

Inhaltsverzeichnis

1. Zielsetzung	1
2. Einleitung	3
2. 1. Arteriogenese	3
2. 1. 1. Mechanismen und Ablauf der Arteriogenese	3
2. 1. 2. Arteriogenese und Angiogenese	5
2. 1. 3. Arteriogenese und Atherogenese	6
2. 1. 4. Zerebrale Blutversorgung	7
2. 1. 5. Zerebrale Arteriogenese	8
2. 1. 6. Tiermodell: Three-Vessel-Occlusion (3-VO)	9
2. 2. Diabetes mellitus Typ II	10
2. 2. 1. Epidemiologie	10
2. 2. 2. Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II	10
2. 2. 3. Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen	12
2. 2. 4. Therapiekonzepte zum Diabetes mellitus Typ II	14
2. 3. Pioglitazon	15
2. 3. 1. Pharmakologische Eigenschaften	15
2. 3. 2. Einsatz in der Diabetes-Therapie	16
2. 3. 3. PROactive-Studie	17
2. 4. Peroxisome Proliferator-activated Rezeptoren	19
2. 4. 1. Wirkungsmechanismen	19
2. 4. 2. PPAR-Typen	20
2. 4. 3. Bedeutung von PPAR- γ für das Gefäßwachstum	21
3. Tiere, Material und Methoden	25
3. 1. Materialien	25
3. 1. 1. Tierhaltung	25
3. 1. 2. Geräte	25
3. 1. 3. Chirurgische Instrumente	26
3. 1. 4. Medikamente	26
3. 1. 5. Chemikalien, Lösungen & Gase	27
3. 1. 6. Verbrauchsmaterialien	27
3. 2. Versuchstiere	28
3. 2. 1. Haltungsbedingungen	28
3. 2. 2. Genehmigung des Tierversuchs	28
3. 2. 3. Gruppeneinteilung und Randomisierung	28
3. 3. Behandlung	29
3. 3. 1. Schmerztherapie	29
3. 3. 2. Medikamentelle Behandlung	29
3. 4. Operationen	30
3. 4. 1. Narkose	30
3. 4. 2. Drei-Gefäßverschluss (Three-vessel-occlusion, 3-VO)	31
3. 4. 3. Sham-Operation	32
3. 4. 4. Zerebrovaskuläre Reaktivität	33
3. 4. 5. Latexangiographie und Diameterbestimmung	35
3. 5. Histologische Untersuchung	37
3. 5. 1. Einbetten in Paraffin	37
3. 5. 2. Anfertigen der Gewebeschnitte	37
3. 5. 3. Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung	37
3. 5. 4. α -Smooth-Muscle-Cell-Actin(α -SMCA)-Markierung	38
3. 6. Statistische Datenauswertung	39

4. Ergebnisse	40
4. 1. Allgemeines.....	40
4. 1. 1. Überlebensraten.....	40
4. 1. 2. Körpergewicht.....	41
4. 2. 3-VO-Operation	43
4. 3. Latexangiographie	45
4. 3. 1. Heubnersche Anastomosen	45
4. 3. 2. Diameter der Gefäße des Circulus Willisii	46
4. 3. 3. Diameter der A. cerebri posterior.....	47
4. 4. Zerebrovaskuläre Reaktivität (CVR)	51
4. 4. 1. Blutgasanalyse, Blutglukosespiegel und Hämatokrit.....	51
4. 4. 2. Vergleich der Reservekapazität zwischen den 3-VO-Gruppen.....	51
4. 4. 3. Vergleich der Reservekapazität zwischen den Sham-Gruppen.....	54
4. 4. 4. Gesamtvergleich der Reservekapazität zwischen allen Gruppen.....	55
4. 5. Histologie	57
4. 5. 1. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.....	57
4. 5. 2. α -SMC-Aktin-Färbung	58
5. Diskussion	61
5. 1. Evaluierung der eingesetzten Methoden	61
5. 1. 1. Erzeugung einer zerebralen Hypoperfusion durch den Drei-Gefäßverschluss	61
5. 1. 2. Bewertung des induzierten Gefäßwachstums und Vergleichbarkeit mit dem Menschen	61
5. 1. 3. Bestimmung der Gefäßdiameter mittels Latexangiographie.....	62
5. 1. 4. Bestimmung der zerebralen Blutversorgung.....	63
5. 1. 5. Beurteilung der Gefäßmuskulatur mittels Immunhistochemie	64
5. 2. Auslegung und Bewertung der ermittelten Ergebnisse	64
5. 2. 1. Hoch dosierte Pioglitazon-Gabe führt zu einer Zunahme des Körpergewichts	64
5. 2. 2. Kein Einfluss von Pioglitazon auf Hämatokrit und Blutglukosespiegel.....	65
5. 2. 3. 3-VO induziert Kollateralwachstum in der PCA	66
5. 2. 4. Pioglitazon hemmt das Wachstum der PCA nach 3-VO-Operation	67
5. 2. 5. Pioglitazon vermindert die zerebrovaskuläre Reservekapazität.....	67
5. 2. 6. Pioglitazon hemmt die Proliferation glatter Muskelzellen.....	68
5. 2. 7. Weitere mögliche Ursachen für die Hemmung der Arteriogenese durch Pioglitazon.....	69
5. 3. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen.....	70
5. 4. Konsequenzen für die Therapie des Diabetes mellitus Typ II	70
5. 4. 1. Vergleich von Glitazonen mit anderen oralen Antidiabetika.....	70
5. 4. 2. Alternativen zur konventionellen Diabetes-mellitus-Therapie	72
5. 5. Konsequenzen für die Therapie atherosklerotischer Erkrankungen	73
5. 5. 1. Einsatz von Glitazonen in der Schlaganfalltherapie	73
5. 5. 2. Arteriogenesehemmung als Erklärung für Glitazon-bedingtes Herzversagen	75
5. 5. 3. Einsatz von Glitazonen in der Therapie makrovaskulärer Erkrankungen.....	76
5. 5. 4. Therapie der Artherosklerose durch Ursachenbekämpfung	77
5. 5. 5. Stimulation der Arteriogenese und Hemmung der Atherosklerose	79
6. Zusammenfassung	81
7. Summary	82
8. Literaturverzeichnis	83
9. Abkürzungsverzeichnis	93
10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	95
11. Danksagungen	97
12. Selbstständigkeitserklärung	98