

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Assoziation
Ang II	Angiotensin II
ANOVA	Analysis of Variance
ACTH	Corticotropin
Aqua bidest.	zweifach destilliertes Wasser
ABC	Avidin-Biotin-Complex
AHA	American Heart Assoziation
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT	Angiotensin II – Rezeptor
A.	Arteria
B2	Bradykinin-Rezeptor
BZ	Blutzucker
BMI	body mass index
CAM	cellular adhesion molecule
°C	Grad Celsius
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COPERNICUS	The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
Can	Candesartan
CRP	C-reaktives Protein
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
dl	Deziliter
DHP	deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie
DNA	Desoxyribonucleinic acid
EDRF	endothelial derived relaxing factor
eNOS	endotheliale NOS
g	Gramm

HF	Herzfrequenz
i. p.	Intraperitoneal
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
iNOS	induzierbare NOS
ICAM	intracellular adhesion molecule
IL	Interleukin
KHK	koronare Herzkrankheit
kg	Kilogramm
LDL	low density lipoprotein
LD 50	Letaldosis 50
L-NAME	N-Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester
MCP	chemoattractant protein
Meto30	Metoprolol 30 mg/kg
Meto50	Metoprolol 50 mg/kg
M.	Muskulus
mm	Millimeter
M	Molar
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRNA	messenger RNA
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
mg	Milligramm
NN	Nitroprussid Natrium
NYHA	New York Heart Association
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
n. s.	nicht signifikant
nNOS	neuronale NOS
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus
NO <sub>2</sub> -	Nitrit
NO <sub>3</sub> -	Nitrat
NFκB	Nuclear factor-kappa B

NADPH	Nicotinamiddinukleotidphosphat
n	Anzahl
ONOO-	Peroxynitrit
O <sub>2</sub> -	Superoxid-Radikal-Anion
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
oGGT	oraler Glukosetoleranztest
p. o.	per os
pH	negativer dekadischer Logarithmus der H <sup>+</sup> -Ionenkonzentration
p	Wahrscheinlichkeit
Psyst	systolischer Druck
Pdiast	diastolischer Druck
RT	Raumtemperatur
RR	Riva Rocci
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Sprague Dawley
STZ	Streptozotozin
TNF	Tumornekrose-Faktor
TF	Tissue Factor
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	United States of Amerika
VCAM	vascular cellular adhesion molecule
WHO	World Health Organisation
V-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
vs.	Versus
α	Alpha-
β	Beta-
μ	Mikro-

## 7.2 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1a: Vergleich des Psyst. im Rahmen der Vorstudie zwischen SD, SDCan, Meto30 und SDMeto50 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 1b: Vergleich des Pdiast. im Rahmen der Vorstudie zwischen SD, SDCan, Meto30 und SDMeto50 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 1c: Vergleich der HF im Rahmen der Vorstudie zwischen SD, SDCan, SDMeto30 und SDMeto50 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 2: Vergleich der Tiergewichte der einzelnen Gruppen (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 3: Vergleich der Blutglukosekonzentration der einzelnen Gruppen. Mean  $\pm$  SEM
- Tab. 4a: Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 80 der Gruppen SD, STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 4b: Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 80 der Gruppen SD, SDCan, SDMeto30 und SDMeto50.
- Tab. 5a: Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 200 der Gruppen SD, STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 5b: Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 200 der Gruppen SD, SDCan, SDMeto30 und SDMeto50.
- Tab. 6a: Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 600 der Gruppen SD, STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 6b: Vergleich der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 600 der Gruppen SD, SDCan, SDMeto30 und SDMeto50.
- Tab. 7a: Vergleich der endothelunabhängigen Vasodilatation der Gruppen SD, STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 7b: Vergleich der endothelunabhängigen Vasodilatation der Gruppen SD, STZ, STZCan, STZMeto30 und STZMeto50.
- Tab. 16: Vergleich der endothelunabhängigen Vasodilatation der Gruppen SDCan und SDMeto30 (MW  $\pm$  SM)
- Tab. 17: Vergleich der endothelunabhängigen Vasodilatation der Gruppen SDCan und SDMeto30.
- Tab. 8: Vergleich der Expression von ICAM-1 der Gruppen SD, STZ, STZCan und STZMeto30. AF  $\pm$  SEM

Tab. 9: Vergleich der Expression von VCAM-1 der Gruppen SD, STZ, STZCan und STZMeto30.

Tab. 10: Vergleich der Expression von eNOS der Gruppen SD, STZ, STZCan und STZMeto30. AF  $\pm$  SEM

Tab. 11: Vergleich der Expression von iNOS der Gruppen SD, STZ, STZCan und STZMeto30. AF  $\pm$  SEM

### 7.3 Figurenverzeichnis

Figur 1: Modell des autoperfundierten Hinterbeines

Figur 2: Kathetersystem des autoperfundierten Hinterbeines

Figur 3: Druckkurve währen einer Vasodilatation

Figur 4: schematische Darstellung der ABC-Methode

Figur 5: repräsentative Bilder zur immunhistochemischen digitalen Bildanalyse

### 7.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1a: graphische Darstellung des Psyst (in mmHg) (MW  $\pm$  SM) .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 1b: graphische Darstellung des Pdiast (in mmHg) (MW  $\pm$  SM) .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 1c: graphische Darstellung der HF (pro Minute) (MW  $\pm$  SM) .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 2: graphische Darstellung der KG (in g) (MW  $\pm$  SM) .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 3a: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 80 MW  $\pm$  SM .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 3b: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 80 MW  $\pm$  SM .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 4a: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 200 MW  $\pm$  SM .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 4b: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 200 MW  $\pm$  SM .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

Abb. 5a: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 600 MW  $\pm$  SM .  $P < 0,05 =$  signifikant; n. s. = nicht signifikant

- Abb. 5b: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation bei KHS 600  
MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 6a: graphische Darstellung der endothelunabhängige Vasodilatation bei NN  
MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 6b: graphische Darstellung der endothelunabhängige Vasodilatation bei NN  
MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 7a: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation in Bezug auf  
die Amplitude MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 7b: graphische Darstellung der endothelabhängigen Vasodilatation in Bezug auf  
die Amplitude MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 8a: graphische Darstellung der endothelunabhängigen Vasodilatation in Bezug  
auf die Amplitude MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 8b: graphische Darstellung der endothelunabhängigen Vasodilatation in Bezug  
auf die Amplitude MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 9: zusammenfassende graphische Darstellung der endothelabhängigen  
Vasodilatation in Bezug auf die Amplitude MW  $\pm$  SM . P<0,05 = signifikant;  
n. s. = nicht signifikant
- Abb. 10: zusammenfassende graphische Darstellung der endothelunabhängigen  
Vasodilatation in Bezug auf die Amplitude MW  $\pm$  SM . P<0,05 =  
signifikant; n. s. = nicht signifikant
- Abb. 11: graphische Darstellung der Expression von ICAM-1
- Abb. 12: graphische Darstellung der Expression von VCAM-1
- Abb. 13: graphische Darstellung der Expression von eNOS
- Abb. 14: graphische Darstellung der Expression von iNOS
- Abb. 15: repräsentative Bilder der immunhistochemischen Färbung

## 7.5 Publikationsliste

**Riad A**, Unger D, Spillmann F, Schultheiss H P, Tschöpe C; Verbesserung der Diabetes- Mellitus-bedingten Endothelfunktion nach Inhibition der p38-MAP-Kinase; Nieren -und Hochdruckkrankheiten, 2003. 32(8): p 342-45

Dorenkamp M<sup>1</sup>, **Riad A**<sup>1</sup>, Stiehl S, Westermann D, Du J, Spillmann F, Noutsias M, Adams V, Schultheiss H P, Tschöpe C; Protection against oxidative stress in diabetic rats: Role of angiotensin AT(1) receptor and beta 1-adrenoceptor antagonism. Eur J Pharmacol, 2005. 27: p 179-87

<sup>1</sup> both authors contributed equally

Westermann D, Knollmann BC, Steendijk P, Rutschow S, **Riad A**, Pauschinger M, Potter JD, Schultheiss HP, Tschöpe C; Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Heart Fail, 2005 Oct [Epub ahead of print]

## 7.6 Wissenschaftliche Auszeichnungen

„Young Investigator Award“ der Deutschen Liga zur Bekämpfung des Bluthochdrucks, Dresden (2002)

**Riad A**, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschöpe C

Verbesserung der Endothelfunktion von Streptozotozin-diabetischen Ratten nach HMG-CoA-Reductase Inhibition“.

„Young Investigator Award“ der European Society of Cardiology, Lissabon (2005)

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

Enhancement of eNOS leads to an improvement of endothelial function in experimental diabetes mellitus

## 7.7 Wissenschaftliche Vorträge und Posterpräsentationen

### Vorträge:

2002 Vortrag im Rahmen der 13. European Students Conference in Berlin vom  
29.10.-02.11.2002

**Riad A**, Spillmann F, Tschöpe C

2003 Anlässlich der 69. Frühjahrstagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz und Kreislaufforschung vom 24. – 26.04.2003 in Mannheim:

Therapie der Endotheldysfunktion bei Diabetes mellitus: AT1-  
Rezeptorantagonisten vs. Betarezeptor-Blockade

Dorenkamp M, **Riad A**, Westermann D, Du J, Tschöpe C

Eine antiinflammatorische Therapie mit spezifischen TNF-alpha und IL-1  
beta Inhibitoren führt zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion und  
Abnahme des kardialen Remodellings unter diabetischen Bedingungen

Dhayat S, **Riad A**, Dhayat N, Tschöpe C

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

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

2006 Vortrag im Rahmen der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für  
Kardiologie vom 20.-22.04.2006 in Mannheim:

Verbesserung der Endothelfunktion nach Intervention mit dem eNOS-Enhancer  
S803

**Riad A**, van Linthout S, Mohr Z, Bürkner-Gärtner C, Spillmann F, Rütten H\*,  
Tschöpe C

Der Einfluss von Toll like receptor (TLR) 2 und 4 auf die Streptozotozin-induzierte diabetische Kardiomyopathie

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

**Posterpräsentationen:**

2002 Posterpräsentation im Rahmen des 26. wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks in Dresden vom 13.-16.11.2002.

2003 Posterpräsentation im Rahmen der Frühjahrstagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim:

Unterdiabetischen Bedingungen führt eine CSE-Hemmer bedingte Inhibition von Rac1 und RhoA zu einer Kardioprotektion

Dhayat N, **Riad A**, Dhayat S, Noutsias M, Laufs U, Tschöpe C

Einfluss von AT1-Rezeptor Antagonisten auf Enzyme des Radikalstoffwechsels im Skelettmuskel diabetischer Ratten

Stiehl S, Adams V, Kränkel N, Tschöpe C, **Riad A**, Hambrecht R

Einfluss von Diabetes mellitus auf Enzyme des Radikalstoffwechsels in der Skelettmuskulatur

Stiehl S, Hambrecht R, **Riad A**, Walther T, Kränkel N, Tschöpe C, Adams V

2004 Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie in Berlin vom 07. – 09.10.2004

**Riad A**, Westermann D, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschöpe C

Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung der European Society of Cardiology, Stockholm

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

2005 Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung des European Council for  
Cardiovascular Research, Nizza

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

## **7.8 Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 05.12.2005

Alexander Riad

## 7.9 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Arbeitsgruppenleiter Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Tschöpe, bei dem ich eigenverantwortlich arbeiten durfte und der diese Studie stets durch Interesse und Anregungen wachsen lies. Ohne sein Engagement hätte die vorliegende Arbeit sicher nicht zu der hier vorliegenden Form gefunden. Ich freue mich auch in Zukunft über eine lange und fruchtbare Zusammenarbeit mit Ihm.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Schultheiss, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, im Rahmen meiner Dissertation in der Abteilung für Kardiologie und Pulmologie der Med. Klinik II der Charite, Universitätsmedizin Berlin, am Campus Benjamin Franklin arbeiten zu können.

Ich danke Herrn Dr. med. Dorenkamp für die stets kompetente Hilfe im Rahmen der immunhistochemischen Färbungen. Er war eine große Hilfe bei der Bewältigung dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die stets für eine freundliche und kollegiale Atmosphäre gesorgt haben. Das Arbeiten mit Ihnen hat mir große Freude bereitet. Ich freue mich darauf, auch in Zukunft mit einigen von Ihnen arbeiten zu dürfen.

## **7.10 Lebenslauf**

### persönliche Angaben

Name, Vorname: Riad, Alexander  
Geboren: Ahaus, 05.11.1976  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1983-1987 Grundschule  
1987-1992 Gymnasium der Marian-Hiller-Missionare in Maria Veen, Westfalen  
1992-1996 Gymnasium Petrinum in Dorsten, Westfalen  
1996 Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst

1997-1998 Wohnhaus St. Christophorus, Köln, Wohneinrichtung für geistig und körperlich Behinderte

### Hochschulbildung

SS 98-WS 04/05 Studium der Humanmedizin, Charite Berlin  
06.09.2000 ärztliche Vorprüfung  
17.09.2001 1. Staatsexamen  
15.10.2003 2. Staatsexamen  
06.12.2004 3. Staatsexamen

### Praktisches Jahr

1. Tertial Innere Medizin, Charite – Campus Benjamin Franklin, Berlin  
2. Tertial Chirurgie, Charite – Campus Benjamin Franklin, Berlin  
3. Tertial HNO, Charite – Campus Benjamin Franklin, Berlin

### Studienbegleitende Tätigkeit

WS 00/01 Pathophysiologisches Seminar: „Das TC System“

Famulatur Unfallchirurgie, Krankenhaus St. Vincent, Coesfeld/Westfalen

Famulatur Chirurgie/Notaufnahme, Baragwanath Hospital, Johannesburg/Süd Afrika

Famulatur Allgemeinmedizin, Arztpraxis Christhild Schmedding, Reken/Westfalen

Famulatur Innere Medizin, Abt. f. Kardiologie, Charite – Campus Benjamin Franklin, Berlin

2000-2005 wissenschaftliche Arbeit in der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Tschöpe, Med. Klinik II, Abt. f. Kardiologie/Pulmologie, Charite - Campus Benjamin Franklin, Berlin:

Experimentelle Arbeit zur Dissertation

Privatarbeitsvertrag mit Prof. Dr. med. Schultheiss, Leiter der Abt. f. Kardiologie und Pulmologie, Charite, Campus Benjamin Franklin, Berlin

Studienbegleitende Forschungsförderung der Charite, Projekt: „Vaskuläre Regulationsmechanismen“

15.3.2005: Beginn der ärztlichen Tätigkeit im Rahmen eines Forschungsstipendiums des Sonderforschungsbereich Transregio 19 „Inflammatorische Kardiomyopathie“ der Deutschen Forschungsgesellschaft

