

Aus dem
Institut für Tierpathologie
der Freien Universität Berlin
und dem
Center for Cardiovascular Research
der Charité zu Berlin

**Geschlechterunterschiede beim kardialen
Remodeling der extrazellulären Matrix
durch Laufradtraining und Myokardinfarkt
im Mausmodell**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Nadine Ehrenberg
aus Braunschweig

Berlin 2008

Journal-Nr.: 3201

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Achim Gruber,
Institut für Tierpathologie, Freie Universität Berlin

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek,
Center for Cardiovascular Research, Charité Berlin,
Deutsches Herz-Zentrum, Berlin

Dritter Gutachter: Univ.-Prof. a. D. Dr. K.D. Weyrauch
Institut für Veterinär-Anatomie, Freie Universität Berlin

Deskriptoren: mice, animal experiments, myocardial infarction, running,
ventricular remodeling, sex differences, fibrosis, extracellular
matrix, metalloproteinases, enzyme inhibitors, matrix
metalloproteinases, tissue Inhibitor of metalloproteinases

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2008

Meinen Eltern,
Großmüttern und
Geschwistern gewidmet.

INHALT

1	<u>EINLEITUNG</u>	6
2	<u>FRAGESTELLUNG UND ZIELE DER ARBEIT</u>	15
3	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	16
3.1	VERSUCHSTIERE	16
3.2	GRUPPENAUFTEILUNG	16
3.3	INFARKTSETZUNG UND POSTOPERATIVE VERSORGUNG	16
3.4	SHAM-OPERATION	19
3.5	LAUFRADTRAINING	19
3.6	ECHOKARDIOGRAPHIE	19
3.6.1	B-MODE (BRIGHTNESS-MODE)	20
3.6.2	M-MODE (MOTION-MODE)	22
3.6.3	BERECHNUNGEN	24
3.7	ORGANENTNAHME	24
3.8	INFARKTGRÖßENBESTIMMUNG	25
3.9	GENEXPRESSION	25
3.9.1	RNA-EXTRAKTION	25
3.9.2	REVERSE TRANSKRIPTION	26
3.9.3	REALTIME-PCR	27
3.9.4	SCHMELZPUNKTANALYSE	28
3.9.5	QUANTIFIZIERUNG DER MRNA-EXPRESSION	28
3.10	HISTOLOGIE	28
3.10.1	FIXIERUNG	28
3.10.2	PARAFFINEINBETTUNG	29
3.10.3	SIRIUSROT-FÄRBUNG	29
3.10.4	BESTIMMUNG DES KOLLAGENANTEILS IM GEWEBE	29
3.11	STATISTIK	30
4	<u>ERGEBNISSE</u>	31
4.1	MYOKARDINFARKT- UND SHAM-GRUPPEN	31
4.1.1	INFARKTGRÖÖE, MORTALITÄT UND TODESURSACHEN	31
4.1.2	KÖRPERGEWICHT	32
4.1.3	MORPHOLOGIE	32
4.1.3.1	Herzgewicht / LV-Gewicht	32
4.1.3.2	Tibiallänge, Herzgewicht/TL und LV-Gewicht/TL	34
4.1.4	ECHOKARDIOGRAPHIE	35
4.1.4.1	M-Mode: LV-Vorderwand	35
4.1.4.2	M-Mode: LV-Hinterwand	37
4.1.4.3	M-Mode: LV-Durchmesser	37
4.1.4.4	M-Mode: LV-Masse	38
4.1.4.5	B-Mode: Längsachse und Flächeninhalt	39
4.1.4.6	B-Mode: Ejektionsfraktion und Schlagvolumen	41
4.1.4.7	Herzfrequenz	43
4.1.5	RELATIVE GENEXPRESSION	43
4.1.5.1	Prokollagen I, III und V	43
4.1.5.2	Matrixmetalloproteinasen-2 und -9	44
4.1.5.3	TIMP-1, -3 und -4	45
4.1.6	INTERSTITIELLER KOLLAGENGEHALT	46

4.2 LAUFRAD- UND KONTROLL-GRUPPEN	48
4.2.1 LAUFRADTRAINING	48
4.2.2 KÖRPERGEWICHT	49
4.2.3 MORPHOLOGIE	50
4.2.3.1 Herzgewicht / LV-Gewicht	50
4.2.3.2 Tibialänge, Herzgewicht/TL und LV-Gewicht/TL	51
4.2.4 ECHOKARDIOGRAPHIE	52
4.2.4.1 M-Mode: LV-Vorderwand	52
4.2.4.2 M-Mode: LV-Hinterwand	53
4.2.4.3 M-Mode: LV-Durchmesser	55
4.2.4.4 M-Mode: LV-Masse	55
4.2.4.5 B-Mode: Längsachse und Flächeninhalt	56
4.2.4.6 B-Mode: Ejektionsfraktion und Schlagvolumen	57
4.2.4.7 Herzfrequenz	58
4.2.5 RELATIVE GENEXPRESSION	59
4.2.5.1 Prokollagen I, III und V	59
4.2.5.2 Matrixmetalloproteinasen -2 und -9	59
4.2.5.3 TIMP-1, -3 und -4	60
4.2.6 INTERSTITIELLER KOLLAGENGEHALT	61
5 DISKUSSION	62
6 ZUSAMMENFASSUNG	74
7 SUMMARY	76
8 LITERATUR	78
9 TABELLENVERZEICHNIS, ABBILDUNGSVERZEICHNIS, ANHÄNGE	86
10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	96
11 DANKSAGUNG	97