

3 Ergebnisse

Zunächst werden die hämodynamischen Daten der Vorstudie zur Findung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung der Pharmaka Metoprolol und Candesartan bei normoglykämischen Ratten (SD, SDCan, SDMeto30 und SDMeto50) vorgestellt.

Im Rahmen der Hauptstudie werden zunächst die Basisdaten, also Tiergewichte und die Blutzuckerkonzentrationen der einzelnen Tiergruppen vorgestellt. Anschließend werden die gemessenen Parameter der Gefäßfunktion (Amplitude, Zeit und Integral) aller nichtdiabetischen und diabetischen Gruppen (SD, STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50) präsentiert.

3.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Als Parameter für die ventrikuläre Funktion wurden der systolische Druck (Psyst.), der diastolische Druck (Pdiastol.) und die Herzfrequenz (HF) nach dem oben genannten Protokoll ermittelt (Abbildung 1 a-c und Tabelle 1 a-c). Für die beiden Tiergruppen SDCan und SDMeto30 konnte bezüglich der hämodynamischen Parameter im Vergleich der SD Gruppe kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Tiergruppe SDMeto50 weist sowohl eine signifikant erniedrigte HF (-48%), als auch einen signifikant erniedrigten Psyst. (-31%) und Pdiast. (-54%) auf im Vergleich zur SD Gruppe.

Abbildung 1a: *systolischer* Blutdruck (Psyst in mmHg)

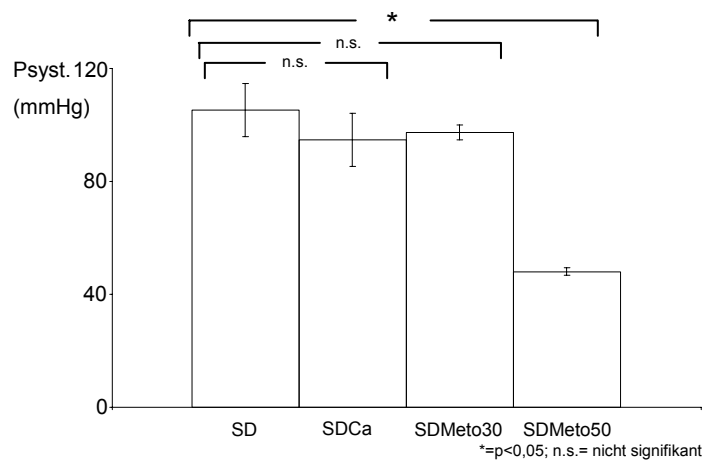


Tabelle 1a: *systolischer* Blutdruck (P_{syst} in mmHg)

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50
P _{syst.} (mmHg)	107 ± 6	99 ± 6	95 ± 3	74 ± 2

Abbildung 1b: *diastolischer* Blutdruck (P_{diast.} in mmHg)

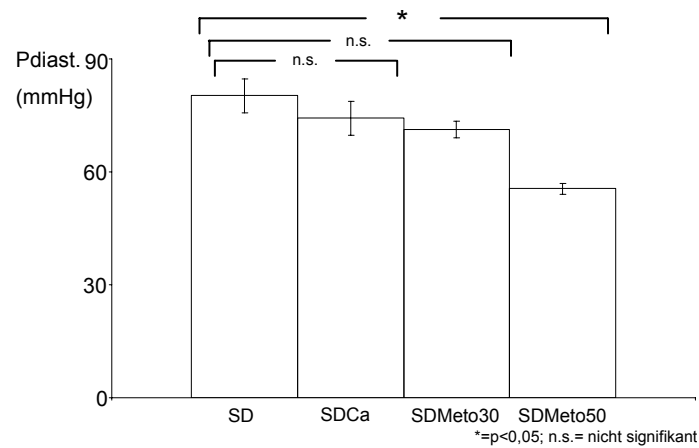


Tabelle 1b: *diastolischer* Blutdruck (P_{diast.} in mmHg)

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50
P _{diast.} (mmHg)	79 ± 7	71 ± 7	73 ± 2	36 ± 1

Abbildung 1c: Herzfrequenz (HF pro Minute)

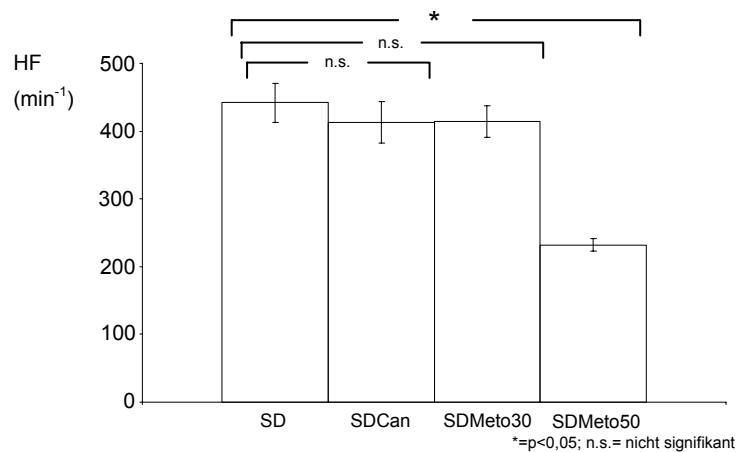


Tabelle 1c: Herzfrequenz (HF pro Minute)

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50
HF	442 ± 29	413 ± 31	414 ± 23	232 ± 9

3.2 Ergebnisse der Grundcharakterisierung

3.2.1 Tiergewichte und Blutzuckerkonzentrationen

Alle diabetischen Tiergruppen (STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50) wiesen ein signifikant erniedrigtes Körpergewicht (KG in g) auf im Vergleich zur normoglykämischen SD Gruppe (Abbildung und Tabelle 2). Zwischen den diabetischen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Blutzuckerkonzentrationen (BZ in mg/dl) unterschieden sich innerhalb der diabetischen Tiergruppen nicht signifikant voneinander. Die normoglykämische SD Gruppe wies erwartungsgemäß einen signifikant erniedrigten Glukosespiegel auf im Vergleich zu den diabetischen Tiergruppen (Tabelle 3).

Abbildung 2: Körpergewichte (KG in g)

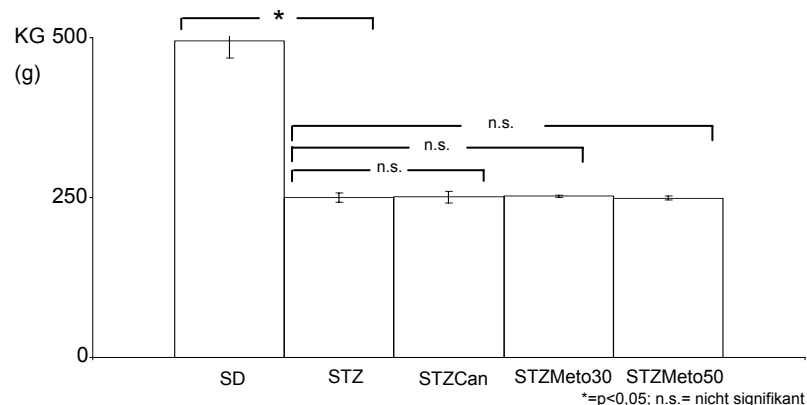


Tabelle 2: Körpergewichte (KG in g)

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30	STZMeto50
KG (g)	495±27	250±7	251±9	252±2	249±3

Tabelle 3: Blutglukosekonzentration (in mg/dl)

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50	STZ	STZCan	STZMeto30	STZMeto50
BZ (mg/dl)	103±9	108±4	112±8	107±12	>550	>550	>550	>550

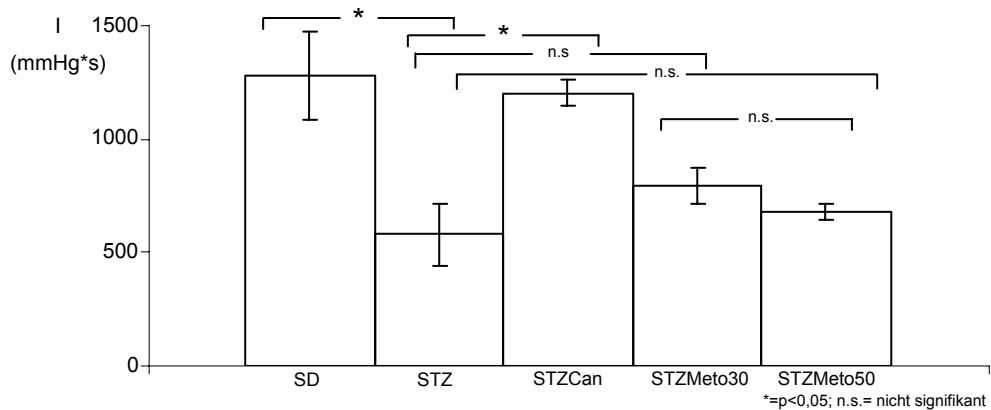
3.3 Vasodynamische Parameter

3.3.1 Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bezüglich des Integrals

In diesem Teil der Arbeit werden zunächst die Ergebnisse der endothelabhängigen Dilatation im Bezug auf das Integral, also die durch den jeweiligen Druckabfall entstandene Fläche über der Kurve, dargestellt. Für jeden der drei KHS Boli werden die Daten erst in Form von Abbildungen wiedergegeben und dann in Tabellen aufgelistet. Anschließend werden die Ergebnisse der Integralanalyse für die endothelunabhängige Dilatation präsentiert.

Abbildung 3 A und B: endothelabhängige Vasodilatation bei KHS 80 (Integral (I) in mmHg*s)

A



B

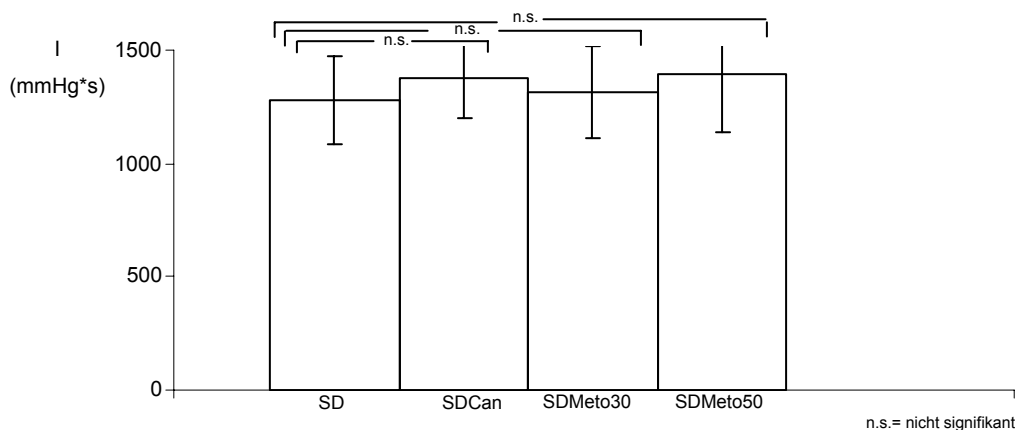


Tabelle 4 A und B: endothelabhängige Vasodilatation bei KHS 80 (Integral (I) in mmHg*s)

A

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30	STZMeto50
I (mmHg*s)	1277±196	580±136	1203±59	795±79	681±33

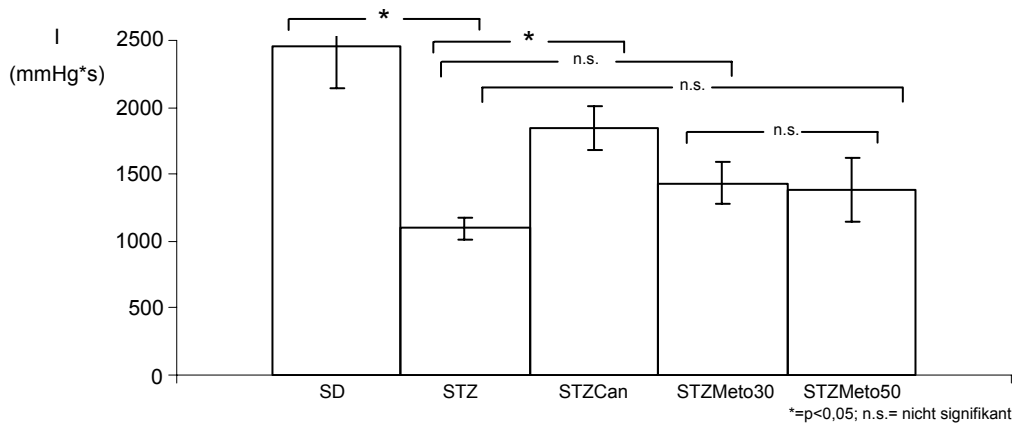
B

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50
I (mmHg*s)	1277±196	1376±180	1312±204	1395±257

Die endothelabhängige Dilatation bei KHS 80 der STZ Gruppe war signifikant verringert im Vergleich zur SD Gruppe. Die Dilatation der STZCan Gruppe war im Vergleich zur STZ Gruppe signifikant verbessert. Sowohl bei der STZMeto30, als auch bei der STZMeto50 Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur STZ Gruppe gezeigt werden.

Abbildung 4 A und B: endothelabhängige Vasodilatation bei KHS 200 (Integral (I) in mmHg*s)

A



B

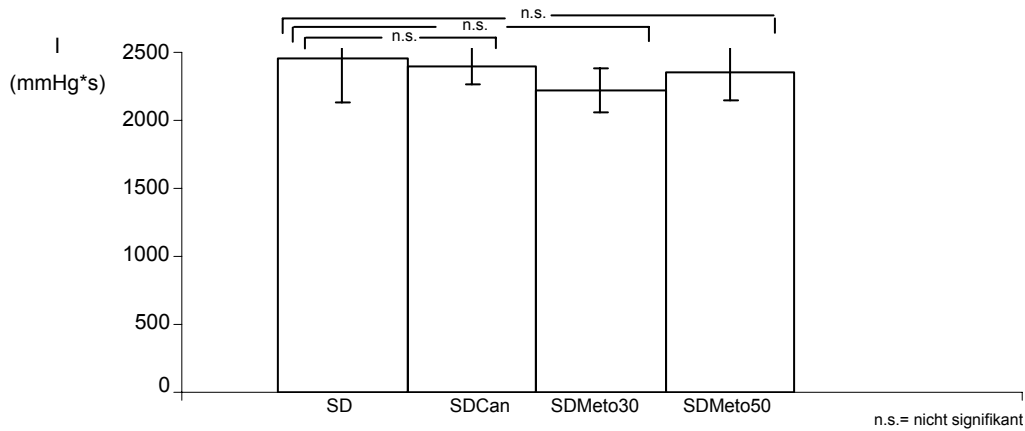


Tabelle 5 A und B: endothelabhängige Vasodilatation bei KHS 200 (Integral (I) in mmHg*s)

A

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30	STZMeto50
I (mmHg*s)	2450±312	1094±83	1845±161	1431±158	1382±243

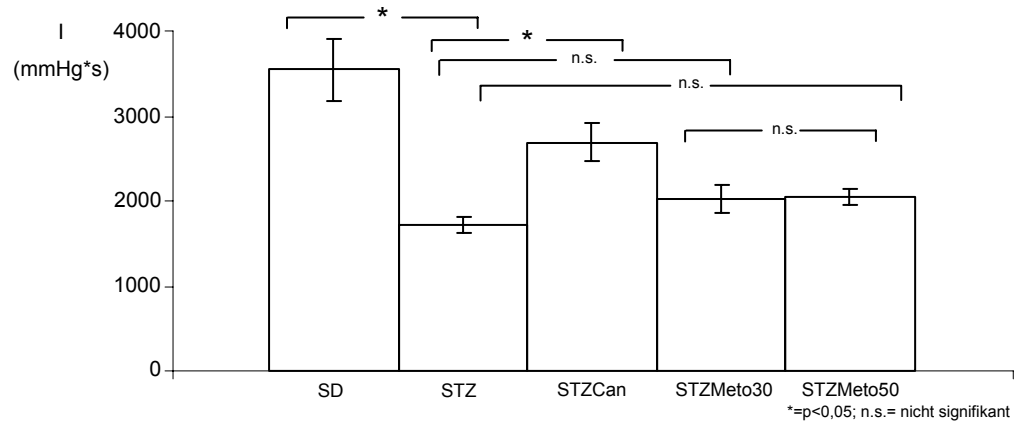
B

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50
I (mmHg*s)	2450±312	2400±138	2227±162	2351±209

Die endothelabhängige Dilatation bei KHS 200 der STZ Gruppe war signifikant verringert im Vergleich zur SD Gruppe. Die Dilatation der STZCan Gruppe war im Vergleich zur STZ Gruppe signifikant verbessert. Sowohl bei der STZMeto30, als auch bei der STZMeto50 Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur STZ Gruppe gezeigt werden.

Abbildung 5 A und B: endothelabhängige Vasodilatation bei KHS 600 (Integral (I) in mmHg*s)

A



B

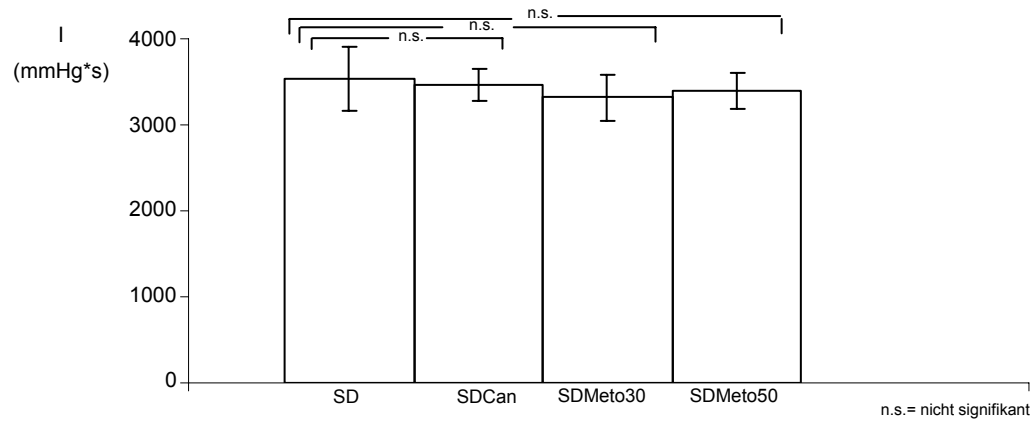


Tabelle 6 A und B: endothelabhängige Vasodilatation bei KHS 600 (Integral (I) in mmHg*s)

A

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30	STZMeto50
I (mmHg*s)	3543±370	1709±95	2694±225	2029±169	2051±98

B

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50
I (mmHg*s)	3543±370	3467±185	3316±276	3398±212

Die endothelabhängige Dilatation bei KHS 600 der STZ Gruppe war signifikant verringert im Vergleich zur SD Gruppe. Die Dilatation der STZCan Gruppe war im Vergleich zur STZ Gruppe signifikant verbessert. Sowohl bei der STZMeto30, als auch bei der STZMeto50 Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur STZ Gruppe gezeigt werden.

3.3.2 Zusammenfassung

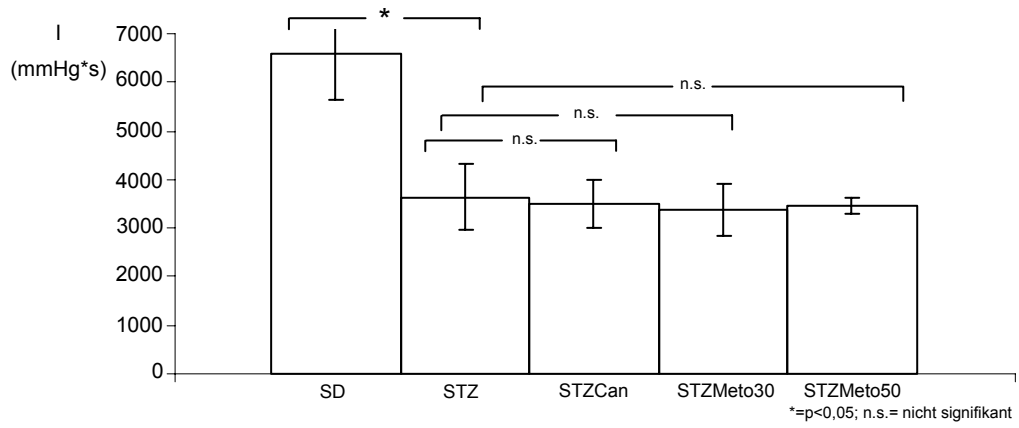
Für die diabetische, unbehandelte Tiergruppe (STZ) konnte eine signifikant verschlechterte endothelabhängige Vasodilatation im Vergleich zur normoglykämischen Kontrollgruppe (SD) nachgewiesen werden. Bei der mit Candesartan behandelten, diabetischen Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Vasodilatation im Vergleich zur STZ Gruppe. Im Gegensatz dazu konnten für die niedrig- und hochdosierten, diabetischen Metoprololgruppen (STZMeto30 und STZMeto50) keine Verbesserung der endothelabhängigen Funktion nachgewiesen werden. Zwischen den nichtdiabetischen Gruppen (SD, SDCan, SDMeto30) konnte für die endothelabhängige Vasodilatation kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigten sich bei allen Schubspannungsgraden (KHS 80, 200 und 600 µl/kg).

3.3.3 Vergleich der endothelunabhängigen Vasodilatation

Zunächst wird die Abbildung zu den Gruppen SD, STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50 gezeigt. In der folgenden Tabelle werden dann die dazugehörigen Daten der endothelunabhängigen Vasodilatation gezeigt.

Abbildung 6 A und B: endothelunabhängige Vasodilatation bei NN 40 µg/kg (Integral (I) in mmHg*s)

A



B

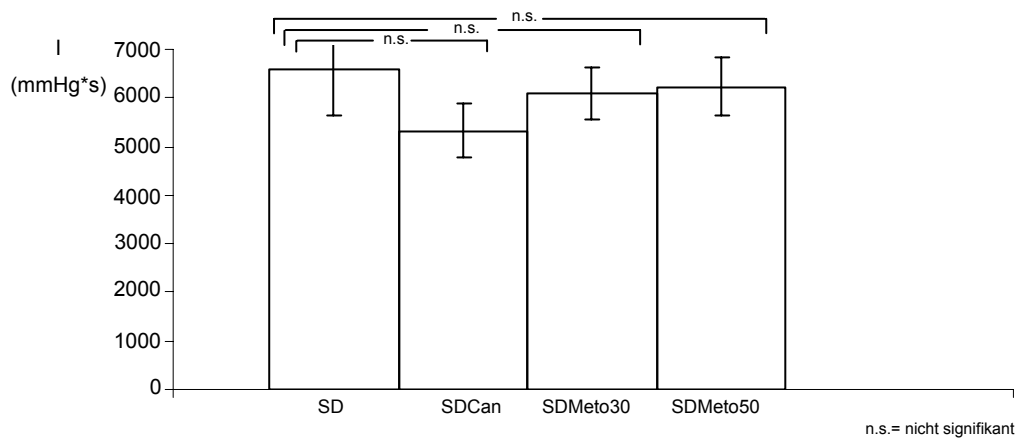


Tabelle 7 A und B: endothelunabhängige Vasodilatation bei NN 40 µg/kg (Integral (I) in mmHg*s)

A

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30	STZMeto50
I (mmHg*s)	6602±954	3639±672	3506±499	3373±524	3463±153

B

	SD	SDCan	SDMeto30	SDMeto50
I (mmHg*s)	6602±954	5321±558	6090±530	6223±598

Die endothelunabhängige Dilatation der STZ Gruppe war signifikant verringert im Vergleich zur SD Gruppe. Für die Gruppen STZCan, STZMeto30 und STZMeto50 konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

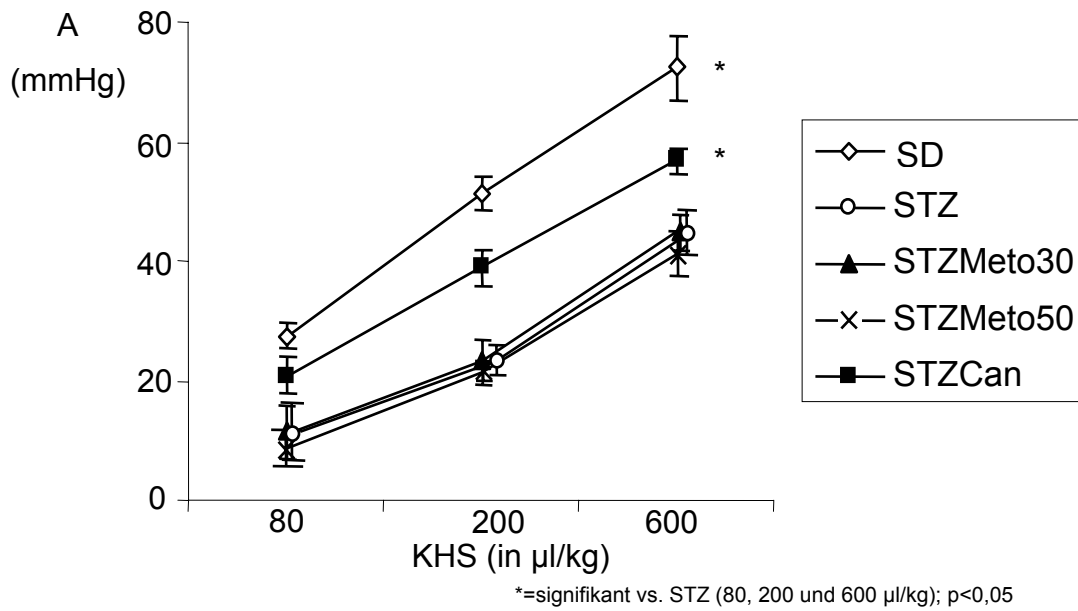
Für die Gruppen SDCan, SDMeto30 und SDMeto50 konnte bezüglich der endothelunabhängigen Vasodilatation kein Unterschied nachgewiesen werden.

3.3.4 Vergleich der endothelabhängigen und endothelunabhängigen Vasodilatation bezüglich der Amplitude

Zunächst werden die Ergebnisse aus der Analyse der maximalen Amplitude der endothelabhängigen Vasodilatation in zwei zusammenfassenden Abbildungen dargestellt (Abbildung 10 A und B). Es folgt dann die Darstellung der Ergebnisse der endothelunabhängigen Dilatation bezüglich der maximalen Amplitude (Abbildung 11 A und B).

Abbildung 7 A und B: endothelabhängige Vasodilatation (Amplitude (A) in mmHg)

A



B

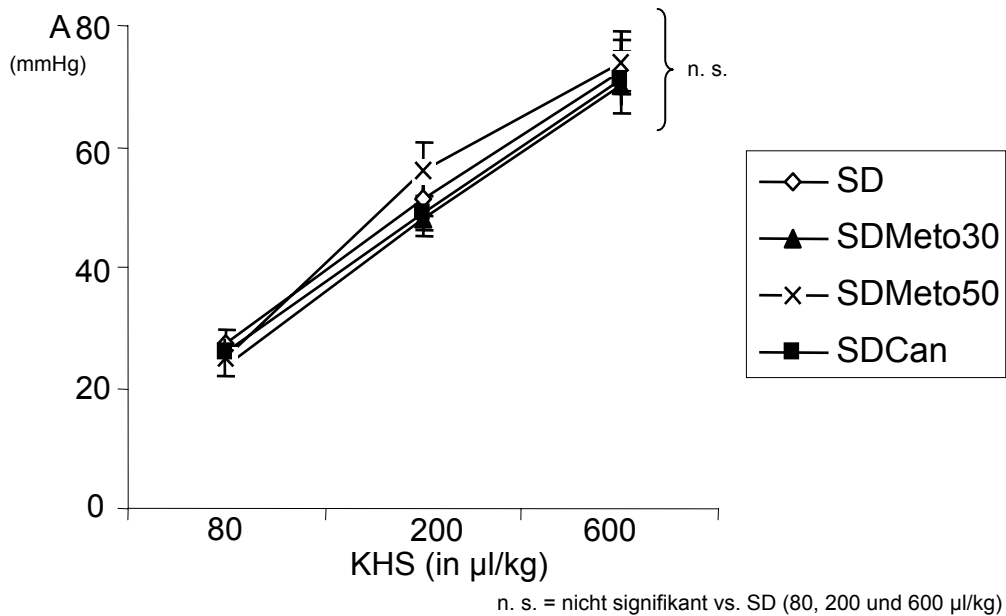
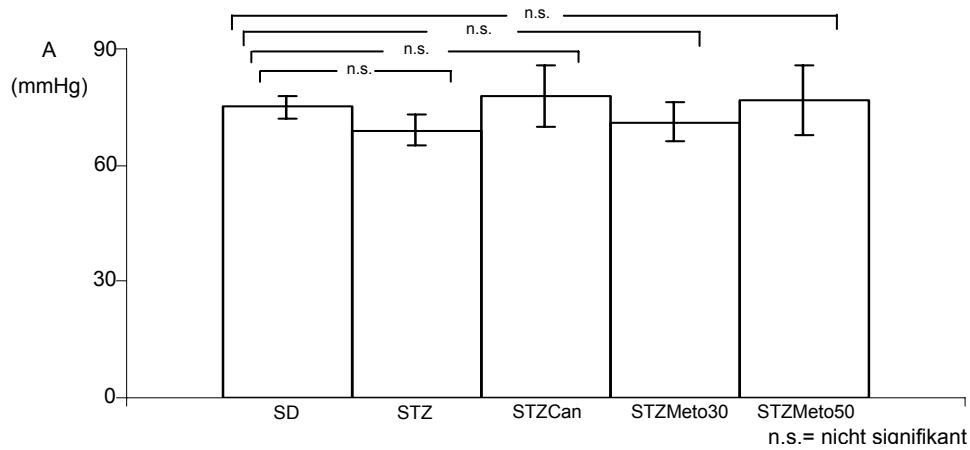
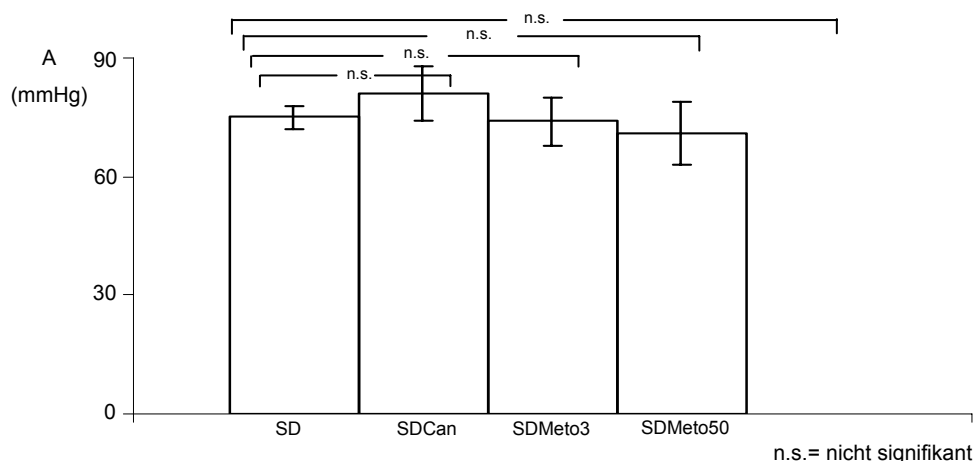


Abbildung 8 A und B: endothelunabhängige Vasodilatation (Amplitude (A) in mmHg)

A



B



3.3.5 Zusammenfassung der vasodynamischen Ergebnisse

Zur besseren Übersicht sind die wesentlichen Ergebnisse der Vasodynamik in den Abbildungen 12 und 13 noch einmal zusammengefasst, wobei auf die Darstellung der Ergebnisse der Gruppen SDCan, SDMeto30 und SDMeto50 sowie der Analyse der Amplitude wegen der besseren Übersicht verzichtet wurde.

Abbildung 9: endothelabhängige Vasodilatation (Integral (I) in mmHg*s)

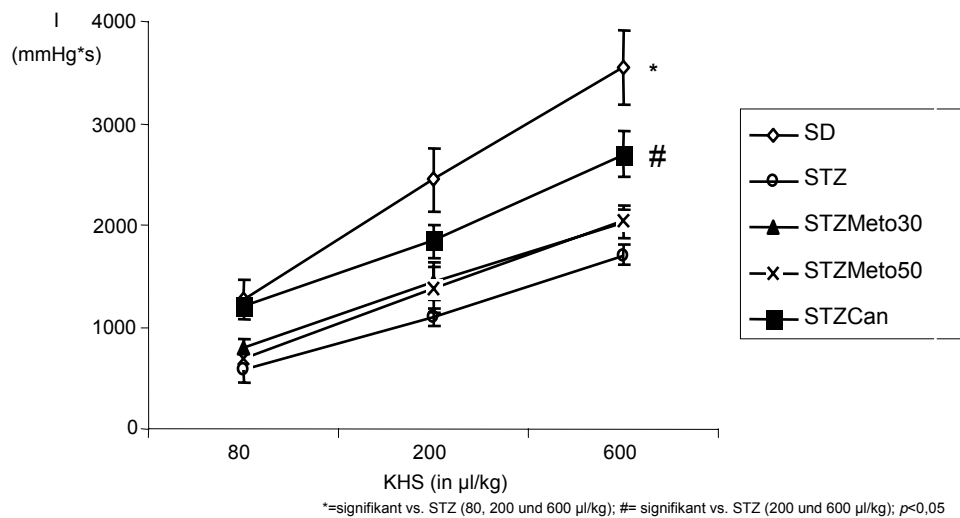
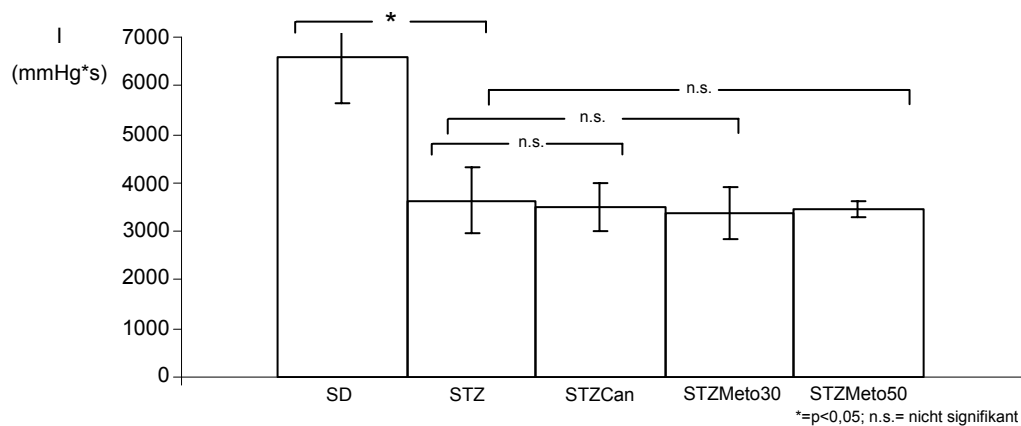


Abbildung 10: endothelunabhängige Vasodilatation (Integral (I) in mmHg*s)



Die maximal mögliche Vasodilatation wurde in dieser Studie durch einen endothelunabhängigen Stimulus (NN) induziert. Sowohl die endothelabhängige, als auch die endothelunabhängige Vasodilatation der STZ Gruppe war bezüglich des Integrals signifikant verringert im Vergleich zur SD Gruppe. Die maximale Amplitude beider Gruppen unterschieden sich bei der endothelabhängigen, jedoch nicht bei der endothelunabhängigen Dilatation. Die pharmakologische Behandlung von diabetischen Ratten mit Candesartan (STZCan) zeigte eine signifikante Verbesserung der endothelabhängigen, nicht jedoch der endothelunabhängigen Vasodilatation im Vergleich zu der unbehandelten, diabetischen Gruppe (STZ).

Die pharmakologische Behandlung mit Metoprolol konnte sowohl in einer niedrigen, als auch in einer hohen Dosierung (STZMeto30, STZMeto50) keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer endothel- abhängigen und unabhängigen Vasodilatation zeigen. Die pharmakologische Behandlung von normoglykämischen Ratten (SDCan, SDMeto30 und SDMeto50) zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den nicht behandelten, normoglykämischen Ratten (SD) bezüglich einer endothel- abhängigen und unabhängigen Vasodilatation.

3.4 Daten zu immunhistochemischen Ergebnissen

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse aus der immunhistochemischen Analyse zunächst in Form einer Abbildung und anschließend in Form einer Datentabelle präsentiert.

3.4.1 Expression des endothelialen Zelladhäsionsmoleküles ICAM-1

Abbildung 11: Expression von ICAM-1 (Area Fraction (AF) in %)

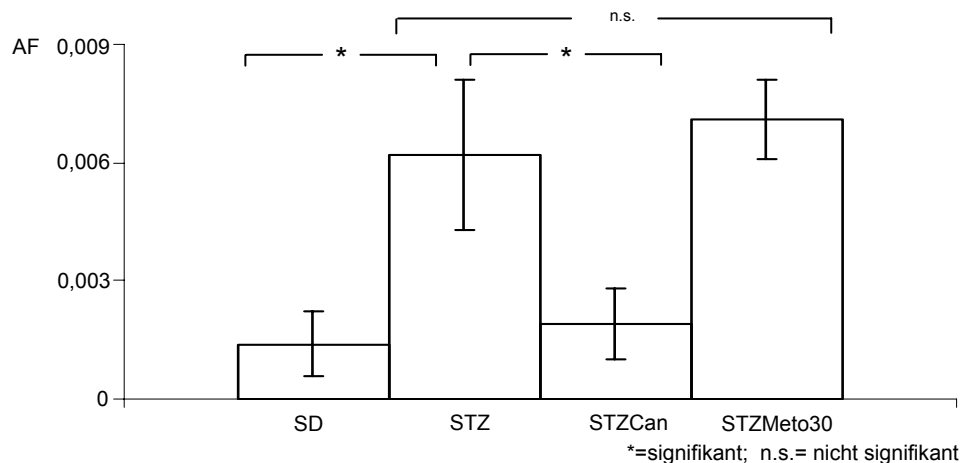


Tabelle 8: Expression von ICAM-1 (Area Fraction (AF) in %)

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30
AF (in %)	0.0014±0.0008	0.0062±0.0019	0.0019±0.0009	0.0071±0.001

Expression des endothelialen Zelladhäsionsmoleküles VCAM-1

Abbildung 12 : Expression von VCAM-1 (Area Fraction (AF) in %)

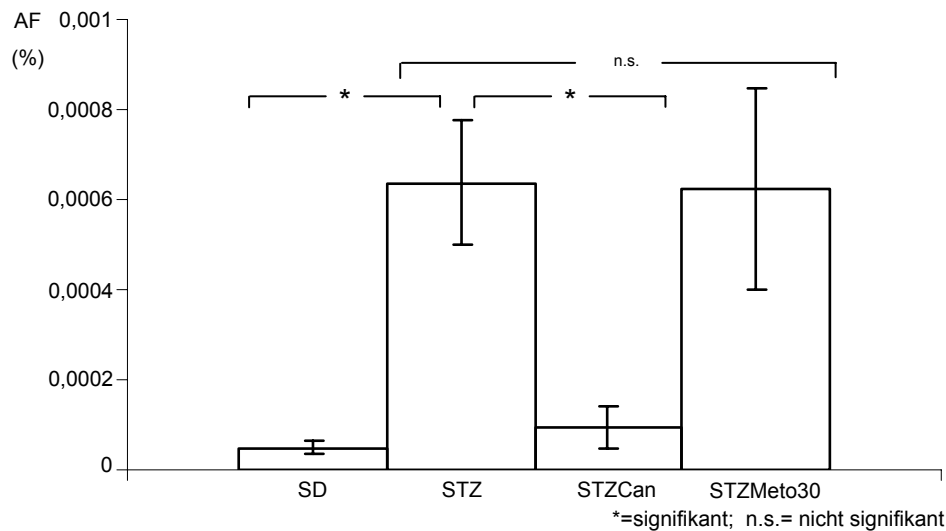


Tabelle 9: Expression von VCAM-1 (Area Fraction (AF) in %)

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30
AF (in %)	0.0004±0.000009	0.00051±0.0001	0.00005±0.000007	0.00048±0.0001

Wie aus den Tabellen ersichtlich, war die Expression beider endothelialer Adhäsionsmoleküle, VCAM-1 und ICAM-1, im Musculus quadriceps in der diabetischen, unbehandelten Gruppe (STZ) signifikant erhöht im Vergleich zur gesunden SD Tiergruppe (6fach erhöht für ICAM-1 und 10fach erhöht für VCAM-1). Die Behandlung von diabetischen Ratten mit Candesartan (STZCan) konnte die Expression beider Adhäsionsmoleküle signifikant reduzieren. Die Behandlung mit Metoprolol (STZMeto30) zeigte jedoch keinen Unterschied bezüglich der Expression von Adhäsionsmolekülen.

3.4.2 Expression des Enzyms eNOS

Abbildung 13: Expression von eNOS (Area Fraction (AF) in %)

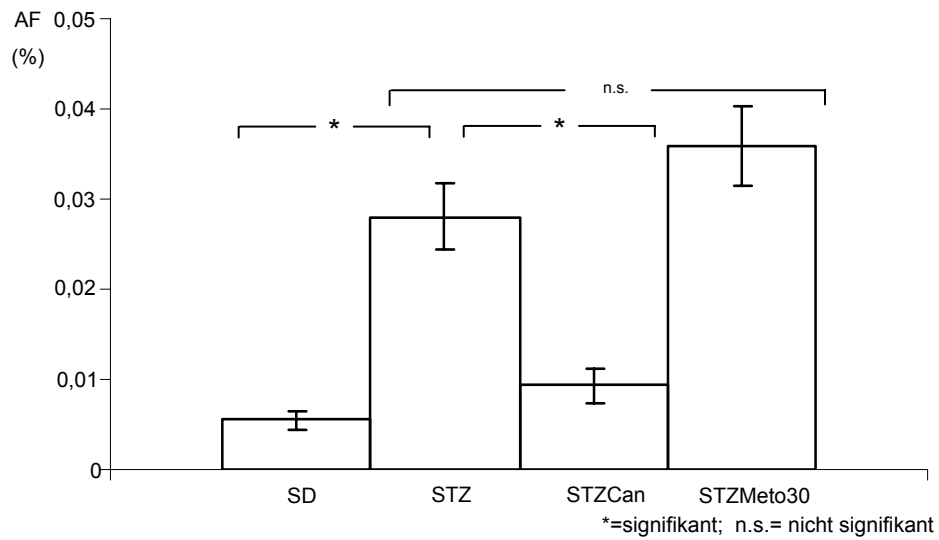


Tabelle 10: Expression von eNOS (Area Fraction (AF) in %)

	SD	STZ	STZCan	STZMeto30
AF (in %)	0.005±0.0003	0.029±0.005	0.009±0.0008	0.035±0.002

3.4.3 Expression des Enzyms iNOS

Abbildung 14: Expression von iNOS (Area Fraction (AF) in %)

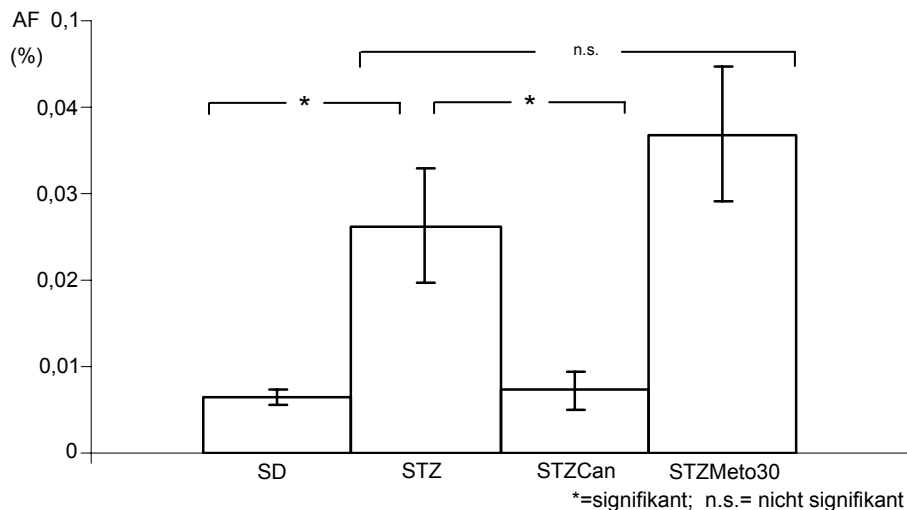


Tabelle 11: Expression von iNOS (Area Fraction (AF) in %)

	SD	STZ	STZCan	STZMet30
AF (in %)	0.011±0.002	0.053±0.01	0.018±0.002	0.06±0.006

Sowohl die eNOS-, als auch die iNOS- Expression ist bei diabetischen Ratten (STZ) signifikant erhöht (5fach erhöht für eNOS und 4fach erhöht für iNOS). Eine Behandlung von diabetischen Ratten mit Candesartan (STZCan) konnte die Expression beider Enzymsubtypen, eNOS und iNOS, signifikant reduzieren. Eine Behandlung der diabetischen Ratten mit Metoprolol (STZMet30) konnte keine signifikante Reduktion dieser Enzymsubtypen bewirken.

3.4.4 Zusammenfassung der immunhistologischen Ergebnisse

Die STZ Gruppe wies eine signifikant erhöhte Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 sowie der Enzyme eNOS und iNOS im Vergleich zur normoglykämischen SD Gruppe auf. Die Behandlung diabetischer Ratten mit Candesartan führte zu einer signifikant erniedrigten Expression von ICAM-1, VCAM-1, eNOS und iNOS. Die Behandlung mit Metoprolol dagegen veränderte das Expressionsprofil nicht signifikant im Vergleich zur STZ Gruppe.

Die folgende Abbildung 18 präsentiert zu jeder Tiergruppe und zu jeder Färbung jeweils ein repräsentatives Bild. Gezeigt wird jeweils eine Schnittebene aus einem M. quadriceps. Das Gewebe ist blau, die Zellkerne sind dunkelblau angefärbt. Die rot angefärbten Strukturen entsprechen den angefärbten Adhäsionsmolekülen bzw. der angefärbten Enzyme.

Abbildung 15: repräsentative Bilder der immunhistochemischen Färbung

