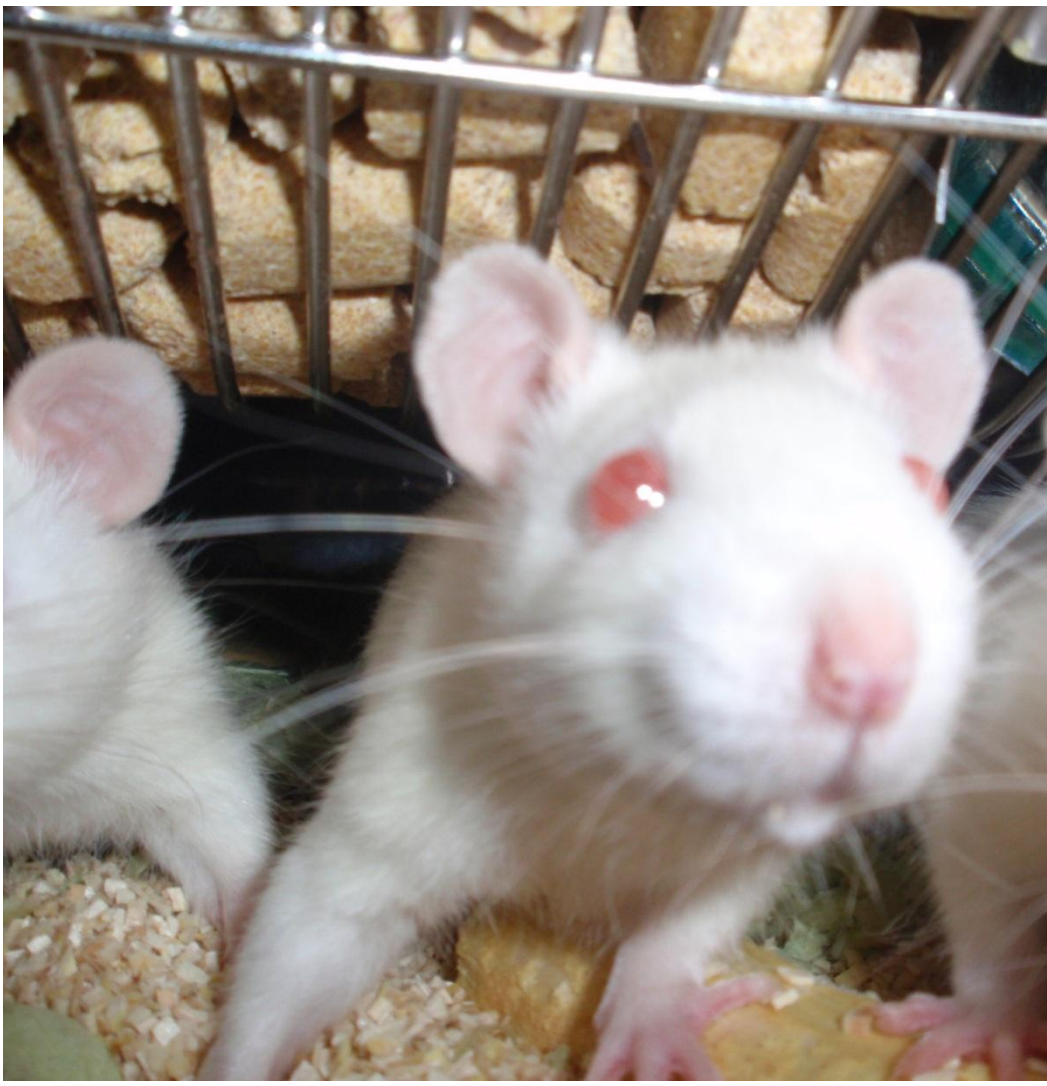
2015

Anja-Maria Horn



INTERAKTION ZWISCHEN KÖRPERLICHER AKTIVITÄT, EINEM HYPERTONUS UND GEWEBESPEZIFISCHEN ADAPTATIONEN BEI SPONTAN HYPERTENSIVEN RATTEN

Interaktion zwischen körperlicher Aktivität, einem Hypertonus und gewebespezifischen Adaptationen bei spontan hypertensiven Ratten

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Medizin

der Justus- Liebig- Universität Gießen

vorgelegt von Horn, Anja- Maria

aus Gera

Gießen 2015

Aus dem Physiologischen Institut

des Fachbereiches Medizin der Justus- Liebig- Universität Gießen

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Schulz

Betreuer: Prof. Dr. K.-D. Schlüter

Gutachter: Prof. Dr. Schlüter

Gutachter: Prof. Dr. Nef

Tag der Disputation: 19.02.2016

…..meiner Familie,

und meinen lieben Großeltern Helga und Harri Horn

…ohne deren Liebe und Unterstützung ich nicht der Mensch wäre, der ich heute bin.

Abkürzungsverzeichnis

% (vol/vol)	Volumenprozent
% (wt/vol)	Gewichtsprozent
°C	Grad Celsius
ABDM	ambulantes Blutdruckmonitoring
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ANGII	Angiotensin II
ANP/ANF	Atriales natriuretisches Peptid
AD	Aortendruck
AP	Aktionspotential
Aqua bidest	aqua bidestillata
ATP	Adenosintriphosphat
AT1- Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
Bax	Bcl-2-associated-X-Protein
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BD	Blutdruck
BNP	Brain natriuretic peptide
bp	Basenpaare
Ca	Calcium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	cluster of differentiation
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CHD	coronary heart disease
DBD	diastolischer Blutdruck
DiasP	diastolischer Druck
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DTT	Dithiotreitol
EKG	Echokardiographie

eNOS	endotheliale Stickoxid-Synthase
FGF	Fibroblast growth factor
Flow	Flussgeschwindigkeit
fw	forward
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HPRT	Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase
HW	Herzgewicht
HZV	Herzzeitvolumen
iNOS	induzierbare Stickoxid-Synthase
kD	Kilodalton
KHK	koronare Herzkrankheit
LV	linker Ventrikel
LVDP	linksventrikulär entwickelter Druck
$LVDP_{dia}$	linksventrikulärer diastolischer Druck
$LVDP_{sys}$	linksventrikulärer systolischer Druck
M	mol/l
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP-12	Matrix-Metalloproteinase 12
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase 9
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MS	Metabolisches Syndrom
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n. s.	nicht signifikant
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCX	Natrium-Calcium-Austauscher
NO	Stickstoffmonoxid
NRF-1	nuclear respiratory factor 1
PCR	Polymerasekettenreaktion
PerfPres	Perfusionsdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RF	Risikofaktoren
rpm	Umdrehungen pro Minute
RT-PCR	Real Time Polymerasekettenreaktion

RV	rechter Ventrikel
SBD	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SERCA	Sarkoplasmatische Retikulum Calcium-ATPase
SHR	spontan hypertensive Ratten
SHR K	spontan hypertensive Ratte, Kontrollgruppe
SHR L	spontan hypertensive Ratte, Laufgruppe
SRPR	succinat- bezogene Pyruvatatmung
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
Stab	Stabilisierung
SysP	systolischer Druck
TGF-β1	Transforming growth factor-β1
TIMPs	tissue inhibitors of metalloproteinases
TL	Tibialänge
TNF	Tumor necrosis factor
UCP-3	Mitochondrial uncoupling protein 3
vs	versus
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....

Inhaltsverzeichnis .....

1 Einleitung 1-13

2 Literaturübersicht 2

2.1 Hypertonie 2

2.1.1 Definition Hypertonie 2

2.1.2 Pathogenese 2

2.1.3 Blutdruckregulation 4

2.1.4 Symptome 6

2.1.5 Die Blutdruckmessung 6

2.1.6 Diagnostisches und erweitertes Basisprogramm der Diagnosestellung 7

2.1.7 Stadieneinteilung 8

2.1.8 Therapie 10

2.2 Körperliche Aktivität 15

2.3 Herzinsuffizienz 18

2.3.1 Diastolische Dysfunktion 21

2.4 Versuchstiere 22

2.4.1 Wistar Ratten 22

2.4.2 Spontan hypertensive Ratten 22

2.5 Molekulare Parameter 23

2.5.1 Calciumhandlingproteine 23

2.5.2 Apoptose 24

2.5.3 Extrazelluläre Matrixproteine 25

2.5.4 Energiestoffwechsel 28

2.5.5 NO- Synthasen 29

2.6 Fragestellung dieser Arbeit 30

3 Material und Methoden 31

3.1 Material 31

3.1.1 Tierkollektiv 31

3.1.2 Geräte 31

3.1.3 Chemikalien 35

3.1.4 Primer 36

3.1.5 EDV und Statistik 38

3.2 Methoden 39

3.2.1 Studiendesign 39

3.2.2 Blutdruckmessung 39

3.2.3 Organpräparation 41

3.2.4 RNA- Isolierung aus Ganzherzen 43

3.2.5 cDNA- Herstellung 44

3.2.6 Real- Time Polymerasekettenreaktion 45

3.2.7 Picrosirius red staining 46

3.3 Computerprogramme und Statistik 47

4 Ergebnisse 48

4.1 Ergebnisse Wistar 48

4.1.1 Laufleistung 48

4.1.2 Hämodynamische Parameter 50

4.1.3 Indikation für eine Hypertrophie 52

4.1.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen 53

4.1.5 Calciumhandlingproteine 54

4.1.6 Extrazellulare Matrixproteine 54

4.1.7 Apoptosemarker 57

4.1.8 Energiestoffwechsel 57

4.1.9 Entzündungsparameter 59

4.2 Ergebnisse SHR 60

4.2.1 Laufleistung der spontan hypertensiven Ratten 60
4.2.2 Hämodynamische Parameter 62
4.2.3 Indikation für eine Hypertrophie 63
4.2.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen 64
4.2.5 Calciumhandlingproteine 65
4.2.6 Extrazelluläre Matrixproteine 67
4.2.7 Apoptosemarker 69
4.2.8 Energiestoffwechsel 70
4.2.9 Entzündungsparameter 71
5 Diskussion 73
5.1 Laufleistung 73
5.2 Hämodynamische Parameter 74
5.3 Indikationen für eine Hypertrophie 75
5.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen 77
5.5 Calciumhandlingproteine 78
5.6 Extrazelluläre Matrixproteine 78
5.7 Apoptosemarker 79
5.8 Energiestoffwechsel 80
5.9 Entzündungsparameter 81
5.10 Kritische Betrachtung des Laufmodels 82
5.11 Schlussfolgerung 83
6 Zusammenfassung 84
7 Summary 86
Literaturverzeichnis 88
Abbildungs-und Tabellenverzeichnis 105
Abbildungsverzeichnis 105
Tabellenverzeichnis 107
Erklärung zur Dissertation 108
Danksagung 109

Anhang 111

1 Einleitung

Hypertonie ist der weltweit häufigste Risikofaktor für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen (Middeke 2008). 25-30 Millionen Menschen in Deutschland, bei einer Gesamtbevölkerungszahl von 81,8 Millionen, leiden an einem zu hohen Blutdruck. Damit ist diese Erkrankung für einen Großteil der Menschen täglich gegenwärtig und verlangt nach einem gründlichen forschungsorientierten Bemühen.

Einem Patienten mit latent erhöhtem Blutdruck wird häufig von seinem behandelnden Arzt empfohlen, sich vermehrt körperlich zu bewegen. Diese Fachmeinung stützt sich auf die aktuellen Herausgaben der WHO. Lifestyleänderung, die neben der Bewegung auch die Aufgabe von Rauchgewohnheiten und diätischen Maßnahmen einschließt, hat mit Sicherheit ihre Berechtigung und wurde in den letzten Jahren immer populärer. Doch ist es sehr schwierig, Patienten eine genaue Empfehlung über das Maß ihrer körperlichen Aktivität zu geben.

Der Effekt von körperlicher Belastung auf die Entwicklung eines Hypertonus und einer Herzinsuffizienz wird häufig an spontan hypertensiven Ratten (SHR) erforscht. Doch die letzten Publikationen bezüglich dieses Themas zeigten kein untereinander vergleichbares Bild. So wichen die Studiendesigns in Hinblick auf das Alter und des Geschlechts der Ratten, sowie von der Art und Dauer der körperlichen Belastung voneinander ab.

Da Costa Rebelo et al. zeigte in einer 2009 veröffentlichten Studie, dass körperliche Aktivität bei älteren SHR mit einem manifesten Hypertonus zu massiver kardialer Hypertonie, Fibroseentwicklung und einem negativen Calciumhandling führen. Ein Fortführen des Trainings war nur mit gleichzeitiger Gabe eines ACE-Hemmers möglich. Somit muss eine unkontrollierte sportliche Betätigung mit Vorsicht betrachtet werden.

Die vorliegende Studie ergänzt die vorhergehende Forschung von da Costa Rebelo et al. Hier soll untersucht werden, ob freiwillige körperliche Betätigung in einem prähypertesivem Stadium des gleichen Rattenmodelles günstiger auf das Herz- Kreislaufsystem wirken kann und ob die Ausprägung eines manifesten Hypertonus verzögert oder sogar aufgehalten wird. Bewegung soll die einzige Variable in diesem Modell sein.

2 Literaturübersicht

2.1 Hypertonie

2.1.1 Definition Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist eine Erkrankung des Gefäßsystems, bei der der Blutdruck dauerhaft zu hoch ist. In den westlichen Industrienationen liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei 25%, bei den Farbigen in den USA sogar bei 30%. Diese Zahlen bringen die Signifikanz dieser sich mit zunehmendem Lebensalter verschlechternden Erkrankungen in unserer heutigen Gesellschaft zum Ausdruck, da ein nichtbehandelter Hypertonus das kardiovaskuläre Gesamtrisiko insgesamt stark erhört. Nach dem PROCAM- Risikokalkulator potenzieren sich die tödlichen und nichttödlichen Ereignisse, wie Herzinfarkte und Schlaganfälle mit zunehmendem Grad der Hypertonie (Schulte 1999). Nach des Leitlinien des European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiologie 2007 wird die Grenze zu einem Hypertonus Grad 1 bei 140- 159 mmHg systolisch und 90-99 mmHg diastolisch definiert. Dabei ist bei 90 Prozent der Hypertoniker die essentielle Hypertonie präsent, bei der keine sekundären Ursachen nachweisbar sind. Diese Form wird in der Regel erst jenseits des 30. Lebendsjahres eklatant und stellt eine multifaktorielle, polygene Erkrankung dar. Zu beachten ist, dass die Häufigkeit dieser Erkrankung mit dem Gewichtsverhalten, sozioökonomischen Status und dem Geschlecht korreliert. Männer sind deutlich häufiger als Frauen vor der Menopause betroffen.

2.1.2 Pathogenese

„The pathogenesis of primary or essential hypertension is poorly understood.“ (Norman M. Kaplan)

Da die Pathogenese der primären Hypertonie so komplex ist, konnte sie bisher noch nicht vollständig geklärt werden. Eine Ursache könnte sein, dass der Blutdruck von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Dazu zählen unter anderem das zirkulierende Blutvolumen, die Blutviskosität, das Herzzeitvolumen, die Gefäßelastizität, der Gefäßquerschnitt und die hormonelle (Renin) und neuronal gesteuerte Stimulation des

Gefäßtonus (Sympatikus) (Münzel, Wenzel 2011). Damit nimmt das autonome Nervensystem eine zentrale Bedeutung in der Regulation des kardiovaskulären Systems ein. Eine sympathische Überaktivität kann somit zu einem Auftreten einer arteriellen Hypertonie führen. Stoffwechselveränderungen im Rahmen des Metabolischen Syndroms gehen oft mit einer gesteigerten sympathischen Aktivierung einher. Die Hypertonie kann von den unterschiedlichsten Mechanismen des Körpers beeinflusst werden. So kann eine, das Metabolische Syndrom begleitende, Insulinresistenz eine Hypertonie begünstigen, da Insulin direkt auf die Salz- und Wasserretention der Niere Einfluss nimmt. Des Weiteren kommt es zu einem proliferationsstimulierenden Effekt auf Gefäßmuskelzellen, was in einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes endet. Ein weiterer Schlüsselmechanismus ist das Renin- Angiotensin- Aldosteron- System. Das Hormon Aldosteron wurde in der letzten Zeit immer häufiger mit der Pathogenese der arteriellen Hypertonie in Verbindung gebracht. Neben dem Alter zählt die Aldosteron-Renin- Ratio zu den häufigsten Prädikatoren. Zu erwähnen wäre noch die genetische Komponente, die zumindest zu einem Teil eine Rolle spielt. Dabei sind verschiedene Mutationen bekannt, die allein die Erkrankung jedoch nicht erklären können. Die Prävalenz ist jedoch um das 2- fache erhöht, wenn beide Elternteile an einer Hypertonie erkrankt sind (Auer 2012).

2.1.3 Blutdruckregulation

Die Versorgung der verschieden Gewebe im Körper erfolgt durch Regulationsmechanismen und muss stets den aktuellen Bedürfnissen angepasst werden. Dazu ist eine ständige Kontrolle des arteriellen Blutdruckes, des Herzminutenvolumens und des peripheren Widerstandes erforderlich. Die Regulation des arteriellen Blutdruckes kann durch zwei verschiedene Möglichkeiten stattfinden. 1. Das Erfolgen einer kurzfristigen Regulation über reflektorisches Auslösen von Dehnungsrezeptoren in den zentralen Abschnitten des Hoch- und Niederdrucksystems (Abb.1) und 2. Das Bestehen einer längerfristigen Regulation auf umfassenden Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, die durch verschiedene Hormonsysteme gesteuert werden (Abb. 2). Verändert wird dabei stets das Produkt aus Herzminutenvolumen und peripherem Gefäßwiderstand. Die kurzfristige Regulation basiert dabei auf Kreislaufreflexen. Nervale Afferenzen melden über Pressorezeptoren (Dehnungsrezeptoren der Gefäßwand) Abweichungen des Blutdrucks gegenüber des Sollwertes an das Vasomotorenzentrum im ZNS. Dabei kommen die Presso- oder Barorezeptoren, die sich im Hochdrucksystem im Bereich des Karotissinus befinden, zum Einsatz. Diese sinoaortalen Pressorezeptoren werden bei Gefäßdehnung erregt und leiten auf diesen Reiz hin ihre Signale über die Nerven N. glossopharyngeus und N. vagus weiter. Ist der Blutdruck zu gering, also der arterielle Druck abgefallen, so erfolgt eine Widerstandserhöhung in der arteriellen Strombahn durch eine reaktive venöse Vasokonstriktion über adrenergen Rezeptoren (nervale Efferenzen). Es kommt zu einer Desinhibition der im Hypothalamus gebildeten und zur Medulla oblongata weitergeleiteten Sympathikusaktivität, in dessen Folge der periphere Sympatikotonus zunimmt (Abb.1). Die Herzfrequenz und damit des HMV werden über ß1- adrenerge Rezeptoren und über die Zunahme des Schlagvolumens erhöht.

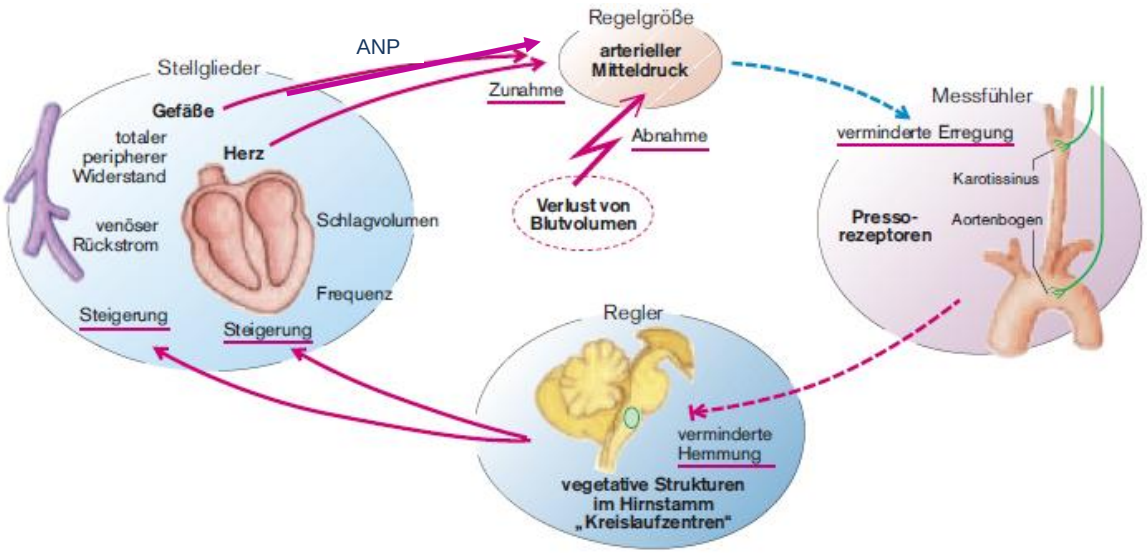


Abbildung 1: Regelkreis für kurzfristige Regulation des Mitteldruckes (modifiziert nach Klinke 2005)

Die mittel- und langfristige Regulation wird entscheidend durch den Renin-Angiotensin- Mechanismus gesteuert. Er bewirkt bei Blutdruckabfall eine periphere Vasokonstriktion, hauptsächlich wird aber das intravasale Volumen verändert. Vereinfacht formuliert kommt es bei einem Blutdruckabfall zu einer Perfusionsminderung der Niere. Ab einem Abfall von mehr als 10-15 mmHg bewirkt die Ausschüttung von proteolytisch aktivem Renin die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I. Dies wird im Anschluss, durch das in den Endothelzellen der Lunge gebildete Angiotensin- Converting- Enzym (ACE), zu Angiotensin II umgewandelt. In Abb. 2 ist dargestellt, welche blutdrucksteigernde Auswirkung die vermehrte Ausschüttung von Angiotensin II hat. Angiotensin II bewirkt an den Gefäßen eine vermehrte Vasokonstriktion an der Niere und eine Stimulation der Aldosteronausschüttung. Des Weiteren kommt es dort zu einer vermehrten Retention von Wasser und Natrium- Ionen (Montecucco 2009). Zusammenfassend wird der Blutdruck über die Steigerung des intravasalen Blutdruckes und der Verengung der Blutgefäße erhöht.

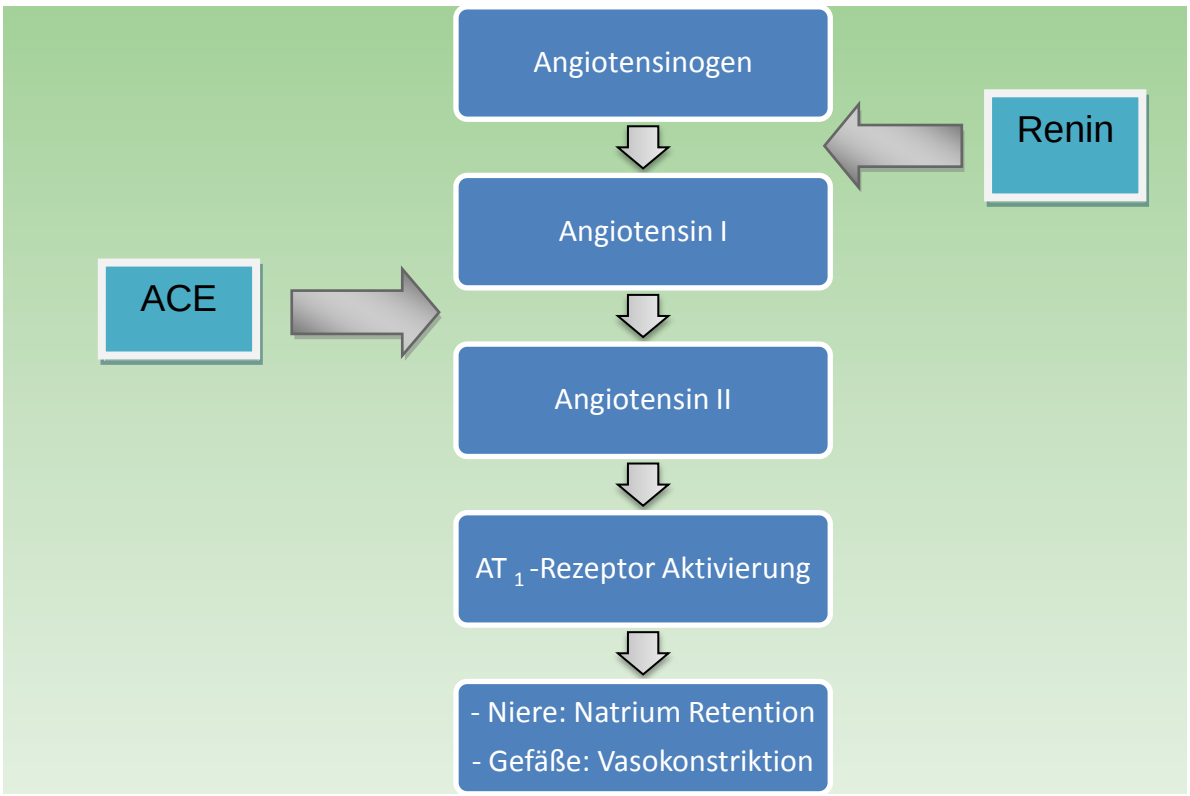


Abbildung 2: Renin-Angiotensin System (eigene Darstellung)

2.1.4 Symptome

Zahlen zeigen, dass 30% der Hypertoniker nichts von ihrer Erkrankung wissen, da ein hoher Blutdruck in der Anfangsphase im Allgemeinen keine Beschwerden verursacht. Erst mit zunehmender Gradierung kann es zu frühmorgentlich auftretenden Kopfschmerzen (Hinterkopfbereich), nächtlichen Schlafstörungen, Schwindel, Ohrensausen, Nervosität und Herzklopfen kommen. Daher wird der Blutdruck häufig im Rahmen allgemeiner Routineuntersuchungen bei dem Hausarzt entdeckt. Jedoch lässt eine einmalige Blutdruckerhöhung noch keine Diagnose zu. Dazu sind meist drei Blutdruckmessungen an zwei verschiedenen Tagen notwendig, sowie die häuslichen Blutdruckmessungen, die der Patient selbst vorgenommen hat (Scholze 2002, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® 2008). Langzeitblutdruckmessungen, zur Erstellung eines Tag- Nacht- Profils, bestätigen die Diagnose.

2.1.5 Die Blutdruckmessung

Da der Blutdruck sowohl von physischen Aktivitätszuständen als auch von der psychischen Stimmungslage, den biorhythmischen Tag- Nacht- Zyklen, sowie eine Reihe äußerer Faktoren beeinflusst wird, erfordert die Gelegenheitsmessung eine valide Einschätzung des Blutdruckniveaus. Falls dann noch Zweifel bestehen, gibt es optional die Methode der 24-h Blutdruckmessung. Heute ist die ambulante Blutdruck- Langzeitmessung sogar eines der wichtigsten Instrumente für die Diagnostik und Behandlung der Hypertonie. Durch die relativ hohe Messdichte von 70 Messungen über 24 h steigt die Sicherheit bei der Bewertung des wahren Blutdruckniveaus im Vergleich zu Einzelmessungen stark an. Es eignet sich hervorragend zu der Bestimmung der durchschnittlichen Blutdruckhöhe, Blutdruckschwankungen und- Variabilität. Blutdruckanstiege, die nur in klinischer Umgebung auftreten (Weißkittelkrankheit, Praxishypertonie), lassen sich so aufzeigen. Es gibt zusätzlich die Möglichkeit des Telemonitoring. Dies ist eine telemetrischen Übertragung der ambulant selbstgemessenen Werte mittels modernen Kommunikationsmitteln (Telefon, SMS, E-Mail usw.). Bisherige Studien zeigen eine Verbesserung der Versorgungssituation vieler Hypertoniker. Ebenfalls kann somit eine Selbsttitration von antihypertensiver Medikation durch die Patienten realisiert werden. Somit profitierten hauptsächlich Risikopatienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, hypertensiven Krisen, chronischer Herzinsuffizienz und Schwangerschaftshypertonie davon. Seitenunterschiede beider Arme gelten erst ab 20 mmHg Dif-

ferenz als pathologisch signifikant. Mehrere Studien ergaben, dass häufig gemessene Werte aus Selbstmessungen eine engere Korrelation zu Organkomplikationen aufweisen, als Daten, die aus Gelegenheitsmessungen in Praxen stammen. Der Vorteil liegt darin, dass Situationen des realen Lebens besser in die Auswertung involviert werden können und gleichzeitig die Compliance des Patientenkollektives gefördert wird (Scholze 2002, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® 2008).

2.1.6 Diagnostisches und erweitertes Basisprogramm der Diagnosestellung

Zeigen die Werte der Blutdruckmessung eindeutig eine Hypertonie an, so muss nun grob orientierend die Hochdruckursache erfasst bzw. nach Anzeichen einer sekundären Hypertonie gesucht werden. Außerdem wird die Dauer und der Schweregrad der Hypertonie objektiviert. Nach diesen Schritten ist es meist möglich den Risikostatus sowie die Hochdruckfolgen und kardiovaskulären Komplikationen abzuschätzen und prognostisch relevante Begleiterkrankungen und deren medikamentöse Behandlung zu erfassen. Beginn jedes Basisprogramms ist die Anamnese, die bei der Diagnose der Hypertonie einen besonders hohen Stellenwert besitzt (Scholze 2002). Mit einer umfangreichen Familienanamnese können schon genetische Dispositionen aufgedeckt werden. Die Forscher um Professor Aravinda Chakravarti vom McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine am Johns Hopkins Institut in Baltimore analysierten das Erbgut von mehr als 200.000 Menschen europäischer Abstammung und von 74.000 Asiaten und Afrikanern (Ehret et al, 2011). Sie fanden heraus, dass bei 74.000 Personen asiatischer und afrikanischer Abstammung genetische Risikofaktoren mit einem stark erhöhten Blutdruck verknüpfbar waren. Zum ersten Mal wurde auch die Beteiligung eines wichtigen Stoffwechselvorganges an der Steuerung des Blutdruckes festgestellt. Drei der 28 gefundenen Genorte beinhalteten Gene, die Teil des cGMP- Systems sind, welcher die Relaxation der Blutgefäße und die Ausscheidung von Natrium durch die Niere steuert. Es sollten somit Fragen nach kardiovaskulären, cerebrovaskulären und renalen Vorkommnissen in der Familie gestellt werden. Ebenso ist es wichtig, ob ein nahes Familienmitglied Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus, Gicht, Adipositas oder Fettstoffwechselstörungen aufweist und in welchem Alter diese Erkrankung eintritt. Die Eigenanamnese beginnt bei der Geburt und sollte alle Abweichungen erfassen. Besonderes Augenmerk sollte auf schon bestehende Erkrankungen

des kardio- und zerebrovaskulären Systems, sowie Symptome wie Palpitationen, Angina pectoris, Herzrasen, Claudicatio intermittens und Kopfschmerzen gelegt werden (Scholze 2002). Auch Erkrankungen der Niere sollten immer vorsorglich abgefragt werden. Eine große Rolle spielen die Lebensgewohnheiten, wie Alkohol und Zigarettenkonsum oder die Einnahme von Antikonzeptiva, da dies nicht nur in der Diagnostik, sondern auch für die spätere Therapie entscheidend ist. Die körperliche Untersuchung gibt in erster Linie unerlässliche Informationen darüber, ob es sich um eine sekundäre Hypertonie handeln könnte. Der Untersucher sollte auf Zeichen eines Cushing- Syndroms, wie Facies lunata, Rubeosis faciei, Stiernacken und klinische Zeichen von Hypo- und Hyperthyreose achten. Bei der Untersuchung des Herzens sind Auffälligkeiten von Herzrhythmusstörungen, Vitien und Aortenisthmusstenose zu beurteilen. Entscheidend ist ebenfalls eine Vermessung des Bauchumfanges (bzw. BMI) und die Sicherstellung, ob schon Folge- oder Begleiterkrankungen aufgetreten sind. Nach eingehenden Laboruntersuchungen sollte immer eine Funktionsdiagnostik bestehend aus EKG, abdomineller Sonographie und ABDM (Langzeitblutdruckmessung) erfolgen. Sollten pathologische Befunde erhoben worden sein, empfiehlt sich ein erweitertes Basisprogramm fokussiert auf Untersuchungen des Glucosehaushaltes, der Nierenfunktion und es Blutbildes. Röntgen– und Funktionsdiagnostisch erweist sich ein Röntgen-Thorax, eine Echographie, ein Belastungs- EKG, Duplexuntersuchung von extrakraniellen und Extremitätenarteien bzw. den Aa. renales sowie eine Augenhintergrunduntersuchung als sinnvoll (Scholze 2002).

2.1.7 Stadieneinteilung

Der Tabelle 1 ist die Stadieneinteilung der Hypertonie zu entnehmen. Eine Hypertonie liegt demnach ab einem gemessenen Blutdruckwert von über 140/90 mmHg vor. Alle Werte darunter werden als normal gesehen. Insgesamt wird die Hypertonie anhand der Druckwerte in drei Grade eingeteilt (Tab. 1). Stadium I beinhaltet eine Hypertonie noch ohne Organbeteiligung, während es im Stadium II schon zu leichten Veränderungen, wie beginnende linksventrikuläre Hypertrophie und Insuffizienz, Retinopathie Stadium I bis II und geringfügige Proteinurie kommen kann. Ab dem Stadium III ist mit schweren Organschädigungen zu rechnen. Dazu zählen Linksherzhypertrophie mit Insuffizienz, Retinopathie Stadium III bis IV, zerebrale Komplikationen und Niereninsuffizienz durch arteriosklerotisch bedingte Schrumpfnieren. Von maligner Hypertonie wird gesprochen, wenn zu einem Stadium III noch folgende Merkmale assoziiert sind: DBP über 120

mmHg, aufgehobener Tag- Nachtrhythmus, Fundus hypertonicus malignus mit ausgeprägter Arteriolosklerose, progredientem Nierenversagen, Erbrechen und Gewichtsabnahme. Als größtes Defizit ist derzeit noch die hohe Anzahl unentdeckter Hypertoniker anzusehen, was vermehrte Anstrengungen in der Prävention, Aufklärung der Bevölkerung sowie die Ermutigung zu Vorsorgeuntersuchungen zur Konsequenz haben sollte (Scholze 2002, Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® 2008). Liegen die gemessenen Drücke über 230/120 mmHg, so wird von einer hypertensiven Krise gesprochen. Dabei ist jedoch nicht nur der Messwert entscheidend, sondern auch der akute Verlauf und die Frage nach Begleitbeschwerden. Sobald zusätzlich lebensbedrohliche Organbeschwerden, wie intrakranielle Blutungen, akute Herzinsuffizienz oder akutes Koronarsyndrom hinzukommen, besteht definitionsgemäß ein hypertensiver Notfall, welcher sofortiges ärztliches Handeln verlangt (Mancia et al. 2013).

Kategorie	**SBD**		**DBD**
Optimal	< 120 mmHg		<80 mmHg
Normal	120-129 mmHg		80-84mmHg
Hoch Normal	130–139 mmHg		85-89 mmHg
Grad 1 Hypertonie	140–159 mmHg		90-99 mmHg
Grad 2 Hypertonie	160–179 mmHg		100-109 mmHg
Grad 3 Hypertonie	<180 mmHg		>110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	≥140 mmHg		< 90 mmHg
Hypertensive Krise	>230 mmHg		>120 mmHg
Hypertensiver Notfall	>230 mmHg	Lebensbedrohliche Organschäden	>120 mmHg
Maligne Hypertonie			>120 mmHg

Tabelle 1 Übersicht Hypertonie modifiziert nach Mancia et al. 2013

Andere RF, asymtomatische Organstörungen- oder Erkrankungen	**Blutdruck in mmHg**			
	Hoch normal SBD 130-139 DBD 85-89	**Hypertonie Grad 1 SBD 140-159 DBD 90-99**	**Hypertonie Grad 2 SBD 160- 179 DBD 100-109**	**Hypertonie Grad 3 SBD ≥ 180 DBD ≥ 110**
Keine weiteren RF		Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko
1-2 RF	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko
≥3 RF	Niedriges bis moderates Risiko	Moderates bis Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Organstörungen, chron. Nierenerkrankung, Diabetes	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes bis sehr hohes Risiko
Symptomatische Kardiovask. Erkrankungen, chron. Nierenerkrankung Grad≥ 4, Diabetes mit Organschäden	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

Tabelle 2: Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos, Mancia et al. 2013

2.1.8 Therapie

Die Therapie der Hypertonie nimmt einen bedeutenden Stellenwert ein, da aus der Framingham- Studie eine fast lineare Beziehung zwischen Blutdruck und kardiovaskulärer Mortalität gesichert ist. Ziel jeder therapeutischen Bemühung sollte die Verbesserung der Prognose des Patienten, d.h. eine Senkung der Gesamtmortalität, sein. Darüber hinaus sollte die Lebensqualität des Patienten, fokussiert auf psychischen oder physischen Beeinträchtigungen, verbessert werden (Scholze 2002). Die Leitlinien für

den Beginn einer antihypertensiven Behandlung basiert vorwiegend auf zwei Kriterien. Zum einen auf der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks und zum anderen auf dem kardiovaskulären Gesamtrisiko, wobei letzteres die Hauptindikation für eine Therapieeinleitung stellt. Selbst, wenn sich der eigentliche Blutdruck noch auf einem hoch normalen Niveau bei 130-139 zu 85-89 mmHg befindet.

Andere RF, asymtomatische Organstörungen- oder Erkrankungen	Blutdruck in mmHg			
	Hoch normal SBD 130-139 DBD 85-89	Hypertonie Grad 1 SBD 140-159 DBD 90-99	Hypertonie Grad 2 SBD 160- 179 DBD 100-109	Hypertonie Grad 3 SBD ≥ 180 DBD ≥ 110
Keine weiteren RF	Keine Interventionen	Änderung des Lebensstils über einige Monate, danach BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils über einige Monate, danach BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, sofortige BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg
1-2 RF	Änderung des Lebensstils, keine Medikation	Änderung des Lebensstils über einige Monate, danach BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils über einige Monate, danach BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, sofortige BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg
≥3 RF	Änderung des Lebensstils, keine Medikation	Änderung des Lebensstils über einige Monate, danach BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, BD- Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, sofortige BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg
Organstörungen, chron. Nierenerkrankung, Diabetes	Änderung des Lebensstils, keine Medikation	Änderung des Lebensstils, BD- Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, BD- Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, sofortige BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg

Symptomatische Kardiovask. Erkrankungen, chron. Nierenerkrankung Grad≥ 4, Diabetes mit Organschäden	Änderung des Lebensstils, keine Medikation	Änderung des Lebensstils, BD- Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, BD- Medikation Ziel <140/90 mmHg	Änderung des Lebensstils, sofortige BD-Medikation Ziel <140/90 mmHg

Tabelle 3: Therapieempfehlungen basierend auf Risikotabelle, Mancia et al., 2013

Ab einem Bluthochdruck von Grad 1 und 2 sollten wiederholte Messungen der Werte erfolgen und eine Empfehlung zur Lebensstiländerung ausgesprochen werden. Eine medikamentös antihypertensive Therapie sollte erst bei Patienten begonnen werden, deren kardiovaskuläres Risiko als hoch oder sehr hoch eingestuft wird. Patienten mit leicht bis mäßig hohem Risiko sollten vorerst über Wochen bis Monate unter Beobachtung verbleiben und eine nichtmedikamentöse Therapie erhalten. Erst, wenn der systolische Blutdruck bei Werten von 140 mmHg oder höher und der diastolische Druck über 90 mmHg persisitiert, sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Bei allen Hypertonikern empfiehlt es sich den Blutdruck mindestens auf Werte unter 140/90 mmHg zu senken. Bei Diabetikern und Hypertonikern mit hohem bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko werden sogar Werte kleiner als 130/80mmHg angestrebt. Laut den aktuellen Leitlinien wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Proteinurie > 1g / Tag ein Zielblutdruck von kleiner als 125/ 75 mmHg empfohlen (Hochdruckliga 2008). Die Änderung des Lebensstils nimmt als Grundlage jeglicher antihyperensiven Therapie eine entscheidende Rolle ein. Sie beinhaltet neben der Beendigung des Rauchens und einer Gewichtsreduktion eine Verminderung des Alkoholkonsums, regelmäßige körperliche Bewegung und Sport, Reduktion des Kochsalzvolumens und eine gesunde Ernährung mit Obst und Gemüse bei wenig tierischen und gesättigten Fettsäuren. Die medikamentöse antihypertensive Therapie stützt sich auf große randomisierte Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Letalität, deren Ziel eine effiziente und dabei nebenwirkungsarme Senkung des Blutdruckes ist. Die günstige Wirkung der Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre Ereignisse ist weitgehend unabhängig vom verwendeten Medikament, was eine große Zahl randomisierter Studien und Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften beweisen. Thiaziddiuretika, Beta- Blocker, Calciumantagonisten, AT1- Antagonisten und ACE- Inhibitoren senken den Blutdruck zuverlässig und vermindern alle kardiovaskuläre Komplikationen der Hypertonie. Daher sind diese fünf Gruppen von Medikamenten für die antihypertensive Therapie, sei es

eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie, geeignet. Jedoch besitzt jede Gruppe spezifische Eigenschaften sowie Vor- und Nachteile, die zu bedenken sind. Heutzutage hat man sich jedoch davon entfernt, eine eindeutige Vorschrift aufzustellen, mit welchem Medikament eine Therapie begonnen werden soll, da die überwiegende Anzahl an Hypertonikern zum Erreichen der Zielblutdruckwerte eine Kombination von mehreren Antihypertensiva benötigt. So wird die Auswahl des Medikamentes stark von den früheren Erfahrungen des Arztes sowie dem persönlichen kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten beeinflusst. Dazu zählen auch vorhandene Endorganschäden, bereits manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen oder ein Diabetes mellitus. Häufig nehmen Hypertoniepatienten noch andere Medikament zu sich, denen Wechselwirkungen genau betrachtet werden müssen. Nicht zuletzt entscheiden auch die Kosten der Therapie über die Auswahl des Medikamentes, wobei jedoch betont werden muss, dass der ökonomische Aspekt nicht über die Effektivität- und Verträglichkeit dominieren darf. Einen großen Stellenwert bei der Compliance der Patienten stellen die Nebenwirkungen dar. Sind diese zu stark, ist dies der häufigste Grund eines Therapieabbruchs. Im Allgemeinen sollte die Blutdrucksenkung zuverlässig über den ganzen Tag erfolgen. Um dies zu kontrollieren, wird den Patienten empfohlen ihre Werte morgens vor der ersten Medikamenteneinnahme mittels Blutdruckmanschette zu messen, oder auf einen ABDM zurückzugreifen. Daher sind Antihypertensiva mit einer Langzeitwirkungsdauer von 24 Stunden zu bevorzugen, da sie nur eine einmalige Tabletteneinnahme erfordern und den Patienten im Alltag nicht zu sehr einschränken. Die antihypertensive Therapie kann in Form einer Monotherapie oder mit der Kombination von zwei Antihypertensiva begonnen werden. Doch wie bereits erwähnt benötigen die meisten Hypertoniker zum Erreichen ihrer Zielblutdruckwerte mehr als ein Antihypertonikum. Der Beginn einer Monotherapie ist nur dann zu bevorzugen, wenn eine leichte Hypertonie mit nur leichtem oder mäßig erhöhtem kardiovaskulären Risiko vorliegt. Schon ab einem Hypertoniegrad von 2 oder 3 mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko sollte eine Kombination mehrerer Antihypertensiva erfolgen. Fixe Kombinationen können die Behandlung vereinfachen und die Therapietreue erhöhen. Bei Patient mit leichtem bis mäßigem Risiko oder einem hohen Lebensalter sollte die Blutdrucksenkung nur schrittweise über mehrere Wochen erfolgen, um den Organismus langsam daran zu gewöhnen. Wenn jedoch schon ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt hat sich eine möglichst zügige Senkung mit einer frühzeitigen Kombinationstherapie bewährt. Folgende Medikamentenkombinationen haben sich als effizient und gut verträglich herausgestellt.

- Diuretika und ACE- Inhibitoren bzw. AT1- Antagonisten
- Dihydropyridin- Calciumantagonisten und Beta- Blocker
- Calciumantagonisten und ACE- Inhibitoren bzw. AT1- Antagonisten
- Calciumantagonisten und Diuretika
- Beta- Blocker und Diuretika

Wann welches Medikament und in welcher Kombination verwendet wird, wird hauptsächlich durch Begleiterkrankungen entschieden.

Gruppe	Vorteil bei	Nachteil bei
Thiaziddiuretika	Herzinsuffizienz	Hypokaliämie, Hyperurikämie, Diabetes, metabolischem Syndrom
Beta- Blocker	Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen	Asthma bronchiale, AV-Block II oder III, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom
Calciumantagonisten	Stabile Angina pectoris	AV- Block(Nicht-Dihydropyridine), Ödeme (Dihydropyridine), Instabile Angina pectoris, akuter Herzinfarkt (erste vier Wochen)
ACE- Inhibitoren	Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, Diabetische Nephropathie	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, beidseitigen Nierenarteienstenosen
AT1- Antagonisten	Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, Diabetische Nephropathie, ACE-Inhibitoren Unverträglichkeit	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, beidseitigen Nierenarterienstenosen

Tabelle 3 medikamentöse Therapieformen, Scholze 2002

Begonnen wird die Therapie stets mit niedrigster Dosierung. Wenn der Zielblutdruck dann noch nicht erreicht wurde, kann die Dosis gesteigert werden. Wenn ein nennenswerten Effekt ausbleibt oder die Nebenwirkungen überwiegen, muss ein Antihypertensivum aus einer anderen Gruppe ausgewählt werden. Dies hat den

Zweck, die für den Patienten optimale Dosierung bei bestmöglicher Medikamentenauswahl zu erzielen. Leider können bis dahin mehrere Wochen oder sogar Monate vergehen (Dt. Hochdruckliga, 2011, Scholze 2002, Bergert 2010).

2.2 Körperliche Aktivität

Laut der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes zählt eine regelmäßige Bewegung und körperliche Aktivität zu den wichtigsten Einflussfaktoren für die Aufrechterhaltung von Gesundheit und Wohlbefinden. Eine gezielte Förderung der körperlichen Aktivität wirkt in jedem Alter der Entwicklung von Krankheit und Beschwerden entgegen. Gerade heutzutage, da der Lebensalltag vieler Menschen durch zunehmenden Bewegungsmangel und monotone Bewegungsabläufe geprägt ist, sollte diesem Thema bewusst mehr Aufmerksamkeit entgegengebracht werden (Rütten 2005). Der Begriff „körperliche Aktivität“ ist dabei jedoch deutlich von dem umgangswörtlichen Begriff „Sport“ abzugrenzen. Ersteres beschreibt als Oberbegriff jede körperliche Bewegung, während Sport als eine historisch- kulturell definierte Untergruppe von körperlicher Aktivität anzusehen ist. Es wird im traditionellen Sinne mit körperlicher Leistung, Wettkampf und Spaß an der Bewegung gleichgesetzt. Dabei haben sich die Empfehlungen in den letzten Jahren verändert. Während noch bis Anfang der 1990er Jahre ein dreimal pro Woche ausgeführtes Fitness- Training empfohlen wurde, hat sich in den letzten Jahren in der internationalen Public- Health- Diskussion ein umfassendes Konzept von gesundheitsfördernder körperlicher Aktivität durchgesetzt, welches mehr auf eine Akkumulation alltäglicher Bewegung abzielt. Laut WHO Veröffentlichungen über „Global Recommendations on physical Activity for Health“ ist körperliche Inaktivität der vierthäufigste Risikofaktor für globale Mortalität (6% aller Todesfälle). Gefolgt von Hypertonie (13%) Tabakrauchen (9%) und hohem Blutzucker (6%). Übergewicht und Fettleibigkeit bedingen 5% der globalen Sterblichkeit. Außerdem hat es weitreichende Auswirkungen auf die Prävalenz von nicht- übertragbaren Krankheiten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes oder Krebserkrankungen und deren Risikofaktoren wie hoher Blutdruck, steigende Blutzuckerwerte und Übergewicht (WHO 2010). Heutzutage wird die globale Gesundheit von drei Trends geprägt. Die Bevölkerungsalterung, schnelle ungeplante Verstädterung und Globalisierung. Dies alles führt zu einer wachsenden Verbreiterung von NCD´s (Non- communicable disease, nicht- übertragbare Erkrankungen) vor allem in Ländern mit einem niedrigen oder mittleren Einkommen.

Fast 45% aller Erkrankungen von Erwachsenen ist diesen Ländern zuzuordnen, was es zu einen globalen Problem entwickeln lässt. Diese Zahlen belegen einen eindeutigen Handlungsbedarf. Randomisierte und kontrollierte Studien zeigen, dass regelmäßig durchgeführte Aerobicübungen den Blutdruck signifikant senken können. Auch bei Patienten, bei denen schon eine Hypertonie vorliegt, ist das nachzuweisen (Kokkinos P.F. 2009). Dabei scheinen milde aber moderate Übungseinheiten effektiver als hoch intensive Trainingseinheiten (Krafttraining), bei denen auch das Verletzungsrisiko wachsen könnte. Neuere Studien belegen, dass neben der präventiven Komponente Patienten mit schweren Hypertonie und sogar linksventrikulärer Hypertrophie profitieren können. Sei es nur, um eine antihypertensive medikamentöse Therapie zu reduzieren, damit die Lebensqualität, bei gleichzeitiger Kostensenkung, wieder steigt. Laut Kokkinos beträgt die durchschnittliche systolische Blutdrucksenkung 10,5 mmHg. Die durchschnittliche diastolische Senkung beträgt 7,6 mmHg. Schon eine Reduktion des diastolische Blutdrucks um 5 mmHg über einen Zeitraum von fünf Jahren ist mit einer Reduktion von Schlaganfällen um 34% und von koronaren Herzerkrankungen (CHD) um 21% assoziiert. Reduktionen von 7,5 mmHg haben einen Effekt von 46% weniger Schlaganfällen und 29% weniger CHD. Die Senkung ist weder geschlechts- noch altersabhängig, weshalb auch über 65 Jährige von diesem Programm profitieren können. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, empfiehlt er ein 3-5 maliges Training für 30- 60 Minuten pro Woche bei 50- 80% der maximalen Herzfrequenz. Wobei jedoch immer eine individuelle Anpassung an die Bedürfnisse und Möglichkeiten der Patienten erfolgen sollte. So kann die Intensität und Dauer des Trainings verändert werden. Begonnen werden sollte immer mit einem milden Training von kurzer Dauer. Wenn dies von dem Patienten gut toleriert wird, kann die Intensität und Zeitspanne über Wochen langsam gesteigert werden bis das endgültige Ziel erreicht ist. Ein zu intensives und langes Training als Einstieg hat sich nicht als effektiv erwiesen. Ein zweiter positiver Effekt des körperlichen Trainings ist die gleichzeitig eintretende Gewichtsreduktion. Dabei wäre eine Kalorienverbrennung von 300- 500 kcal pro Tag oder 1000-2000 kcal pro Woche das Ziel. Ein Ansatz ist, dass vermehrtes Körperfett mit erhöhtem Blutdruck und Hypertonie einhergeht. Eine Gewichtsreduktion würde damit den Blutdruck senken und auch anderen Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Diabetes, Hyperlipidämie und linksventikuläre Hypertrophie günstig beeinflussen. Nach den aktuellen Empfehlungen internationaler Public Health Organisation, wie dem American College of Sports Medicine, definiert sich ein moderates Training als solches, bei dem man etwas schwerer Atmen muss als normalerweise. Als Beispiele werden Radfahren bei normaler Geschwindigkeit oder strammes Spazierengehen aufgeführt. Auch sollten Erwachsene zusätzlich drei Ausdauertrainingseinheiten für 20- 60 Minuten wöchentlich einplanen.

Die Frage, welche genaue Sportart ausgeführt werden sollte, kann pauschal nicht so leicht beantwortet werden, da neben dem Alter auch der derzeitige Fitnesstand und das individuelle Verletzungsrisiko mit hineinspielt. Empfehlungen deuten darauf hin, dass man Aktivitäten, bei denen die Ausdauerleistung gefördert wird bevorzugen sollte. Zusätzlich kann ein unterstützendes Dehn- und Krafttraining die Beweglichkeit und Koordination fördern.

2.3 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz steht in der Mortalitätstatistik der westlichen Industrienationen nach wie vor an der Spitze. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes reiht sich die Herzinsuffizienz neben der chronischen, ischämischen Herzerkrankung und dem akuten Myokardinfarkt als eine der häufigsten Todesursachen ein. Epidemiologische Daten zeigen, dass diese Diagnose zunehmend immer häufiger gestellt wird. Im Jahr 2006 befanden sich, laut dem statistischen Bundesamt, 17 Millionen Patientinnen und Patienten vollstationär in Behandlung. Davon war die Herzinsuffizienz mit 317000 Fällen der häufigste Grund für einen stationären Aufenthalt. Dicht gefolgt von Angina pectoris (301000) und dem Krankheitsbild „psychische Verhaltensstörungen durch Alkohol (299000)“ (Stat. Bundesamt 2008). Diese Zahlen belegen die Bedeutung der Herzinsuffizienz in unserer modernen Gesellschaft. Umso schwieriger ist jedoch eine umfassende Definition dieses komplex pathophysiologischen und klinischen Syndroms. Allgemein akzeptiert ist die Konkretisierung: “Unfähigkeit des Herzens, trotz ausreichenden venösen Blutangebots die Bedürfnisse des Organismus zu befriedigen.“(Erdmann 2009). Die WHO hat das Syndrom Herzinsuffizienz sowohl pathophysiologisch als auch unter klinischen Gesichtspunkten definiert. Pathopysiologisch zeigt es die Unfähigkeit des Herzens, Blut bzw. Sauerstoff in einem Maße zu transportieren, welches den Bedürfnissen des Organismus gerecht wird. Klinisch betrachtet, steht es für einen Symptomkomplex, der Luftnot und schnelle Ermüdbarkeit beinhaltet. Als Ursache dafür ist eine kardiale Erkrankung anzusehen. Somit müssen auch für eine Diagnosestellung einer kardialen Erkrankung und gleichzeitig typische Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz nachweisbar sein. Diese wären Herzinsuffizienzsymptome (in Ruhe und Belastung), objektivierte kardiale Dysfunktion und Ansprechen auf eine Herzinsuffizienztherapie. Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind primär kardialer Art, die man pathophysiologisch als Änderung der Vorlast, der Nachlast, der Kontraktilität und der Herzfrequenz zusammenfassen kann (Erdmann 2009, Hoppe 2005, Neumann 2009).

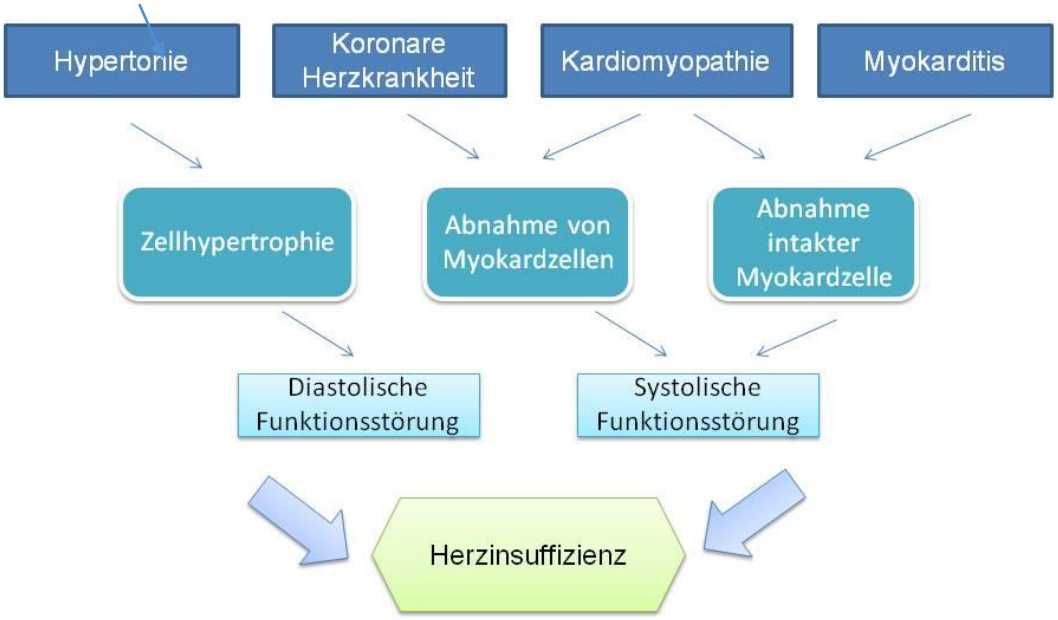


Abbildung 2 Ursachen der Herzinsuffizienz (modifiziert nach Erdmann 2009)

Als häufigste Ursache ist wohl die aus der arteriellen Hypertonie resultierenden koronaren Herzerkrankung zu sehen, die meist in eine chronische Linksherzinsuffizienz resultiert. Die ständige Überbelastung durch den hohen Blutdruck stimuliert den Herzmuskel zu hypertrophieren und an Steifigkeit zuzunehmen. Es gibt drei gängige Einteilungsversuche für die Herzinsuffizienz. Diese sind nach dem Herzzeitvolumen (HZV), der betroffenen Kammer und dem zeitlichen Verlauf bei der Entwicklung dieser Erkrankung charakterisiert. Bei der Unterteilung nach dem HZV gibt es zwei Möglichkeiten. Zum einen die Low- output- failure, wobei ein Vorwärtsversagen mit Verminderung des Herzzeitvolumens gemeint ist. Hier ist die Ejektionfraktion vermindert und die Kontraktilität des Herzens ungenügend. Die Peripherie bleibt durch die Minderdurchblutung kühl. Bei dem High- output- failure ist das Herzzeitvolumen sogar erhöht, jedoch leidet die Peripherie unter mangelhafter Blut- bzw. Sauerstoffversorgung. Dies kommt häufig bei Anämien, Hyperthyreosen und AV- Fisteln vor. Je nachdem, welche Herzkammer betroffen ist, unterscheidet man zwischen Rechts-, Links- und Globalinsuffizient. Die isolierte Rechtsherzinsuffizienz, bei betroffenem rechten Ventrikel, ist verhältnismäßig seltener und entwickelt sich meist als Folge aus einer akuten pulmonalen Druckerhö-

hung (Cor pulmonale, Rechtsherzinfarkt, arrythmogene Kardiomyopathie, sekundär bei Linksherzinsuffizienzdekompensation) oder auf dem Boden einer chronischen pulmonalen Hypertrophie. Aufgrund der hohen Anzahl Hypertoniker in den westlichen Industrienationen nimmt die Linksherzinsuffizienz mit hypertrophiertem linken Ventrikel einen höheren Stellenwert ein. Globalinsuffizienz meint lediglich die Kombinationen aus beiden Kammern. Nach dem zeitlichen Verlauf der Krankheitsentwicklung gibt es die akute Form, die sich im Verlauf von Stunden bzw. Tagen meist nach einem akuten Ereignis, wie eine kritische Hauptstammstenose, Herzinfarkt, hypertone Krise, Myokarditis, Ventrikelseptumdefekt oder Perikardtamponade entwickelt. Die chronische Form entwickelt sich im Verlauf von Monaten bis zu Jahren und kann kompensiert oder dekompensiert vorliegen. Traditionell erwartet man unter dem Begriff Herzinsuffizienz eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels mit resultierender Einschränkung der Auswurffraktion. Man sollte jedoch wissen, dass auch eine Kombination aus systolischer und diastolischer Funktionsstörung oder sogar eine ausschließliche Füllungsbehinderung des linken Ventrikels im Sinne einer isolierten diastolischen Dysfunktion möglich ist (Hoppe 2005).

Die systolische Ventrikelfunktionsstörung ist durch eine Kontraktionsschwäche charakterisiert. 70 % beruhen auf einer koronaren Herzkrankheit und 15% auf Kardiomyopathien. Die Kontraktilität (Inotropie) bezeichnet die Kraft und Geschwindigkeit der Muskelfaserverkürzung, messbar als maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) in der isovolumetrischen Anspannungsphase. Am gesunden Herzen kann die Kontraktionskraft durch drei Mechanismen gesteigert werden. Erstens durch eine Kraft-Spannungs- Beziehung, dem Frank- Starling Mechanismus, zweitens durch die Kraft-Frequenz- Beziehung, den Bowditch- Effekt und durch die sympatho- adrenerge Aktivierung, also Stimulation der Adenylatcyclase (Klinke 2005). Eine Herzinsuffizienz resultiert nun daraus, wenn im Arbeitsdiagramm, die Frank Starling Kurve abflacht, das maximal erreichbare Herzzeitvolumen absinkt und das Herzminutenvolumen unter die Normgrenze von >2,5 l/min/m^2 abnimmt. Der insuffiziente Herzmuskel kann ein bestimmtes Schlagvolumen nur noch bei erhöhtem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) fördern. Zusammenfassend ist bei einer systolischen Herzinsuffizienz die linksventrikuläre Auswurffraktion vermindert, während das enddiastolische Volumen sogar erhöht ist. Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist die Auswurffraktion nicht vermindert, wohl aber die Ventrikelfüllung und das Schlag- und Herzzeitvolumen.

2.3.1 Diastolische Dysfunktion

Als diastolische Dysfunktion wird eine ausschließliche Füllungsbehinderung des linken Ventrikels bei normal großem Ventrikel und einer noch normalen oder nahezu normalen Auswurffraktion bezeichnet. Diese Form kommt bei etwa 30- 50% aller Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen vor. Zwar ist die Letalität von 8% deutlich kleiner als bei Patienten mit systolischer Dysfunktion, die Zahlen von 19% aufweisen, doch gegenüber einem nicht herzinsuffizienten Vergleichskollektiv, mit einer jährlichen Letalität von 3-4%, mehr als doppelt so hoch. Auch fallen 25% aller Kosten, die für die Behandlung von herzinsuffizienten Patienten verwendet werden, auf die Therapie der diastolischen Insuffizienz. Pathophysiologisch ist der linke Ventrikel nicht mehr in der Lage, ein adäquates Blutvolumen aufzunehmen, um bei normalem diastolischen Drücken ein ausreichendes Schlagvolumen aufzubauen. Die Diastole ist in der Regel verlängert, da eine frühdiastolische Relaxationsstörung und / oder eine zunehmende spätdiastolische Dehnbarkeitsstörung (Compliancestörung) vorliegt. Die Diagnose wird neben den klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz durch den Nachweis einer Störung der linkventrikulären Relaxation, Füllung oder Dehnbarkeit gestellt. Als häufigste Ursache ist eine linksventrikuläre Hypertrophie infolge einer arteriellen Hypertonie anzusehen. Ebenfalls ist eine Myokardischämie auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit ein möglicher Auslöser. Aktuelle Therapieempfehlungen beinhalten daher neben einer kausalen Therapie die pharmakologische, welche eine vorsichtige Vorlastreduktion z.B. mittels Salzreduktion, eine konsequente Frequenzkontrolle, z.B. durch aerobes Training, Calciumantagonisten vom Verapamiltyp oder Beta- Blocker und eine anitfibrotisch und antiproliferativ wirkende Medikation (ACE- Hemmer, AT1 – Antagonisten) vorsieht (Erdmann 2009) .

Um die komplexen Zusammenhänge zwischen Blutdruckbelastung und kardialer Dysfunktion besser zu verstehen, bedarf es Tiermodelle, die die Verhältnisse in etwa wiederspiegeln. Als ein solches Modell gilt die spontan hypertensive Ratte.

2.4 Versuchstiere

2.4.1 Wistar Ratten

Die Wistar Ratte ist ein ausgezücheter Albino- Ratten Stamm (EMF- Portal, Wistar Ratte), der etwa Anfang des 20. Jahrhunderts unter der Führung von Milton Greenman, MD, und Henry Donaldson, Ph. D in dem Wistar Institut in Philadelphia, USA erstmalig gezüchtet wurde, um als Modellorganismus in der medizinischen und biologischen Forschung zu dienen. Er wurde unter dem Namen WISTARAT geführt, von denen heute wohl mehr als die Hälfte aller Laborratten abstammen (The Wistar Institut, Philadelphia). Charakteristisch weist er eine geringe Inzidenz von Spontantumoren auf und hat phänotypisch das Merkmal, dass der Schwanz kürzer als der Rumpf ist. Aufgrund Ihres Ursprungs dienen die normotensiven Nachkommen von Wistar- Kyoto Ratten bei den meisten Studien als Kontrolle für die SHR. Je nachdem von welchem kommerziellen Anbieter der Rattenstamm stammt, unterscheiden sie sich jedoch untereinander in Bezug auf Wachstumsrate und Blutdruck bei identischen körperlichen und metabolischen Vorraussetzungen. So kann der arterielle systolische Blutdruck zwischen 120 und 130 mmHg schwanken. (Kurtz et al., 1987) Da auch Wistar- Kyoto Ratten von der Wistar Ratte abstammen und es von beiden Stämmen unzählig viele Kolonien gibt, kann auch die Wistar Ratte als Kontrolltier für die SHR genommen werden.

2.4.2 Spontan hypertensive Ratten

Die spontan hypertensive Ratte ist ein Tiermodell, welches in den 1960er Jahren von Okamoto und Aoki (Kyoto- School of Medicine) zur Untersuchung des essentiellen Bluthochdrucks und Herz- Kreislauferkrankungen entwickelt wurde. Heute ist es das meist verbreitete Modell in Studien, die sich auf die Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen beziehen. (Dalton et al, 2000). 1963 begannen sie mit der Inzucht von Wistar/ Kyoto Ratten die von Natur aus einen leicht erhöhen Blutdruck gegenüber anderen Wistar Ratten aufwiesen. Durch eine konsequente Ausselektion von Nachkommen, die jeweils einen hohen Blutdruck entwickelten, liegt heute die Inzidenz bei nahezu 100 Prozent innerhalb der ersten 3-4 Monate eine spontan arterielle Hypertonie auszubilden. Dabei können Spitzenwerte von mehr als 200mmHg gemessen werden.

Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es dann aufgrund der Hypertonie zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels und eines terminalen Herzversagens. Wie auch bei dem Menschen entwickeln männliche Ratten einen höheren Blutdruck als weibliche. Während bei den Weibchen Werte um 175mmHg üblich sind, entwickeln Männchen durchschnittlich systolische Blutdruckwerte von 196 mmHg (Yen 1974).
Die Vererbung des spontanen Hypertonus findet polygenetisch mit einer Beteiligung von drei Major Genen statt. Nach Studien von Tanase wird das hypertensive Merkmal der SHR von einem einzigen großen Gen und anderen mehreren Genen mit geringfügigem Effekt geregelt. Dabei erhielt das große wichtige Gen das Symbol ht.

Im Handling mit den SHR ist aufgefallen, dass sie deutlich bewegungsfreudiger als die Wistar- Kyoto- Ratten sind und ihre Umgebung interessierter erkunden. (Sagvolden et. Al 1993)

2.5 Molekulare Parameter

In der hier vorgestellten Studie sollte der Einfluss einer gesteigerten körperlichen Aktivität vor Auftritt des Hypertonus auf die Progression von Hypertonie und kardialer Adaptation untersucht werden. Dazu wurden bestimmte molekulare Marker fokussiert, die im Folgenden kurz vorgestellt werden.

2.5.1 Calciumhandlingproteine

Eine gestörte Calcium- Homöostase kann eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der menschlichen Herzinsuffizienz spielen, denn auch im Herzmuskel vermitteln Ca^{2+}-Ionen die Kopplung zwischen Aktionspotential und kontraktiler Antwort, die so genannte elektromechanische Kopplung. Ein entscheidender Unterschied zu anderen Muskeltypen ist, dass das Aktionspotential des Herzmuskels über 100ms lang ist und sich nach einer Aktivierung schneller Na^{+}- Kanäle eine Plateauphase anschließt, die durch die Öffnung sogenannter L- Typ Ca^{2+}-Kanäle charakterisiert ist. Auf diese Weise können Ca^{2+} - Ionen die gesamte Plateauphase hindurch in die Zelle strömen. Der Herzmuskel ist ein Verband von einzelnen Myozyten, ein funktionelles Synzytium, bei dem die Aktionspotentiale (AP) im normalen Herzrhythmus im Sinusknoten entstehen und auf die Muskelzellen weitergeleitet werden. Das eintreffende AP gelangt über Einstülpungen der äußeren Zellmembran (Transversal- oder T- System) ins Innere der Herz-

muskelfasern. Diese werden depolarisiert, was eine Öffnung von spannungsgesteuerten langsamen Ca^{2+}- Kanälen vom L- Typ zur Folge hat. Die einströmenden Calciumionen bewirken an den benachbarten Ryanodin- Rezeptoren des sarkoplasmatischen Retikulums Konformationen, wodurch es zu einer vermehrten Calciumfreisetzung aus den intrazellulären Speichern kommt. Der Kontraktionsvorgang an den kontraktilen Strukturen wird ausgelöst.

Neben dem Ryanodinrezeptor sind noch weitere Proteine an der Regulation des kardialen Calciumhaushaltes beteiligt. Um wieder eine Relaxation der Kardiomyozyten zu erreichen muss das Ca^{2+} aus dem Zytosol entfernt werden. Dafür hat die Zelle zwei Möglichkeiten. Es kann es durch die sarkoplasmatische Ca^{2+}- ATPase (SERCA) unter Energieverbrauch entgegen dem Gradienten in das SR zurückgepumpt werden und der Zelle in einem neuen Kontraktionszyklus wieder zur Verfügung stehen. Die Phosphorylierung von Phospholamban (PLB) durch cAMP- abhängige Proteinkinasen enthemmt die Aktivität von SERCA und steigert dadurch die Ca^{2+}- Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum. Oder es wird durch den Na^{+}/ Ca^{2+} - Austauscher (NCX) aus dem Zytosol nach extrazellulär transportiert (Klinke 2005, Bers 2002).

Bei der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Verminderung und Prolongation des Calciumstroms aus der Zelle. Es bleibt also vermehrt Calcium zurück. Grund ist eine verringerte Expression der sakroplasmatischen Calcium- ATPase (SERCA 2a). Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des Natrium/Calcium- Austauschers (NCX) im Sarkolemm. Zusammenfassend kommt es bei einer diastolischen Funktionsstörung im Rahmen der Herzinsuffizienz zu einem Missverhältnis von der SERCA zum NCX, genauer zu einer Verschiebung zugunsten des NCX (Weil 2006).

2.5.2 Apoptose

Die Apoptose spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von vielen vaskulären Krankheiten und ist durch einen Untergang von differenzierten Kardiomyozyten charakterisiert. Diese wurden in Gewebeproben von Patienten mit Myokardinfarkt, diabetischer Kardiomyopathie und auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Endstadium identifiziert. Einigen Studien haben gezeigt, dass sich die Inhibierung der Apoptose kardiopositiv auswirkt und der Entwicklung von Herzinsuffizienzen vorbeugen kann (Bennett 2002). Apoptose ist ein komplex regulierter Prozess, der durch spezielle

Todesrezeptoren in der Zellmembran, den Mitochondrien und dem Endoplasmatischen Retikulum der Kardiomyozyten vermittelt wird. Verschiedene Stressoren, darunter Zytokine, ansteigender oxitativer Stress, und DNA- Schäden, aktivieren diese Rezeptoren und führen zur Aktivierung der zwei Signalwege (Lee et al, 2009).

Zum einen kann die Apoptose von außen aktiviert werden. Davon spricht man, wenn die Induzierung durch Zytokine, besonders das TNF- α, Retinsäuren oder Glukokortikoiden erfolgt. Aber auch der Entzug von Wachstumsfaktoren, die Bestrahlung mit UV- oder γ- Strahlen, kann zu einer Aktivierung der externen Signalkaskade führen. Der interne Signalweg charakterisiert sich hauptsächlich durch das Protein P53, welches auch als Wächter des Genoms bekannt ist. Protein P53 ist ein zentrales Molekül, welches in gesunden Zellen nur in sehr geringer Konzentration vorliegt. Erst nach einer Schädigung steigt seine Konzentration sehr stark an. Der genaue Mechanismus der Einleitung ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (Horn et al, 2005). Es wird jedoch vermutet, dass P53 die Expression pro- apoptotisch wirkender Mitglieder der Bcl- 2 Familie (z.B. Bax, Bak, Bad und Bid) stimuliert, die dann zur Freisetzung der pro- apoptotischen Faktoren- wie Cytochrom C- aus dem mitrochodrialen Intermembranraum führt. Beide Signalwege führen zu einer Aktivierung einer Caspasen- Kaskade. Das sind Enzyme, welche hintereinander aktiviert werden und unwiderruflich zum Untergang der Zelle führen (Lee et al, 2009).

2.5.3 Extrazelluläre Matrixproteine

Unter der extrazellulären Matrix versteht man den Anteil tierischen Gewebes, der zwischen den Zellen im sogenannten Interzellularraum liegt. Sie spielt eine essentielle Rolle in der Entwicklung, dem Remodeling und bei Signalprozessen in dem kardiovaskulären System. Darüber hinaus ist sie genauso für die Entschlüsselung des Mechanismus von Blutgefäßen, Klappen, Perikard und Myokard von großer Bedeutung (Fomovsky 2009). Sie besteht aus diversen Komponenten, die man jeweils in zwei Gruppen unterscheiden kann. Diese sind die Grundsubstanz und die Fasern. Früher hat man ihre Funktion auf Kittsubstanz und gewebeinternen Wasserspeicher begrenzt (Henning 2009). Durch neue zahlreiche Forschungen entstand ein ganz neues Bild der Vielseitigkeit dieser Substanz. So ist sie unverzichtbar für einen Komplex von genetischen Programmen, welche für die Migrations-, Wachstums- und Differenzierungsvorgänge verantwortlich sind. Die extrazelluläre Matrix kann als eine Ansammlung von

Strukturproteinen, wie Collagenen, nichtCollagenen Glykoproteinen, Proteoglycanen, Glucosaminoglycanen und Elastin sowie von Adhäsionsproteinen wie Laminin und Fibronectin, bezeichnet werden (Schuppan et. al 1994). Die Zusammensetzung von Grundsubstanz und Fasern der extrazellulären Matrix ist spezifisch für jedes Organ und enthält dadurch seine extrazelluläre Integrität. Eine bestehende Hypertonie induziert vorwiegend die Produktion von selbstlimitierenden Superoxiden in der Gefäßwand. Diese reaktive oxygene Produktion könnte zu perivaskulären Entzündungsvorgängen und nachfolgenden myokardialen Fibrosierungen führen (Hisashi Kai et al. 2006, Brilla et. al. 1992). Fibroblasten synthetisieren nach Stimulation mit TGF-β in vivo vermehrt Collagen I und III sowie Fibronektin. Damit kommt TGF-β für die Regulation und die Bildung der extrazellulären Matrix eine Hauptrolle zu (Varga et al. 1987, Rosenranz et al. 2002).

Collagen ist eines der reichlichst vorkommenden und weit verbreitesten Proteine in mehrzelligen Lebewesen. Es besteht aus helikalen Strukturen, der sogenannten Collagentrippelhelix, welche durch 4- Hydroxyprolinresten mit Hilfe von Wasserbrückenbindungen stabilisiert werden (Weis. M. A 2010). Insgesamt werden 28 verschiedene Collagentypen unterschieden (Typ I bis XXVIII). Je nach Collagentyp können diese Helices aus 600- 3000 Aminosäuren besehen. Dabei verteilt sich der Hauptanteil auf Glycin, gefolgt von Prolin, Hydroxyprolin und Alanin (Henning, K. 2009). Collagen spielt auch im Herz eine bedeutende Rolle. Die Collagensysnthese im Herzen ist von den Wachstumsfaktoren TGF-β, IGF (Insulin- like Growth Factor) und FGF- 2 (Fibroblast Growth Factor) abhängig und unterliegt ständig dem Einfluss von Angiotensin II und Aldosteron, welche die Bildung dieser Struktursubstanz maßgeblich mit beeinflussen können. Kommt es durch Druckveränderungen zu einem Anstieg dieser Hormone, so wird die Bildung von Collagen im Herzen hochreguliert. Dies hat letztendlich eine Fibroseentstehung im Myokard zur Folge, die sich negativ auf die Kontraktilität des Herzmuskels auswirkt.

Das Zytokin Transforming growth factor- beta (TGF-β) ist ein Zytokin im neuroendokrino- immunologischen Netzwerk und kann zu der Gruppe der Transforming growth factors (TGF) zugeordnet werden, die bei einer großen Zahl von kardiologischen Krankheiten eine Bedeutung haben. Als solches wären durch hohen Druck ausgelöste Hypertrophie, ventrikuläres Remodeling nach einem Myokardinfarkt, ideopathische hypertrophische Kardiomyopathie und dilative Kardiomyopathie zu nennen. Insbesondere wird es in dem hypertrophierenden Myokard während des Überganges von der stabilen Hypertrophie zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz ausgeschüttet (Huntgeburth M, 2011). Studien haben gezeigt, das TGF- beta1 von dem Her-

zen während eines Myokardinfarktes vermehrt ausgeschüttet wird, da es dabei zu einer Verengung der Koronararterien kommt (Thompson et. al 1988). Als Folge kommt es zu einem weitreichendem myokardialem Umbau in den Infarktgebieten, welche zu einer ventrikulären diastolischen Dysfunktion beitragen (Sun Y et al. 2000). Neuste Forschungen gehen so weit, dass dem TGF beta 1 eine herunter regulierende Funktion des Angiotensin II in den Kardiomyozyten, sowie eine kritische Rolle in dem β-adrenergen System des TGF- beta1- induzierten kardiologischen Phänotyp zugeschrieben wird. TGF- beta 1 beeinflusst direkt den mitochondrialen Stoffwechsel durch die Regulation der UCP3 Expression, einem mitochondrialem Transportprotein (Huntgegeburth M, 2011).

Elastin ist eines der wichtigsten Strukturproteine der extrazellulären Matrix von Wirbeltieren. Als Kernprotein der elastischen Fasern trägt es dazu bei, Organen wie Haut, Lunge, Gefäße, elastischen Bändern und Knorpel, die nötige Elastizität und Spannkraft zu geben und damit die dauerhafte Funktionalität zu gewährleisten. In Kombination mit dem stabilen Collagen macht es ein Gewebe reißfest aber doch reversibel formbar. Elastin besteht überwiegend aus den vier hydrophoben Aminosäuren Glycin, Valin, Alanin und Prolin. Es wird zuerst in Form eines Vorläuferproteins, dem Tropoelastin, sezerniert, welches durch zahlreiche Spleißvorgänge seine endgültige Form erhält (Neubert, R. Institut für Pharmazie, Uni Halle Wittenberg).

Fibronectin ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix, welches aus zwei stabförmigen Polypeptidketten, die am nahen C-terminalen Ende durch Disulfidbrücken zusammengehalten werden, besteht. Bisher wurden 20 verschieden Isoformen gefunden. Es ist essentiell für die Morphologie von Blutgefäßen und kardiovaskulären Entwicklungsvorgängen, da es zwischen den endothelialen und perivaskulären Zellen integriert ist. Studien zeigten, dass ein Fehler des Fibronectins zu embryonalen letalen Defekten führt und beweisen damit die Wichtigkeit dieses Proteins für das Herz- Kreislaufsystem (Astrof, S. 2009).

MMP-12 ist bekannt als eine Makrophagenelastase, die zu der Gruppe der Matrix-Metalloproteinasen gehört. Es wird als ein 55kD großes Vorgängermolekül produziert, welches anschließend von Serinproteinasen in die endgültige Form umgewandelt wird. Die MMP- 12 Aktivität ist reguliert durch das Gleichgewicht von inhibitierenden Interaktionen von Gewebefaktoren der Metalloproteinasen (TIMPS) und aktivierenden Interaktionen anderer MMPs. MMP- 12 ist in der Lage andere extrazelluläre Matrixproteine, besonders Elastin, herunter zu regulieren und spielt eine entscheidende Rolle bei der

Entwicklung von normalen und krankhaften Matrix verändernden Prozessen, wie die Einleitung von Entzündungsreaktionen (LaPan, P. 2010).

2.5.4 Energiestoffwechsel

Kein anderes Organ unseres Körpers verbraucht pro Gramm so viel Sauerstoff wie unser Herz, um den hohen Energieverbrauch zu decken. Die vorhandene oxygene Versorgung reicht nur für 20-40 Schläge aus, bevor die Energiereserven in der Zelle erliegen. Aus diesem Grund ist ein bioenergetisches Programm notwendig, um die benötigten Energien zu produzieren. ATP ist das energieversorgende Modell in den Zellen, welches in den Mitochondrien durch oxidative Phosphorylierung gewonnen wird (Rowe, G. C 2010). Dabei steht dem Herzen Glucose und Fettsäuren als Ausgangsmaterial zur Verfügung. Aus einem Molekül Glucose entstehen 38 ATP´s. Beide werden über einige Zwischenschritte in die Reduktionsäquivalente NADH+ $H^{+\cdot}$ umgewandelt und in die mitochondriale Atmungskette eingeschleust. Dort entsteht das ATP und Wasser. Die PPAR- gamma Koaktivatoren (PGC)-1- transskriptionalen Koaktivatoren haben sich erst kürzlich als sehr einflussreich bei der Regulation der mitochondrialen Stoffwechselvorgänge im Herzen erwiesen. Sie regulieren weitgehend die Genexpression der nuklearen und mitochondrialen Genome. Die Expression von PGC-1-α wird bei einer Vielzahl von Herzinsuffizienzerkrankungen unterdrückt und scheint einen entscheidenden Beitrag bei der Entwicklung von Herzinsuffizienzen zu leisten (Rowe, G., C. 2010).

Der nuclear respiratory factor 1 (NRF-1) ist ein DNA- bindender Transkriptionsfaktor, welcher in mitochondrialen Funktionen oder anderen fundamentalen zellulären Funktionen (Proteintranslation, DNA- Synthese und Reparatur) eingebunden ist. In Studien konnte gezeigt werden, dass PGC-1 mit NRF- 1 interagiert, indem es mit der DNA-Bindungsdomäne von NRF- 1 in Verbindung tritt. Darüber hinaus tritt er auch mit anderen nucleären Faktoren in Kontakt, inklusive der RNA- Polymerase II, dem transcriptional mediator complex, der Histonacetyltransferase SRC-1 und p300, einem RNA Spleißingfaktor. NRF-1 aktiviert Transkriptionsprozesse auf zweierlei Wegen. Zum einen beschleunigt er die Anlagerung der RNA Polymerase II an die Promotorregion durch PGC-1 eingeleitete Brückenbindungen. Zweitens ist die NRF-1 Transkriptionsaktivierung in die Veränderung der lokalen Chromatinstruktur durch die Mitarbeit der Histonacetyltransferase eingebunden (Hossain, M. 2009).

2.5.5 NO- Synthasen

Stickstoff ist ein kleines Gasmolekül welches in den Zellen von Lebewesen vorkommt und dort an diversen Reaktionen teilnimmt. Von ihm ist die NO- Synthase abgeleitet, ein Enzym, welches in drei Isoformen vorliegen kann.

Bekannt sind die neuronale NOS, die endotheliale NOS und die induzierbare NOS. Erstere kommt vornehmlich im Gehirngewebe und Nervengewebe vor. Die Zweite wurde in endothelialem Gewebe der Aorta, in Kardiomyocyten, Hepatozyten Thrombozyten und endothelialen Zellen der Lunge gefunden. Durch einen Anstieg der zelluläre Ca^{2+}- Konzentration, wird sie katalytisch aktiv. Die induzierbare NOS produziert kontinuierlich hohe Dosen von NO bis das Enzym wieder herunter reguliert wird. Diese Ausschüttung von NO spielt eine bedeutende Rolle in antimikrobiologischen, antiviralen und antiparasitischen Prozessen, aber auch bei der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen, wie Morbus Chron, oder chronisch entzündlichen Erkrankungen. Hier sei Asthma bronchiale als Beispiel angeführt (Kopincová, J. 2011).

2.6 Fragestellung dieser Arbeit

Das aktuelle Projekt verfolgt primär das Ziel, die Auswirkungen eines 6-monatigen Laufradtrainings auf das Herz-Kreislaufsystem zu untersuchen, bevor und während sich in jungen, 1½ Monate alten spontan hypertensiven Ratten (SHR) ein Bluthochdruck etabliert.

Der Beginn des körperlichen Trainings zu einem Zeitpunkt, an dem im Herz-Kreislaufsystem noch keine (hypertoniebedingten) strukturellen und metabolischen Dysfunktionen zu verzeichnen sind, sollte auf Grundlage intakter Adaptionsmechanismen der Entwicklung eines Bluthochdrucks entgegenwirken und somit langfristig das funktionelle und strukturelle Remodeling der Herzen positiv beeinflussen.

Darauf basierend besteht die erste Zielsetzung dieser Studie darin, die Effekte eines Lauftrainings auf die zeitliche Entwicklung sowie die Höhe des Blutdrucks in jungen SHR über einen Zeitraum von sechs Monaten zu untersuchen.

Das zweite Forschungsziel beinhaltet die Charakterisierung des kardialen Remodelings hinsichtlich struktureller und metabolischer Anpassungsreaktionen.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Tierkollektiv

Die Haltung, Umgang und Tiertötung entsprachen den gesetzlichen Anforderungen.

In der Studie wurden sechs Wochen alte weibliche spontan hypertensive Ratten und Wistar Hannover Ratten verwendet, welche aus dem Tierstall des Physiologischen Institutes der Justus- Liebig Universität entstammen. Das Tierkollektiv bestand aus zwölf spontan hypertensiven Ratten und zwölf normotensiven Wistar Ratten, die in Kontrollgruppe und Laufgruppe gleichmäßig aufgeteilt wurden. Jedes Versuchstier hatte ungehinderten Zugang zu einem Laufrad, welches mit einem Fahrradcomputer verbunden wurde. Dieser hatte den Zweck die Laufkilometer, wie auch die Laufzeit über die Dauer von sechs Monaten zu registrieren.

Als Nahrung erhielten sie Harlan Teklad Global 18% Protein Rodent Diet und frisches Leitungswasser ad libitum. Ihrem Bedürfnis entsprechend, wurden die Tiere bei einem natürlichen Tag- Nacht Rhythmus bei einer Temperatur von 23± 2°C gehalten.

3.1.2 Geräte

3.1.2.1 Laborgeräte

Bauchdeckenschere (gebogen, 160 mm)	Aesculap, Heidelberg
Demineralisierungsanlage	Millipore, Eschborn
Digitale Analysewage	Mettler Toledo, Gießen
Glasware	Schott, Mainz
iCycler	BioRad, München

Heizrührer	IKA, Staufen
Laborwaage	Kern & Sohn GmbH, Balingen
Langendorff- Apparatur	Eigenbau Feinmechanische Werkstatt des Physiologischen Insitutes Giessen
MS2 Minishaker	IKA- Werke, Staufen
Nano Drop ND- 1000	PEQLAB, Erlangen
pH- Meter	WTW, Weilheim
Photometer	Pharmacia Biotech, Freiburg
Präparationsbesteck	Aeskulap, Heidelberg
Precellys 24	PEQLAB, Erlangen
Pipetten	Eppendorf- Netheler- Hinz, Hamburg
SD 9 Stimulator	Grass, Rodgau
Thermocycler	Techne, Wertheim- Bestenheid
Ultra- Turrax	IKA- Werke, Staufen
UV- Stratalinker	Stratagene, Heidelberg
Wasserdemineralisationsanlage	Millipore, Eschborn
Zentrifugen	Heraeus, Hanau

3.1.2.2 Verbrauchsmaterial

iCycler iQ PCR Plates, 96 well	BioRad, München
Leukofix	BSN medical GmbH, Hamburg
Microseal ´B´ Film	BioRad München

Pipettenspitzen	Eppendorf- Netheler- Hinz, Hamburg
Polystyrol- Reagenzröhren	Sarstedt, Nümbrecht
Reaktionsgefäße	Eppendorf- Netheler- Hinz, Hamburg
S- Monovette	Sarstedt, Nümbrecht

3.1.2.3 Tierstall

Kunststoffkäfige aus Polycarbonat	Tecniplast GmbH, Hohenpeißenberg
Gitterdeckel aus Edelstahl	Tecniplast GmbH, Hohenpeißenberg
Polycarbonat- Tränkeflaschen (720 ml)	Tecniplast GmbH, Hohenpeißenberg
Tränkekappen aus Edelstahl	Tecniplast GmbH, Hohenpeißenberg
Teklad Global 18% Prot. Rodent Diet	Harlan Europe
Einstreu WH- Grade 6	Altromin, Lage- Lippe
Laufkäfige bestehend aus:	
AGILO- Box 55 l	Rotho Kunststoff AG, Albbruck
Laufrad mit Ständer, Ø 280 mm	Trixie, Tarp
Bike Computer Topline BC 506	Sigma Elektro GmbH, Neustadt

Die Laufradkäfige erhielten eine Vorrichtung zum Anbringen der Computer zur Registrierung der Laufleistung, die mit Hilfe der feinmechanischen Werkstatt

des Physiologischen Institutes Giessen angefertigt wurden.

3.1.2.4 Blutdruckmessgerät

TSH Blutdruck- Monitor, nicht invasiv, Vollautomatisches Messsystem zur Bestimmung des Blutdruckes und der Herzfrequenz bei Labortieren.

TSH Systems GmbH, Bad Homburg

Bestehend aus:

Blood Pressure 209000-9002-4-S-Mod-M/R	TSE- Systems, Bad Homburg
Wärmebox mit Temperatursteuerung	TSE- Systems, Bad Homburg
Restrainer (Ø: 60 mm L: 200mm)	TSE- Systems, Bad Homburg
Druckmanschette	TSE- Systems, Bad Homburg
Pulssensor	TSE- Systems, Bad Homburg

3.1.2.5 PCR

Thermo Cycler	Techne, Wertheim-Bestenheid
iCycler	BioRad, München
Nano Drop® ND-1000	PEQLAB, Erlangen
Elektrophoresekammer	GE Healthcare, Freiburg

3.1.3 Chemikalien

Absolute QPCR SYBER Green Mix	ABgene, Hamburg
Calciumchlorid	Merck, Darmstadt
Chloroform	Roth, Karlsruhe
dNTPs	Invitrogen, Karlsruhe
Ethanol	Roth, Karlsruhe
Glucose	Merck, Darmstadt
Isopropanol	Roth, Karlsruhe
Kaliumchlorid	Roth, Karlsruhe
Lithiumheparin	Roth, Karlsruhe
$MgCl_2$	Roth, Karlsruhe
M-MLV Reverse Transkriptase	Invitrogen, Karlsruhe
$NaHCO_3$	Merck, Darmstadt
NaH_2PO_4	Merck, Darmstadt
Natrium-Chlorid	Roth, Karlsruhe
Oligo-dt	Roche, Mannheim
PeqGoldTriFast	PEQLAB Biotechnologie GmbH, Erlangen
RNA-sin	Promega, Madison
5x RT- Puffer	Invitrogen, Karlsruhe

3.1.4 Primer

Alle aufgelisteten und verarbeiteten Primer wurden von der Firma Invitogen GmbH Karlsruhe bezogen. Aufgeführt wurde hier jeweils das untersuchte Gen, die Annealing-Temperatur (°C), die Länge des PCR- Produktes (bp), die Primersequenz (oben forward, unten reverse) und die NCBI Reference Sequence.

Gen	Annealing	Länge	Sequenz
ANP NM_012612	58,0	456	5`-ATG GGC TCC TCC TCC ATC AC-3` 5`- TCT TCG GTA CCG GAA GCT G-3`
BAX NM_017059	58,0	141	5´-ACT AAA GTG CCC GAG CTG ATC CAC-3´ 5´-TGT CTG CCA TGT GGG G-3´
Bcl-2 NM_016993	56,0	386	5`-ATC TTC TCC TTC CAG CCT GA-3` 5´-TCA GTC ATC CAC AGA GCG AT`-3`
Biglycan NM_017087	59,0	144	5`-TGA TTG AGA ATG GGA GCC TGA G-3` 5`-CCT TGG TGA TGT TGT TGG AGT G-3`
BNP NM_031545	58,0	100	5`- ATG ATT CTG CTC CTG CTT TTC C-3 ` 5`- TCT GCA TCG TGG ATT GTT CTG-3`
Collagen1 NM_053304	62,0	154	5`- GCG AAC AAG GTG ACA GAG-3` 5`- CCA GGA GAA CCA GCA GAG-3`
Collagen 3 NM_032085	49,0	184	5`-TGG AGT CGG AGG AAT G-3` 5`- GCC AGA TGG ACC AAT AG- 3`
Decorin NM_024129	59,0	133	5`-GGC AGT CTG GCT AAT GTT C-3` 5`-CTT CGG AGA TGT TGT TGT TAT G-3`
Elastin NM_012722	56,0	140	5`-TGC TAC TGC TTG GTG GAG AAT G-3` 5`-CGT GGC TGC TGC TGT CTG-3`
eNOS NM_0211838	56,0	144	5`- AGC CCG GGA CTT CAT CAA TCA G- 3` 5`-GCC CCA AAC ACC AGC TCA CTC TC- 3`

Fibronectin NM_019143	60.0	131	5`-TGG AGC AAG AAG GAC AAC-3` 5`-CGG ACA TCT GTG AAG GAG-3´
HPRR NM_ 012583	63,0	132	5`- CCA GCG TCG TGA TTA GTG AT- 3` 5`- CAA GTC TTT CAG TCC TGT CC-3`
iNOS NM_012611	60,0	126	5`-AAG AGA CGC ACA GGC AGA G-3` 5`-CAG CAG GCA CAC GCA ATG-3`
MMP 12 NM_053963	62,5	150	5`-TGC AGC TGT CTT TGA TCC AC-3` 5`-GCA TCA ATT TTT GGC CTG AT-3`
NCX NM_019268	53,0	187	5`-CCG TAA TCA GCA TTT CAG AG-3` 5`-GCC AGG TTC GTC TTC TTA AT-3`
NRF 1 NM_001100708	66,0	168	5`-GGC ATC ACT GGC AGA GGC CG-3` 5`-GCT GCT GCG GTT TCC CCA GA-3`
PGC-1α NM_031347	64,0	180	5`-AGT GCT CAG CCG AGG ACA CGA-3` 5`-TGC CCC TGC CAG TCA CAG GA-3`
SERCA NM_ 001110139	57,0	268	5`- CGA GTT GAA CCT TCC CAC AA-3` 5`-AGG AGA TGA GGT AGC GGA TGA A-3`
TGFß$_1$ NM_021578	61,0	117	5`-ATT CCT GGC GTT ACC TTG G-3` 5`-CCT GTA TTC CGT CTC CTT GG-

3.1.5 EDV und Statistik

Image Quant	Molecular Dynamics, Krefeld
Microsoft Excel 2007®	Microsoft Corp., USA
Microsoft Word 2007®	Microsoft Corp., USA
iCycler™ iQ Optical System Software	BioRad, München
Nano Drop	PEQLAB, Erlangen
ELISA Reader	Tecan GmbH, Crailsheim
SPSS	SPSS Statistics 17.0

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf der Auswertung von Organentnahmen aus 12 SHR Ratten und 12 Wistar Ratten.

Alle Tiere wurden in einem Alter von sechs Wochen in den Versuch aufgenommen und über einen Zeitraum von sechs Monaten verfolgt. Während dieser Zeit ist bei allen Tieren regelmäßig der Blutdruck und das Körpergewicht protokolliert wurden. Anfangs erfolgte die Messung wöchentlich, ab der sechsten Woche wurde der Abstand auf zwei Wochen und ab der 14. Woche auf vier Wochen erweitert. Des Weiteren erfolgte eine wöchentliche Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Tierkollektives anhand eines Distress Scores (siehe Angang). Dieser beinhaltete das allgemeine äußere Erscheinungsbild, den Zustand des Felles, klinische Anzeichen (eventueller Gewichtsverlust), das natürliche Verhalten und das Verhalten während des Handlings. Die Werte der Fahrradcomputer der Laufradgruppe wurden parallel dazu abgelesen.

3.2.2 Blutdruckmessung

Zur Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie der Herzfrequenz wurde eine nicht invasive d.h. unblutige Messmethode mit dem TSE Blutdruckmessystem verwendet. Dieses Verfahren funktioniert analog zu der 1896 von dem italienischen Forscher Scipione Riva Rocci entwickelten indirekten Messmethode beim Menschen, wobei hier eine Druckmanschette und ein optischer Pulsnehmer zum Einsatz kommen (Tail- Cuff- Methode). Diese wurden an der Schwanzwurzel des wachen, nicht narkotisierten Tieres in reizfreier Umgebung angebracht. Vor Beginn der Messreihe wurden die Tiere schon zwei Wochen täglich an die Apparatur gewöhnt. Die Messung erfolgte außerhalb der Aktivitätsphase der Tiere

Zu Beginn der Messung wurden die wachen, nicht- narkotisierten Tiere in eine spezielle Messvorrichtung gesetzt. Diese besteht aus einer Plexiglasröhre mit einem Durchmesser von 60mm und einer Länge von 200mm. Das System enthält eine Frontplatte mit Atemöffnung und eine Rückwand mit Aussparung für den Schwanz. Direkt auf die

Schwanzwurzel wurde die Druckmanschette geschoben, gefolgt von einem ringförmigen infrarot gesteuerten Pulssensor. Dieser Sensor besteht aus einem hochempfindlichen piezoelektrischen Kristall, welcher die Druckschwankungen im arteriellen Gefäß in elektrische Signale umwandelt. Anschließend wurden die Tiere samt Restrainer in einer speziellen Wärmebox mit 34°C Innentemperatur platziert, um für eine ausreichende Durchblutung des Schwanzes zu sorgen. Die Aufwärmzeit nahm einige Minuten in Anspruch, solange bis sich eine auswertbare Druckkurve einstellte. Sobald das Pulssignal von ausreichender Qualität erreicht wurde und sich die Herzrate hinreichend stabilisierte, konnte der Messmodus gestartet werden. Dieser bestand aus einer Abfolge von 10 Phasen. Während jeder Phase wurde die Manschette schrittweise in Druckabstufungen aufgeblasen. Ab einer bestimmten Druckhöhe beginnt nun das Pulssignal, bedingt durch eine zunehmende Abklemmung der Arterie, kleiner zu werden. Ist die Arterie verschlossen, so bleibt die Pulsation aus und kann als systolischer Wert notiert werden. Anschließend wurde der Druck der Manschette wieder abgelassen. Der diastolische Druck berechnet sich aus dem gemessenen systolischen Druck und dem Blutdruckmittelwert. Alle Messungen wurden bei gleichbleibenden Einstellungen vorgenommen. So betrug die Signalschwelle für die Systole 35%, der Korrekturfaktor der Systole 1.0 und der Diastole 0.7. Einzig die Signalverstärkung und der Blutdruckmessbereich (70-250mmHg) unterlag individuellen Veränderungen. Sobald die Blutdruckmessung beendet war, wurden die Tiere von Manschette und Pulssensor befreit und gewogen.

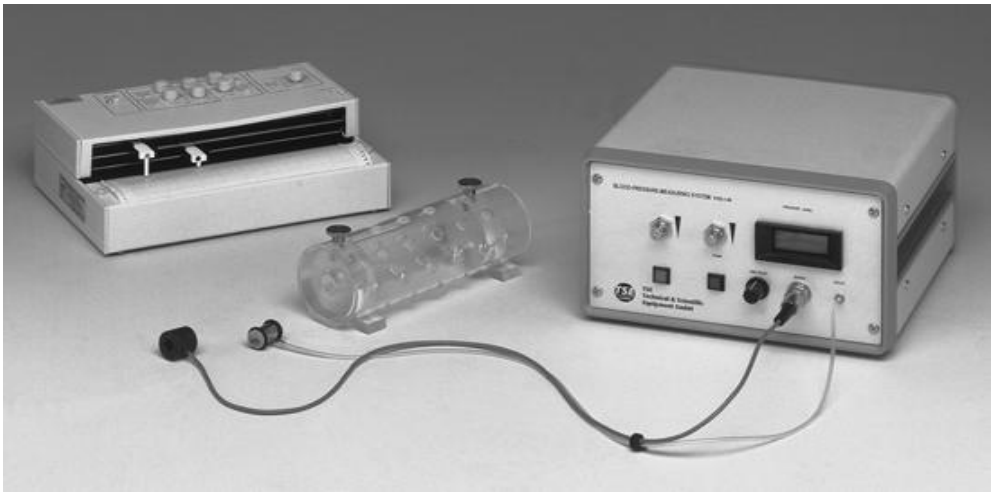


Abbildung 3 Halb-automatisiertes nichtinvasives Blutdruckmessgerät, TSE Systems International Group, TSESystems.com

3.2.3 Organpräparation

Alle hämodynamischen Erhebungen an den Herzen wurden ex vivo an isolierten salin perfundierten Herzen erhoben.

3.2.3.1 Historischer Aspekt

Der Versuchsaufbau zum isoliert perfundierten Herzen wurde erstmals von Oskar Langendorff (1. Februar 1853 in Breslau; † 10. Mai 1908 in Rostock, deutscher Mediziner und Physiologe) im Jahr 1895 entwickelt. Es erlaubt die Untersuchung der kardialen Kontraktionskraft (inotrope Wirkung), Herzfrequenz (chronotrope Wirkung) und vaskuläre Effekte ohne die neuronalen und hormonellen Komplikationen, wie sie bei einem intakten Tier- Modell vorkommen.

In der Langendorff- Präparation, bei dem der Lungen– als auch der Körperkreislauf fehlen, ist die Aorta abgetrennt und das Herz in der Regel mit einer nährstoffreichen, Sauerstoff- Lösung retrograd perfundiert. Durch den Druck der Lösung wird die Aortenklappe geschlossen und das Perfusat über das Ostium und die Herzkranzgefäße geleitet. Dies ermöglicht dem Herzen noch für mehrere Stunden zu schlagen, um somit funktionelle und metabolische Daten von Säugetierherzen zu erheben.

3.2.3.2 Versuchsaufbau

Zu Beginn der Organpräparation wurden die Tiere durch eine kurze Diethylethernarkose in tiefe Bewusstlosigkeit versetzt, welche durch den ausbleibenden Cornealrelfex und dem abfallenden Muskeltonus überprüft wurden. Erst danach wurde das Tier durch einen Genickbruch getötet, das Körpergewicht ermittelt und das Abdomen eröffnet. Es erfolgte die Entfernung des Zwerchfelles und des Herzens mit all seinen anhängenden Organen, welche sofort in eine Petrischale, mit auf 4°C herunter gekühlter isotonischer Kochsalzlösung, gegeben wurden, um eine Verlangsamung aller Stoffwechselvorgänge zu erreichen und so eine Ischämie zu verhindern. Im Anschluss wurde die Lunge entfernt, gewogen und sofort in flüssigen Stickstoff gegeben. Nun erfolgte die Feinpräparation des Herzens und die Darstellung der Aorta ascendens, wobei zuerst alle Reste des Ösophagus, der Trachea und des Thymus entfernt werden

mussten, um letztendlich eine vorsichtige Absetzung der Aorta im Aortenbogen zu ermöglichen.

Sobald das Herz frei lag, konnte es an die Langendorff- Apparatur angehangen und retrograd perfundiert werden. Dabei wurde das Herz im Aortenbogen an einer Perforationskanüle aus Edelstahl (1,8mm) mit einer Klemme befestigt und mit Operationszwirn (Nr. 40) endgültig fixiert. Bei diesem Schritt ist zu beachten, dass die Kanüle nicht zu tief eingeführt wird, um den Schluss der Aortenklappe nicht zu beinträchtigen oder die Coronarostien zu verschließen. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Herz bereits mit erwärmtem, Carbogen®- begastem Standardpuffer (pH= 7,4 bei einer Temperatur von 37°C) versorgt. Die Ausgangsrate betrugt 2,5 ml/min und wurde während der Stabilisation auf einen mittleren Fluss, der einem Perfusionsdruck von 50mmHg entspricht, gesteigert. Zuletzt wurde ein Latexballon (Größe 5) in den linken Ventrikel eingeführt. Über eine Rollenpumpe, die sich zwischen Pufferreservoir und Herz befand, konnte die Flussgeschwindigkeit eingestellt werden, um somit den Aortendruck zu regulieren. Den Abschluss der Perfusion bildete die Entnahme und das Wiegen der beiden Vorhöfe, sowie die Trennung des rechten von dem linken Ventrikel. Alle Präparate wurden wieder in flüssigen Stickstoff aufbewahrt. Nach der Herzentnahme wurde das Blut in der Brusthöhle mittels Lithiumheparin ungerinnbar gemacht und bei 12.000 rpm für zwei Minuten zentrifugiert. Standardmäßig wird Plasma abgenommen und bei -20 °C weggefroren. Zuletzt wurden die Nieren und Teile der Lunge herauspräpariert und gemeinsam mit dem Lungenpaket bei -80°C eingefroren. Diese Organe haben für die folgende Arbeit keine weitere Bedeutung. Lediglich die Tibialänge wurde vermessen um gemeinsam mit dem anfangs bestimmten Körpergewicht der Ratte eine Bezugsgröße darzustellen.

Modifizierte Tyrode- Lösung:

NaCl	140 mM
KCl	2,7 mM
$NaH_2PO_4 \times H_2O$	0,4mM
$MgCl_2$ x6 H_2O	1,0 mM
Glucose	5,0 mM
$CaCl_2 \times 2\ H_2O$	1,8 mM
$NaHCO_3$	24 mM

3.2.4 RNA- Isolierung aus Ganzherzen

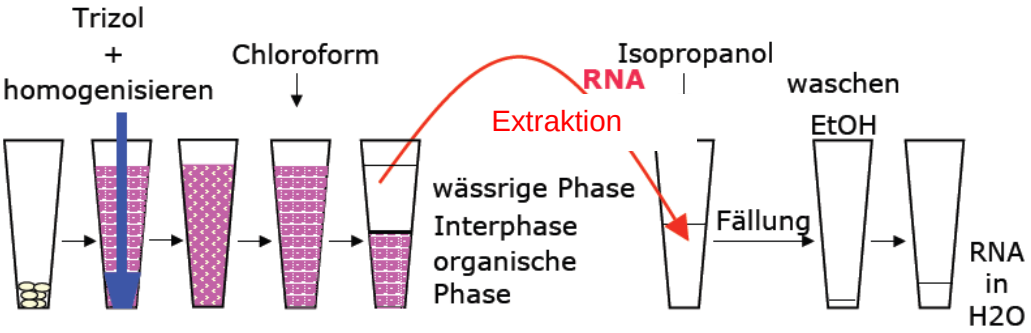


Abbildung 4 nach
http://www.genetik.unikoeln.de/groups/Damen/EvoKurs2006/mRNAcDNA.ppt.pdf

Die Extraktion der RNA aus den eingefroren Herzen erfolgte mittels PeqGold TriFast, ein monophasisches Gemisch aus Phenol Guanidinisothiocyanat, welches Zellen aus ihren Komponenten herauslöst, die RNA aber intakt hält.

Zu Beginn wurden die linken Ventrikel gemeinsam mit 1ml Trizol in Precelly- Röhrchen gegeben und in dem Ultra- Turrax, ein elektonischer Homogenisator, homogenisiert. Das Produkt sollte soweit zerkleinert sein, dass keine größeren Teile mehr makroskopisch sichtbar waren. Anschließend wurde 100μl Chloroform zugegeben, bis die Lösung nach dem Vortexen milchig geworden ist. Nun konnte die Lösung für 20 Minuten bei 12.500 rpm und 4°C zentrifugiert werden. Ziel ist die Auftrennung der Proteine, der DNA- Fragmente und der RNA in verschiedene Phasen. Da sich die gesuchte RNA in der wässrigen Phase befand, wurde diese in frische 1,5 ml Eppendorfreaktionsgefäße überführt und zu gleichen Teilen mit Isopropanol versetzt. Bei diesem Schritt ist ein Wegfrieren über Nacht bei – 20°C möglich. In dieser Arbeit verweilten die Proben 20 Minuten bei –20°C, wobei die RNA ausgefällt wird. Nach erneuter 20 minütigen Zentrifugation bei 12.500 rpm konnte jetzt der Überstand abgeschüttet werden. Übrig blieb ein weißes Pellet am Boden des Reaktionsgefäßes, welches die RNA enthielt. Dieses Pellet wurde im nächsten Schritt mit 1ml 70% igen Ethanol versetzt und durch kurzes Vortexen vom Boden gelöst. Nach erneuter Zentrifugation gleicher Einstellungen wurde das Ethanol verworfen und das zurückbleibende Pellet luftgetrocknet. Je nach Raumtemperatur nahm dies 1 Stunde im Anspruch. Abschließend wurde es in 50

μl Wasser aufgenommen, kurz gevortext und 1h auf Eis im Kühlschrank zur vollständigen Lösung gebracht. Danach konnte es bei -80°C weggefroren werden

3.2.5 cDNA- Herstellung

Für die Durchführung einer Real Time Polymerasekettenraktion musste zuerst die aus den Rattenherzen extrahierte RNA mit Hilfe des Enzyms Reverse Transkriptase in ihre komplimentäre DNA (cDNA) umgeschrieben werden. Dafür ist es notwendig, die genaue RNA- Konzentration mittels des Nano Drop ND- 1000 zu ermitteln. Ein Nano Drop ist ein mikrovolumen Spektrometer, welche in der Lage ist, die genaue Konzentration von DNA in einer Lösung zu ermitteln.

Abbildung 5Nano Drop 2000 Thermo Scientific

Von jeder Ventrikelprobe wurden 2 μl schnell auf den Sensor gegeben und unter Zugabe von Aqua bidest in 50 μl Schritten auf 200- 1000ng/ μl herunterverdünnt. Nun konnte die cDNA Synthese angeschlossen werden um später in der Real Time Polymerasekettenreaktion (RT- PCR) als Matrize zu dienen. Dazu wurde wieder von jedem Ventrikel 4 μg der verdünnten RNA in 20 μl H_2O gelöst und in dem Thermocycler bei 60°C 15 Minuten denaturiert. Bei dem zweiten Durchlauf ist ein vorher angesetzter Reaktionsmix zugegeben und nochmal für eine Stunde bei 37°C inkubiert wurden. Der Reaktionsmix setzte sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

Mix für cDNA Synthese:

5x RT- Puffer	190 μl
Oligo dt	95 μl
dNTP´s (N)	95 μl

DTT	47,5 μl
RNAsin	19 μl
M-MLV- RT	28,5 μl

In dem dritten Schritt wurde letztendlich die reverse Transkriptase bei 95°C für fünf Minuten deaktiviert, welches einen cDNA Strang zum Ergebnis hatte, der zu dem ursprünglichen RNA- Strang hybridisiert ist. Zum Schluss erfolgte eine Verdünnung der hergestellten cDNA 1:10 mit Aqua bidest und ein Wegfrieren bei -20°C.

3.2.6 Real- Time Polymerasekettenreaktion

Die Real- Time- quantitative- PCR wird auch quantitative Echtzeit- PCT genannt, weil es sich um eine Vervielfältigungsmethode handelt, die auf dem Prinzip der herkömmlichen PCR beruht, jedoch zusätzlich noch die Komponente der Quantifizierung einer gewonnen DNA ermöglicht. Dies wird mit Hilfe von Fluoreszenz- Messungen während eines ablaufenden PCR- Zyklus erfasst. Je mehr PCR- Produkte in einer Probe vorhanden sind, umso mehr nimmt auch die Fluoreszenz zu. Am Ende, eines aus mehreren Zyklen bestehenden Laufes, kann anhand der erhaltenden Fluoreszenzsignale die Quantifizierung vorgenommen werden. In dieser Arbeit wurden jeweils 3 μl der verdünnten Proben in 2 PCR- tubes vorpippetiert. (Doppelansatz). Danach wurde der Master-Mix angesetzt. Dieser bestand aus:

Master Mix:

Cyber Green PCR- Mix	650	μl
Primer (Verdünnung 1:10)	39	μl
Aqua bidest	416	μl

Nun wurden jeweils 17 μl des Mixes auf die 3 μl der Proben in den wells pippetiert. Die letzten beiden tubes wurden ohne Probe mit Mix befüllt und als „Mix“ mitlaufen gelassen. Sobald alles vollständig war und die wells eingesetzt wurden, konnten der Thermocycler, bei entsprechender Annealing- Temperatur des jeweiligen Primerpaares gestartet werden.

1.	Schritt (Enzymaktivierung):	95°C	15 Minuten
2.	Schritt (45 Zyklen)		
	Denaturierung	95°C	30 Sekunden
	Annealing	50- 60°C	30 Sekunden
	Elongation	72°C	30 Sekunden
3.	Schritt (Schmelzkurve):	50- 100°C	10 Sekunden

Ein Housekeepinggen ist ein Gen, welches unabhängig von Zelltyp, Zellstadium und anderen äußeren Einflüssen exprimiert wird und oft zur Normierung des Expressionsniveaus der analysierenden Gene verwendet wird. In dieser Arbeit wurde das Enzym Hypoxanthin- Phosphoribosyltransferase (HPRT) verwendet. In seiner normalen Funktion enthält es Anweisungen für die Herstellung des Enzyms Hypoxanthinphosphoribosyltransferase 1, welches Zellen erlaubt Purine zu recyceln.

3.2.7 Picrosirius red staining

Es ist eine der bestverstandenen Methoden zur Darstellung der Collagenhistochemie. Die Gewebeproben wurden fixiert, mit einem Tissue- Tek vorinkubiert und abschließend in 10µm große Stücke geschnitten (Sakura, Alphen, Netherlands). Danach erfolgt eine erneute Fixierung in einer Bouin-Lösung und anschließende Einfärbung durch die 0,1 % Sirius red solution (Sigma- Aldrich Chemie, Steinheim, Germany) für eine Stunde. Im Anschluss daran werden die Proben durch 0,01 $_{N}$ HCL, destilliertem Wasser und Mayers´s hemalaun solution ausgewaschen. Zum Schluss werden die Proben noch einmal für fünf Minuten mit destilliertem Wasser ausgewaschen und durch Ethanol dehydriert. In diesem Zustand können sie unter einem polarisierenden Lichtmikroskop sichtbar gemacht werden. Die Anzahl der eingefärbten Gewebeproben wird über die Leica Confocal Software Lite Version 2.6.1 (LCS Lite) quantifiziert

3.3 Computerprogramme und Statistik

PCR: Bio-Rad iQ5

Blutdruckmessung: TSE Blutdruckmesssystem

Picrosirius red staining: Leica Confocal Software Lite Version 2.6.1 (LCS Lite)

Icycler iQ Optical System Software 3.0 A

Microsoft Office Word 2007

Microsoft Office Exel 2007

SPSS 17.0

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte und Standardabweichung (SD) vom Mittelwert aus n verschiedenen Tieren dargestellt. Eine Analyse der Daten erfolgte durch eine ANOVA (One- Way Analysis of Variance) und nachfolgend einem Dunett- Test oder SNK- Test.
Die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0{,}05$ wurde als signifikant angesehen. Alle Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS überprüft. Die nominelle Normalverteilung wurde anhand des Levene- Test überprüft.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden nun nacheinander zuerst die Daten der Wistar Tiere und im Anschluss die Daten der SHR vorgestellt. Dabei werden in jedem Abschnitt jeweils die Werte der Kontroll- und Lauftiere der Gruppe gegenübergestellt.
Die Beschriftung der einzelnen Gruppen ergibt sich wie folgt:

SHR		Wistar Ratten	
Kontrolltiere	SHR K	Kontrolltiere	Wistar K
Laufrad	SHR L	Laufrad	Wistar L

4.1 Ergebnisse Wistar

4.1.1 Laufleistung

Bei den Laufprofilen der Wistar war eine sichtbare Progredienz zu vernehmen. Zu Beginn nahm die Wochenkilometerzahl (Abb.6) stetig zu, was man auf einen positiven Gewöhnungseffekt zurückführen kann. Danach pegelten sich die Werte um 30 km die Woche ein. Dabei gab es innerhalb der Gruppe deutliche Unterschiede, wie man in der Standardabweichung erkennt. Abbildung 7 zeigt die Laufgeschwindigkeit der Wistar. Nach der vierten Woche bleib die Laufgeschwindigkeit konstant bei 3, 2 km/h.
Für die Bestimmung der Laufmorphologischen Veränderungen (Abb. 8) wurde das Gewicht der Skelettmuskulatur detektiert. Dabei wurde der Musculus gastrocnemius (roter und weißer Anteil) als Repräsentant für die Muskelgruppen der Extremitäten verwendet. Dabei konnte gezeigt werden, dass es bei der Läufergruppe am Ende des Versuchszeitraumes zu einem signifikanten Anstieg der Muskelmasse gekommen ist.

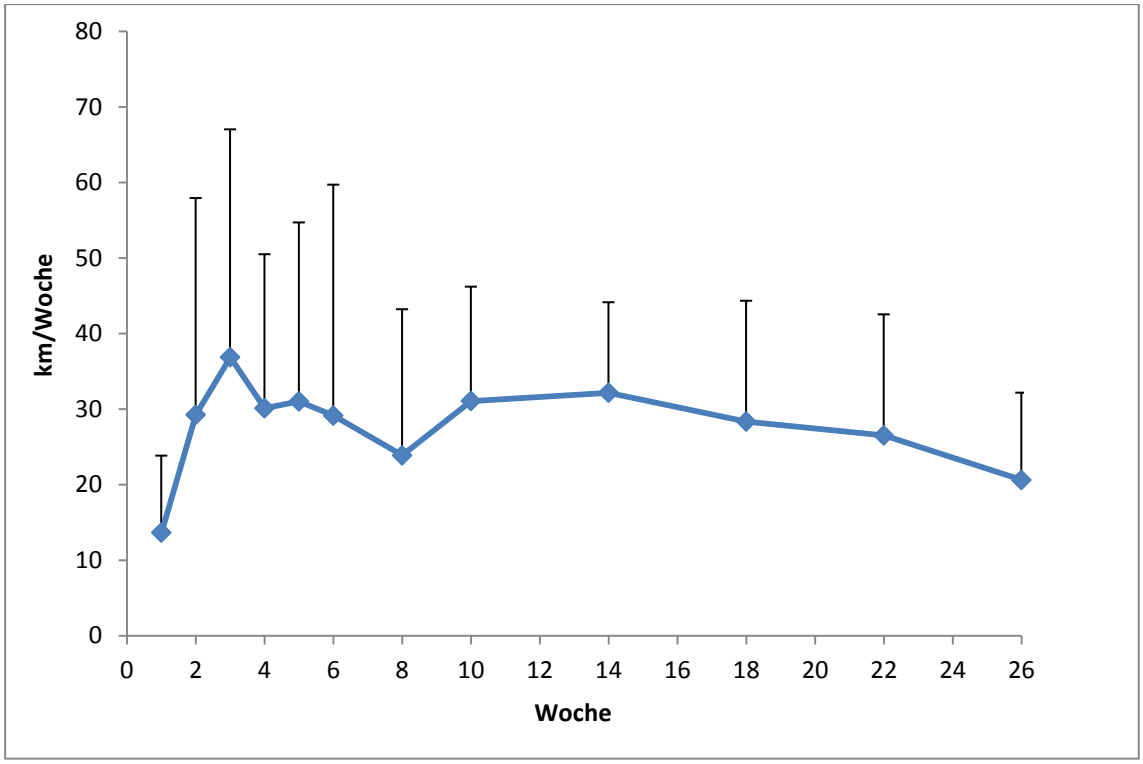


Abbildung 6 Wochenkilometer Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K

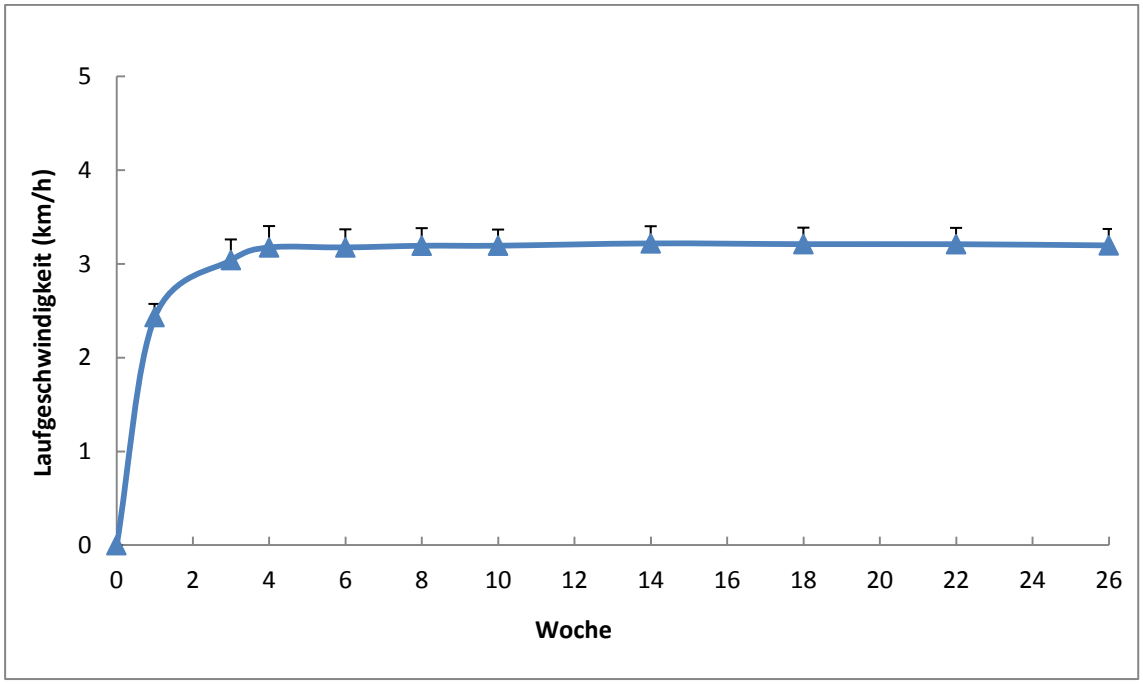


Abbildung 7 Laufgeschwindigkeit km/h, Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K

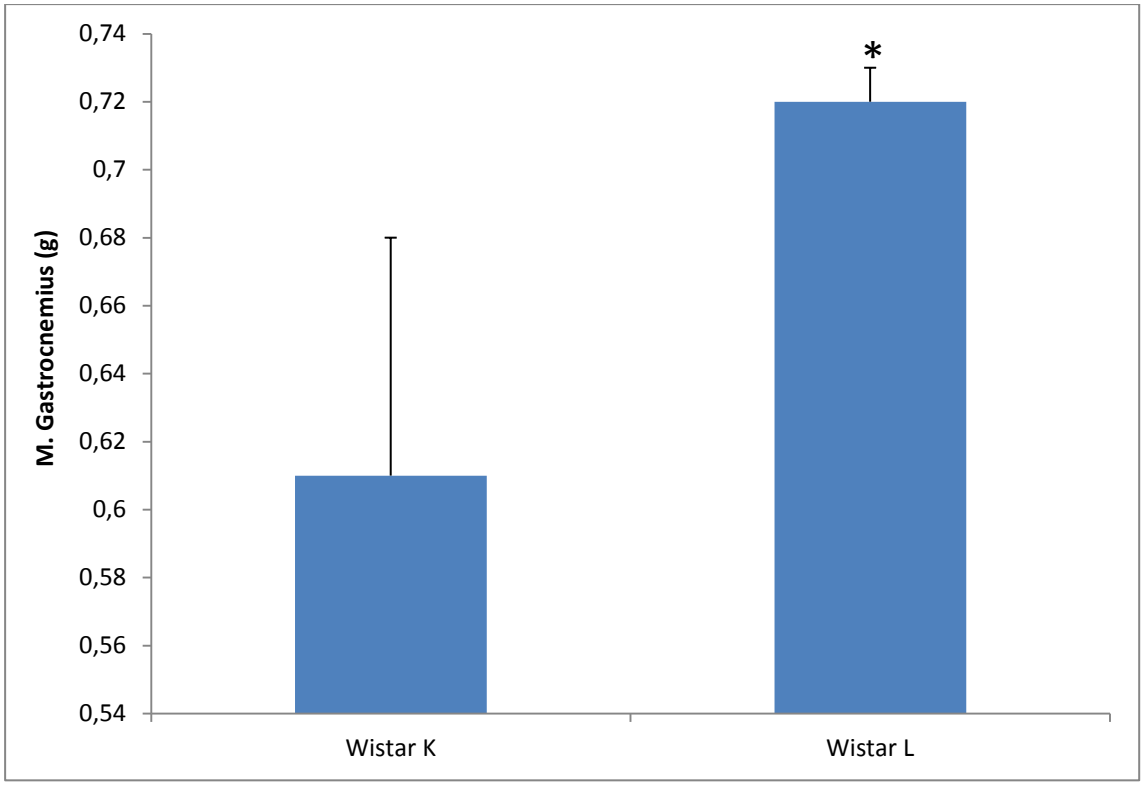


Abbildung 8 Laufmorphologische Veränderungen Wistar, M. gastrocnemius, die Daten sind der Mittelwert Standardabweichung von n=6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K

4.1.2 Hämodynamische Parameter

In Abb. 9 ist der Mittelwert des systolischen Blutdruckes im Verlauf dargestellt. Die Tiere begannen den Versuch mit einem mittleren systolischen Blutdruck von 130 mmHg. Während des gesamten 6- monatigen Untersuchungszeitraumes ist es dabei zu keinen deutlichen Blutdruckveränderungen gekommen. In der unten dargestellten Abbildung wurden jeweils die Wistar K und L Tiere in einem Diagramm gegenübergestellt. Die diastolischen Blutdruckwerte (Abb. 9) zeigten im Grunde den gleichen Verlauf. Hier lagen die Durchschnittswerte bei 85 mmHg und wiesen keine Progredienz auf. Allein die Herzfrequenz (Abb. 10) nahm in dem Trainingszeitraum um ca. 100 Schläge pro Minute ($p < 0,05$) ab. Dieses spiegelt einen positiven Trainingseffekt wieder.

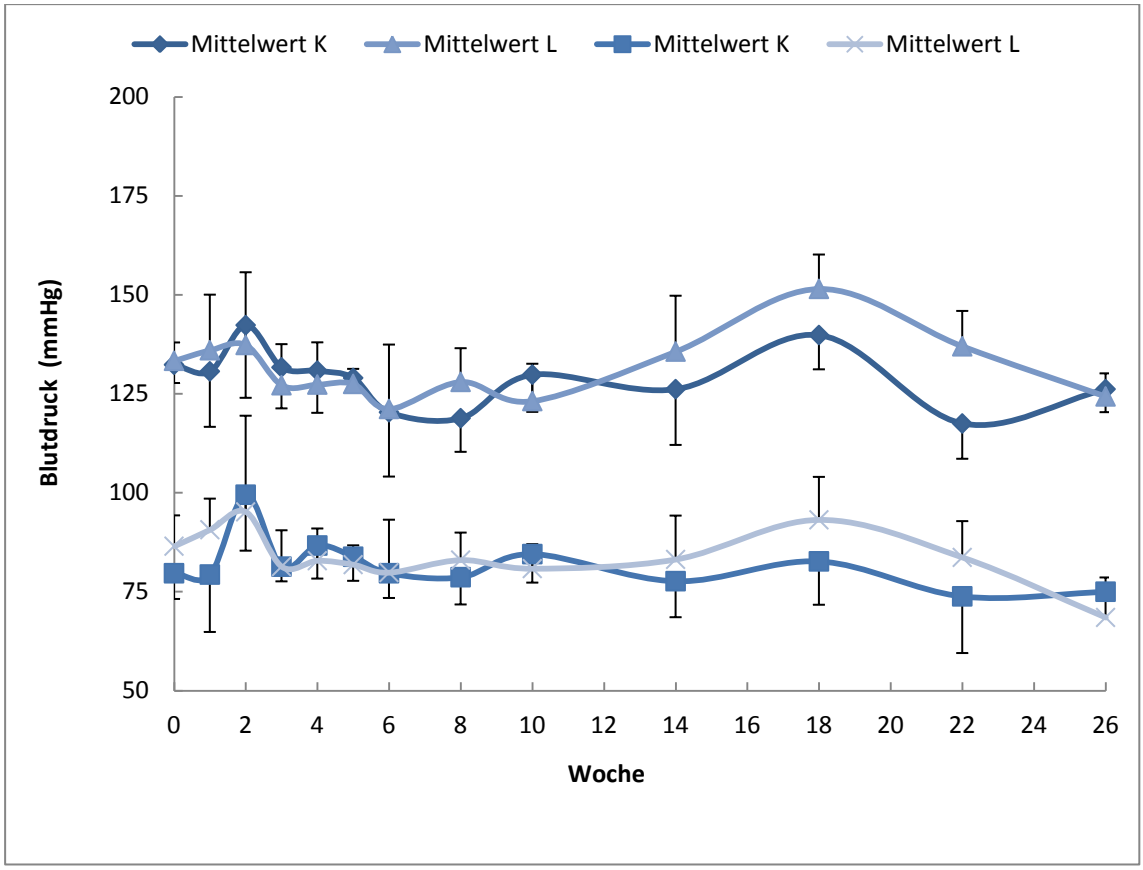


Abbildung 9 Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K

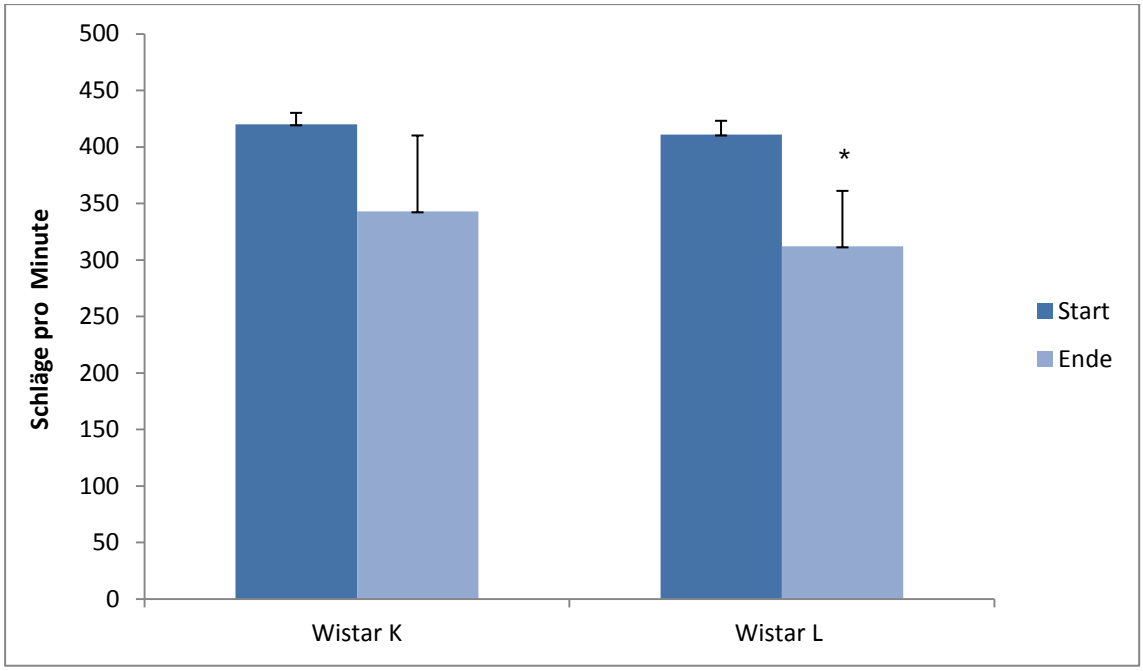


Abbildung 10 Herzfrequenz von Wistar K und L Vergleich Start und Ende des Versuches, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K,

4.1.3 Indikation für eine Hypertrophie

In der Wistargruppe kam es zu keiner signifikanten Veränderung der ventrikulären Gewichte und der Herz- Gewicht zur Körperlänge Ratio (Abb. 11). Auch die Expression des molekularen Hypertrophiemarkers ANP (Abb. 12) zeigt keine Änderung an. Eine Zunahme der Herzhypertrophie bei der Wistargruppe ist somit nicht zu sehen.

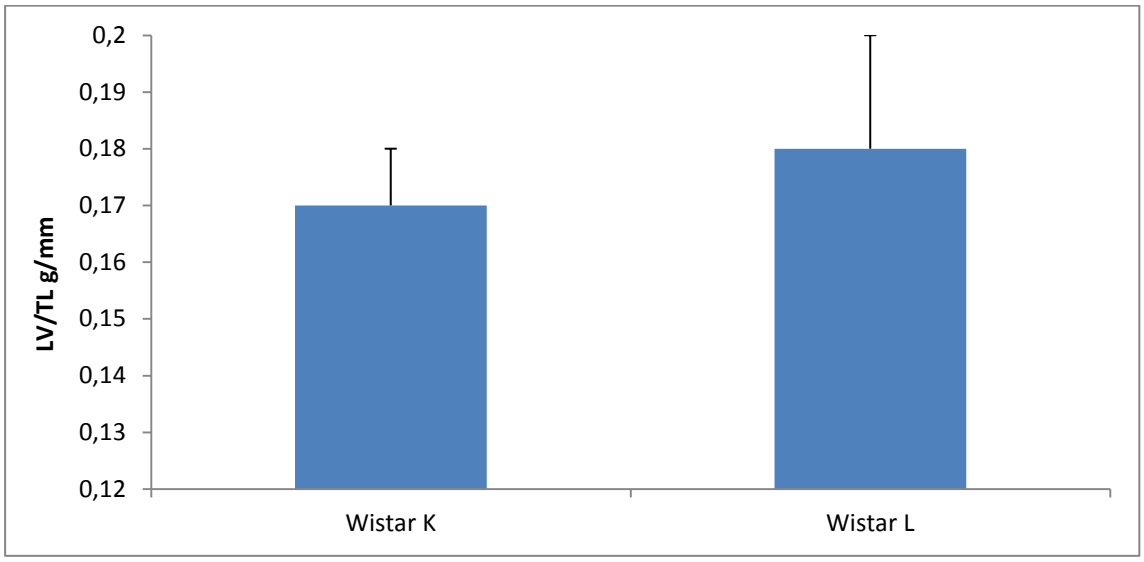


Abbildung 11 LV/TL Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K

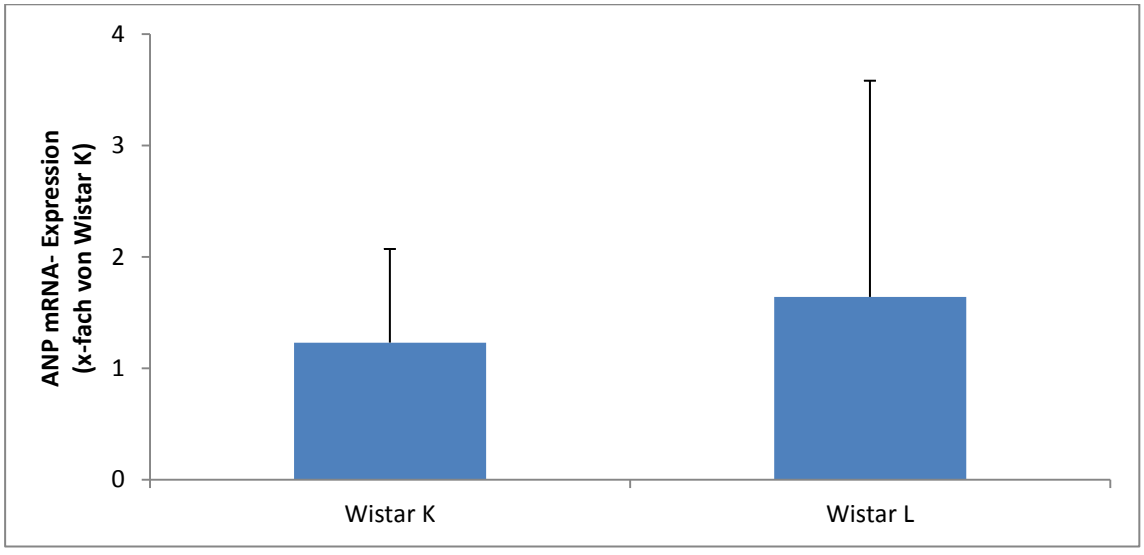


Abbildung 12 Hypertrophiemarker ANP Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K

4.1.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen

Wie aus der Abbildung 13 entnommen werden kann, wurden hier der linksventrikulär aufgebaute Druck (LVDP) und der Koronarwiderstand (Quotient aus Aortendruck und Flussgeschwindigkeit) (Abb. 14) betrachtet. Weder beim LVDP noch beim Koronarwiderstand konnten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Laufgruppe bezüglich des auf das Herzgewicht normierten linksventrikulären Druckes festgestellt werden.

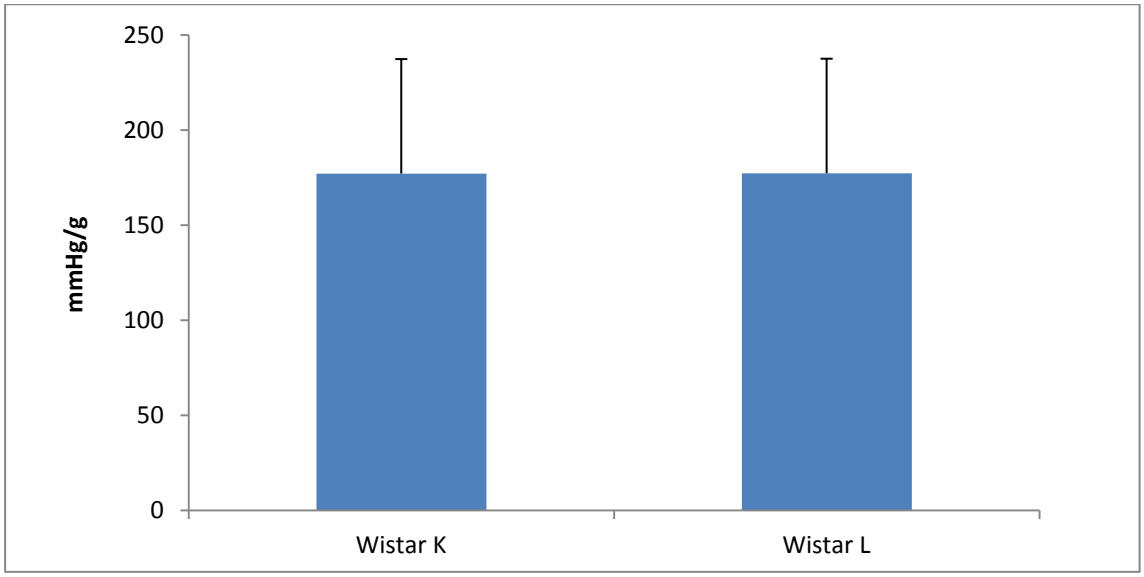


Abbildung 13 LVDP/HW Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p> 0,05vs. Wistar K

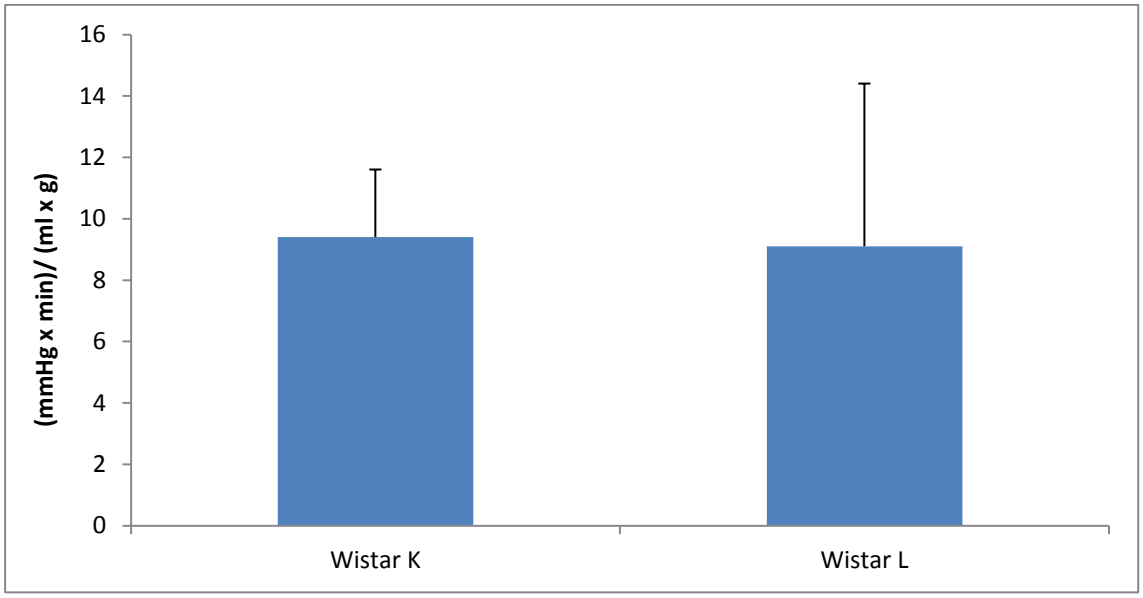


Abbildung 14 Koronarwiderstand Wistar , die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K

4.1.5 Calciumhandlingproteine

In den folgenden Abschnitten wird das Herzgewebe molekular charakterisiert.

Die Wistargruppe wurde auf die Expression von SERCA und NCX untersucht (Abb. 15). Die Expression von SERCA ist in der Laufgruppe leicht erhöht. Insgesamt wies die Gruppe keine Veränderung der Expression von Calciumhandlingproteinen auf.

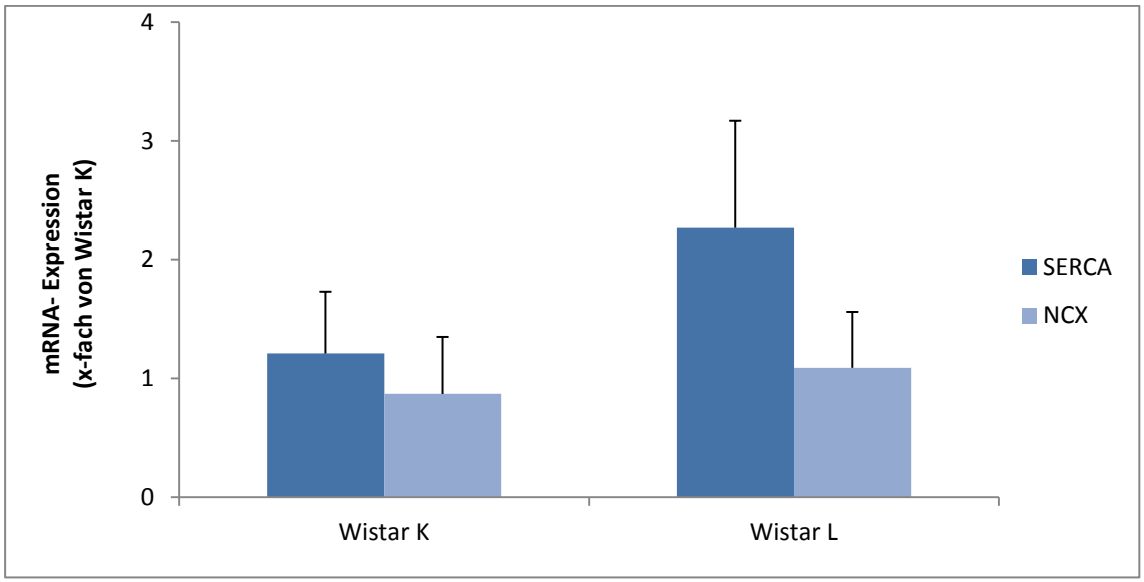


Abbildung 15 Calciumhandlingproteine Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K

4.1.6 Extrazellulare Matrixproteine

Dargestellt werden in Abb. 16 die mRNA- Expressionen aus dem linken Ventrikel für Collagen1, Collagen3, TGF- β1 Fibronectin und Elastin. Hieraus ist ersichtlich, dass Collagen 1 nahezu unverändert geblieben ist, während nur Collagen 3 in der Laufgruppe stark hochreguliert wurde. Die Expression der extrazellulären Matrixproteine TGF-β1, CTGF (Abb. 17) und FGF-2 (Abb. 18), welche eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Progression der kardialen Fibrose spielen, nahm bei den Lauftieren leicht ab. Diese signifikante Abnahme der drei pro-fibrotischen Faktoren steht im Kontrast zu der starken Zunahme von Collagen 3. In den Gewebeproben des Sirius Red staining (Abb. 19) kann keine signifikante Zunahme von rot eingefärbtem Collagen dargestellt werden.

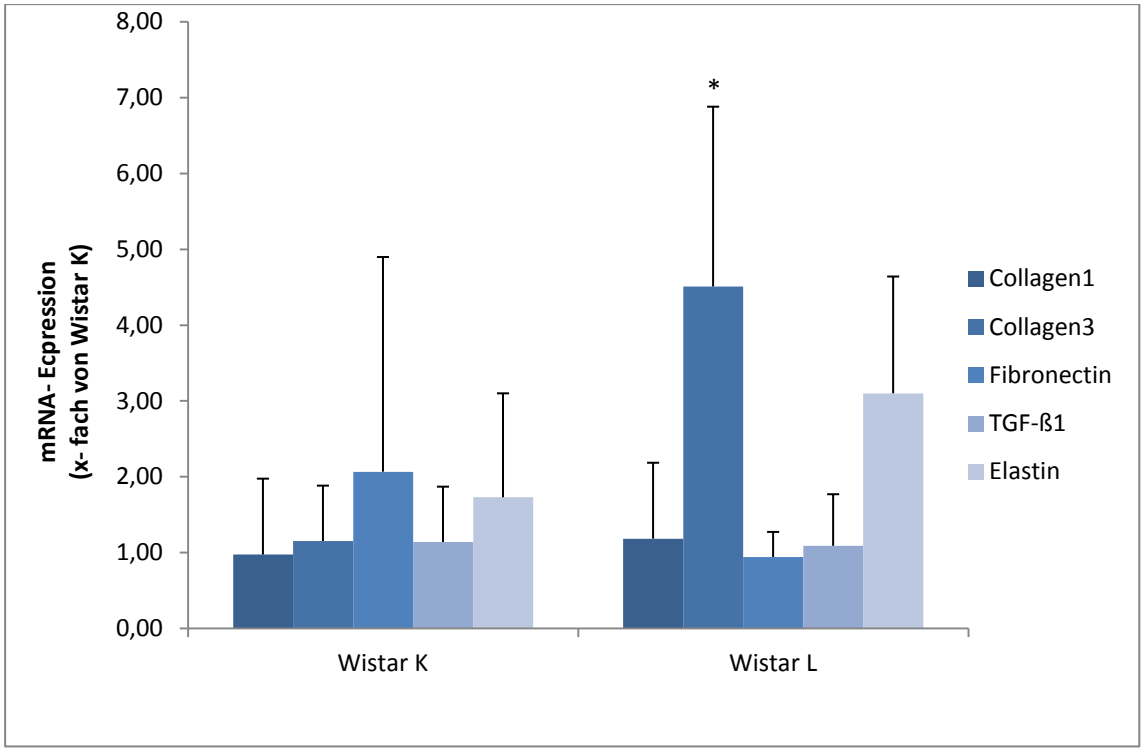


Abbildung 16 Matrixproteine Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K

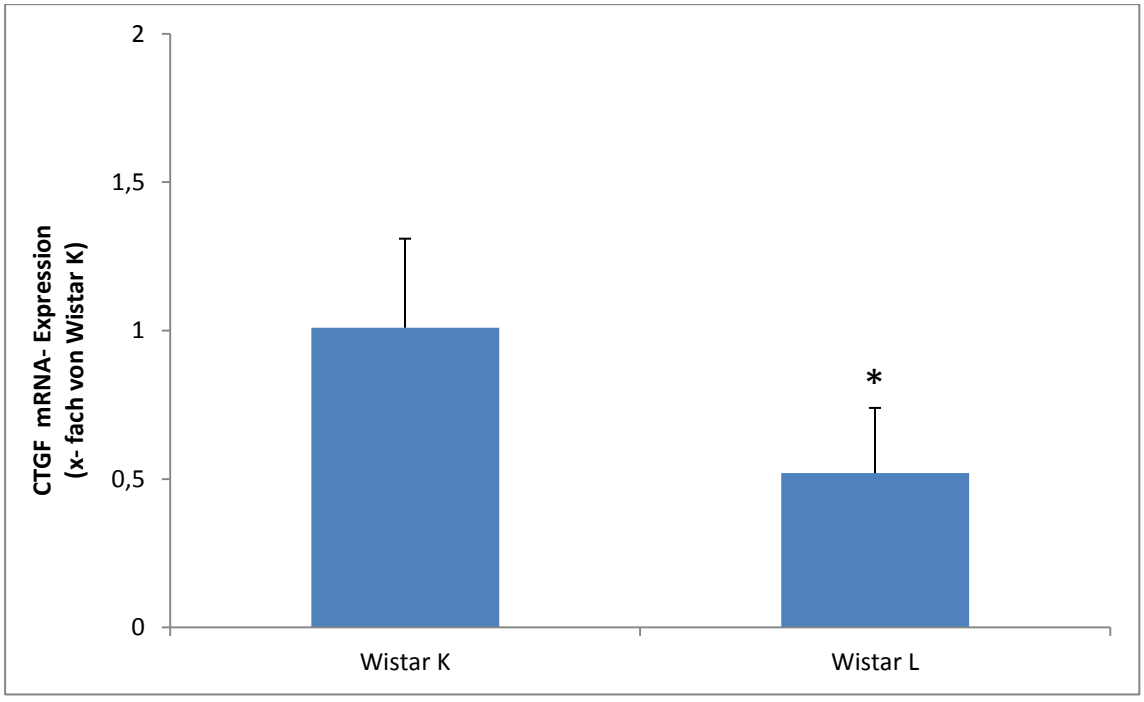


Abbildung 17 Fibroseparameter CTGF Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K

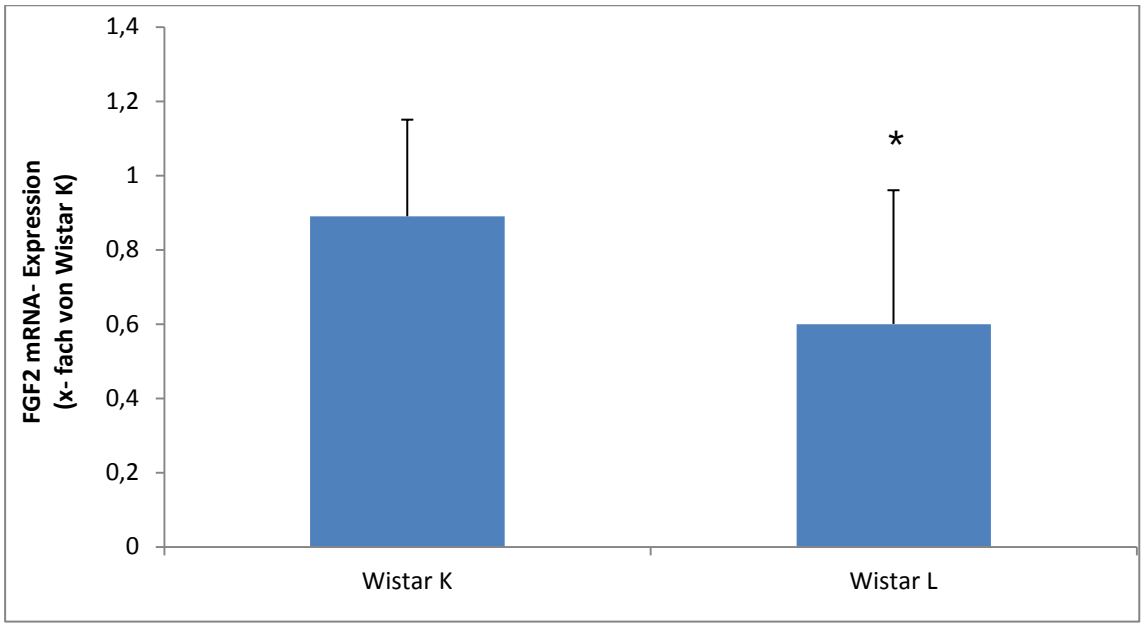


Abbildung 18 Fibroseparameter Wistar FGF2, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K

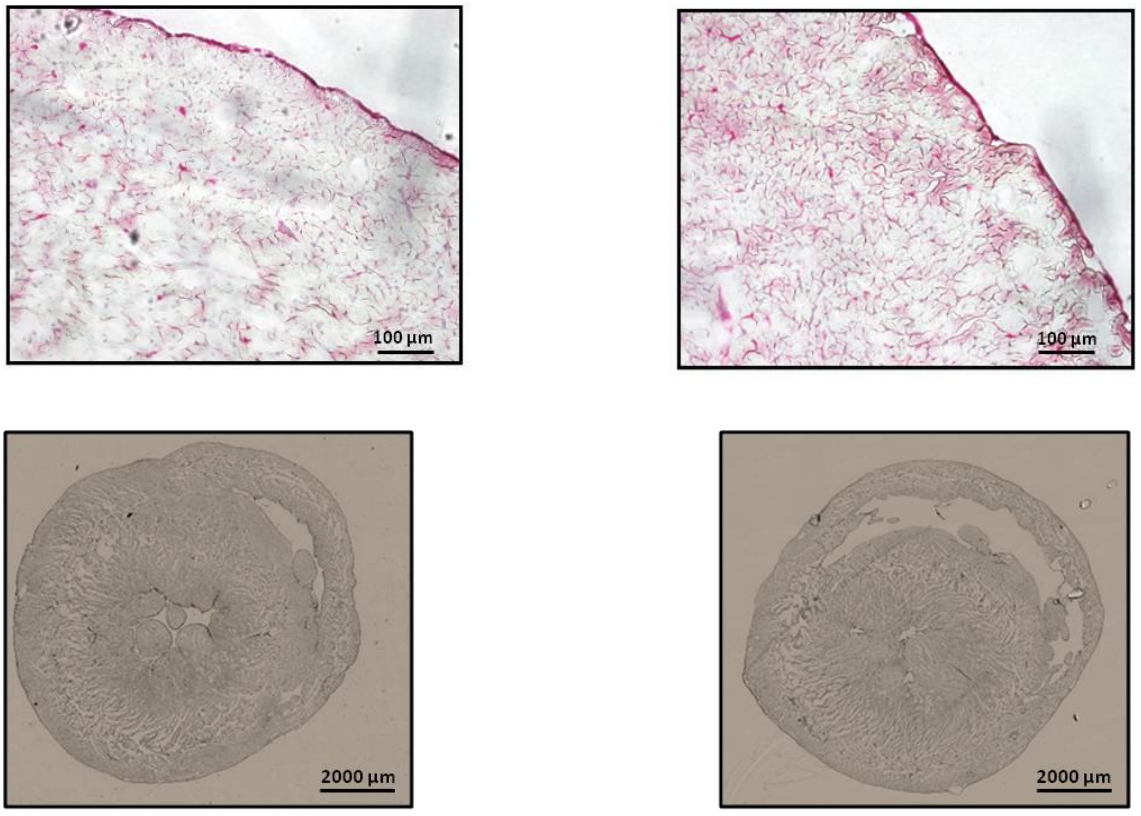


Abbildung 19 Fibrosierung Wistar Kontrolltiere Wistar Lauftiere, Die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n=6 Tieren.*, p<0,05vs. Wistar K

4.1.7 Apoptosemarker

In der Wistargruppe konnte kein Anstieg der m-RNA Expression für den Apoptosemarker BAX (Abb. 20) nachgewiesen werden. Die Unterschiede in der Expression waren nicht signifikant erhöht.

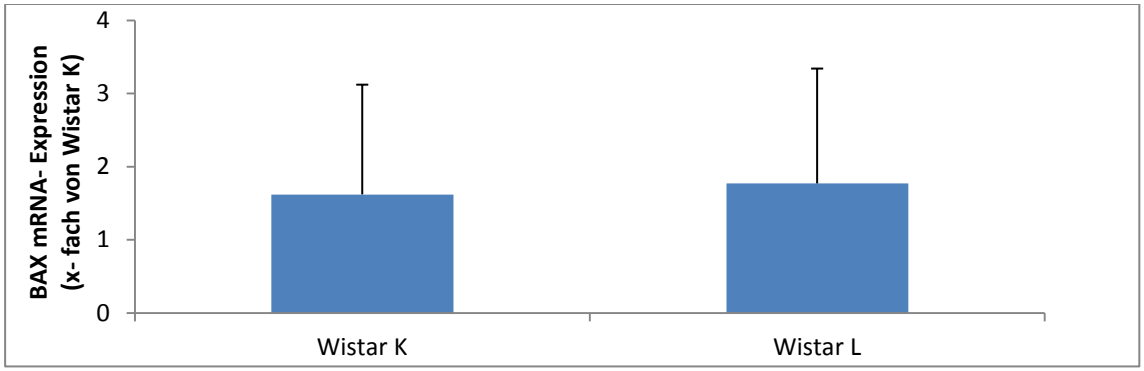


Abbildung 20 Apoptosemarker BAX Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K

4.1.8 Energiestoffwechsel

Bei der Expression des am Fettsäuremetabolismus beteiligten Marker PGC-1α (Abb. 21) kam es in der Wistar L Gruppe zu keinem signifikanten Anstieg. Ein ansteigender Trend war jedoch zu sehen. Auch NRF-1 wurde in der Trainingsgruppe nicht hochreguliert. Die Marker UCP- 3, UCP-2 und SOD-2 hingegen wiesen keine signifikanten Veränderungen auf.

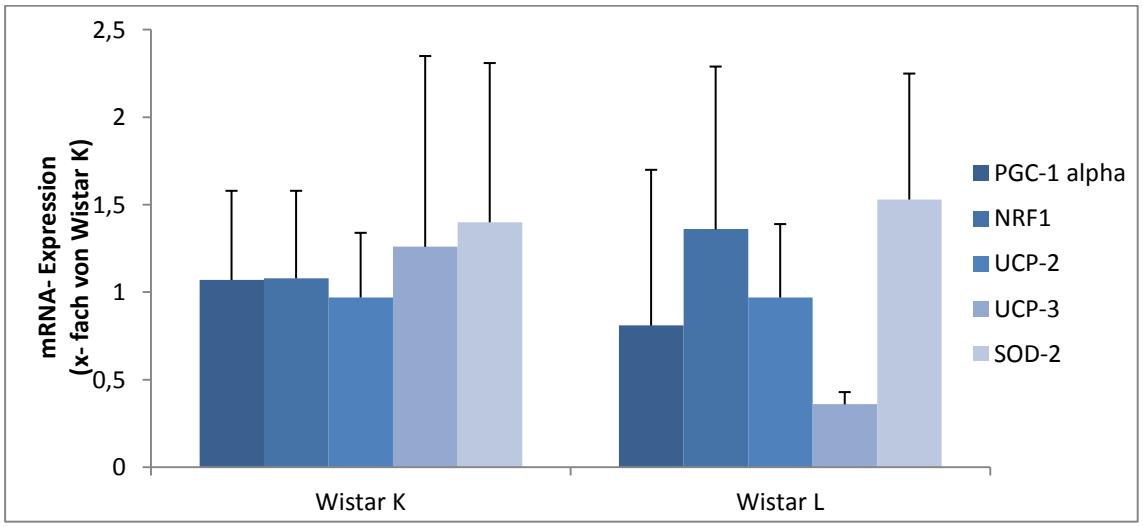


Abbildung 21 Energiestoffwechsel Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K

Am Ende der experimentellen Periode wurde der funktionelle Status der Mitochondrien untersucht. Die Messung erfolgte dabei unter Verwendung von Gewebe aus dem linken Ventrikel und dem Musculus soleus, als Vertreter der Skelettmuskulatur. Die Effizienz der Pyruvat- Atmung (Komplex I- Atmung) stieg bei den Läufern um 25±4 %(LV) und 61±10% (M. soleus) im Vergleich zu den Kontrolltieren an (Abb. 22).

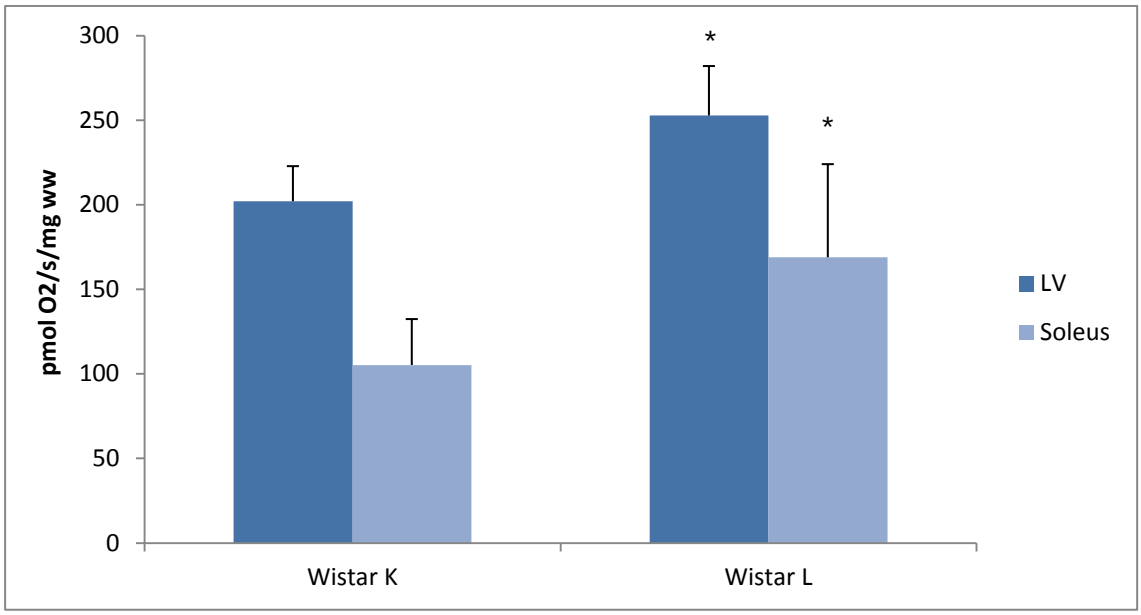


Abbildung 22 Mitochondrienfunktion Komplex I Wistar (Pyruvatatmung), die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K

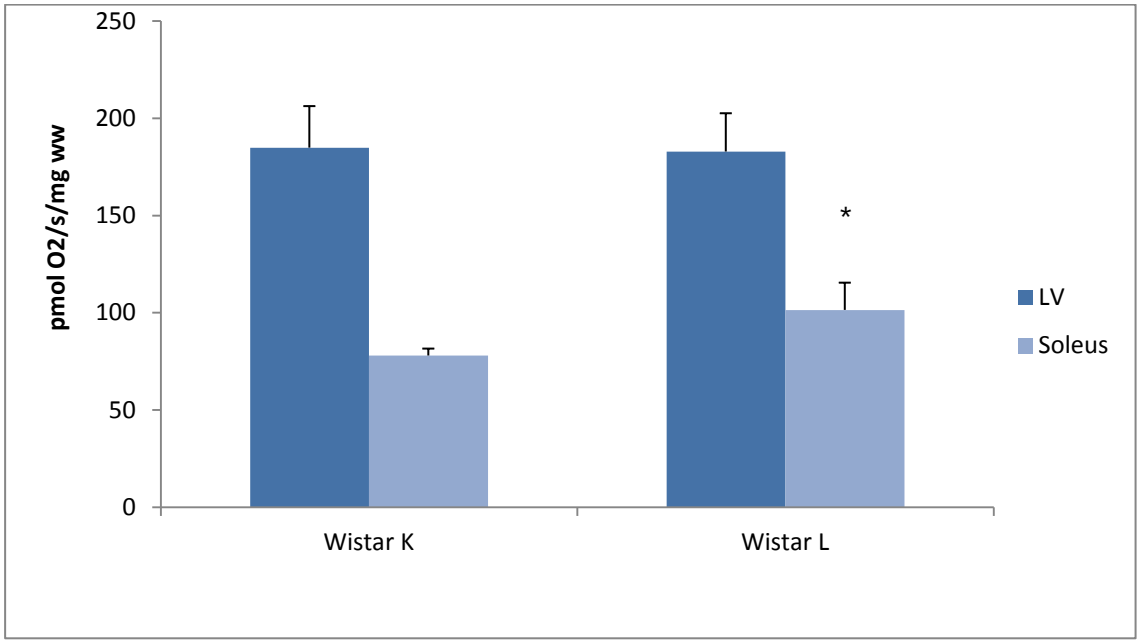


Abbildung 23 Mitochondrienfunktion Succinatatmung (Komplex II) Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K

Es konnte gezeigt werden, dass der Komplex I in der Laufgruppe eine signifikant höhere Aktivität aufweist, als in der Kontrollgruppe. Diese Daten beziehen sich auf das Gewebe des linken Ventrikels, als auch auf das des M. soleus. Der Komplex II in den trainierten Ratten war nur leicht erhöht (Abb. 23). Hier waren die Veränderungen, bezogen auf die physikalischen Veränderungen, hauptsächlich im M. soleus zu vermerken.

4.1.9 Entzündungsparameter

Tendenziell wurden die Entzündungsmarker iNOS und MMP-12 (Abb. 24) in der Trainingsgruppe vermehrt exprimiert. Die m- RNA Expression von iNOS wurde sogar verdoppelt. Eine Signifikanz konnte nicht erreicht werden.

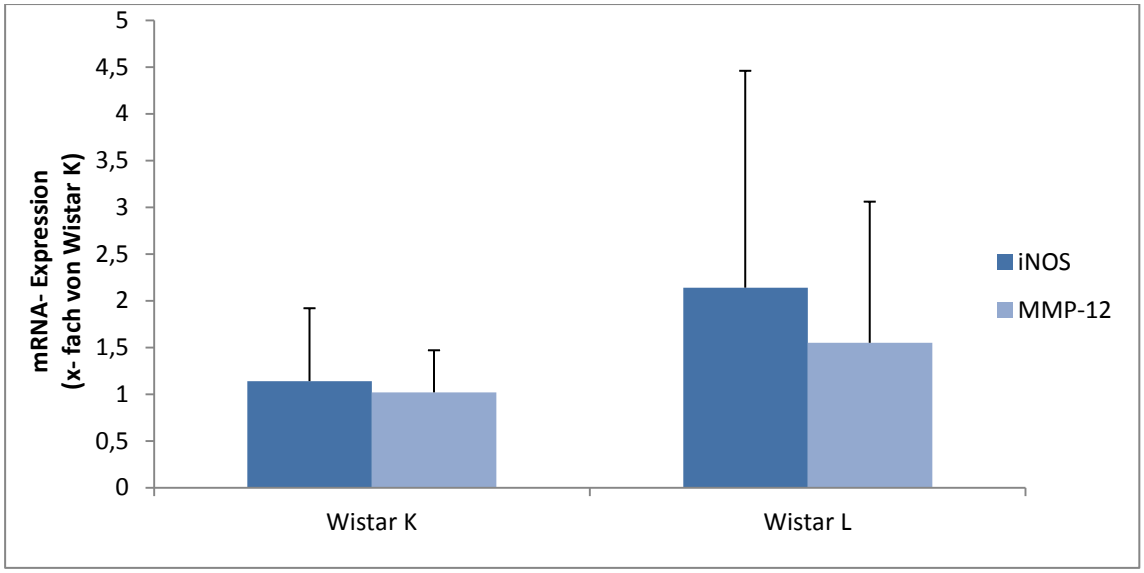


Abbildung 24 Entzündungsparameter Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K

4.2 Ergebnisse SHR

4.2.1 Laufleistung der spontan hypertensiven Ratten

Die Laufprofile der sechs weiblichen spontan hypertensiven Ratten waren zu Beginn des Versuches ähnlich. Die zu diesem Zeitpunkt sechs Wochen alten Tiere liefen in der ersten Woche im Mittel 35 ± 15 km. Danach steigerte sich die Laufleistung auf durchschnittlich 60 km pro Woche und blieb bis zur 8. Woche zum Großteil konstant (Abb. 25). Am Ende des Versuches war jedoch eine deutlich abnehmende Tendenz der Laufleistung zu vermerken. Die Laufgeschwindigkeit nahm auch von Beginn her stetig zu, bis sie den jeweiligen Leistungen der einzelnen Tiere entsprechend, auf einem Plateau stagnierte (Abb. 26). Zu Beginn betrug die durchschnittliche Laufgeschwindigkeit ca. 2 km/ h. Ab der dritten Woche wurden konstant Werte von 2,5 km/ h gehalten.

Auffällig waren auch die Veränderungen, die die Lauftiere aufgrund des regelmäßigen Trainings entwickelten. Das Muskelwachstum, gemessen wurde der M. gastrocnemius, hatte signifikant zugenommen (Abb. 27). Die Lauftiere nahmen insgesamt einen größeren und muskulären Habitus ein.

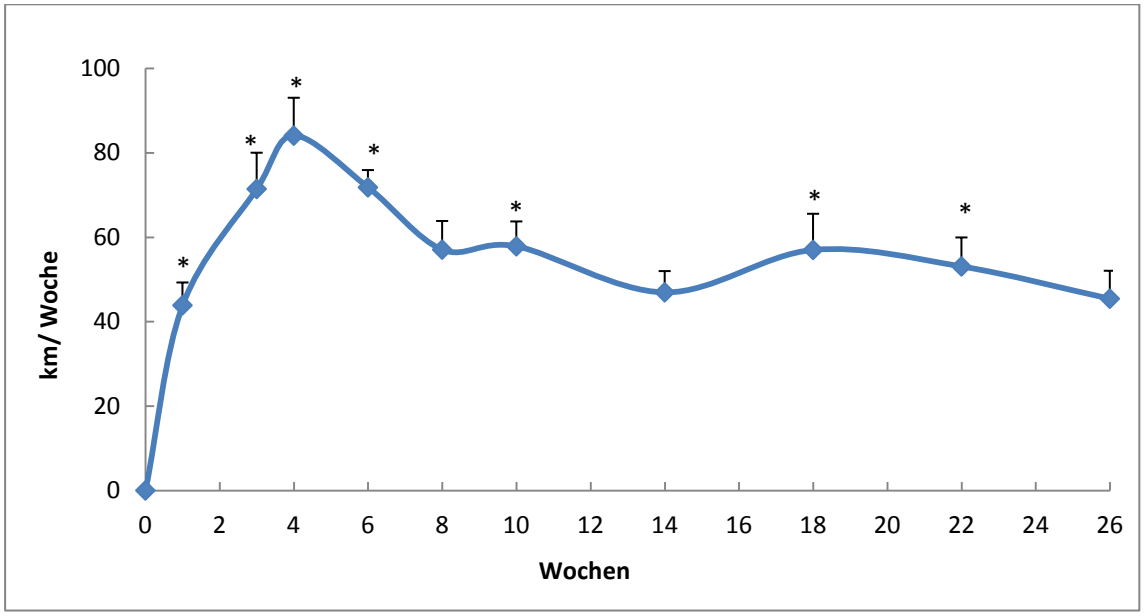


Abbildung 25 Wochenkilometer SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K

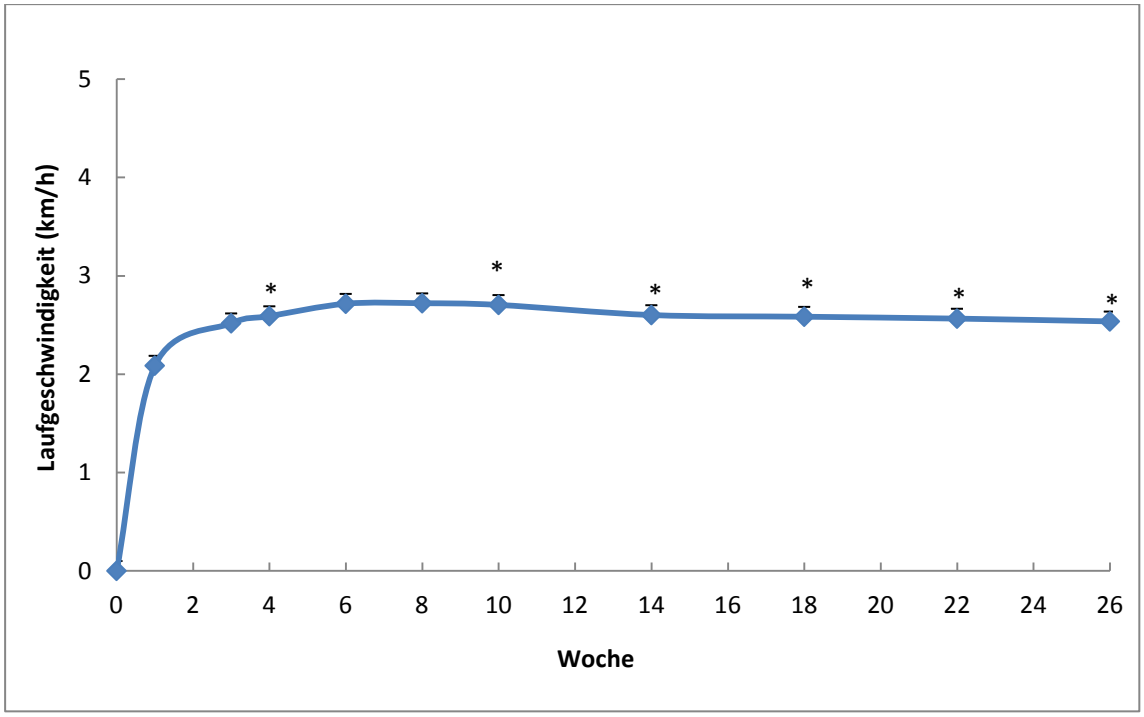


Abbildung 26 Laufgeschwindigkeit SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K

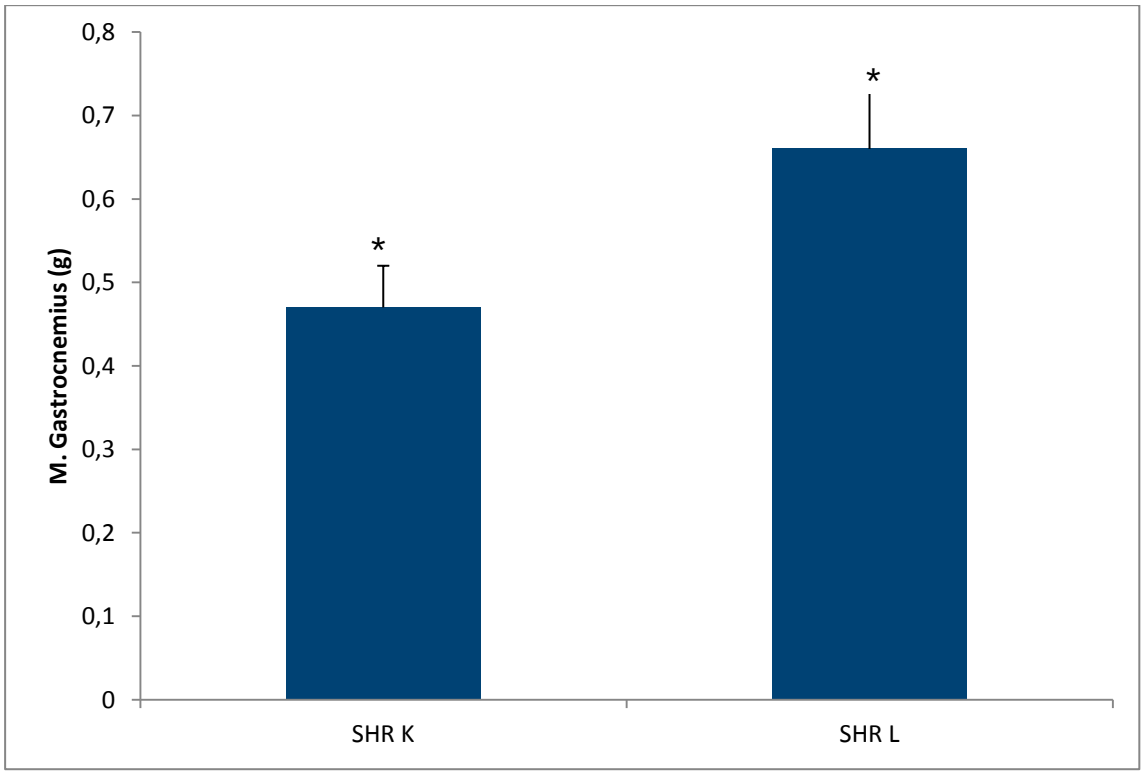


Abbildung 27 Laufmorphologische Veränderung SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K

4.2.2 Hämodynamische Parameter

Die Tiere starteten mit einem systolischen Blutdruck von 128 ± 4mmHg (Abb. 28). Schon nach einer Woche war ein konstanter Anstieg des Blutdruckes sowohl der Lauftiere als auch der Kontrolltiere zu vermerken. Es war jedoch auffällig, dass der systolische Blutdruck der Lauftiere in den ersten Wochen deutlich schneller anstieg als die Vergleichsgruppe. Am Ende der Versuchsdauer lagen die systolischen Werte jedoch nahezu gleich. Die Tiere, welche der körperlichen Belastung ausgesetzt waren, haben im Mittel einen um 4 mmHg höheren Wert aufgewiesen. Die Endwerte lagen bei 190 ±5 mmHg. In der Abbildung 28 wurden jeweils die systolischen Blutdruckwerte der SHR K und SHR L in Abhängigkeit der Versuchsdauer dargestellt. Anhand des Grafenverlaufes ist die stetige Zunahme der Drücke zu erkennen. Auch die Entwicklung des diastolischen Blutdruckes erfolgt ansteigend. Hier ist ebenfalls eine raschere und deutlichere Zunahme der SHR L Werte zu vermerken. In der dritten Woche betrug die Differenz fast 10 mmHg. Danach begannen jedoch auch die Werte der SHR K zuzunehmen. Allerdings wiesen die Lauftiere während des gesamten Versuchs höhere Werte als die Kontrolltiere auf. Diese Differenz war bei den systolischen Werten deutlich weniger ausgeprägt. Allerdings wies die Entwicklung des diastolischen Blutdrucks deutlich mehr Schwankung auf, als die des systolischen Blutdruckes. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse der zugehörigen Kontrollgruppe mit der Laufgruppe, so kann man keinen signifikanten Unterschied bei dem systolischen oder diastolischen Blutdruck, der durch das Training bedingt ist, sehen

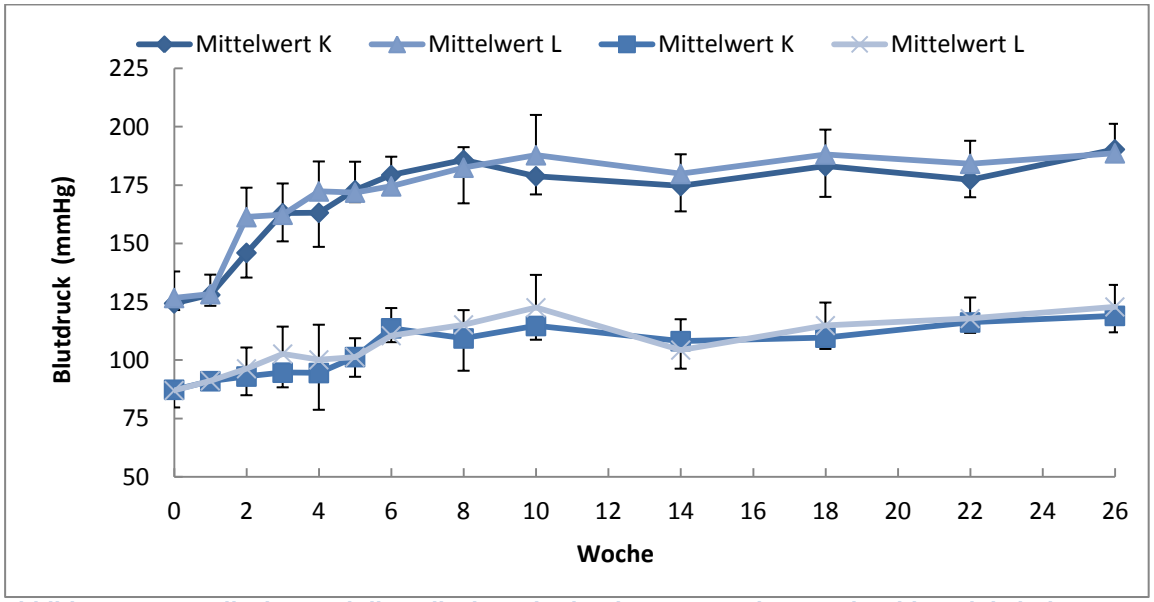


Abbildung 28 systolischer und diastolischer Blutdruck SHR K und SHR L in Abhängigkeit des Versuchsverlaufes, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

Reflektorisch zum Trainingseffekt begann die Herzfrequenz in der Laufradgruppe deutlich abzunehmen. Beide Gruppen starteten mit Werten um 450 Schläge pro Minute. Bei der Kontrollgruppe kam es lediglich zu einer Minimierung von 46 Schlägen pro Minute, während die Laufradtiere Senkungswerte um 105 Schläge pro Minute erreichten. Die Abbildung 29 zeigt die Entwicklung der Herzrate von SHR K und SHR L im Versuchsverlauf.

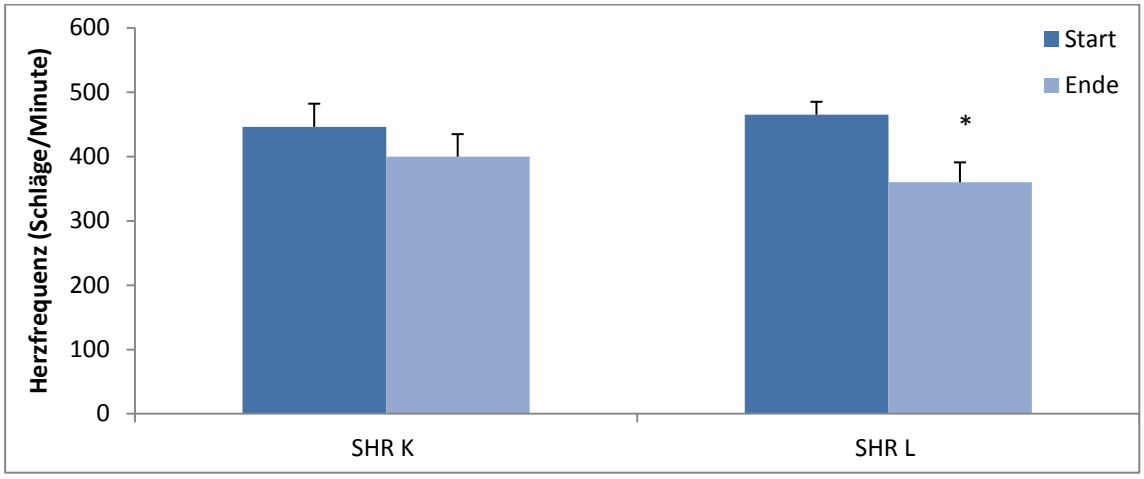


Abbildung 29 Herzfrequenz von SHR K und L , Vergleich Start und Ende des Versuches, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K

4.2.3 Indikation für eine Hypertrophie

Dargestellt wird die Hypertrophie anhand des Verhältnisses der ventrikulären Gewichte zur Tibialänge. Je höher das Gewicht des linken Ventrikels im Vergleich zur Tibialänge der Tiere ist, je höher ist die Linksherzhypertrophie ausgebildet.

Die Organe Herz und Tibia wurde entnommen, gewogen und vermessen. Dabei war auffällig, dass das Gewicht des linken Ventrikels in Bezug zur Tibialänge bei den Lauftieren deutlich schwerer war, als bei den Kontrollen (Abb. 30).

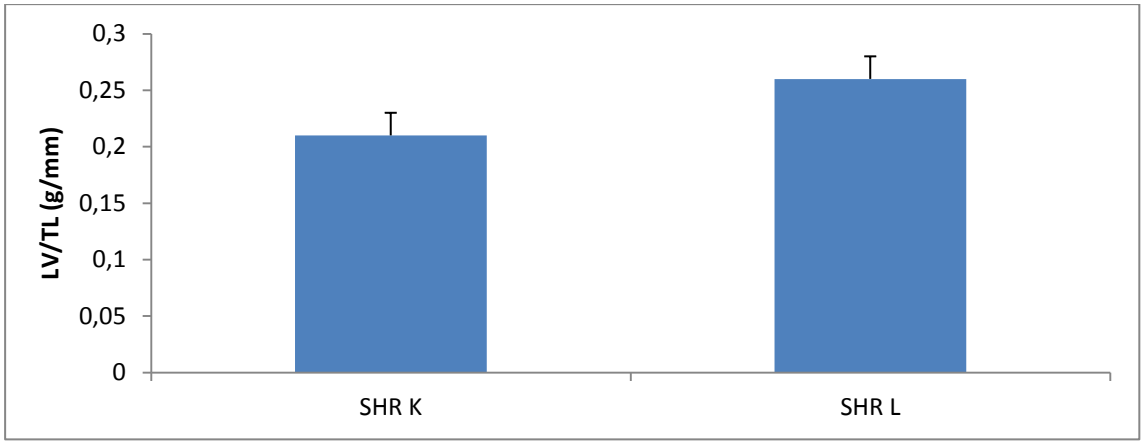


Abbildung 30 LV/TL SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

Neben den Gewichtsveränderungen wurde auch der molekulare Hypertropiemarker ANP bestimmt. Der Abbildung 31 ist zu entnehmen, dass bei den SHR- L die mRNA-Expressionen des ANP leicht im Vergleich zu den SHR- K erhöht sind. Die Expression wurde auf Wistar K normiert.

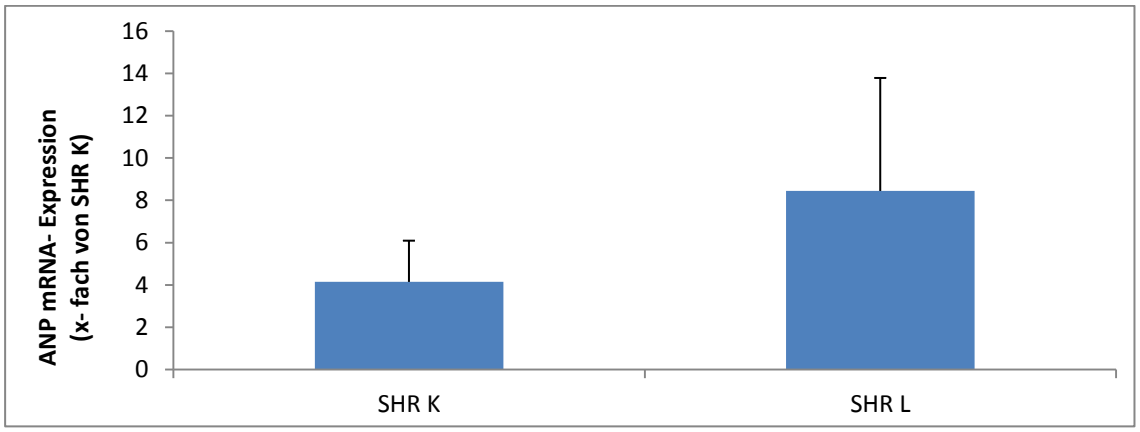


Abbildung 31 Hypertrophiemarker ANP SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

4.2.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen

In Abbildung 32 wurde der linksventrikulär aufgebaute Druck (LVDP) und in Abbildung 33 der gemessene Koronarwiderstand der SHR (Quotient aus Aortendruck und Flussgeschwindigkeit) im Diagramm dargestellt. Hier konnten analog zu den Werten der Wistar keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontroll- und Laufgruppen detektiert werden.

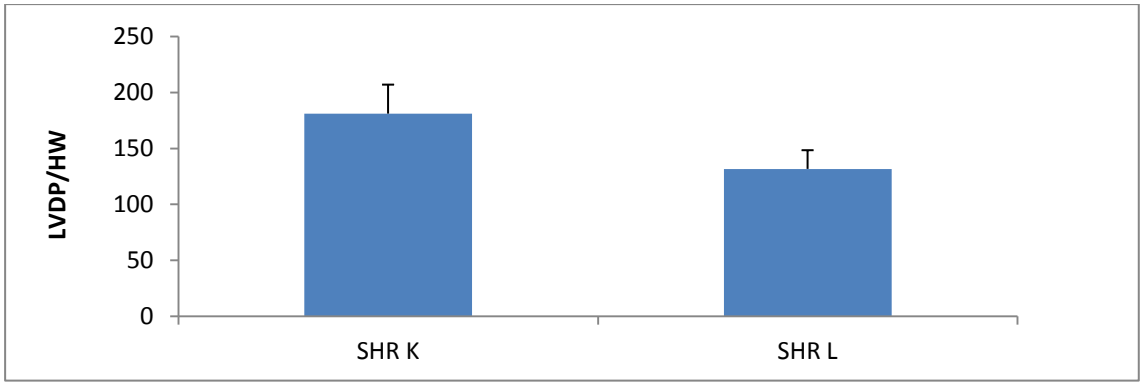


Abbildung 32 LVDP/HW SHR die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p> 0,05vs. Wistar K

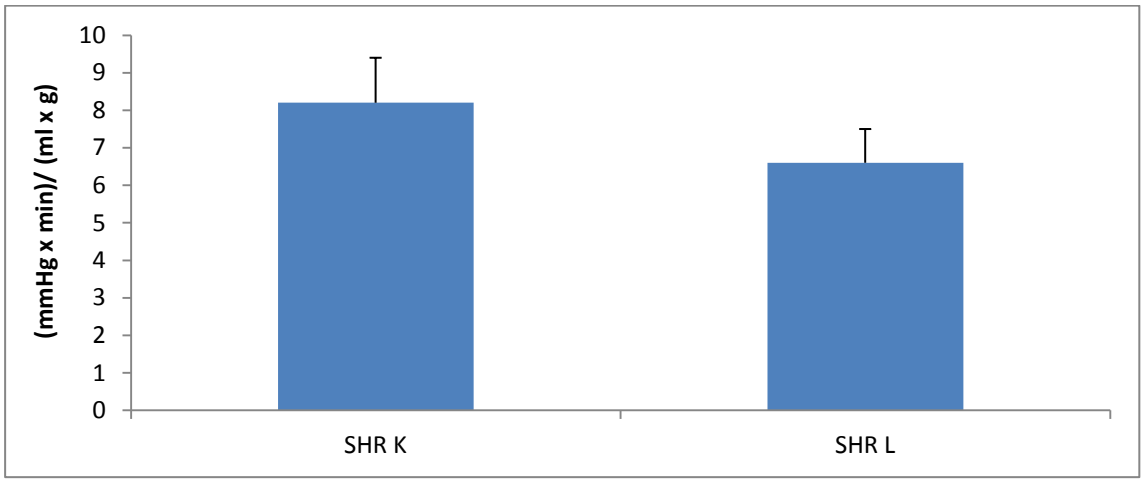


Abbildung 33 Koronarwiderstand SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

Im Folgenden sind die Ergebnisse der real- time RT- PCR- Untersuchungen dargestellt.

4.2.5 Calciumhandlingproteine

Interessant für diese Arbeit war die Entwicklung der Myokardfunktion in Abhängigkeit des Trainings. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Veränderung in der Expression der Calciumhandlingproteine gelegt. Untersucht wurden die sarkoplasmatische- Calcium- ATPase (SERCA) und der Natrium/ Calcium- Austauscher (NCX). In der Abbildung 34 wurde die Expression von SERCA und NCX dargestellt.

In dieser Studie kam es zu einer tendenziellen Herunterregulation der SERCA- Expression bei der Trainingsgruppe. Auch NCX ist in der Laufgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

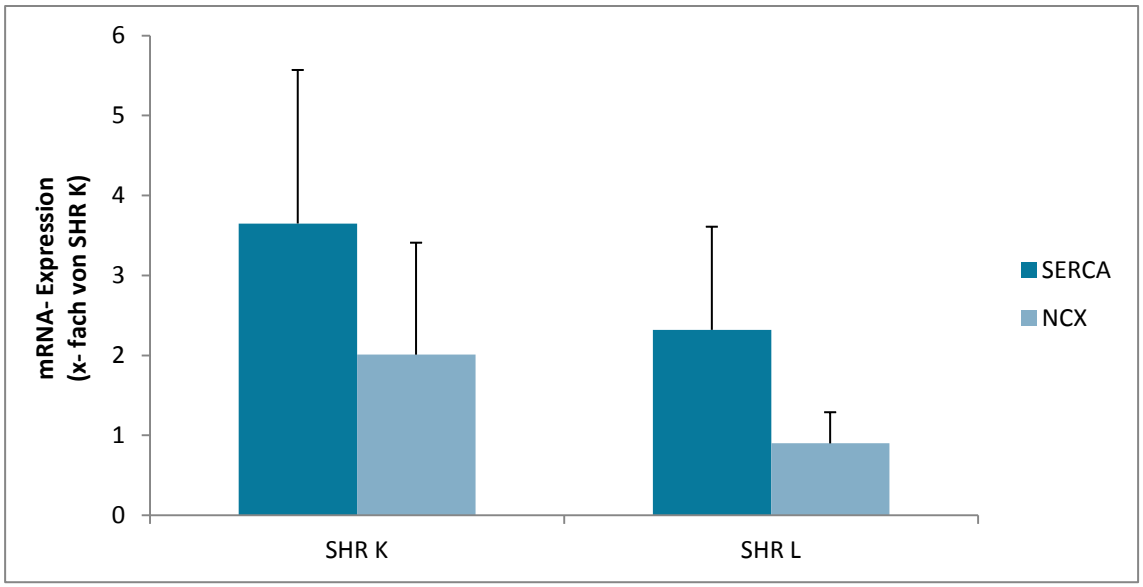


Abbildung 34 Calciumhandlingproteine SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

4.2.6 Extrazelluläre Matrixproteine

In den nachfolgenden Graphiken Abb. 35, 36 und 37 sind die Ergebnisse der Matrixproteine Collagen 1, Collagen 3, TGF beta1, Fibronectin, Elastin, CTGF und FGF-2 dargestellt. Kommt es parallel zu dem steigenden Herzgewicht auch zu einer Druckerhöhung im Herzen, werden die Fibroblasten angeregt vermehrt Fibronectin und Collagen zu produzieren. Daher könnte eine steigende Expression genannter Marker als eine Zunahme der Fibrosierung gewertet werden (Nagasawa et al 1995)

Es ist auffällig, dass es bei den SHR- L nur bei Collagen 3 zu einer deutlichen Zunahme im Vergleich zu den SHR- K gekommen ist. Die Expression von TGFbeta 1 ist signifikant herunter reguliert wurden. Das Lauftraining hatte keinen Effekt auf die relative Expression von Collagen 1. Die massive Hochregulation von Collagen 3 konnte durch histologischer Schnitte mittels der Hilfe von Sirius Red staining (Abb. 38) bestätigt werden. TGF- β1, FGF- 2 und CTGF spielen eine kritische Rolle in der Induktion der extrazellulären Matrixproteine und dadurch bei der Entwicklung und Progression der kardialen Fibrose. Im Kontrast zu den ansteigenden Ergebnissen von Collagen 3, steht jedoch die signifikante Herunterregulation der drei pro-fibrotischen Faktoren (Abb.35).

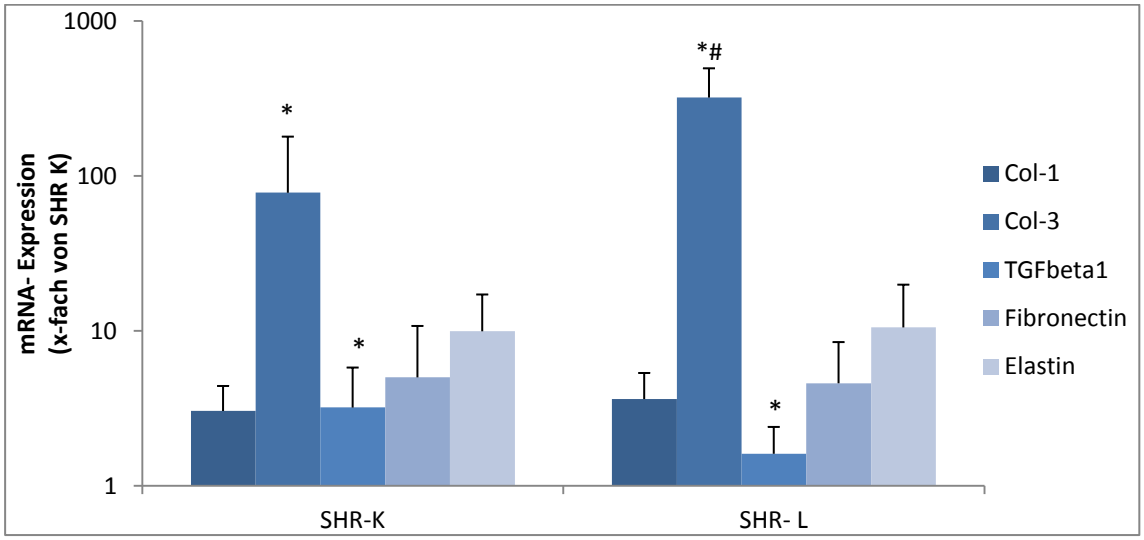


Abbildung 35 Matrixproteine SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05 vs. Wistar K, # p< 0,05 vs. SHR K

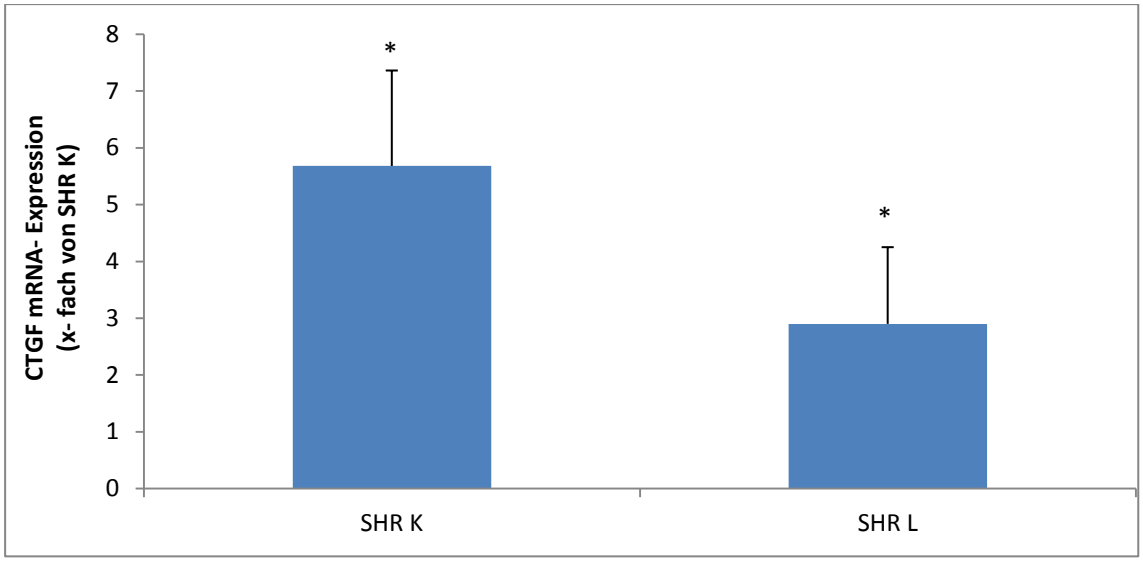


Abbildung 36 Fibroseparameter CTGF SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K

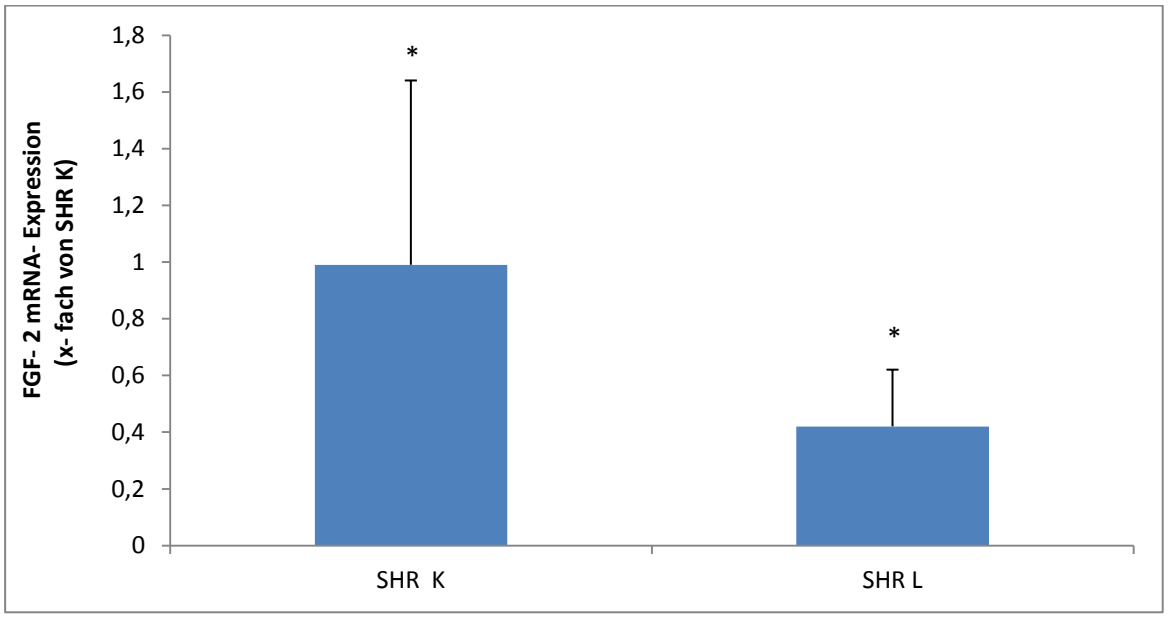


Abbildung 37 Fibroseparameter FGF-2 SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K

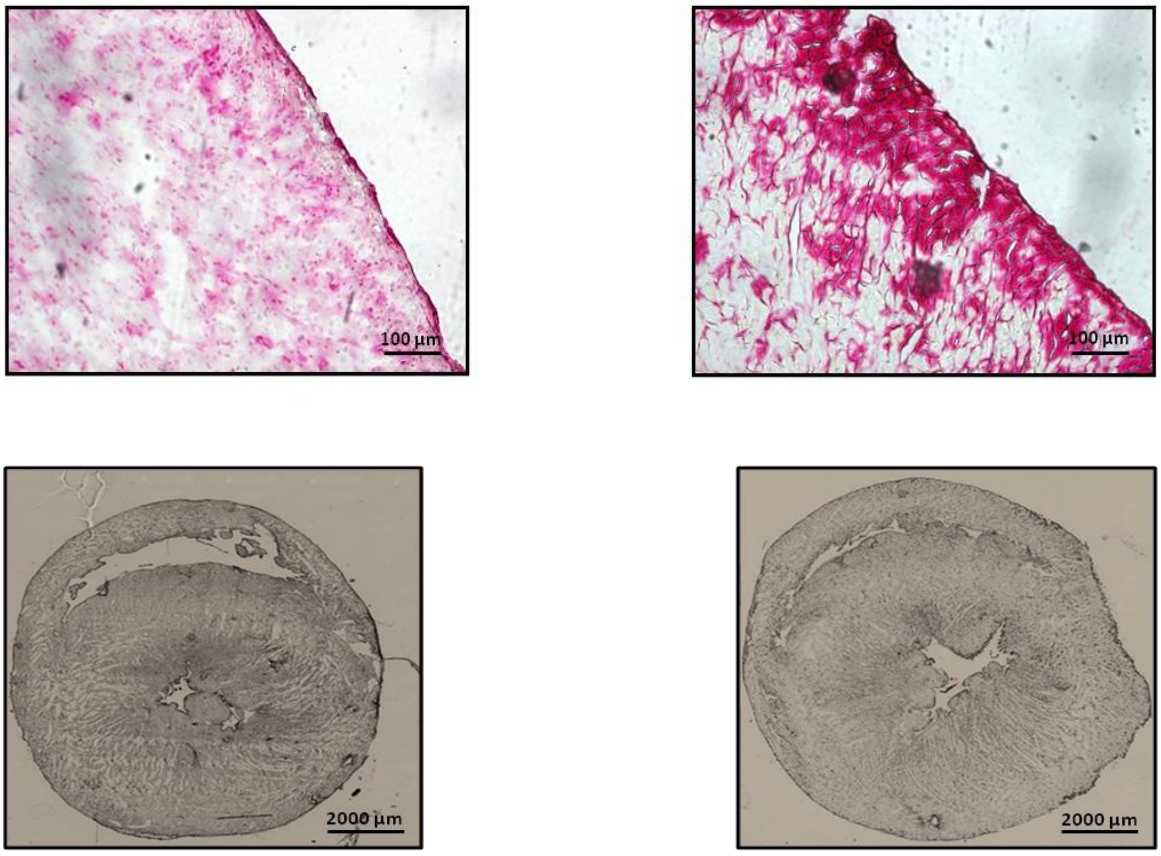


Abbildung 38 Fibrosierung SHR Kontrolltiere und SHR Lauftiere

4.2.7 Apoptosemarker

Als Apoptosemarker wurde in dieser Studie das BAX untersucht (Abb. 39). Es zeigte sich deutlich, dass es bei den Lauftieren (SHR- L) zu einem deutlichen Rückgang der BAX- Exprimierung im Vergleich zu den SHR- K kam.

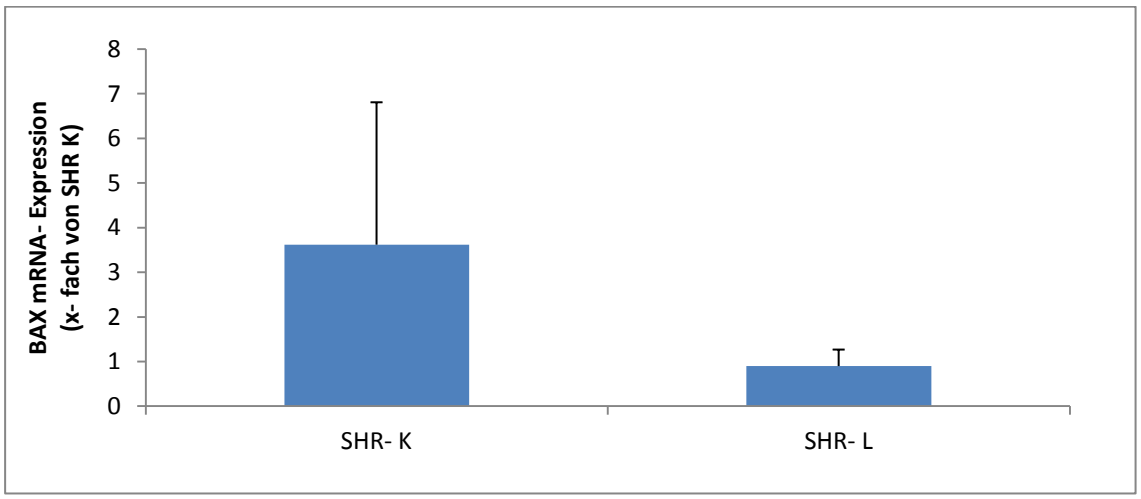


Abbildung 39 Apoptosemarker BAX SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

4.2.8 Energiestoffwechsel

Als Marker für den Energiestoffwechsel wurde die Expression von PGC- 1alpha, Nrf1, UCP-2, UCP- 3 und SOD-2 untersucht (Abb. 40). Vergleicht man die Expression von PGC-1alpha und Nrf1 der Kontrolltiere mit den Lauftieren, so kann man bei den Läufern eine abnehmende Tendenz entnehmen.

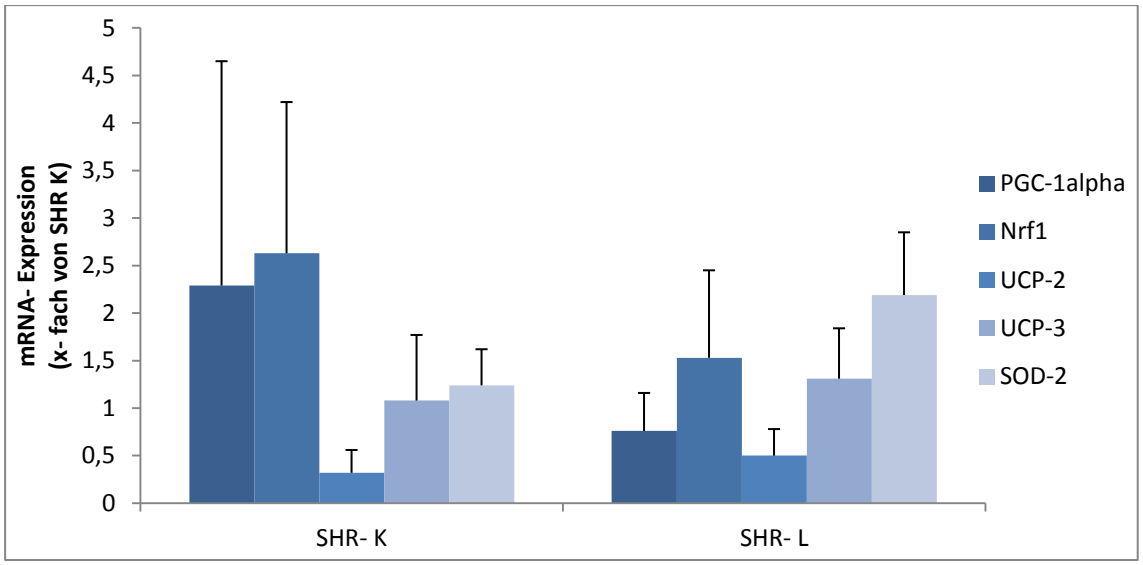


Abbildung 40 Regulatoren des Fettsäuremetabolismus SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

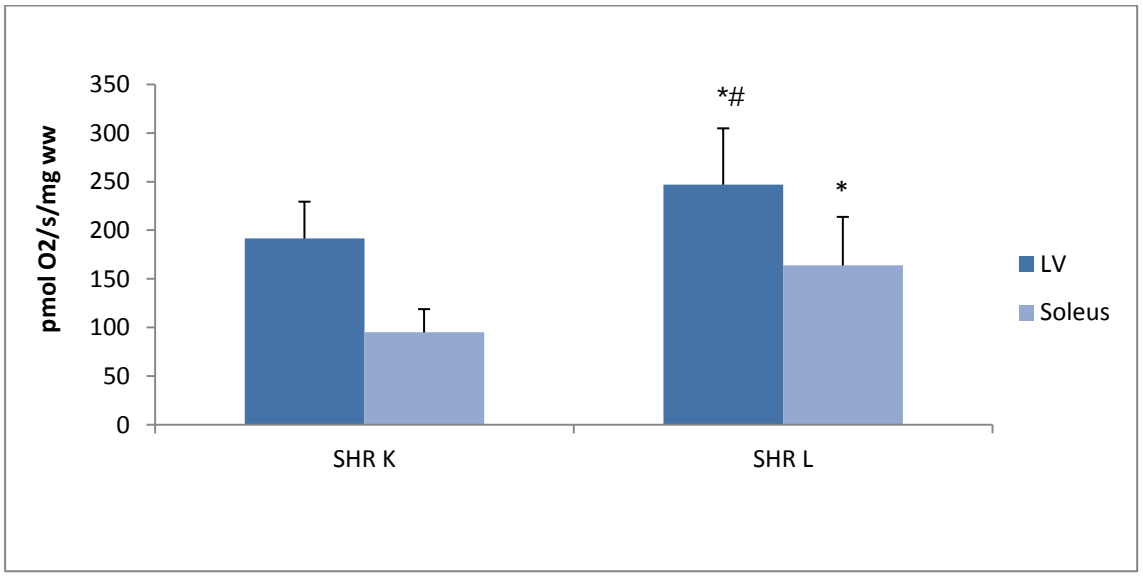


Abbildung 41 Mitochondrienfunktion Pyruvatatmung SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K

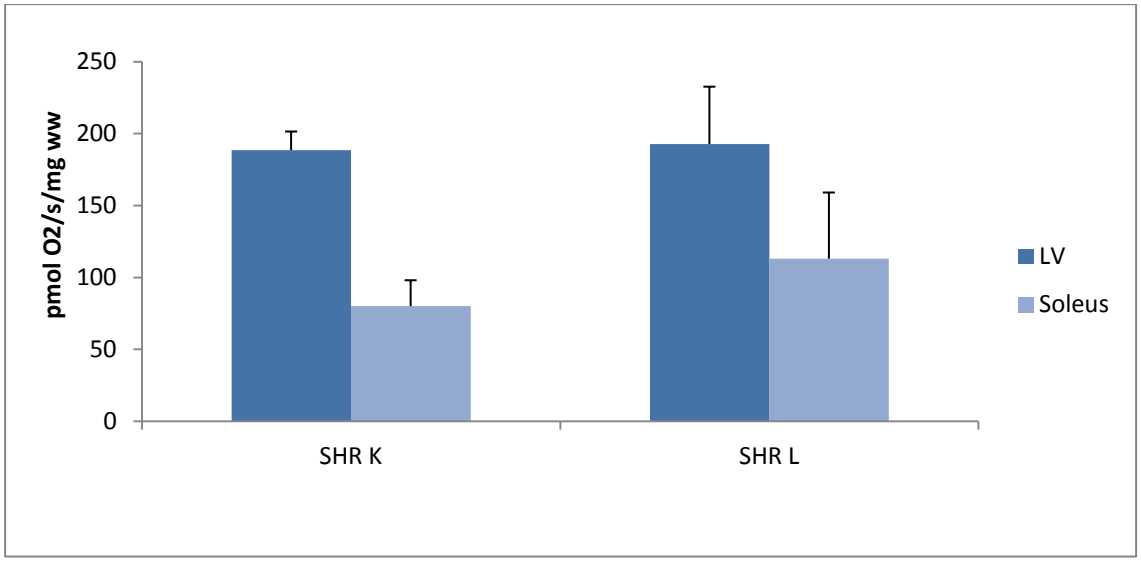


Abbildung 42 Mitochondrienfunktion Succinatatmung SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

Analog zu der Wistar- Kontrollstudie wies auch der Komplex I bei der Laufgruppe der SHR (Abb. 41) bei der Messung der mitochondrialen Funktion eine signifikant höhere Aktivität auf, als in der Kontrollgruppe. Dies traf sowohl auf das Gewebe des M. soleus wie auf den linken Ventrikel zu. Bei den trainierten SHR wurde eine vergleichbare Zunahme von 28±9% (LV) und 59± 13% (M. soleus) beobachtet. Die Succinatatmung (Komplex II) der trainierten Ratten (Abb. 42) war hingegen nur leicht erhöht. Hier waren die Veränderungen, bezogen auf die physikalischen, hauptsächlich im M. soleus mit 32± 11% zu vermerken.

4.2.9 Entzündungsparameter

In beiden Trainingsgruppen kam es zu einem deutlich ansteigenden Trend der MMP-12 und iNOS Expression (Abb. 43). Eine Signifikanz konnte nicht erreicht werden.

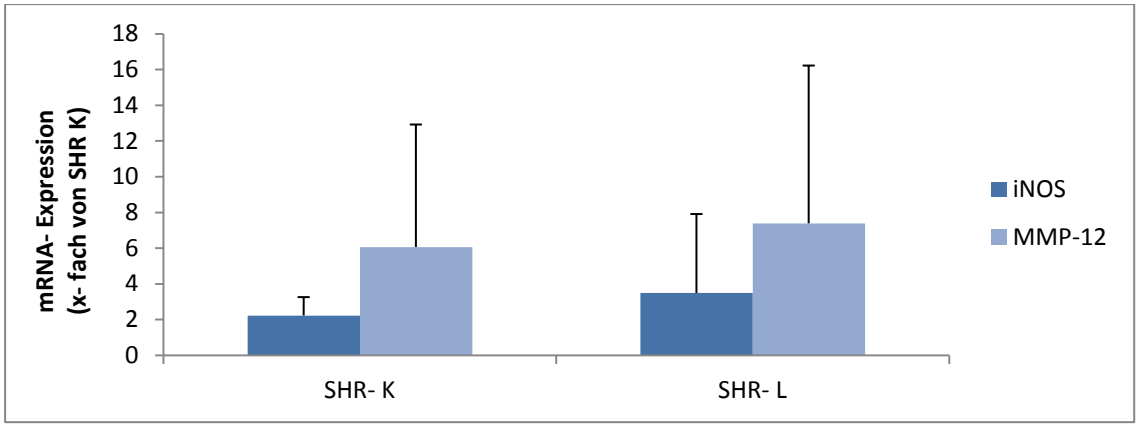


Abbildung 43 Entzündungsparameter SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K

5 Diskussion

Diese Arbeit wurde unter der Fragestellung durchgeführt, inwieweit Art und Dauer von körperlicher Bewegung Einfluss auf Tiere im einem noch prähypertensiven Stadium hinsichtlich Blutdruck, Herzfrequenz, Fibroseentwicklung und Beeinträchtigung kardialer Funktion ausübt. In diesem experimentellen Hochdruckmodell stellte die körperliche Bewegung die einzige variable Einflussgröße dar.

Nach sechs Monaten körperlicher Ertüchtigung konnte letztendlich gezeigt werden, dass gesteigerte körperliche Aktivität, in dem Maße, in welchem es die noch prähypertensiven Ratten betrieben, die Entwicklung eines Hypertonus nicht verhindern konnte. Es kam jedoch zu einer massiven Zunahme der Fibrosierung des Myokardes und zu einem negativen Calciumhandling. Diese myokardialen Umbauvorgänge konnten als eine restriktive Kardiomyopathie mit erhaltener systolischer Pumpfunktion eingestuft werden. Allein die Mitochondrienfunktion des Myokardes, aber auch der Skelettmuskulatur konnte signifikant verbessert werden.

5.1 Laufleistung

Spontan hypertone Ratten sind ein bewährtes Tiermodel, um die essentielle Hypertonie experimentell zu untersuchen. Auch in dieser Studie wurde auf diesen Tierstamm zurückgegriffen, da die Auswirkungen eines 6- monatigen Laufradtrainings auf das kardiovaskuläre System der hypertonen Ratte erforscht werden sollte, bevor diese ihren Hypertonus komplett ausgebildet hat (Yamori 1984). Dabei entschied man sich für das Laufrad als Trainingsmethode, zu welchem die Tiere jederzeit ungehinderten Zugang hatten. Dies ermöglicht den Tieren ein größtenteils natürliches Laufverhalten. In dieser Studie liefen die SHR fast doppelt so viele Kilometer in der Woche (60km/Woche) als die Wistar mit 30km. Zwar liefen sie durchschnittlich mit einer leicht geringeren Geschwindigkeit (2,5km/h, vgl. Wistar 3,2 km/h), jedoch verbrachten sie eine längere Zeitspanne beim Laufen. Trotzdem sind die individuellen Effekte des Trainings der SHR und Wistar, trotz der schwankenden Laufprofile, komparabel. Beiden Gruppen gemeinsam ist, dass sie die Möglichkeit der Laufräder vom ersten Moment an gern und aufgeschlossen annahmen und bis zum Versuchsende regelmäßig benutzten. Dabei war, entsprechend ihres natürlichen Verhaltens, die lokomotorische Aktivität

während der taghellen Stunden (6:00-18:00 Uhr) deutlich geringer, als in der Nachtperiode von (18:00- 6:00 Uhr) (Van den Buuse (1994)). Diese, auf dem natürlichen Laufverhalten basierende Studie, ist daher auf einen sehr großen Trainingserfolg und eine hohe Intensität hinweisend. Jedoch muss bedacht werden, dass sich der Durchschnitt der Laufleistung von 5,9km/ Tag über viele Stunden verteilt, wobei einige Ruhepausen eingelegt wurden. Da die Tiere noch in der Wachstumsphase in die Versuchsreihe aufgenommen wurden, kam es aufgrund der täglichen körperlichen Beanspruchung zu einigen körperlichen Umbaumaßnahmen. Sehr deutlich zeigte sich, dass in der Trainingsgruppe der SHR und der Wistar die Tibialänge deutlich an die äußeren Begebenheiten adaptiert wurde. Außerdem erreichten die Tiere, bedingt durch progredientes Muskelwachstum, ein signifikant höheres Gewicht.

5.2 Hämodynamische Parameter

Im Gegensatz zu den anfänglichen Erwartungen hat sich der Blutdruck bei den Tieren mit körperlicher Aktivität nicht reduziert, sondern erreichte die gleichen Werte wie die Kontrolltiere. Die Werte der Wistar Tiere waren folgende: Kontrolltiere: 128/82 Lauftiere: 131/ 84 im Mittelwert. Die SHR Tiere entwickelten wie erwartet, einen manifesten Hypertonus und erreichten folgende Werte: Kontrolltiere: 170/105, Lauftiere 173/108 im Mittelwert. Hiermit ist ersichtlich, dass das körperliche Training zu keiner signifikanten Blutdrucksenkung in dieser Studie führen konnte. Eine positive Veränderung der körperlichen Aktivität ist die deutliche Senkung der Herzrate in beiden Trainingsgruppen, verglichen mit den Kontrolltieren. Besonders deutlich wurde diese Senkung bei den SHR- Tieren. Während beide Kontrollgruppen noch zu Beginn des Versuches die gleichen hochnormalen Werte aufwiesen, zeigte sich bei den Trainingstieren ein deutlicher Rückgang der Herzrate mit zunehmender Wochenanzahl. Am Ende des Versuches waren Unterschiede von bis zu 100 Schlägen zu vermerken. Die Deutsche Hochdruckliga sieht aufgrund von großen klinischen Studien einen Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Blutdruck. Laut Dr. med Kurt Stoschitzky, (2011) welcher unter oben genannter Quelle einen Artikel „Blutdruck und Herzfrequenz“ veröffentlicht hat, scheint jeder dauerhafte Anstieg der Herzfrequenz bei Hypertonikern um 10 Schläge pro Minute mit einem Anstieg von tödlich verlaufenden Erkrankungen um 27 Prozent zu korrelieren. Die Höhe der Ruhe- Herzfrequenz ist ein klarer Prädiktor für Todesfälle, sowohl aufgrund von Herz- Kreislauferkrankungen als auch durch andere Krankheiten. Des

Weiteren kann sie Arteriosklerose auslösen oder verstärken. Zusammenfassend vertritt er die Meinung, dass nicht nur beim Menschen, sondern bei allen Säugetieren, ein Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Lebenserwartung liegt. Je höher die Herzfrequenz ansteigt, desto niedriger ist die Lebenserwartung. Als Grund für diese Annahme wurden der meist ebenfalls erhöhte systolische Blutdruck und höhere Werte für Blutfette wie Cholesterin und Triglyceride angegeben. HDL- Cholesterin ist meist erniedrigt. Diese Fakten belegen die Tatsache, dass Patienten mit Herzinfarkt, Diabetes mellitus und Herzschwäche Medikamente verordnet werden, die eben dieses Ziel verfolgen, die Herzfrequenz zu senken.

Gestützt auf diese Aussage können die positiven Effekte des körperlichen Trainings dieser Studie in Bezug auf die Herzfrequenz bestätigt werden.

5.3 Indikationen für eine Hypertrophie

Die Linksherzhypertrophie ist eine maladaptive Antwort auf chronischen hohen Blutdruck und ein wichtiger Risikofaktor für Vorhofflimmern, diastolische Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod bei Patienten. Heute wird die Meinung vertreten, dass die Linksherzhypertrophie nicht allein durch den mechanischen Stress des hohen Blutdruckes ausgelöst wird, sondern ebenso von verschiedenen neurohormonellen Substanzen, welche unabhängig weitgehende Effekte auf Myozyten und Nicht- Myozyten des Herzens haben. Zu diesen gehören Katecholamine, Angiotensin II, Aldosteron und Insulin, die direkt die Myozytenhypertrophie beeinflussen. Diese fördern die Produktion einer Serie von Cytokinen und Wachstumsfaktoren, darunter zählen hauptsächlich der transformin growth factor beta, der Fibroblastenwachstumsfaktor und der insulin growth factor, welcher direkt die Herzproteinsynthese und Hypertrophie stimuliert.

Während die Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdruckes eine entscheidende Rolle an der Pathogenese der Linksherzhypertrophie spielt, ist die Ausdehnung der Herzgröße bei steigender Drucküberladung nicht gleichförmig unter Patienten, bei denen man genetische Mechanismen der Herzhypertrophie annimmt. (Katholi R. and Couri D. 2011). Folglich können Patienten mit einer moderaten arteriellen Hypertension einen großen Spielraum in der Ausdehnung der massenmäßigen Hypertrophie aufweisen. Die Spanne kann sich von einem weitgehend normalen Herz bis zu einer schweren Hypertrophie erstrecken.

Während dieser Studie ist es, wie erwartet, bei den SHR Tieren zu einer massiven kardialen Hypertrophie gekommen, welche von einer beschleunigten Hochregulation von ANP begleitet wurde. Diese Entwicklung korrespondiert mit noch stärkeren Herzveränderungen, wie sie bei älteren SHR beschreiben wurde (Rebelo et al. 2012). Bei den Wistar konnten keine dieser Veränderungen detektiert werden, weder durch eine Massenzunahme der Ventrikel, noch durch einen Anstieg der ANP Expression.

Bei den SHR Tieren ist die Hypertrophie signifikant. Durch den sich entwickelten hohen arteriellen Blutdruck ist es hier zu oben genannten histologischen und histochemischen Umbauvorgängen gekommen. Die Ventrikel der Wistar, mit einem normalen Blutdruck, wiesen ein deutlich geringeres Gewicht auf als die SHR. Vergleicht man nur die Tiere der SHR K und Wistar K, welche keinem körperlichen Training ausgesetzt waren, so kann man selbst hier sehen, dass der Ventrikel um 10 Prozent schwerer ist. Dies kann also nur auf eine Anpassung der Leistungssteigerung unter körperlicher Betätigung zurückgeführt werden.

Bei körperlichem Training kommt es durch die vermehrte Aktivierung der Skelettmuskulatur zu einem stärkeren Rückstrom des venösen Blutes durch die Muskelpumpe. Das Herz reagiert auf diese Mehrbelastung durch Ausdauertraining mit einer Linksherzhypertrophie (Hofmann 2002). So ist bei den Tieren, welche zusätzlich noch regelmäßige körperlicher Belastung ausgesetzt waren, der Unterschied noch größer. Im Allgemeinen weist jedes Kollektiv, welches sich sportlich betätigt hat, ein höheres ventrikuläres Gewicht im Vergleich zu seiner passiven Gruppe auf. Bei den Wistar Tieren beträgt die Erhöhung des linken Ventrikels nur sechs Prozent, bei des SHR Tieren jedoch schon 26 Prozent. Während man bei den Wistar diese Gewichtserhöhung allein auf ein „Sportlerherz“ zurückführen kann, wird bei den SHR der zusätzliche hohe arterielle Druck ein weiterer Grund für diese drastische Massenzunahme sein. Hier werden beide äußerlichen Einflüsse zusammenspielen. ANP ist ein Peptidhormon, welches in dem Vorhof des Herzens synthetisiert wird und bei Muskeldehnung infolge einer Volumenmehrbelastung freigesetzt wird. Bei Herzinsuffizienz sind die Atriopeptinplasmaspiegel erheblich erhöht und korrelieren mit den erhöhten kardialen Füllungsdrücken (Klinke 2005). Die ANP- Expression war deutlich erhöht.

Als Sportlerherz werden in der Sportmedizin Veränderungen bezeichnet, die durch vermehrtes körperliches Training im Leistungsport entstehen. Dies betrifft hauptsächlich Ausdauersportarten. Die vermehrte Belastung führt zu einer Vermehrung der Muskelmasse. Dabei ist größtenteils die linke Herzkammer betroffen. Studien belegten, dass dynamisch trainierende Sportler, vergleichbar mit unserem Tiermodell, eine ex-

zentrische Hypertrophie entwickeln. Hierbei nehmen die Wanddicke und das enddiastolische Volumen gleichermaßen zu, wodurch das Verhältnis der beiden in einem physiologischen Rahmen bleibt. Somit erreicht das Herz eine höhere funktionelle Leistungsfähigkeit mit erhöhtem Schlagvolumen und Herzzeitvolumen (Thompson 2007, Dickhuth 2001).

5.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen

Die Erfassung des linksventrikulären Druckes in isoliert- perfundierten Langendorff-Herzen erfolgte mittels isovolumetrischer Herzinnendruckmessung. Dabei wurde der linksventrikuläre systolische und diastolische Druck (LVP_{sys} und LVP_{dia}) gemessen und rechnerisch die linksventrikuläre Druckentwicklung LVDP in Bezug auf das Herzgewicht (HW) ermittelt. Der Koronarwiderstand ergab sich aus der Differenz von Aortendruck (APmmHg) und Flussgeschwindigkeit (Flow ml). Die Ergebnisse dieser Methode zeigten bei den SHR- Lauftieren eine sich entwickelnde restriktive Kardiomyopathie mit erhaltender systolischer Pumpfunktion. Bei dem Vergleich der Kontroll- und Laufgruppen, konnte bei den Läufern ein tendenziell erniedrigter Koronarwiderstand beschrieben werden. Die niedrigsten Werte des Koronarwiderstandes wiesen die Läufer der SHR auf. Letzteres ist darauf zurückzuführen, dass es durch den Stress des Trainings zu einer Stimulation der Angiogenese der Kapillaren am Herzen gekommen ist (Zwetsloot 2008). Die mengenmäßige Zunahme und damit Herabsetzung des Koronarwiderstandes ist somit als Indikator für eine Kapillarisierung des Herzens zu sehen (Rebelo 2010). In diesem Falle eine positive Adaptation an das körperliche Training.

Die erhaltene systolische Pumpfunktion beweist sich anhand der Werte für unveränderte dp/dtmax (Druckanstiegsgeschwindigkeit).

5.5 Calciumhandlingproteine

Die Funktion der Herzmuskelzelle basiert auf einem schnellen Wechsel der intrazellulären Calciumkonzentration. Um eine Kontraktion zu ermöglichen wird das Calcium während der Systole in das Zytoplasma freigesetzt. Diese kardiale Kontraktilität ist bei Herzinsuffizienten durch Veränderungen in der Struktur und Funktion von Proteinen/ Proteinkomplexen gestört, die für die regelhafte Freisetzung und Wiederaufnahme von Calcium- Ionen in intrazellulären Speicherstrukturen (SR) verantwortlich sind. Im Normalfall wird eine Kontraktion durch den Einstrom von Ca^{2+}- Ionen durch zellmembranständige L-Typ- Ca^{2+}- Kanäle (Dihdropyridinrezeptor) in das Zytoplasma der Herzmuskelzelle und durch den Einstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum über weitere Ca^{2+} -Kanaltypen (Ryanodinrezeptor) ausgelöst (Klinke 2005).

Ein gestörter Calciumhaushalt spielt aus diesem Grund eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der humanen Herzinsuffizienz (Hasenfuss 1997). Es wird angenommen, dass bei Herzinsuffizienz die Aktivität der SERCA reduziert ist, was zu einer geringeren Calcium- Ansammlung im sarkoplasmatischen Retikulum führt. Wird vermehrt NCX eingebaut, kommt es zu einem Ausstrom von Calcium aus der Zelle, was sich negativ auf die Kontraktion auswirkt und somit in einer Funktionsstörung des Myokards endet (Limas 1987, Meyer 1995).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei den SHR Tieren Anzeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen. Bei den Lauftieren kam es zu einer tendenziellen Herunterregulation des SERCA im Vergleich zu der Kontrollgruppe, was ein gestörtes Calciumhandling vermuten lässt. Bei dem NCX konnte ein Absinken der Expression beobachtet werden. Um die funktionelle Signifikanz genauer überprüfen zu können, sind jedoch weitere experimentelle Untersuchungen erforderlich.

Bei der Wistargruppe gab es kein Hinweis auf ein gestörtes Calciumhandling.

5.6 Extrazelluläre Matrixproteine

Eine Reaktionen des Myokards auf eine chronische arterielle Hypertonie ist die Zunahme der interstitiellen Fibrose, wodurch es immer mehr zu einer Versteifung und Funktionsbeeinträchtigung des Gewebes kommt. Die hohen Drücke induzieren die

Produktion von selbstlimitierenden Superoxiden in der Gefäßwand. Eine derartige reaktive oxygene Produktion führt zu perivaskulären Entzündungsvorgängen und nachfolgenden myokardialen Fibrosierungen (Hisashi Kai et al 2006, Brilla et al 1992). Folglich kommt es zu einer erhöhten Collagensynthese und erhöhten Expression von Collagen 1 und 3, Fibronectin und TGF- β.

TGF-β scheint eine Hauptrolle bei der Bildung der extrazellulären Matrix zu spielen. Es stimuliert die Fibroblasten, vermehrt Collagen 1 und 3 sowie Fibronectin zu bilden (Henning 2009).

Die Expression von Collagen 1 war in den Laufgruppen beider Tierkollektive unverändert geblieben, während Collagen 3 signifikant anstieg. Diese Veränderung des Collagens steht widersprüchlich zu der Herunterregulation aller anderen Fibroseparameter. Diese wären die Matrixproteine TGF- β, CTGF und FGF2.

TGF-β wurde also, wider der Erwartungen, bei den SHR signifikant herunterreguliert und steht damit für ein verbessertes kardiales Remodelling. Bei der Wistar- Kontrollgruppe waren jedoch keine Veränderungen zu vernehmen. Diese Daten lassen die Vermutung zu, dass körperliches Training einen positiven Effekt auf die Fibrosierung des Herzmuskels hat und die kardialen Umbauvorgänge positiv beeinflussen kann. Diese Werte korrelieren mit einer Studie, die ebenfalls die Hypothese aufstellt, dass Training eine signifikante TGF-β assoziierte Reduktion der Gewebe- und Muskelfibrose bewirken kann (Nader 2010).

Da eine stattgefundene Fibrosierung in diesen Herzen nachgewiesen ist, liegt die Vermutung nahe, dass eine Hochregulation des Collagens 3 nicht nur durch TGF-β, sondern durch Biglycan getriggert sein könnte. Um diesen Zusammenhang näher belegen zu können, müssen noch weiterführende Studien in Betracht gezogen werden.

5.7 Apoptosemarker

Die in dieser Studie untersuchte BAX- Expression ist bei den Wistar-Tieren unverändert geblieben, bei den SHR- Lauftieren jedoch, im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe, um 75% reduziert worden.

BAX gehört zur BCl-2 Familie und setzt, stimuliert von P53, pro-apoptotische Faktoren frei, die wiederum die Caspasen- Kaskade aktivieren und somit den Untergang der Zelle einleiten (Lee Y 2009). Eine niedrige BAX- Konzentration spricht also gegen eine stattgefundene Apoptose.

Es sind auf molekularer Ebene keine Indizien dafür zu sehen, dass eine Apoptose stattgefunden hat. Die vorliegende Datenlage lässt aber vermuten, dass eine Korrelation bezüglich der geringen Ausprägung der Apoptose und der Herunterregulation der TGF-β Konzentration besteht.

5.8 Energiestoffwechsel

Am Ende der experimentellen Phase wurde der funktionelle Status der Mitochondrien mittels mikrorespiratorischen Messungen untersucht. Die Proben wurden jeweils aus dem linken Ventrikel und dem M. soleus, als Vertreter der Skelettmuskulatur, entnommen. In beiden Laufgruppen, sowohl in denen der Wistar als auch bei denen der SHR, kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Mitochondrienfunktion. Das Lauftraining verbessert also die systolische Pumpfunktion beider Kollektive. Dabei muss zwischen Komplex I (Pyruvatatmung) und Komplex II (Succinatatmung) unterschieden werden. Die pyruvat-abhängige Komplex I- Atmung verbessert sich im linken Ventrikel in beiden Laufgruppen, während bei der Komplex II- Atmung keine Veränderung detektiert werden konnte. Die Aktivität der Komplex I- Atmung im M. soleus wurde bei beiden Laufgruppen verbessert. Im Unterschied zu den Proben des linken Ventrikels kam es aber hier auch bei der Komplex II- Atmung zu einer signifikanten Verbesserung bei den Laufgruppen.

Da die mitochondriale Atmung über den Prozess der oxidativen Phosphorylierung für etwa 95% der zellulären ATP- Produktion verantwortlich ist, kommt es bei einer Steigerung dieser zu einer erhöhten ATP Bereitstellung in den Kardiomyozyten und Skelettmuskelzellen. Folglich lässt sich durch diese Daten belegen, dass sich Sport und körperliche Bewegung positiv auf die mitochondriale Atmungskette insbesondere dem Komplex I ausübt. Diese Daten lassen die Vermutung einer Kausalität zwischen Komplex I- Verbesserung und einer verbesserten Körperkomposition zu.

Die resultierende Steigerung der succinat- bezogenen Pyruvatatmung (SRPR) kombiniert mit der unveränderten Expression von PGC-1α und NRF1 belegen, dass es zu einer Steigerung der Komplex I Aktivität und nicht zu einer Zunahme der Mitochondriendichte gekommen ist.

Neben der Mitochondrienfunktion wurde ebenfalls die mRNA- Expression von PGC-1α gemessen. Es wird zu den PGC-1- transkriptionalen Koaktivatoren gezählt, welche eine Rolle bei der Regultation der mitochondrialen Stoffwechselvorgänge im Herzen

spielen. Studien zeigten, dass die Expression von PGC-1α bei einer Herzinsuffizienszerkrankung unterdrückt wird (Rowe 2010).
In dieser Studie kam es, insbesondere bei den Läufern der SHR, zu einer signifikanten Expressionshemmung von PGC-1α.

5.9 Entzündungsparameter

In Hinsicht auf möglich ablaufende Entzündungsprozesse wurden die Gewebeproben der Ratten auf die mRNA- Expression der Matrixmetalloproteinase 12 und der induzierbaren NO- Synthase untersucht. In beiden Laufkollektiven ist ein ansteigender Trend der mRNA-Expressionen zu sehen. Bei der iNOs der SHR- Tiere konnte eine Verdopplung gemessen werden. Da MMP-12, bekannt als Makrophagenelastase, eine entscheidende Rolle bei der Einleitung von Entzündungsreaktionen spielt, kann eine gemeinsamer Anstieg mit iNOS als Hinweis auf gesteigerte Entzündungsprozesse und Umbauvorgänge des Rattenmyokardes gewertet werden.

Um das Wissen über die ablaufenden Entzündungsvorgänge weiter zu vertiefen, würde sich eine zusätzliche Messung von eNOS anbieten.

5.10 Kritische Betrachtung des Laufmodels

Nach Beendung dieser Studie kann man sich die Frage stellen, welches Laufmodell am geeignetsten ist. Die unter dieser Thematik durchgeführten Studien unterscheiden sich stark im Hinblick auf Trainingsgerät und Intensität des Trainings. Einige Tiere, wie in dieser Studie, hatten freien Zugang zu Laufrädern und konnten sich entsprechend ihres natürlichen Verhaltens frei darin bewegen. Andere wurden durch leichte Elektroschocks dazu animiert, nach einem festen Trainingsprogramm in motorbetriebenen Laufrädern zu laufen (Carneiro- Júnior et al 2010). Eine Minderheit absolvierte ein Schwimmtraining (Da Silva ND Jr. et al 2012). Diese unterschiedlichen Studiendesigns erschweren natürlich die Vergleichbarkeit untereinander.

Stellt man den Laufbandversuch gegen das Laufrad, so ist es bei dem Laufrad besser möglich das natürliche Laufverhalten nachzubilden. Studien belegten, dass Ratten ihre höchste Aktivität nachts zwischen 18:00 Uhr abends und 6:00 Uhr morgens aufweisen (Mondon et al., 1985). Das kann bei einem Laufbandversuch nicht gewährleistet werden. Des Weiteren kann hier nicht sicher zwischen einem möglichen Trainingseffekt, oder Effekten, die durch das Handling ausgelöst werden, unterschieden werden (Rupp, 1989).

Es zeigt sich, dass es schwierig ist, ein realitätsnahes physiologisches Trainingsmodell aufzubauen. Ratten sind nachtaktiv und rennen über Kurzstrecken mit einer Dauer von 1-2 Minuten. Menschen sind jedoch evolutionär und physiologisch Langstreckenläufer und Ausdauersportler, die bei niedrigen Geschwindigkeiten über einen längeren Zeitraum laufen (ca. 30-60 min pro Tag).

Ein zweiter noch anzusprechender Kritikpunkt sind die Kontrollratten (nichthypertensiv Wistar). Auch wenn sie als „sitzende“ Kontrolle gewertet wird, bedeutet es nicht, dass sich diese Tiere gar nicht bewegt haben. Auch dieses Tierkollektiv ist in den Käfigen mobil gewesen. Hier fällt es lediglich schwer eine genaue Distanzstrecke in Korrelation zu einer Zeiteinheit zu nennen, da die Tiere keine Messgeräte trugen. Somit könnte es durchaus auch bei diesen Tieren zu einem Trainingseffekt gekommen sein. Das Bewegungsausmaß war jedoch immer noch geringer als bei den Lauftieren.

5.11 Schlussfolgerung

Grundsätzlich lassen sich positive Trainingseffekte auch bei einem Hypertoniker nachweisen. Allerdings wird offenbar bei fortgesetzter hoher physikalischer Aktivität durch die Überlagerung von Druckbelastung und Alterungsprozessen ein maladaptives Remodeling des Herzens induziert.

Für die Zukunft bedeutet dies, dass man in der Klinik über altersadaptive Empfehlungen hinsichtlich der körperlichen Aktivität der Patienten nachdenken muss.

Für die Forschung bedeutet es, dass die Mechanismen, die für das maladaptive Remodeling verantwortlich sind, besser charakterisiert werden.

6 Zusammenfassung

Die Hypertonie steht an erster Stelle der Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität (Lopez 2006). In Deutschland gibt es mittlerweile mehr als 25 Millionen Menschen, die an einem erhöhten Blutdruck leiden (Middeke 2008). Somit fällt dieser Zivilisationskrankheit auf Grund seiner hohen Prävalenz in der Bevölkerung ein hohes Maß an Bedeutung zu. Die Tatsache, dass sie als wichtigster Risikofaktor für Arteriosklerose, Herzinfarkt und Schlaganfall gehandelt wird, rechtfertigt die konsequenten Bemühungen um geeignete Therapiemethoden und Präventionsmaßnahmen.

Die von der WHO und Hochdruckliga empfohlenen Lebensstilveränderungen zu einer gesunden Lebensweise, um den Hochdruck zu reduzieren, beinhaltet daher neben Gewichtsreduktion, gesunder Ernährung und Nikotinverzicht hauptsächlich eine regelmäßige körperliche Betätigung. Diese wird jedoch nur ungenau definiert.

Milde aber moderate Übungen scheinen effektiver zu sein, als hoch intensive Trainingseinheiten (Kokkinos et al 2009).

Doch sind hier noch weitere neue Forschungen nötig, um ein vollständiges Verständnis über Herzerkrankungen und körperliches Training zu erlangen. Es wird postuliert, dass Sport effektiv in der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen ist (Wexler et al 2012), sowie eine Reduktion der gesamtkardiovaskulären Sterblichkeit bewirkt (Rosengren & Wilhelmsen 1997).

Diesen Erkenntnissen widerspricht jedoch eine 2010 veröffentlichte Studie, bei der weibliche spontan hypertensive Ratten, kurz SHRs, in einem Alter von einem Jahr und vollständig ausgeprägtem Hypertonus einen Trainingsversuch unterzogen wurden (da Costa Rebelo et al 2010). Dieses Rattenmodell korreliert mit einem Patienten, welcher sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz befindet. In genannter Studie waren die Tiere offensichtlich nicht in der Lage sich den steigenden Arbeitsbelastungen und Trainingsintensitäten anzupassen. Eine Blutdruckreduktion erfolgte nicht.

Somit stellt sich die Frage, ob junge weibliche Tiere, in einem prähypertensiven Stadium, die Trainingsbelastungen hinsichtlich des kardiovaskulären Remodelings besser tolerieren und/oder eine manifeste Ausprägung eines Hypertonus verhindern beziehungsweise verzögern können. Aus diesem Grund wurde das vorliegende experimen-

telle Hochdruckmodell entworfen, in welchem das körperliche Training die einzige Einflussgröße darstellt. Als Methodik wurde eine nichtinvasive Blutdruckmessung, das Langendorff- Experiment zur Bestimmung der Hämodynamik und die biochemische Aufarbeitung durch PCR gewählt.

Die Ergebnisse zeigten keine nennenswerte Reduktion des systolischen Blutdrucks, sondern eine ansteigende Expression von profibrotischen Markern und eine umgekehrte Korrelation zwischen der SERCA2a/ NCX Ratio. Klinisch zeigte sich das Bild einer restriktiven Kardiomyopathie mit erhaltener systolischer Pumpfunktion. Der Energiestoffwechsel und die Mitochondrienfunktion sind durch das Training verbessert worden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Sport mit Vorsicht betrachtet werden soll und die Intensität und Dauer des Trainings unter professioneller Aufsicht den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten angepasst werden sollte. Niemals darf es zu einer maximalen Auslastung der Herzfrequenz kommen.

Es ist schwierig eine genaue Korrelation zwischen der Dauer einer Hypertension und dem Verlust der Anpassungsmöglichkeiten an eine steigende Arbeitsbelastung zu finden. Eine Reduktion des Blutdruckes kann nicht nur allein durch sportliche Betätigung erzielt werden, sondern bedarf einer zusätzlichen Anpassung der Lebensweise, welche maßgeblich Gewichtsreduktion und Nikotinverzicht beinhaltet.

7 Summary

Hypertension represents the highest risk factor for morbidity and mortality (Lopez 2006). By now more than 25 million people in Germany suffer from high blood pressure (Middeke 2008). This lifestyle disease is of great significance due the high prevalence in the German population. Hypertension is often regarded as the major risk factor for arteriosclerosis, cardiac infarction and stroke, which justifies the consistent efforts for adequate forms of therapy and preventive measures against hypertension.

The lifestyle changes for a healthy way of life in order to minimise the high blood pressure, as recommended by the WHO and the German Hypertension Society, comprise the loss of weight, healthy diet, nicotine renunciation and crucially important, a regular physical activity. However, the latter is not concretely defined.

But moderate exercises, i.e. with a low-to-moderate intensity (approximately 60% to 85% of age-predicted maximum heart rate) and 30 to 40 minutes of daily walking, appear to be more effective than highly intensive training units (Kokkinos et al. 2009).

This implies that more investigations have to be conducted to fully understand the relation between cardiac diseases and physical activity. It is argued that sport represents an effective form for treating cardiovascular complaints (Wexler et al 2012). In addition, it causes a decline in the total cardiovascular mortality (Rosengren & Wilhelmsen 1997).

These research findings have been disapproved by da Costa Rebelo et al.'s study from 2010, in which experiments on female spontaneously hypertensive rats (SHR) at the age of one year and with a definitive hypertension carried out. This rat model correlates with a patient who is at the advanced stage of cardiac insufficiency. Obviously, the animals were not capable of adapting to the increasing physical activity and training intensity. In this study a reduction of blood pressure did not occur.

This leads to the question if young female animals, which are at a pre-hypertensive stage, can better tolerate the load of training in terms of the cardiovascular remodelling and/or can prevent and respectively delay a manifest development of a hypertension. For this reason, the model at hand has been created that represents an experimental model for high blood pressure in which physical training is the only determining factor. The chosen methodology comprises a non-invasive blood pressure measurement as

well as the Langendorff heart experiment for determining the haemodynamics and the biochemical processing by the polymerase chaine reaction.

The results do not demonstrate a considerable decrease in the systolic blood pressure, but an increasing expression of profibrotic markers and a reverse correlation between the SERCA2a/NCX ratio. Clinically, a restrictive cardiomyopathy with a maintained systolic pump function was determined. The energy metabolism and the function of mitochondria have been improved by the training.

To conclude, sport should be judged with caution. Under the supervision of a professional, the intensity and duration of the training should be adapted to the current patient's state of health. It should never occur that the heart rate is used to its maximum capacity.

It is difficult to discover an exact correlation between the duration of a hypertension and the loss of possibilities for adapting to an increasing physical activity. A reduction of blood pressure cannot only be achieved through physical activity, but an adjustment of the lifestyle is also needed which essentially is composed of loss of weight and nicotine renunciation.

Literaturverzeichnis

2012 Framingham Heart Study
http://www.framinghamheartstudy.org/

Astrof S, Hynes RO,
Fibronectins in Vascular Morphogenesis
Angiogenesis. 2009; 12(2): 165–175.

Auer J.
Pathophysiologie der primären
(essenziellen) Hypertonie
Journal für Hypertonie - Austrian
Journal of Hypertension 2012; 16
(Sonderheft 1), 12-13

Bamerny S.
Energiestoffwechsel des Herzens und seine Regulation - Philipps-Universität Marburg - Institut für Physiologie und Pathophysiologie
URL http://www.uni-marburg.de/fb20/physiologie/ags/daut/stoffwechsel

Bauriedel G, Skowasch D,Lüderitz B.
Zertifizierte medizinische Fortbildung: Die chronische Herzinsuffizienz
Dtsch Arztebl 2005; 102(9): A-592 / B-499 / C-466

Bennett MR.
Apoptosis in the cardiovascular system
Heart. 2002 May; 87(5): 480–487.

Bergert F.W, Braun M, Clarius H, et al
Hausärztliche Leitlinie Hypertonie
Therapie der Hypertonie
Leitliniengruppe Hessen
Version 3.00 vom 3.02.2010

Beuckelmann DJ, Näbauer M, Erdmann E
Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure
Circulation. 1992; 85: 1046-1055

Brilla CG, Weber KT
Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat
Cardiovasc Res (1992) 26 (7): 671-677.

Brixus K, Frank KF, Bölck B, Hoyer F, Schwinger RHG,
Reverses Remodeling der intrazellulären Ca^{2+}-Homöostase: Neue Konzepte zur Pathophysiologie und Therapie der Herzinsuffizienz
Wiener Medizinische Wochenschrift
April 2006, Volume 156, Issue 7-8, pp 209-215

Bruno RM, Cartoni G, Taddei S.
Hypertension in special populations: athletes.
Future Cardiol. 2011 Jul;7(4):571-84.

Buchta, Mark; Höper, Dirk. W.; Sönnichsen, Andreas (2008)
Hammerexamen Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
München, Jena: Urban und Fischer

Carneiro-Júnior M.A,.Pelúzio M.C.G,Silva C.H.O.
Exercise training and detraining modify the morphological and mechanical properties of single cardiac myocytes obtained from spontaneously hypertensive rats
Braz J Med Biol Res, November 2010, Volume 43(11) 1042-1046

Charles E. Schmidt College of Science
Quantitative RT- PCR
http://www.science.fau.edu/genechip/pcr_quanti.php (August 2011)

Chung CJ, Schulze PC
Exercise in Patients with Heart Failure
Phys Sportsmed. 2011 November; 39(4): 37–43.

Cuneo A, Oeckinghaus R, Tebbe U
Leisure sport activity as a trigger for acute coronary events in men without known coronary artery disease : A single-center case study
Herz. 2011 Jun 16.

da Costa Rebelo RM, Schreckenberg R, Schlüter KD.
Adverse cardiac remodelling in spontaneously hypertensive rats: acceleration by high aerobic exercise intensity.
Physiol. 2012 Aug 28

da Costa Rebelo, RM
Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Progredienz hochdruckvermittelter Herzinsuffizienz bei hypertensiven Ratten
Veterinärmedizinische Dissertation Justus- Liebig- Universität Giessen (2010)

DA Silva ND Jr, Fernandes T, Soci UP, Monteiro AW, Phillips MI, DE Oliveira EM
Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis.
Med Sci Sports Exerc. 2012 Aug;44(8):1453-62

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie J und Prävention
AWMF Register- Nr. 046/001
Stand: 1. Juni 2008
www.hochdruckliga.de/bluthochdruck.html
Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
vertreten durch: Dr. Joachim Leiblein
1997-2013
www.hochdruckliga.de

Dickhuth H-H, Hipp A, Niess A, Röcker K, Mayer F, Horstmann T
Differenzialdiagnostik der physiologischen Herzhypertrophie
(Sportherz)
Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin Jahrgang 52, Nr. 6 (2001)

Ehret G.B, Munroe PB, Rice K.M,
Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk
The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies
Nature 478,103–109 (06 Oktober 2011)

Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C & Torella D.
Physiological cardiac remodeling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms.
Heart. 2012 Jan;98(1):5-10.

Erdmann, Erland. (2009)
Herzinsuffizienz, Ursachen, Pathophysiologie und Therapie.
Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
S. 3-15, 69-81, 149-165

Ertl G, Hardt R, Herrmann- Lingen C et al
Nationale Versorgungsleitlinie- Chronische Herzinsuffizienz- Langfassung
Version 1.5 März 2012
Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/nvl_hi_lang.pdf (Juni. 2012)

Faßbender, TC
Einfluss von Phosphodiesterase 5-Inhibitoren auf die Escherichia coli Hämolysin und Lipopolysaccharid vermittelte Kardiodepression am isolierten Rattenherzen
Veterinärmedizinische Dissertation , Justus- Liebig- Universität Giessen (2006)
Fomovsky G M; MS, Thomopoulos S S., PhD, Holmes J , MD PhD
Contribution of Extracellular Matrix to the Mechanical Properties of the Heart
J Mol Cell Cardiol. 2010 March; 48(3): 490–496.

Forst, S
TGF-β1 induzierte Deposition extrazellulärer Matrixproteine im
Tiermodell transgener eNOS+/- Mäuse
Veterinärmedizinische Dissertation Justus- Liebig- Universität Giessen(2009)

Framingham Heart Study [WWW Document], 2011. . URL
http://www.framinghamheartstudy.org/

Gündüz F, Koçer G, Ulker S et al.
Exercise training enhances flow-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats.
Physiol Res. 2011 May 16. [Epub ahead of print]

Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG et al
Sex Differences in Sympathetic Neural-Hemodynamic Balance
Implications for Human Blood Pressure Regulation
Hypertension. 2009; 53: 571-576

Hasbak P, Sams A, Schifter S.
CGRP receptors mediating CGRP-, adrenomedullin- and amylin-induced relaxation in porcine coronary arteries. Characterization with ‘Compound 1' (WO98/11128), a non-peptide antagonist
Br J Pharmacol. 2001 August; 133(8): 1405–1413.

Hasenfuss G, Meyer M, Schillinger W, Preuss M, Pieske B, Just H.
Calcium handling proteins in the failing human heart.
Basic Res Cardiol. 1997;92 Suppl 1:87-93.

Henning, K
TGF-β induzierte Expression extrazellulärer Matrixproteine durch Herzmuskelzellen der adulten Ratte
Veterinärmedizinische Dissertation, Justus- Liebig- Universität Giessen (2009)

Herold, Gerd und Mitarbeiter(2010)
Innere Medizin.
S. 197 -205

Hildebrand A, Romarís M, Rasmussen L M, et al
Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor beta
Biochem J. 1994 September 1; 302(Pt 2): 527–534.

Hofmann, P
Über den Einfluß von körperlichem Training und Altern auf morphometrische Parameter und spezifische Zellmarker bei Wistar-Kyoto und Spontan Hypertensiven Ratten
Medizinische Dissertation Dissertation Justus- Liebig- Universität Giessen (2002)

Hoppe U.C, Böhm M, Dietz R,
Leitlinien zur Therapie
der chronischen Herzinsuffizienz
Z Kardiol 94:488–509 (2005)
DOI 10.1007/s00392-005-0268-4

Hoppe UC, Erdmann E; Kommission Klinische Kardiologie.
[Guidelines for the treatment of chronic heart failure. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology--Heart and Circulation Research, compiled on behalf of the Commission of Clinical Cardiology in cooperation with Pharmaceutic Commission of the German Physicians' Association].
Z Kardiol. 2001 Mar;90(3):218-37.

Hossain MB, Ji P, Anish R et al
Poly(ADP-ribose) Polymerase 1 Interacts with Nuclear Respiratory Factor 1 (NRF-1) and Plays a Role in NRF-1 Transcriptional Regulation
J Biol Chem. 2009 March 27; 284(13): 8621–8632.

Hprt1 - Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase 1 –
Genetics Home Reference (2007)

Hunt M,
Real Time PCR
Microbiology and Immunology Online
University of South Carolina School of Medicine
http://pathmicro.med.sc.edu/pcr/realtime-home.htm (Sept. 2011)

Huntgeburth M, Tiemann K, Shahverdan R, Schlüter KD et al
Transforming Growth Factor β_1 Oppositely Regulates the Hypertrophic and Contractile Response to β-Adrenergic Stimulation in the Heart

PLoS One. 2011; 6(11): e26628.

Kai H, Mori T, Tokuda K et al,
Hypertension Research - Pressure Overload-Induced Transient Oxidative Stress Mediates Perivascular Inflammation and Cardiac Fibrosis through Angiotensin II
Hypertension Research (2006) 29, 711–718

Kaplan NM, Domino FJ.
Overview of hypertension in adults. 2012.
http://www.uptodate.com/contents/overviewof-hypertension-in-adults?source=search_result&search=hypertension&selectedTitle=1%7E150 [gesehen 13.08.2012].

Katholi R.E, Couri D M,
Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications
Published online 2011 June 30. doi: 10.4061/2011/495349

Kellerwessel, E
Endothel- und Myokardfunktion isolierter Rattenherzen nach einer Kurzzeitischämie und deren Beeinflussung durch Superoxiddismutase
Veterinärmedizinische Dissertation , Justus- Liebig- Universität Giessen (2009)

Kielstein J, Impraim B, Simmel S, et al.
Cardiovascular effects of systemic NO synthase inhibition with asymmetric dimethylarginine in humans
Hypertonie 2003. 27. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga. Bonn, 26.-29.11.2003. Düsseldorf, Köln: German Medical Science; 2004. Doc03hochV11

Klinke R, Pape H-C, Silbernagel S,
Physiologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2005
S. 130-135, 153-160

Kokkinos PF, Giannelou A, Manolis A, Pittaras A

Physical Activity in the Prevention and Management of High Blood Pressure
Hellenic J Cardiol 2009; 50: 52-59

Kopincová J, Púzserová A, Bernátová I.
Biochemical aspects of nitric oxide synthase feedback regulation by nitric oxide
Interdiscip Toxicol. 2011 June; 4(2): 63–68.

Krehbiehl, N-K
Auswirkungen einer systemischen Hypertonie auf parakrine Effekte kardialer Progenitorzellen Veterinärmedizinische Dissertation Justus- Liebig- Universität Giessen (2010)

Kumarswamy R, Lyon AR, Volkmann I et al
SERCA2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an Akt/FoxO3A-dependent pathway
Eur Heart J (2012) 33 (9): 1067-1075.

Kuschinsky, W. (1994)
„Herz- Kreislauf- Funktionen.“

Physiologie; Deetjen, P., und Speckmann, E.-J., Hescheler, J.

LaPan P, Brady Jeff, Grierson C et al
Optimization of total protein and activity assays for the detection of MMP-12 in induced human sputum
BMC Pulm Med. 2010; 10: 40.

Lee Y, Gustafsson AB
Role of apoptosis in cardiovascular disease.
Apoptosis. 2009 Apr;14(4):536-48.

Lehnen AM, Leguisamo NM, Pinto GH et al
The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression
Cardiovasc Diabetol. 2010, 9: 67

Lesser S
Die tierschutzrechtlichen Bewertungen der Wasserdeprivation bei Labortieren während wissenschaftlicher Untersuchung auf der Grundlage bisheriger physiologischer und ethologischer Erkenntnisse
Veterinärmedizinische Dissertation- Tierärztliche Hochschule Hannover (2003)

Li L., Pan R., Li R., et al
Mitochondrial Biogenesis and Peroxisome Proliferator–Activated Receptor-γ Coactivator-1α (PGC-1α) Deacetylation by Physical Activity
Diabetes. 2011 January; 60(1): 157–167.
Limas C, Spier SS.
Effect of antihypertensive therapy on calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum of SHRs
Cardiovasc Res (1980) 14 (12): 692-699

Limas CJ, Einzig S, Noren G
Contrasting effects of spontaneous and induced cardiomyopathy on the nucleoproteins of turkey hearts
Cardiovasc Res (1982) 16 (5): 263-268.

Limas CJ, Olivari MT, Goldenberg IF, Levine TB, Benditt DG, Simon A.
Calcium uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum in human dilated cardiomyopathy.
Cardiovasc Res. 1987 Aug;21(8):601-5.

Löllgen H, Dickhuth H-H, Dirschedl P,
Serie: Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung – Vorbeugung durch körperliche Bewegung
Deutsches Ärzteblatt 1998; 95(24): A-1531 / B-1303 / C-1219

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray Ch.
Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet
2006;367:1747–57

Mancia G, Co-Chairperson, Guy De Backer, Co-Chairperson et al,
2007 Guidelines for the management of arterial

hypertension
The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the
European Society of Hypertension (ESH) and of the European
Society of Cardiology (ESC)
European Heart Journal (2007) 28, 1462–1536

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.
The Tast Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of European Society of Cardiology (ESC)
ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013
www.jhypertension.com, 2013

Meyer M, Schillinger W, Pieske B, et al.
Alterations of Sarcoplasmic Reticulum Proteins in Failing Human Dilated Cardiomyopathy
Circulation. 1995; 92: 778-784 doi: 10.1161/01.CIR.92.4.778

Meyer M, Schillinger W, Pieske B, Holubarsch C, Heilmann C, Posival H, Kuwajima G, Mikoshiba K, Just H, Hasenfuss G, et al.
Alterations of sarcoplasmic reticulum proteins in failing human dilated cardiomyopathy.
Circulation. 1995 Aug 15;92(4):778-84.

Middeke, Prof. Dr. M,
Epidemiologie und Behandlungsstatus der Hypertonie in Deutschland, 869-881
In: Pfaff, H (Hrsg.) Prävention und Versorungsforschung
Springer. Heidelberg (2008)

Moederlein C
Einfluss des Polyaminstoffwechsels auf die Funktion und Apoptose des post- ischämischen Rattenherzens
Medizinische Dissertation- Justus- Liebig Universität (2010)

Mondon CE, Dolkas CB, Sims C, Reaven GM,
Spontaneous running activity in male rats: effect of age
Journal of Applied PhysiologyPublished 1 May 1985Vol. 58no. 5, 1553-1557

Montecucco F, Pende A, Mach F
The Renin-Angiotensin System Modulates Inflammatory Processes in Atherosclerosis: Evidence from Basic Research and Clinical Studies
Mediators Inflamm. 2009; 2009: 752406

Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H,et al
A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis.
Mol Med. 2010 Nov-Dec;16(11-12):455-64.

Nagasawa K, Zimmermann R, Münkel B et al.
Extracellular matrix deposition in hypertensive hearts. Antifibrotic effects of ramipril
Eur Heart J (1995) 16 (suppl C): 33-37.

Neumann T, Biermann J.,Neumann A.,
Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte
Medizinische und ökonomische Aspekte
Deutsches Ärzteblatt Jg. 106 Heft 16-17. April 2009
Pavlik G.
Effects of physical training and detraining on resting cardiovascular parameters in albino rats.
Acta Physiol Hung. 1985;66(1):27-37.

Perry GML, Nehrke K, Bushinsky DA, et al
Investigations - Genetics of Complex Traits Sex Modifies Genetic Effects on Residual Variance in Urinary Calcium Excretion in Rat (Rattus norvegicus)
Genetics July 2012 191:1003-1013

Perry GML, Sagvolden T, Faraone SV,
Intraindividual variability (IIV) in an animal model of ADHD - the Spontaneously Hypertensive Rat.
Perry et al. Behavioral and Brain Functions 2010, 6:56
http://www.behavioralandbrainfunctions.com/content/6/1/56

Pinto YM, Paul M, Ganten D

Lehren aus Ratten- Modellen von Bluthochdruck – von Goldblatt zur Gentechnik
Cardiovasc Res (1998) 39 (1): 77-88

Ravelli F
Mechano-Electric Feedback and Atrial Arrhythmias
Bookshelf ID: NBK7491 PMID: 21290759

Reda S, Motloch LJ, Hoppe UC
Heart failure with preserved ejection fraction
Der Kardiologe
Volume 5, Number 3, 237-244,

Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC et al,
AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent diet
Unitet States Departement of Agriculture, Agricultural Research Service, Grand Forks Human Nutrition Research Center, Grand Forks, ND 58202-9034 and Departement of Animal Science, University of Illinos, Urbana, Il 61801

Rosengren A, Wilhelmsen L.
Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Göteborg.
Ann Epidemiol. 1997 Jan;7(1):69-75.

Rossoni LV, Oliveira RA, Caffaro RR et al.
Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats
J Hypertens. 2011 Dec;29(12):2349-58.

Rowe GC, Jiang A, Arany Z et al
PGC-1 coactivators in cardiac development and disease
Circ Res. 2010 October 1; 107(7): 825–838.

Rütten, Prof. D. A, Omar Dr. K.A, Fetal A,
Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 26
Körperliche Aktivität

Robert- Koch- Institut 2005

Rupp H,
Differential effect of physical exercise routines on ventricular myosin and peripheral catecholamine stores in normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Circulation Research. 1989; 65: 370-377

Schmelzer C
MLUHW- FB Pharmazie- Elastin
http://pharmtech.pharmazie.uni-halle.de/deutsch/ag-biopharm/elastin-forschung.htm
(18.09.2012)

Scholze, Jürgen. (1997)
Hypertonie kompakt.
Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag
S. 3-16

Scholze, Jürgen. (2002)
Hypertonie kompakt.
Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag
S. 1-30, 49-60, 82-90

Schreckenberg R
Regulationsmechanismen des α- adrenerg induzierten hypertrophen Wachstums ventrikulärer Herzmuskeln
Medizinische Dissertation- Justus- Liebig- Universität (2006)

Schulte, H., P. Cullen, G. Assmann
Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM)
Atherosclerosis
Volume 144, Issue 1, May 1999, Pages 199–209

Schuppan D, Somasundaram R, Dieterich W et al
The Extracellular Matrix in Cellular Proliferation an Differentation
Annals of the New York Academy of Sciences
Volume 733, Molecular and Cell Biological Aspects of Gastroenteropancreatic Neuro-

endocrine Tumor Disease pages 87–102, September 1994

Spies, A
Parathyroid Hormone-related Peptide (PTHrP) im kardiovaskulären System
Veterinärmedizinische Dissertation , Justus- Liebig- Universität Giessen (2008)

Statistisches Bundesamt:
Fachserie 12 / Reihe 6.2.1. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschließlich Sterbe-, und Stundenfälle) 2007.
Wiesbaden 2008

Statistisches Bundesamt:
Fachserie 12 / Reihe 4. Todesursachen in Deutschland. Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2007.
Wiesbaden 2008

Statistisches Bundesamt:
Gesundheit – Krankheitskosten 2002, 2004 und 2006.
Wiesbaden 2008.

Stoschitzky, Dr. med K.
Blutdruck und Herzfrequenz
Druckpunkt 2/2011

Sun Y, Zhang JQ, Zhang J, Lamparter S.
Cardiac remodeling by fibrous tissue after infarction in rats.
J Lab Clin Med. 2000 Apr;135(4):316-23.

Tayebati SK, Tomassoni D, Amenta F
Spontaneously hypertensive rat as a model of vascular brain disorder: Microanatomy, neurochemistry and behavior.
J Neurol Sci. 2012 Nov 15;322(1-2):241-9.

Thompson NL, Bazoberry F, Speir EH, et al
Transforming growth factor beta-1 in acute myocardial infarction in rats
Growth Factors. 1988;1(1):91-9.

Thompson PD,
Cardiovascular Adaptations to Marathon Running: The Marathoner's Heart
Sports Medicine:
2007 - Volume 37 - Issue 4-5 - pp 444-447
Conference Paper

Thybo NK, Mulvany MJ, Jastrup B,
Some pharmacological and elastic characteristics of isolated subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension
J Hypertens. 1996 Aug;14(8):993-8.

Van den Buuse M.
Circadian rhythms of blood pressure, heart rate, and locomotor activity in spontaneously hypertensive rats as measured with radio-telemetry.
Physiol Behav. 1994 Apr;55(4):783-7.

Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA
Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts
Biochem J. 1987 November 1; 247(3): 597–604.

Vasan RS, Larson M, Benjamin EJ et al
Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction : : Prevalence and mortality in a population-based cohort
Journal of the American College of Cardiology
Volume 33, Issue 7, June 1999, Pages 1948-1955

Vetter C.
Kardio-vaskulärer Risikopatient: Sport und intelligente Therapieregime
Dtsch Arztebl 2005; 102(51-52): A-3605

Weil J, Schunkert H
Pathophysiology of chronic heart failure
Clin Res Cardiol. 2006;95 Suppl 4:1-15

Weis MA, Hudson DM, Kim L et al
Location of 3-Hydroxyproline Residues in Collagen Types I, II, III, and V/XI Implies a Role in Fibril Supramolecular Assembly
J Biol Chem. 2010 January 22; 285(4): 2580–2590.

Wenzel P, Knorr MK, Kossmann S, et al
Lysozyme M–Positive Monocytes Mediate Angiotensin II–Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction
Circulationaha August 29, 2011,

Wexler R, Pleister A, Raman SV, Borchers JR.
Therapeutic lifestyle changes for cardiovascular disease.
Phys Sportsmed. 2012 Feb;40(1):109-15.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data
Global recommendations on physical activity for health.
1.Exercise. 2.Life style. 3.Health promotion. 4.Chronic disease - prevention and control. 5.National health
programs. I.World Health Organization. 2010
ISBN 978 92 4 159 997 9

Wimalawansa SJ.
Amylin, calcitonin gene-related peptide.
Crit Rev Neurobiol. 1997;11(2-3):167-239.

Yamori, Y
“The development of Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) and of various spontaneous rat model and their implications.”
Handbook of Hypertension;
de Jong, W.; Vol. 4, 224-239

Yen TT, YU PL, Roeder H, Willard P
A genetic study of hypertension in Okamoto-Aoki spontaneously hypertensive rats
Heredity (1974) 33, 309–316

Zwetsloot K, Westerkamp L.M, Holmes B, Gavin TP
AMPK regulates basal skeletal muscle capillarization and VEGF expression, but is not necessary for the angiogenic response to exercise
J Physiol. 2008 December 15; 586(Pt 24): 6021–6035.

Abbildungs-und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regelkreis für kurzfristige Regulation des Mitteldruckes (modifiziert nach Klinke 2005) 4
Abbildung 2 Ursachen der Herzinsuffizienz (modifiziert nach Erdmann 2009).... 19
Abbildung 3 Halb-automatisiertes nichtinvasives Blutdruckmessgerät, TSE Systems International Group, TSESystems.com 40
Abbildung 4 nach http://www.genetik.unikoeln.de/groups/Damen/EvoKurs2006/mRNAcDNA.ppt.pdf 43
Abbildung 5Nano Drop 2000 Thermo Scientific 44
Abbildung 6 Wochenkilometer Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K 49
Abbildung 7 Laufgeschwindigkeit km/h, Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K 49
Abbildung 8 Laufmorphologische Veränderungen Wistar, M. gastrocnemius, die Daten sind der Mittelwert Standardabweichung von n=6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K..... 50
Abbildung 9 Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K 51
Abbildung 10 Herzfrequenz von Wistar K und L Vergleich Start und Ende des Versuches, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K, ... 51
Abbildung 11 LV/TL Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K..... 52
Abbildung 12 Hypertrophiemarker ANP Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K 52
Abbildung 13 LVDP/HW Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p> 0,05vs. Wistar K 53
Abbildung 14 Koronarwiderstand Wistar , die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K 53

Abbildung 15 Calciumhandlingproteine Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K 54
Abbildung 16 Matrixproteine Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren, p>0,05vs. Wistar K 55
Abbildung 17 Fibroseparameter CTGF Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K 55
Abbildung 18 Fibroseparameter Wistar FGF2, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K 56
Abbildung 19 Fibrosierung Wistar Kontrolltiere Wistar Lauftiere, Die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n=6 Tieren.*, p<0,05vs. Wistar K 56
Abbildung 20 Apoptosemarker BAX Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K 57
Abbildung 21 Energiestoffwechsel Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K 57
Abbildung 22 Mitochondrienfunktion Komplex I Wistar (Pyruvatatmung), die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K..... 58
Abbildung 23 Mitochondrienfunktion Succinatatmung (Komplex II) Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. Wistar K..... 58
Abbildung 24 Entzündungsparameter Wistar, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. Wistar K 59
Abbildung 25 Wochenkilometer SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K 60
Abbildung 26 Laufgeschwindigkeit SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K 61
Abbildung 27 Laufmorphologische Veränderung SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K..... 61
Abbildung 28 systolischer und diastolischer Blutdruck SHR K und SHR L in Abhängigkeit des Versuchsverlaufes, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 62
Abbildung 29 Herzfrequenz von SHR K und L , Vergleich Start und Ende des Versuches, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K..... 63
Abbildung 30 LV/TL SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 64

Abbildung 31 Hypertrophiemarker ANP SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 64
Abbildung 32 LVDP/HW SHR die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p> 0,05vs. Wistar K 65
Abbildung 33 Koronarwiderstand SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 65
Abbildung 34 Calciumhandlingproteine SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 66
Abbildung 35 Matrixproteine SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05 vs. Wistar K, # p< 0,05 vs. SHR K 67
Abbildung 36 Fibroseparameter CTGF SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K 68
Abbildung 37 Fibroseparameter FGF-2 SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K 68
Abbildung 38 Fibrosierung SHR Kontrolltiere und SHR Lauftiere 69
Abbildung 39 Apoptosemarker BAX SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 69
Abbildung 40 Regulatoren des Fettsäuremetabolismus SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 70
Abbildung 41 Mitochondrienfunktion Pyruvatatmung SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. *, p<0,05vs. SHR K 70
Abbildung 42 Mitochondrienfunktion Succinatatmung SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 71
Abbildung 43 Entzündungsparameter SHR, die Daten sind der Mittelwert ± Standardabweichung von n= 6 Tieren. p>0,05vs. SHR K 72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht Hypertonie modifiziert nach Mancia et al. 2013..... 9
Tabelle 2: Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos, Mancia et al. 2013..... 10
Tabelle 3: Therapieempfehlungen basierend auf Risikotabelle, Mancia et al., 2013 12

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. K.-D. Schlüter für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung während der gesamten Arbeitsphase bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Rolf Schreckenberg, der auch außerhalb der Institutsöffnungszeiten ständig erreichbar und hilfsbereit war, mich mit der Tierbetreuung unterstützte und auch bei allen weiteren Fragen ständig ein offener Ansprechpartner war.

Frau Nadine Woitasky gilt mein besonderer Dank für die viele Geduld bei allen molekularbiologischen Tätigkeiten und die kollegiale Atmosphäre.

Herrn Peter Volk danke ich für seine Unterstützung bei der Perfusion nach Langendorff.

Rui Manuel da costa Rebelo danke ich für die Beantwortung aller Fragen, die mit den Tieren und molekularbiologischen Maßnahmen verbunden waren.

Vielen Dank an die Arbeitsgruppe von Prof. S. Rohrbach für die Messung der Mitochondrienfunktionen.

Kristina Hofmann und Jens Voss für die Korrektur auf Rechtschreibung und Grammatik.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Dr. med Antje Horn und Endy Horn, sowie Benjamin Noack für so manche Korrekturen und das viele mir entgegengebrachte Verständnis bedanken. Sie waren ständig bemüht, mir die benötigte Arbeitsatmosphäre zu gewährleisten und halfen mir durch so manche Motivationstiefs. Ohne ihren Rückenhalt und Förderung wäre ich heute sicher nicht an der Stelle, an der ich heute bin. Vielen Dank.

Anhang

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Distress Score SHR Ratten 112
Anhang 2: Distress Score WistarRatten 113

Anhang 1: Distress Score SHR Ratten

Allgemeine Äußere Erscheinung	Fellzu-stand	Klinische Anzei-chen Gewichtsverlust?	Natürl. Verhalten	Verhalten während des Hand-lings	Woche	Gesamtpunktzahl
3	3	3	3	3	1	15
3	3	3	3	3	2	15
3	3	3	3	3	3	15
3	3	3	3	3	4	15
3	3	3	3	3	5	15
3	2 struppi-ges Fell	3	2 zuneh-mend Apathisch	3	6	13
2 Verschlechterung	2	3	2	2 Quitschen laut	8	11
2 des Allg. Zustan-des	2	3	2	2	10	11
2 Verschlecht. d Sehkraft	2	3	2	2	12	11
2	2	3	2	2	14	11
1	2	3	1	1	18	8
1	2	3	1	1	22	8
1	2	3	1	1	26	8

Legende:

3 keine Veränderung

2 leichte Veränderungen

1 starke Veränderungen

Anhang 2: Distress Score WistarRatten

Allgemeine Äußere Erscheinung	Fellzu-stand	Klinische Anzei-chen Gewichtsverlust?	Natürl. Verhalten	Verhalten während des Hand-lings	Woche	Gesamtpunktzahl
3	3	3	3	3	1	15
3	3	3	3	3	2	15
3	3	3	3	3	3	15
3	3	3	3	3	4	15
3	3	3	3	3	5	15
3	3	3	3	3	6	15
3	3	3	3	3	8	15
3	3	3	3	3	10	15
3	3	3	3	3	12	15
3	3	3	3	3	14	15
3	3	3	3	3	18	15
3	3	3	3	3	22	15
3	3	3	3	3	26	15