

Aus der Medizinischen Klinik II, Abteilung für Kardiologie und Pulmologie  
der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Thema:  
Eine pharmakologische Stimulierung der endothelialen  
Nitritoxid-Synthase führt zu einer Verbesserung der  
Gefäßfunktion in einem diabetischen Rattenmodell

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Zarah Mohr

aus Uccle (Belgien)

Gutachter: 1.Priv.-Doz. Dr. med. C. Tschöpe

2. Prof. Dr. med. I. Schimke

3. Prof. Dr. rer. nat. V. Adams

**Datum der Promotion: 22. Februar 2008**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Das vaskuläre Endothel	8
1.1.1	Das vaskuläre Endothel und seine Funktionen	8
1.1.2	Das NO-abhängige Gefäßsystem	8
1.1.2.1	Die Entdeckung des Nitritoxids	8
1.1.2.2	Die Funktionen des Nitritoxids	9
1.1.2.3	Die endotheliale Synthese des Nitritoxids	9
1.1.2.4	Die Regulation der endothelialen Nitritoxid-Synthese	10
1.2	Die endotheliale Dysfunktion	11
1.2.1	Die endotheliale Dysfunktion - Das Vorstadium der Atherosklerose	11
1.2.1.1	Erhöhte Gefäßpermeabilität für Plasmaproteine	12
1.2.1.2	Die Bedeutung der Inflammation bei der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion	13
1.2.1.2.1	Adhäsionsmoleküle und die Kaskade der Zellinfiltration	13
1.2.1.3	Ursachen der endothelialen Dysfunktion	14
1.2.1.3.1	Die Bedeutung des oxidativen Stresses bei der Entwicklung der endothelialen Dysfunktion	16
1.2.2	Die Rolle der endothelialen Dysfunktion bei der Atherogenese	17
1.3	Diabetes mellitus	18
1.3.1	Definition des Diabetes mellitus	18
1.3.2	Klassifikation des Diabetes mellitus	18
1.3.3	Epidemiologie des Diabetes mellitus	19
1.3.4	Klinik des manifesten Diabetes mellitus	20
1.3.5	Komplikationen des Diabetes mellitus	21
1.3.6	Die Assoziation von Diabetes mellitus und der endothelialen Dysfunktion	21
1.3.6.1	Die Pathogenese der endothelialen Dysfunktion beim Diabetes mellitus	22
1.3.7	Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und endothelialer Dysfunktion	23
1.4.	Fragestellung der Arbeit	25

<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>26</b>
2.1	Studienaufbau	26
2.2	Versuchstierhaltung und Genehmigung	26
2.3	Versuchsaufbau	26
2.3.1	Vergleichsgruppen der Studie	26
2.3.2	Die Substanz AVE3085	27
2.3.3	Die Induktion des Diabetes mellitus durch Streptozotozin	28
2.3.3.1	Die Wirkung des Streptozotozin	28
2.3.3.2	Methodenwahl	28
2.3.3.3	Durchführung der STZ-Injektion zur Diabetes mellitus-Induktion	29
2.3.4	Untersuchung der Gefäßfunktion	29
2.3.4.1	Die Methode des Modells des autoperfundierten Hinterbeines der Ratte	29
2.3.4.2	Methodenwahl	32
2.3.4.3	Der operative Eingriff	33
2.3.4.3.1	Die Narkose	33
2.3.4.3.2	Die Intubation und Beatmung	33
2.3.4.3.3	Der extrakorporale Kreislauf wird an die Gefäße der Ratte angeschlossen	34
2.3.4.3.4	Die Messung der Gefäßfunktion	34
2.3.5	Die molekularbiologische Untersuchungen	36
2.3.5.1	Gewebeaufarbeitung für molekularbiologische Untersuchungen	36
2.3.5.2	Bestimmung der eNOS-Proteinexpression mittels Western Blot	36
2.3.5.2.1	Das Prinzip des Western Blot	36
2.3.5.2.2	Durchführung der eNOS-Proteinexpressions-Bestimmung	37
2.3.5.2.2.1	Proteinextrakt-Herstellung	37
2.3.5.2.2.2	Sodiumdodecylsulfat-Polyacrylamidgel-Elektrophorese und Proteintransfer	37
2.3.5.2.2.3	Western Blot	38
2.3.5.3	Bestimmung der mRNA-Proteinexpression von ICAM-I, VCAM-1 und TNF $\alpha$ mittels Realtime-Polymerasen-Kettenreaktion	39
2.3.5.3.1	Das Prinzip der Realtime-Polymerasen-Kettenreaktion	39
2.3.5.3.2	Durchführung der mRNA-Expressions-Bestimmung von ICAM-I, VCAM-I, TNF $\alpha$	40

2.3.5.3.2.1	Extraktionen der RNA.....	40
2.3.5.3.2.2	Die C-DNA-Synthese .....	41
2.3.5.3.2.3	Die quantitative Real-time reverse transcriptase-PCR .....	41
2.4	Materialien.....	43
2.5	Statistische Auswertung .....	48
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>49</b>
3.1	Einleitung .....	49
3.2	Basaldaten .....	50
3.2.1	Körpergewicht .....	50
3.2.2	Blutzuckerwerte.....	50
3.3	Parameter der Gefäßfunktion .....	51
3.3.1	Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich der Amplitude .....	51
3.3.1.1	Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 80 µl/kg.....	52
3.3.1.2	Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg.....	53
3.3.1.3	Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg.....	54
3.3.1.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei allen 3 KHS-Applikationen....	55
3.3.2	Ergebnisse der endothelunabhängigen Vasodilatation bezüglich der Amplitude .....	56
3.3.3	Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals.....	57
3.3.3.1	Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der KHS-Applikation von 80 µl/kg.....	57
3.3.3.2	Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg.....	58
3.3.3.3	Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg.....	59

3.3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals bei allen 3 KHS-Applikationen.....	60
3.3.4	Ergebnisse der endothelunabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der NN-Applikation von 40 µl/kg.....	61
3.3.5	Zusammenfassung der Parameter der Gefäßfunktion .....	62
3.4	Molekularbiologische Parameter .....	63
3.4.1	Die eNOS-Proteinexpression im M. quadriceps.....	63
3.4.2	MRNA-Expression von ICAM-I, VCAM-I, TNFα im M. quadriceps .....	64
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.....	67
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>68</b>
4.1	Die Rolle der Entwicklung einer Vaskulopathie beim Diabetes mellitus .....	68
4.2	Die endotheliale Dysfunktion beim Diabetes mellitus .....	68
4.2.1	Die eNOS-Regulation beim Diabetes mellitus.....	70
4.2.2	Die Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion unter diabetischen Bedingungen .....	71
4.3	Die endotheliale Dysfunktion als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	72
4.4	Die Rolle der inflammatorischen Antwort beim Diabetes mellitus.....	74
4.5	Der Effekt einer pharmakologischen Erhöhung der eNOS-Expression .....	77
4.5.1	Der Effekt einer pharmakologischen Erhöhung der eNOS auf die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion.....	77
4.5.2	Der Effekt einer pharmakologischen Erhöhung der eNOS-Expression auf die inflammatorische Antwort.....	77
4.6	Methodenkritik.....	78
4.6.1	Methodenkritik des diabetischen Tiermodelles.....	78
4.6.2	Methodenkritik des Modells des autoperfundierten Hinterbeines .....	79
4.6.3	Methodenkritik der Molekularbiologie.....	80
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>Referenzen .....</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>94</b>

7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	94
7.2	Figurenverzeichnis .....	99
7.3	Abbildungsverzeichnis.....	100
7.4	Tabellenverzeichnis.....	101
7.5	Publikationsliste.....	102
7.6	Wissenschaftliche Vorträge und Posterpräsentationen .....	103
7.6.1	Vorträge .....	103
7.6.2	Posterpräsentationen .....	104
7.7	Selbstständigkeitserklärung .....	105
7.8	Danksagung .....	106
7.9	Lebenslauf.....	107

## **5 Zusammenfassung**

Diabetes mellitus ist ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Hauptverantwortlich für Morbidität und Mortalität bei diabetischen Patienten ist die Entwicklung und Progression einer Mikro- und Makrovaskulopathie, der Atherosklerose. Die endotheliale Dysfunktion ist das Vorstadium der Atherosklerose. Dieses Stadium ist durch eine reversible, verminderte NO-Bioverfügbarkeit bei unveränderter Gefäßmorphologie gekennzeichnet [134]. Eine mögliche Ursache der verminderten NO-Bioverfügbarkeit beim Diabetes mellitus könnte in einer gestörten Regulation der eNOS-Expression begründet sein. Die vorliegende Arbeit konnte in einem Tiermodell für den Diabetes mellitus Typ-1 zeigen, dass eine pharmakologische Erhöhung der eNOS-Expression zu einer verbesserten Endothelfunktion führt. In dieser Arbeit wurde außerdem die Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen untersucht, um die vaskuläre inflammatorische Antwort bei diabetischer Stoffwechsellage zu charakterisieren. Die verbesserte Endothelfunktion war assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der mRNA-Expression von ICAM-1 und VCAM-1. Sie sind verantwortlich für die Migration von Leukozyten, die in der Endothelzelle zum Beispiel zu einer erhöhten Zytokinexpression führt. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die mRNA-Expression des Zytokins TNF $\alpha$  untersucht. Die Reduktion der mRNA-Expression der Adhäsionsmolekülen ICAM-1 und VCAM-1 war assoziiert mit einer Reduktion der mRNA-Expression des Zytokins TNF $\alpha$ . Die Ergebnisse dieser Arbeit geben einen ersten Hinweis darauf, dass eine direkte pharmakologische Erhöhung der eNOS Expression ein neues Therapiekonzept zur Behandlung der diabetischen Vaskulopathie darstellen könnte.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
μ	micro
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE	angio-converting-enzyme
ADA	American Diabetes Assoziation
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
ADP	Adenosindiphosphat
AGEs	advanced glycation endproducts
AHA	American Heart Assoziation
apoE	Apolipoprotein E
AT I	Angiotensin I
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
B2	Bradykinin-Rezeptor
BZ	Blutzucker
C(t)	Threshold Cycle = Schwellenwert-Zyklus
cDNA	synthetisierte kopierte DNA-Strang
cGMP	cyclo-Guanosinmonophospha
CGRP	Calcitonin-Gen-Related Peptide
Cl <sup>•</sup>	Chlorradikal
cm <sup>2</sup>	quadratcentimeter
CNP	C natriuretisches Peptid
Cp	Crossing Point
CRP	C-reaktives Protein
d	Dezi
DDAH	Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat

EC <sub>50</sub>	effective Konzentration 50 %
EDHF	Endothel-derived hyperpolarisation factor
EDRF	endothelial dependent relaxation factor
EGF	epidermal growth factor
eNOS	endotheliale Nitritoxid-Synthase
EPR	Elektronen-Resonanz-Spektroskopie
ET	Endothelin
FEM	Forschungseinrichtung für experimentelle Medizin
FGF	fibroblast growth factor
FOR	forward
g	Gramm
GAPDH	Glyzerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
GlcNAC	N-Acetylglucosamin-Kinase
GM-CSF	Granulocyte macrophage-colony stimulating factor
GMP	Guanosinmonophosphat
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hydrogenperoxid
HB-EGF	heparin-binding EGF-like growth factor
HEC	Hydroxyethylcellulose
HO <sub>2</sub> <sup>·</sup>	Hydroperoxyl
HRP	horseradish-peroxidase
I	Integral
i.p	intraperitoneal
ICAM-1	intercellular adhesion molecule I
IFG	impaired fasting glucose
IFN $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IGF	insulin growth factor
IGT	impaired glucose tolerance
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare NO-Synthase
IRC	insulin requiring for control
IRS	insulin requiring for survival
I $\kappa$ B	immunoglobulin kappa light chain transcription in B cells
kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
KHS	Krebs-Henseleit-Lösung
Konstante g	Fallbeschleunigung der Erde
l	Liter
LD 50	Letaldosis 50
LDL	Low density Lipoproteine
L-NAME	N-Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester
L-NMMA	L-N <sup>G</sup> -monomethyl Arginine citrate, ein NOS-Inhibitor
LPS	Lipopolysaccharid
m	Meter
M	Mol
M.	Musculus
MCP	macrophage chemoat-tractant peptide
M-CSF	Makrophagen Koloniestimulierender Faktor
Min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMLV	Moloney murine leukaemia virus
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
mRNA	messenger RNA
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n. s.	nicht signifikant
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat H
NFκB	Nuclear factor-kappa B
NIR	non-insulin requiring
NN	Nitroprussid-Natrium
nNOS	neuronale NO-Synthase
NO <sup>•</sup>	Nitritoxid, Stickstoffmonoxid
NO <sub>2</sub> <sup>•</sup>	Nitrogendioxid-Radikal
NOS	Nitritoxid-Synthase
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
O <sub>2</sub> <sup>-•</sup>	Superoxid

OH <sup>•</sup>	Hydroxyl
oxLDL	oxydated LDL
p	Wahrscheinlichkeit
p.o.	per os
PAF	platelet activation factor
PAG	Prolyacrylamid-Gel
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase chain reaction
PDGF	platelet derived growth factor
PECAM	platelet/endothelial cell adhesion molecule
PK	Proteinkinase
PMSF	Phenylmethylsulfonylfluorid
pO <sub>2</sub>	Partialdruck des Sauerstoffs
PVDF	Polyvinylidenfluorid
RAGE	receptor of advanced glycation endproducts
RedOx	Reduktion-Oxidation
REV	reverse
RCS	rRactive chlorine species
RNA	Ribonucleinsäure
RNS	Reactive nitrogen species
RO <sup>•</sup>	Alkoxyyl
RO <sub>2</sub> <sup>•</sup>	Peroxyyl
ROI	Reactive oxygen intermediates
ROS	Reactive oxygen species
rpm	revolutions per minute, Einheit für die Drehzahl
RT-RT-PCR	real-time- reverse transcriptase PCR
S	Schubspannung
s	Zeit
SD	Sprague Dawley, normoglykämische Ratten als Kontrollen
SDS	sodium dodecyl sulfat
SM	Standardfehlers des Mittelwertes
STZ	Streptozotozin

STZ/eNOS	diabetische, mit S803 behandelte Ratten, Dosierung
STZ-Gruppe	diabetische, unbehandelte Ratten
TBST	Tris-Buffered Saline Tween-20
TGF	transforming growth factor
TNF	Tumor necrosis factor
V	Volt
VCAM	vascular-cell-adhesion molecule
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	vasoactive intestinal peptide
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
$\alpha$	Alpha-
$\beta$	Beta-
$\beta$ -ME	$\beta$ -Mercaptoethanol

## **7.2 Figurenverzeichnis**

- Figur 1A: Das Modell des autoperfundierten Hinterbeines der Ratte
- Figur 1B: Schema des Modells des autoperfundierten Hinterbeines der Ratte
- Figur 2: Das Kathetersystem der Autoperfusion ist in einen auf- und absteigenden Schenkel unterteilt
- Figur. 3: Druckverlauf während der KHS-Applikation

### 7.3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Körpergewichte (KG in g)
- Abbildung 2 A: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 80  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 2 B: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 200  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 2 C: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 600  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 3: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 80, 200, 600  $\mu\text{l}/\text{kg}$  im Vergleich
- Abbildung 4: Endothelunabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der NN-Applikation von 200  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 5 A: Integral (I in  $\text{mmHg}\cdot\text{s}$ ) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 80  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 5 B: Integral (I in  $\text{mmHg}\cdot\text{s}$ ) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 200  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 5 C: Integral (I in  $\text{mmHg}\cdot\text{s}$ ) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 600  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 6: Integral der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 80, 200, 600  $\mu\text{l}/\text{kg}$  der verschiedenen Tiergruppen im Vergleich
- Abbildung 7: Integral (I in  $\text{mmHg}\cdot\text{s}$ ) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der NN-Applikation von 200  $\mu\text{l}/\text{kg}$
- Abbildung 8: Repräsentative Banden und die Quantifizierung der Proteinexpression von eNOS im M. quadriceps
- Abbildung 9: Die mRNA-Expression von TNF $\alpha$  im M. quadriceps
- Abbildung 10: Die mRNA-Expression von ICAM-1 im M. quadriceps
- Abbildung 11: Die mRNA-Expression von VCAM-1 im M. quadriceps

#### **7.4 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Materialien, Bezug

Tabelle 2: Blutzuckerwerte (BZ in mg/dl)

## 7.5 Publikationsliste

Riad A, Unger D, Du J, Westermann D, **Mohr Z**, Sobirey M, Dorenkamp M, Schultheiss HP, Tschöpe C.

Chronic inhibition of p38MAPK improves cardiac and endothelial function in experimental diabetes mellitus. Eur J Pharmacol, 2007. 554(1): p. 40-5.

Riad A, Du J, Stiehl S, Dorenkamp M, **Mohr Z**, Sobirey M, Van Linthout S, Westermann D, Adams V, Schultheiss HP, Tschöpe C

Low-dose treatment with atorvastatin leads to antioxidative and antiinflammatory effects in diabetes mellitus, Eur J Pharmacol, in press

Riad A, van Linthout S, **Mohr Z**, Unger D, Westermann D, Schultheiss HP, Tschöpe C.  
Pharmacological enhancement of eNOS leads to improved endothelial function in experimental diabetes mellitus type 1. Diabetologia, submitted

## **7.6 Wissenschaftliche Vorträge und Posterpräsentationen**

### **7.6.1 Vorträge**

Vortrag im Rahmen des Benjamin Franklin Kolleg Stufe 1, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Berlin-Benjamin Franklin, 2002,

“Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie“

**Mohr Z**, Klinghammer K, Schmitz-Parpart J\*, Rashid I\*, Schrezenmeier, H

Vortrag im Rahmen der Young Investigator Session des Kongresses „Heart Failure 2005“ der „European Society of Cardiology“ in Lissabon, Portugal:

Riad A, **Mohr Z**, van Linthout S, Schultheiss HP, Tschöpe C

Vortrag im Rahmen des “Elective Course on Oncology for Medical Students”, Universität Antwerpen, 2005

“Breast Cancer”

**Mohr Z**, Verlinden A, Andrzejewska M, Bartochowski L, Naredi P

Vortrag im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 72. Jahrestagung, April 2006 in Mannheim:

Riad A, van Linthout S, **Mohr Z**, Bürkner Gärtner C, Westermann D, Rütten H, Tschöpe C

Vortrag im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 72. Jahrestagung, April 2006, Mannheim

Riad A, Westermann D, Sobirey M, **Mohr Z**, Bereswill S, Tschöpe C

Vortrag im Rahmen der 17<sup>th</sup> European Students´ Conference, Oktober 2006 in Berlin

“Improved endothelial function in experimental diabetes mellitus due to enhancement of eNOS”

**Mohr Z**, Riad A, van Linthout S, Jing D, Rütten H\*, Schultheiss HP, Tschöpe C

## 7.6.2 Posterpräsentationen

Posterpräsentation im Rahmen des Benjamin Franklin Kolleg Stufe 2, „Die Expression und Reinigung von Adhäsionsmolekülen“, Klinische Chemie und Pathobiochemie, Prof. Dr. Tauber Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Berlin-Benjamin Franklin, 2004

**Mohr Z**, Kroll H

Posterpräsentation im Rahmen der Jahreshauptversammlung des European Council of Cardiovascular Research 2005 in Nizza:

Riad A, van Linthout S, **Mohr Z**, Schultheiss HP, Tschöpe C

Posterpräsentation im Rahmen der Deutschen Hypertonieliga 2005 in Berlin:

„Eine pharmakologische Stimulierung der endothelialen NO-Synthase führt zu einer Verbesserung der Gefäßfunktion in einem diabetischen Rattenmodell“

**Mohr Z**, Riad A, van Linthout S, Jing D, Rütten H, Schultheiss HP, Tschöpe C

## 7.6.3 Wissenschaftliche Auszeichnungen

Young Investigator Award 2005:

Auszeichnung mit einem Young Investigator Award, anlässlich des 29. Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Hypertonieliga 2005, Berlin, für die Posterpräsentation mit dem Thema: Eine pharmakologische Stimulierung der endothelialen NO-Synthase führt zu einer verbesserten Gefäßfunktion in einem diabetischen Rattenmodell:

**Mohr Z**, Riad A, van Linthout S, Jing D, Rütten H, Schultheiss HP, Tschöpe C

## **7.7 Selbstständigkeitserklärung**

Ich, Zarah Mohr, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Die Bedeutung der endothelialen NO-Synthase und des NO bei der Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion unter diabetischen Bedingungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

## **7.8 Danksagung**

Die vorliegende Arbeit entstand durch Anregung und unter der Leitung von meinem Doktorvater und Arbeitsgruppenleiter Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Tschöpe.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Tschöpe gilt mein besonderer Dank für die Themengabe, die Möglichkeit eigenverantwortlich zu arbeiten, die Förderung meines wissenschaftlichen Interesses und das Engagement bezüglich der Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Schultheiss danke ich für die Möglichkeit in der Abteilung für Kardiologie und Pulmologie der Med. Klinik II der Charite, Universitätsmedizin Berlin, am Campus Benjamin Franklin meine Dissertation durchzuführen.

Ein großes Dankeschön an Herrn Dr. med. D. Westermann und Herrn Dr. med. A. Riad, die immer sowohl mit ihren fachlichen als auch sozialen Kompetenzen für eine optimale Betreuung gesorgt haben.

Frau Dr. rer. nat. S. Van Linthout möchte ich für die Hilfe bei der Durchführung der molekularbiologischen Untersuchungen danken, ohne diese gute Zusammenarbeit wären wichtige Ergebnisse dieser Arbeit verborgen geblieben.

Ein besonderer Dank gilt allen Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe. Durch die freundliche Atmosphäre hat die Laborarbeit immer Spass gemacht, und es sind sogar mit einigen feste Freundschaften entstanden.

Für die persönliche Unterstützung bedanke ich mich bei meiner Familie und Freunden.

Mein herzlichstes Dankeschön gilt Dir, Alexander, durch Deinen wahrhaft unverbesserlichen Einsatz, Deine seelische Unterstützung, Deine wertvollen Anregungen und Ratschläge, Deine Hilfe und Geduld hast Du den größten Beitrag zur Bewältigung dieser Arbeit gegeben.

## **7.9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.