

3 Ergebnisse

3.1 Einleitung

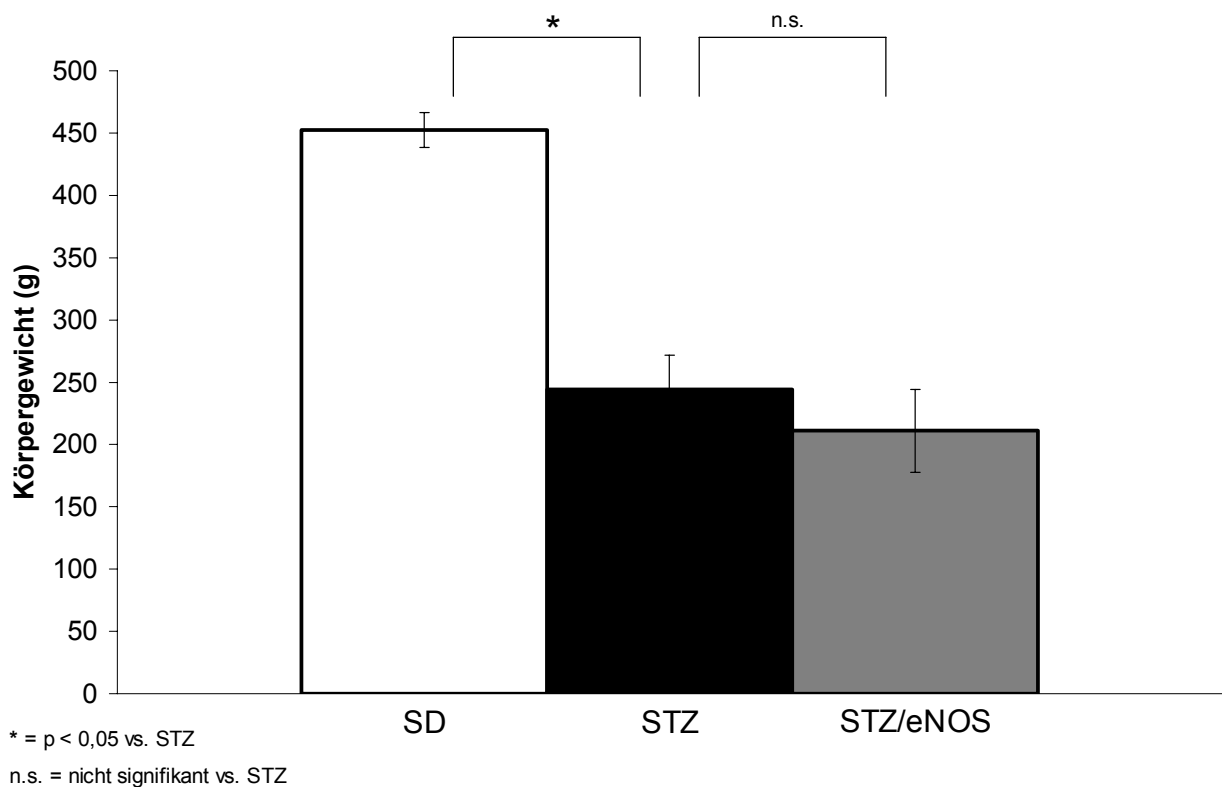
Es werden zuerst die Basaldaten der verschiedenen Tiergruppen, zu denen das Körpergewicht und die Blutzuckwerte gehören, im Vergleich graphisch und tabellarisch vorgestellt. Danach folgt die Darstellung der gemessenen Parameter der Gefäßfunktion aller Tiergruppen im Vergleich. Dazu gehört die Präsentation des Integrals und der Amplitude bezogen auf die endothelabhängige Vasodilatation jeweils für die drei Applikationen der KHS-Lösung (80, 200, 600 $\mu\text{l}/\text{kg}$) und die Präsentation des Integrals und der Amplitude bezogen auf die endothelunabhängige Vasodilatation für die Nitroprussid-Natrium-Applikation. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Protein-Expression von eNOS und die Ergebnisse der mRNA-Expression von ICAM-I, VCAM-I und TNF α im M. quadriceps dargestellt.

3.2 Basaldaten

3.2.1 Körpergewicht

Die diabetischen Tiergruppen (STZ und STZ/eNOS) hatten ein signifikant erniedrigtes Körpergewicht (KG in g) im Vergleich zu der normoglykämischen Tiergruppe (SD). Zwischen den diabetischen Tiergruppen (STZ und STZ/eNOS) gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Körpergewichtes (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Körpergewichte



3.2.2 Blutzuckerwerte

Die diabetischen Tiergruppen (STZ und STZ/eNOS) hatten signifikant erhöhte Blutzuckerwerte (>550 mg/dl) im Vergleich zu den normoglykämischen Ratten (SD). Die normoglykämischen Ratten wiesen erwartungsgemäß einen signifikant erniedrigten Glukosespiegel auf im Vergleich zu den diabetischen Tiergruppen (siehe Tabelle 2). Innerhalb der diabetischen und normoglykämischen Tiergruppen gab es keine

signifikanten Unterschiede bezogen auf Schwankungen der Blutglucosekonzentrationen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Blutzuckerwerte (BZ in mg/dl)

	SD	STZ	STZ/eNOS
BZ (mg/dl)	105±11	>550	>550

3.3 Parameter der Gefäßfunktion

Im Folgenden werden in Form von Graphiken die Daten der Amplituden der endothelabhängigen Vasodilatation einzeln und im Vergleich und der endothelunabhängigen Vasodilatation gezeigt. Anschliessend folgt die graphische Darstellung der Daten der Integrale der endothelabhängigen Vasodilatation einzeln und im Vergleich und der endothelunabhängigen Vasodilatation.

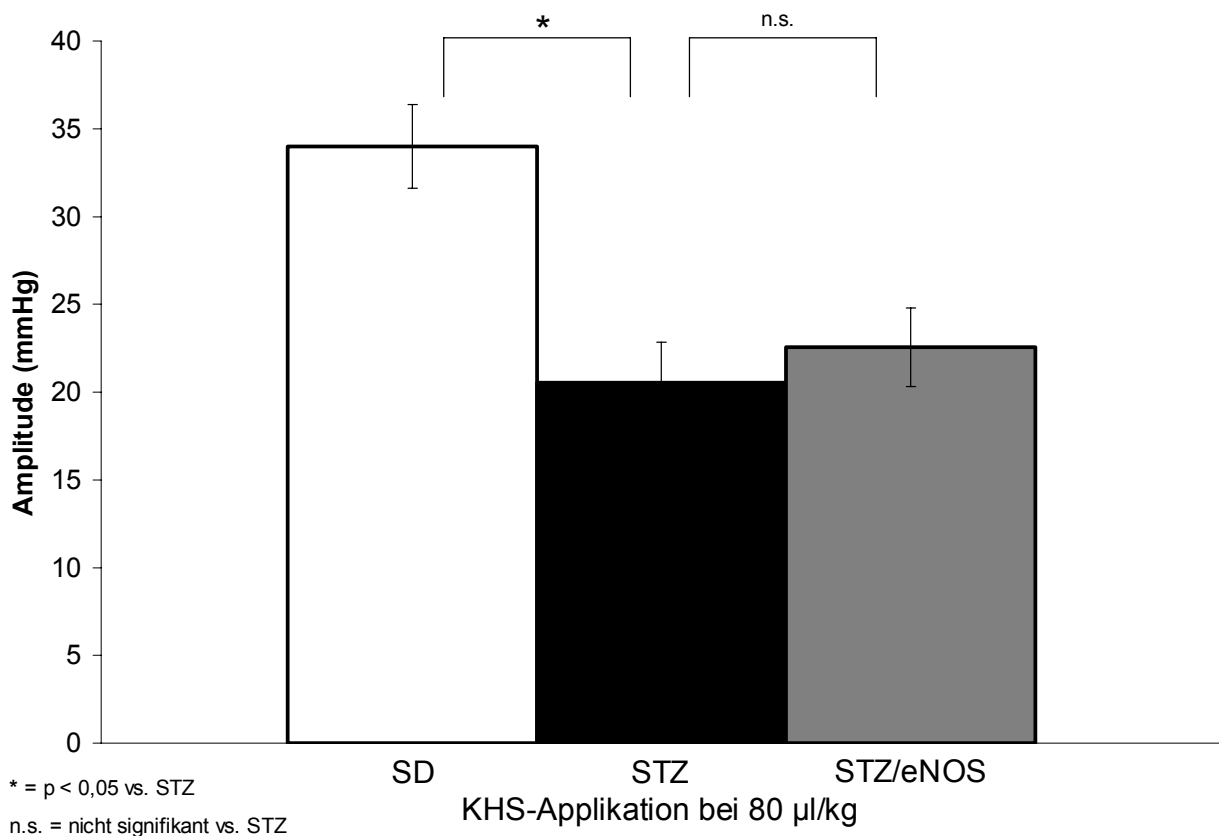
3.3.1 Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich der Amplitude

In den Abbildungen 2 A, B, C sind die endothelabhängigen Vasodilatationen der verschiedenen Tiergruppen bezüglich der Amplitude bei den KHS-Volumina von 80, 200, 600 µl/kg KG im Einzelnen abgebildet. In der Abbildung 3 werden die Amplituden der KHS-Volumina von 80, 200, 600 µl/kg KG im Vergleich dargestellt.

3.3.1.1 Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 80 µl/kg

Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 80 µl/kg zeigt eine signifikant erniedrigte Amplitude der diabetischen STZ und STZ/eNOS Tiergruppen im Vergleich zu der normoglykämischen Tiergruppe. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden der STZ und STZ/eNOS-Tiergruppen (siehe Abbildung 2 A).

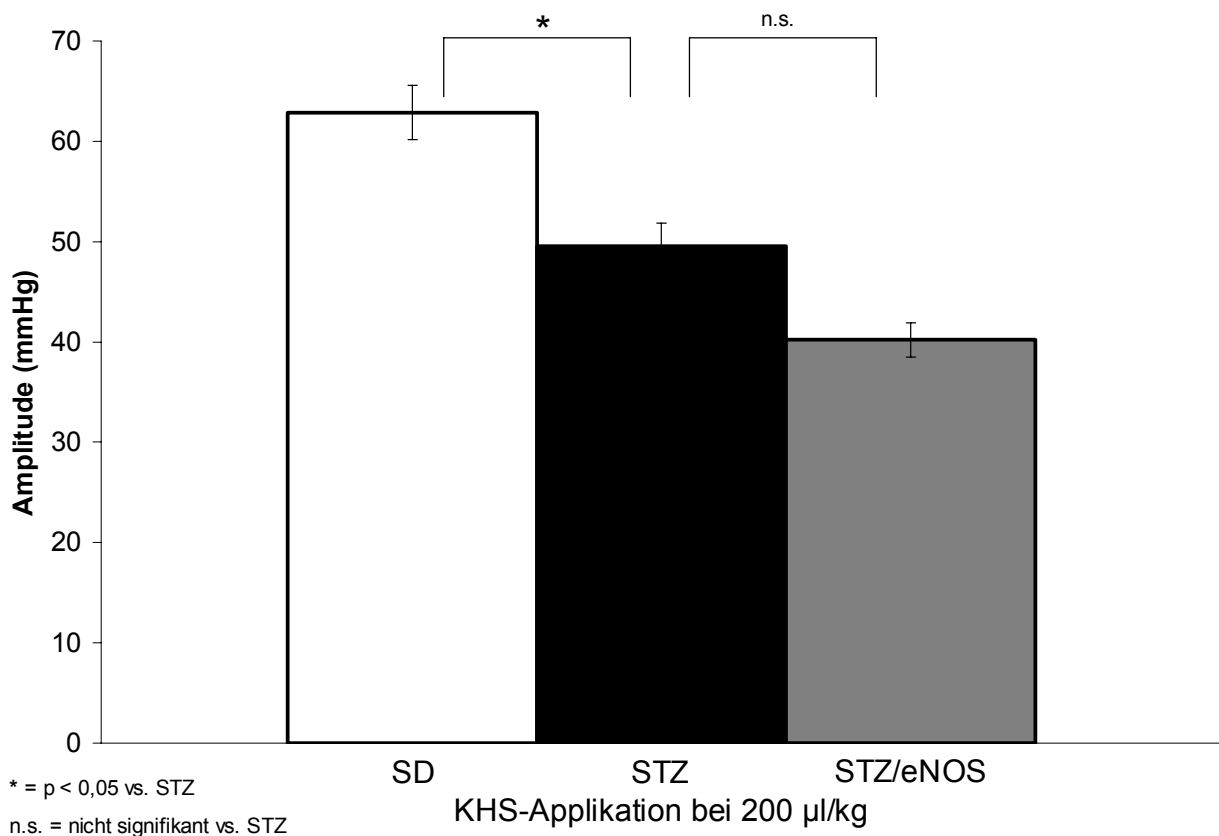
Abbildung 2 A: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 80 µl/kg



3.3.1.2 Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg

Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg zeigt eine signifikant erniedrigte Amplitude der diabetischen STZ und STZ/eNOS Tiergruppen im Vergleich zu der normoglykämischen Tiergruppe. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden der STZ und STZ/eNOS-Tiergruppen (siehe Abbildung 2 B).

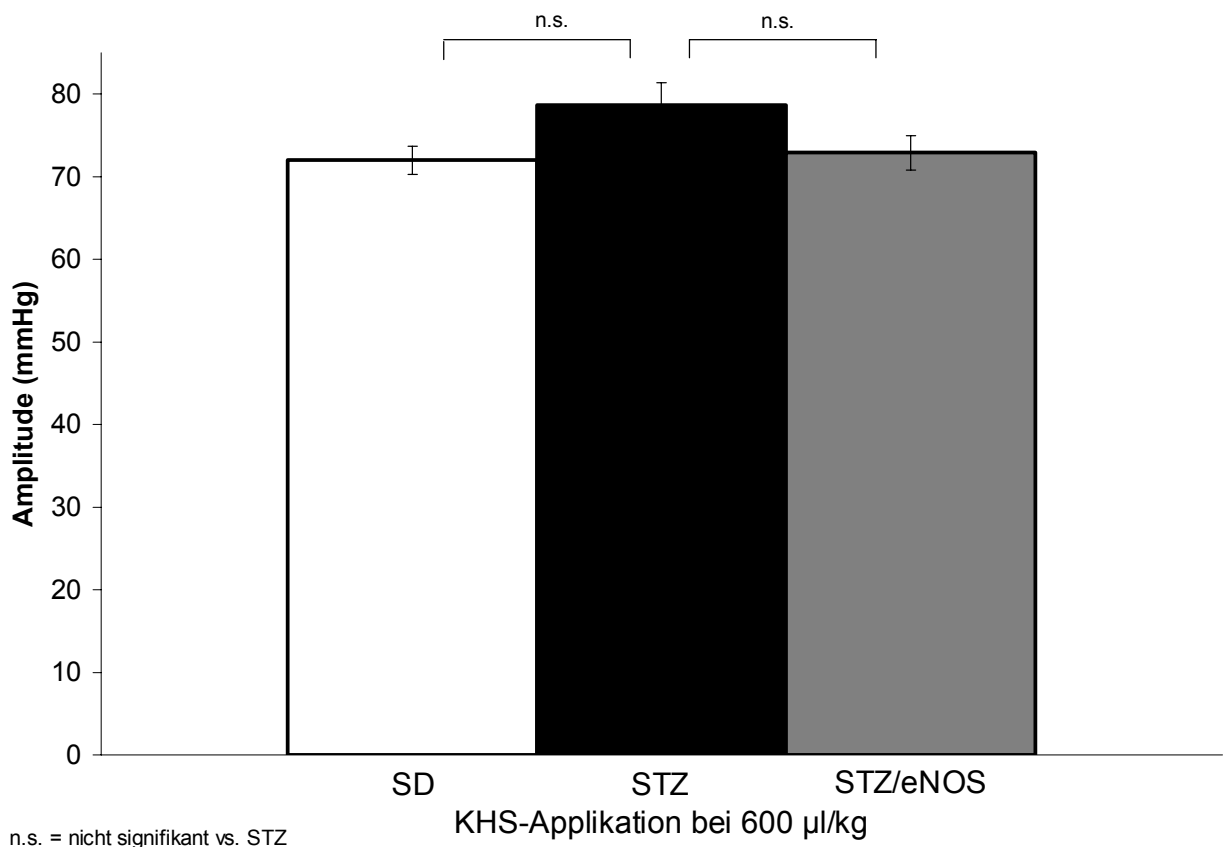
Abbildung 2 B: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg



3.3.1.3 Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg

Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen allen drei Tiergruppen (siehe Abbildung 2 C).

Abbildung 2 C: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg

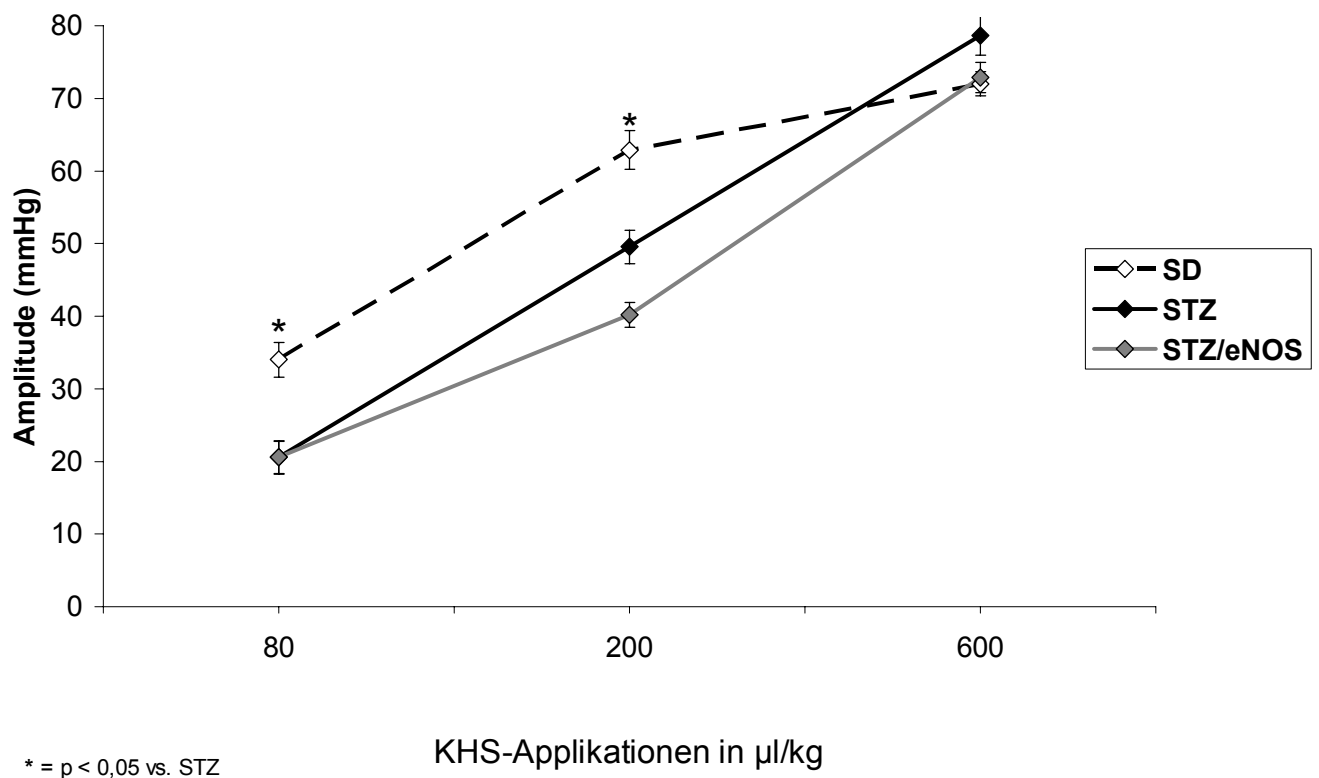


3.3.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der endothelabhängigen

Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei allen 3 KHS-Applikationen

Bezogen auf die Amplitude bei den ersten 2 KHS-Applikationen konnte für die diabetische, unbehandelte Tiergruppe (STZ) eine signifikant verschlechterte endothelabhängige Vasodilatation im Vergleich zu der normoglykämischen Kontrollgruppe (SD) nachgewiesen werden. Bei der behandelten, diabetischen Gruppe STZ/eNOS zeigte sich insgesamt keine signifikante Verbesserung der Vasodilatation bezogen auf die Amplitude im Vergleich zur STZ Gruppe (siehe Abbildung 3).

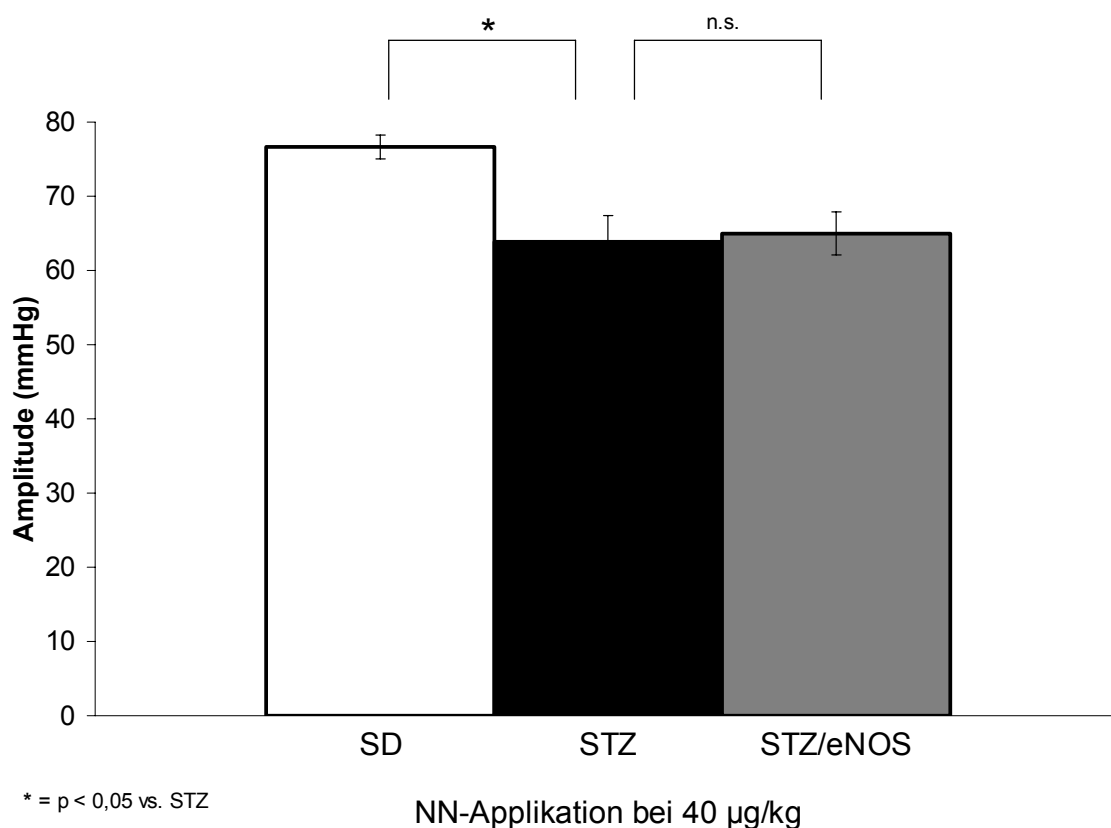
Abbildung 3: Endothelabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der KHS-Applikation von 80, 200, 600 $\mu\text{l/kg}$ KG im Vergleich



3.3.2 Ergebnisse der endothelunabhängigen Vasodilatation bezüglich der Amplitude

In der Abbildung 4 ist die endothelunabhängige Vasodilatation der verschiedenen Tiergruppen im Vergleich bei der NN-Applikation (40 µg/kgKG) abgebildet. Es konnte für die diabetische, unbehandelte Tiergruppe (STZ) eine signifikant verschlechterte endothelabhängige Vasodilatation im Vergleich zu der normoglykämischen Kontrollgruppe (SD) nachgewiesen werden. Bei der behandelten, diabetischen Gruppe STZ/eNOS zeigte sich insgesamt keine signifikante Verbesserung der Vasodilatation bezogen auf die Amplitude im Vergleich zur STZ Gruppe (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Endothelunabhängige Vasodilatation bezüglich der Amplitude bei der NN-Applikation von 40 µg/kg



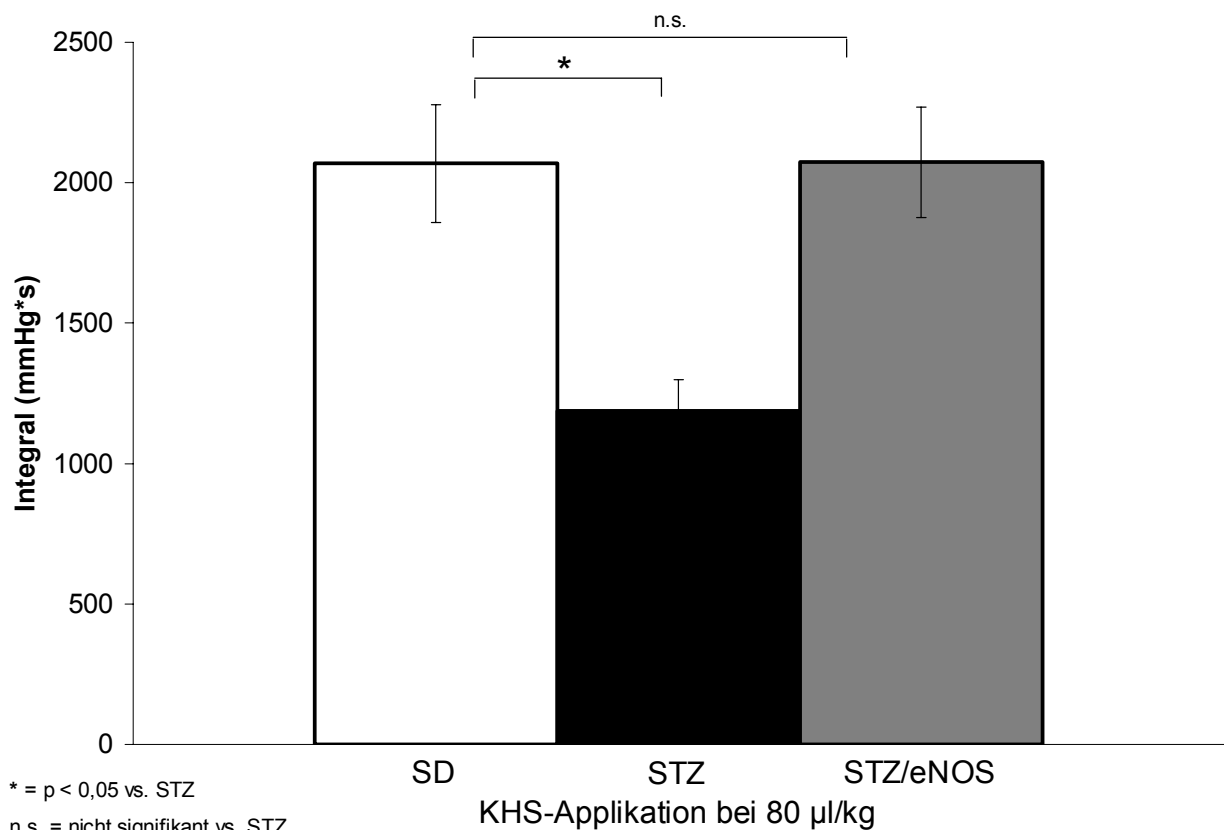
3.3.3 Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals

Der folgende Abschnitt zeigt die Ergebnisse der endothelabhängigen Dilatation für die verschiedenen Tiergruppen im Bezug auf das Integral, also die durch den jeweiligen Druckabfall entstandene Fläche über der Kurve (Abbildungen 5 A, B, C). Anschließend wird in Abbildung 6 die Integralanalyse der verschiedenen Tiergruppen für die KHS-Volumina von 80, 200, 600 $\mu\text{l/kg}$ KG im Vergleich präsentiert.

3.3.3.1 Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der KHS-Applikation von 80 $\mu\text{l/kg}$

Die endothelabhängige Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 80 $\mu\text{l/kg}$ war bei der diabetischen Tiergruppe STZ im Vergleich zu der normoglykämischen Tiergruppe SD signifikant erniedrigt. Die STZ/eNOS-Gruppe war im Vergleich zu der diabetischen STZ-Gruppe signifikant erhöht (siehe Abbildung 5 A).

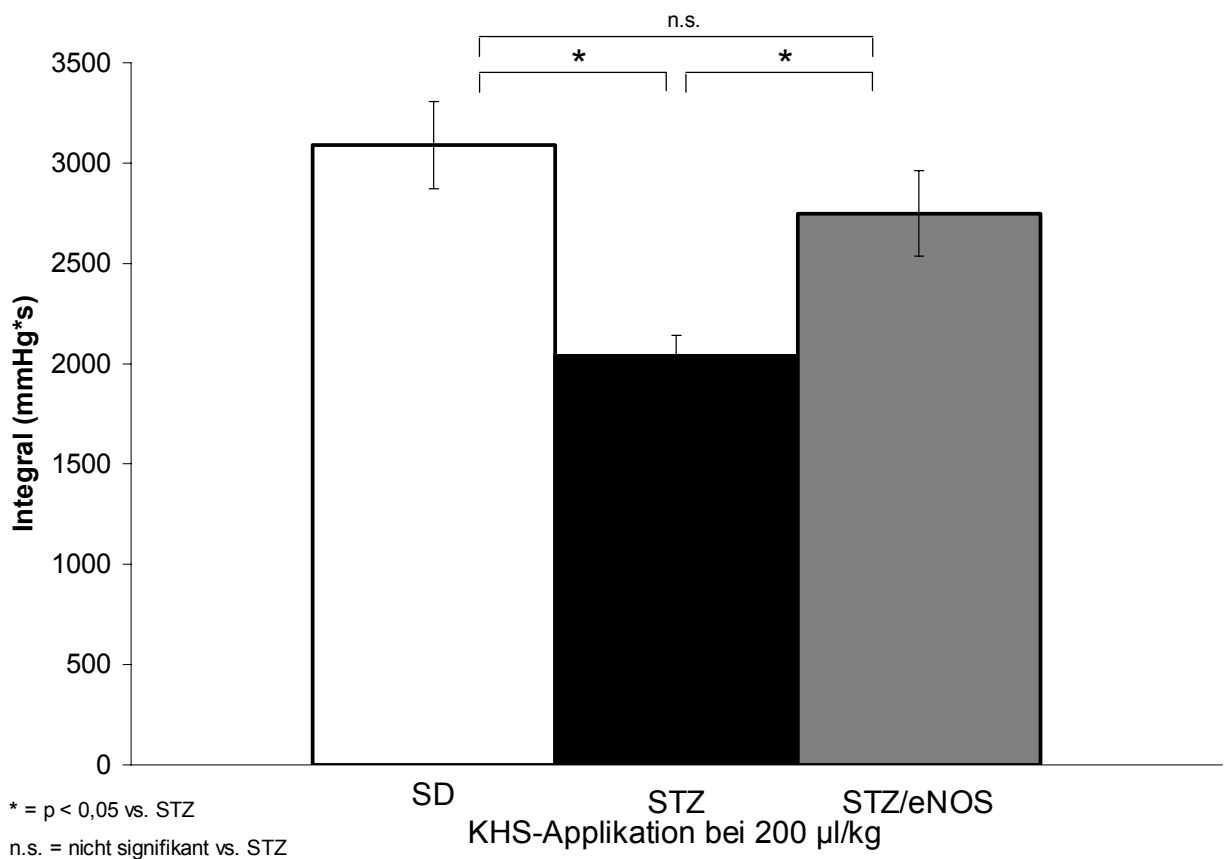
Abbildung 5 A: Integral (I in $\text{mmHg}\cdot\text{s}$) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 80 $\mu\text{l/kg}$



3.3.3.2 Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg

Die endothelabhängige Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg war bei der diabetischen Tiergruppe STZ im Vergleich zu der normoglykämischen Tiergruppe SD signifikant erniedrigt. Die STZ/eNOS-Gruppe war im Vergleich zu der diabetischen STZ-Gruppe signifikant erhöht (siehe Abbildung 5 B).

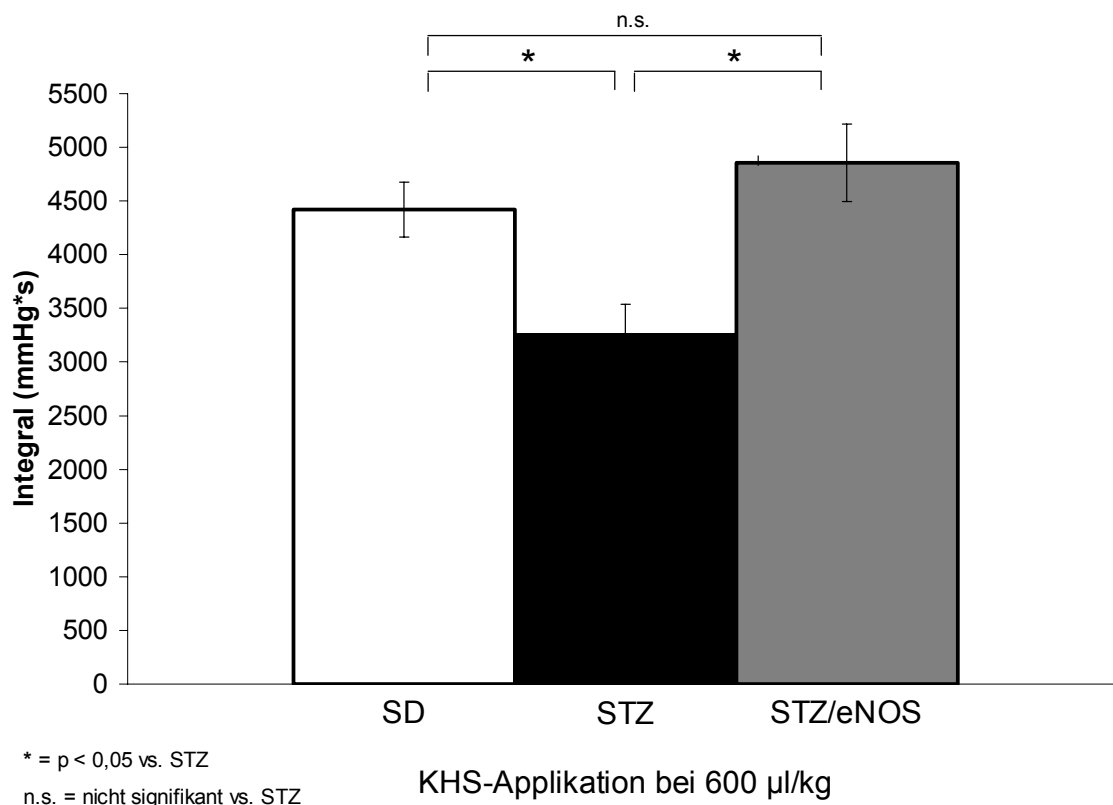
Abbildung 5 B: Integral (I in mmHg*s) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 200 µl/kg



3.3.3.3 Die endothelabhängige Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg

Die endothelabhängige Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg war bei der diabetischen Tiergruppe STZ im Vergleich zu der normoglykämischen Tiergruppe SD signifikant erniedrigt. Die STZ/eNOS-Gruppe war im Vergleich zu der diabetischen STZ-Gruppe signifikant erhöht (siehe Abbildung 5 C)

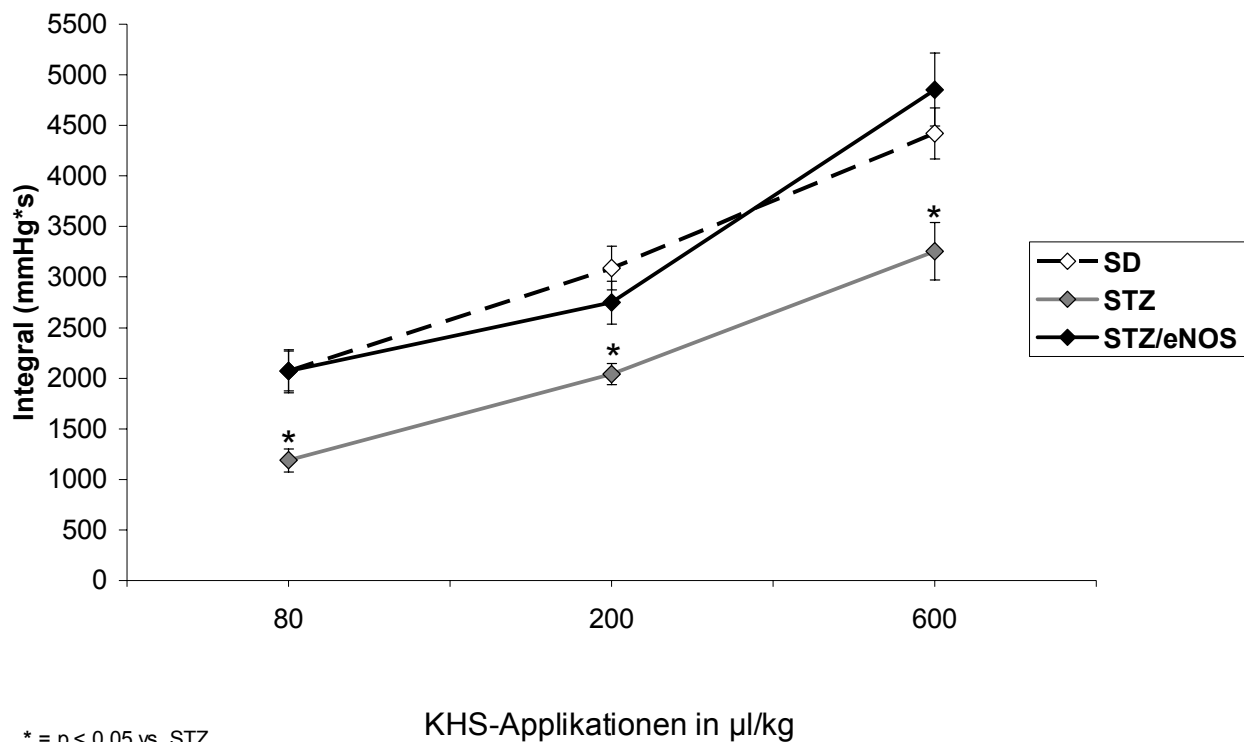
Abbildung 5 C: Integral (I in mmHg*s) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 600 µl/kg



3.3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals bei allen 3 KHS-Applikationen

Für die diabetische, unbehandelte Tiergruppe (STZ) konnte bei allen 3 KHS-Applikationen eine signifikant verschlechterte endothelabhängige Vasodilatation im Vergleich zu der normoglykämischen Kontrollgruppe (SD) nachgewiesen werden. Bei der behandelten, diabetischen Gruppe STZ/eNOS zeigte sich insgesamt eine signifikante Verbesserung der Vasodilatation im Vergleich zur STZ Gruppe (siehe Abbildung 6).

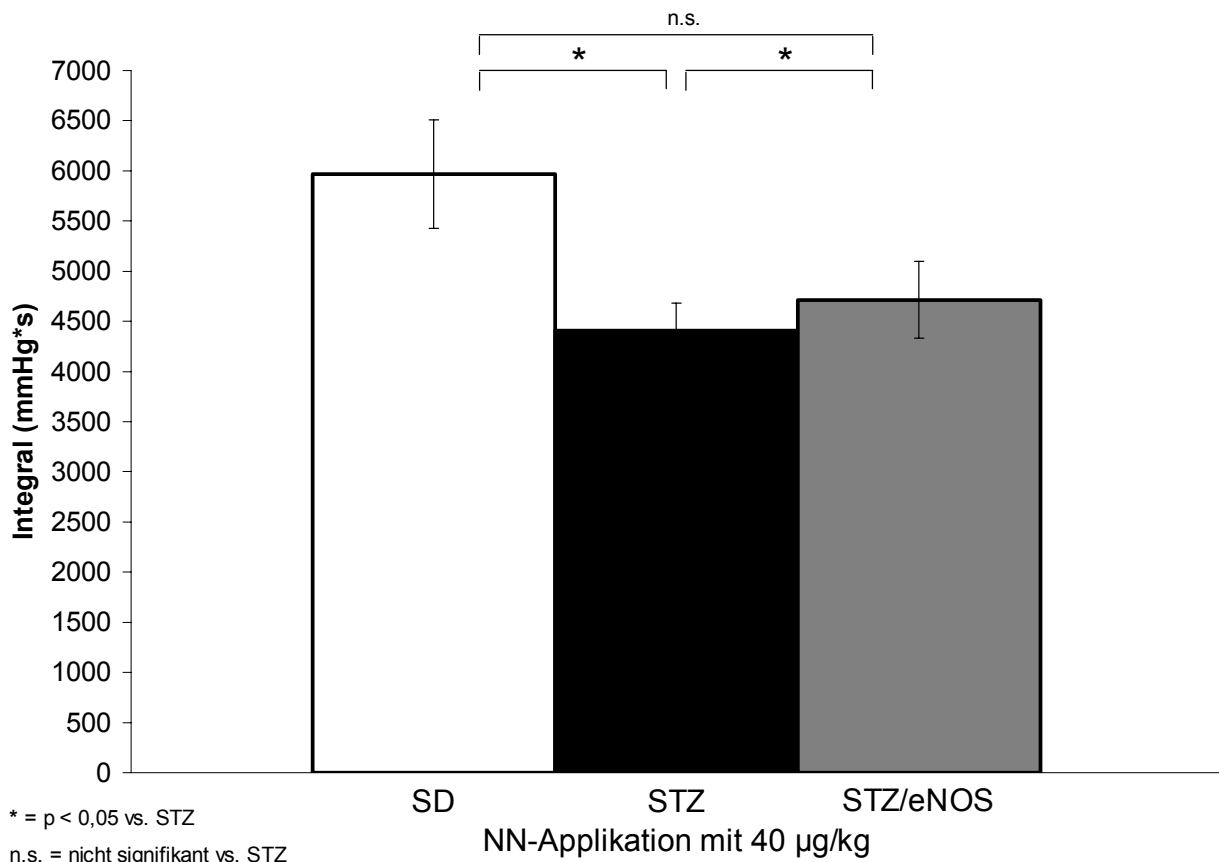
Abbildung 6: Integral der endothelabhängigen Vasodilatation bei der KHS-Applikation von 80, 200, 600 µl/kg der verschiedenen Tiergruppen im Vergleich



3.3.4 Ergebnisse der endothelunabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals bei der NN-Applikation von 40 µg/kg

Die endothelunabhängige Dilatation der STZ Gruppe war signifikant verringert im Vergleich zu der SD Gruppe. Die endothelunabhängige Dilatation der STZ/eNOS-Gruppe war nicht signifikant erhöht im Vergleich zu der SD Gruppe (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Integral (I in mmHg*s) der endothelabhängigen Vasodilatation bei der NN-Applikation von 40 µg/kg



3.3.5 Zusammenfassung der Parameter der Gefäßfunktion

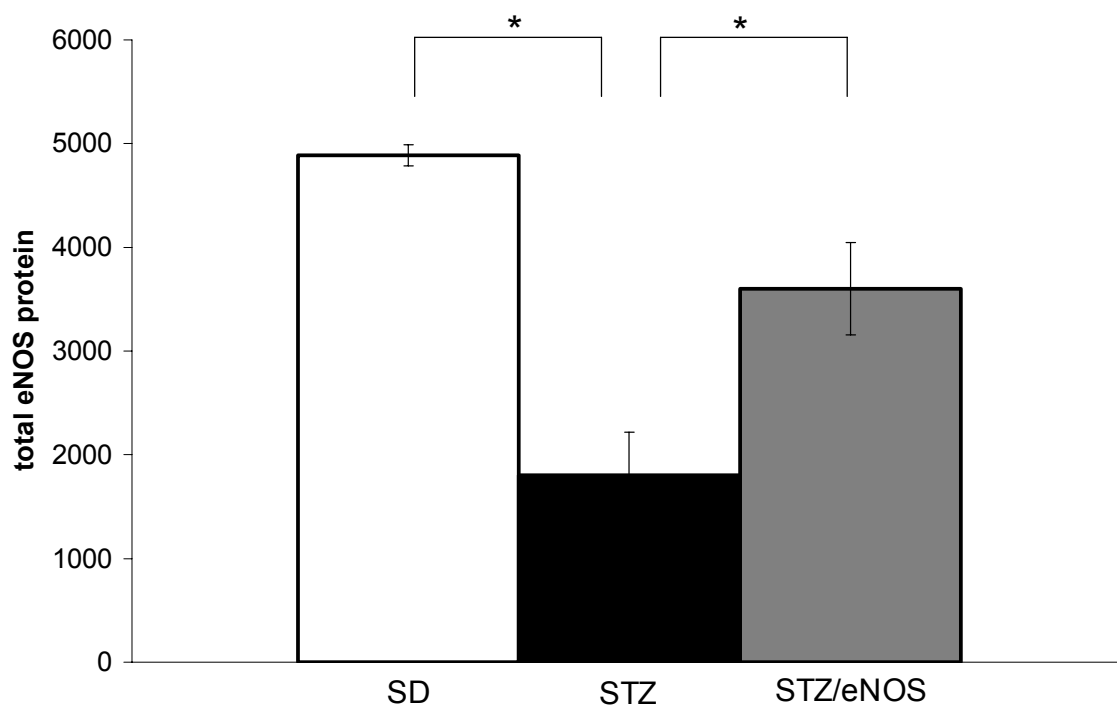
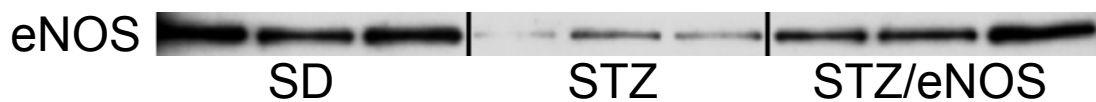
Die unbehandelte diabetische Tiergruppe wies eine signifikant verringerte Amplitude bei der KHS-Applikation von 80 und 200 $\mu\text{l}/\text{kg}$ und ein signifikant verringertes Integral bei allen 3 KHS-Applikationen bezüglich der endothelabhängigen und der endothelunabhängigen Vasodilatation auf. Die STZ/eNOS Tiergruppe wies bezüglich der Amplitude keine veränderte Vasodilatation im Vergleich zu der STZ-Gruppe auf. Im Gegensatz dazu zeigte die STZ/eNOS-Gruppe ein signifikant verbessertes Integral bezüglich der endothelabhängigen Vasodilatation. Die endothelunabhängige Vasodilatation unterschied sich nicht signifikant zwischen den STZ- und STZ/eNOS-Tiergruppen.

3.4 Molekularbiologische Parameter

3.4.1 Die eNOS-Proteinexpression im M. quadriceps

Unbehandelt diabetische STZ-Ratten wiesen eine signifikant verringerte eNOS-Expression im M. quadriceps auf im Vergleich zu normoglykämischen SD-Ratten. Die Behandlung mit AVE3085 führte unter diabetischen Bedingungen zu einer signifikanten Erhöhung der eNOS-Proteinexpression (siehe Abbildung 8). Eine höhere Intensität der STZ/eNOS-Bande im Vergleich zu der STZ-Bande stimmt überein mit der über die Computersoftware gemessenen Quantität und ist assoziiert mit einer erhöhten Proteinexpression von eNOS im Vergleich zur STZ-Gruppe (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Repräsentative Banden und die Quantifizierung der Proteinexpression von eNOS im M. quadriceps

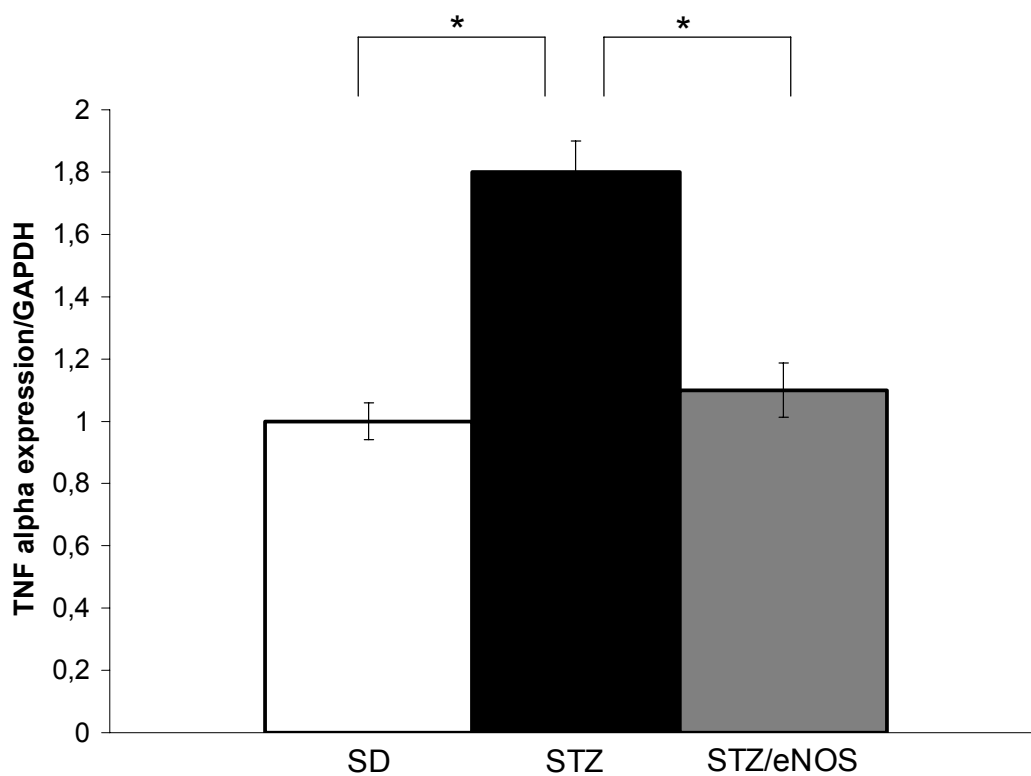


* = $p < 0,05$

3.4.2 Die mRNA-Expression von ICAM-I, VCAM-I, TNF α im M. quadriceps

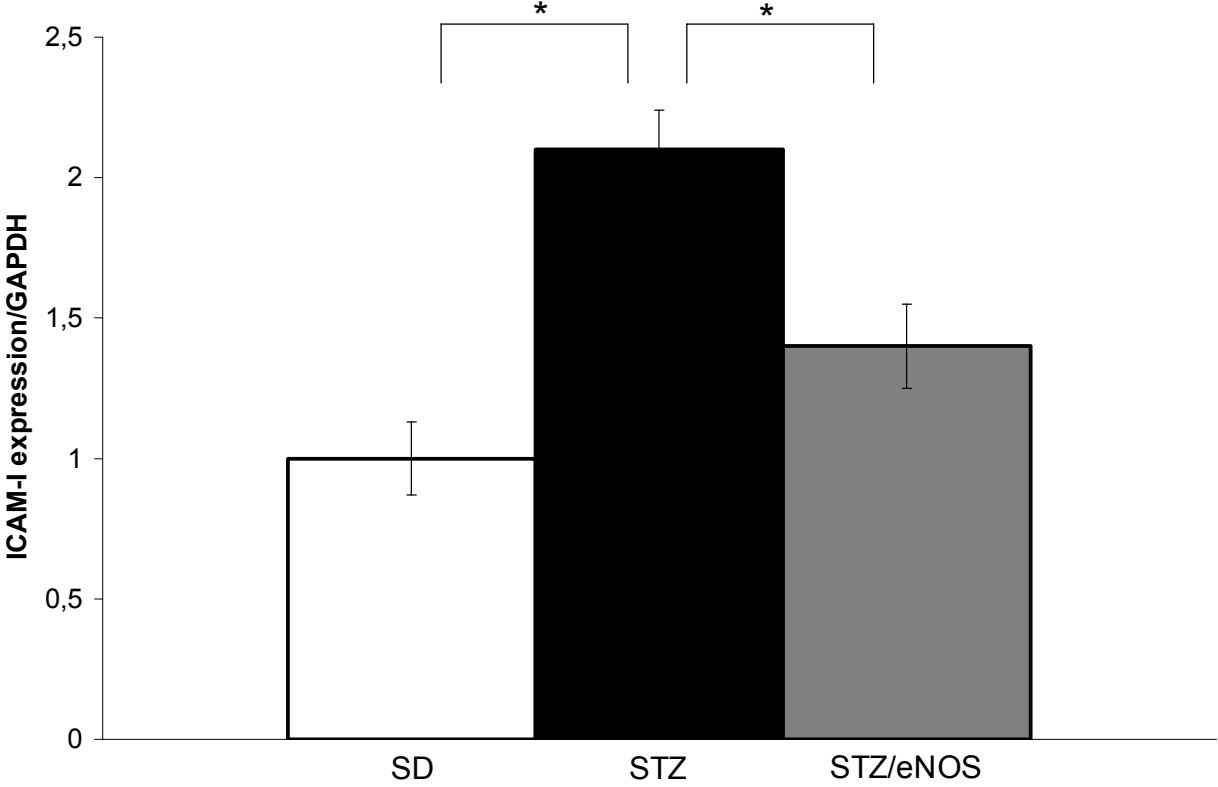
Unbehandelt diabetische STZ-Ratten wiesen eine signifikant erhöhte mRNA-Expression von ICAM-I, VCAM-I, TNF α im M. quadriceps auf im Vergleich zu normoglykämischen SD-Ratten. Die Behandlung mit AVE3085 führte unter diabetischen Bedingungen zu einer signifikanten Erniedrigung der mRNA-Expression von ICAM-I, VCAM-I, TNF α im Vergleich zu der STZ-Gruppe (siehe Abbildung 9,10,11).

Abbildung 9: Die mRNA-Expression von TNF α im M. quadriceps



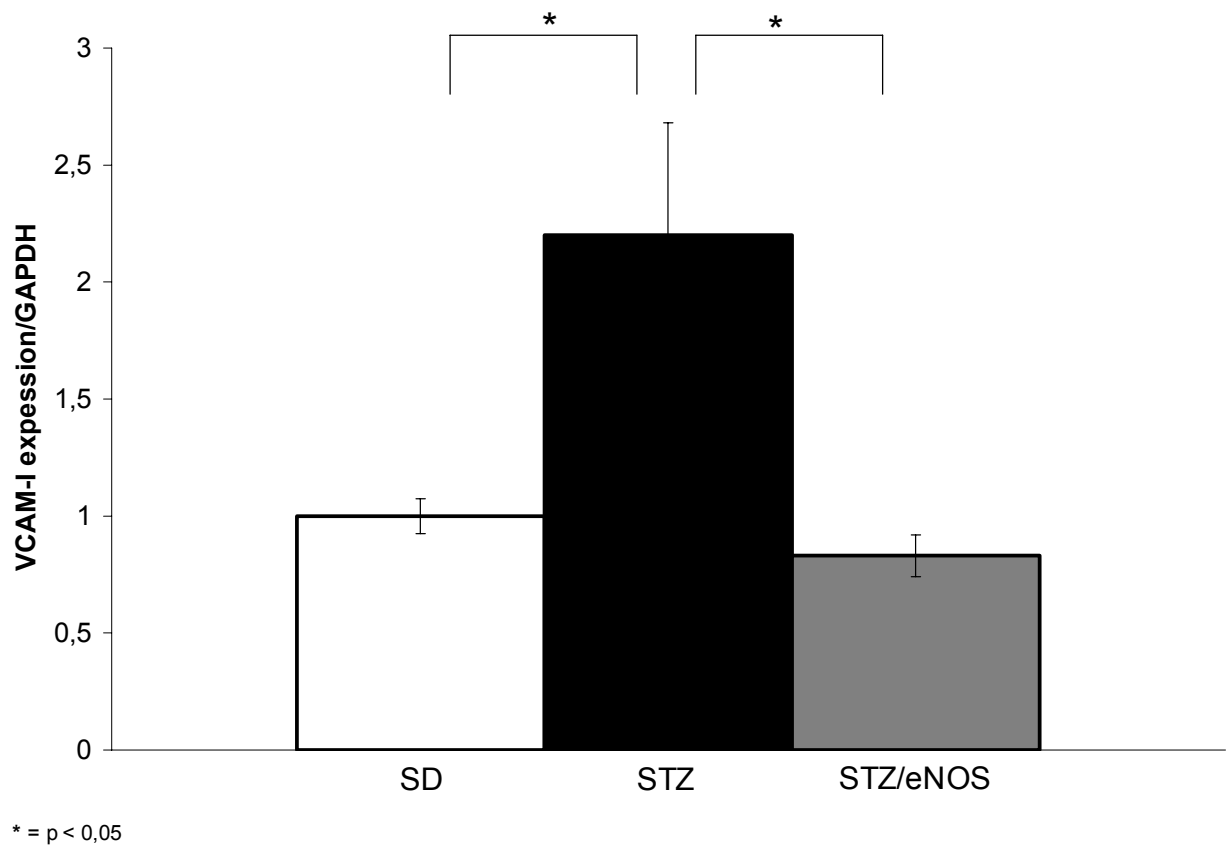
* = p < 0,05

Abbildung 10: Die mRNA-Expression von ICAM-I im M. quadriceps



* = p < 0,05

Abbildung 11: Die mRNA-Expression von VCAM-I im M. quadriceps



3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass diabetische Ratten eine verringerte, endothelabhängige Vasodilatation im Bereich der A. femoralis und ihres Endstromgebietes aufwiesen im Vergleich zu normoglykämischen Raten. Dies war mit einer reduzierten Proteinexpression von eNOS und einer erhöhten mRNA-Expression der inflammatorischen Marker ICAM-I und VCAM-I und TNF α im M. quadriceps unter STZ-diabetischen Bedingungen assoziiert. Eine pharmakologische Behandlung von STZ-diabetischen Ratten mit AVE3085 führte zu einer verbesserten endothelabhängigen Vasodilatation im Vergleich zu unbehandelten STZ-diabetischen Ratten. Dies war mit einer Erhöhung der eNOS-Expression sowie mit einer Reduktion von ICAM-I und VCAM-I und TNF α im Vergleich zu STZ-diabetischen Ratten assoziiert.