

6 Zusammenfassung

Nadine Ehrenberg: Geschlechterunterschiede beim kardialen Remodeling der extrazellulären Matrix durch Laufradtraining und Myokardinfarkt im Mausmodell

Herz-Kreislauf-Erkrankungen, besonders der Myokardinfarkt (MI), sind die Haupttodesursache im Erwachsenenalter in den Industrieländern. Inzidenz und Mortalität weisen hierbei deutliche Geschlechterunterschiede (GU) auf. Bis zum Eintritt in die Wechseljahre erleiden Frauen nur selten einen MI und auch die Mortalität ist niedriger, postmenopausal gleicht sich das Risiko dem der Männer jedoch sehr schnell an. Ursächlich diskutiert wird insbesondere die schützende antiarteriosklerotische Wirkung des Östrogens, dessen Plasmaspiegel im Alter abnimmt. Die Gründe für die höhere Mortalität des männlichen Geschlechtes scheinen, zumindest im Mausmodell, kardiale Umbauprozesse auf Basis der extrazellulären Matrix (EZM) zu sein. Die Männchen weisen eine ausgeprägtere Leukozyten-Migration als die Weibchen auf und, damit einhergehend, eine stärkere Kollagen Degradation, die das höhere Rupturrisiko mitverursacht. Von entscheidender Bedeutung sind hierbei die für den Um- und Abbau der EZM verantwortlichen Matrixmetalloproteinasen (MMP) und deren endogene Inhibitoren, die sog. Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases (TIMP) bzw. deren Missverhältnis. Ein zu starker Matrix- bzw. Kollagenabbau erhöht das Rupturrisiko und fördert die Dilatation, eine zu starke Akkumulation erhöht hingegen die Gewebesteifheit und schränkt die Pumpfunktion ein.

Die protektive Rolle eines Trainingsprogrammes vor und nach einem MI ist vielfach belegt, die Mechanismen sind jedoch nicht vollständig aufgeklärt. Dieser Versuch wurde als Grundlage für eine weiterführende Studie hinsichtlich der erwiesenermaßen protektiven Effekte eines moderaten Sportprogrammes auf die Remodelingprozesse nach einem MI durchgeführt. GU wurden im Tiermodell diesbezüglich noch nicht untersucht. Als Grundlage untersuchte diese Arbeit die GU im MI-Modell und im Modell des freiwilligen Laufradtrainings (LRT).

Im MI-Modell war die Mortalität und Rupturrate der männlichen Tiere höher als die der weiblichen. Sie zeigten eine eingeschränkte Dehnbarkeit des Myokards in der Diastole und in Folge dessen eine schlechtere Pumpfunktion. Grund ist vermutlich die stärkere Fibrosierung des nicht-infarzierten Myokards und die damit einhergehende Gewebesteifheit. Diese These wird davon unterstützt, dass die relative Genexpression von Prokollagen I und III nur in den Männchen signifikant höher als in der untrainierten männlichen Kontrollgruppe war. Diese Arbeit zeigte als erste, dass die relative mRNA-Expression von MMP-9 im Mausmodell 14 Tage nach dem MI wieder zurück auf das Basisniveau gesunken war und MMP-2 weiterhin weit darüber lag. Die relative Expression der am Matrixumbau beteiligten Gene zeigte 14 Tage nach dem MI infarktbedingte, jedoch keine geschlechterspezifischen Veränderungen. Außer MMP-9 und TIMP-4 waren alle gemessenen Gene erhöht.

Das freiwillige LRT wurde als Sport-Modell gewählt, da es eine stressfreie Variante darstellt und bekannt ist, dass freiwillige und unfreiwillige Trainings-Modelle ein unterschiedliches Set Gene aktivieren.

Im LRT-Modell zeigten die Weibchen eine höhere freiwillige Aktivität und eine ausgeprägtere kardiale Hypertrophie pro gelaufenem Kilometer als die Männchen. Als Grund wird eine stärkere Hypertrophie-Reserve diskutiert. Während die trainierten Weibchen die stärkste Zunahme des Körpergewichtes zeigten, wogen die trainierten Männchen nach der Trainingsperiode signifikant weniger als die Kontrollen. Zusätzlich wiesen sie eine signifikant höhere Herzfrequenz auf als die Kontrolltiere. Der Grund hierfür kann ein stärkeres Streßgefühl sein, welches die LRT-Männchen in Isolation bzw. Einzelhaltung entwickeln. Es verleitet sie zu Rastlosigkeit, die mit einer höheren Energieverbrennung und Fettabbau einhergeht. Hinsichtlich der Umbauprozesse auf Matrixebene gibt es Hinweise auf eine

geschlechterspezifische, trainingsbedingte Veränderung v.a. von Prokollagen III, MMP-2 und TIMP-1. Signifikant war aber nur der höhere TIMP-1 Level in den Männchen. Die Trainingsdauer und -intensität scheint für die anderen Tendenzen zu gering zu sein, um das Signifikanzniveau zu erreichen.

Auf Basis dieser und anderer Daten kann ein Folgemodell die GU bei der protektiven Rolle eines moderaten Sportprogrammes auf das kardiale Remodeling nach einem MI untersuchen. Interessant ist hierbei besonders ob die GU beim Funktionsverlust, der Mortalität und im interstitiellen Kollagengehalt verringert werden können und ob die Kapillarisation durch das vorherige Training bei beiden Geschlechtern post-MI gleich stark zugenommen hat. Weiterhin dient die Bestimmung der Genexpression der Grundlagenforschung und hilft die Abläufe und GU im Myokard nach einem MI besser zu verstehen.