

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Abbildung eines Sarkomers mit von Mutation betroffenen Proteinen (nach Spirito, P., C.E. Seidman, W.J. McKenna, and B.J. Maron, *The management of hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1997. 336(11): p. 775-85.)

Abbildung 2: Unterschiedliche Überlebensraten bei verschiedenen humanen Troponin-T- Mutationen (nach Watkins, H., *Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2000. 342(6): p. 422-4.)

Abbildung 3: Humanes Herz mit Zeichen kardialer Hypertrophie bei hypertropher Kardiomyopathie mit deutlich verdicktem Septum (VS) bei nur geringfügig hypertrophiertem linken Ventrikel (LV) (nach Maron, B.J., I. Olivetto, P. Spirito, et al., *Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population*. Circulation, 2000. 102(8): p. 858-64.)

Abbildung 4: Myocyte disarray: keine einheitliche Zugrichtung aller Zellen bei einer humanen Biopsie bei hypertropher Kardiomyopathie (nach Maron, B.J., *Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review*. Jama, 2000. 287(10): p. 1308-20.)

Abbildung 5: Druck-Volumen-Kurve während eines Herzzyklus bei der Maus (eigene Originalaufzeichnungen)

Abbildung 6: Druck-Volumen-Kurven einer Maus während der Vorlastreduktion. Eingezeichneter ESPVR und EDPVR (eigene Aufzeichnungen)

Abbildung 7: Einführen des Konduktanzkatheters in die Arteria carotis (eigene Aufzeichnungen)

Abbildung 8 : Anstieg des Konduktanzsignals während 10% NaCl-Bolus (eigene Aufzeichnungen)

Abbildung 9: Druck-Volumen-Kurven einer Maus während der Vorlastreduktion. Eingezeichneter ESPVR und EDPVR (eigene Aufzeichnungen)

Abbildung 10: EDPVR, lineare Annäherung (eigene Aufzeichnungen)

Abbildung 11: EDPVR, exponentiale Annäherung (eigene Aufzeichnungen)

Abbildung 12: Zusammenfassung der Druck-Volumen Kurven (eigene Aufzeichnungen)

6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Herzfrequenz unter basalen Bedingungen

Tabelle 2: Maximaler linksventrikulärer Druck

Tabelle 3: Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt max)

Tabelle 4: Schlagvolumen

Tabelle 5: Ejektionsfraktion

Tabelle 6: Endsystolisches Volumen

Tabelle 7: Kardialer Index

Tabelle 8: DP/dt max:min Ratio

Tabelle 9: Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung

Tabelle 10: Nachlast

Tabelle 11: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck

Tabelle 12: minimale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit

Tabelle 13: Tau

Tabelle 14: Enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung

Tabelle 15: Herzfrequenz während pharmakologischer Belastung

Tabelle 16: maximaler linksventrikulärer Druck während pharmakologischer Belastung

Tabelle 17: Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit während pharmakologischer Belastung

Tabelle 18: Schlagvolumen während pharmakologischer Belastung

Tabelle 19: Ejektionsfraktion während pharmakologischer Belastung

Tabelle 20: Endsystolisches Volumen während pharmakologischer Belastung

Tabelle 21: DP/dt max:min Ratio während pharmakologischer Belastung

Tabelle 22: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck während pharmakologischer Belastung

Tabelle 23: Minimale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit während pharmakologischer Belastung

Tabelle 24: Tau während pharmakologischer Belastung

Tabelle 25: Nachlast während pharmakologischer Belastung

Tabelle 26: Mortalität während und nach pharmakologischer Belastung

6.4. Publikationsliste (Stand 10.05):

- 1 Spillmann, F., C. Altmann, M. Scheeler, M. Barbosa, D. Westermann, H. P. Schultheiss, T. Walther and C. Tschope (2002). "Regulation of cardiac bradykinin B1- and B2-receptor mRNA in experimental ischemic, diabetic, and pressure-overload-induced cardiomyopathy." Int Immunopharmacol 2(13-14): 1823-32.
- 2 Tschope, C., F. Spillmann, C. Altmann, M. Koch, D. Westermann, N. Dhayat, S. Dhayat, J. L. Bascands, L. Gera, S. Hoffmann, H. P. Schultheiss and T. Walther (2004). "The bradykinin B1 receptor contributes to the cardioprotective effects of AT1 blockade after experimental myocardial infarction." Cardiovasc Res 61(3): 559-69.
- 3 Tschope, C., F. Spillmann, U. Rehfeld, M. Koch, D. Westermann, C. Altmann, A. Dendorfer, T. Walther, M. Bader, M. Paul, H. P. Schultheiss and R. Vetter (2004). "Improvement of defective sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport in diabetic heart of transgenic rats expressing the human kallikrein-1 gene." Faseb J 18(15): 1967-9.
- 4 Tschope, C., T. Walther, J. Koniger, F. Spillmann, D. Westermann, F. Escher, M. Pauschinger, J. B. Pesquero, M. Bader, H. P. Schultheiss and M. Noutsias (2004). "Prevention of cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction in diabetic cardiomyopathy in rats by transgenic expression of the human tissue kallikrein gene." Faseb J 18(7): 828-35.
- 5 Tschope, C., D. Westermann, P. Steendijk, M. Noutsias, S. Rutschow, A. Weitz, P. L. Schwimmbeck, H. P. Schultheiss and M. Pauschinger (2004). "Hemodynamic characterization of left ventricular function in experimental coxsackieviral myocarditis: effects of carvedilol and metoprolol." Eur J Pharmacol 491(2-3): 173-9.
- 6 Walther, T., P. Steendijk, D. Westermann, C. Hohmann, K. Schulze, S. Heringer-Walther, H. P. Schultheiss and C. Tschope (2004). "Angiotensin deficiency in mice leads to dilated cardiomyopathy." Eur J Pharmacol 493(1-3): 161-5.

- 7 Dorenkamp, M., A. Riad, S. Stiehl, F. Spillmann, *D. Westermann*, J. Du, M. Pauschinger, M. Noutsias, V. Adams, H. P. Schultheiss and C. Tschope (2005). "Protection against oxidative stress in diabetic rats: Role of angiotensin AT(1) receptor and beta 1-adrenoceptor antagonism." *Eur J Pharmacol* 520(1-3): 179-87.
- 8 Pauschinger, M., S. Rutschow, K. Chandrasekharan, *D. Westermann*, A. Weitz, L. Peter Schwimmbeck, H. Zeichhardt, W. Poller, M. Noutsias, J. Li, H. P. Schultheiss and C. Tschope (2005). "Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response." *Eur J Heart Fail* 7(4): 444-52.
- 9 Tschope, C., C. T. Bock, M. Kasner, M. Noutsias, *D. Westermann*, P. L. Schwimmbeck, M. Pauschinger, W. C. Poller, U. Kuhl, R. Kandolf and H. P. Schultheiss (2005). "High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction." *Circulation* 111(7): 879-86.
- 10 Tschope, C., M. Kasner, *D. Westermann*, R. Gaub, W. C. Poller and H. P. Schultheiss (2005). "The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements." *Eur Heart J*.
- 11 Tschope, C., M. Kasner, *D. Westermann*, T. Walther, R. Gaub, W. C. Poller and H. P. Schultheiss (2005). "Elevated NT-ProBNP levels in patients with increased left ventricular filling pressure during exercise despite preserved systolic function." *J Card Fail* 11(5 Suppl): S28-33.
- 12 Tschope, C., *D. Westermann*, N. Dhayat, S. Dhayat, C. Altmann, P. Steendijk, H. P. Schultheiss and T. Walther (2005). "Angiotensin AT2 receptor deficiency after myocardial infarction: its effects on cardiac function and fibrosis depend on the stimulus." *Cell Biochem Biophys* 43(1): 45-52.

13 *Westermann, D., B. C. Knollmann, P. Steendijk, S. Rutschow, A. Riad, M. Pauschinger, J. D. Potter, H. P. Schultheiss and C. Tschöpe (2005). "Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy." Eur J Heart Fail.*

14 *Witzenbichler, B., D. Westermann, S. Kneuppel, H. P. Schultheiss and C. Tschöpe (2005). "Protective role of angiotensin-1 in endotoxic shock." Circulation 111(1): 97-105.*

6.5. Wissenschaftliche Auszeichnungen

Forschungspreis 2. Platz des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Berlin, in der Rubrik experimentelle Forschung (2001):

Koch M, Scheeler M, Spillmann F, Dhayat N, Dhayat S, *Westermann D*, Pohl T, Schultheiß H-P, Tschöpe C.

Die Inhibition des Interleukin-2-Rezeptors führt zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Herzinfarktinduktion.

Forschungspreis 2. Platz des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Berlin, in der Rubrik experimentelle Forschung (2002):

Tschöpe C, Spillmann F, *Westermann D*, Escher F, Dhayat N, Dhayat S, Koch M, Noutsias M, Schultheiß H-P.

Eine chronische Interleukin 1 β - und Tumor Nekrose Faktor α -Inhibition führt zu einer Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion bei diabetischen Ratten.

„Young Investigator Award“ der deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruck, Dt. Hypertonie Gesellschaft, Dresden (2002):

Westermann D, Steendijk P, Knollmann BC, Schultheiss HP, Tschöpe C

Diastolische Dysfunktion und Streß-bedingte Dekompensation in human TNT I79N und R278 transgenen Mäusen mit hypertropher Kardiomyopathie

Forschungspreis (1.Platz) des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Berlin, in der Rubrik klinische *Forschung* (2003):

Westermann D, Steendijk P, Knollmann BC, Schultheiss HP, Tschöpe C

Eine diastolische Dysfunktion führt zur kardialen Dekompensation und Herztod bei transgenen Mäusen mit Familiärer Hypertrophen Kardiomyopathie und kann durch Diltiazem aufgehalten werden.

6.6. Danksagung

Mein Dank gilt besonders Privatdozent Dr. Carsten Tschöpe für die Überlassung des Themas. Er betreute mich in seiner Arbeitsgruppe und stand mir immer hilfreich zur Seite. Er ermöglichte mir durch seine Anleitung das selbstständige und eigenverantwortliche Arbeiten in einem Forschungslabor zu erlernen. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich hoffe, dass diese Zusammenarbeit auch in Zukunft weiter von Erfolg geprägt ist und wir weiterhin wissenschaftlich und klinisch zusammenarbeiten können. Dass neben dieser intensiven Betreuung meiner Forschungstätigkeit auch immer Platz für private Gespräche geblieben ist, schätze ich besonders hoch ein.

Weiter möchte ich mich bei Universitätsprofessor Dr. Schultheiss dafür bedanken, dass ich im Rahmen meiner Dissertation in seiner Abteilung für Kardiologie und Pulmologie an der Charite – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin arbeiten durfte, an der ich auch jetzt im Rahmen meiner weiteren klinischen Ausbildung arbeite.

Zusätzlich möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe PD Tschöpe bedanken. Das Arbeiten hat hier immer Spaß gemacht und für die anregenden Kommentare und Hilfestellungen bin ich sehr dankbar.

6.7. Selbstständigkeitserklärung

Ich, Dirk Westermann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Familäre Hypertrophe Kardiomyopathie: Eine diastolische Dysfunktion unter basalen Bedingungen führt zu kardialem Versagen und plötzlichem Herztod bei Mäusen mit der humanen Troponin-T-Mutation I79N und kann durch Diltiazem behoben werden“ 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.“

Berlin, den 20.10.05

Dirk Westermann

6.8. Lebenslauf

Name	Dirk Westermann
Geburtstag	01.02.1977
Geburtsort	Bremen
Schulbildung	
1984-88	Grundschule Wechloy, Oldenburg
1988-90	Orientierungsstufe Eversten, Oldenburg
1990-96	Altes Gymnasium Oldenburg
27.5.1996	Allgemeine Hochschulreife
1996-97	Zivildienst im Pius Hospital Oldenburg
Studium	Studium der Humanmedizin
WS 97/98 – SS 99	Ludwigs-Maximilian Universität München
WS 99/00 – SS 00	Allgemeine Universität Wien, Österreich
WS 00/01 – WS 03/04	Freie Universität Berlin
Praktisches Jahr	
28.10.02 – 26.12.02	Innere Medizin, Kardiologie, UKBF
27.12.03 – 23.02.03	Innere Medizin, Notaufnahme, UKBF
24.02.03 – 24.05.03	Chirurgie, Allgemein Chirurgie, UKBF
25.05.03 – 14.09.03	Forschungsaufenthalt, Pathologie, Universitätskrankenhaus Parma
05.11.2003	Drittes Staatsexamen, Note: Sehr gut
01.01.2004	Beginn der ärztlichen Tätigkeit Med. Klinik II, Kardiologie CBF

(Dirk Westermann)