

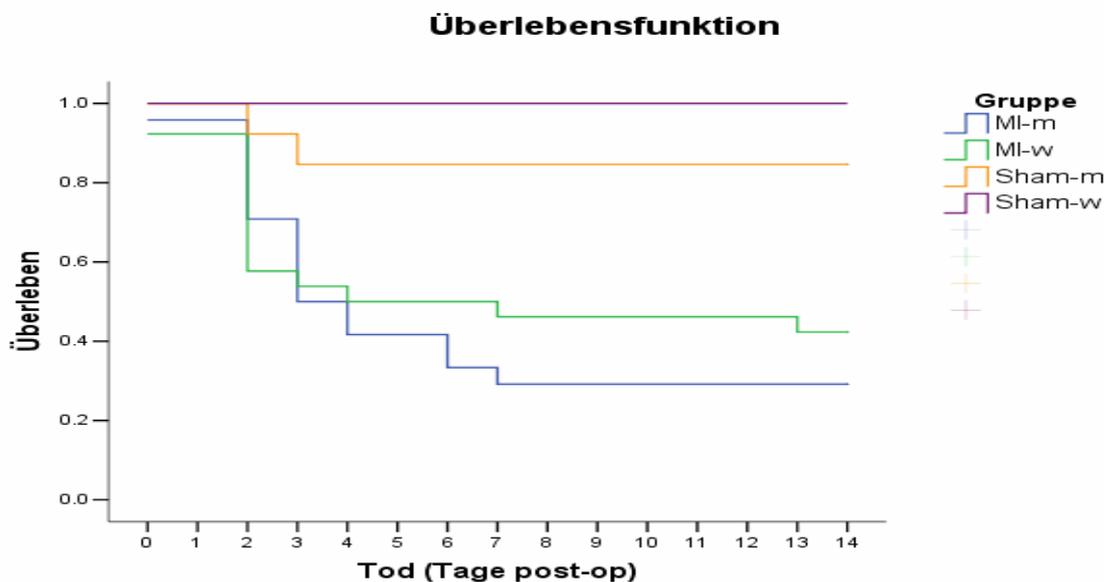
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Myokardinfarkt- und Sham-Gruppen

#### 4.1.1 Infarktgröße, Mortalität und Todesursachen

Mit einbezogen wurden alle Tiere, bei denen eine Infarktgröße über 25 % bestimmt wurde. Bei den Weibchen ( $41,8 \pm 11,2$  %,  $n = 11$ ) bildete sich eine mit den Männchen ( $37,2 \pm 13,2$  %,  $n = 6$ ) vergleichbare Infarktgröße aus.

Die Mortalität der MI-Männchen mit 72,3 % (16/22) und die der MI-Weibchen mit 57,7 % (15/26) waren signifikant größer als jene der entsprechenden Kontrollgruppe (Sham-m: 15,0 %, Sham-w: 0 %,  $p < 0,003$ ).



Die Herzruptur als Todesursache war einfach durch geronnenes Blut im Brustkorb zu erkennen. Da sich die anderen Todesursachen z.B. im Falle einer Arrhythmie oder eines Low-Cardiac-Output-Syndroms (LCOS) nicht genau nachvollziehen ließen, wurde davon ausgegangen, dass Tiere, die in den ersten 3-4 Tagen ohne Blut in der Brusthöhle postoperativ starben, an einer Arrhythmie ggf. mit dadurch bedingtem LCOS verstarben. Ein primäres LCOS trat demnach vermehrt nach dieser Zeit auf, wenn sich bereits eine deutliche Dilatation des LV eingestellt hatte und wurde ggf. von Arrhythmien begleitet.

Somit sind 10 der 16 verstorbenen MI-Männchen an einer Ruptur des linken Ventrikels verstorben, was einem prozentualen Anteil von 62,5 % entspricht. Bei den MI-Weibchen waren es 6 von 15 Tieren (40,0 %). Einer Arrhythmie in den ersten Tagen sind mutmaßlich 6/16 MI-Männchen und 8/15 MI-Weibchen erlegen, dies entspricht 37,5 bzw. 53,4 %. Ein MI-Weibchen verstarb einen Tag vor der Organentnahme und damit vermutlich an einem primären LCOS. Bei den beiden verstorbenen Sham-Männchen ist die Todesursache unklar.

Bei den verbleibenden Tieren trat der Tod innerhalb der ersten Woche post-operationem ein. Zwei Weibchen verstarben noch am Operationstag, ohne dass es vorher zu einem erheblichen Blutverlust kam, so dass auf eine Arrhythmie geschlossen wurde. 60 % der MI-Weibchen und 37,5 % der MI-Männchen verstarben am zweiten Tag nach der Operation.

Danach war die Mortalität der Weibchen deutlich geringer (20 %) als die der Männchen (62,5 %).

### Zeitliches Auftreten der Todesursachen

<u>MI-Männchen</u>		Tag 0.	Tag 2.	Tag 3.	Tag 4.	Tag 5.	Tag 7.	Tag 13.
Perioperativ	<b>1</b>	1						
Ventrikeldruptur	<b>10</b>		6	4				
Arrhythmie/LCO	<b>6</b>			1	2	2	1	
	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	
<u>MI-Weibchen</u>		Tag 0.	Tag 2.	Tag 3.	Tag 4.	Tag 5.	Tag 7.	Tag 13.
Ventrikeldruptur	<b>6</b>		5	0	1			
Arrhythmie/LCO	<b>8</b>	2	4	1			1	
LCO	<b>1</b>							1
	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>1</b>	<b>1</b>

**Tabelle 3, Kreuztabelle des zeitlichen Auftretens der jeweiligen Todesursachen der MI-Tiere**  
 Fettgedruckte ist jeweils die Gesamtanzahl der Tiere einer Gruppe, für die das entsprechende Ereignis (Todesstag bzw. Todesursache) zutrifft. LCO = low cardiac output

Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Operationserfolges und der Überlebensraten der Tiere zwischen den beiden operierenden Personen.

## 4.1.2 Körpergewicht

Um festzustellen, ob es durch den MI zu einer Gewichtsveränderung z.B. einer Zunahme durch Ödeme oder einer Abnahme durch einen allgemein schlechten körperlichen Zustand kommt, wurde vor der Operation und 14 Tage danach das Körpergewicht in allen Versuchsgruppen bestimmt.

Das durchschnittliche Körpergewicht änderte sich durch die Operation nicht.

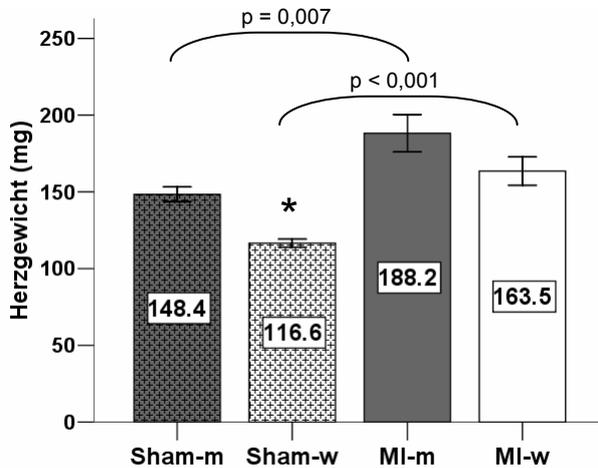
Das Körpergewicht der Männchen veränderte sich nicht. Vor der Operation betrug es bei den Sham-m  $27,8 \pm 1,2$  g und 14 Tage danach  $27,8 \pm 1,0$  g. Bei den MI-m waren es  $27,5 \pm 2,0$  g bzw.  $27,5 \pm 1,3$  g. Die Weibchen wogen zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich  $19,7 \pm 0,4$  g (Sham) bzw.  $21,2 \pm 0,4$  g (MI) und zwei Wochen danach  $20,7 \pm 0,4$  g bzw.  $21,3 \pm 0,5$  g. Die Männchen beider Gruppen wogen prä- und post-operativ signifikant ( $p < 0.001$ ) mehr als die Weibchen.

## 4.1.3 Morphologie

### 4.1.3.1 Herzgewicht / LV-Gewicht

Um eine Aussage über eine eventuelle Zunahme des Herz- bzw. linksventrikulären (LV) Gewichtes nach dem MI machen zu können und um einen Vergleichswert zu der vom Ultraschallgerät ermittelten LV-Masse zu bekommen, wurde zunächst das von Blut befreite gesamte Herz und dann der isolierte linke Ventrikel (incl. Septum) gewogen.

Die Herzen der Sham-Weibchen wogen  $116,6 \pm 9,2$  mg, die der MI-Weibchen  $163,5 \pm 30,62$  mg. Bei den Männchen betrug das Gewicht  $148,5 \pm 14,36$  mg (Sham) bzw.  $188,2 \pm 27,23$  mg (MI). Das Gesamtherzgewicht war nach dem MI bei den Männchen (26,8 %) und bei den Weibchen (40,3 %) signifikant höher als das der entsprechenden Kontrolltiere ( $p < 0,008$ ). Bei den Sham-Tieren hatten die Männchen ein signifikant höheres Herzgewicht als die Weibchen ( $p = 0,005$ ).

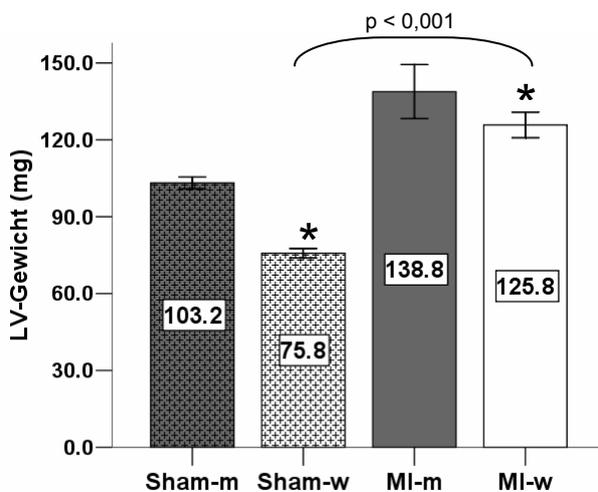


**Abbildung 11, Darstellung des Herzgewichtes (mg) der 4 Versuchsgruppen  
14 Tage post-operativ**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen ( $n = 11$ ) und Sham-Weibchen ( $n = 12$ ), einfarbige Säulen: MI-Männchen ( $n = 5$ ) und MI-Weibchen ( $n = 11$ ). \* Der Unterschied zu den Männchen der eigenen Gruppe ist mit  $p < 0,050$  signifikant. Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Das Gewicht des isolierten linken Ventrikels verhielt sich analog zum Herzgewicht, außer dass die Zunahme post-MI bei beiden Geschlechtern prozentual stärker war. Das LV-Gewicht der MI-Männchen war mit  $138,8 \pm 23,6$  mg zu  $103,1 \pm 7,0$  mg (Sham-m) um 34,6 % höher ( $p < 0,001$ ) als das der Kontrollgruppe, das der MI-Weibchen mit  $125,8 \pm 16,6$  mg im Vergleich zu  $75,8 \pm 6,5$  mg (Sham-w) um 66,1 % ( $p < 0,001$ ).

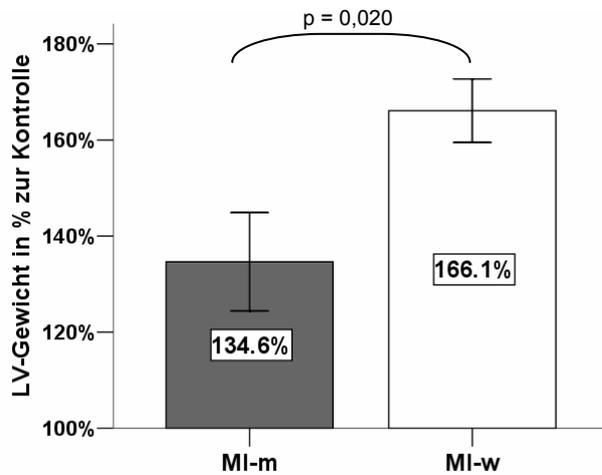
Die Sham-Männchen hatten ein signifikant höheres LV-Gewicht als die Sham-Weibchen ( $p = 0,001$ ).



**Abbildung 12, Darstellung des LV-Gewichtes (mg) der 4 Versuchsgruppen  
14 Tage post-operativ**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen ( $n = 11$ ) und Sham-Weibchen ( $n = 12$ ), einfarbige Säulen: MI-Männchen ( $n = 5$ ) und MI-Weibchen ( $n = 11$ ). \* Der Unterschied zu den Männchen der eigenen Gruppe ist mit  $p < 0,050$  signifikant. Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Bei den MI-Weibchen war der Unterschied zur Kontrolle signifikant höher als der bei den MI-Männchen ( $p = 0,020$ ).



**Abbildung 13, Darstellung des LV-Gewichtes der Mi-Tiere 14 Tage post-operativ im Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe**

Kontrolle = 100%, weiße Säule: MI-Weibchen ( $n = 11$ ), graue Säule: MI-Männchen ( $n = 5$ ). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Das Verhältnis LV-Gewicht/Herzgewicht zeigte nur bei den MI-Weibchen einen signifikanten Unterschied zur Kontrolle. So war es mit  $0,65 \pm 0,06$  (Sham) zu  $0,78 \pm 0,08$  (MI) 14 Tage post-MI mit 19,7 % signifikant größer als das der Sham-Weibchen ( $p < 0,001$ ). Der geringe prozentuale Unterschied bei den Männchen von 5,6 %, bei  $0,70 \pm 0,05$  (Sham) zu  $0,74 \pm 0,06$  (MI), war signifikant niedriger als jener der MI-Weibchen ( $p = 0,036$ ).

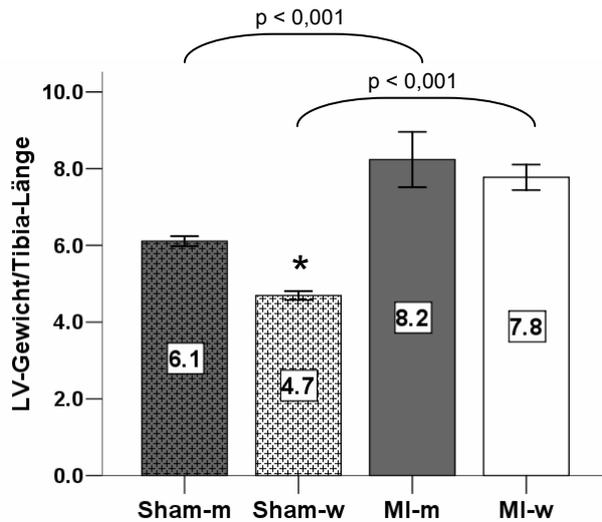
#### 4.1.3.2 Tibiallänge, Herzgewicht/TL und LV-Gewicht/TL

Da sich das Körpergewicht im LRT-Modell bei den LRT-Weibchen deutlich änderte, eignet es sich nicht als Referenz- bzw. Normalisierungsparameter. Das Gewicht der LRT-Weibchen nahm am stärksten zu, während das der LRT-Männchen nach der Trainingsperiode signifikant niedriger war als jenes der Kontrollgruppe. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde daher in beiden Modellen die Tibiallänge zur Normalisierung eingesetzt.

Die Tibia-Länge (TL) veränderte sich durch eine MI-Operation nicht. Sie betrug bei den Weibchen  $16,2 \pm 0,5$  mm (Sham + MI) und bei den Männchen  $17,1 \pm 0,8$  mm (Sham) bzw.  $16,9 \pm 0,5$  mm (MI).

14 Tage nach der Operation betrug das Verhältnis HG/TL bei den Weibchen  $7,2 \pm 0,6$  (Sham) bzw.  $10,1 \pm 1,9$  (MI) und bei den Männchen  $8,7 \pm 0,9$  (Sham) bzw.  $11,2 \pm 1,9$  (MI). Verglichen mit der Kontrollgruppen entsprach dies bei den MI-Weibchen einem 39,8 % und bei den MI-Männchen 28,0 % größerem Verhältnis. Bei beiden Geschlechtern war die Differenz zur Kontrollgruppe hochsignifikant ( $p < 0,010$ ).

Die Veränderungen des Verhältnisses LV-Gewicht/TL entsprachen den für das Verhältnis HG/TL bereits beschriebenen, nur waren sie hier stärker ausgeprägt. Während das Verhältnis bei den Sham-Weibchen  $4,7 \pm 0,4$  betrug, lag es bei den MI-Weibchen bei  $7,8 \pm 1,1$ . Dies entsprach einer hochsignifikanten Differenz von 65,7 % ( $p < 0,001$ ). Auch bei den Männchen ergab dieser Vergleich signifikante Unterschiede von 36,1 % (Sham:  $6,1 \pm 0,4$ , MI:  $8,2 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ). Dieser deutlich stärkere Unterschied gegenüber der Kontrolle bei den MI-Weibchen war signifikant gegenüber dem der MI-Männchen ( $p = 0,040$ ).



**Abbildung 14, Darstellung des LV-Gewicht /Tibia-Länge Verhältnisses der 4 Versuchsgruppen 14 Tage post-operativ**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen (n = 11) und Sham-Weibchen (n = 12), einfarbige Säulen: MI-Männchen (n = 6) und MI-Weibchen (n = 11). \* Der Unterschied zu den Männchen der eigenen Gruppe ist mit  $p < 0,050$  signifikant. Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Bei den Sham-Tieren hatten die Männchen ein signifikant höheren Wert als die Weibchen ( $p = 0,003$ ).

#### 4.1.4 Echokardiographie

Ultraschallmessungen des linken Ventrikels wurden drei Tage vor der Operation (E0) und 11 Tage danach (E2) durchgeführt.

Im M-Mode wurden die Dicken der linksventrikulären Vorder- und Hinterwand und der Durchmesser in der Systole und in der Diastole gemessen. Errechnet wurde daraus die linksventrikuläre Masse.

In B-Mode Bildern der langen parasternalen Achse wurden der innere Flächeninhalt und die Längsachse eines Querschnittes des linken Ventrikels in der Systole und der Diastole gemessen. Hieraus wurden das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion als funktionelle Parameter berechnen.

##### 4.1.4.1 M-Mode: LV-Vorderwand

Die Vorderwanddicke wurde bestimmt, um ggf. eine kompensatorische Hypertrophie bzw. eine infarktbedingte Verdünnung feststellen zu können. Der Infarkt erstreckte sich allerdings nicht immer in den gemessenen Bereich, so dass es sich um einen gemischten, bedingt aussagekräftigen Parameter handelt.

	Vorderwanddicke (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E2	E0		E2
<b>Sham-m</b>	0,76 ± 0,08	→	0,76 ± 0,10	1,00 ± 0,09	→	1,03 ± 0,10
<b>Sham-w</b>	0,73 ± 0,06	→	0,80 ± 0,07	1,02 ± 0,06	→	1,05 ± 0,10
<b>MI-m</b>	0,78 ± 0,08	→	0,78 ± 0,09 <sup>3</sup>	1,05 ± 0,11	→	0,94 ± 0,18
<b>MI-w</b>	0,75 ± 0,06	→	0,63 ± 0,15 <sup>**</sup>	1,00 ± 0,07	→*	0,77 ± 0,23 <sup>**</sup>

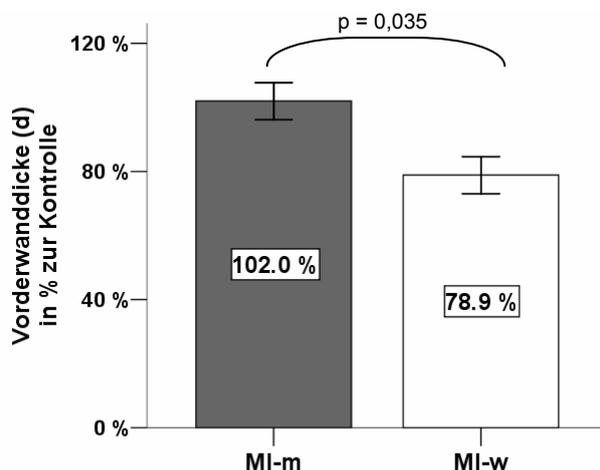
**Tabelle 4, Tabellarische Darstellung der gemessenen Vorderwanddicken (in mm) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation in der Systole und in der Diastole**

→ = signifikante Abnahme, \* signifikanter Unterschied zur Kontrolle (Abnahme/Zunahme), \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrolle, <sup>3</sup> signifikanter GU hinsichtlich der Differenz zur Kontrolle

In der Diastole wies keine der Gruppen post-operativ signifikante Veränderungen der Vorderwanddicke auf.

In der Systole zeigten beide MI-Gruppen eine Abnahme der Vorderwanddicke (MI-m: -12,9 ± 11,0 %, MI-w: -23,2 ± 26,0 %), die allerdings nur bei den Weibchen signifikant war (p = 0,026). Bei den Sham-Gruppen nahm die Wanddicke geringfügig zu (Sham-m: 4,4 ± 11,6 %, Sham-w: 2,9 ± 9,1 %). Bei den MI-Weibchen war die Abnahme signifikant gegenüber der Zunahme bei den Sham-Weibchen (p = 0,007). Die Wanddicke lag 11 Tage nach der Operation sowohl in der Systole als auch der Diastole signifikant unter derer der Sham-Weibchen (p < 0,005).

Bei den MI-Weibchen betrug die Wanddicke nach 11 Tagen in der Diastole nur noch 78,9 % und in der Systole 73,4 % der Vorderwanddicke der Kontroll-Tiere. Bei den MI-Männchen waren es 102,0 bzw. 91,1 %. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war in der Diastole signifikant (p = 0,039).



**Abbildung 15, Darstellung der Vorderwanddicke der MI-Tiere in der Diastole 11 Tage post-MI im Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe**

Kontrolle = 100%, weiße Säule: MI-Weibchen (n = 10), graue Säule: MI-Männchen (n = 4). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

#### 4.1.4.2 M-Mode: LV-Hinterwand

Die Hinterwand wird vermessen, um eine Aussage über eine eventuelle kompensatorische Hypertrophie machen zu können.

	Hinterwanddicke (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E2	E0		E2
<b>Sham-m</b>	0,66 ± 0,07	→	0,70 ± 0,06	0,81 ± 0,09	→	0,88 ± 0,06
<b>Sham-w</b>	0,70 ± 0,07	→	0,69 ± 0,10	0,88 ± 0,13	→	0,89 ± 0,15
<b>MI-m</b>	0,69 ± 0,08	→	0,78 ± 0,10	0,86 ± 0,10	→	0,94 ± 0,16
<b>MI-w</b>	0,68 ± 0,06	→	0,69 ± 0,17	0,84 ± 0,09	→	0,85 ± 0,23

**Tabelle 5, Tabellarische Darstellung der gemessenen Hinterwanddicken (in mm) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation in der Systole und in der Diastole**

Die Hinterwand veränderte sich post-operativ weder in der Systole noch in der Diastole signifikant. Es bestand eine leicht Tendenz zur Dicken-Zunahme bei den MI-Männchen, so war die Hinterwand nach 11 Tagen in der Diastole im Mittel 11,2 % und in der Systole 6,9 % dicker als die der Kontrollgruppe. Bei den MI-Weibchen war der Unterschied zu den Sham-Weibchen mit durchschnittlich -0,6 % (Diastole) bzw. -2,7 % (Systole) sehr gering.

#### 4.1.4.3 M-Mode: LV-Durchmesser

Der LV-Durchmesser wurde bestimmt, um eine Aussage über das Ausmaß der Dilatation post-MI machen zu können.

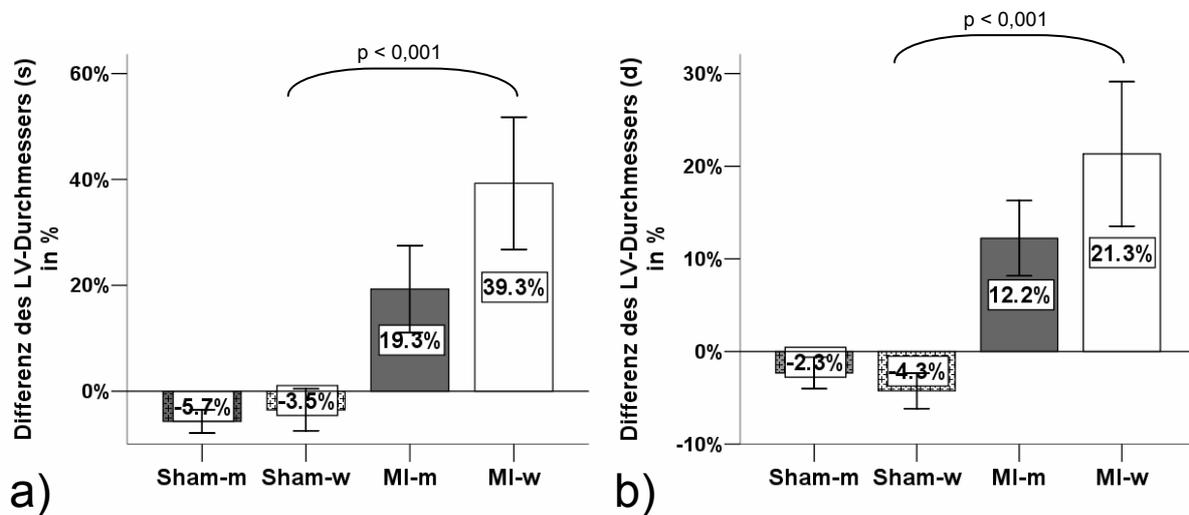
	LV-Durchmesser (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E2	E0		E2
<b>Sham-m</b>	4,57 ± 0,16	→	4,35 ± 0,22	3,72 ± 0,23	→	3,47 ± 0,20
<b>Sham-w</b>	3,97 ± 0,21 <sup>2</sup>	→	3,81 ± 0,25	3,09 ± 0,31	→	2,98 ± 0,34 <sup>2</sup>
<b>MI-m</b>	4,29 ± 0,23	→	4,83 ± 0,21	3,40 ± 0,29	→	4,01 ± 0,30
<b>MI-w</b>	4,11 ± 0,10	→*	4,94 ± 0,83**	3,18 ± 0,20	→*	4,36 ± 1,11**

**Tabelle 6, Tabellarische Darstellung der gemessenen LV-Durchmesser (in mm) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation in der Systole und in der Diastole** → = signifikante Zunahme, \* signifikanter Unterschied zur Kontrolle (Abnahme/Zunahme), \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrolle, <sup>2</sup> signifikanter GU in MI- bzw. Sham-Gruppe

Der Durchmesser des linken Ventrikels nahm bei den MI-Weibchen in beiden Herzphasen signifikant zu ( $p < 0,023$ ), bei den MI-Männchen waren die Veränderungen geringer und nicht signifikant. Die Zunahme bis zum 11. Tag post-MI betrug bei den MI-Männchen in der Diastole  $12,2 \pm 8,1$  % und bei den MI-Weibchen  $21,3 \pm 23,4$  %.

In der Systole war die Zunahme bei den MI-Weibchen mit  $39,3 \pm 37,5$  % noch stärker ausgeprägt. Bei den MI-Männchen waren es mit  $19,3 \pm 16,4$  % etwas mehr als in der Diastole. In beiden Fällen war die Durchmesser-Zunahme bei den MI-Weibchen im Vergleich zur Abnahme der Kontrolle signifikant ( $p = 0,001$ ).

Bei den MI-Weibchen war der Durchmesser mit 46,0 % (Systole) und 29,6 % (Diastole) postoperativ signifikant größer als jener der Kontrolle ( $p < 0,001$ ). Bei den MI-Männchen waren es 11,2 % bzw. 15,6 %.



**Abbildung 16, Darstellung der post-operativen prozentualen Veränderungen des LV-Durchmessers in der Systole (s) und der Diastole (d)**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen ( $n = 9$ ) und Sham-Weibchen ( $n = 11$ ), einfarbige Säulen: MI-Männchen ( $n = 4$ ) und MI-Weibchen ( $n = 9$ ). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Die Sham-Männchen hatten vor der Operation einen signifikant ( $p < 0,001$ ) größeren LV-Durchmesser als die Sham-Weibchen.

#### 4.1.4.4 M-Mode: LV-Masse

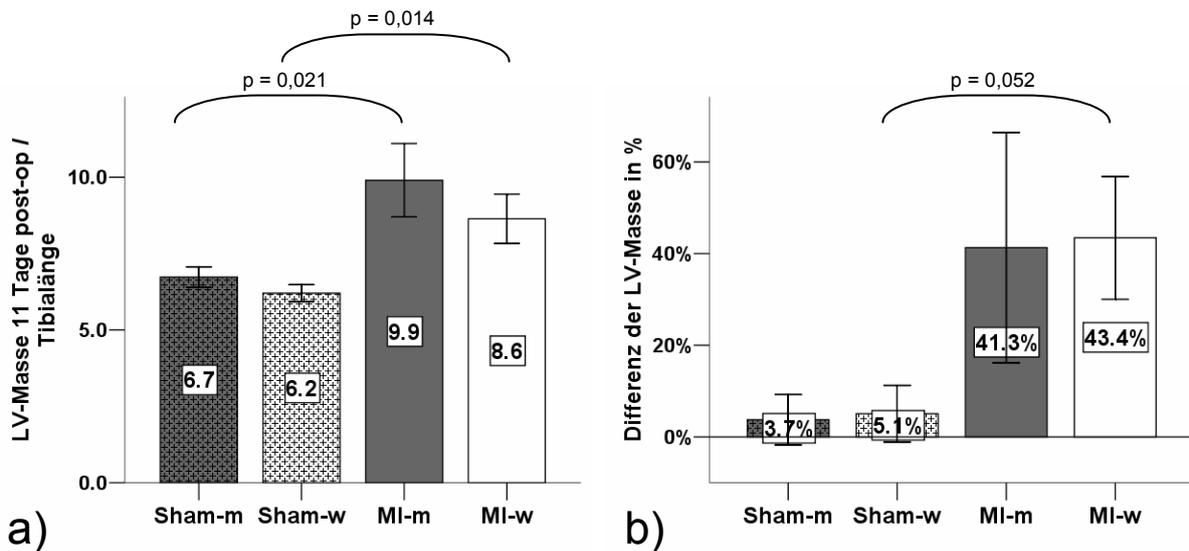
Die aus dem Durchmesser und den Wanddicken berechnete LV-Masse kann mit dem gewogenen LV-Gewicht verglichen werden, um die Zuverlässigkeit der echokardiographischen Methode zu bestätigen. Zudem kann ggf. über eine LV-Masse-Zunahme auf eine Hypertrophie geschlossen werden.

	LV-Masse (mg)			LV-Masse/TL
	E0	E2		E2
<b>Sham-m</b>	118,59 ± 15,48	→ 114,51 ± 18,52	<b>Sed-m</b>	6,73 ± 1,11
<b>Sham-w</b>	96,89 ± 13,66 <sup>2</sup>	→ 100,14 ± 15,48	<b>Sed-w</b>	6,20 ± 0,95
<b>MI-m</b>	115,53 ± 22,42	→ 169,00 ± 40,20	<b>LRT-m</b>	9,90 ± 2,40**
<b>MI-w</b>	103,85 ± 13,87	→ 139,34 ± 38,26	<b>LRT-w</b>	8,64 ± 2,54**

**Tabelle 7, Tabellarische Darstellung der errechneten LV-Massen (in mg) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation und dem Verhältnis LV-Masse/Tibiallänge (TL) → = signifikante Zunahme, \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrolle, <sup>2</sup> signifikanter GU in MI- bzw. Sham-Gruppe**

Die LV-Masse nahm zwar bei beiden Geschlechtern post-MI signifikant zu (MI-m:  $41,3 \pm 50,3$  %, MI-w:  $43,2 \pm 40,2$  %), allerdings war dies aufgrund der höheren Standardabweichung bei den Männchen nur bei den Weibchen signifikant ( $p = 0,012$ ). Bei den Sham Tieren zeigten sich kaum Veränderungen, die Männchen hatten vor der Operation eine signifikant größere LV-Masse als die Weibchen ( $p = 0,025$ ).

Wurde die LV-Masse mit der Tibiallänge normalisiert, war der Wert post-MI bei beiden Geschlechtern signifikant höher als bei den Sham-operierten Kontrollen ( $p < 0,022$ ). 11 Tage post-operativ war die LV-Masse bei den MI-Weibchen 41,8 % und bei den MI-Männchen 47,6 % größer als die der gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe.



**Abbildung 17, Darstellung des Verhältnisses LV-Masse/TL (a) und der prozentualen Zunahme der LV-Masse bis zum 11. Tag post-operativ (b)**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen (n = 9) und Sham-Weibchen (n = 11), einfarbige Säulen: MI-Männchen (n = 4) und MI-Weibchen (n = 9). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Der Parameter LV-Masse korrelierte mit dem Parameter LV-Gewicht ( $r^2 = 0,785$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 4.1.4.5 B-Mode: Längsachse und Flächeninhalt

Der Flächeninhalt und die Längsachse des linken Ventrikel-Querschnittes (siehe Abb. 2) wurden bestimmt, um eine Aussage über das Ausmaß der Dilatation post-MI machen zu können und um daraus die funktionellen Parameter des Herzens zu berechnen.

	Längsachse (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E2	E0		E2
<b>Sham-m</b>	8,31 ± 0,27	→	8,36 ± 0,18	7,52 ± 0,26	→	7,52 ± 0,21
<b>Sham-w</b>	7,83 ± 0,32	→	7,76 ± 0,36	7,19 ± 0,44	→	7,09 ± 0,31
<b>MI-m</b>	8,27 ± 0,31	→	8,42 ± 0,77	7,40 ± 0,14	→	8,15 ± 0,71
<b>MI-w</b>	7,98 ± 0,34	→	8,18 ± 0,71	7,20 ± 0,38	→	7,84 ± 0,77**

**Tabelle 8, Tabellarische Darstellung der gemessenen LV-Längsachsen (in mm) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation in der Systole und in der Diastole → = signifikante Zunahme, \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrolle**

Die linksventrikuläre Längsachse war in der Diastole bei keiner der Gruppen post-operativ signifikant verändert.

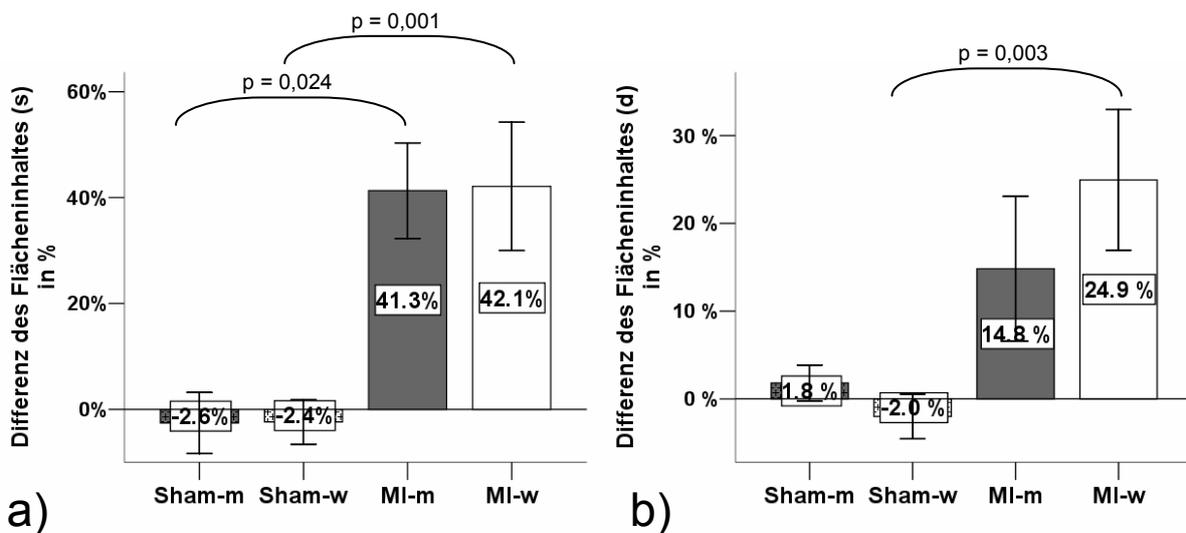
In der Systole nahm dieser Parameter bei den MI-Weibchen signifikant zu ( $8,8 \pm 8,4$  %,  $p = 0,005$ ) und war am Ende um durchschnittlich 10,7 % höher als jener der Sham-Weibchen ( $p$

= 0,009). Bei den MI-Männchen betrug der Unterschied zur Kontrolle im Mittel 8,4 %, bei einer relativen Zunahme von  $7,9 \pm 9,9$  %.

	Flächeninhalt eines LV-Querschnittes (mm <sup>2</sup> )					
	Diastole			Systole		
	E0		E2	E0		E2
<b>Sham-m</b>	25,53 ± 1,68	→	25,53 ± 1,39	19,13 ± 2,45	→	18,08 ± 1,60
<b>Sham-w</b>	22,38 ± 1,68	→	21,83 ± 1,43	17,24 ± 2,65	→	16,61 ± 2,46
<b>MI-m</b>	24,26 ± 1,54	→	29,85 ± 6,14	17,11 ± 2,17	→*	26,36 ± 6,52**
<b>MI-w</b>	22,90 ± 1,87	→	28,59 ± 6,54**	16,83 ± 1,83	→*	23,77 ± 6,67**

**Tabelle 9, Tabellarische Darstellung der gemessenen Flächeninhalte eines LV-Querschnittes (in mm<sup>2</sup>) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation in der Systole und in der Diastole** → = signifikante Zunahme, \* signifikanter Unterschied zur Kontrolle (Abnahme/Zunahme), \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrolle (E0/E2)

Der Flächeninhalt des Querschnittes des linken Ventrikels in der parasternalen langen Achse (im Folgenden LV-Flächeninhalt genannt) nahm in der Systole bei beiden Geschlechtern post-MI signifikant gegenüber der Kontrolle zu (MI-m:  $41,3 \pm 20,2$  %, MI-w:  $42,1 \pm 40,2$  %,  $p < 0,025$ ). In der Diastole war die Zunahme nur bei den MI-Weibchen signifikant größer als die der Kontroll-Weibchen (MI-m:  $14,8 \pm 18,5$  %, MI-w:  $24,9 \pm 26,6$  %,  $p = 0,003$ ).



**Abbildung 18, Darstellung der post-operativen prozentualen Veränderung des LV-Flächeninhaltes in der Systole (a) und in der Diastole (b)**

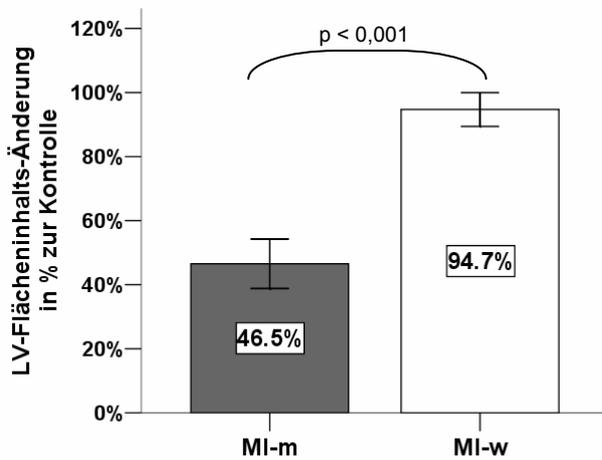
Gemusterten Säulen: Sham-Männchen (n = 10) und Sham-Weibchen (n = 12), einfarbige Säulen: MI-Männchen (n = 5) und MI-Weibchen (n = 11). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

11 Tage post-operativ war die Fläche bei den MI-Weibchen sowohl in der Systole als auch in der Diastole signifikant größer als die der Kontrolle, in der Systole war dies auch bei den MI-Männchen der Fall ( $p < 0,007$ ). Am Ende war der Flächeninhalt bei den MI-Weibchen in der Systole 43,1 % und in der Diastole 31,0 % größer als jener der Sham-Weibchen. Bei den MI-Männchen waren es 45,8 % bzw. 16,9 %. Während sich die systolische Dilatation zwischen den Geschlechtern gleich, war die Dehnbarkeit des linken Ventrikels in der Diastole bei den Männchen offenbar stärker eingeschränkt als bei den Weibchen.

	Flächeninhaltsänderung (mm <sup>2</sup> )		
	E0		E2
Sham-m	6,48 ± 1,57	→	7,49 ± 1,27
Sham-w	5,18 ± 1,17	→	5,20 ± 1,42
MI-m	7,30 ± 1,99	→	3,49 ± 1,42
MI-w	6,09 ± 1,56	→	4,92 ± 0,91 <sup>3</sup>

**Tabelle 10, Tabellarische Darstellung der errechneten Flächeninhaltsänderung (in mm<sup>2</sup>) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation** → = signifikante Abnahme, <sup>3</sup> signifikanter GU hinsichtlich der Differenz zur Kontrolle

Die Flächeninhalts-Änderung zwischen Diastole und Systole war 11 Tage post-operativ v.a. bei den MI-Männchen stark reduziert (-47,3 ± 19,8 %, p = 0,010) und betrug im Mittel 46,5 % der Kontrollgruppe. Bei den Sham-Männchen war sie allerdings, im Vergleich zu den unveränderten Werten der Sham-Weibchen, relativ deutlich angestiegen. Bei einer Abnahme von -12,7 ± 31,5 erreichten die MI-Weibchen noch 94,7 % des Kontrollwertes, was diese geschlechterunterschiedliche Entwicklung der MI-Tiere signifikant machte (p < 0,001).



**Abbildung 19, Darstellung der Flächeninhalts-Änderung der MI-Tiere im Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe**  
 Kontrolle = 100%, weiße Säule: MI-Weibchen (n = 11), graue Säule: MI-Männchen (n = 6). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

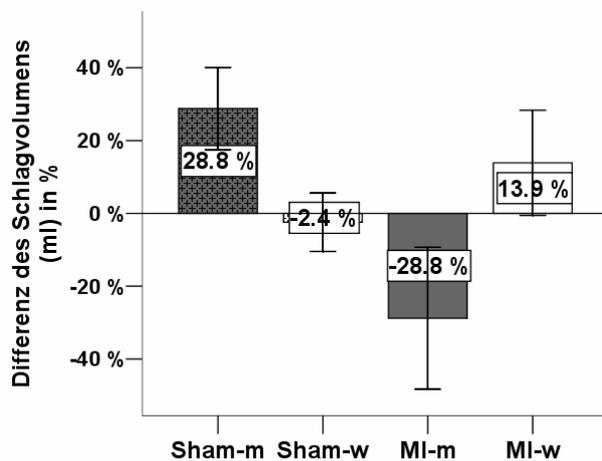
#### 4.1.4.6 B-Mode: Ejektionsfraktion und Schlagvolumen

Um feststellen zu können, inwieweit die Herzfunktion nach einem MI erhalten bleibt bzw. trotz Herzmuskel-Verlust kompensiert wird, wurden das Schlagvolumen (ml) und die Ejektionsfraktion (%) berechnet.

	Schlagvolumen ( $\mu$ l)	
	E0	E2
<b>Sham-m</b>	24,40 $\pm$ 6,50	→ 29,15 $\pm$ 4,97
<b>Sham-w</b>	19,31 $\pm$ 3,68	→ 18,45 $\pm$ 4,92
<b>MI-m</b>	27,47 $\pm$ 7,11	→ 16,49 $\pm$ 7,10
<b>MI-w</b>	22,50 $\pm$ 5,64	→ 23,75 $\pm$ 6,18

**Tabelle 11, Tabellarische Darstellung der berechneten Schlagvolumina (in  $\mu$ l) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation**

Die MI-Männchen zeigten die stärkste relative Abnahme des Schlagvolumens mit -28,8 %, während die MI-Weibchen mit 13,9 % eine leichte Zunahme zeigten.

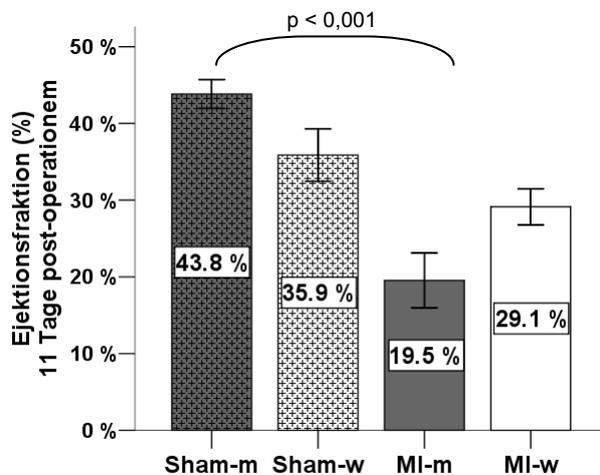


**Abbildung 20, Darstellung der post-operativen prozentualen Veränderung des Schlagvolumens**  
 Gemusterte Säulen: Sham-Männchen (n = 10) und Sham-Weibchen (n = 12), einfarbige Säulen: MI-Männchen (n = 5) und MI-Weibchen (n = 11). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler

	Ejektionsfraktion (%)	
	E0	E2
<b>Sham-m</b>	37,22 $\pm$ 10,51	→ 43,84 $\pm$ 6,25
<b>Sham-w</b>	36,15 $\pm$ 8,62	→ 35,88 $\pm$ 11,89
<b>MI-m</b>	44,81 $\pm$ 11,60	→ 19,54 $\pm$ 8,73**
<b>MI-w</b>	39,85 $\pm$ 8,76	→ 29,14 $\pm$ 7,85

**Tabelle 12, Tabellarische Darstellung der berechneten Ejektionsfraktionen (in %) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation** → = signifikante Abnahme, \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrolle

Die Ejektionsfraktion (EF) nahm post-MI bei beiden Geschlechtern signifikant ab ( $p < 0,018$ ). 11 Tage post-operativ war sie bei den MI-Männchen signifikant niedriger als bei den Sham-Männchen ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 21, Darstellung der Ejektionsfraktion 11 Tage post-operationem**  
 Gemusterte Säulen: Sham-Männchen (n = 10) und Sham-Weibchen (n = 12), einfarbige Säulen: MI-Männchen (n = 5) und MI-Weibchen (n = 11). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

#### 4.1.4.7 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde bestimmt, um ggf. eine kompensatorische Erhöhung der Schläge pro Minute (bpm) post-MI feststellen zu können.

	Herzfrequenz (bpm)		
	E0		E2
<b>Sham-m</b>	346 ± 22	→	363 ± 37
<b>Sham-w</b>	352 ± 47	→	383 ± 34
<b>MI-m</b>	334 ± 28	→	371 ± 31
<b>MI-w</b>	382 ± 28	→	400 ± 34

**Tabelle 13, Tabellarische Darstellung der gemessenen Herzfrequenz (in bpm) drei Tage vor (E0) und 11 Tage nach (E2) der Operation in der Systole und in der Diastole**

Die im Doppler-Modus gemessene Herzfrequenz änderte sich im Zeitverlauf in keiner Gruppe signifikant.

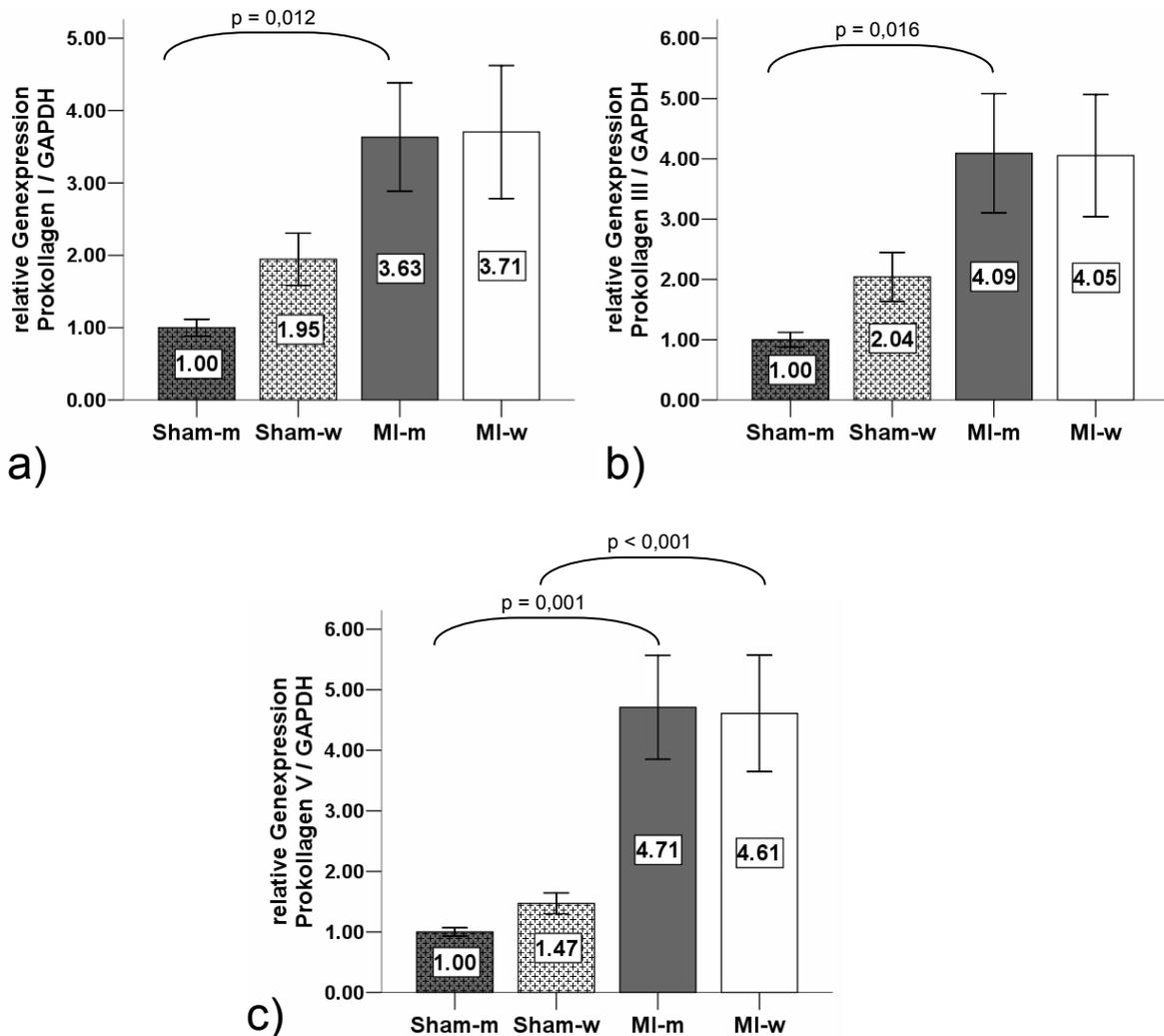
#### 4.1.5 Relative Genexpression

Die relative Genexpression wurde im Herzgewebe zwischen Infarktbereich und Klappen-ebene im nicht-infarzierten Myokard bestimmt. Alle Expressionswerte wurden durch GAPDH normalisiert und sind Verhältniswerte.

### 4.1.5.1 Prokollagen I, III und V

Die relativen Prokollagen-mRNA-Expressionen wurden bestimmt um Hinweise auf eine geschlechterspezifische Regulation der Fibrosierung im nicht-infarzierten Myokard zu erhalten.

Die relative mRNA-Expression der drei gemessenen Prokollagene war 11 Tage post-MI bei beiden Geschlechtern deutlich höher als in der entsprechenden Kontrollgruppe. Bei Prokollagen I und III war dieser Unterschied für die Männchen signifikant ( $p < 0,017$ ), für die Weibchen gerade nicht mehr. Die relative Expression der Prokollagen V-mRNA war bei beiden Geschlechtern signifikant höher als jene der Sham-operierten Kontrollgruppe ( $p < 0,002$ ).



**Abbildung 22, Darstellung der relativen Genexpression (mRNA) von Prokollagen I/GAPDH (a), Prokollagen III/GAPDH (b) und Prokollagen V/GAPDH (c) 14 Tage post-operativ**

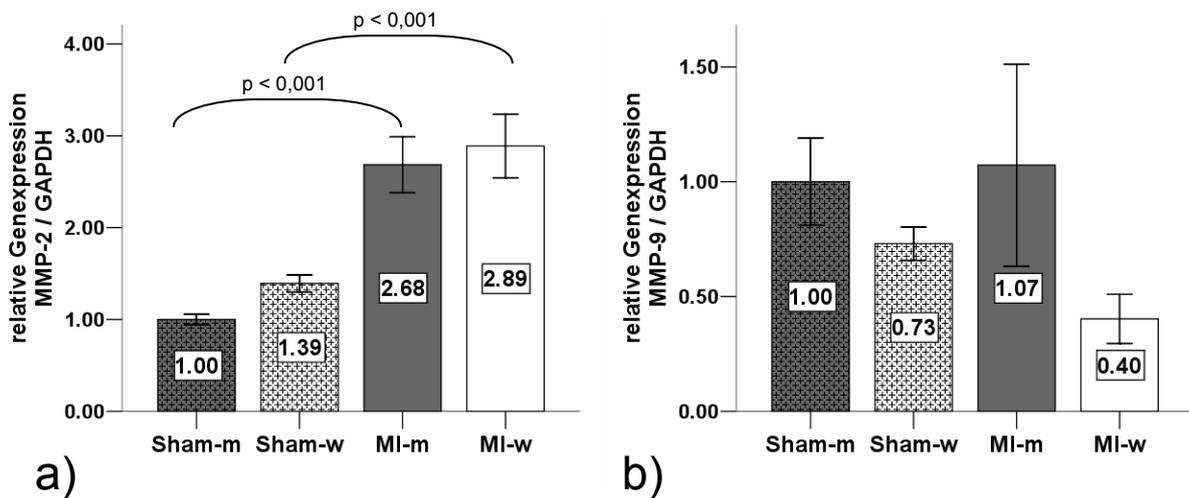
Gemusterte Säulen: Sham-Männchen ( $n = 11$ ) und Sham-Weibchen ( $n = 12$ ), einfarbige Säulen: MI-Männchen ( $n = 4$ ) und MI-Weibchen ( $n = 6$ ). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

In allen Gruppen korrelierte Prokollagen III mit Prokollagen V und Prokollagen V mit TIMP-1. Bei den Sham-Tieren korrelierten Prokollagen I und III ( $r^2 = 0,5$ ;  $p = 0,050$ ).

### 4.1.5.2 Matrixmetalloproteinasen-2 und -9

Die relative mRNA-Expression der MMP gibt Hinweise über die Regulation der Kollagenolyse und den vorherrschenden MMP-Typ während der Remodelingphase 2 Wochen nach der MI-Induktion.

Die relative MMP-2-Expression war in den MI-Tieren signifikant höher als jene der gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Die relative MMP-9-Expression zeigte keine signifikanten Unterschiede.

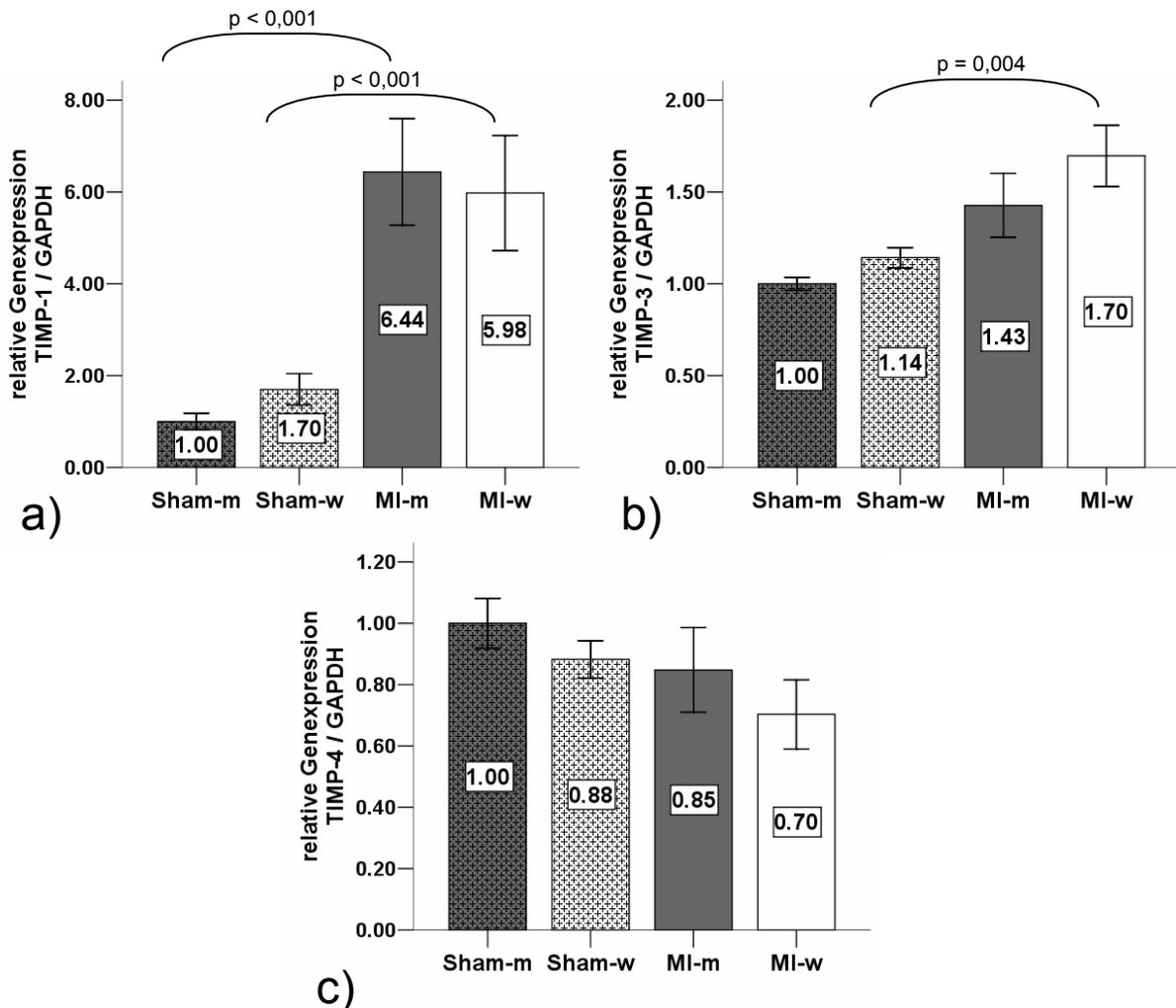


**Abbildung 23, Darstellung der relativen mRNA-Expression von MMP-2/GAPDH und MMP-9/GAPDH 14 Tage post-operativ**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen ( $n = 11$ ) und Sham-Weibchen ( $n = 12$ ), einfarbige Säulen: MI-Männchen ( $n = 4$ ) und MI-Weibchen ( $n = 8$ ). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

### 4.1.5.3 TIMP-1, -3 und -4

Die relative TIMP-1 Expression war in den MI-Tieren signifikant höher als in den Sham-Tieren ( $p < 0,001$ ). Die relative TIMP-3 mRNA-Expression war vergleichsweise geringer und erreichte nur in den MI-Weibchen das Signifikanzniveau ( $p = 0,004$ ). TIMP-4 zeigte keine durch den Infarkt bedingte veränderte relative Expression.



**Abbildung 24, Darstellung der relativen mRNA-Expression von TIMP-1/GAPDH (a), TIMP-3/GAPDH (b) und TIMP-4/GAPDH (c) 14 Tage post-operativ**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen ( $n = 11$ ) und Sham-Weibchen ( $n = 12$ ), einfarbige Säulen: MI-Männchen ( $n = 6$ ) und MI-Weibchen ( $n = 11$ ). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

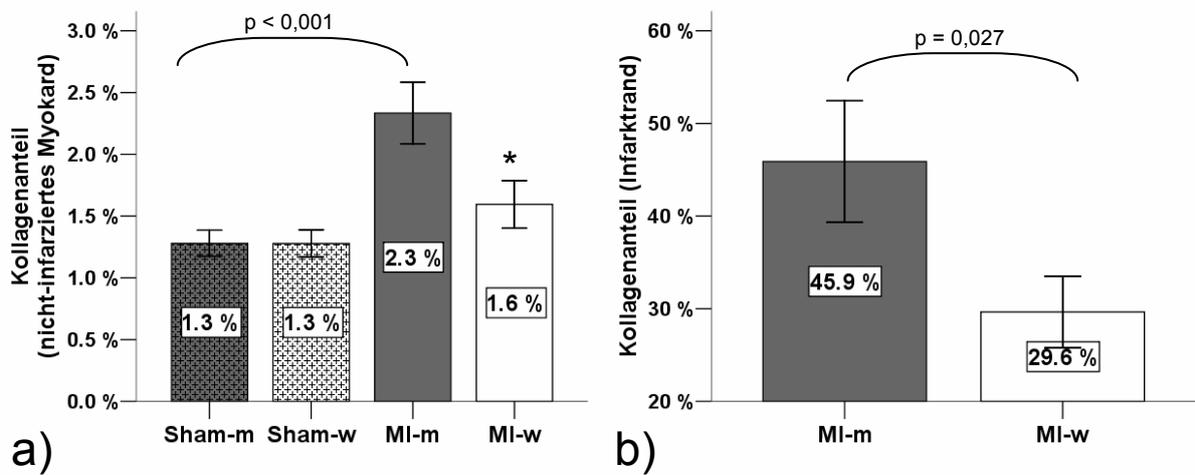
### 4.1.6 Interstitieller Kollagengehalt

Die Auswertung diente der Bestimmung der interstitiellen Fibrosierung im Infarkttrandgebiet und im nicht-infarzierten Myokard.

Im Infarkttrandgebiet war der Kollagenanteil bei den MI-Männchen ( $45,9 \pm 27,8$  %) signifikant höher als jener der MI-Weibchen ( $29,6 \pm 21,1$  %,  $p = 0,027$ ).

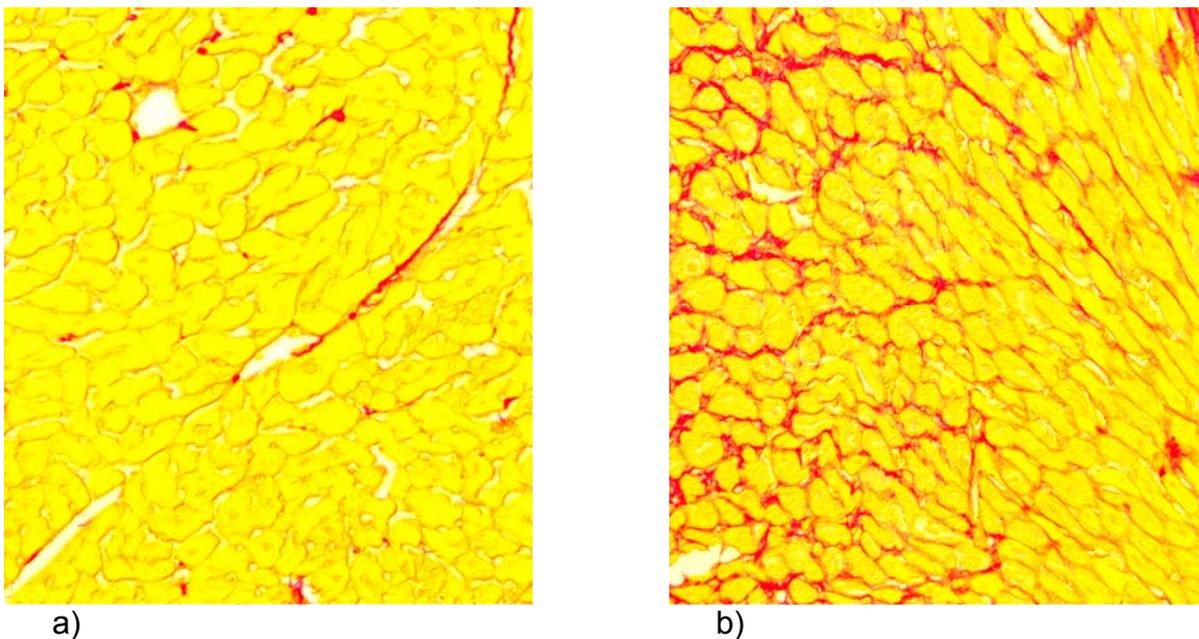
Auch der Anteil interstitiellen Kollagens im nicht-infarzierten Myokard, war bei den MI-Männchen ( $2,3 \pm 1,2$  %) signifikant höher als jener der MI-Weibchen ( $1,6 \pm 1,1$  %,  $p = 0,024$ ). Die vergleichsweise geringen Unterschiede zwischen den Weibchen beider Gruppen waren

nicht signifikant (Sham-Weibchen:  $1,3 \pm 0,7$  %), die der Männchen hingegen schon (Sham-Männchen:  $1,3 \pm 0,6$  %,  $p < 0,001$ ).

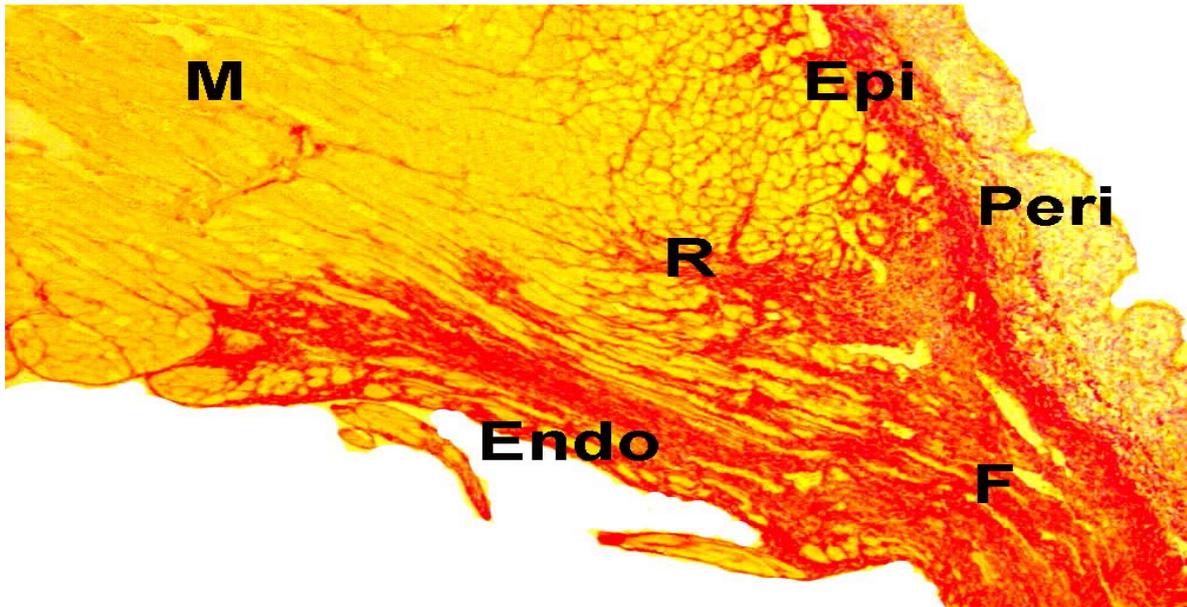


**Abbildung 25, Darstellung des Kollagenanteils im nicht-infarzierten Myokard (MI) bzw. der LV-Vorderwand (Sham) (a) und im Infarkttrandgebiet (b)**

Gemusterte Säulen: Sham-Männchen ( $n = 10$ ) und Sham-Weibchen ( $n = 12$ ), einfarbige Säulen: MI-Männchen ( $n = 6$ ) und MI-Weibchen ( $n = 11$ ). \* steht für  $p < 0,001$  gegenüber den MI-Männchen. Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.



**Abbildung 26, Exemplarische Darstellung der histologischen Färbung mit Siriusrot**  
a) Sham-operiert, Vorderwand (20x), b) Infarkttrandgebiet, Vorderwand (20x).  
Die Kollagenfasern sind rot und die Zellkörper gelb gefärbt.



**Abbildung 27, Exemplarische Übersichtsdarstellung des mit Siriusrot gefärbten Herzens im Infarkttrandbereich**

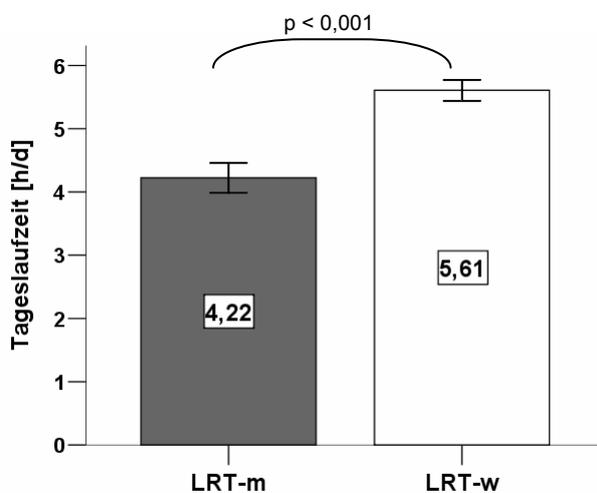
Infarkt-Infarkttrandgebiet (5x). Die Kollagenfasern sind rot und die Zellkörper gelb gefärbt.  
M = intaktes Myokard, R = Infarkttrandgebiet, F = Fibrose (Narbengewebe), Epi = Epikard,  
Peri = Perikard, Endo = Endokard

## 4.2 Laufrad- und Kontroll-Gruppen

### 4.2.1 Laufradtraining

Zur Beurteilung der Laufleistung wurden die Durchschnittsgeschwindigkeit (km/h), die Tageslaufzeit (h/d), die tägliche gelaufene Strecke (km/d) und die Gesamtstrecke der 5-wöchigen Trainingsperiode ermittelt.

Die Weibchen zeigten eine signifikant höhere Laufleistung, sowohl in der täglichen Strecke (w:  $9,2 \pm 1,6$  km/d, m:  $6,4 \pm$  km/d,  $p < 0,001$ ) als auch der in fünf Wochen zurückgelegten Gesamtstrecke (w:  $347,9 \pm 59,6$  km, m:  $242,0 \pm 51,6$  km,  $p < 0,001$ ). Sie wiesen eine signifikant längere Tageslaufzeit auf (w:  $5,6 \pm 0,6$  h/d, m:  $4,2 \pm 0,8$  h/d,  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 28, Darstellung der durchschnittlichen Tageslaufzeit (h/d) während der 5-wöchigen Trainingsperiode**

Weißer Säule: LRT-Weibchen (n = 14), graue Säule: LRT-Männchen (n = 13).  
Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

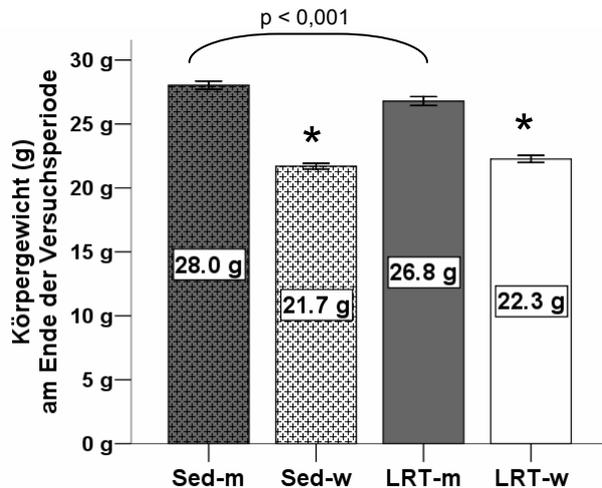
Mit  $1,65 \pm 0,2$  km/h lag die durchschnittliche Laufgeschwindigkeit der Weibchen signifikant ( $p = 0,050$ ) über der der Männchen mit  $1,50 \pm 0,2$  km/h.

### 4.2.2 Körpergewicht

Um festzustellen, ob das Training zu einer Gewichtsveränderung führt, wurde vor und nach der Trainings- bzw. Sedentary -Periode das Körpergewicht bestimmt. (Sedentary = Sed = untrainiert).

Die Männchen wogen mit  $22,4 \pm 1,2$  g (Sed) bzw.  $23,0 \pm 1,3$  g (LRT) zu Beginn der Versuchsphase (Alter: 7 Wochen) signifikant mehr ( $p < 0,001$ ) als die Weibchen mit  $17,6 \pm 1,4$  g (Sed) bzw.  $16,4 \pm 1,3$  g (LRT). Die LRT-Weibchen zeigten mit  $5,8 \pm 1,3$  g die stärkste Zunahme des Körpergewichtes.

Signifikante Unterschiede beim Endgewicht gab es fünf Wochen später noch zwischen den jeweiligen Geschlechtern innerhalb einer Gruppe ( $p < 0,001$ ) und zwischen den Männchen beider Gruppen ( $p = 0,013$ ). Die Sedentary-Männchen wogen  $28,0 \pm 1,3$  g, die LRT-Männchen  $26,8 \pm 1,3$  g.



**Abbildung 29, Darstellung des Körpergewichtes (g) am Ende der Versuchsperiode**

Gemusterte Säulen: Sed-Weibchen (n = 15) und Sed-Männchen (n = 15), einfarbige Säulen: LRT-Weibchen (n = 14) und LRT-Männchen (n = 13). \* Unterschied zu Männchen der eigenen Gruppe ist mit  $p < 0,050$  signifikant. Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

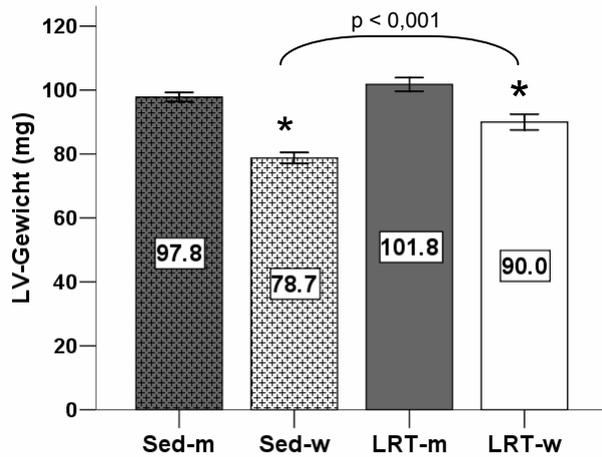
## 4.2.3 Morphologie

### 4.2.3.1 Herzgewicht / LV-Gewicht

Um eine Aussage über eine eventuelle kardiale Hypertrophie machen zu können, wurde zunächst das von Blut befreite, gesamte Herz (HG) und dann der isolierte linke Ventrikel gewogen.

Die männlichen Herzen wogen sowohl bei den Sed- als auch bei den LRT-Tieren signifikant mehr als die weiblichen ( $p < 0,001$ ). Die Männchen hatten ein Gesamtherzgewicht von  $141,3 \pm 9,5$  mg (Sed) bzw.  $147,1 \pm 9,5$  mg (LRT), während die weiblichen Herzen  $116,3 \pm 8,1$  mg (Sed) bzw.  $128,3 \pm 9,7$  mg (LRT) wogen. Die Unterschiede zwischen den trainierten und untrainierten Weibchen waren mit  $p = 0,004$  als signifikant zu bezeichnen und betragen 10 % im Vergleich zu 4 % bei den Männchen.

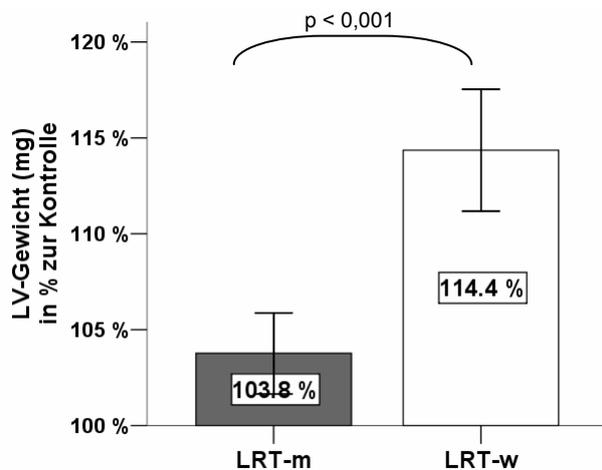
Das durchschnittliche Gewicht des isolierten linken Ventrikels zeigte die gleichen signifikanten GU innerhalb der Gruppen ( $p = 0,001$ ) bzw. Unterschiede zwischen den Sed- und LRT-Weibchen wie das Gesamtherzgewicht ( $p < 0,001$ ). Die Weibchen hatten ein LV-Gewicht von  $78,7 \pm 6,7$  mg (Sed) bzw.  $90,0 \pm 9,3$  mg (LRT), die Männchen von  $97,8 \pm 5,5$  mg (Sed) bzw.  $101,8 \pm 7,6$  mg (LRT).



**Abbildung 30, Darstellung des durchschnittlichen LV-Gewichtes der 4 Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Organentnahme**

Gemusterte Säulen: Sed-Weibchen (n = 15) und Sed-Männchen (n = 15), einfarbigen Säulen: LRT-Weibchen (n = 14) und LRT-Männchen (n = 13). \* Unterschied zu Männchen der eigenen Gruppe ist mit  $p < 0,050$  signifikant. Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Verglichen mit der Kontrollgruppe war das LV-Gewicht bei den Weibchen um 14,4 % und bei den Männchen um 3,8 % größer. Dieser Geschlechterunterschied war signifikant ( $p = 0,011$ ).



**Abbildung 31, Darstellung des LV-Gewichtes der LRT-Tiere in % der gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppen**

Kontrolle = 100 %, weiße Säule: LRT-Weibchen (n = 14), graue Säule: LRT-Männchen (n = 13). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Das Verhältnis LV-Gewicht/Herzgewicht lag in allen Gruppen zwischen 0,68-0,70.

#### 4.2.3.2 Tibiallänge, Herzgewicht/TL und LV-Gewicht/TL

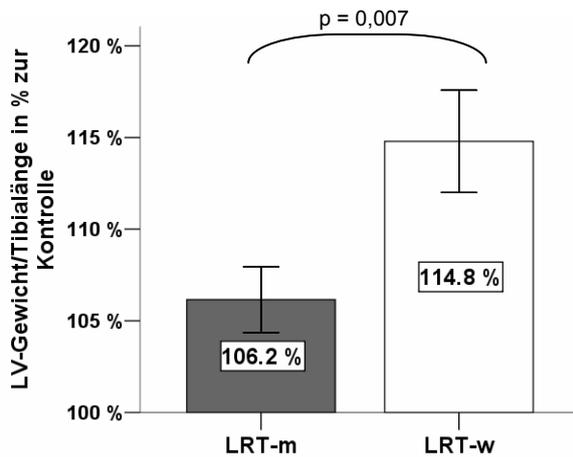
Die Tibialängen aller Gruppen lagen zwischen 16,3 - 16,8 mm (Sham-m:  $16,8 \pm 0,4$  mm, Sham-w:  $16,5 \pm 0,5$  mm, MI-m:  $16,4 \pm 0,5$  mm, MI-w:  $16,4 \pm 0,5$  mm).

Das Verhältnis Herzgewicht/Tibiallänge (HG/TL) betrug bei den Männchen  $8,41 \pm 0,49$  (Sed) bzw.  $8,99 \pm 0,52$  (LRT) und bei den Weibchen  $7,07 \pm 0,41$  (Sed) bzw.  $7,84 \pm 0,48$  (LRT). Die Männchen wiesen in beiden Gruppen einen signifikant ( $p < 0,001$ ) höheren Wert auf als die

Weibchen. Die Werte der LRT-Tiere lagen signifikant höher als die der gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe ( $p < 0,014$ ).

Dasselbe Bild ergab sich für das Verhältnis LV-Gewicht/Tibiallänge (LVG/TL), auch hier lagen die Werte der LRT-Tiere signifikant über denen der gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe ( $p < 0,050$ ). Das Verhältnis betrug bei den Männchen  $5,82 \pm 0,3$  (Sed) bzw.  $6,19 \pm 0,4$  (LRT) und bei den Weibchen  $4,79 \pm 0,4$  (Sed) bzw.  $5,50 \pm 0,5$  (LRT). Die Männchen wiesen in beiden Gruppen einen signifikant ( $p < 0,001$ ) höheren Wert auf als die Weibchen.

Verglichen mit der Kontrollgruppe war das Verhältnis LV-Gewicht/TL bei den LRT-Männchen um 6,2 % und bei den LRT-Weibchen um 14,8 % höher. Dieser Geschlechterunterschied hinsichtlich der Differenz zur Kontrolle war signifikant ( $p = 0,007$ ).



**Abbildung 32, Darstellung des LV-Gewicht/TL-Verhältnisses der LRT-Gruppen im Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe**

Kontrolle = 100%, weiße Säule: LRT-Weibchen (n = 14), graue Säule: LRT-Männchen (n = 13). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

## 4.2.4 Echokardiographie

Die Messungen wurden vor Beginn der Trainings- bzw. Sedentary-Periode (E0) und am letzten Tag des Trainings, fünf Wochen später (E5) durchgeführt.

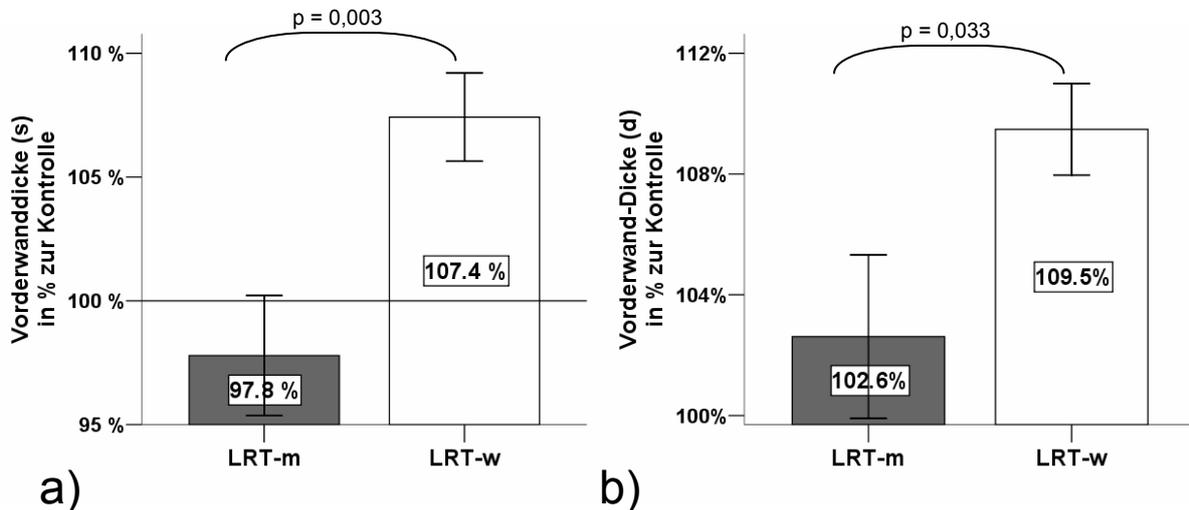
### 4.2.4.1 M-Mode: LV-Vorderwand

Die Vorderwanddicke wurde bestimmt, um ggf. eine trainingsbedingte Hypertrophie des Myokards feststellen zu können.

	Vorderwanddicke (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E5	E0		E5
<b>Sed-m</b>	$0,81 \pm 0,07$	→	$0,88 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,11$	→	$1,18 \pm 0,10$
<b>Sed-w</b>	$0,76 \pm 0,05^2$	→	$0,80 \pm 0,07^2$	$1,06 \pm 0,07^2$	→	$1,08 \pm 0,08^2$
<b>LRT-m</b>	$0,83 \pm 0,07$	→	$0,90 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,08$	→	$1,15 \pm 0,10$
<b>LRT-w</b>	$0,75 \pm 0,06$	→	$0,87 \pm 0,05^3$	$1,07 \pm 0,10$	→	$1,16 \pm 0,07^3$

**Tabelle 14, Tabellarische Darstellung der gemessenen Vorderwanddicke (in mm) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode in der Systole und in der Diastole** → = signifikante Zunahme, <sup>2</sup> signifikanter GU in der Sham-Gruppe, <sup>3</sup> signifikanter GU hinsichtlich der Differenz zur Kontrolle.

Die Vorderwand zeigte bei allen Gruppen eine mehr oder weniger starke Dickenzunahme im Laufe des Versuchszeitraumes. In der Diastole war sie außer bei den Sed-Weibchen hochsignifikant, während dies in der Systole nur bei den Sed-Männchen und den LRT-Weibchen der Fall war ( $p < 0,050$ ). Am Ende der Trainingsphase hatten die LRT-Weibchen eine um 9,5 % (Diastole,  $p < 0,044$ ) bzw. 7,4 % (Systole) dickere Vorderwand als die Sed-Weibchen. Bei den Männchen waren es nur 2,6 % bzw. – 2,3%. Diese GU hinsichtlich der Differenz zur Kontrolle waren in beiden Herzphasen signifikant ( $p < 0,034$ ).



**Abbildung 33, Darstellung der Vorderwanddicken (mm) der LRT-Gruppen nach Ende der Versuchsperiode in der Systole (a) und in der Diastole (b) im Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe**

Kontrolle = 100%, weiße Säule: LRT-Weibchen (n = 14), graue Säule: LRT-Männchen (n = 13). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Die Sed-Männchen hatten stets eine signifikant dickere Vorderwand als die Sed-Weibchen ( $p < 0,050$ ).

#### 4.2.4.2 M-Mode: LV-Hinterwand

Auch die Hinterwand wurde gemessen, um ggf. eine trainingsbedingte Hypertrophie nachweisen zu können.

	Hinterwanddicke (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E5	E0		E5
<b>Sed-m</b>	0,71 ± 0,05	→	0,77 ± 0,09	0,92 ± 0,07	→	0,97 ± 0,14
<b>Sed-w</b>	0,65 ± 0,07	→	0,69 ± 0,06	0,90 ± 0,12	→	0,89 ± 0,07
<b>LRT-m</b>	0,76 ± 0,13	→	0,83 ± 0,09	0,96 ± 0,15	→	0,98 ± 0,08
<b>LRT-w</b>	0,68 ± 0,07	→	0,76 ± 0,05	0,92 ± 0,10	→	0,94 ± 0,08

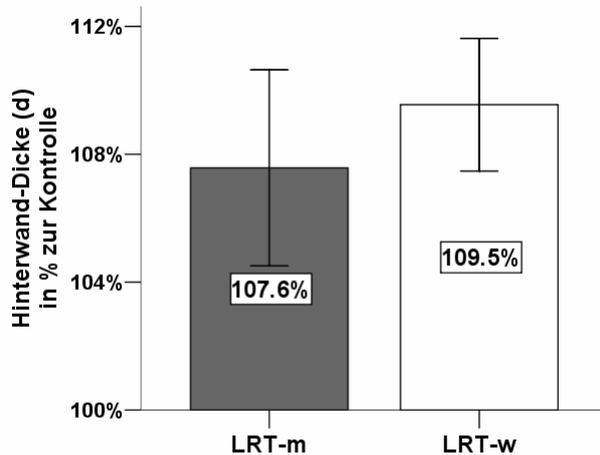
**Tabelle 15, Tabellarische Darstellung der gemessenen Hinterwanddicke (in mm) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode in der Systole und in der Diastole → = signifikante Zunahme**

In der Diastole nahm die Hinterwanddicke, außer bei den LRT-Männchen, im Vergleich zum Ausgangswert signifikant zu ( $p < 0,036$ ). Bei den LRT-Weibchen war die Zunahme mit  $11,8 \pm$

15,1 % am stärksten ausgeprägt (LRT-m:  $9,4 \pm 16,9$  %, Sed-m:  $8,1 \pm 13,4$  %, Sed-w:  $6,6 \pm 10,4$  %).

In der Systole zeigte die Hinterwanddicke keine signifikanten Veränderungen durch die Trainings- bzw. Sedentary-Periode.

Am Ende der Trainingsphase hatten die LRT-Weibchen eine um 9,5 (Diastole) bzw. 5,7 % (Systole) dickere Hinterwand als ihre Kontrollen, bei den LRT-Männchen waren es 7,6 bzw. -1,5 %.



**Abbildung 34, Darstellung der Hinterwanddicken (mm) der LRT-Gruppen nach Ende der Trainingsperiode in der Diastole im Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe**  
Kontrolle = 100%, weiße Säule: LRT-Weibchen (n = 14), graue Säule: LRT-Männchen (n = 13).  
Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Die Hinterwand der Sed-Männchen war am Ende der Versuchsperiode signifikant größer als die der Sed-Weibchen ( $p = 0,037$ ).

#### 4.2.4.3 M-Mode: LV-Durchmesser

	LV-Durchmesser (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E5	E0		E5
<b>Sed-m</b>	$4,08 \pm 0,21$	→	$4,23 \pm 0,16$	$3,12 \pm 0,31$	→	$3,36 \pm 0,30$
<b>Sed-w</b>	$3,75 \pm 0,13^2$	→	$3,91 \pm 0,16^2$	$2,74 \pm 0,19^2$	→	$3,06 \pm 0,23^2$
<b>LRT-m</b>	$4,12 \pm 0,23$	→	$4,24 \pm 0,24$	$3,15 \pm 0,24$	→	$3,50 \pm 0,26$
<b>LRT-w</b>	$3,66 \pm 0,15^2$	→	$4,02 \pm 0,17^2$	$2,63 \pm 0,28^2$	→	$3,19 \pm 0,24^2$

**Tabelle 16, Tabellarische Darstellung der gemessenen LV-Durchmesser (in mm) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode in der Systole und in der Diastole** → = signifikante Zunahme, <sup>2</sup> signifikanter GU in LRT bzw. Sed-Gruppe

Der Linksventrikuläre Durchmesser (LVID) der Männchen war stets signifikant größer als jener der Weibchen der eigenen Gruppe ( $p < 0,050$ ).

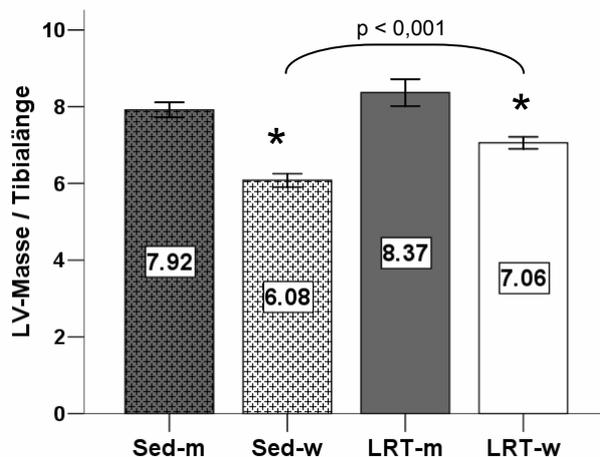
Die Durchmesser-Zunahme im Laufe der Versuchsperiode war während der Systole bei allen Gruppen und während der Diastole bei allen Gruppen außer den LRT-Männchen signifikant ( $p < 0,050$ ). In der Diastole war die Zunahme bei den LRT-Weibchen damit signifikant größer als die der LRT-Männchen ( $p = 0,037$ ).

## 4.2.4.4 M-Mode: LV-Masse

	LV-Masse (mg)			LV-Masse/TL	
	E0			E5	E5
<b>Sed-m</b>	111,71 ± 12,72 <sup>2</sup>	→	133,02 ± 13,08 <sup>2</sup>	<b>Sed-m</b>	7,90 ± 0,76 <sup>2</sup>
<b>Sed-w</b>	85,30 ± 5,65	→	99,90 ± 10,19	<b>Sed-w</b>	6,08 ± 0,66
<b>LRT-m</b>	117,49 ± 21,19 <sup>2</sup>	→	137,42 ± 19,58 <sup>2</sup>	<b>LRT-m</b>	8,37 ± 1,26 <sup>2</sup>
<b>LRT-w</b>	88,58 ± 9,62	→	115,58 ± 10,92 <sup>3</sup>	<b>LRT-w</b>	7,06 ± 0,59 <sup>**</sup>

**Tabelle 17, Tabellarische Darstellung der gemessenen LV-Masse (in mg) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode und dem Verhältnis LV-Masse/TL zum Zeitpunkt E5** \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, <sup>2</sup> signifikanter GU in LRT- bzw. Sed-Gruppe, <sup>3</sup> signifikanter GU hinsichtlich der Differenz zur Kontrolle

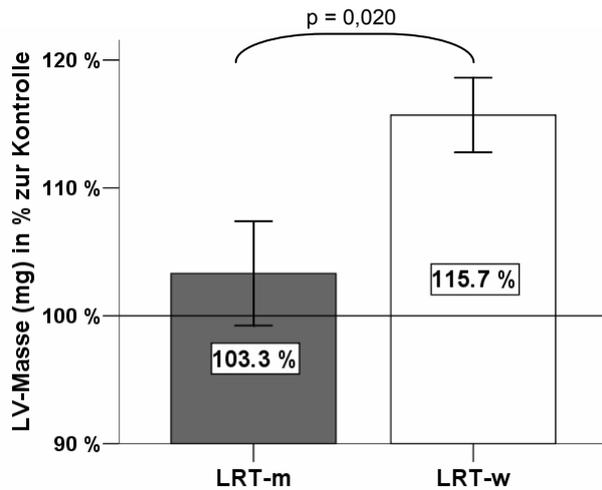
Die LV-Masse war sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Trainingsphase bei den Männchen signifikant größer als bei den Weibchen der eigenen Gruppe ( $p < 0,001$ ). Die LRT-Weibchen zeigten mit  $30,3 \pm 17,5$  % die stärkste Zunahme (LRT-m  $17,2 \pm 26,6$  %, Sed-m  $19,8 \pm 15,6$  %, Sed-w  $17,1 \pm 9,2$  %). Am Ende der Versuchsperiode war die normalisierte LV-Masse (LV-Masse/TL) bei den LRT-Weibchen signifikant höher als die der Sed-Weibchen ( $p = 0,018$ ). Die Männchen beider Gruppen hatten einen signifikant höheren Wert als die entsprechenden Weibchen ( $p < 0,002$ ).



**Abbildung 35, Darstellung des Verhältnisses LV-Masse/Tibialänge nach der Trainings- bzw. Sedentary-Periode**

Gemusterte Säulen: Sed-Männchen ( $n = 15$ ) und Sed-Weibchen ( $n = 15$ ), einfarbige Säulen: LRT-Männchen ( $n = 13$ ) und LRT-Weibchen ( $n = 14$ ). \* Unterschied zu Männchen der eigenen Gruppe ist mit  $p < 0,050$  signifikant. Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Die LV-Masse war bei den Weibchen nach dem Training  $15,7$  % höher als bei der gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe ( $p = 0,020$ ), bei den Männchen waren es nur  $3,3$  %. Der Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern war signifikant ( $p = 0,020$ ).



**Abbildung 36, Darstellung der LV-Masse der LRT-Tiere nach Ende der Versuchsperiode im Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe.**

Kontrolle = 100%, weiße Säule: LRT-Weibchen (n = 14), graue Säule: LRT-Männchen (n = 13).  
Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Der Parameter LV-Masse korrelierte mit dem Parameter LV-Gewicht ( $r^2 = 0,613$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 4.2.4.5 B-Mode: Längsachse und Flächeninhalt

Um das Volumen über einen Rotationsellipsoid bestimmen zu können, wurde die Längsachse des linken Ventrikels gemessen. Aus dem Volumen wurde das Schlagvolumen berechnet.

	Längsachse des linken Ventrikels (mm)					
	Diastole			Systole		
	E0		E5	E0		E5
<b>Sed-m</b>	7,99 ± 0,37	→	8,34 ± 0,45	6,93 ± 0,45	→	7,62 ± 0,45
<b>Sed-w</b>	7,67 ± 0,35	→	7,87 ± 0,38	6,89 ± 0,42	→	7,19 ± 0,38 <sup>2</sup>
<b>LRT-m</b>	7,94 ± 0,24	→	8,23 ± 0,33	6,98 ± 0,33	→	7,37 ± 0,37
<b>LRT-w</b>	7,39 ± 0,33	→	7,97 ± 0,32	6,60 ± 0,32	→	7,22 ± 0,31 <sup>**</sup>

**Tabelle 18, Tabellarische Darstellung der gemessenen LV-Längsachsen (in mm) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode in der Systole und in der Diastole** → = signifikante Zunahme, \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, <sup>2</sup> signifikanter GU in LRT- bzw. Sed-Gruppe

Die Längsachse des linken Ventrikels nahm sowohl in der Diastole als auch der Systole, bei allen Gruppen außer bei den Sed-Weibchen, signifikant zu ( $p < 0,050$ ).

Die Unterschiede zu den gleichgeschlechtlichen Kontrolltieren waren nach der Versuchsperiode gering, in der Systole bei den LRT-Weibchen jedoch signifikant größer als bei den LRT-Männchen (Diastole w: 1,5 %, m: -1,3 %, Systole w: 0,8 %, m: -3,3 %,  $p = 0,026$ ).

Die Sed-Männchen hatten nach der Versuchsperiode eine signifikant längere LV-Längsachse als die Sed-Weibchen ( $p < 0,050$ ).

	Flächeninhalt eines LV-Querschnittes (mm <sup>2</sup> )					
	Diastole			Systole		
	E0		E5	E0		E5
<b>Sed-m</b>	23,54 ± 1,44	→	25,91 ± 1,30	15,58 ± 2,27	→	18,86 ± 1,54
<b>Sed-w</b>	20,48 ± 1,15	→	22,40 ± 1,63 <sup>2</sup>	13,75 ± 1,64 <sup>2</sup>	→	16,86 ± 1,51
<b>LRT-m</b>	22,37 ± 2,01	→	25,92 ± 2,26	14,72 ± 2,23	→	19,76 ± 2,27
<b>LRT-w</b>	20,21 ± 1,36	→	23,04 ± 2,15 <sup>2</sup>	13,69 ± 1,03 <sup>2</sup>	→	17,30 ± 2,57 <sup>2</sup>

**Tabelle 19, Tabellarische Darstellung der gemessenen Flächeninhalte eines LV-Querschnittes (in mm<sup>2</sup>) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode in der Systole und in der Diastole** → = signifikante Zunahme, <sup>2</sup> signifikanter GU in LRT- bzw. Sed-Gruppe

Bei allen Gruppen nahm der Flächeninhalt in beiden Herzphasen über den Versuchszeitraum hinweg signifikant zu ( $p < 0,050$ ).

In der Diastole waren es zwischen 8,8 % und 15,8 %, in der Systole zwischen 21,1 % und 33,9 %, wobei die LRT-Männchen in beiden Fällen die größte Zunahme zeigten. Die Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle waren gering und nicht signifikant.

In der Diastole hatten die Männchen innerhalb der Gruppen stets einen signifikant größeren LV-Flächeninhalt als die Weibchen, in der Systole nur bei den LRT-Tieren nach der Trainingsperiode ( $p < 0,050$ ).

#### 4.2.4.6 B-Mode: Ejektionsfraktion und Schlagvolumen

Zur Beurteilung der Herzfunktion wurden das Schlagvolumen (SV) und die Ejektionsfraktion (EF) berechnet.

	Schlagvolumen (µl)		
	E0		E5
<b>Sed-m</b>	29,58 ± 16,75	→	28,29 ± 4,70
<b>Sed-w</b>	23,08 ± 4,09	→	20,70 ± 3,94
<b>LRT-m</b>	27,16 ± 6,59	→	23,06 ± 4,44
<b>LRT-w</b>	23,79 ± 4,76	→	20,50 ± 3,73 <sup>3</sup>

**Tabelle 20, Tabellarische Darstellung der berechneten Schlagvolumina (in µl) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode** <sup>3</sup> signifikanter GU hinsichtlich der Differenz zur Kontrolle

Das Schlagvolumen hatte bei allen Gruppen nach der Versuchsperiode abgenommen. Bei der Abnahme des SV lagen die LRT-Tiere mit  $-15,4 \pm 26,4$  % (w) bzw.  $-15,2 \pm 32,2$ % (m) vor den Sed-Gruppen mit  $-9,3 \pm 21,6$  % (w) bzw.  $-4,3 \pm 28,1$  % (m). Bei den LRT-Männchen betrug das SV nach dem Training nur noch 81,5 % der Kontrolle ( $p = 0,012$ ). Bei den Weibchen zeigten sich keine Unterschiede zur Kontrolle (97,0 %). Diese geschlechterunterschiedliche Entwicklung hinsichtlich der Differenz zur Sed-Gruppe war signifikant ( $p = 0,024$ ).

	Ejektionsfraktion (%)	
	E0	E5
<b>Sed-m</b>	48,88 ± 11,25 →	40,93 ± 5,96
<b>Sed-w</b>	48,79 ± 8,73 →	37,39 ± 6,68
<b>LRT-m</b>	49,24 ± 9,85 →	33,34 ± 7,41
<b>LRT-w</b>	48,12 ± 6,39 →	36,43 ± 9,03

**Tabelle 21, Tabellarische Darstellung der berechneten Ejektionsfraktion (in  $\mu$ l) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode → = signifikante Abnahme**

Die Ejektionsfraktion war vor der Versuchsphase in allen Gruppen fast gleich und danach bei allen signifikant verringert ( $p < 0,034$ ).

#### 4.2.4.7 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde zur Berechnung des Schlagvolumens benötigt und gibt ggf. Aufschluss über eine Anpassung an das Trainingsprogramm. Allerdings ist ein narkosebedingter Einfluss nicht unerheblich.

	Herzfrequenz (bpm)	
	E0	E5
<b>Sed-m</b>	381 ± 54 →	358 ± 32
<b>Sed-w</b>	385 ± 52 →	380 ± 34
<b>LRT-m</b>	341 ± 27 →	401 ± 23**
<b>LRT-w</b>	358 ± 22 →	389 ± 33

**Tabelle 22, Tabellarische Darstellung der gemessenen Herzfrequenz (in bpm) vor (E0) und fünf Wochen nach Beginn (E5) der Trainings- bzw. Versuchsperiode → = signifikante Zunahme, \*\* signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe**

Die im Doppler-Modus gemessene Herzfrequenz nahm bei den LRT-Tieren signifikant zu ( $p < 0,050$ ). Der Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe war nach dem Training nur bei den Männchen signifikant ( $p = 0,001$ ).

#### 4.2.5 Relative Genexpression

Die relative mRNA-Expression (normalisiert mit GAPDH) der gemessenen Gene wurde im Mausmodell erstmalig nach einem LRT-Training im Herzmuskel und bei beiden Geschlechtern bestimmt.

##### 4.2.5.1 Prokollagen I, III und V

Die relativen Prokollagen-Expressionslevel wurden bestimmt, um herauszufinden, ob das LRT Einfluss auf den interstitiellen Kollagengehalt im Herzmuskel hat.

	Relative Genexpression (mRNA)		
	Prokollagen I/GAPDH	Prokollagen III/GAPDH	Prokollagen V/GAPDH
<b>Sed-m</b>	1,00 ± 0,21	1,00 ± 0,46	1,00 ± 0,10
<b>Sed-w</b>	1,08 ± 0,21	1,22 ± 0,62	1,18 ± 0,19**
<b>LRT-m</b>	0,94 ± 0,26	1,11 ± 0,48	1,04 ± 0,16
<b>LRT-w</b>	1,07 ± 0,3	1,59 ± 0,66	1,13 ± 0,20

**Tabelle 23, Tabellarische Darstellung der gemessenen relativen Expression der Prokollagen I, III und V mRNA fünf Wochen nach Beginn der Trainings- bzw. Versuchsperiode \*\* signifikanter GU in Sedentary-Gruppe**

Der relative Expression der Prokollagen I, III und V-mRNA zeigte keine signifikanten Unterschiede zur Kontrolle.

Innerhalb der Sed-Gruppe hatten die Weibchen eine signifikant höhere relative Prokollagen V Expression als die Männchen ( $p = 0,027$ ).

Der relative Prokollagen V Expressionslevel korrelierte außer bei den Sed-Männchen mit dem von TIMP-1 ( $r^2 > 0,500$ ,  $p < 0,050$ ).

#### 4.2.5.2 Matrixmetalloproteinasen -2 und -9

Die relativen MMP-Expressionslevel wurden bestimmt, um eventuelle Veränderungen durch das Trainingsprogramm festzustellen.

	Relative Genexpression (mRNA)	
	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH
<b>Sed-m</b>	1,00 ± 0,50	1,00 ± 0,27
<b>Sed-w</b>	1,12 ± 0,65	1,10 ± 0,31
<b>LRT-m</b>	1,09 ± 0,63	1,08 ± 0,26
<b>LRT-w</b>	1,58 ± 0,73	1,06 ± 0,21

**Tabelle 24, Tabellarische Darstellung der relativen Genexpression der MMP-2 und -9 mRNA fünf Wochen nach Beginn der Trainings- bzw. Versuchsperiode**

Weder die relativen MMP-9, noch die MMP-2-mRNA-Expressionen, wiesen bei den LRT-Tieren einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf.

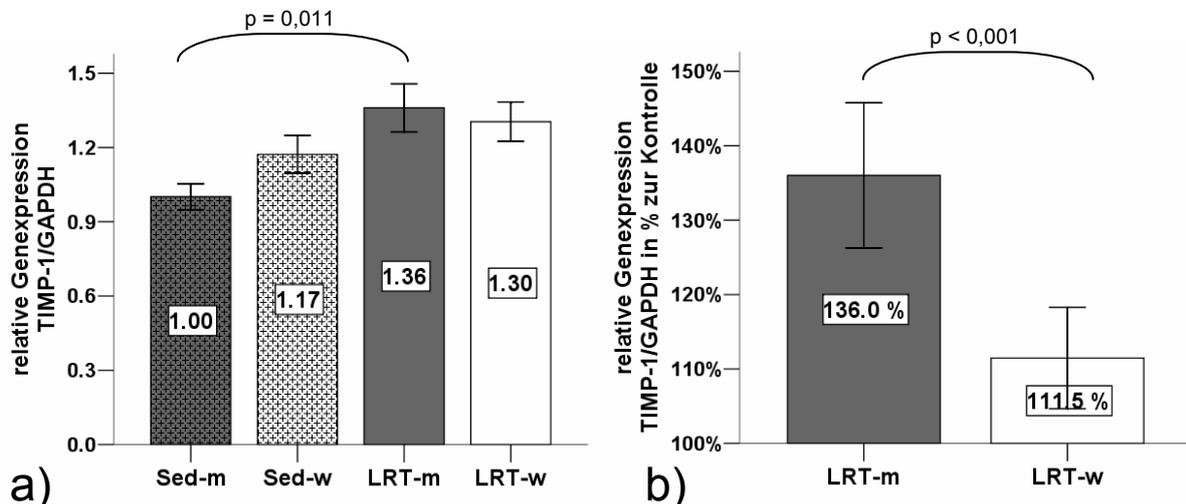
#### 4.2.5.3 TIMP-1, -3 und -4

Auch die relativen TIMP-mRNA-Expressionslevel wurden bestimmt, um eventuelle Veränderungen durch das Trainingsprogramm festzustellen.

	Relative Genexpression (mRNA)		
	TIMP-1/GAPDH	TIMP-3/GAPDH	TIMP-4/GAPDH
<b>Sed-m</b>	1,00 ± 0,20	1,00 ± 0,09	1,00 ± 0,74
<b>Sed-w</b>	1,17 ± 0,29	1,18 ± 0,21 <sup>2</sup>	1,00 ± 0,62
<b>LRT-m</b>	1,36 ± 0,35 <sup>**</sup>	0,98 ± 0,22 <sup>3</sup>	0,95 ± 0,46
<b>LRT-w</b>	1,30 ± 0,30 <sup>3</sup>	0,98 ± 0,14 <sup>**</sup>	0,93 ± 0,46

**Tabelle 25, Tabellarische Darstellung der relativen Genexpression der TIMP-1, -3 und -4 mRNA fünf Wochen nach Beginn der Trainings- bzw. Versuchsperiode** <sup>\*\*</sup> signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, <sup>2</sup> signifikanter GU in der Sed-Gruppe, <sup>3</sup> signifikanter GU hinsichtlich der Differenz zur Kontrollgruppe

Der relative TIMP-1 Expressionslevel war bei den LRT-Tieren höher als bei den Kontrolltieren. Bei den Männchen waren es 36,0 %, bei den Weibchen 11,5 %. Die relative Expression der LRT-Männchen war signifikant höher als jene der Sed-Männchen ( $p = 0,011$ ) und der Unterschied zur Kontrolle war signifikant höher als jener der LRT-Weibchen ( $p = 0,046$ ).



**Abbildung 37, Darstellung der relativen TIMP-1-mRNA Expressionslevel der 4 Versuchsgruppen (a) und im prozentualen Vergleich zur gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe (b)**

Kontrolle = 100 %, gemusterte Säulen: Sed-Männchen ( $n = 15$ ) und Sed-Weibchen ( $n = 15$ ), einfarbige Säulen: LRT-Männchen ( $n = 13$ ) und LRT-Weibchen ( $n = 14$ ). Der Fehlerbalken entspricht dem Standardfehler.

Die relative TIMP-3-mRNA-Expression war bei den Sed-Weibchen höher als bei allen anderen Gruppen, die Unterschiede zu den Sed-Männchen und LRT-Weibchen waren signifikant ( $p < 0,040$ ). Während die relative Expression der LRT-Weibchen nur noch 83,5 % des Kontrollwertes der Sed-Weibchen entsprach, waren es bei den LRT-Männchen 98,0 %. Dieser Unterschied zwischen den LRT-Tieren war signifikant ( $p = 0,050$ ).

Die relative TIMP-4-mRNA-Expression veränderte sich durch das Training nicht.

## 4.2.6 Interstitieller Kollagengehalt

Der interstitielle Kollagenanteil der Vorderwand wurde durch die Auswertung von histologischen Gewebeschnitten berechnet. Die Auswertung ergab bei 20-facher Vergrößerung keine Veränderungen durch das 5-wöchige Training. Die Anteile der Männchen lagen bei  $0,8 \pm 0,3$  % (Sed-m) bzw.  $0,7 \pm 0,2$  % (LRT-m), die der Weibchen bei  $0,8 \pm 0,2$  % (Sed-w, LRT-w).