



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Verlaufsstudie zu kardiovaskulären und renalen  
Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus Typ II bei Goto-Kakizaki-  
Ratten**

Autor: Raoul Stahrenberg  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Goto-Kakizaki-Ratten sind ein Tiermodell des Typ-II-Diabetes, bei dem kardiovaskuläre und renale Begleiterkrankungen noch wenig erforscht sind.

Durch Messung von Körpergewicht, Trink- und Futterverhalten, Glucose-Ausscheidung im Urin, Glucose und Insulin im Plasma wurde die Stoffwechselsituation der Tiere erfasst. Telemetrisch wurden Blutdruck, Herzfrequenz und deren Kurzzeitvariabilität gemessen, die NO-abhängige Blutdruckregulation wurde *in vivo* durch Gabe des NOS-Hemmers L-NAME evaluiert. Die Nierenfunktion wurde mittels der Protein-, Albumin- und Kreatinin-Ausscheidung geprüft, Nieren- und Herzhypertrophie wurden bei Studienende bestimmt.

Die GK-Tiere waren hyperglykämisch und -insulinämisch und leichter, unterschieden sich jedoch nicht von den Wistar-Kontrollen in Trink- und Freßverhalten sowie Glucose-Ausscheidung. Sie zeigten einen systolisch betonten Hypertonus mit erhöhter Druckamplitude bei erniedrigter Herzfrequenz. Das Blutdruck-Tagesprofil war verändert und zeigte große Ähnlichkeit mit dem von SHR. Der L-NAME-induzierte Blutdruckanstieg war bei GK geringer, es fand sich keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung wie bei den Kontrolltieren. Die Blutdruckvariabilität war insgesamt verringert, der relative Anteil der mittleren Frequenzen war erniedrigt, derer der niedrigen Frequenzen erhöht. Bei der Herzfrequenzvariabilität fanden sich keine signifikanten Veränderungen. Albumin- und Protein-Ausscheidung im Urin waren bei den diabetischen Tieren erhöht, Kreatinin dagegen erniedrigt. Das Gewicht der Niere war bei GK erhöht, ebenso das des linken und rechten Ventrikels.

Der beobachtete Hypertonus ist zum Teil auf eine Dysregulation durch das NO-cGMP-System zurückzuführen. Die erhöhte Druckamplitude wird bei Typ-II Diabetes häufig beobachtet und könnte in diesem Tiermodell ebenfalls auf eine Einschränkung der NO-vermittelten Insulin-Wirkung an Leitungsgefäßen zurückzuführen sein. Die Veränderungen in der Kurzzeitvariabilität weisen auf eine veränderte Regulation des Gefäßtonus hin, jedoch nicht auf eine globale autonome Neuropathie. Interessant sind Parallelen im Blutdruckprofil und anderen Charakteristika zu SHR, die nach einem ähnlichen Prinzip agezüchtet wurden. Als diabetische und/oder hypertensive Endorganschäden fanden sich Herzhypertrophie und Nephropathie. Die Nierenschädigung ist im Rahmen der Ergebnisse und der Vergleichsliteratur als mild und wenig oder gar nicht progredient einzustufen.

Die GK-Ratte ist ein interessantes Tiermodell für die zukünftige Erforschung des Typ-II Diabetes und seiner kardiovaskulären und renalen Begleiterkrankungen und der NO-cGMP-vermittelten Insulin-Wirkung.