

## 5 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Komplikationen sind der Hauptgrund für Morbidität und Mortalität des diabetischen Patienten. Aus ätiologischer Sicht steht hier vor allem die Ausbildung einer Makroangiopathie im Vordergrund. Diabetes Mellitus wiederum ist ein Hauptrisikofaktor für die Atherosklerose. Die endotheliale Dysfunktion ist als reversible Vorstufe der Atherosklerose anzusehen. Sie beschreibt einen Zustand, in dem das Gefäßendothel lediglich in seiner Funktion, nicht aber in seiner Morphologie gestört ist. Mit der Therapie einer endothelialen Dysfunktion könnte somit die Ausbildung einer Atherosklerose verzögert oder sogar verhindert werden und damit einen primärpräventiven Ansatz in Bezug auf die Atherosklerose beinhalten. Obwohl die endotheliale Dysfunktion als Vorstufe der Atherosklerose und als Prädiktor für Morbidität und Mortalität gut belegt ist, sind die Zusammenhänge zwischen der Entwicklung und Progression einer endothelialen Dysfunktion und des neurohumoralen Systems in weiten Teilen noch nicht verstanden. Die vorliegende Arbeit konnte in einem Tiermodell für den Diabetes Mellitus Typ 1 zeigen, dass eine selektive AT1-Rezeptorblockade im RAAS zu einer verbesserten Endothelfunktion führte. Besonders interessant ist, dass dies nicht durch die Hauptwirkung einer AT1-Rezeptorblockade bedingt war. Die pharmakologische Inhibition des RAAS in der vorliegenden Arbeit führte nämlich zu keiner Blutdrucksenkung. Der Benefit der pharmakologischen Intervention muss also in anderen, so genannten pleiotropen Effekten begründet sein. Da bei Diabetes Mellitus sowohl Inflammation, als auch eine Störung des NO Stoffwechsels eine übergeordnete Rolle spielen, wurde in dieser Arbeit die Expression von Adhäsionsmolekülen und den Enzymen eNOS und iNOS untersucht. Die verbesserte Endothelfunktion unter diabetischen Bedingungen durch die AT1-Rezeptorblockade war assoziiert mit einer deutlichen Reduktion der Expression von ICAM-1 und VCAM-1, also von klassischen Adhäsionsmolekülen. Außerdem konnte eine Normalisierung der NOS-Expression gezeigt werden. Adhäsionsmoleküle sind für die Einwanderung von Leukozyten essentiell. Leukozyten führen in der Endothelzelle zu einer NOS-Entkoppelung, zu einer erhöhten Zytokinexpression und zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses. Außerdem können Leukozyten selbst Angiotensin II (Ang II) bilden, was zu einer Verstärkung der Inflammation führt. Die blutdruckunabhängige  $\beta$ 1-selektive Inhibition des adrenergen Systems dagegen konnte weder einer

Verbesserung der Endothelfunktion, noch ein verändertes Expressionsmuster der CAMs und NOS unter diabetischen Bedingungen herbeiführen. Um eine Unterdosierung der pharmakologischen  $\beta$ 1-Rezeptorblockade auszuschließen, wurde in einer Substudie das adrenerge System soweit inhibiert, dass der Blutdruck signifikant reduziert wurde. Auch unter diesen Bedingungen konnte keine Verbesserung der Endothelfunktion nachgewiesen werden. Auch eine Veränderung der CAM und NOS Expressionsmuster konnte nicht gezeigt werden. Die endotheliale Dysfunktion, die in dieser Arbeit durch einen experimentellen Diabetes Mellitus induziert wurde, konnte also durch eine Inhibition des RAAS, nicht aber durch eine Inhibition des  $\beta$ -adrenergen Systems verbessert werden.