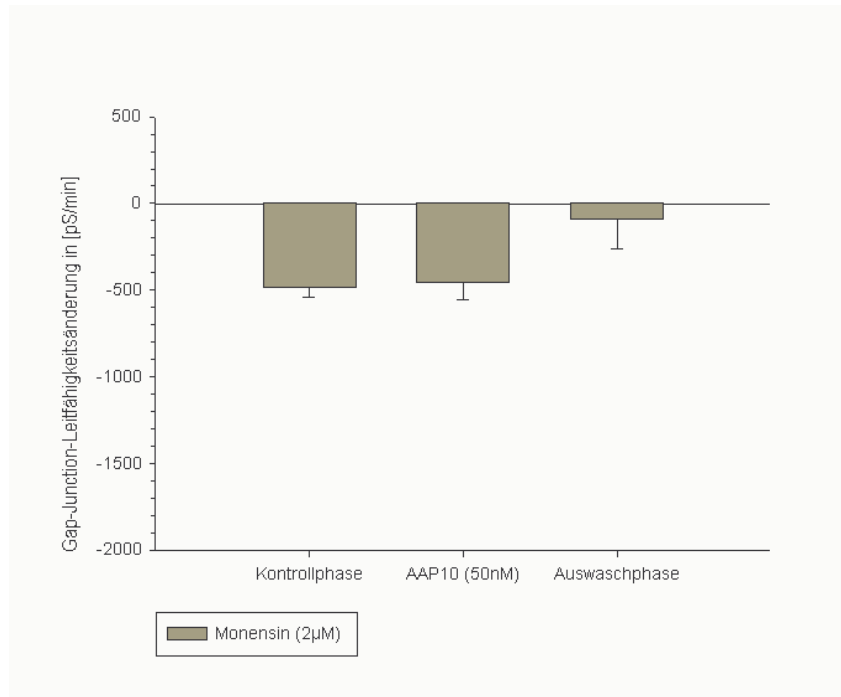


Abb. 23: Darstellung der Gap-Junction-Leitfähigkeitsänderung in pS/min der Monensin-Serie (n=3 Versuche) während der einzelnen Meßphasen. Während der Kontrollphase und der AAP10-Phase war der „run down“ der Gap-Junction-Leitfähigkeit auf etwa gleich hohem Niveau, und senkte sich während der nachfolgenden Auswaschphase.

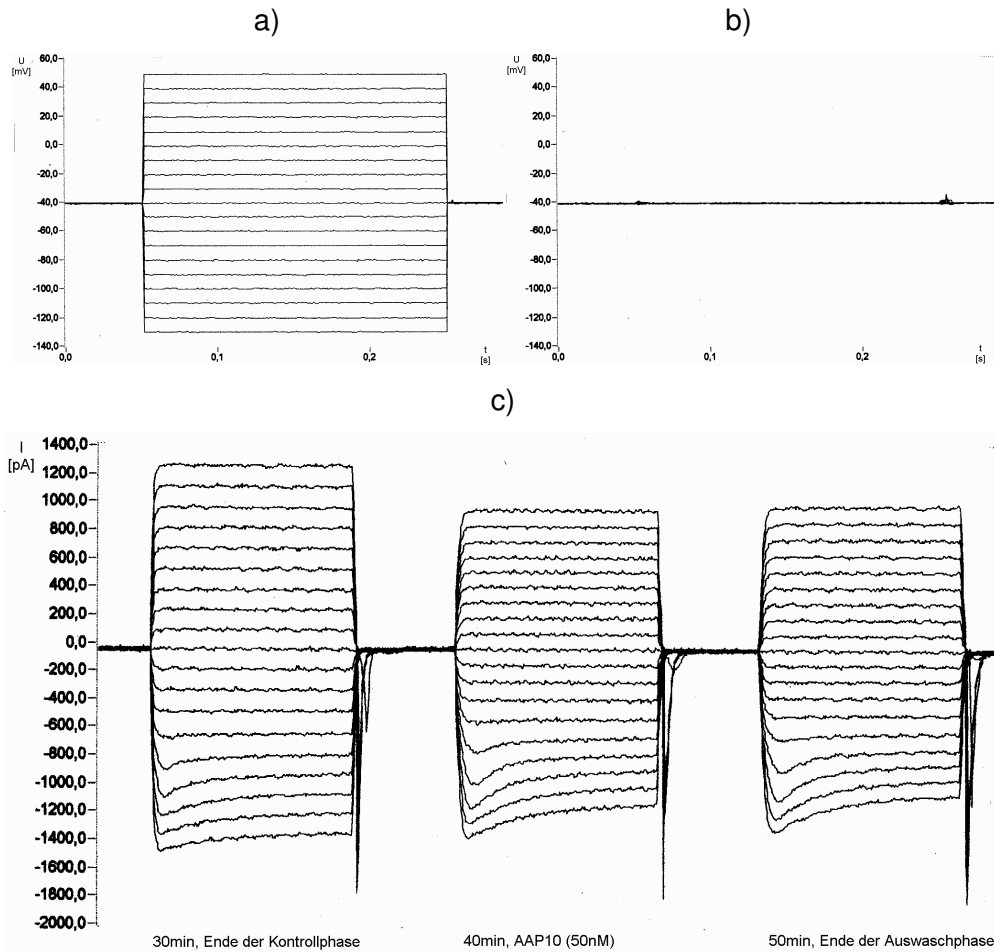


Abb. 24: Originalregistrierung von Gap-Junction-Strömen (c) der Monensin-Serie ( $2\mu\text{M}$ ) an Meerschweinchenkardiomyozyten. Die Stromaufzeichnung erfolgte in Zelle 1 (c) nach transjunctionalen Spannungssprüngen von  $-90$  bis  $+90\text{mV}$  in Zelle 2 (a) ausgehend von einem Haltepotential von  $-40\text{mV}$  in Zelle 1 (b) und 2 (a). In diesem Versuch sank der Gap-Junction-Strom während der AAP10-Phase und änderte sich nicht wesentlich am Ende der Auswaschphase.

$$R_{\text{pip1}}=5\text{M}\Omega; R_{\text{pip2}}=5\text{M}\Omega; R_{\text{s1}}=21\text{M}\Omega; R_{\text{s2}}=23\text{M}\Omega; R_{\text{m1}}=567\text{M}\Omega; R_{\text{m2}}=803\text{M}\Omega; \\ C_{\text{m1}}=126\text{pF}; C_{\text{m2}}=154\text{pF}$$

### 4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Tabelle 6 enthält eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Gap-Junction-Leitfähigkeitsänderung aus den verschiedenen Versuchsserien mit den dazugehörigen Meßphasen. Analog dazu veranschaulicht die Abbildung 25 vergleichend die Versuchsergebnisse. Signifikante Unterschiede innerhalb einer Meßreihe wurden durch einen Stern (\*), und signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollserie innerhalb der AAP10-Phase, durch eine Raute (#) gekennzeichnet.

Nur in der Kontrollserie konnte während der AAP10-Phase ein signifikanter Anstieg der Leitfähigkeit von  $+282 \pm 193$  pS/min verzeichnet werden. Im Gegensatz dazu wurde unter HBDDE ( $-258 \pm 205$  pS/min), unter CGP54345 ( $-351 \pm 204$  pS/min) und unter Monensin ( $-455 \pm 105$  pS/min) eine Abnahme der Leitfähigkeiten beobachtet.

	Kontrollphase	AAP10 (50nM)		Auswaschphase
Kontrollserie	$-406 \pm 219$	$+282 \pm 193$	*	$-1177 \pm 481$
HBDDE (50 $\mu$ M)	$-700 \pm 171$	$-258 \pm 205$	#	$-452 \pm 76$
CGP54345 (10 $\mu$ M)	$-587 \pm 211$	$-351 \pm 204$	#	$-602 \pm 146$
Monensin (2 $\mu$ M)	$-487 \pm 52$	$-455 \pm 105$	#	$-94 \pm 171$

Tab. 6: Änderungen der Gap-Junction-Kanal-Leitfähigkeit während der Kontrollphase, AAP10-Phase, und der Auswaschphase in pS/min. Signifikante Änderungen ( $p \leq 0,05$ ) der Meßwerte innerhalb der einzelnen Versuchsserien wurden durch einen Stern (\*), und signifikante Unterschiede der HBDDE-, CGP54345-, Monensin-Serie gegenüber der Kontrollserie innerhalb der AAP10-Phase, durch eine Raute (#) gekennzeichnet.

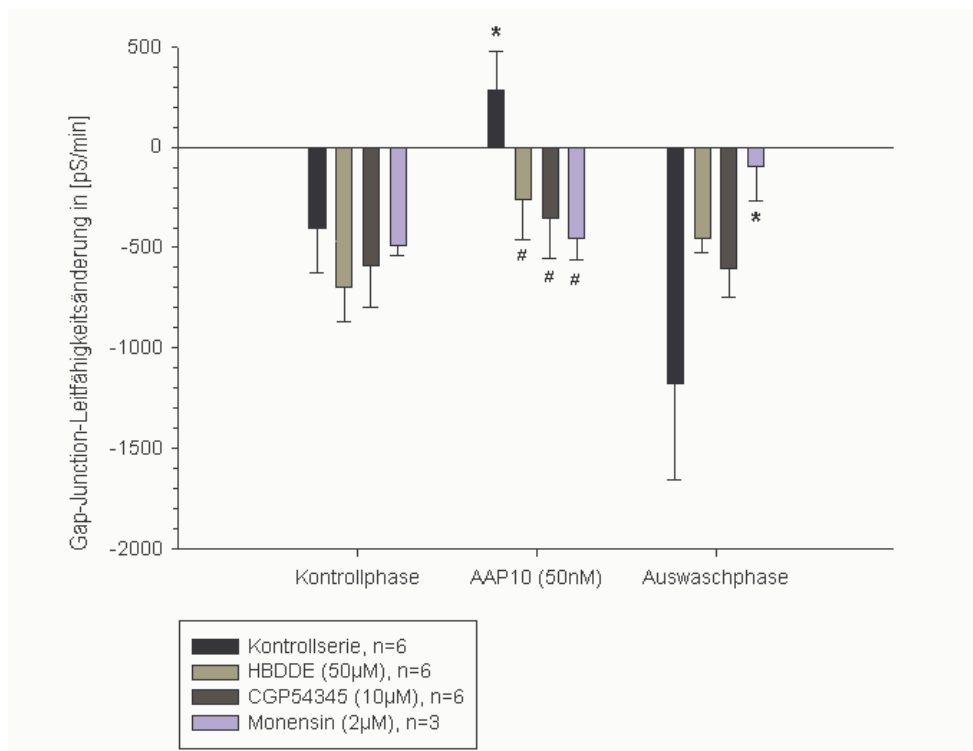


Abb. 25: Dargestellt ist die Leitfähigkeitsänderung in pS/min der einzelnen Meßreihen während der einzelnen Meßphasen. Nur in der Kontrollserie konnte nach AAP10-Gabe eine Zunahme der Gap-Junction-Leitfähigkeit registriert werden. Signifikante Änderungen ( $p \leq 0,05$ ) innerhalb einer Meßreihe wurden durch einen Stern (\*), und signifikante Unterschiede der HBDDE-, CGP54345-, Monensin-Serie gegenüber der Kontrollserie innerhalb der AAP10-Phase, durch eine Raute (#) gekennzeichnet.