

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkungen von Ischämie und Reperfusion auf
kardiale Fibroblasten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hans-Rüdiger von Bauer

aus Münster

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. D.-G. Grimm

2. Prof. Dr. I. Morano

3. Prof. Dr. med. H. Schunkert

Datum der Promotion: 23.03.2007

1.	Zielsetzung	1
2.	Literaturübersicht	3
2.1	Koronare Herzerkrankung	3
2.1.1	Die Atherosklerose	3
2.1.2	Angina pectoris	5
2.2	Extrazelluläre Matrix	9
2.2.1	Funktion und Aufbau	9
2.2.2	Komponenten der extrazellulären Matrix	10
2.2.3	Extrazelluläre Matrix und Herzinfarkt	13
2.3	Fibroblasten, Myofibroblasten und Transforming Growth Factor β 1	16
2.4	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	17
2.4.1	Das zirkulierende endokrine Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	18
2.4.2	Das gewebsspezifische Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	18
2.5	VEGF, Flt-1 und Flk-1	21
2.5.1	VEGF-A	22
2.5.2	Rezeptoren Flt-1 und Flk-1	23
3.	Material und Methoden	25
3.1	Materialien	25
3.1.1	Verbrauchsmaterialien	25
3.1.2	Gebrauchsfertige Kits	25
3.1.3	Chemikalien	26
3.1.4	Antikörper für Immunhistochemie	27
3.1.5	Westernblot-Analyse	27
3.1.6	PCR-Untersuchung	29
3.1.7	Oligonukleotide	30
3.2	Methoden	31
3.2.1	Hämoperfundiertes arbeitendes Schweineherz	31
3.2.1.1	Versuchsaufbau	31
3.2.1.2	Versuchsablauf	32
3.2.2	Primärkultur kardialer Fibroblasten	33
3.2.3	Passage/Subkultivierung	34
3.2.4	Proben für Immunzytochemie	35
3.2.5	Zellernte zur Untersuchung	35

3.2.6	Konservierung von Zellen zur Wiederanzucht	35
3.2.7	Kryokonservierung von Zellen für PCR und Westernblot-Analyse	35
3.2.8	Lichtmikroskopische Morphologie der Zellen	36
3.2.9	Zellcharakterisierung mittels Immunzytochemie	36
3.3	Durchführung der Experimente	37
3.3.1	Angiotensin II-Versuch	37
3.3.2	TGF- β 1-Versuch	37
3.4	Analytische Methoden	38
3.4.1	Immunzytochemie	38
3.4.1.1	Übersicht über die Methode	38
3.4.1.2	Protokoll der Färbungsmethode	39
3.4.1.3	Quantitative Bildanalyse	41
3.4.2	Durchflusszytometrie	42
3.4.2.1	Aufbau	43
3.4.2.1.1	Flüssigkeits-System	43
3.4.2.1.2	Optisches System	44
3.4.2.2	Färbeprotokoll	46
3.4.2.3	Charakterisierung der Zellen mittels Durchflusszytometrie	46
3.4.2.4	Auswertung	47
3.4.3	Westernblot-Analysen	47
3.4.3.1	Protein-Extraktion und Westernblot	47
3.4.4	TaqMan-PCR	50
3.4.4.1	RNA-Extraktion	50
3.4.4.2	Spektrofotometrische Bestimmung der RNA-Konzentration	51
3.4.4.3	Reverse Transkription (cDNA-Synthese)	52
3.4.4.4	Prinzip der DNA-Amplifikation durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	52
3.4.4.5	Agarosegelelektrophorese	53
3.4.4.6	Isolierung von PCR-Amplifikaten	54
3.4.4.7	Realtime TaqMan-PCR (Quantitative Echtzeit-PCR)	54
3.5	Statistische Auswertung	56
4.	Ergebnisse	58
4.1	Etablierte kardiale Fibroblasten	58

4.2	Auswirkungen einer Ischämie-Periode auf die EZM-Produktion kultivierter kardialer Fibroblasten	59
4.2.1	Osteopontin	59
4.2.1.1	Durchflusszytometrie	59
4.2.1.2	Immunzytochemie	61
4.2.2	Fibronectin	62
4.2.2.1	Immunzytochemie	62
4.2.3	Kollagen Typ I	63
4.2.3.1	Westernblot	63
4.2.3.2	Immunzytochemie	64
4.2.4	Kollagen Typ III	66
4.2.4.1	Westernblot	66
4.2.4.2	Zytochemie	67
4.2.5	Laminin	68
4.2.5.1	Westernblot	68
4.3	Auswirkungen einer Ischämie-Periode auf die Expression von TGF- β 1 in kultivierten kardialen Fibroblasten	69
4.3.1	Westernblot	69
4.3.2	TaqMan-PCR	70
4.4	Angiotensin II-Behandlung	72
4.4.1	Einflüsse von Ang II auf kardiale Fibroblasten	72
4.4.1.1	Kollagen Typ I	72
4.4.1.2	Kollagen Typ III	73
4.4.1.3	Osteopontin	75
4.4.1.4	Laminin	77
4.4.1.5	Fibronectin	78
4.4.2	Einflüsse von Ang II auf die Expression von TGF- β 1	79
4.4.3	Einflüsse von Ang II auf die Expression von β 1-Integrin-Protein	80
4.4.4	Einfluss von Ang II auf den Gehalt von VEGF und Flk-1 (VEGF-Rezeptor 2)	81
4.4.4.1	Einfluss von Ang II auf den Gehalt von VEGF	81
4.4.4.2	Einfluss von Ang II auf den Gehalt von Flk-1	82

4.4.5 Einfluss von Ang II auf das Apoptose-Verhalten kultivierter kardialer Fibroblasten	83
4.5 TGF- β 1-Behandlung	85
4.5.1 TGF- β 1-vermittelte Effekte auf die Kollagen Typ I-Synthese	85
4.5.2 TGF- β 1-vermittelte Effekte auf die Kollagen Typ III-Synthese	86
4.5.3 TGF- β 1-vermittelte Effekte auf die Osteopontin-Synthese	88
5. Diskussion	90
5.1.3 Osteopontin	95
5.1.4 TGF- β 1	98
5.1.5 Beibehaltung des in-vivo-Signals in-vitro	100
6. Zusammenfassung	102
7. Literaturverzeichnis	104
8. Wissenschaftliche Publikationen	120
9. Danksagung	121
10. Lebenslauf	122
11. Unabhängigkeitserklärung	124

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AK	Antikörper
Ang II	Angiotensin II
anti-oxLDL	Antikörper gegen oxidiertes low density lipoprotein
AP	Angina pectoris
aSMA	Alpha smooth muscle actin
AT-1-R	Angiotensin II-Rezeptor Typ 1
AT-2-R	Angiotensin II-Rezeptor Typ 2
BrdU	5-Bromodeoxyuridin
C	Control
CO	Kohlenmonoxid
CTGF	Connective tissue growth factor
DAB	Diaminobenzidin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EKG	Elektrokardiogramm
EZM	Extrazelluläre Matrix
EZMP	Extrazelluläre Matrixproteine
FACS	Fluorescent activated cell sorber
FIB	Fibronektin
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
FKS	Fetales Kälberserum
Flk-1	fetal liver kinase
Flt-1	fms-like tyrosine kinase
Flt-4	fms-like tyrosine kinase
FSC	Forward light scatter
GF	Grundfläche
h	hour
H ₂ O ₂	Hydrogenperoxid
HCL	Hydrogenchloridsäure
HDL	High density lipoprotein
HRS	Herzrhythmusstörungen
I	Infarkt
Ig	Immunglobulin
IgG	Immunglobulin G
IU	International Units
K	Kontrolle
kDA	Kilo Dalton
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kol I	Kollagen Typ I
Kol III	Kollagen Typ III
LAM	Laminin
LDL	Low density lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

MI	Myokardinfarkt
min	Minute
MMP	Matrix Metalloproteinasen
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OPN	Osteopontin
OPN ^{-/-}	Osteopontin-Null-Mäuse
OxLDL	Oxidiertes low density lipoprotein
PARP	Poly(ADP-Ribose) Polymerase
PBS	Phosphate-buffered saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
R	Remote
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAM-AK	Rabbit-anti-Mouse-AK
RGD	Arginin-Glycin-Aspartat-Sequenz
RNA	Ribonukleinsäure
RNAse	Ribonukleotinadenase
SSC	Side scatter
Stabw.	Standardabweichung
β-VLDL	β-very low density lipoprotein
Tab	Tabelle
TaqMan PCR	Real-time quantitative RT PCR
TG	Transglutaminase
TGF-β ₁	Transforming growth factor-β ₁
TIMP	Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor α
t-PA	Tissue plasminogen activating factor
U	Umdrehung
μM	Mikromol
μm	Mikrometer
VCAM-1	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
vs.	versus
WT	Wildtyp

Abbildung 1:	Endoluminale Fotografie der Atherosklerose	S. 4
Abbildung 2:	Progression von Atherosklerose mit Endpunkt des totalen Gefäßverschlusses	S. 7
Abbildung 3:	Folgen des akuten Myokardinfarkts, Remodeling	S. 15
Abbildung 4:	Neurohumorale Pfade des Herzfehlers	S. 19
Abbildung 5:	Effekte neuroendokriner Aktivierung	S. 21
Abbildung 6:	Schema der wichtigsten Effekte von VEGF an Flt-1 und Flk-1	S. 24
Abbildung 7:	Schematischer Versuchsaufbau des Modells des hämoperfundierten ischämischen Schweineherzens	S. 32
Abbildung 8:	Prinzip des Antigennachweises mit der Indirekten Immunfluoreszenz	S. 39
Abbildung 9:	Das FACScan Durchflusszytometer	S. 43
Abbildung 10:	Schematischer Aufbau des FACScan	S. 45
Abbildung 11:	Prinzip der Western Blot-Methode	S. 50
Abbildung 12:	Amplifikationskurve einer TaqMan-PCR	S. 55
Abbildung 13:	Mikroskopische Aufnahmen von Fibroblasten	S. 58
Abbildung 14:	Ergebnisse der Durchflusszytometrie für alpha smooth muscle actin	S. 59
Abbildung 15:	Ergebnisse der Durchflusszytometrie für OPN	S. 60
Abbildung 16:	Beispiel für OPN-Durchflusszytometrie	S. 61
Abbildung 17:	Immunzytochemie von OPN	S. 62
Abbildung 18:	Immunzytochemie von FIB	S. 63
Abbildung 19:	Westernblot-Untersuchung von Kol I	S. 64
Abbildung 20:	Immunzytochemie von Kol I	S. 65

Abbildung 21:	Westernblot-Untersuchung von Kol III	S. 67
Abbildung 22:	SR-Färbung von Fibroblasten	S. 67
Abbildung 23:	Westernblot-Untersuchung für LAM	S. 69
Abbildung 24:	Westernblot-Untersuchung für TGF-β_1	S. 70
Abbildung 25:	TaqMan-PCR (TGF-β_1)	S. 71
Abbildung 26:	Westernblot-Untersuchung für Kol I	S. 72
Abbildung 27:	Durchflusszytometrie für Kol I	S. 73
Abbildung 28:	Westernblot-Untersuchung für Kol III	S. 74
Abbildung 29:	Durchflusszytometrie für Kol III	S. 75
Abbildung 30:	Westernblot-Untersuchung für OPN	S. 76
Abbildung 31:	Durchflusszytometrie für OPN	S. 77
Abbildung 32:	Westernblot-Untersuchung für LAM	S. 78
Abbildung 33:	Durchflusszytometrie für FIB	S. 79
Abbildung 34:	Westernblot-Untersuchung für TGF-β_1	S. 80
Abbildung 35:	Westernblot-Untersuchung für β_1-Integrin	S. 81
Abbildung 36:	Westernblot-Untersuchung für VEGF	S. 82
Abbildung 37:	Westernblot-Untersuchung für Flk-1	S. 83
Abbildung 38:	Nachweis von Apoptose mittels PARP	S. 84
Abbildung 39:	Durchflusszytometrie für Kol I	S. 85
Abbildung 40:	Westernblot-Untersuchung für Kol III	S. 86
Abbildung 41:	Durchflusszytometrie für Kol III	S. 87
Abbildung 42:	Westernblot-Untersuchung für OPN	S. 88
Abbildung 43:	Durchflusszytometrie für OPN	S. 89

Tabelle 1:	Die in der TaqMan-PCR eingesetzten Sonden und Primer	S. 30
Tabelle 2:	Protokoll der immunhistochemischen Färbemethode	S. 40
Tabelle 3:	Einzelwerte der durchflusszytometrischen Messung von Fibroblasten	S.60
Tabelle 4:	Nichtparametrischer Test	S.60
Tabelle 5:	Immunzytochemie für OPN	S. 61
Tabelle 6:	Immunzytochemie für FIB	S. 62
Tabelle 7:	Ergebnisse Densitometrie in % (Kol I)	S. 63
Tabelle 8:	Auswertung der immunzytochemischen Färbung für Kol I	S. 65
Tabelle 9:	Ergebnisse Densitometrie in % (Kol III)	S. 66
Tabelle 10:	Auswertung Färbung für Sirius-Rot	S. 67
Tabelle 11:	Ergebnisse Densitometrie in % (LAM)	S. 68
Tabelle 12:	Ergebnisse Densitometrie in % (TGF-β_1)	S. 69
Tabelle 13:	Relative Genexpression von TGF-β_1	S. 71
Tabelle 14:	Auswertung der Durchflusszytometrie (Kol I)	S. 73
Tabelle 15:	Auswertung der Durchflusszytometrie (Kol III)	S. 74
Tabelle 16:	Auswertung der Durchflusszytometrie (OPN)	S. 76
Tabelle 17:	Auswertung der Durchflusszytometrie (FIB)	S. 78
Tabelle 18:	Positivität für Kol I in Fibroblasten	S. 86
Tabelle 19:	Positivität für Kol III in Fibroblasten	S. 87
Tabelle 20:	Positivität für OPN in Fibroblasten	S. 88

6. Zusammenfassung

Die im Anschluss an einen Herzinfarkt stattfindende gesteigerte Produktion von extrazellulären Matrixproteinen (EZMP) durch kardiale Fibroblasten (Remodeling) führt im Infarktgebiet zur Entstehung eines Narbengewebes, welches für den Erhalt der strukturellen Integrität des Herzens wichtig ist und z.B. eine Ruptur der Ventrikelwand verhindern kann. Da Remodeling jedoch auch im nicht-infarzierten Gebiet zu beobachten ist und dort zu einer Beeinträchtigung der restlichen Ventrikelfunktion führt, ist das Wissen um Mechanismus und Beeinflussbarkeit von hohem klinischem Stellenwert. Es ist bekannt, dass Angiotensin II eine wichtige Rolle im Remodeling-Prozess spielt. Die Rolle des Wachstumsfaktors TGF- β_1 ist ebenfalls Gegenstand aktueller Untersuchungen. In dieser Dissertation untersuchten wir die Reaktion kardialer Fibroblasten auf Ischämie, auf eine Behandlung mit Angiotensin II und TGF- β_1 , vor allem hinsichtlich der Produktion von EZMPs. Zur Durchführung der Versuche wurden Herzen weiblicher Schlachtschweine entnommen und diese im Labor unter normothermen Bedingungen mit verdünntem Eigenblut reperfundiert. Bei den Herzen der Infarktgruppe wurde nach 1 h Adaptationszeit der R. circumflexus für zwei Stunden verschlossen, anschließend wiedereröffnet und das Herz noch für 4 h reperfundiert. Die Herzen der Kontrollgruppe wurden für 7 h perfundiert und keiner Infarzierung unterworfen. Die in dieser Dissertation untersuchten Fibroblasten stammen bei Infarktherzen aus dem infarzierten Gebiet sowie aus den nicht-infarzierten Arealen des linken Ventrikels, bei Kontrollherzen aus dem Bereich des linken Ventrikels. Die Fibroblasten wurden unter Standardzellkultur-Bedingungen angezüchtet. Wir verwendeten zur Analyse die Techniken Durchflusszytometrie, Westernblot, Immunzytochemie und TaqMan-PCR.

Ischämie bewirkt bei einem Teil der kardialen Fibroblasten eine Umdifferenzierung in Myofibroblasten. Hinsichtlich der EZMP OPN, Kol I, Kol III, LAM sowie FIB bewirkt Ischämie und Reperfusion eine deutliche Steigerung der Produktion, was wir mittels Durchflusszytometrie, Westernblot, Immunzytochemie und TaqMan-PCR belegen konnten. Auch der Wachstumsfaktor TGF- β_1 wird nach Ischämie vermehrt produziert, wie die Westernblot-Untersuchung zeigt. Eine Behandlung mit Angiotensin II (0,1 μ M und 1 μ M) führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der EZMP-Produktion in kardialen Fibroblasten sowohl aus Infarktherzen als auch aus Kontrollherzen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Reihe von Untersuchungen, auch an

menschlichen kardialen Fibroblasten. TGF- β_1 wurde ebenfalls durch Ang II-Stimulation vermehrt produziert. Um eine mögliche Vermittlerrolle von TGF- β_1 für den Effekt von Ang II zu untersuchen, stimulierten wir Fibroblasten mit TGF- β_1 des Schweins. Es zeigte sich hier ein zeitabhängiger Anstieg der Produktion von Kol III sowie von OPN. Diese Ergebnisse stehen mit anderen Studien im Einklang.

Die Ergebnisse der Dissertation zeigen die herausragende Bedeutung kardialer Fibroblasten für das postinfarzielle Remodeling. Zudem weisen die Resultate darauf hin, dass Ang II eine wichtige Funktion bei der Induktion des kardialen Remodelings wahrnimmt und dass es diesen Effekt durch Stimulation der TGF- β_1 -Produktion bewirkt. Zudem können wir zum ersten Mal nachweisen, dass das *in vivo* induzierte Signal zur gesteigerten Produktion von EZMP *in vitro* beibehalten wird. In künftigen Untersuchungen soll dieser Mechanismus näher untersucht werden sowie die medikamentöse Beeinflussbarkeit der Fibroblasten analysiert werden. Weil die Übereinstimmungen unseres Schweineherzmodells mit Ergebnissen an menschlichen Fibroblasten größer sind, als dies bei Ratten- oder Mäusefibroblasten der Fall ist, könnte unser Modell des isolierten hämoperfundierte ischämischen Schweineherzens in Zukunft als standardisiertes Herzinfarktmodell verwendet werden. Weitere Untersuchungen müssen durchgeführt werden, um die Ergebnisse dieser Dissertation zu validieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Adini A, Kornaga T, Firoozbakht F, Benjamin LE. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer Res.* 2002; 62:2749–2752.
2. Agocha A, Lee HW, Eghbali-Webb M. Hypoxia regulates basal and induced DNA synthesis and collagen type I production in human cardiac fibroblasts: effects of transforming growth factor-beta1, thyroid hormone, angiotensin II and basic fibroblast growth factor. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29:2233-2244.
3. Akiyama-Uchida Y, Ashizawa N, Ohtsuru A, Seto S, Tsukazaki T, Kikuchi H, Yamashita S, Yano K. Norepinephrine enhances fibrosis mediated by TGF- β in cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 2002; 40:148-154.
4. Antus B, Mucsi I, Rosivall L. Apoptosis induction and inhibition of cellular proliferation by angiotensin II: possible implication and perspectives. *Acta Physiol Hung.* 2000; 87:5-24.
5. Ashizawa N, Graf K, Do YS, Nunohiro T, Giachelli CM, Meehan WP, Tuan TL, Hsueh WA. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest.* 1996; 98:2218-2227.
6. Auer J. Akute Koronarsyndrome - ein Update. Teil I: Pathogenese und medikamentöse Therapie. *Herz*; Vol 26, 2001.
7. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension the pathophysiology of hypertension. *Br Med J.* 2001; 322:912–916.

8. Beninati S, Senger DR, Cordella-Miele E, Mukherjee AB, Chackalaparampil I, Shanmugam V, Singh K and Mukherjee BB. Osteopontin: its transglutaminase-catalyzed posttranslational modifications and cross-linking to fibronectin. *J Biochem.* 1994; 115:675-682.
9. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994; 331:1286-1292.
10. Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor- β 1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29:1947-1958.
11. Casscells W, Kimura H, Sanchez JA, Yu ZX, Ferrans VJ. Immunohistochemical study of fibronectin in experimental myocardial infarction. *Am J Pathol.* 1990; 137:801-810.
12. Chen H, Xueyin N. Huang, Alexandre FR, Sepulveda JL. Gene expression changes associated with fibronectin-induced cardiac myocyte hypertrophy. *Physiol. Genomics.* 2004; 18:273-283.
13. Chintalgattu V, Nair DM, Katwa LC. Cardiac myofibroblasts: a novel source of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors Flt-1 and KDR. *J Mol Cell Cardiol.* 2003; 35:277-286.
14. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I. Impending global pandemic of cardiovascular diseases. *Prous Science.* 1999.
15. Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Upregulation of vascular endothelial growth factor by angiotensin II in rat heart endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1401:187-194.
16. Cleutjens JP, Cremers EE. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodelin after myocardial infarction. *J Card Fail.* 2002; 8:344-348.

17. Coker ML, Thomas CV, Clair MJ, Hendrick JW, Krombach RS, Galis ZS, Spinale FG. Myocardial matrix metalloproteinase activity and abundance with congestive heart failure. *Am J Physiol.* 1998; 274:1516-1523. ^
18. Collins AR, Schnee J, Wang W, Kim S, Fishbein MC, Bruemmer D, Law RE, Nicholas S, Ross RS, Hsueh WA. Osteopontin modulates Angiotensin II-induced fibrosis in the intact murine heart. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1698-1705.
19. Crabos M, Roth M, Hahn AW. Characterization of angiotensin II receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. Coupling to signaling systems and gene expression. *J Clin Invest.* 1994; 93:2372-2378.
20. Dachs GU, Tozer GM. Hypoxia modulated gene expression: angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation. *Eur J Cancer.* 2000; 36:1649-1660.
21. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science.* 1992; 255:989–991.
22. Denhardt DT, Feng B, Edwards DR, Cocuzzi ET, Malyankar UM. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP aka EPA): structure, control of expression and biological functions. *Pharmacol Ther.* 1993; 59:329-341.
23. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest.* 2001; 107:1055-1061.
24. Denhardt, Guo. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J.* 1993; 7:1475-1482.

25. Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol.* 1993; 122:103-111.
26. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. Harrison Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag, 16. Auflage 2005.
27. Dietz R, Rauch B. Dt. Ges. für Präv. u. Rehab. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol.* 2003; 92:501-521.
28. Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? *J Mol Med.* 2004; 82:671-677.
29. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circulation Research.* 1995; 77:863.
30. Dor Y, Porat R, Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *Am J Physiol.* 2001; 280:1367–1374.
31. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol.* 2001; 88:1–20.
32. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation.* 1988; 77:1-3.
33. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease a unifying hypothesis. *Hypertension.* 2001; 37:1047–1052.

34. Eghbali M, Tomek R, Sukhatme VP, Woods C, Bhambi B. Differential effects of transforming growth factor-beta 1 and phorbol myristate acetate on cardiac fibroblasts. Regulation of fibrillar collagen mRNAs and expression of early transcription factors. *J. Biol. Chem.* 1986; 261:4337-4345.
35. Eguchi S, Frank GD, Mifune M, Inagami T. Metalloprotease-dependent ErbB ligand shedding in mediating EGFR transactivation and vascular remodelling. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31:1198-1202.
36. Esch F, Baird A, Ling N, Ueno N, Hill F, Denoroy L, Klepper R, Gospodarowicz D, Bohlen P, Guillemin R. Primary structure of bovine pituitary basic fibroblast growth factor (FGF) and comparison with the amino-terminal sequence of bovine brain acidic FGF. *Proc Natl Acad Sci.* 1985; 82:6507–6511.
37. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003; 10:63-71.
38. Fernandes JL, Orford JL, Garcia C, Coelho OR, Gidlund M, Blotta MH. Differences in human antioxidized LDL autoantibodies in patients with stable and unstable angina. *J Autoimmun.* 2004; 23:345-352.
39. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews.* 2004; 25:581-611.
40. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med.* 1995; 1:27-31.
41. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature.* 1995; 376:66–70.

42. Frazier K, Williams S, Kothapalli D, Klapper H, Grotendorst GR. Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production, and granulation tissue formation by connective tissue growth factor. *J Invest Dermatol.* 1996;107:404-411.
43. Gallagher AM, Bahnson TD, Yu H, Kim N, Printz M. Species variability in Angiotensin receptor expression by cultured cardiac fibroblasts and the infarcted heart. *AJP-Heart.* 1998; 274:801-809.
44. Garner A. Vascular diseases. *Pathobiology of ocular disease.* 1994; 1625-1710.
45. Geisler T, Bhatt DL. The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. *Med Sci Monit.* 2004; 12:308-316.
46. Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N. Differential transcriptional regulation of the two VEGF receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem.* 1997; 272:23659–23667.
47. Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V, Ferrara N. VEGF regulates endothelial cell survival by the PI3-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem.* 1998; 273:30336–30343.
48. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev.* 1987; 8:95–114.
49. Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, Li HT, Karliner JS. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- β 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 1998; 40:352-363.
50. Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1994; 74:1141–1148.

51. Griendling KK, Ushio-Fukai, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts. *Hypertension*. 1997; 29: 366–373.
52. Grimm D, Cameron D, Griese DP, Riegger GA, Kromer EP. Differential effects of growth hormone on cardiomyocyte and extracellular matrix protein remodeling following experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1998; 40:297-306.
53. Grimm D, Huber M, Jabusch HC, Shakibaei M, Fredersdorf S, Paul M, Riegger GAJ, Kromer EP. Extracellular matrix proteins in cardiac fibroblasts derived from rat hearts with chronic pressure-overload: effects of beta-receptor blockade. *J Mol Cell Cardiol*. 2001; 33:487-501.
54. Guyton AC, Hall JE. Dominant role of the kidneys in long-term regulation of arterial pressure and in hypertension the integrated system for pressure control. *Textbook of Medical Physiology*. 1996; 9:228.
55. Habighorst B. Etablierung und Charakterisierung eines kardialen Ischämie-Reperfusion-Modells: Das ischämische normotherme hömoperfundierte arbeitende Schweineherz. Journal-Nr: 2974. Berlin 2005.
56. Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. *Human embryology*. 1962.
57. Heeneman S, Cleutjens JP, Faber BC, Creemers EE, van Suylen RJ, Lutgens E, Cleutjens KB, Daemen MJ. The dynamic extracellular matrix: intervention strategies during heart failure and atherosclerosis. *The Journal of Pathology*. 2001; 200:516 – 525.
58. Hein M, Fischer J, Kim DK, Hein L, Pratt RE. Vascular smooth muscle cell phenotype influences glycosaminoglycan composition and growth effects of extracellular matrix. *J Vasc Res*. 1996; 33:433-441.
59. Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Ausgabe 2005.

60. Hoeben A, Landuyt B, Highley M, Wildiers H, Oosterom AT, de Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004; 56: 549-580.
61. Hsueh WA, Law RE, Do YS. Integrins, adhesion, and cardiac remodeling. *Hypertension.* 1998; 31:176-180.
62. Imai T, Hirata Y, Emori T, Yanagisawa M, Masaki T, Marumo F. Induction of endothelin-1 gene by angiotensin and vasopressin in endothelial cells. *Hypertension.* 1992; 19:753–757.
63. Iwami K, Ashizawa N, Do YS, Graf K, Hsueh WA. Comparison of ANG II with other growth factors on Egr-1 and matrix gene expression in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol.* 1996; 270:2100–2107.
64. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, Gassmann M, Gearhart JD, Lawler AM, Yu AY. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998; 12:149-162.
65. Jakeman LB, Armanini M, Philips HS, Ferrara N. Developmental expression of binding sites and mRNA for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. *Endocrinology.* 1993; 133:848–859.
66. Jakeman LB, Winer J, Bennett GL, Altar CA, Ferrara N. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues. *J Clin Invest.* 1992; 89:244–253.
67. Ju H, Dixon IM. Effect of angotensin II on myocardial collagen gene expression. *Mol Cell Biochem.* 1996; 163:231-237.
68. Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT₁/AT₂ receptors: regulation, signaling and function. *Blood Press.* 2003; 12:70-88.

69. Kawano H, Cody RJ, Graf K, Goetze S, Kawano Y, Schnee J, Law RE, Hsueh WA. Angiotensin II enhances integrin and alpha-actinin expression in adult rat cardiac fibroblasts. *Hypertension*. 2000; 35:273-279.
70. Kawano H, Do Y, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law R, Hsueh WA. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation*. 2000; 101:1130-1137.
71. Kim NN, Villegas S, Summerour SR, Villarreal FJ. Regulation of cardiac fibroblast extracellular matrix production by bradykinin and nitric oxide. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31:457-466.
72. Kossmehl P, Schönberger J, Shakibaei M, Faramarzi S, Kurth E, Habighorst B, von Bauer R, Wehland M, Kreutz R, Infanger M, Schulze-Tanzil G, Paul M, Grimm D. Increase of fibronectin and osteopontin in porcine hearts following ischemia and reperfusion. *J Mol Med*. 2005; 83:626-637.
73. Kupfahl C, Pink D, Friedrich K, Zurbrugg HR, Neuss M, Warnecke C, Fielitz J, Graf K, Fleck E, Regitz-Zagrosek V. Angiotensin II directly increases transforming growth factor- β 1 and osteopontin and indirectly affects collagen mRNA expression in the human heart. *Cardiovasc Res*. 2000; 46:463-475.
74. Kusuyama T, Yoshiyama M, Omura T, Nishiya D, Enomoto S, Matsumoto R, Izumi Y, Akioka K, Takeuchi K, Iwao H, Yoshikawa J. Angiotensin blockade inhibits osteopontin expression in non-infarcted myocardium after myocardial infarction. *J Pharmacol Sci*. 2005; 98:283-289.
75. Lavoie JL, Sigmund CD. Overview of the renin-angiotensin system an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*. 2003; 144:2179–2183.
76. Lee AA, Dillmann WH, McCulloch AD, Villarreal FJ. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor- β 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27:2347-2357.

77. Lee RT, Lammerding J. Signaling pathways that influence extracellular remodeling. *J Card Fail.* 2002; 8:339-343.
78. Li G, Borger MA, Williams WG, Weisel RD, Mickle DA, Wigle ED, Li RK. Regional overexpression of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta1 in the myocardium of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123:89-95.
79. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovasc Res.* 2000; 46:214-224.
80. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105:1135-1143.
81. Maisch B. Extracellular matrix and cardiac interstitium: restriction is not a restricted phenomenon. *Herz.* 1995; 20:75–80.
82. Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis. Involvement in cardiac hypertrophy. *Circulation Research.* 2002; 91:1103.
83. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, Liu L, Morimoto J, Rittling SR, Denhardt D, Kitabatake A, Uede T. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2004; 43:1195-1201.
84. Meyer W. Comments on the suitability of swine skin as a biological model for human skin. *Hautarzt.* 1996; 47:178-182.
85. Modersohn D, Eddicks S, Grosse-Siestrup C, Ast I, Holinski S, Konertz W. Isolated hemoperfused heart model of slaughterhouse pigs. *The international journal of Artificial Organs.* 2001; 24:215-221.

86. Monaco C, Crea F, Niccoli G, Summaria F, Cianflone D, Bordone R, Bellomo G, Maseri A. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease; pathophysiological implications. *Eur Heart J.* 2001; 22:1572-1577.
87. Moriguchi Y, Matsubara H, Mori Y, Murasawa S, Masaki H, Maruyama K, Tsutsumi Y, Shibasaki Y, Tanaka Y, Nakajima T, Oda K, Iwasaka T. Angiotensin II-induced transactivation of epidermal growth factor receptor regulates fibronectin and transforming growth factor-beta synthesis via transcriptional and posttranscriptional mechanisms *Circ Res.* 1999; 84:1073-1084.
88. Nogueira AC, Ast I, Patone G, Perschel FH, Grimm D, Paul M. Functional effects of acute coronary occlusion and catecholineric stimuli on the isolated normothermic hemoperfused porcine heart. *Clin Exp Hypertens.* 2003; 25:235-255.
89. Noll S, Schaub-Kuhnen S. *Praxis der Immunhistochemie.* Hrsg. H. Höfler und K.-M. Müller, Urban&Fischer Verlag München, 1. Auflage Oktober 2000.
90. Ostrom RS, Naugle JE, Hase M, Gregorian C, Swaney JS, Insel PA, Brunton LL, Meszaros JG. Angiotensin II enhances adenylyl cyclase signaling via Ca^{2+} /calmodulin. Gq-Gs cross-talk regulates collagen production in cardiac fibroblasts. *J Biol Chem.* 2003; 278:24461-24468.
91. Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem.* 1994; 269:25646–25654.
92. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Li J, Schwimmbeck PL, Noutsias M, Schultheiss HP. Mechanisms of extracellular matrix remodeling in dilated cardiomyopathy. *Herz.* 2002; 27:677-682.

93. Petrov V V, Fagard RH, Lijnen PL. Stimulation of collagen production by transforming growth factor- β 1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. *Hypertension*. 2002; 39:258-263.
94. Qian G, Khaw PT, Blalock TD, Schultz GS, Grotendorst GR, Daniels JT. Involvement of CTGF in TGF- β 1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress *investigative ophthalmology and visual science*. 2004; 45:1109-1116.
95. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1995; 11:73-91.
96. Romeis. *Mikroskopische Technik*. Hrsg. P. Böck; Urban und Schwarzenberg; München, 17. Auflage; 1989.
97. Rothermund L, Kreutz R, Kossmehl P, Fredersdorf S, Shakibaei M, Schulze-Tanzil G, Paul M, Grimm D. Early onset of chondroitin sulfate and osteopontin expression in angiotensin II-dependent left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2002; 15:644-652.
98. Rothermund L, Kreutz R, Kossmehl P, Fredersdorf S, Shakibaei M, Schulze-Tanzil G, Paul M, Grimm D. Early onset of chondroitin sulfate and osteopontin expression in angiotensin II-dependent left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2002; 15:644-652.
99. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10:321-329.
100. Ruohola JK, Valve EM, Karkkainen MJ, Joukov V, Alitalo K, Harkonen PL. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1999; 149:29-40.

101. Saito Y, Berk BC. Transactivation: a novel signaling pathway from angiotensin II to tyrosine kinase receptors. *J Mol Cell Cardiol.* 2001; 33:3-7.
102. Sassan H, Chester AH, Yacoub MH. Differential response of human cardiac fibroblasts to angiotensin I and angiotensin II. *Peptides.* 2004; 25:1031-1033.
103. Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 46:264-268.
104. Semenza G. Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med.* 2003; 54:17–28.
105. Serebruany VL, Solomon SR, Herzog WR, Gurbel PA. Plasma fibronectin during myocardial ischemia-reperfusion: effects of magnesium, diltiazem, and a novel MAC-1 inhibitor. *Am J Hematol.* 1998; 57:309-314.
106. Shen H, Clauss M, Ryan J, Schmidt AM, Tijburg P, Borden L, Connolly D, Stern D, Kao J. Characterization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor receptors on mononuclear phagocytes. *Blood.* 1993; 81:2767–2773.
107. Shweiki D, Itin A, Neufeld G, Gitay-Goren H, Keshet E. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis. *J Clin Investig.* 1993; 91:2235-2243.
108. Siegert A, Ritz E, Orth S, Wagner J. Differential regulation of transforming growth factor receptors by angiotensin II and transforming growth factor- β 1 in vascular smooth muscle. *J Mol Med.* 1999; 77:437-445.
109. Singh K, Balligand JL, Fischer TA, Smith TW, Kelly RA. Glucocorticoids increase osteopontin expression in cardiac myocytes and microvascular endothelial cells: role in regulation of inducible nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1995; 270:28471–28478.

110. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ. Res.* 2002; 90:520-530.
111. St. John-Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000; 101:2981-2988.
112. Sun Y, Kiani MF, Postlethwaite AE, Weber KT. Infarct scar as living tissue. *Basic Res Cardiol.* 2002; 97:343-347.
113. Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res.* 2000; 46:250–256.
114. Takahashi S, Barry AC, Factor S. Collagen degradation in ischemic rat hearts. *Biochem J.* 1990; 265:233-241.
115. Takino T, Nakamura M, Hiramori K. Circulating levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiology.* 1999; 91:81-86.
116. Thews G, Vaupel P. *Vegetative Physiologie.* Springer Verlag, 3. Auflage 1997.
117. Trueblood NA, Xie Z, Communal C, Sam F, Ngoy S, Liaw L, Jenkins AW, Wang J, Sawyer DB, Bing OH, Apstein CS, Colucci WS, Singh K. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res.* 2001; 88:1080-1087.
118. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:360-370.

119. Tsuzuki Y, Fukumura D, Oosthuyse B, Koike C, Carmeliet P, Jain RK. Vascular endothelial growth factor modulation by targeting hypoxia-inducible factor-1 alpha hypoxia response element VEGF cascade differentially regulates vascular response and growth rate in tumors. *Cancer Res.* 2000; 60:6248-6252.
120. Villarreal FJ, Kim NN, Unab GD, Printz MP, Dillmann WH. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. *Circulation.* 1993; 88:2849-2861.
121. Walker GA, Masters KS, Shah DN, Anseth KS, Leinwand LA. Valvular myofibroblast activation by transforming growth factor- β ; Implications for pathological extracellular matrix remodeling in heart valve disease. *Circ Res.* 2004; 95:253-260.
122. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation.* 1997; 96:4065-4082.
123. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res.* 1993; 27:341-348.
124. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991; 83:1849-1865.
125. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JP. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 1994; 26:279-292.
126. Whittacker P. Unravelling the mysteries of collagen and cicatrix after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1995; 29:758-762.
127. Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science.* 1992; 255:989-991.

128. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol.* 1998; 9:471-474.
129. Xie Z, Singh M; Singh K. Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice. *Hypertension.* 2004; 44:826-831.
130. Zeng H, Dvorak HF, Mukhopadhyay D. Vascular permeability factor (VPF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) peceptor-1 down-modulates VPF/VEGF receptor-2-mediated endothelial cell proliferation, but not migration, through phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2001; 276:26969–26979.
131. Zhou G, Kandala JC, Tyagi SC, Katwa LC, Weber KT. Effects of angiotensin II and aldosterone on collagen gene expression and protein turnover in cardiac fibroblasts. *Mol Cell Biochem.* 1996; 154:171-178.

8. Wissenschaftliche Publikationen

Veröffentlichungen

Kossmehl P, Schönberger J, Shakibaei M, Faramarzi S, Kurth E, Habighorst B, von Bauer R, Wehland M, Kreutz R, Infanger M, Schulze-Tanzil G, Paul M, Grimm D. Increase of fibronectin and osteopontin in porcine hearts following ischemia and reperfusion. J Mol Med. 2005; 83:626-637.

Posterpräsentation

Deutsches Institut für Bluthochdruckforschung, Wissenschaftliche Jahrestagung 2003, 3.-4. Oktober, Heidelberg.

Kossmehl P, Kurth E, Habighorst B, Pickenhahn H, Faramarzi S, von Bauer R, Kreutz R, Wehland M, Shakibaei M, Paul M, Grimm D. Extrazellulärprotein-Expression nach koronarer Okklusion am hämoperfundierte Schweineherzmodell.

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks, 29. Wissenschaftliche Tagung vom 23.-26. November in Berlin.

von Bauer R, Kossmehl P, Faramarzi S, Wehland M, Shakibaei M, Paul M, Grimm D. Die Bedeutung von Fibronectin und Osteopontin in der Frühphase nach Myokardinfarkt am Tiermodell des arbeitenden Schweineherzens. DMW 2005; Suppl. 4, S. 163, Abstract 93.

9. Danksagung

Mein Dank gebührt zunächst meinen Eltern, ohne deren wahrhaftige Unterstützung in allen Bereichen ich diese Arbeit nicht hätte fertig stellen können.

Für die Vergabe des interessanten Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. Paul und Frau PD Dr. med. D. Grimm ebenso wie für die Betreuung.

Herrn Dr. med. Peter Koßmehl möchte ich danken für seine hilfsbereite Betreuung gerade in technischen Fragen.

Frau Shideh Faramarzi möchte ich danken für Ihre moralische Unterstützung und für die freundschaftliche Zusammenarbeit, außerdem für die Erweiterung meiner Kenntnisse des Persischen („Khaste nabashid“).

Ebenso danke ich Herrn Kristof Schmitz für die hilfreiche Mitbetreuung bei der Erlernung der RT TaqMan PCR und Herrn Jirka Grosse sowie allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die kollegiale Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit.

Herrn J. Webb möchte ich danken für die freundliche Unterstützung bei der Erlernung der Durchflusszytometrie.

Herrn Markus Wehland danke ich für die freundliche Unterweisung in die RT TaqMan PCR, bei Herrn Prof. Dr. med. Shakibaei bedanke ich mich für die Unterweisung in die Westernblot-Analyse.

Herrn PD Dr. Dr. W. Hopfenmüller danke ich für die Beratung in statistischen Fragen.

Zu guter Letzt danke ich meiner Verlobten Frau Ilka Carvalho Monteiro de Paula, die allen Mühen und auch zeitlichen Belastungen stets mit großem Verständnis begegnet ist und die mich zu jeder Zeit unterstützt hat.

10. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“

11. Unabhängigkeitserklärung

„Ich, Rüdiger von Bauer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Auswirkungen von Ischämie und Reperfusion auf kardiale Fibroblasten selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift