

5 Diskussion

Es ist bekannt, dass körperliche Ausdauerbelastung sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine Schutzfunktion unter anderem bezüglich der Entstehung und Progression von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einnimmt (Tanasescu, 2002; Cortes, 2006). Hierbei lassen die Ergebnisse großer Studien allerdings vermuten, dass Ausdauertraining bei Frauen einen wichtigeren protektiven Faktor gegen einen ersten Myokardinfarkt (MI) darstellt als bei Männern (Yusuf, 2004). Es wird weiterhin beschrieben, dass die meisten klassischen Risikofaktoren für einen Herzinfarkt (z.B. Diabetes, Bluthochdruck) bei Frauen häufiger an der Entstehung eines MI beteiligt sind als bei Männern. Die Gründe hierfür sind noch weitgehend unklar, ein Einfluss der Geschlechtshormone erscheint wahrscheinlich. Bei der kardialen Adaptation an pathologische Situationen, wie den MI, wurde dies im Mausmodell bereits mehrfach bestätigt (Cavasin, 2003; Cavasin, 2006). Um weiteres Grundlagenwissen hinsichtlich der Geschlechterunterschiede (GU) zu dokumentieren, wurden in dieser Studie die kardialen Adaptationsprozesse sowohl durch einen physiologischen Stimulus als auch durch einen pathologischen untersucht. Der positive Reiz wird durch das freiwillige Laufradtraining (LRT) dargestellt, der negative durch einen MI. Weiterhin dient die Studie als Grundlage für ein Kombinationsmodell aus LRT + MI, um mögliche GU der protektiven Rolle eines moderaten Trainingsprogrammes auf das Remodeling nach einem MI zu untersuchen. Schwerpunkte dieser Studie waren die morphologischen und echokardiographischen Veränderungen der linksventrikulären (LV) Anatomie und Funktion und die Einflüsse der Genexpression auf den Umbau der extrazellulären Matrix (EZM). Weiterhin wurde die interstitielle Fibrosierung mit Hilfe histologischer Färbungen bestimmt und quantifiziert.

Die wesentlichen Ergebnisse des MI-Modells sind:

- 1.) Bei ähnlichen Infarktgrößen ließ sich bei den Weibchen eine ausgeprägtere kardiale Hypertrophie beobachten.
- 2.) Die Männchen zeigten eine stärkere Fibrosierung des nicht-infarzierten Myokards, eine eingeschränkte myokardiale Größenzunahme in der Diastole und eine ausgeprägtere Abnahme der systolischen Funktion.
- 3.) Die relative Genexpression der für den Matrixumbau mitverantwortlichen Gene wies infarktbedingte Veränderungen, jedoch keine GU auf.

Die wesentlichen Ergebnisse des Laufrad-Modells sind:

- 1.) Die weiblichen Mäuse zeigten eine höhere Aktivität im Laufrad. Sie liefen schneller, länger und weiter und entwickelten, unabhängig von der höheren Aktivität, eine ausgeprägtere kardiale Hypertrophie.
- 2.) Während die LRT-Weibchen die stärkste Zunahme des Körpergewichtes zeigten, war das Gewicht der LRT-Männchen nach dem Training signifikant niedriger als das der Kontrollgruppe.
- 3.) Die relative Genexpression weist auf eine geschlechterspezifische Veränderung durch das LRT-Training hin, die aber nur im Fall von TIMP-1 ($m > w$) das Signifikanzniveau erreichte.

Methodendiskussion

Das Mausmodell

Das Mausmodell bringt gegenüber dem Ratten-Modell den erheblichen Vorteil der Verfügbarkeit transgener Tiere mit sich. So können aufbauend auf dieser Studie mit Hilfe von

Knockout- oder Überexpressions-Zuchtlinien geschlechterspezifische Regulationspfade untersucht werden. Der Stamm C57BL/6J wurde sowohl im LRT- als auch im MI-Modell bereits untersucht. Er ist einer der im Tierversuch am häufigsten verwendeten Stämme. Darüber hinaus wurden die bereits bekannten Studien, die GU beim kardialen Remodeling in den ausgewählten Modellen untersucht haben, mit dem Stamm C57BL/6J durchgeführt (Konhilas, 2004; Cavasin, 2006).

Die Echokardiographie

Die Echokardiographie dient dazu, Herzgröße und -funktion zu beurteilen. Sie bietet eine valide, nichtinvasive Möglichkeit, reproduzierbare Werte zu erlangen und die morphologischen und funktionellen Veränderungen des linken Ventrikels zu untersuchen. Die Mäuse müssen für diesen Eingriff in Narkose gelegt werden, was einen unverkennbaren Effekt auf die Herzfrequenz und die Funktionsparameter besitzt. Durch die Isofluran Narkose wird die Herzfrequenz von Normalwerten zwischen 450-600 auf etwa 350 Schläge pro Minute gesenkt. Die Methode ist für die ausreichende Charakterisierung des Mausherzens dennoch mehrfach publiziert (Patten, 1998; Coatney, 2001). Dass das LV-Gewicht und die LV-Masse (Echoparameter) in beiden Modellen eine hohe Korrelation zeigten, spricht für die Qualität dieser Methode.

Die gewählten Parameter erwiesen sich besonders im MI-Modell als geeignet, die funktionelle und morphologische kardiale Anpassung zu beurteilen. Auch die Funktionsparameter haben, besonders im MI-Modell, einen guten Eindruck hinsichtlich der kardialen Anpassung an den Infarkt vermitteln können. Die Ejektionsfraktion (EF) ist ein gebräuchlicher Parameter zur Beurteilung der Herzfunktion. Sie beschreibt den Anteil des vom Herzen bei der Kontraktion ausgeworfenen Blutes (Schlagvolumen) im Verhältnis zum Gesamtblutvolumen des LV. Sie ist Maßstab für die Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels. Die EF ist genau wie die Herzfrequenz in allen Gruppen, verglichen mit den Normalwerten aus der Literatur, auffallend niedrig. So lag sie auch bei den Tieren, die keinen Infarkt induziert bekamen, stets unter 50 %. Der Normalwert beträgt um die 60 % und nach einem MI zwischen ca. 30 % (Männchen) und 45 % (Weibchen) (Cavasin, 2004; Cavasin, 2006). Dieser Umstand ist vermutlich auf die tiefe Narkose zurückzuführen. Yang et al. verglichen die Einflüsse einer Pentobarbital- bzw. Ketamin/Xylazin-Narkose nach einem MI bei Mäusen und beobachteten eine ähnlich verringerte Herzfrequenz und Ejektionsfraktion wie diese Arbeit (Yang, 1999).

Die Infarktinduktion

Die Infarktinduktion ist kein eindeutiges Verfahren, da das zu ligierende Blutgefäß im Kontrast zum Menschen im Myokard verborgen und selbst durch das Binocular nicht sichtbar ist (Icardo, 2001). Der Erfolg der MI-Induktion konnte bereits vier Tage post-operationem per Ultraschall bestätigt werden, da sich bereits in diesem frühen Stadium eine beginnende Dilatation und Einschränkung der Wandbewegung zeigten. Die entsprechenden Daten wurden in dieser Arbeit nicht mit berücksichtigt, da es vermutlich der Narkoseeinfluss der Operation war, der zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen geführt hat. Stattdessen wurde sich auf den Zeitpunkt 11 Tage post-MI beschränkt, zu dem sich die Veränderungen bereits etabliert und die Ketamin/Xylazin-Narkose der Operation keinen Einfluss mehr hatte. Die Tiere waren innerhalb von fünf Minuten nach dem Ende der Ultraschalluntersuchung wieder wach und agil.

Dass die Veränderungen im Myokard der Maus nach dem Verschluss eines Koronargefäßes mit dem anderer Labortiere und dem Menschen vergleichbar sind, wurde bereits 1978 von Zolotareva und Kogan bestätigt (Zolotareva, 1978). Trotzdem ist das Modell aufgrund der Koronaranatomie und Entstehung eines MI nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragbar. So tritt die Verengung eines Koronargefäßes beim Menschen nicht plötzlich auf, vielmehr handelt es sich um einen schleichenden Prozess, der durch die zunehmende

Arteriosklerose hervorgerufen wird. Beim experimentellen MI hat der Körper keine Zeit sich auf die Veränderungen einzustellen und wird von der neuen Situation regelrecht überrollt. Auch unterscheiden sich Maus und Mensch in der Anatomie der Koronargefäße. Harken et al. führten 1981 Versuche an Herzen von Kaninchen, Hunden, Schweinen und Affen durch (Harken, 1981). Dabei zeigte sich hinsichtlich der Blutversorgung durch Kollateralgefäße ein deutlicher Unterschied zwischen den Spezies. Im Gegensatz zur Maus wird beim Menschen die Versorgung des Septums von der linken Koronararterie übernommen, so dass das Septum bei einem großen Vorderwand-Infarkt mitbetroffen ist (Ahn, 2004). Salto-Tellez et al. fanden 2004 in einer Studie an Mäusen (C57BL/6) heraus, dass sich zwischen den Tieren eine variable Koronaranatomie zeigte. Die Septalarterie entsprang bei 55 % aus der rechten, bei 30 % aus der linken und bei 10 % der Mäuse aus beiden Koronararterien (Salto-Tellez, 2004). Es konnte in dieser Arbeit bestätigt werden, dass die Ligation der linken anterior deszendierenden Koronararterie dicht unterhalb des Herzohres zu einer reproduzierbaren Infarktgröße führte und das Septum in keinem Fall betroffen war. Nur drei der operierten Tiere (ein Männchen/ zwei Weibchen) entwickelten einen Infarkt der unter 25 % des linken Ventrikels umfasste. Die mittleren Infarktgrößen waren zwischen den Geschlechtern fast gleich (37,2 % vs. 41,8 %). In die Statistik wurden nur Tiere einbezogen, die eine Infarktgröße über 25 % entwickelten. So umfasste die Gruppe der MI-Männchen am 14. Tag nur noch sechs und die der MI- Weibchen nur noch 11 Tiere (Sham-m: 11 / Sham-w: 12). Die perioperative Mortalität war gering, nur ein Männchen verstarb an den Folgen eines operationsbedingten Blutverlustes. Zwei Weibchen verstarben noch innerhalb der ersten Nacht. Da hier keine OP-Komplikationen auftraten wurde auf eine Arrhythmie geschlossen. Die genaue Feststellung der Todesursache war ein unterschätztes Problem. Es stellte sich im Nachhinein heraus, dass die iatrogene (altgriechisch für vom Arzt erzeugte) Infektion als Todesursache im Tierversuch von größerer Bedeutung ist als angenommen. Es wurden leider keine pathologischen Untersuchungen der nicht an einer Ventrikelruptur verstorbenen Tiere vorgenommen. Es ist zu vermuten, dass der Anteil der an Arrhythmien bzw. an einem Low Cardiac Output Syndrom verstorbenen Tiere geringer war, während die iatrogene Infektion mit anschließender Sepsis bedauerlicherweise ebenso in Erwägung hätte gezogen werden müssen.

Die Kollagenfärbung mit Siriusrot

Die Kollagenfärbung mit Siriusrot wurde bereits häufig zur Kollagen-Darstellung eingesetzt (Cleutjens, 1995; Lutgens, 1999). Es wurden sowohl die dicken Kollagenstränge im Infarkttrandbereich sichtbar als auch das interstitielle und perivaskuläre Kollagen im nicht-infarzierten Myokard. Die digitale Auswertung mit Adobe Photoshop für Windows machte die sehr exakte Erfassung aller angefärbten Bereiche möglich. Zur Bestimmung des Kollagengehaltes im Infarkttrandgebiet waren der Ausschnitt der Randbezirks-Abbildungen und damit der Anteil der dicken Kollagenstränge, die aus der Narbe aussprossen, von entscheidender Bedeutung. Der Bereich, in dem der Kollagenanteil im Interstitium eine deutliche Zunahme zeigte, war beschränkt (siehe Abb. 27). Die Signifikanz der Ergebnisse weist jedoch recht deutlich darauf hin, dass der Kollagenanteil der MI-Männchen den der MI-Weibchen sowohl im Grenzbereich als auch im nicht-infarzierten Myokard tatsächlich übersteigt. Im LRT-Modell konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachtet werden.

Das Myokardinfarkt-Modell

Das MI-Modell wurde als pathologischer Stimulus gewählt, da es aufgrund der weltweit steigenden Zahlen und immer noch hohen Mortalitätsraten großen Forschungsbedarf gibt. Grundlagenwissen von kardialen Umbauprozessen kann Ausgangspunkt für die Entwicklung von Medikamenten sein. So sollen die das weibliche Geschlecht schützenden Faktoren weiter eingegrenzt werden, da diese Erkenntnisse therapeutisch nutzbar sein könnten.

Durch den Verschluss der linken anterior deszendierenden Koronararterie kommt es zunächst zur Unterversorgung der betroffenen Myozyten mit Sauerstoff, was eine umfangreiche Gewebsnekrose einleitet. Die sich anschließende myokardiale Heilung ist ein komplexer Prozess sich überlappenden Ereignisse. Es kommt zur Rekrutierung von Entzündungszellen und zur Degradation der vorliegenden EZM mit Hilfe der Matrixmetalloproteinasen (MMP). Weiterhin findet eine Deposition neuer Matrix statt, deren Abschluss die Formation einer reifen Narbe darstellt (Cavasin, 2006). Im nicht-infarzierten Myokard kommt es zu einer kompensatorischen Hypertrophie der Kardiomyozyten und ggf. der Wanddicken. Der erhöhte Wandstress im Restmyokard führt zu einer Aktivierung der Fibroblasten und zu einer Kollagenakkumulation, welche wiederum die Gewebefunktion beeinträchtigt (Cleutjens, 2002).

Diskussion der Ergebnisse des MI-Modells

Die vorliegende Studie konnte die in der Literatur beschriebenen GU bei Umbauprozessen der EZM des Herzens nach einem MI bestätigen und zusätzlich neue Erkenntnisse hinsichtlich der Veränderungen auf Genexpressionsebene beitragen. Im Fokus standen die morphologischen Veränderungen des linken Ventrikels und die den Umbau der EZM beeinflussenden Gene (MMP und TIMP).

Die sowohl beim Menschen als auch bei Ratte und Maus bereits nachgewiesene höhere **Mortalität** der Männchen wurde auch in dieser Studie bestätigt (72,3 % vs. 57,7 %). Die Mortalität nach einem MI ist in den meisten Studien geringer (Yang, 2002; Cavasin, 2003), in anderen entspricht sie der auch in dieser Studie beobachteten (Li, 2007). Die Gründe hierfür sind unklar. Die mittleren **Infarktgrößen** (37-40%) beider Geschlechter waren fast gleich und stimmten gut mit der Literatur überein (Litwin, 1999; Cavasin, 2004). Die Zahl der Herzrupturen innerhalb der ersten Woche war bei den Männchen höher als bei den Weibchen (63 % vs. 40 %) (Gao, 2005; Cavasin, 2006). Bei diesen traten dafür die anderen Todesursachen wie Arrhythmien, Low-Cardiac-Output-Syndrom oder ggf. eine iatrogene Infektion etwas häufiger auf (53,4 % vs. 37,5 %). Genauer abzugrenzen waren die Todesumstände unter den gegebenen Bedingungen bedauerlicherweise nicht, einzig die Herzruptur konnte durch geronnenes Blut im Thorax eindeutig festgestellt werden. Die **Herzruptur** scheint eine Folge der zunehmenden Infarktexpansion, verbunden mit kontinuierlichem Wandstress bei gleichzeitiger Verdünnung und Schwächung des Myokards, zu sein. Wie auch in dieser Studie beobachtet, war der Rupturzeitraum stets auf Tag 2–5 beschränkt (Yang, 2002; Gao, 2005). In großem Ausmaß trägt die in der frühen Phase post-MI einsetzende Migration der Entzündungszellen zu dieser Entwicklung bei, indem sie die Matrixdegradation durch die Freisetzung proteolytisch wirkender MMP katalysiert (Lindsey, 2001; Tao, 2004). Bei Patienten, die an einer Herzruptur verstarben, wurden mehr Entzündungszellen nachgewiesen als bei anderen infarktbedingten Todesursachen (Zidar, 2005). Auch waren bei der Maus intramurale Blutungen bei bzw. vor der Ruptur so deutlich, dass folgender Zusammenhang vermutet wird (Gao, 2005). Blutungen führen zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, zur MMP-Aktivierung und zur Kollagenolyse. Die Wandstabilität nimmt ab und der Wandstress führt letztlich zum Zerreißen des Gewebes. Diese Studie kann darüber und über die GU keine Aussage machen. Es wurde aber zuvor gezeigt, dass die Menge der Entzündungszellen im Infarkttrandbereich und das Rupturrisiko zwischen Tag 2-4 post-MI bei männlichen Mäusen deutlich höher war als bei weiblichen (Cavasin, 2006; Fang, 2007). Fang et al. beschrieben erstmals, dass sich bei den Männchen in diesem Zeitraum der Anteil unlöslichen, stabileren Kollagens im Infarktbereich um 70% reduzierte. Die Folge ist eine reduzierte Qualität und Quantität der EZM, die wiederum das Rupturrisiko wie beschrieben beeinflusst (Tao, 2004). Eine Woche nach einem MI war der Anteil des quervernetzten Kollagens im Narbengewebe beider Geschlechter deutlich erhöht, es zeigten sich keine GU und keine Herzrupturen mehr (Gao, 2005; Fang, 2007).

In beiden Geschlechtern wurde eine Zunahme sowohl des Herzgewichtes als auch des LV-Gewichtes beobachtet. Die Entwicklung der linksventrikulären **Hypertrophie** nach einem MI ist in diesem Versuch, wie bereits von Litwin et al. beobachtet, in den Weibchen stärker ausgeprägt als in den Männchen (Litwin, 1999). So war das LV-Gewicht der MI-Weibchen 66 % höher als das der Sham-operierten Kontroll-Weibchen. Bei den Männchen waren es nur 35 %. Cavasin et al. konnten auch eine Zunahme des Herzgewichtes, jedoch keine GU aufdecken (Cavasin, 2003; Cavasin, 2004).

Die unterschiedliche Entwicklung der Herzhypertrophie zeigte sich auch im Ausmaß der **Dilatation** und an den Wänden des linken Ventrikels. Bei beiden Geschlechtern kam es durch den Infarkt zu einer Volumenzunahme. In der Systole waren die Querschnittsfläche und damit das Volumen des LV bei beiden Geschlechtern um ca. 40 % größer als vor der MI-Induktion. In der Diastole betrug die Zunahme bei den Weibchen 25 %, bei den Männchen hingegen nur 15 %, was auf eine stärker eingeschränkte Dehnbarkeit des Myokards schließen lässt.

Eine Erklärung für die deutlich schlechtere Herzfunktion der Männchen bei einer weniger stark ausgeprägten Veränderung der LV-Anatomie könnten GU z.B. im Blutdruck und/oder in der Kontraktilität sein. Ein höherer **Blutdruck** würde den **Wandstreß** erhöhen. Dies führt zu einer Zunahme der Fibroblastenaktivierung und Kollagenablagerung, um das Myokard vor einer Dilatation zu schützen (Volders, 1993). Über einen gewissen Punkt hinaus, erhöht sich damit allerdings die Gewebesteifheit in einem Maß, welches zu Dysfunktionen und letztlich zum Herzversagen führt (Cleutjens, 2002). Eine weitere Reaktion auf den erhöhten Wandstreß ist die Hypertrophie der Kardiomyozyten, die ggf. zu einer echokardiographisch messbaren Wandverdickung führt (Anversa, 1985; Bassand, 1991).

In dieser Studie wurden die LV-Anatomie und der interstitielle Kollagengehalt untersucht, der Blutdruck und die Myozytendurchmesser hingegen nicht. Cavasin et al. beschrieben, dass sich der Blutdruck der weiblichen Mäuse post-MI im Gegensatz zu dem der Männchen reduziert hatte. Weiterhin wiesen sie eine geringere Zunahme der Myozytengröße und einen tendenziell geringeren Kollagengehalt auf (Cavasin, 2003; Cavasin, 2004).

Litwin et al., die als einzige bei beiden Geschlechtern die Veränderungen der **Wanddicken** im vergleichbaren Zeitraum untersuchten, stellten nur bei den männlichen Ratten eine Zunahme der Hinterwanddicke fest (Litwin, 1999). Sie ging mit einer schlechteren Dehnbarkeit (Compliance) des Restmyokards und einer ausgeprägteren kardialen Dysfunktion einher. Die Hinterwanddicke zeigte in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen. Unabhängig von den makroskopischen Wanddicken kommt es aber wie bereits beschrieben im nicht-infarzierten Myokard zu einer kompensatorischen Hypertrophie der Kardiomyozyten. Diese war bei den männlichen Tieren stets stärker ausgeprägt, konnte den größeren Funktionsverlust jedoch nicht kompensieren (Litwin, 1999; Cavasin, 2004).

Der infarktbedingte Myozytenverlust bewirkt durch die Ausdehnung der nicht kontraktile Infarkt-Zone (IZ) im Zuge der Narbenbildung eine zunehmende systolische Dysfunktion in Folge einer verringerten Kontraktionskraft (Weber, 1996; Lamparter, 2000). Diese lässt sich in Form einer reduzierten **Wandbewegung** echokardiographisch darstellen und wurde im Verlauf der Studie häufig beobachtet. Da sich die Infarkte nicht in jedem Fall auf die M-Mode-Ebene erstreckten, ist die Vorderwandverdünnung ein gemischter Parameter und weniger aussagekräftig. Sie ist nur bei den Weibchen signifikant, was dafür spricht, dass verhältnismäßig mehr Infarkte in der Ultraschallebene lagen. Litwin et al. beschrieb auch bei männlichen Ratten eine deutliche Verringerung der Vorderwanddicke (Litwin, 1999).

Einen weiteren Einflussfaktor für den dramatischen Funktionsverlust des männlichen Myokards trotz einer geringeren Dilatation stellt die stärkere **Fibrosierung** sowohl im Randgebiet als auch im Restmyokard dar. Die Fibrosierung limitiert die Beweglichkeit und Dehnbarkeit des Myokards in der Diastole, indem sie die Gewebesteifheit erhöht. Es kommt zu einer Verminderung der sog. Vorlast („enddiastolisches Volumen“) (Weber, 1996; Lamparter, 2000). Von Litwin et al. wurde bereits beschrieben, dass die Vorlast bei den Männchen nach einem MI stärker reduziert war als bei den Weibchen (Litwin, 1999). Durch die Bestimmung

des Kollagengehaltes konnte die vorliegende Studie bei den Männchen den Zusammenhang zwischen stärkerer Fibrosierung und eingeschränkterer diastolischer Dehnbarkeit bekräftigen.

Im Mausmodell konnte bereits mehrfach, wie auch in dieser Studie beobachtet, gezeigt werden, dass der interstitielle Kollagengehalt in der nicht-infarzierten Zone bei den Männchen höher ist als bei den Weibchen (Cavasin, 2003; Cavasin, 2004). Dies war zuvor jedoch nie signifikant.

Relative Genexpression 14 Tage nach einem Myokardinfarkt

Bestimmt wurde die relative Genexpression, alle gemessenen Werte wurden mittels des „housekeeping Gens“ GAPDH normalisiert. Untersucht wurde die mRNA im nicht-infarzierten Myokard oberhalb der Infarktnarbe, jedoch nicht die Genexpression einzelner Zellpopulationen. Es kann keine Aussage über die Regulation gemacht werden, da sich die Zellanzahl, besonders der Fibroblasten, im nicht infarzierten Myokard deutlich erhöht. Es ist nicht so, dass ein Ausgangszellpopulation ihre Genexpression verändert, sondern das nach einem MI mehr Nicht-Myozyten im Gewebe vorliegen, die die relative Genexpression des nicht-infarzierten Gewebes entsprechend beeinflussen.

In Einklang mit dem histologisch erhöhten Kollagengehalt war die relative **Prokollagen I, III und V mRNA-Expression** bei beiden Geschlechtern nach dem MI erhöht. Während die relativen Genexpressionen bei den MI-Tieren keinerlei GU aufwiesen, hatten die Sham-Weibchen eine tendenziell höhere Expression als die Sham-Männchen. Der GU ist aber nicht signifikant. Im gesunden Herzen ist Kollagen vom Typ I hauptsächlich für die mechanische Gewebelastbarkeit verantwortlich, Kollagen vom Typ III bestimmt hingegen die Gewebeelastizität (Lamparter, 2000). Die relative mRNA-Expression von Prokollagen Typ I und III war in den MI-Männchen signifikant höher als jene in der Kontrollgruppe (3,6 bzw. 4,1 mal). In den MI-Weibchen entsprach die relative Expression fast exakt jener der MI-Männchen. Sie war aber nur etwa doppelt so hoch wie in den Sham-Weibchen und nicht signifikant. Prokollagen vom Typ V war nach einem Infarkt in beiden Geschlechtern signifikant erhöht und 3,2 (w) bzw. 4,6 (m) mal höher als in der Kontrollgruppe. Es kommt v.a. in der Basalmembran vor und eine Zunahme der Expression gilt als Indikator für eine gesteigerte Angiogenese (Telang, 2007).

Der Anstieg der Aktivität und Expression von Prokollagen I und III post-MI wurde bei Mäusen und Ratten bereits mehrfach beschrieben (Sun, 1999; Li, 2007). Die Expressionsraten in den unterschiedlichen Geschlechtern wurden bisher jedoch nie verglichen. Trotz der stärkeren Kollagenakkumulation im Interstitium der Männchen, scheint es 14 Tage post-MI keine geschlechterspezifische relative Expression mehr zu geben. Es ist zu vermuten, dass die GU in der relativen Genexpression, die zu einer stärkeren Kollagenakkumulation der Männchen geführt haben, eher in der frühen Remodeling-Phase hätte erfasst werden können. In der Literatur wurde beschrieben, dass bei der (männlichen) Ratte, deren Remodelingprozesse langsamer ablaufen als die der Maus, ein Prokollagen-Expressions-Peak am siebten Tag auftritt (Sun, 1999; Yang, 2002). Um diese Mechanismen genau zu untersuchen, müssten Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten, besonders innerhalb der ersten fünf Tage, verglichen werden. In diesem Zeitraum werden die Grundsteine für das Ausmaß der Dilatation, des Rupturrisikos und der Fibrosierung gelegt (Gaudron, 2001).

Ausschlaggebend für den Umfang des Remodeling-Prozesses ist neben dem Ausmaß der Entzündungszellinfiltration die damit einhergehende MMP-Freisetzung (Tao, 2004). Diese Arbeit hat sich auf **MMP-2 und -9** beschränkt, da Knockout (KO)-Studien ihren erheblichen Einfluß bereits mehrfach dokumentiert haben (Ducharme, 2000; Hayashidani, 2003). So ist ein KO verbunden mit einer geringeren Leukozyten-Migration, Dilatation und dem fast vollständigen Ausbleiben von Ventrikelrupturen post-MI (Heymans, 1999; Ducharme, 2000). Ein MMP-9 KO konnte die Infarktgröße reduzieren (Romanic, 2002) und auf vaskulärer Ebene erhöht sich die Widerstandskraft gegen ein Aortenaneurysma (Longo, 2002). Die

Ergebnisse jener Studien lassen sowohl MMP-9 als auch MMP-2 als sinnvolle potentielle Ziele der selektiven MMP-Inhibition erscheinen.

In dieser Studie wurde beobachtet, dass die relative Genexpression von MMP-2 14 Tage nach einem MI deutlich erhöht war, während die von MMP-9 keine Unterschiede zur Kontrollgruppe zeigte. Da MMP-9 insbesondere von neutrophilen Granulozyten freigesetzt wird, deren Population in den nicht infarzierten Bereichen des Herzmuskels vermutlich nicht stark angestiegen ist, macht dieses Bild Sinn. GU konnten hierbei nicht beobachtet werden. In der frühen Phase nach einem MI hat MMP-9 eine entscheidende Rolle, es ist maßgeblich an der Verdünnung und Schwächung des Myokards beteiligt. Während MMP-9 bereits innerhalb von 24 Stunden post-MI eine deutlich gesteigerte Enzym-Aktivität aufweist (Lindsey, 2002; Tao, 2004), wurde von Fang et al. bis zum Ende der ersten Woche nur ein moderater Anstieg von MMP-2 beobachtet (Fang, 2007). MMP-2 trägt zur Leukozyten-Migration in das Infarkttrandgebiet bei, während MMP-9 in großem Umfang von diesen freigesetzt wird (Kawakami, 2004; Tao, 2004). Nachdem MMP-9 innerhalb der ersten Woche seinen Höchststand erreichte, nahm die Aktivität gleichmäßig wieder ab, blieb aber zw. Tag 7. und 14. signifikant erhöht. Der MMP-2 Proteingehalt im Gewebe begann erst am vierten Tag rapide anzusteigen und blieb danach auch erhöht (Kawakami, 2004; Tao, 2004). Es scheint, als würde es diesbezüglich Speziesunterschiede geben. So war die Hochregulation beider MMP beim Kaninchen nur gering und erreichte am vierten Tag bereits wieder das Normalniveau (Romanic, 2001).

Es gibt nur zwei Studien die sich im Mausmodell mit GU auf der Proteinebene von MMP-2 und -9 beschäftigt haben (Cavasin, 2004; Fang, 2007). Beide beobachteten bei den Männchen eine höhere MMP-9 Aktivität nach dem MI, aber nur in einer Studie erreichte sie das Signifikanz-Niveau (Fang, 2007). In der anderen Studie war die MMP-2 Aktivität bei den Männchen nach einer Woche signifikant höher als jene der Weibchen (Cavasin, 2004). Beide Studien diskutieren mit ihren Ergebnissen den Zusammenhang zwischen der Entzündungszellinfiltration, der Kollagendegradation bzw. MMP-Aktivierung und dem höheren Rupturrisiko der Männchen. Es deutet vieles darauf hin, dass zumindest bei der Maus die höhere MMP-9 Aktivität innerhalb der ersten Woche mitverantwortlich ist. Mit der Abnahme der Aktivität nach diesem Zeitraum und mit einem KO reduziert sich die Rupturrate sofort dramatisch. Der Zeitraum für Rupturen befand sich stets innerhalb der ersten Woche, während auch die Plasma-Konzentration von MMP-9 ihre Höchststände erreichte (Squire, 2004).

Es weist alles darauf hin, dass Protein und Gene bei der Maus im nicht-infarzierten Myokard nicht unterschiedlich reguliert werden. Im Maus-MI-Modell wurde die Genexpression der beiden MMP bislang nicht auf ihre GU hin untersucht. Es ist aber bekannt, dass sich Enzymaktivität und Genexpression nicht immer gleichen (Peterson, 2000; Lu, 2004). Während bereits beobachtet wurde, dass die MMP-9 Aktivität nach einem Peak in der ersten Woche wieder abfällt (Kawakami, 2004), wurde in dieser Studie belegt, dass auch die relative Genexpression 14 Tage post-MI wieder auf Normalniveau ist. Auch die beobachtete, erhöhte relative MMP-2 Expression entspricht der Beschreibung eines gesteigerten Proteingehaltes zu diesem Zeitpunkt (Tao, 2004).

Die Anwesenheit und Aktivität der MMP wird v.a. durch die **TIMP** („Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases“) reguliert. Neben der MMP-Inhibition vermögen v.a. TIMP-1 und -2 Fibroblasten in vitro zu stimulieren und die Kollagensynthese anzuregen (Visse, 2003; Lambert, 2004). Im physiologischen Zustand befinden sich MMP und TIMP im Gleichgewicht, ein KO macht den erheblichen negativen Effekt einer Imbalance, wie bereits bei den MMP beschrieben, deutlich. Im Fall von TIMP-1 und -3 kommt es durch ein KO zu einem beschleunigten Remodeling, einer Zunahme von Dysfunktion, Hypertrophie und enddiastolischem Volumen (Creemers, 2003; Fedak, 2004). Es wurde gezeigt, dass eine pharmakologische MMP-Inhibition das Herz vor dieser Entwicklung schützt (Ikonomidis, 2005).

Die Regulation der TIMP wurde sowohl auf Protein- als auch auf Genexpressions-Ebene bereits beschrieben. Es wurde bereits mehrfach beobachtet, dass die Genexpression von

TIMP-1 und -2 innerhalb der ersten Woche nach einem MI signifikant ansteigt, die Enzymaktivität hingegen erst ab der zweiten Woche (Peterson, 2000; Kawakami, 2004). Es wurde daraus der Schluss gezogen, dass die Translation der mRNA und die Weiterverarbeitung zum aktiven Enzym zeitlich versetzt ablaufen.

Die Genexpressionsrate von TIMP-3 und -4 ist sowohl beim Herzversagen des Menschen als auch im Tierversuch nach einem MI verringert (Fedak, 2004; Fang, 2007).

Die einzige Studie, die sich bisher mit den GU der TIMP Genexpression im Mausmodell beschäftigt hat, ist aufgrund des gewählten Mäusestammes (129sv) nur bedingt zum Vergleich geeignet (Fang, 2007). Fang et al. beschrieben, dass die Expression von TIMP-1 bei beiden Geschlechtern v.a. zwischen dem 2.-4. Tag deutlich erhöht war. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war bei den Männchen stärker ausgeprägt. Die TIMP-2 Expression zeigte am vierten Tag nur eine moderate Erhöhung, während die von TIMP-3 und -4 unter dem Kontrollniveau lagen. Es ließen sich diesbezüglich keine GU feststellen.

In der vorliegenden Arbeit konnte beobachtet werden, dass die relative TIMP-1 mRNA-Expression auch am 14. Tag post-MI noch deutlich erhöht war. GU zeigten sich keine und nur in den Weibchen erreichte der Unterschied zur Kontrolle das Signifikanzniveau. TIMP-3 war hingegen in beiden Geschlechtern signifikant höher in den Sham Tieren, obwohl die Erhöhung erheblich schwächer ausfiel. Dies steht nicht in Einklang mit den Ergebnissen von Fang et al. (Fang, 2007), wohl aber mit denen von Sun et al., die in der Ratte einen Anstieg des mRNA-Levels von TIMP-1, -2 und -3 ab dem dritten Tag und über einen Zeitraum von vier Wochen beschrieben (Sun, 1999). TIMP-4 zeigte keine Veränderungen durch den Infarkt, ist aber dafür bekannt, dass es besonders im Myokard ohnehin einen hohen Expressionslevel aufweist (Greene, 1996; Cox, 2004). Aus diesem Grund wird TIMP-4 auch als „cardiac inhibitor of MMP“ bezeichnet. Negative Korrelationen zwischen der MMP- und der TIMP-Aktivität konnten nicht festgestellt werden. Es fand sich hingegen eine positive Korrelation zwischen TIMP-1 und Prokollagen V in allen Gruppen und außer bei den MI-Männchen, mit Typ I und III. Dies unterstützt die Beobachtungen, wonach TIMP-1 die Fibroblastenaktivität mitreguliert (Visse, 2003; Lambert, 2004).

Limitierungen

Der Versuchsbeginn im MI-Modell im Alter von 12 Wochen bringt ausschließlich Vergleichswerte hinsichtlich der prämenopausalen GU, also dem Zeitraum in dem Frauen normalerweise keinen MI erleiden. Es kann keine Aussage darüber gemacht werden, an welchen Punkten sich die prä- und postmenopausalen Remodelingprozesse bei den Frauen bzw. Weibchen unterscheiden. Es wird der negative Einfluss eines höheren Testosteronspiegels diskutiert und von Tierstudien bestätigt (Cavasin, 2003; Cavasin, 2006). Es scheint daher ein interessanter Ansatz das MI-Modell für eine Studie mit Weibchen in einem „postmeno-pausalen“ Alter zu verwenden. Es ist bereits bekannt, dass bei älteren Mäusen (22-24 Mo.) ein größerer Infarkt und eine höhere Mortalität zu erwarten ist (Azhar, 1999).

Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass die GU nur an den lebenden und entsprechend besser kompensierenden Tieren untersucht wurden. Dies ist vor allem darin begründet, dass der Tod vorrangig nachts während der Hauptaktivitätszeit auftrat. Demzufolge lassen sich weniger diejenigen Faktoren untersuchen, die für die höhere Mortalität verantwortlich sind, als das unterschiedliche Ausmaß der Kompensation bzw. des Remodelings. Die genaue Todesursache konnte zudem nur im Falle einer Ruptur exakt bestimmt werden. Bedauerlicherweise wurde die iatrogene Infektion als mögliche Todesursache unterschätzt, so dass die anderen Todesursachen nur eine Vermutung darstellen. Weiterhin kommen Arrhythmien und ein Low-Cardiac-Output-Syndrom in Frage, welche beim Menschen einen deutlich höheren Anteil ausmachen als die Rupturen. Diesbezüglich scheint es also ausgeprägte Speziesunterschiede zu geben. Während nur 10-20 % der Patienten mit MI an einer Ventrikelruptur versterben (Rasmussen, 1979; Becker, 1996), sind es im Mausmodell deutlich mehr (Fang, 2007).

Modell des freiwilligen Laufradtrainings

1984 wurde das freiwillige LRT erstmalig bei Ratten als additive Komponente für Sport-Studien eingesetzt (Campagna, 1984). Seitdem wurden zahlreiche Studien sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen durchgeführt, die dieses Modell verwendeten und als gute und stressfreie Alternative beschrieben (Lapvetelainen, 1997; Hydock, 2007). Die bereits beschriebenen kardialen Veränderungen durch ein Sport-Programm umfassen eine Hypertrophie der Kardiomyozyten mit Zunahme des Herz- und LV-Gewichtes (Kaplan, 1994; Allen, 2000). Auf funktioneller Basis kam es durch eine Verbesserung der diastolischen Relaxation zu einer Zunahme des kardialen Outputs (Geenen, 1988; Fenning, 2003) und durch eine Zunahme der Wanddicken zu einer verbesserten Kontraktilität (Jin, 2000; Nguyen, 2007). Weiterhin wurde sowohl beim Mensch als auch beim Nager eine Verringerung der Herzfrequenz im Ruhezustand beschrieben (Schaible, 1979; Fenning, 2003). Mehrere Studien zeigten, dass der Grad der Kapillarisation im Myokard zunimmt (Flaim, 1979; Ziada, 2005). Eine Studie, die Schwimmtraining vor einem MI untersuchte, fand vor dem Infarkt keine Erhöhung, danach jedoch eine um 70 %. Dies spricht für eine Konditionierung des Myokards, so dass die Kapillardichte bei Bedarf rasch gesteigert werden kann (Freimann, 2005).

Diskussion der Ergebnisse des LRT-Modells

Wie bereits in der Literatur beschrieben, zeigten sich auch in dieser Studie deutliche GU, v.a. hinsichtlich der **Laufleistung** und dem Ausmaß der kardialen Hypertrophie (Konhilas, 2004; De Bono, 2005). Die Weibchen legten täglich bei einer höheren Durchschnittsgeschwindigkeit (1,7 vs. 1,5 km/h) weitere Distanzen (9,4 vs. 6,4 km/d) zurück und nutzten das Laufrad signifikant länger (5,6 vs. 4,2 h/d). Meine These diesbezüglich basiert auf den psychologischen Folgen eines höheren Testosteronspiegels und wird unterstützt von den Funden, dass eine Ovariectomie die Laufleistung reduziert (Kadi, 2002; Hydock, 2007). Ich vermute, dass die Männchen in Einzelhaltung weniger Anreiz haben sich zu bewegen, da sie sich weder einem anderen potentiellen Rivalen noch einem Weibchen gegenüber profilieren müssen. Es wurde beschrieben, dass sie nach vier Monaten in Isolation eine höhere Aktivität zeigen als die Weibchen in Einzel- oder Männchen in Gruppenhaltung (Guo, 2004). Dies halte ich für eine Stereotypie, eine haltungsbedingte Verhaltensstörung wie der auf und ablaufende Fuchs im Käfig. Mäuse sind Gruppentiere und Männchen bekanntlich stärker triebgesteuert. Im Zuge der Einzelhaltung wurde bei ihnen eine oft mit Stress assoziierte Erhöhung der Herzfrequenz dokumentiert (Spani, 2003). Dass die Weibchen beider Gruppen nach der Versuchsperiode etwa 22 g wogen, während das **Körpergewicht** der LRT-Männchen (26,8 g) signifikant niedriger war als das der Sed-Männchen (28,0 g), unterstützt diese These. Dieser Befund wurde bereits von de Bono et al. beschrieben, jedoch fanden sie damals keine Erklärung (De Bono, 2006). Diese Arbeit stellt zwei Hypothesen hinsichtlich der unterschiedlichen Körpergewichte zwischen den trainierten und untrainierten Männchen auf. Die erste beruht auf dem psychologischen Faktor Stress, die zweite auf einer unterschiedlichen Energieverwertung der Tiere. Es wurde gezeigt, dass alleine sitzende Männchen eine höhere Herzfrequenz haben, die wiederum Anzeichen für Stress sein kann (Spani, 2003). In dieser Untersuchung saßen die Sedentary-Tiere in Gruppen, die LRT-Tiere einzeln. Wie dies bei de Bono et al. war, lässt sich der Literatur nicht eindeutig entnehmen, da sie aber sehr gezielt das Laufverhalten untersucht haben wahrscheinlich auch (De Bono, 2006). Wenn die Männchen also tendenziell rastloser und unentspannter wären, würden sie dementsprechend mehr Energie verbrauchen. De Jong beschrieb dies als eine charakteristisch hyperaktive Antwort auf die Isolation. Er zeigt, dass Gruppenhaltung die Fähigkeit mit Stress umzugehen deutlich verbessert (De Jong, 2005). Die zweite These geht davon aus, dass die trainierenden Männchen die aufgenommene Energie wieder verbrennen, die Sed-Tiere Nahrung eher in Fett umwandeln. Der Grund warum diese Differenz nur bei den Männchen auftritt, läge demnach in der ausgeprägteren Trägheit der Sed-Männchen verglichen mit den Sed-Weibchen oder in deren stärkerer Vorliebe für Futter. Während also

die männlichen Tiere vermeintlich unruhiger aufgrund der Einzelhaltung waren, legten die Weibchen nach einer kürzeren Adaptationsphase täglich eine weitere Strecke zurück. In dieser Studie liefen sie Tagesstrecken von bis zu 13 km. Es wird vermutet, dass die Weibchen, die ihr Aktivitäts-Plateau bis zu 10 Tagen vor den Männchen erreichen, über eine höhere Basis-Trainings-Kapazität verfügen. Ein weiterer Faktor könnte die schnellere Gewöhnung an den Stress-Faktor Isolation sein. Unabhängig von der besseren Trainingsleistung, entwickelten die Weibchen eine stärker ausgeprägte **kardiale Hypertrophie** (Konhilas, 2004; De Bono, 2006). Das bei den Weibchen um 14,4 % und bei den Männchen um nur 4 % erhöhte LV-Gewicht entspricht den in der Literatur bereits beschriebenen kardialen Veränderungen im Mausmodell (Konhilas, 2004). Wurden diese durch die Aktivität normalisiert, zeigte sich auch in dieser Arbeit bei den Weibchen eine stärkere hypertrophe Antwort auf denselben gegebenen Stimulus. Demnach ist der Grund für die ausgeprägtere Hypertrophie nicht in der besseren Laufleistung zu suchen, sondern bedingt durch GU direkt im Muskel.

Im Schwimm und Laufband-Modell ließ sich neben der allg. Hypertrophie in Form einer Herz- und LV-Gewichtszunahme eine Zunahme der linksventrikulären Wanddicken feststellen (Kemi, 2002; Nguyen, 2007). In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Weibchen eine ausgeprägtere Zunahme der Vorderwanddicke als die Männchen, die zudem in beiden Herzphasen signifikant größer war als die der Kontroll-Weibchen. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den höheren Herz- und LV-Gewichten der Weibchen und bestätigen, dass selbige eine stärker hypertrophe Antwort als die Männchen entwickeln.

Der Besprechung der Ultraschall-Ergebnisse ist vorweg zu nehmen, dass sich in allen Gruppen noch altersbedingte Veränderungen dokumentieren lassen, da die Tiere zu Beginn des LRT noch nicht ausgewachsen waren. Dieser Umstand ließ sich leider nicht verhindern, da für das MI-Modell, im Sinne der Vergleichbarkeit, ein Versuchsbeginn in der 12. Woche festgelegt wurde und für einen Folgeversuch aus Training + MI vorher die 5-wöchige Trainingsperiode absolviert worden sein muss. Zu den Veränderungen, die neben der Körpergewichtszunahme bei allen Gruppen festgestellt wurden und damit als zumindest teilweise wachstumsbedingt einzuordnen sind, gehören: eine Zunahme der LV-Masse (15–25 %), der Wanddicken in der Diastole und des LV-Durchmessers, der LV-Längsachse und Querschnittsfläche in beiden Herzphasen. Alle Gruppen zeigten eine Abnahme der Ejektionsfraktion (15–30 %) und des Schlagvolumens (4-15 %).

Es wurde erwartet, dass sich die Herzfunktion im Ruhezustand durch das Trainingsprogramm verbessert (Schaible, 1979; Fenning, 2003). Da die Narkose beim Ultraschall aber nicht dem Ruhezustand entspricht, konnte dies in dieser Studie nicht bestätigt werden. Sowohl das Schlagvolumen als auch die Ejektionsfraktion waren bei den LRT-Männchen nach Trainingsende signifikant kleiner als die der Kontrollgruppe, die Herzfrequenz hingegen höher. Der Grund hierfür ist unklar, die Ergebnisse sollten jedoch nicht überbewertet werden, da die Narkose, wie bereits beschrieben, die Herzfrequenz und die Ejektionsfraktion stark beeinflusst (Yang, 1999; Thompson, 2002). Ggf. ist die höhere Herzfrequenz, die bei den Männchen in Einzelhaltung beobachtet wurde, auch während der Narkose noch messbar. Dass die Fähigkeit mit Stress umzugehen bei den Männchen durch Isolation verringert ist, wurde bereits beschrieben (Spani, 2003; De Jong, 2005).

Relative Genexpression nach fünf Wochen Laufradtraining

Die am Matrixumbau beteiligten MMP und TIMP wurden bestimmt, um die kardialen Umbauprozesse durch einen physiologischen Stimulus besser zu verstehen und mögliche GU aufzudecken. Weder die kardialen MMP- noch die TIMP-Genexpression wurden im Human- oder im Tier-Modell im Anschluß an ein Trainingsprogramm bisher untersucht. Im Skelettmuskel und im Serum wurden sie hingegen bereits dokumentiert (Koskinen, 2003; Tayebjee, 2005). Hinsichtlich der kardialen Veränderungen gibt es demnach keine Vergleichswerte, was daran liegen mag, dass bislang keine Hinweise darauf vorlagen, dass sich im Falle einer physiologischen Hypertrophie ein ausgeprägtes Matrix-Remodeling

abspielt. Zwar kommt es zu einer myozytären Hypertrophie, aber ungleich der pathologischen Hypertrophie geht diese nicht mit einer Verschiebung des Zell/Matrix-Verhältnisses zu Gunsten einer erhöhten, vermeintlich der Stabilität dienenden, Kollagenablagerung im Interstitium einher (Weber, 2000). Mit Hilfe der Siriusrot Färbung konnte auch in dieser Studie bestätigt werden, dass Training keine Zunahme des Kollagengehaltes verursacht. Die Vermutung hätte nahe gelegen, dass die trainingsbedingte Hypertrophie der Muskelzellen den prozentualen interstitiellen Kollagenanteil verringert. Es erscheint hingegen als wäre auch das Stützgerüst stabiler geworden. Eine genauere Aussage über die Hypertrophieprozesse kann bedauerlicherweise nicht gemacht werden, da der Myozytendurchmesser nicht bestimmt wurde.

Als Indikator für eine höhere Kollagen-Synthese wurden die bei den Weibchen tendenziell höheren relativen Prokollagen I, III und V mRNA-Expressionslevel bestimmt. Die Unterschiede zwischen LRT- und Sedentary-Tieren waren aber gering und nicht signifikant. Nur im Fall von **Prokollagen III**, welches ein lockeres Netzwerk bildet und für die Gewebe-Elastizität verantwortlich ist (Lamparter, 2000), wiesen die Weibchen eine ca. 30 % höhere relative Expression auf als die Kontrollen. Bei den Männchen waren es nur 11 %. Auch Jin et al. beschrieben in einem Laufband-Versuch mit männlichen Ratten keine Veränderung der Prokollagen I und III Level. Weibchen wurden nicht untersucht (Jin, 2000).

Die gemessenen, am Kollagenumbau beteiligten Gene zeigten nur im Fall von TIMP-1 und nur bei den Männchen einen signifikanten Unterschied zu den nicht trainierten Tieren. Die relative Genexpression von **TIMP-1** war bei den LRT-Weibchen 12 % und bei den LRT-Männchen 36 % höher als bei den Sed-Tieren. Der Unterschied zur Kontrolle war bei den Männchen signifikant höher als bei den Weibchen. Weder MMP-9 noch TIMP-3 und -4 wiesen in einer der Gruppen eine deutliche veränderte relative Expression auf. Im Fall von MMP-2 hatten die LRT-Weibchen einen höheren relativen Expressionslevel als alle anderen Gruppen. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Zusammenfassend waren bei den Weibchen nach dem Training Prokollagen III und **MMP-2** tendenziell erhöht und bei den Männchen TIMP-1. Problematisch bei der Deutung dieser Ergebnisse ist die z.T. zeitlich versetzte Translation der Gene zu aktiven Enzymen und dass diese in der vorliegenden Studie nicht bestimmt wurden (Peterson, 2000). Demnach kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob auch die entsprechende Enzymaktivität im Myokard erhöht ist. Die relative Genexpression, so wie sie in dieser Studie beobachtet wurde, lässt die Vermutung zu, dass die höhere sportliche Aktivität der Weibchen zu einer stärkeren Zunahme der elastischen Kollagenanteile im Myokard führt bzw. führen wird, während die höhere MMP-2 mRNA-Expression als Antwort im Sinne einer Gegenregulation zu deuten ist. Dass diese versuchsassoziierte Veränderung keine signifikanten GU aufweist, entspricht dem Fehlen selbiger hinsichtlich des histologisch bestimmten Kollagenanteils. Man könnte nun die These aufstellen, dass die Trainingsintensität und Dauer nicht ausreichen, um die GU auf ein signifikantes Niveau zu bringen. Gegebenenfalls würde dies durch eine Verlängerung der Trainingsperiode erreicht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich auf Matrixebene trainingsbedingte Veränderungen einstellen und dass es hierbei GU im Verhältnis MMP/TIMP gibt.

Limitierungen

In der vorliegenden Arbeit wurde nur die relative Genexpression, nicht aber die entsprechende Enzymaktivität untersucht. Es kann also keine Aussage darüber gemacht werden, ob die erhöhte relative mRNA-Expression zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte Enzymaktivität nach sich zieht. Nachdem alles darauf hindeutet, dass v.a. die Ereignisse in der ersten Woche nach einem MI starken Einfluss auf das Remodeling und die Prognose haben, wäre es von großem wissenschaftlichem Interesse die Gen- und Proteinexpression in diesem Zeitraum und in den verschiedenen Bereichen des infarzierten linken Ventrikels zu untersuchen.

Weiterhin muss bedacht werden, dass die standardmäßige Labortier-Fütterung mit phyto-östrogenhaltigem Soja-Futter die Östrogen-Serumkonzentration der männlichen Tiere anhebt. Dies hat möglicherweise kardioprotektive Effekte, die einige GU reduzieren und verschleiern können. So wurde beschrieben, dass Produkte mit einem hohen Sojaanteil den Blutdruck und den Cholesterin-Spiegel zu senken vermögen. Es wurde aber zur Vergleichbarkeit der Studie davon abgesehen, von den gängigen Futtermitteln abzuweichen (Rivas, 2002; Food and Drug Administration Talk Paper, 1999 aus Leinwand Spotlight 2003).

* * *

Zusammenfassend hat diese, der Gewinnung von Grundlagenwissen und als Basis für ein Kombinationsmodell (LRT + MI) dienende Studie, die folgenden Ergebnisse hervorgebracht:

Im MI-Modell war die Mortalität und Rupturrate der männlichen Tiere trotz ähnlicher Infarktgrößen stärker ausgeprägt. Sie zeigten in Form einer geringeren Zunahme der Herzvergrößerung in der Diastole eine stärker eingeschränkte Dehnbarkeit des Myokards und in Folge derer eine schlechtere Pumpfunktion. Ursächlich beteiligt ist vermutlich die stärkere Fibrosierung des nicht-infarzierten Myokards und die damit einhergehende Gewebesteifheit. Die relative Genexpression der in den Matrixumbau und die Fibrosierung involvierten Gene zeigte 14 Tage post-MI infarktbedingte, jedoch keine geschlechtsspezifischen Veränderungen. Außer MMP-9 und TIMP-4 waren alle gemessenen Gene erhöht.

Im LRT-Modell wurde beobachtet bzw. bestätigt, dass die Weibchen eine höhere freiwillige Aktivität zeigen und eine ausgeprägtere kardiale Hypertrophie entwickeln. Als Grund wird eine stärkere Hypertrophie-Reserve diskutiert. Die einzeln sitzenden LRT-Männchen wogen nach der Trainingsperiode signifikant weniger als die in Gruppenhaltung sitzenden Kontrollen. Ich vermute dies ist eine Folge des stärkeren Streßgefühls, welches Männchen in Isolation bzw. Einzelhaltung entwickeln. Es verleitet sie zu einer charakteristischen Hyperaktivität und Rastlosigkeit, die mit einer höheren Energieverbrennung und Fettabbau einhergeht. Hinsichtlich der relativen Genexpression gibt es Hinweise auf eine geschlechtsspezifische trainingsbedingte Veränderung, v.a. von Prokollagen III, MMP-2 und TIMP-1.

Ausblick

Diese Studie diene als Grundlage für weiterführende Untersuchungen über GU der protektiven Effekte eines moderaten Sportprogrammes hinsichtlich des kardialen Remodelings nach einem MI. Interessant ist nun der direkte Vergleich in einem Modell, in dem die Tiere vor der Infarktinduktion zunächst das 5-wöchige freiwillige LRT durchlaufen. Es ist bekannt, dass Sport vor dem MI die Infarktgröße reduziert (McElroy, 1978; Domenech, 2002). In einem Ratten-Modell wurde nach einem 7-wöchigen Schwimmprogramm eine geringere Dilatation und Infarktgröße (-44 %) beobachtet. Die Mortalität wurde hingegen nicht beeinflusst. Weiterhin war die Faserverkürzung weniger beeinträchtigt und die Arterioldichte hatte um 70 % zugenommen. Es wird vermutet, dass das Training für eine verstärkte Angiogenese nach einem MI konditioniert (Freimann, 2005). In Anlehnung an die Studien von Cavaşin et al. könnte das Kombinations-Modell um den Faktor Gonadektomie bzw. Hormonsubstitution erweitert werden (Cavaşin, 2003; Cavaşin, 2006). Diese Studien haben den hochgradigen Einfluss der Geschlechtshormone auf den Remodelingprozess nach einem MI unverkennbar bestätigt.