

Aus der Medizinischen Klinik II, Kardiologie und Pulmologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin
und Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Thema:

Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des katecholaminergen
Systems bei der Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion unter diabetischen
Bedingungen

zur

Erlangung des doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Riad

aus Ahaus

Gutachter:

1. Priv.Doz. Dr. med. C. Tschöpe
2. Prof. Dr. M. Bader
3. Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Köhler

Datum der Promotion: 23.06.2006

Meiner Mutter
als Dank und zur Freude

1 Einleitung

1.1	Diabetes Mellitus.....	8
1.1.1	Entwicklung des Diabetes Mellitus aus historischer Sicht.....	8
1.1.2	Definition.....	8
1.1.3	Formen des Diabetes Mellitus.....	9
1.1.4	Epidemiologie.....	9
1.1.5	Zunahme des Typ-1-Diabetes.....	10
1.1.6	Diabetes Mellitus als kardiovaskuläre Erkrankung.....	10
1.1.7	Makrovaskuläre Komplikationen des Diabetes Mellitus.....	11
1.1.8	Mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes Mellitus.....	11
1.2	Das gesunde Gefäßendothel und seine Funktion.....	12
1.3	Das vaskuläre NO-System.....	12
1.4	Stadien der Atherosklerose.....	14
1.4.1	Das Vorstadium der Atherosklerose: die endotheliale Dysfunktion.....	14
1.4.2	Die frühe artherosklerotische Plaque: „Fatty Streak“.....	15
1.4.3	Die fortgeschrittene Läsion.....	15
1.4.4	Plaqueruptur und Thrombusformation.....	15
1.5	Pathophysiologische Mechanismen der Atherosklerose.....	16
1.5.1	Atherosklerose als inflammatorischer Prozess.....	16
1.5.2	Atherosklerose und oxidativer Stress.....	17
1.5.3	Zellvermittelte Entzündungsreaktion.....	17
1.5.3.1	Adhäsionsmoleküle.....	18
1.5.3.2	Zusammenhänge von Adhäsionsmolekülen und Stickstoffmonoxid.....	19
1.5.4	Schädigende Einflüsse auf Gefäße durch Diabetes Mellitus.....	19
1.6	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.....	20
1.6.1	Die Physiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.....	20
1.6.2	Wirkung von Angiotensin II auf die Gefäßwand.....	21
1.6.3	AT1 Rezeptorblockade.....	21
1.6.4	Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei der endothelialen Stickstoffmonoxidfreisetzung.....	22
1.7	Der Sympathikus.....	22
1.7.1	Die Physiologie des Sympathikus.....	22
1.7.2	Die β -1-Rezeptorblockade.....	23
1.8	Die Therapie des Diabetes Mellitus aus kardiovaskulärer Sicht.....	24
1.9	Fragestellung der Arbeit.....	25

2 Material und Methoden

2.1	Studiendesign	26
2.2	Versuchsaufbau	26
2.3	Versuchstierhaltung	27
2.4	Induktion eines Diabetes Mellitus durch Streptozotozin	27
2.4.1	Methodik	27
2.4.2	Prozedere	28
2.4.3	Auswahl des Modells	28
2.5	Erfassung der Gefäßfunktion	30
2.5.1	Methodik des autoperfundierten Hinterbeines	30
2.5.2	Operativer Eingriff	32
2.5.2.1	Invasive Blutdruckmessung im Rahmen der Vorstudie	32
2.5.2.2	Hauptstudie	32
2.5.2.3	Narkose	32
2.5.2.4	Intubation und Ventilation	32
2.5.2.5	Anlegen des extrakorporalen Kreislaufes	32
2.5.3	Gefäßfunktion	33
2.5.3.1	Messung der Gefäßfunktion	33
2.5.3.2	Endothelabhängige Gefäßdilataion	34
2.5.3.3	Endothelunabhängige Gefäßdilataion	34
2.5.4	Auswahl des Modells zur Erfassung der Gefäßfunktion	35
2.5.5	Materialien	36
2.6	Gewebeaufarbeitung für immunhistologische Analysen	37
2.6.1	Organentnahme und Organpräparation	37
2.6.2	Anfertigen von Gefrierschnitten	38
2.7	Immunhistochemische Färbung	38
2.7.1	Avidin-Biotin-Komplex-Methode (ABC-Methode):	38
2.7.2	Prozedere	39
2.7.3	Auswertung der Immunhistochemischen Färbung	41
2.7.4	Prozedere der farbkodierten, digitalen Bildanalyse	41
2.7.5	Auswahl des Gewebes und der gemessenen Parameter	43
2.7.6	verwendete Materialien für die Gewebepräparation und die Färbung	44
2.8	Statistische Auswertung	45

3 Ergebnisse

3.1	Blutdruck und Herzfrequenz	47
3.2	Ergebnisse der Grundcharakterisierung	49
3.2.1	Tiergewichte und Blutzuckerkonzentrationen	49

3.3	Vasodynamische Parameter	50
3.3.1	Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals	50
3.3.2	Zusammenfassung	54
3.3.3	Vergleich der endothelunabhängigen Vasodilatation	54
3.3.4	Vergleich der endothelabhängigen und endothelunabhängigen Vasodilatation bezüglich der Amplitude	56
3.3.5	Zusammenfassung der vasodynamischen Ergebnisse	58
3.4	Daten zu immunhistochemischen Ergebnissen	60
3.4.1	Expression des endothelialen Zelladhäsionsmoleküles ICAM-1	60
3.4.2	Expression des endothelialen Zelladhäsionsmoleküles VCAM-1	61
3.4.3	Expression des Enzyms eNOS	62
3.4.4	Expression des Enzyms iNOS	63
3.4.5	Zusammenfassung der immunhistologischen Ergebnisse	63
4 Diskussion		
4.1	Die diabetische Vaskulopathie	65
4.1.1	Gefäßfunktion unter Typ-1-diabetischen Bedingungen	65
4.1.2	Rolle der endothelialen Dysfunktion bei kardiovaskulären Ereignissen	66
4.1.3	Regulation der Adhäsionsmoleküle bei der diabetischen Vaskulopathie	67
4.1.4	Die Rolle von inflammatorischen Markern bei Atherosklerose	68
4.1.5	Regulation von eNOS und iNOS bei der diabetischen Vaskulopathie	69
4.2	Medikamentöser Einfluss auf die diabetische Vaskulopathie	71
4.2.1	Einfluss der AT1-Rezeptorblockade auf die endotheliale Dysfunktion	71
4.2.2	Einfluss der AT1-Rezeptorblockade auf die vaskuläre Entzündungsreaktion	72
4.2.3	Effekte der Beta-1-Blockade auf die diabetische Vaskulopathie	72
4.3	Methodenkritik	74
5 Zusammenfassung		75
6 Literaturverzeichnis		77
7 Anhang		
7.1	Abkürzungsverzeichnis	95
7.2	Tabellenverzeichnis	98
7.3	Figurenverzeichnis	99
7.4	Abbildungsverzeichnis	99
7.5	Publikationsliste	101
7.6	Wissenschaftliche Auszeichnungen	101
7.7	Wissenschaftliche Vorträge und Posterpräsentationen	102
7.8	Selbstständigkeitserklärung	105

7.9	Danksagung	106
7.10	Lebenslauf	107