

Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Progredienz hochdruckvermittelter Herzinsuffizienz bei hypertensiven Ratten

Rui Manuel da Costa Rebelo

INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. J. Roth**

und

**dem Physiologischen Institut
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. K.-D. Schlüter**

**Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Progredienz
hochdruckvermittelter Herzinsuffizienz bei hypertensiven Ratten**

INAUGURAL- DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Rui Manuel da Costa Rebelo

Tierarzt aus Bad Wildungen

Gießen 2010

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer

Gutachter: Prof. Dr. J. Roth
Prof. Dr. K.-D. Schlüter

Tag der Disputation: 17. Juni 2010

Para o meu avô

(Meinem Großvater)

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
Adm 2	Adrenomedullin 2
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
aqua bidest	aqua bidestillata
ATP	Adenosintriphosphat
Bax	Bcl-2-associated-X-Protein
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BNP	Brain natriuretic peptide
bp	Basenpaare
Ca	Calcium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CD	cluster of differentiation
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
CGRP	calcitonin gene-related peptide
DiasP	diastolischer Druck
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
DBD	diastolischer Blutdruck
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DTT	Dithiotreitol
eNOS	endotheliale Stickoxid-Synthase
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
fw	forward
°C	Grad Celsius
HF	Herzfrequenz
HPRT	Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase
HW	Herzgewicht
iNOS	induzierbare Stickoxid-Synthase
L-NAME	N _ω -Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid
LV	linker Ventrikel
LVDP	linksventrikulär entwickelter Druck

M	mol/l
MHC	major histocompatibility complex
min	Minute
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase 9
MMP-12	Matrix-Metalloproteinase 12
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MS	Metabolisches Syndrom
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NRF-1	nuclear respiratory factor 1
n. s.	nicht signifikant
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCX	Natrium-Calcium-Austauscher
NO	Stickstoffmonoxid
ODC	Ornithin-Decarboxylase
PCR	Polymerasekettenreaktion
PerfPres	Perfusionsdruck
PGC-1 α	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma Coaktivator 1 α
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PLB	Phospholamban
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAMP	receptor activity-modifying protein
rev	reverse
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
SR	sarkoplasmatisches Retikulum

Stab	Stabilisierung
SysP	systolischer Druck
TGF- β_1	Transforming growth factor- β_1
TL	Tibiallänge
TNF	Tumor necrosis factor
vs	versus
WHO	World Health Organization
Zn	Zink
ZNS	zentrales Nervensystem
% (vol/vol)	Volumenprozent
% (wt/vol)	Gewichtsprozent

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1 Blutdruckregulation	2
2.2 Hypertonie	4
2.2.1 Definition	4
2.2.2 Einteilung	5
2.2.3 Folgen	5
2.2.4 Management/Therapie	5
2.2.5 Körperliche Aktivität	7
2.3 Hypertonie in der Tiermedizin	9
2.4 Versuchstiere	11
2.4.1 Spontan hypertensive Ratten, genetischer Hypertonus	11
2.4.2 Wistar Hannover Ratten	12
2.4.3 Pharmako-induzierter Hypertonus	12
2.5 Medikamente	13
2.5.1 Captopril	13
2.5.2 Hydralazin	13
2.5.3 N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride	14
2.6 Voluntary exercise	14
2.7 Molekulare Parameter	15
2.7.1 Extrazelluläre Matrixproteine	15
2.7.2 Calciumhandlingproteine	17
2.7.3 Energiestoffwechsel	18
2.7.4 Apoptose	19
2.7.5 NO-Synthasen	20
2.7.6 Calcitonin gene-related peptide-Familie	20
2.8 Fragestellung	22

3. Material und Methoden	23
3.1 Material	23
3.1.1 Tierkollektiv	23
3.1.2 Geräte	23
3.1.2.1 Laborgeräte	23
3.1.2.2 Verbrauchsmaterial	24
3.1.2.3 Tierstall	24
3.1.2.4 Blutdruckmessung	25
3.1.3 Chemikalien	25
3.1.4 Primer	26
3.1.5 EDV und Statistik	28
3.2 Methoden	28
3.2.1 Studiendesign	28
3.2.2 Blutdruckmessung	30
3.2.3 Medikamentengabe	31
3.2.4 Organpräparation	31
3.2.5 Perfusion der isolierten Herzen nach Langendorff	32
3.2.6 RNA-Extraktion	34
3.2.7 cDNA-Herstellung	34
3.2.8 Real Time Polymerasekettenreaktion	35
4. Ergebnisse	37
4.1 Ergebnisse SHR	37
4.1.1 Verhalten	37
4.1.2 Überlebenszeit der spontan hypertensiven Ratten	38
4.1.3 Laufleistung der spontan hypertensiven Ratten	39
4.1.4 Hämodynamische Parameter	40
4.1.5 Indikatoren für eine Hypertrophie	42
4.1.6 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen	44
4.1.7 Calciumhandlingproteine	45
4.1.8 Extrazelluläre Matrixproteine	46

4.1.9 Apoptosemarker	48
4.1.10 Calcitonin gene-related peptide-Familie	49
4.1.11 Energiestoffwechsel	49
4.1.12 Entzündungsparameter	50
4.2 Ergebnisse pharmako-induzierter Hypertonus	52
4.2.1 Verhalten	52
4.2.2 Überlebenszeit der mit L-NAME behandelten Wistar	52
4.2.3 Laufleistung der mit L-NAME behandelten Wistar	53
4.2.4 Hämodynamische Parameter	54
4.2.5 Entwicklung des Körpergewichts	56
4.2.6 Indikatoren für eine Hypertrophie	57
4.2.7 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen	59
4.2.8 Calciumhandlingproteine	60
4.2.9 Extrazelluläre Matrixproteine	61
4.2.10 Apoptosemarker	61
4.2.11 Calcitonin gene-related peptide-Familie	62
4.2.12 Energiestoffwechsel	63
4.2.13 Entzündungsparameter	63
4.3 Ergebnisse Wistar	65
4.3.1 Überlebenszeit Wistar	65
4.3.2 Hämodynamische Parameter	65
4.3.3 Indikatoren für eine Hypertrophie	67
4.3.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen	67
4.3.5 Calciumhandlingproteine	68
4.3.6 Extrazelluläre Matrixproteine	69
4.3.7 Apoptosemarker	70
4.3.8 Calcitonin gene-related peptide-Familie	70
4.3.9 Energiestoffwechsel	71
4.3.10 Entzündungsparameter	72

5. Diskussion	73
5.1 Verhalten	73
5.2 Körperliche Aktivität	73
5.3 Pharmako-induzierter Hypertonus	74
5.4 Hämodynamik	76
5.5 Extrazelluläre Matrix	78
5.6 Calciumhandling	78
5.7 Energiestoffwechsel	79
5.8 Apoptose	80
5.9 Calcitonin gene-related peptide-Familie	80
5.10 Entzündungsparameter	81
5.11 WHO-Empfehlungen	81
5.12 Schlussfolgerung	83
6. Zusammenfassung	84
7. Summary	85
8. Literaturverzeichnis	86
9. Erklärung	119
10. Anhang	120
10.1 Veröffentlichungen	120
10.2 Danksagung	122

1. Einleitung

Bluthochdruck ist mit 28,7% die am häufigsten gestellte Diagnose in Arztpraxen. Somit kommt der Hypertonie eine große Bedeutung im Rahmen der „Volkskrankheiten“ zu. 60,2% der männlichen und 50,5% der weiblichen deutschen Bevölkerung haben einen erhöhten Blutdruck. Lediglich bei einem Viertel der Patienten wird eine antihypertensive Therapie durchgeführt. 1992 wurden 11,5 Mio. Verordnungen für Antihypertonika ausgestellt, 2006 waren es 34,7 Mio. was einen Anteil von 6% der Verordnungen ausmachte. Bei den Todesursachen führen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Statistik an. 237 Frauen und 349 Männer pro 100.000 Einwohner versterben hieran (www.gbe-bund.de).

Der Verlauf der arteriellen Hypertonie ist meist asymptomatisch, allerdings kommt es durch den fixierten Hochdruck zu arteriosklerotischen Veränderungen an den arteriellen Gefäßen. Diese führen zu Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und ischämischer Schädigung des Gehirns und der Nieren (Silbernagel, 2005).

Männer haben ein höheres Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken als Frauen. Der Blutdruck ist bei Männern höher als bei Frauen (Khoury et al., 1992; Wiinberg et al., 1995). Bei SHR konnte gezeigt werden, dass Testosteron eine entscheidende Rolle bei der Blutdruckerhöhung spielt (Chen et al., 1991; Reckelhoff et al., 1999). Östrogene hingegen besitzen eine protektive Wirkung auf das kardiovaskuläre System (Du et al., 1995).

In der Tiermedizin gewinnen die Messung des Blutdrucks und die Therapie des Hypertonus zunehmend an Bedeutung. Dies wird unter anderem durch die Gründung der Veterinary Blood Pressure Society und das Erscheinen entsprechender Leitlinien deutlich (Brown et al., 2007). Die Klassifizierung erfolgt wie in der Humanmedizin in mehrere Kategorien, wobei ab einem systolischen Blutdruck von über 160 mmHg bei Hunden und Katzen eine Therapie empfohlen wird (Brown et al., 2007). Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei ca. 20% der Hypertonien um einen primären Hypertonus handelt, im Gegensatz zur Humanmedizin, wo man davon ausgeht, dass bei 90% der Hypertonien keine primären anderen Erkrankungen vorliegen (Brown et al., 2007; Golenhofen, 2006; Kuschinsky, 2005).

2. Literaturübersicht

2.1 Blutdruckregulation

Um eine adäquate Durchblutung der Organe und deren Versorgung mit Nährstoffen sowie die Entsorgung von Stoffwechselendprodukten gewährleisten zu können, wird der Blutkreislauf sehr komplex durch verschiedene Regulationssysteme gesteuert. Hieran sind das Herz, das Gefäßsystem, die Niere, die Nebenniere und das Gehirn beteiligt.

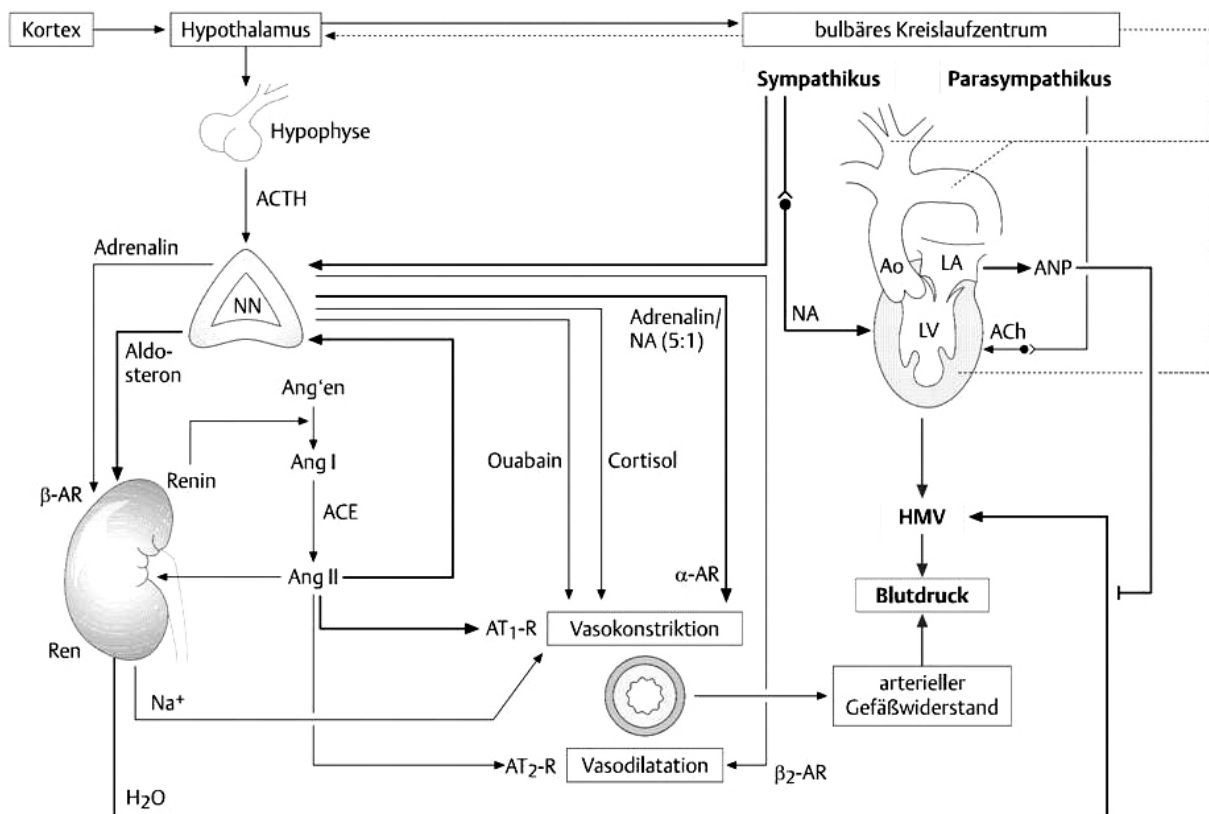


Abb. 1-1: Blutdruckregulation durch das sympathische Nervensystem und das RAAS (Maack et al., 2006). NA = Noradrenalin, ACh = Acetylcholin, Ao = Aorta, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, ANP = atriales natriuretisches Peptid, HMV = Herzminutenvolumen, Ang'en = Angiotensinogen, Ang = Angiotensin, ACE = Angiotensin-Konversionsenzym, Ren = Niere, NN = Nebenniere.

Der arterielle Blutdruck wird durch das Produkt aus Herzminutenvolumen und peripherem Gefäßwiderstand bestimmt. An der kurzfristigen Blutdruckregulation sind Kreislaufreflexe (Presso-/ Barorezeptoren-Reflex) beteiligt. Der Sympathikus kann akut, durch Freisetzung von Katecholaminen die Perfusion der Organsysteme

modulieren und die Kontraktionskraft des Herzens steigern. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist für die chronische Anpassung des Herzkreislaufsystems verantwortlich. Renin wird in der Niere gebildet und wandelt im Blutkreislauf Angiotensinogen, welches in der Leber synthetisiert wird, in das inaktive Angiotensin I um. Dieses wird durch Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) in der Lunge in das aktive Angiotensin II gespalten. Angiotensin II wirkt vasokonstriktorisch und steigert die Sekretion von Aldosteron in der Nebenniere. Aldosteron wiederum führt zu einer Natrium- und Wasserretention. Sowohl die Regulation des Gefäßtonus als auch der Eingriff in den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt führen zu einer Blutdruckerhöhung. Angiotensin II ist zudem auch am lokalen Remodeling bei Myokardhypertrophie beteiligt (Lindpaintner et al., 1991). Aldosteron führt am Herzen zu einer Bindegewebsproliferation und einer Fibrosierung des Myokards (Weil et al., 2006). Das sympathische Nervensystem und das RAAS haben einen synergistischen und sich verstärkenden Effekt auf den arteriellen Blutdruck. Die Reninfreisetzung wird durch Angiotensin II, atriales natriuretisches Peptid (ANP) und K^+ in hohen Konzentrationen gehemmt (Maack et al., 2006).

Das auch als endothelium-derived relaxation factor (EDRF) bezeichnete Stickstoffmonoxid (NO) ist der wichtigste endotheliale Vasodilatator. Durch die endotheliale NO-Synthase wird aus L-Arginin Citrullin und NO gebildet und dieses ruft durch die Stimulation der Guanylatzyklase und die Produktion von cGMP in den benachbarten glatten Gefäßmuskelzellen eine Vasodilatation hervor. Eine Blutdrucksenkung wird zudem dadurch erzielt, dass das extrazelluläre Volumen verringert wird. Dies kann unter anderem durch die sogenannte Druckdiurese oder durch die Wirkung von ANP erreicht werden. Die Druckdiurese wird durch einen langfristig bestehenden erhöhten arteriellen Blutdruck induziert, und es kommt zu einer erhöhten Urinausscheidung. Zu einer vermehrten Bildung und Freisetzung von ANP kommt es durch eine Dehnung der Herzvorhöfe. ANP hemmt in der Niere die Natriumrückresorption und fördert hierdurch die Wasserausscheidung (Golenhofen, 2006; Kuschinsky, 2005; Maack et al., 2006; Schunkert, 2002).

Der Blutdruck unterliegt sowohl bei Menschen als auch bei Ratten einem circadianen Rhythmus (Janssen et al., 1991; Wiinberg et al., 1995). Nachts ist der Blutdruck beim Menschen um 15% niedriger als am Tage (Wiinberg et al., 1995). Da Ratten nachtaktive Tiere sind, liegt der Blutdruck tagsüber niedriger als nachts (van den Buuse, 1994).

2.2 Hypertonie

2.2.1 Definition

Eine Hypertonie liegt dann vor, wenn der mehrfach gemessene Blutdruck über dem definierten Normwert liegt. Dieser Normwert wird in den letzten Jahren zunehmend komplexer definiert. Galt früher beim Menschen die Formel 100 plus Lebensalter für den systolischen Blutdruck, wurde später von einem Grenzwert von 160/95 mmHg ausgegangen. Heute sieht die Deutsche Hochdruckliga sieben Kategorien vor:

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittel)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte syst. Hypertonie	≥ 140	< 90

Tab. 1-1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg)

Zusätzlich erfolgt eine Berücksichtigung des kardiovaskulären Gesamtrisikos.

Andere Risikofaktoren und Krankheitsgesch.	Normal SBD 120-129 oder DBD 80-84 mm Hg	Hoch Normal SBD 130-139 oder DBD 85-89 mm Hg	Grad 1 SBD 140-159 oder DBD 90-99 mm HG	Grad 2 SBD 160-179 oder DBD 100-109 mm Hg	Grad 3 SBD ≥ 180 oder DBD ≥ 110 mm Hg
Keine anderen Risikofaktoren	Durchschnittliches Risiko	Durchschnittliches Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko
1-2 Risikofaktoren	Leicht erhöhtes Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko
3 oder mehr Risikofaktoren oder Endorganschäden oder DM oder MS	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko
Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko

Tab. 1-2: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko nach Dt. Hochdruckliga. SBD = systolischer Blutdruck; DBD = diastolischer Blutdruck. Der Begriff „erhöht“ bedeutet, dass das Risiko höher als durchschnittlich ist. DM = Diabetes mellitus, MS = Metabolisches Syndrom

2.2.2 Einteilung

Die Hypertonie wird in die primäre und die sekundäre Hypertonie unterteilt. Bei 10% der Hypertonien handelt es sich um sekundäre Hypertonien, denen eine andere Erkrankung zu Grunde liegt. Ursachen hierfür können Nierenerkrankungen und endokrine Störungen sein. Bei der renalen Hypertonie kommt es durch eine Schädigung des Nierenparenchyms und/oder der Nierengefäße zur Volumenretention. Eine endokrine Hypertonie kann unter anderem durch Hyperthyreose, Cushing-Syndrom und Hyperaldosteronismus ausgelöst werden.

Mit einem Vorkommen von 90% ist die primäre oder auch essentielle Hypertonie die Bedeutendste. Hierbei handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung mit einer genetischen Komponente und Einflüssen der Umwelt und des Lebensstils. Die wichtigsten Faktoren sind Adipositas, Kochsalzsensitivität bzw. -konsum, chronischer Stress und Alkoholabusus (Dt. Hochdruckliga, 2008; Golenhofen, 2006; Kuschinsky, 2005).

2.2.3 Folgen

Der Hypertonie kommt erst auf Grund der hochdruckbedingten Komplikationen ihre enorme Bedeutung zu. Durch die Hypertonie kommt es zur Schädigung an empfindlichen Kapillarbereichen mit Hypertrophie der Gefäßmedia und Arteriosklerose. Besonders betroffen sind Organe mit endarteriellem Gefäßsystem wie Auge, Niere, Herz und Gehirn. Durch die kontinuierliche Überbelastung des linken Ventrikels kommt es zur Linksherzhypertrophie. Die arteriosklerotischen Veränderungen der Hirngefäße können zu Schlaganfällen führen, z.B. durch eine nach einer Gefäßruptur entstandene Blutung. An den Augen kann es zu Blutungen in der Netzhaut kommen und an den Nieren kann es zu einer Insuffizienz kommen (Golenhofen, 2006; Kuschinsky, 2005).

2.2.4 Management/Therapie

Die Entscheidung für den Beginn einer antihypertensiven Behandlung basiert vorwiegend auf zwei Kriterien: der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks und dem kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten. Laut der

Deutschen Hochdruckliga ist die Hauptindikation für die Einleitung der Therapie das kardiovaskuläre Risiko des Patienten. Der Grad der Blutdruckerhöhung sei jedoch ebenso bedeutsam.

Bereits ab einem hoch normalen Blutdruck empfiehlt die Deutsche Hochdruckliga eine Veränderung des Lebensstils um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Hierzu gehören folgende Veränderungen: Beendigung des Rauchens, Gewichtsreduktion, Verminderung des Alkoholkonsums, körperliche Bewegung und Sport, Reduktion des Kochsalzkonsums und eine Ernährung mit Obst und Gemüse und wenig tierischen und gesättigten Fetten. Das blutdrucksenkende Potential dieser Maßnahmen wird von der WHO mit bis zu mehr als 10 mmHg angegeben, ohne dass es hierbei, wie bei medikamentöser Therapie möglich, zu Nebenwirkungen kommt.

Die Leitlinien empfehlen eine frühzeitige medikamentöse Therapie, wenn die oben genannten Maßnahmen nicht zum Erfolg führen. Sie muss für jeden Patienten je nach Begleiterkrankungen, Wirkstofftoleranz und Kontraindikationen individuell angepasst werden. Zum Einsatz kommen Diuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren und AT1-Antagonisten. Sie senken den Blutdruck zuverlässig, vermindern kardiovaskuläre Komplikationen der Hypertonie und werden als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt (Dt. Hochdruckliga, 2008; Golenhofen, 2006; Kuschinsky, 2005; Maack et al., 2006; Skrodzki, 2008; WHO, 2003).

Ein großes Problem bei der Behandlung der Hypertonie ist die mangelnde Compliance (= Übereinstimmen des Patientenverhaltens mit ärztlicher Empfehlung, Therapietreue) der Patienten. Je nach Medikamentengruppe der Antihypertonika kommt es zu einer unterschiedlichen Akzeptanz durch die Patienten. Am zuverlässigsten werden Angiotensin-Rezeptor-Blocker eingenommen, gefolgt von ACE-Inhibitoren und Calciumkanalblockern. Am inkonsequentesten werden Diuretika eingenommen (Elliott et al., 2007; Schüssel et al., 2007). Hierin liegt ein Grund, weshalb nur bei einem Drittel der therapierten Hypertoniker der Blutdruck auf ein hochnormales Niveau (<140/90 mmHg) gesenkt werden kann (Elliott et al. 2007; www.gbe-bund.de).

2.2.5 Körperliche Aktivität

Sowohl die WHO in ihrem „Statement on management of hypertension“ (2003) als auch die Deutsche Hochdruckliga in ihren „Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie“ (2008) empfehlen allen Patienten mit einer Hypertonie sich sportlich zu betätigen, selbst wenn dies nur zu einer geringen Blutdrucksenkung führt. Im Gegensatz zur WHO gibt die Deutsche Hochdruckliga eine Richtgröße an, wie diese sportliche Aktivität auszusehen hat. Es wird zu Ausdauersport in Form von Wandern, Laufen und Schwimmen an drei bis vier Tagen in der Woche für 30-45 Minuten geraten. Von Krafttraining wird ausdrücklich abgeraten.

Die Arbeitsgruppe um Hagberg kommt in ihren 1995 und 2000 veröffentlichten Reviews, in die insgesamt 63 Studien eingeflossen sind zu dem Ergebnis, dass körperliche Aktivität nur positive Effekte hat, ungeachtet des Alters, des Geschlechts, des Gewichts und der ethnischen Zugehörigkeit.

In der Literatur finden sich vielfältige Aussagen über Art und Umfang der körperlichen Betätigung um einen positiven Effekt auf den Blutdruck zu erreichen. Von „jede Woche etwas mehr leisten als in der Woche zuvor“ (Shephard et al., 1999) über forsches Gehen, am besten sieben Mal die Woche (Pate et al., 1995), bis hin zu einer genauen Intensitätsangabe, die über einen Prozentwert entweder der maximalen Herzfrequenz (Ketelhut et al., 2004) oder des maximalen Sauerstoffverbrauchs (Kohno et al., 1997) definiert wird. Allgemein wird davon ausgegangen, dass ein leichtes bis moderates Training ausreichend ist, um gute Effekte zu erzielen. Das Entscheidende am Trainingsprogramm ist dabei, dass es kostengünstig, für jeden leicht zugänglich und abwechslungsreich ist, damit die Patienten dauerhaftes Interesse dafür aufbringen. Obwohl Hagberg et al. (1995) in der Literatur bereits Angaben über Blutdruckänderungen nach einer Woche Training gefunden haben, berichten Torrance et al. (2007), dass die Trainingseffekte nach Aufgabe der sportlichen Aktivität innerhalb weniger Monate wieder verloren gehen. Dies verdeutlicht, dass ein dauerhaftes, wenn nicht sogar lebenslanges Training notwendig ist, auch wenn es nur mit einer geringen Intensität absolviert wird (Ketelhut et al., 2004).

In ihrem Review bemängeln Torrance und Mitarbeiter, dass in den meisten Studien keine klare Trennung zwischen den Effekten des Gewichtsverlusts und den Trainingseffekten möglich ist.

Bei der in Leipzig durchgeführten und im Jahre 2009 auf dem ESC Kongress in Barcelona vorgestellten NO-HY-Studie, die an Studenten durchgeführt wurde, konnte kein Blutdruckunterschied zwischen der Trainingsgruppe und den nicht aktiven Studierenden festgestellt werden (Fikenzer et al., 2009).

2.3 Hypertonie in der Tiermedizin

Die Blutdruckmessung gewinnt in der Kleintiermedizin zunehmend an Bedeutung. Dies wird durch die Gründung der Veterinary Blood Pressure Society im Jahre 2002 und das Erscheinen der „Guidelines for the identification, evaluation and management of systemic hypertension in dogs and cats.“ im Jahre 2007 deutlich. Die indirekte Blutdruckmessung wird nicht nur bei Hund und Katze, sondern auch bei anderen wertvollen „Kleintieren“ wie z.B. Falken durchgeführt (Egner, 2009). Selbst bei Pferden ist eine indirekte Blutdruckmessung beschrieben worden (Gehlen et al., 2010). Nicht nachvollziehbar ist allerdings die Herkunft der angegebenen Referenzwerte.

Der apparative Aufwand zur indirekten Blutdruckbestimmung ist auf Grund der anatomischen Verhältnisse bei Kleintieren deutlich höher als in der Humanmedizin. Bedingt durch die engen arteriellen Lumina ist eine auskultatorische Messung wie beim Menschen selten möglich. Zum Einsatz kommen die oszillometrische und die Doppler-Messmethode. Mit der oszillometrischen Messmethode lassen sich im Gegensatz zum Dopplerultraschallverfahren sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bestimmen (Skrodzki, 2008; Ware, 2006). Um eine Hypertonie zu diagnostizieren sind mindestens fünf Einzelmessungen pro Untersuchung nötig und im Idealfall wird an mehreren Tagen gemessen (Carr et al., 2008; Skrodzki, 2008; Ware, 2006). Gemessen werden kann sowohl an Ober- oder Unterarm als auch an der Schwanzwurzel. Stärker noch als in der Humanmedizin ist in der Veterinärmedizin der „Weißkittel-Effekt“ zu beobachten, der zu falsch erhöhten Messwerten führt (Carr et al., 2008; Skrodzki, 2008; Ware, 2006; Wiinberg et al., 1995).

Durch die oben genannten Gründe lässt sich erklären, dass eine Indikation zur Blutdruckmessung erst sehr spät gestellt wird. Zum einen erfolgt dies bei Schädigung eines Zielorgans oder beim Auftreten einer Erkrankung, die bekanntermaßen zu sekundärer Hypertonie führt (Brown et al., 2007). Andere Autoren raten aber zu einer jährlichen Blutdruckmessung um den individuellen Basalblutdruck zu bestimmen (Carr et al., 2008; Skrodzki, 2008).

Hypertonie wird definiert als ein über dem Normwert für die jeweilige Spezies liegender arterieller Blutdruck (Skrodzki, 2008). Brown et al. haben in ihren Guidelines eine Klassifikation publiziert, die der Deutschen Hochdruckliga ähnelt.

Risikokategorie	Systolischer BD		Diastolischer BD	Risiko weiterer Endorganschäden
I	< 150	und	< 95	Minimal
II	150-159		95-99	Mild
III	160-179		100-119	Moderat
IV	≥ 180		≥ 120	Hoch

Tab. 1-3: Klassifikation des Blutdrucks bei Hund und Katze nach Brown et al., 2007

Im Gegensatz zur Humanmedizin geht man in der Tiermedizin davon aus, dass es sich bei der Hypertonie vorwiegend ($\geq 80\%$) um eine sekundäre Hypertonie handelt (Brown et al., 2007). Die essentielle bzw. primäre Hypertonie wird hier als idiopathische Hypertonie bezeichnet und ist eine reine Ausschlussdiagnose, die erst gestellt wird, wenn keine Erkrankung vorliegt, die eine sekundäre Hypertonie verursachen kann (Skrodzki, 2008). Die häufigsten Ursachen für eine sekundäre Hypertonie beim Hund sind Nierenerkrankungen und Hyperadrenokortizismus und bei Katzen sind es Hyperthyreose und ebenfalls Nierenerkrankungen (Brown et al., 2007). Der Einfluss von Übergewicht wird kontrovers diskutiert, Brown et al. (2007) sehen keinen Zusammenhang, Montoya et al. (2006) halten ihn für sehr wahrscheinlich.

Hypertonie führt zu einer Schädigung von Endorganen. Hierbei handelt es sich um Organe mit einer endarteriellen Gefäßversorgung wie Herz, Niere, Auge und ZNS. Hier kommt es durch die andauernde Vasokonstriktion zur Ischämie und zu Gefäßrupturen, die zu Einblutungen, mit besonderer Relevanz im Gehirn und in den Augen, führen können (Carr et al., 2009). Bei den Nierenerkrankungen kann nicht immer zweifelsfrei gesagt werden, ob es sich um Folge oder Ursache der Hypertonie handelt (Skrodzki, 2008).

Die Therapie des Bluthochdrucks erfolgt in der Tiermedizin in Anlehnung an die Humanmedizin (Suter, 2006). Angewendet werden hierbei ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, β -Blocker und Diuretika (Brown et al., 2007). Ebenfalls wird vom positiven Effekt von körperlicher Bewegung berichtet, allerdings bleiben die Autoren entsprechende Quellenangaben schuldig (Montoya et al., 2006; Suter, 2006).

2.4 Versuchstiere

2.4.1 Spontan hypertensive Ratten, genetischer Hypertonus

Bei einem Teil der in dieser Studie verwendeten Tiere handelte es sich um zwölf Monate alte, weibliche spontan hypertensive Ratten (SHR). Diese sind das weltweit am häufigsten eingesetzte Tiermodell zur Untersuchung des essentiellen Bluthochdrucks (Kurtz et al., 1987). Okamoto und Aoki haben 1963 die Zucht mit Tieren begonnen, die einen leichten spontanen Hypertonus aufwiesen und diesen durch Geschwisterpaarung verstärkt (Okamoto, 1969).

Der Bluthochdruck dieser Tiere wird polygenetisch mit einer Beteiligung von mindestens drei Major Genen vererbt (Tanase et al., 1971; Yen et al., 1974). Quantitative trait loci (QTLs), die an der Vererbung des Blutdrucks beteiligt sind, befinden sich auf den Chromosomen 1, 10 und 18 (Kovacs et al., 1997). SHR sind als Standardmodell bei Untersuchungen des menschlichen essentiellen Bluthochdrucks anerkannt (Trippodo et al., 1981).

Im Alter von 7 bis 15 Wochen entwickeln SHR einen Bluthochdruck (Yamori, 1984). Wie beim Menschen zeigen männliche Ratten einen höheren Blutdruck als weibliche (Yen et al., 1974; Chen et al., 1991). Bei erwachsenen weiblichen Ratten beträgt der systolische Blutdruck 175 mmHg, bei männlichen liegt er bei 196 mmHg (Yen et al., 1974). Dies spiegelt sich auch in der höheren Lebenserwartung der weiblichen Tiere wieder (Wexler et al., 1981).

Auf Grund eines erhöhten neurogenen Tonus wird der periphere Gefäßwiderstand erhöht und die kardiale Proteinsynthese beschleunigt (Yamori, 1984). Zusätzlich wird eine genetische Prädisposition zum hyperplastischen Wachstum der Kardiomyozyten vermutet (Dietz et al., 1984). Es kommt ab einem Alter von 12-15 Monaten zum Auftreten von histopathologischen Veränderungen (Wexler et al., 1981). Eine kardiale Dekompensation geht regelmäßig mit einer Rechtsherzhypertrophie, d. h. mit einer Erhöhung des Verhältnisses des rechtsventrikulären Gewichts zum Körpergewicht (RV/BW) bzw. zur Tibiallänge (RV/TL) einher (Bing et al., 1995).

Spontan hypertensive Ratten sind hyperaktiv (Sagvolden et al., 1993). Dies zeigt sich besonders deutlich bei der Erkundung einer neuen Umgebung. SHR sind zudem im täglichen Umgang weniger kooperativ als andere Ratten (McCarty et al., 1977).

2.4.2 Wistar Hannover Ratten

Als normotensives Vergleichskollektiv wurden Wistar Hannover Ratten untersucht. Hierbei handelt es sich um die in pharmakologischen Studien am häufigsten verwendeten Ratten. In den hier durchgeführten Langzeitstudien wurden 80% der Tiere 24 Monate alt.

Bei vielen anderen Untersuchungen, bei denen das SHR-Modell verwendet wurde, wurden Wistar Kyoto Ratten als normotensive Kontrollen verwendet. Hierauf wurde bei dieser Untersuchung verzichtet, da sich gezeigt hat, dass es keinen einheitlichen Wistar Kyoto Stamm gibt. Je nachdem von welchem Lieferanten die Tiere bezogen werden, zeigen sich deutliche Unterschiede im Wachstumsverhalten und in den Blutdruckwerten (Kurtz et al., 1987).

2.4.3 Pharmako-induzierter Hypertonus

Ein wichtiges Merkmal beim arteriellen Bluthochdruck des Menschen ist eine reduzierte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den Endothelzellen (Panza et al., 1993). NO ist eine der wichtigsten endogen freigesetzten vasodilatierenden Substanzen. Es wirkt relaxierend auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwände (Paton et al., 2002). Folglich kommt es durch Fehlen von NO zu einer Vasokonstriktion und dadurch zu einer Blutdruckerhöhung (Rees et al., 1996).

Eine solche Blutdruckerhöhung kann durch chronische Inhibition der endothelialen NO-Synthase (eNOS) mit Hilfe von N_ω-Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME) erzielt werden. Hierbei handelt es sich um einen kompetitiven Hemmstoff der NO-Synthase. Dieses Substrat kann von der NO-Synthase, im Gegensatz zum eigentlichen Substrat L-Arginin, nicht in Citrullin und NO umgesetzt werden.

Auf diese Weise behandelte Tiere entwickeln innerhalb von vier Wochen einen stabilen Bluthochdruck mit systolischen Werten über 180 mmHg (Gardiner et al., 1992), bei einer Therapiedauer von acht Wochen sogar bis über 200 mmHg (De Gennaro Colonna et al., 2005). Es kommt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Zanchi et al., 1995; Takemoto et al., 1997). Eine auf Grund des NO-Defizits vorliegende endotheliale Dysfunktion geht mit einer verstärkten Bildung von Sauerstoffradikalen einher (Bauersachs et al., 1998).

Bei chronischer Anwendung sind verschiedene pathophysiologische Veränderungen am Herzkreislaufsystem festzustellen. Neben einer linksventrikulären Hypertrophie (Arnal et al., 1993) sind ausgedehnte fibrotische bzw. nekrotische Myokardbereiche zu beobachten (Numaguchi et al., 1995; Moreno et al., 1996; Babal et al., 1997).

2.5 Medikamente

2.5.1 Captopril

Bei Captopril handelt es sich um einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer). Es greift somit in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein. Captopril kam 1977 auf den Markt und war der erste oral wirksame blutdrucksenkende ACE-Inhibitor. Durch die Hemmung des ACE kommt es zu einer Verringerung der Angiotensin II-Konzentration und hierdurch zu einer verminderten Aldosteronfreisetzung. Durch die fehlende Vasokonstriktion und Wasserretention kommt es zu einer Blutdrucksenkung.

In der Literatur wird Captopril in einer Konzentration von 300 mg/l Trinkwasser (Amazonas et al., 2007) bis zu 2000 mg/l (Brooks et al., 1997) eingesetzt. In Wasser gelöst, ist Captopril bei Raumtemperatur für zehn Tage stabil (Pereira et al., 1992).

2.5.2 Hydralazin

Hydralazin ist ein Vasodilatator, der über eine Relaxation der glatten Muskulatur der arteriellen Gefäße eine antihypertensive Wirkung besitzt. Es kommt zu einer Nachlastsenkung. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bis heute noch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass es durch Öffnen Ca^{2+} -aktivierter K^{+} -Kanäle zu einer Hyperpolarisation der glatten Muskelzellen kommt (Bang et al., 1998). Auf Grund der gehemmten Depolarisation unterbleibt die Kontraktion der Zelle.

Über Barorezeptoren, die den starken Blutdruckabfall bei der Hydralazinbehandlung registrieren, kommt es reflektorisch zu einer Tachykardie.

Die eingesetzte Konzentration liegt zwischen 50 mg/l (Kawasaki et al., 1999) und 150 mg/l Trinkwasser (Kaganovsky et al., 2001).

2.5.3 N_ω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride

N_ω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) wird in Konzentrationen zwischen 50 mg/l (Pedraza-Chaverri et al., 1998) und 1000 mg/l Trinkwasser (Kataoka et al., 2004) eingesetzt. Sowohl in der Literatur (Pedraza-Chaverri et al., 1998; Ono et al., 1999; Baylis et al., 1992) als auch in den Datenblättern verschiedener Herstellerfirmen (Cayman Chemical, Sigma Aldrich) wird auf Grund der hohen Instabilität von L-NAME dazu geraten, die Gebrauchslösungen nicht länger als einen Tag zu verwenden.

2.6 Voluntary exercise

In der Literatur gibt es kein einheitliches Trainingsprotokoll, das bei der Untersuchung von Trainingseffekten verwendet wird. Im Rattenmodell kommen drei Arten von Bewegungstherapie zum Einsatz. Zum einen wird Lauftraining absolviert, entweder auf motorbetriebenen Laufbändern (Renna et al., 2007) oder in Laufrädern (Kinney-LaPier et al., 2001), zum anderen wird Schwimmtraining (Garciaarena et al., 2009) angewandt. Variiert wird bei allen drei Varianten die Gesamtdauer des Trainings, von 3 Wochen (Zheng et al., 2005) bis zu 16 Monaten (Schultz et al., 2007), sowie das Alter der Tiere bei Trainingsbeginn, von 3 Wochen (Lajoie et al., 2004) bis zu 16 Monaten (Chicco et al., 2008). Zudem werden je nach Fragestellung entweder männliche oder weibliche Ratten verwendet. Werden die Versuche mit jungen Tieren durchgeführt, kommen meist männliche Tiere zum Einsatz (Kohno et al., 2002; Lajoie et al., 2004; Lee et al. 2006). Bevorzugt werden weibliche Ratten verwendet, wenn die Untersuchungen an alten Tieren durchgeführt werden sollen und es sich um Langzeitversuche handelt (Chicco et al., 2008; Renna et al., 2007; Schultz et al. 2007).

Beim Laufbandtraining ist es im Gegensatz zu den beiden anderen Trainingsarten möglich, die Trainingsbedingungen in engen Grenzen vorzugeben. Definiert werden hierbei die Geschwindigkeit, die Dauer pro Tag, die Anzahl der Trainingseinheiten pro Woche und eventuell die Steigung des Laufbandes. Trainiert wird hierbei zwischen drei (Chicco et al., 2008; Emter et al., 2005) und fünf (Graham et al., 2004; Horta et al., 2005) Mal pro Woche. Die meisten Protokolle sehen eine

Geschwindigkeit von 20 m pro Minute und eine Dauer von einer Stunde vor (Bertagnoli et al., 2006; Lee et al. 2006; Ziada et al., 2005). Diese Bedingungen sollen einer geringen Laufintensität entsprechen. Soll die Intensität erhöht werden, wird entweder die Dauer auf bis zu zwei Stunden erhöht (Lajoie et al., 2004) oder eine Steigung von bis zu 10 % eingebaut (Zheng et al., 2005). Der Nachteil des Laufbandtrainings liegt darin, dass man unter Umständen nicht zwischen Trainingseffekten und Effekten, die durch den Stress des Handlings ausgelöst werden, unterscheiden kann (Rupp, 1989). Die Tiere werden hierbei gezwungen, ihr Training von Montag bis Freitag während ihrer natürlicherweise inaktiven Zeit zu absolvieren (Lajoie et al., 2004). Zudem ist es so, dass zumindest in der Gewöhnungsphase an das Laufband Elektroschocks angewendet werden müssen, um die Tiere zum Laufen zu bewegen (Zheng et al., 2005).

Das Schwimmtraining absolvieren die Ratten in mit warmem Wasser (bis 36°C) gefüllten Becken mit einer Wasserhöhe von 50-60 cm (Miyachi et al., 2009; Zhang et al., 2006). Auch hierbei werden die Tiere meist an fünf Tagen in der Woche mit variabler Dauer trainiert, von 60 Minuten (Miyachi et al., 2009) bis zu 90 Minuten (Garciaarena et al., 2009). Schwimmen wird als natürliche Verhaltensweise von Nagern angesehen und soll ohne negative Reize, wie z.B. Elektroschocks beim Laufbandtraining, auskommen (Miyachi et al., 2009).

In Untersuchungen zum natürlichen Laufverhalten von Ratten konnte gezeigt werden, dass die Tiere zu über 95% nachts laufen (Mondon et al., 1985; Rodnick et al., 1989). Dabei waren deutliche Unterschiede in der Laufstrecke festzustellen und es erfolgte eine Unterteilung in drei Gruppen: geringe (2-5 km/d), mittlere (6-9 km/d) und hohe (>11 km/d) Laufintensität (Rodnick et al., 1989). Die einzelnen Laufperioden waren maximal 6 Minuten lang und von regelmäßigen Gängen zur Futter- und Wasserstelle unterbrochen (Overton et al., 1986; Rodnick et al., 1989). Zudem konnte gezeigt werden, dass weibliche Ratten deutlich mehr laufen als männliche (Eikelboom et al., 1988). Dieses natürliche Verhalten können Ratten nur in Laufrädern ausführen. Hier ist es ihnen möglich, ihr Bewegungsbedürfnis in der aktiven Zeit und der individuellen Intensität auszuleben. Allerdings ist es für den Experimentator schlecht möglich, regulierend einzugreifen.

2.7 Molekulare Parameter

2.7.1 Extrazelluläre Matrixproteine

Die fibrilläre extrazelluläre Matrix besteht zum einen aus Strukturproteinen wie Collagenen und Elastin und zum anderen aus Adhäsionsproteinen wie Laminin und Fibronectin (Thybo et al., 1996). Zu den kontraktilen Proteinen gehören α - und β -Myosin sowie α -Aktin (Boluyt et al., 1994).

Auf Grund einer bestehenden Hypertonie kommt es durch eine reaktive und reparative Fibrose zu einer Zunahme der extrazellulären Matrix (Brilla et al., 1992).

Der transforming growth factor β (TGF- β) wird unter anderem in adulten Kardiomyozyten gebildet und besitzt eine auto- und/oder parakrine Wirkung (Thompson et al., 1988; Wünsch et al., 1991). Er dient sowohl im Renin-Angiotensin-Aldosteron- als auch im sympathischen System als Signalmolekül. Die Expression kann durch Angiotensin II (Wenzel et al., 2001) oder durch Isoprenalin gesteigert werden (Taimor et al., 1999). TGF- β induziert die Expression von Fibronectin und Collagenen in Fibroblasten und deren Einlagerung in die extrazelluläre Matrix (Ignatz et al., 1986). Des Weiteren fördert es die Heraufregulation der Ornithindecaboxylase (ODC), dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym des Polyaminstoffwechsels (Schlüter et al., 2000). Untersuchungen an verschiedenen Zellen zeigten, dass die Polyamine Putrescin, Spermidin und Spermin essentielle Faktoren bei der Zellproliferation und Zelldifferenzierung sind und sie somit eine entscheidende Rolle beim Wachstum von Gewebe spielen (Ask et al., 1992; Löser et al., 1999; Quemener et al., 1994; Seiler et al., 1990).

Bei SHR mit Anzeichen für eine dekompensierte Herzinsuffizienz konnte ein bis zu zehnfacher Anstieg der Expression der Gene für die extrazellulären Matrixproteine Fibronectin, Collagen I und III beobachtet werden (Boluyt et al., 1994).

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix sind Proteoglycane. Neben ihrer Bedeutung als Strukturkomponente spielen sie auch eine aktive Rolle bei wichtigen Zellfunktionen, wie z. B. Zellproliferation, -migration und -differenzierung. Proteoglycane setzen sich aus einem Kernprotein und einer oder mehreren Glycosaminoglycanketten zusammen (Linhardt et al., 2004; Little et al., 2008). Zu den am stärksten vertretenen Proteoglycanen im kardiovaskulären System gehören Biglycan und Decorin (O'Brien et al., 1998). Mit einer Übereinstimmung von

über 50% in ihrer Aminosäuresequenz (Iozzo, 1998) ist es nicht verwunderlich, dass beide um dieselbe Bindungsstelle an Collagen konkurrieren (Schönherr et al., 1995). Decorin ist für die Uniformität der Collagenfibrillen verantwortlich indem es eine unkoordinierte Verzweigung verhindert (Weber et al., 1996). Biglycan hingegen lässt eine stärkere und ungeordnetere Vergrößerung der Fibrillen zu (Campbell et al., 2008). Durch TGF- β wird die Expression von Biglycan stark herauf reguliert und die von Decorin herunter reguliert bzw. sie bleibt unverändert (Romaris et al., 1991; Roughley et al., 1994; Westergren-Thorsson et al., 1991). TGF- β wird seinerseits durch Decorin gebunden und inaktiviert (Hildebrand et al., 1994; Zimmermann et al., 2001). Biglycan ist jedoch in der Lage eine Bindung zwischen TGF- β und Decorin zu verhindern und somit dessen Inaktivierung zu unterbinden (Hildebrand et al., 1994; Yamaguchi et al., 1990).

Matrixmetalloproteinasen (MMP) sind Zn^{2+} - und Ca^{2+} -abhängige proteolytische Enzyme, die durch Degradation extrazellulärer Matrixproteine regulierend auf Zusammensetzung und Menge der extrazellulären Matrix wirken (Galis et al., 1994a; Galis et al., 1994b). MMP-9 z. B. gehört zu den Gelatinasen, welche denaturiertes Collagen (= Gelatine) abbauen und wird von neutrophilen Granulozyten gebildet (Kawakami et al., 2004). Bei der Aktivierung von MMP-9 ist NO von entscheidender Bedeutung (Dumont et al., 2007). Die zu den Elastasen gehörende MMP-12 wird hauptsächlich in Makrophagen gebildet und spielt eine Rolle bei Entzündungsreaktionen, unter anderem bei Arteriosklerose (Matsumoto et al., 1998).

2.7.2 Calciumhandlingproteine

Den mechanischen Phasen der Herzaktion, der Anspannungs- und Auswurfphase der Systole und der Entspannungs- und Füllungsphase der Diastole geht die elektrische Erregung voraus. Voraussetzung für eine Kontraktion des Myokards ist die Ca^{2+} -abhängige elektromechanische Kopplung. Hierbei wird die elektrische Erregung in mechanische Arbeit umgewandelt. Calcium ist das wichtigste Ion, welches bei der Herzaktion mitwirkt (Bers, 2002). An der Regulation des kardialen Calciumhaushaltes sind viele Proteine beteiligt, unter anderem die sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase (SERCA), der Na^+/Ca^{2+} -Austauscher (NCX), Phospholamban (PLB) und der Ryanodin-Rezeptor. Durch ein Aktionspotenzial kommt es zur Depolarisation der Zellmembran und hierdurch zu einem Ca^{2+} -

Einstrom über potenzialgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle in die Zelle. Hierauf kommt es, durch den Ryanodin-Rezeptor vermittelt, zu einer Freisetzung großer Mengen an Ca^{2+} aus dem zellulären Speicher, dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Um eine Relaxation der kontrahierten Kardiomyozyte zu erreichen muss das Ca^{2+} wieder aus dem Zytosol entfernt werden. Dies kann entweder dadurch erfolgen, dass die SERCA das Ca^{2+} unter Energieverbrauch gegen einen Gradienten in das SR zurückpumpt und es der Zelle hierdurch für den nächsten Zyklus erneut zur Verfügung stellt (etwa $\frac{2}{3}$ der Calciumionen), oder es wird durch NCX aus dem Zytosol nach extrazellulär transportiert (zu etwa $\frac{1}{3}$). PLB reguliert die Aktivität der SERCA und somit die Geschwindigkeit der Kontraktion und der Relaxation (Edes et al., 1989; He et al., 1997; Inui et al., 1987; Nuss et al., 1992; Studer et al., 1997; Xu et al., 1998).

2.7.3 Energiestoffwechsel

Um den hohen myokardialen Energiebedarf zu decken, der durch die Muskelkontraktionen und die anschließenden Calciumtransportprozesse entsteht, stehen dem Herzen zwei Substrate zur ATP-Herstellung zur Verfügung, zum einen Glucose und zum anderen Fettsäuren. Über die Glykolyse wird die Glucose und über die β -Oxidation werden die Fettsäuren in den Zitratzyklus eingeschleust, der in der mitochondrialen Matrix abläuft. Die hierbei entstehenden Reduktionsäquivalente $\text{NADH} + \text{H}^+$ und FADH_2 werden in der mitochondrialen Atmungskette reoxidiert, wobei Wasser und ATP entstehen (Stanley et al., 2002; Taegtmeyer, 1994). Obwohl Fettsäuren bis zu 90% der vom Herzen benötigten Energie liefern, sind die Speichermöglichkeiten sehr begrenzt (Bing et al., 1954; Wisneski et al., 1987). Deshalb ist eine enge Verknüpfung zwischen Fettsäureabbau und -aufnahme sehr wichtig. Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) spielen hierbei eine wichtige Rolle. Peroxisomen sind nahezu in allen Zellen vorhanden und enthalten insbesondere Enzyme des Fettsäureabbaus (Wanders et al., 2000). Bei PPAR α handelt es sich um den wichtigsten Regulator des Fettstoffwechsels, wohingegen PPAR γ für die Regulation der Fettsäurespeicherung verantwortlich ist (Barak et al., 1999; Barger et al., 2000b; Lee et al., 2003). Der PPAR gamma Coaktivator 1 α (PGC-1 α) reguliert den zellulären Energiemetabolismus indem er die mitochondriale Oxidation und Biogenese steuert. Dabei wird die Expression durch Kälte, Hunger und

körperliche Aktivität gesteigert. PGC-1 α beeinflusst dabei die Genexpression nahezu aller am Fettsäuremetabolismus beteiligten Enzyme (Lehman et al., 2000). Ebenfalls von ihm aktiviert wird der nuclear respiratory factor 1 (NRF-1), der seinerseits für die Mitochondrienvermehrung verantwortlich ist (Garesse et al., 2001; Wu et al., 1999). PGC-1 α bindet und coaktiviert die Transkriptionsfunktion von NRF-1 am Promotor für den mitochondrialen Transkriptionsfaktor A (mtTFA), einem direkten Regulator für die mitochondriale DNA-Replikation/Translation (Wu et al., 1999). Bei hypertrophierten und insuffizienten Herzen wurde berichtet, dass es zu einer Reduktion des Fettsäurestoffwechsels kommt und der Energiebedarf durch vermehrten Glucoseabbau gedeckt wird (Barger et al., 2000a; Sack et al., 1996).

2.7.4 Apoptose

Bei der Apoptose, auch als programmierter Zelltod bezeichnet, handelt es sich um einen sehr komplex regulierten Prozess, der aktiv und unter Energieverbrauch durchgeführt wird. Apoptose spielt besonders in der Embryonalentwicklung, bei Umbauprozessen von Organen und bei der Elimination von beschädigten oder infizierten Zellen eine große Rolle. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass es zu einem Verlust der Zell-Zell-Verbindungen kommt, eine Zellschrumpfung bei intakter Zellmembran einsetzt, es zur Chromatinkondensation kommt, kleine apoptotische Körperchen auftreten und die DNA zerschnitten wird. Die apoptotischen Zellen werden schließlich von Makrophagen phagozytiert. Im Gegensatz zur Nekrose, bei der es zum Austritt von intrazellulären Bestandteilen nach Ruptur der Zellmembran kommt, wird keine Entzündungsreaktion ausgelöst. Es gibt zwei Signalwege einer Apoptose-Induktion, den extrinsischen, durch äußere Faktoren (sog. Todesrezeptoren wie CD 95 und den Rezeptor für TNF) ausgelöst, und den intrinsischen, durch die Mitochondrien (Zytochrom c-Austritt, z. B. durch Stress oder bei Entzündungen) aktivierten Weg. Beide Wege führen zu einer Aktivierung der Caspase-Kaskade. Bei Caspasen handelt es sich um Proteasen, die zelluläre Proteine degradieren. Ihre Aktivierung führt innerhalb einer Stunde unwiderruflich zum Untergang der betroffenen Zelle. Die Inhibition der Apoptose erfolgt über eine genetische transkriptionelle Regulation und eine posttranslationelle Modifikation der Caspasen. Des Weiteren werden Inhibitoren der Apoptose (IAP) gebildet, die an die Caspasen binden und diese dadurch inaktivieren. Weitere wichtige Regulatoren der

Apoptose sind die Proteine der Bcl-2-Familie. Zu den proapoptotischen Proteinen dieser Genfamilie gehören hierbei Bax, Bak, Bad und Bid. Bcl-2 und Bcl-XL gehören zu den antiapoptotischen Proteinen. Diese sind in der Lage, den Zytocrom c-Austritt zu verhindern. Weiterhin wirkt Bcl-2 antiapoptotisch, indem es Bax bindet (Bagci et al., 2006; Grimm, 2003; Gupta, 2001; Majno et al., 1995; Matsuzawa et al., 2001; Riedl et al., 2004; Yuan, 1995).

Auch im kardiovaskulären System spielt Apoptose eine wichtige Rolle. Sie tritt im Herzen bei Infarkten und bei Herzinsuffizienz auf, in Gefäßen ist sie verstärkt bei hochdruckassoziierten Umbauprozessen zu finden (Bennett, 2002; Intengan et al., 2001; Kajstura et al., 1996; Saraste et al., 1997; Tea et al., 1999). Eine Induktion der Apoptose kann durch hypertoniebedingte vermehrte mechanische Kräfte und durch Angiotensin II bewirkt werden (Cigola et al., 1997; Fortuño et al., 2001; González et al., 2002; González et al., 2003).

2.7.5 NO-Synthasen

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein potentes Radikal und an vielen biologischen Reaktionen beteiligt. Es bewirkt eine Vasodilatation, verhindert eine Thrombozytenaggregation und ist ein Neurotransmitter. Außerdem hat es verschiedene Funktionen in den Zellen des Immunsystems (Grisham et al., 1999; Coleman, 2002). NO wird aus L-Arginin und molekularem Sauerstoff durch eine NO-Synthase katalysiert. Es sind drei Formen von NO-Synthasen bekannt: die endotheliale (eNOS), die neuronale (nNOS) und die induzierbare (iNOS) NO-Synthase. Die beiden ersten NO-Synthasen werden kontinuierlich gebildet und setzen Ca^{2+} -abhängig konstant geringe Mengen NO frei. Die induzierbare Form wird durch Entzündungsmediatoren Ca^{2+} -unabhängig aktiviert und produziert über einen langen Zeitraum große Mengen an Stickstoffmonoxid (Bogdan et al., 2000; Inoue et al., 2008; Stein et al., 1996).

2.7.6 Calcitonin gene-related peptide-Familie

Zur Familie der calcitonin gene-related peptides (CGRP) gehören neben Calcitonin und CGRP auch Adrenomedullin, Intermedin (=Adrenomedullin 2) und Amylin. Hierbei handelt es sich um vasoaktive Neuropeptide, die vasodilatierend wirken.

Adrenomedullin und Adrenomedullin 2 (Adm 2) werden im ZNS, in den Nieren und im Herzen gebildet (Bell et al., 1996; Morimoto et al., 2007). Adrenomedullin und seine Rezeptoren werden im gesunden wie auch im insuffizienten Myokard exprimiert (Oie et al., 2000; Pan et al., 2007). Die Expression wird unter anderem durch oxidativen Stress, Hypoxie, Angiotensin II und Aldosteron gesteigert. Die Synthese kann in Endothelzellen, Kardiomyozyten und Fibroblasten erfolgen (Beltowski et al., 2004). Adrenomedullin ist in der Lage, den peripheren Gefäßwiderstand zu reduzieren und die kardiale Auswurfleistung zu erhöhen (Parkes, 1995). Adrenomedullin bindet an den Calcitonin receptor-like receptor, allerdings ohne eine biologische Reaktion zu bewirken. Hierfür wird die zusätzliche Bindung von receptor activity-modifying proteins (RAMP 1-3) benötigt. Als second messenger dient cAMP (Fischer et al., 2002; Takei et al., 2004).

Für CGRP und Adrenomedullin wird in der Literatur eine kardioprotektive Wirkung beschrieben. Zum Einen konnte der Effekt durch eine Vorkonditionierung in Ischämieversuchen nachgewiesen werden (Chai et al., 2006; Li et al., 1996), zum Anderen ist vom positiven Einfluss von Adrenomedullin bei Myokardinfarkten berichtet worden (Hamid et al., 2006). Zudem wird Adrenomedullin durch seine Beeinflussung der diastolischen Funktion als ein Regulator der Herzfüllung angesehen (Fontes-Sousa et al., 2009). Auch bei der Hypertonie scheinen Adrenomedullin und seine Rezeptoren eine wichtige Rolle zu spielen. Sowohl beim genetischen Hypertoniemodell (SHR) als auch bei der pharmako-induzierten Hypertonie (L-NAME) konnte eine Erhöhung der Genexpression im kardiovaskulären System nachgewiesen werden (Bell et al., 2006; Zeng et al., 2009; Zhao et al., 2006).

Adm 2 bindet als Agonist an dieselben Rezeptoren wie Adrenomedullin und bewirkt wie dieses ebenfalls eine Vasorelaxation und besitzt somit einen hypotensiven Effekt (Kobayashi et al., 2004; Roh et al., 2004). Das regionale haemodynamische Profil von Adm 2 gleicht dem von Adrenomedullin (Jolly et al., 2009). Adm 2 soll ebenfalls eine anti-ischämische Funktion besitzen (Zhao et al., 2006).

2.8 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss körperlicher Aktivität im Vergleich zu konventioneller antihypertensiver Therapie hinsichtlich der therapeutischen Effekte und möglicher unerwünschter Wirkungen untersucht werden. Hierzu wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz, die hämodynamischen Eigenschaften des perfundierten Herzens und die Umbauprozesse des Myokards von zwölf Monate alten weiblichen SHR untersucht.

Zusätzlich wurde ein zweites Bluthochdruckmodell untersucht, eine durch L-NAME induzierte Hypertonie bei zwölf Monate alten Wistar Ratten. Beide Studien wurden unter den gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt.

Es wurden alte Ratten untersucht, um die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf einen fixierten Hypertonus zu untersuchen.

Die Entscheidung für weibliche Tiere fiel aus mehreren Gründen: sie sind die besseren Läufer (Eikelboom et al., 1988) und sie haben eine höhere Lebenserwartung als männliche Ratten (Wexler et al., 1981).

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Tierkollektiv

Bei den in der Studie eingesetzten Tieren handelte es sich um zwölf Monate alte, weibliche Wistar Hannover und spontan hypertensive Ratten. Sie entstammten der Zucht des Tierstalles des Physiologischen Institutes der Justus-Liebig-Universität. Die Elterntiere wurden von Harlan Europe bezogen. Die Haltung erfolgte in Gruppen von maximal 7 Tieren auf Tiefstreu in Polycarbonat-Kunststoffkäfigen (L: 595 x B: 380 x H: 200 mm) mit um 70 mm erhöhten Gitterdeckeln aus Edelstahl. Die Tiere der Trainingsgruppen wurden, im Gegensatz zu den anderen Tieren, nicht in Gruppen sondern einzeln gehalten. Sie hatten dabei ungehinderten Zugang zu einem eigenen Laufrad, welches mit einem Fahrradcomputer verbunden war, der die Laufzeit und die Laufstrecke registrierte. Die Ratten wurden zur individuellen Identifizierung mittels eines wasserfesten Stiftes an der Schwanzbasis nummeriert. Sie erhielten Harlan Teklad Global 18% Protein Rodent Diet und frisches Leitungswasser zur freien Aufnahme. Die Tiere wurden bei natürlichem Tag-Nacht-Rhythmus, einer Temperatur von $23 \pm 2^\circ\text{C}$ und einer Luftfeuchtigkeit von $50 \pm 10\%$ gehalten.

3.1.2 Geräte

3.1.2.1 Laborgeräte

Demineralisierungsanlage	Millipore, Eschborn
Glasware	Schott, Mainz
iCycler	BioRad, München
Laborwaage	Kern & Sohn GmbH, Balingen
Langendorff-Apparatur	Eigenbau Feinmechanische Werkstatt
MS2 Minishaker	IKA-Werke, Staufen
Nano Drop ND-1000	PEQLAB, Erlangen
pH-Meter	WTW, Weilheim
Präparationsbesteck	Aeskulap, Heidelberg

Pipetten	Eppendorf-Netheler-Hinz, Hamburg
SD 9 Stimulator	Grass, Rodgau
Ultra-Turrax	IKA-Werke, Staufen
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
Laufradkäfige bestehend aus:	
AGILO-Box 55 I	Rotho Kunststoff AG, Albrück
Laufrad mit Ständer, ø 280 mm	Trixie, Tarp
Bike Computer Topline BC 506	Sigma Elektro GmbH, Neustadt

Bei den Laufrad-Käfigen handelt es sich um einen Eigenbau von Otto Becker aus der feinmechanischen Werkstatt des Physiologischen Instituts.

3.1.2.4 Blutdruckmessung

TSE Blutdruck-Monitor, nicht invasiv, von TSE Systems GmbH, Bad Homburg bestehend aus:

BloodPressure 209000-9002-4-S-Mod-M/R

Wärmebox mit Temperatursteuerung

Restrainer (ø: 60 mm L: 200mm)

Software V 3.3.1

3.1.3 Chemikalien

ABsolute QPCR SYBR Green Mix	ABgene, Hamburg
Calciumchlorid	Merck, Darmstadt
Captopril	Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel
Carbogen	Linde, Pullach
Chloroform	Roth, Karlsruhe
Diethylether	Roth, Karlsruhe
dNTPs	Invitrogen, Karlsruhe
Dithiotreitol	Sigma, Taufkirchen
EDTA-Natriumsalz	Sigma, Taufkirchen
Eisessig	Merck, Darmstadt
Ethanol	Roth, Karlsruhe
Glucose	Merck, Darmstadt
Hydralazin hydrochlorid	Sigma, Taufkirchen
Isopropanol	Roth, Karlsruhe
Kaliumchlorid	Roth, Karlsruhe
KH_2PO_4	Roth, Karlsruhe
L-NAME	Sigma, Taufkirchen
MgCl_2	Roth, Karlsruhe
M-MLV Reverse Transkriptase	Invitrogen, Karlsruhe
NaHCO_3	Merck, Darmstadt
Natrium-Chlorid	Roth, Karlsruhe
Oligo-dt	Roche, Mannheim
PeqGold TriFast	PEQLAB Biotechnologie GmbH, Erlangen

RNA-sin	Promega, Madison
5x RT-Puffer	Invitrogen, Karlsruhe

Die übrigen verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Boehringer (Mannheim), Merck (Darmstadt), Roth (Karlsruhe) und Sigma (Taufkirchen) in der höchsten erhältlichen Qualität bezogen. Alle Chemikalien wurden nach Herstellerangaben gelöst und aufbewahrt.

3.1.4 Primer

Die verwendeten Primer wurden von der Firma Invitrogen GmbH, Karlsruhe bezogen. Angegeben sind jeweils das untersuchte Gen, die Annealing-Temperatur (°C), die Länge des PCR-Produkts (bp), die Primersequenzen (oben forward, unten reverse) und die NCBI Reference Sequence.

Gen	Annealing	Länge	Sequenz
α -MHC	55,0	111	5`-CAC CCT GGA GGA CCA GAT TA-3` 5`-TGG ATC CTG ATG AAC TTC CC-3`
NM_017239			
Adm 2	64,5	197	5`-TGC CTC AGG GTG GTG GCT CA ACT-3` 5`-GTG GGG GCT GCT GGG AT-3`
NM_201426			
ANP	58,0	456	5`-ATG GGC TCC TTC TCC ATC AC-3` 5`-TCT TCG GTA CCG GAA GCT G-3`
NM_012612			
Bax	58,0	141	5`-ACT AAA GTG CCC GAG CTG ATC CAC-3` 5`-TGT CTG CCA TGT GGG G-3`
NM_017059			
Bcl-2	56,0	386	5`-ATC TTC TCC TTC CAG CCT GA-3` 5`-TCA GTC ATC CAC AGA GCG AT`-3`
NM_016993			
Biglycan	59,0	144	5`-TGA TTG AGA ATG GGA GCC TGA G-3` 5`-CCT TGG TGA TGT TGT TGG AGT G-3`
NM_017087			
BNP	58,0	100	5`-ATG ATT CTG CTC CTG CTT TTC C-3` 5`-TCT GCA TCG TGG ATT GTT CTG-3`
NM_031545			
Collagen 1	62,0	154	5`-GCG AAC AAG GTG ACA GAG-3` 5`-CCA GGA GAA CCA GCA GAG-3`
NM_053304			
Collagen 3	49,0	184	5`-TGG AGT CGG AGG AAT G-3` 5`-GCC AGA TGG ACC AAT AG-3`
NM_032085			

Decorin	59,0	133	5`-GGC AGT CTG GCT AAT GTT C-3` 5`-CTT CGG AGA TGT TGT TGT TAT G-3`
NM_024129			
Elastin	56,0	140	5`-TGC TAC TGC TTG GTG GAG AAT G-3` 5`-CGT GGC TGC TGC TGT CTG-3`
NM_012722			
eNOS	56,0	144	5`-AGC CCG GGA CTT CAT CAA TCA G-3` 5`-GCC CCA AAC ACC AGC TCA CTC TC-3`
NM_021838			
Fibronectin	60,0	131	5`-TGG AGC AAG AAG GAC AAC-3` 5`-CGG ACA TCT GTG AAG GAG-3`
NM_019143			
HPRT	63,0	132	5`-CCA GCG TCG TGA TTA GTG AT-3` 5`-CAA GTC TTT CAG TCC TGT CC-3`
NM_012583			
iNOS	60,0	126	5`-AAG AGA CGC ACA GGC AGA G-3` 5`-CAG CAG GCA CAC GCA ATG-3`
NM_012611			
Laminin	56,0	116	5`-CGA GGA TGT CAG CGT TGT C-3` 5`-TCA CAG CCG TCT CCA GTC-3`
NM_012974			
MMP 9	62,5	200	5`-CAA TCC TTG CAA TGT GGA TG-3` 5`-AAA TCT TCT TGG ACT GCG GA-3`
NM_031055			
MMP 12	62,5	150	5`-TGC AGC TGT CTT TGA TCC AC-3` 5`-GCA TCA ATT TTT GGC CTG AT-3`
NM_053963			
NCX	53,0	187	5`-CCG TAA TCA GCA TTT CAG AG-3` 5`-GCC AGG TTC GTC TTC TTA AT-3`
NM_019268			
NRF 1	66,0	168	5`-GGC ATC ACT GGC AGA GGC CG-3` 5`-GCT GCT GCG GTT TCC CCA GA-3`
NM_001100708			
ODC	58,0	304	5`-GAA GAT GAG TCA AAC GAG CA-3` 5`-AGT AGA TGT TTG GCC TCT GG-3`
NM_012615			
PGC-1 α	64,5	180	5`-AGT GCT CAG CCG AGG ACA CGA-3` 5`-TGC CCC TGC CAG TCA CAG GA-3`
NM_031347			
PLB	57,5	171	5`-TAT GTC TGC TGC TGA TAT GC-3` 5`-ACT CTT AAA TCG TGA CCC TTC-3`
NM_022707			
RAMP 1	58,0	66	5`-AGC ATC CTC TGC CCT TTC ATT-3` 5`-GAC CAC CAG GGC AGT CAT G-3`
NM_031645			
RAMP 2	60,0	101	5`-GCA GCC TAC CTT CTC CGA TCC-3` 5`-TCC TCC ACA CCA CAA GCG TAA C-3`
NM_031646			
RAMP 3	58,0	61	5`-CAA CCT GTC GGA GTT CAT CGT-3` 5`-TGT CTC CAT CTC CGT GCA GTT-3`
NM_020100			

SERCA	57,0	268	5`-CGA GTT GAA CCT TCC CAC AA-3`
NM_001110139			5`-AGG AGA TGA GGT AGC GGA TGA A-3`
TGF- β_1	61,0	117	5`-ATT CCT GGC GTT ACC TTG G-3`
NM_021578			5`-CCT GTA TTC CGT CTC CTT GG-3`

3.1.5 EDV und Statistik

Bio-Rad iQ5

Microsoft Office 2003

SPSS 17.0

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Soweit nicht anders angegeben, wurden statistische Differenzen mittels einfaktorieller ANOVA mit nachfolgendem Student-Newman-Keuls-Test als post-hoc-Analyse analysiert.

Beim Vergleich der Blutdruckwerte und des Gewichts wurde der Student's T-Test für gepaarte Proben angewendet. Als statistisch signifikant wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angesehen. Signifikante Veränderungen zur Wistar-Kontrollgruppe wurden durch das *-Symbol gekennzeichnet.

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Für die Erstellung dieser Arbeit wurden 45 SHR und 72 Wistar Ratten untersucht.

Die SHR wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

Captopril (n= 11)

Hydralazin (n= 11)

Laufрад (n= 6)

Laufрад + Captopril (n= 6)

Kontrolle (n= 11)

Bei den Wistar Ratten wurden folgende Gruppen gebildet:

L-NAME (n= 12)

L-NAME + Captopril (n= 12)

L-NAME + Hydralazin (n= 10)

L-NAME + Laufrad (n= 6)

Captopril (n= 6)

Hydralazin (n= 6)

Laufrad (n= 6)

Kontrolle (n= 14)

Die Medikation der Tiere erfolgte über einen Zeitraum von sechs Monaten.

Die Blutdruckmessung wurde bei den SHR in den ersten sechs Wochen wöchentlich, die nächsten sechs Wochen in 14-tägigem Abstand und ab der 13. Woche in vierwöchigem Rhythmus durchgeführt.

Bei den Wistar Ratten erfolgte eine Anfütterung mit L-NAME über sechs Wochen damit sich ein stabiler Bluthochdruck einstellen konnte. Während der Anfütterung und in den ersten sechs Wochen der Therapie erfolgte die Blutdruckmessung wöchentlich, danach alle zwei Wochen.

Das Körpergewicht der Tiere wurde wöchentlich ermittelt und hierbei auch eine Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand eines Distress Scores vorgenommen der folgende Parameter berücksichtigte: Aussehen, klinische Anzeichen, natürliches Verhalten und Verhalten während des Handlings. Pro Parameter konnten null bis drei Punkte vergeben werden, je nach festgestelltem Schweregrad des Merkmals, insgesamt waren fünfzehn Punkte zu erreichen. Ab einer Summe von fünf Punkten oder einem zweimaligen Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ wurde die jeweilige Ratte aus dem Versuch genommen. Zusätzlich zur wöchentlichen Gewichtsbestimmung wurden bei den Tieren der Laufradgruppen die Werte der Fahrradcomputer abgelesen.

3.2.2 Blutdruckmessung

Bei der hier angewandten Methode handelte es sich um eine nicht invasive, d.h. unblutige Messung, bei der mittels einer Druckmanschette und eines optischen Pulsnehmers am Schwanz der nicht sedierten Ratte der systolische und der diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz ermittelt wurden. Das Messprinzip ist analog zur indirekten Blutdruckmessung nach *Riva-Rocci* beim Menschen. In der Literatur wird sie als Tail-Cuff-Methode bezeichnet. Sie wurde bereits 1958 von Friebel und Vreden beschrieben.

Die Blutdruckmessung erfolgte in möglichst störungsfreier Umgebung. Um reproduzierbare Werte bzw. um einen realistischen Basalwert zu erhalten, wurden die Tiere im Laufe von zwei Wochen an die Messprozedur gewöhnt um die Stresskomponente so weit wie möglich zu minimieren. Aus diesem Grund wurden auch immer zwei Ratten parallel gemessen. Um Messbeeinträchtigungen durch den circadianen Rhythmus zu vermeiden, wurden die Tiere möglichst tagsüber gemessen.

Die Ratten wurden für die Messung in einen Restraîner gesetzt, eine Plexiglasröhre mit 60 mm Durchmesser und 200 mm Länge, die durch eine Frontplatte mit Atemöffnung und eine Rückwand mit einer Aussparung für den Schwanz verschlossen wurde. Der Restraîner wurde, im Gegensatz zu einer 1974 beschriebenen Erwärmung des lebenden Tieres in der Mikrowelle (Yen et al.), in eine mit warmer Luft beheizte Wärmekammer gestellt, in der eine Temperatur von 32 °C herrschte. Dies war notwendig, um eine optimale Durchblutung des Schwanzes zu erreichen. Deshalb erfolgte die erste Messung frühestens nach zehn Minuten, wenn sich eine auswertbare Pulskurve eingestellt hatte. Auf den Schwanz der Ratte wurden zuerst die Druckmanschette und dann der mit einem Infrarotsensor ausgestattete Pulsnehmer geschoben. Die Manschette wurde bis zur Schwanzbasis vorgeschoben, der Sensor mit mindestens 1 cm Abstand platziert. Der Schwanz wurde anschließend mit Leukofix auf der Wärmebox fixiert um Bewegungsartefakte zu begrenzen.

Die Messung erfolgte durch eine konstante Druckerhöhung (Druckabstufung: 3 mmHg) und bestand aus zehn Einzelmessungen. Die Messung wurde solange wiederholt, bis ein konstanter Wert erreicht war. Alle Messungen wurden bei denselben Einstellungen vorgenommen, wie z. B. Signalschwelle für die Systole:

35%, Korrekturfaktor Systole 1.0, Korrekturfaktor Diastole 0.7. Nur die Signalverstärkung (4-fach) und der Blutdruck-Messbereich (80-220 mmHg) wurden bei Bedarf den jeweiligen Bedingungen angepasst.

Im Anschluss an die Blutdruckmessung wurden die Tiere in den Restrainern gewogen.

3.2.3 Medikamentengabe

Die Gabe aller Medikamente erfolgte über das Trinkwasser. Hierdurch war eine kontinuierliche Aufnahme der Wirkstoffe über den gesamten Tag verteilt gewährleistet. Alle medikamentenhaltigen Tränkeflaschen wurden in Aluminiumfolie eingeschlagen um Lichtreaktionen zu verhindern.

Bei Hydralazin und Captopril handelt es sich um in wässrigen Lösungen stabile Substanzen, so dass hier der Ansatz alle zwei Tage erneuert wurde.

Auf Grund der Instabilität von L-NAME in wässrigen Lösungen war es erforderlich diese Lösung täglich frisch anzusetzen.

Für diese Arbeit wurde die niedrige Captoprildosis von 300 mg/l gewählt. Bei einer durchschnittlichen Wasseraufnahme von 20-25 ml pro Tier und Tag und einem Gewicht von 220-250 g ergibt sich eine ungefähre Aufnahme von 30 mg/kg/Tag. Dieselbe Dosierung wurde auch für L-NAME gewählt. Die hier eingesetzte Hydralazindosis betrug 125 mg/l. Dadurch ergibt sich eine ungefähre Aufnahme von 12 mg/kg/Tag.

3.2.4 Organpräparation

Für die Organentnahmen wurden die Tiere mit Diethylether betäubt und anschließend durch cervikale Dislokation getötet. Das Körpergewicht wurde ermittelt. Nach Eröffnen des Abdomens und Durchtrennung des Zwerchfells wurde das Herz-Lungen-Paket entnommen und in 4°C kalte physiologische Kochsalzlösung gegeben. Hierdurch wurde eine Verlangsamung der Stoffwechselprozesse erzielt und eine hypoxische Schädigung des Herzens minimiert. Die Lunge wurde vom Herzen getrennt, gewogen und in flüssigen Stickstoff gegeben. Es erfolgte eine Feinpräparation des Herzens, bei der die Aorta ascendens dargestellt und vom umgebenden Gewebe (Ösophagus, Trachea und Thymus) befreit wurde. Das soweit

vorbereitete Herz wurde dann an eine Langendorff-Apparatur angehängen und retrograd perfundiert. Nach Abschluss der Perfusion wurde das Herz gewogen, die Vorhöfe entfernt und der rechte vom linken Ventrikel getrennt und diese ebenfalls gewogen. Die beiden Ventrikel wurden der Länge nach geteilt und in flüssigem Stickstoff konserviert.

Nach der Entnahme des Herzens wurde das sich in der Brusthöhle sammelnde Blut mittels Lithiumheparin ungerinnbar gemacht und bei 12.000 rpm für zwei Minuten zentrifugiert. Das Plasma wurde abgenommen und bei -20°C eingefroren.

Die Nieren wurden ebenfalls entnommen, gewogen und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Zusätzlich wurde ein Teil der Leber eingefroren. Die endgültige Lagerung der Organe erfolgte bei -80°C. Die entnommenen Nieren-, Lungen- und Plasmaproben wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter bearbeitet.

Zusätzlich zur Erfassung der Gewichte wurde auch die Tibia vermessen nachdem sie freipräpariert wurde. Dadurch war es möglich sowohl das Körpergewicht als auch die Tibialänge als Bezugsgröße zu verwenden.

3.2.5 Perfusion der isolierten Herzen nach Langendorff

Um Aussagen über die Funktionsparameter der isoliert schlagenden Herzen machen zu können, wurde die 1895 von Oscar Langendorff entwickelte Methode zur Untersuchung der Mechanik von isolierten Säugetierherzen eingesetzt. Hierbei wird das Herz retrograd über die Aorta ascendens perfundiert und der Herzmuskel dabei über die Coronararterien versorgt. Da es durch die retrograde Perfusion zu einem Schluss der Aortenklappe kommt, bleiben die Ventrikel leer (Döring et al., 1985).

Mit Hilfe der Langendorff Apparatur wurden fünf Parameter am schlagenden Herzen ermittelt: die Flussrate, der Perfusionsdruck, die Herzfrequenz, der systolische und der diastolische Druck. Hierzu waren an der Perfusionskanüle und am Latexballon im linken Ventrikel Druckaufnehmer angeschlossen. Die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck entsprach dem linksventrikulär entwickelten Druck (LVDP). Der Koronarwiderstand wurde durch die Division des Quotienten aus Aortendruck und Flussgeschwindigkeit mit dem Herzgewicht errechnet.

Das wie oben beschrieben entnommene und vorbereitete Herz wurde in die Wärmekammer einer Langendorff Anlage angehängen. Hierzu wurde eine Perfusionskanüle aus Edelstahl mit einem Durchmesser von 1,8 mm derart in der

Aorta platziert, dass es zu keinem Verschluss der Coronarostien kam und ein ungehinderter Schluss der Aortenklappe gewährleistet war. Die Fixierung erfolgte mittels Operationszwirn Nr. 40. Von diesem Moment an wurde das Herz mit einer modifizierten Tyrode-Lösung perfundiert, die auf 37 °C erwärmt war, mit Carbogen® begast wurde und einen pH von 7,4 aufwies. Über eine Rollenpumpe, die sich zwischen Pufferreservoir und Herz befand, war es möglich die Flussgeschwindigkeit einzustellen und somit den Aortendruck zu regulieren.

Modifizierte Tyrode-Lösung

NaCl	140 mM
KCl	2,7 mM
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	0,4 mM
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	1,0 mM
Glucose	5,0 mM
CaCl ₂ x 2 H ₂ O	1,8 mM
NaHCO ₃	24 mM

Über die abgetrennten Venae pulmonales wurde ein Latexballon der Größe 5 in den linken Ventrikel eingeführt, durch dessen Füllungszustand der diastolische Druck eingestellt werden konnte.

Die Herzen wurden unter flusskonstanten Bedingungen untersucht. Während einer Stabilisierungsphase (Stab.) von 15 – 20 Minuten wurden der diastolische Druck auf einen Wert von 10 – 12 mmHg und der Aortendruck auf 50 mmHg eingestellt. Danach wurde weder am Füllungsgrad des Latexballons im linken Ventrikel, noch an der Flussrate des Perfusionspuffers etwas geändert. Es erfolgte eine Perfusion über 30 Minuten und anschließend wurden die Herzen mit Hilfe eines Stimulators auf eine Herzfrequenz von 240 Schlägen pro Minute gepaced. Die Stimulation erfolgte bei vier Herz mit vier Volt für 3 ms.

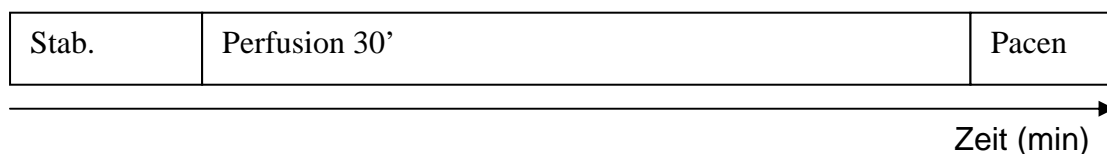


Abb. 2-1: Verwendetes Perfusionschema

3.2.6 RNA-Extraktion

Die RNA-Extraktion wurde mit PeqGold TriFast durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Guanidinisothiocyanat/Phenol-Methode für die Extraktion von RNA. Sämtliche Arbeitsschritte wurden auf Eis durchgeführt. Je eine Hälfte des linken und des rechten Ventrikels wurden in Polystyrol-Reagenzröhren gegeben und mit 1 ml PeqGold TriFast versetzt. Der Ultra-Turrax (ein elektrischer Homogenisator) wurde vor Arbeitsbeginn und zwischen den einzelnen Proben gründlich gereinigt. Die Proben wurden solange homogenisiert, bis makroskopisch keine Herzstücke mehr zu sehen waren. Das hierdurch gewonnene Homogenat wurde in 1,5 ml Röhren überführt und mit 0,2 ml Chloroform versetzt, gevortext und bei 12500 rpm für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Durch die Zentrifugation wurden die Proteine, die DNA-Fragmente und die RNA in verschiedene Phasen getrennt. Die RNA befand sich in der wässrigen Phase und wurde im nächsten Schritt in ein neues 1,5 ml Röhren überführt und mit der gleichen Menge Isopropanol versetzt. Diese wurden über Nacht bei -20°C eingefroren. Am nächsten Morgen bildete sich bei der Zentrifugation ein RNA-Pellet, welches mit 1 ml Ethanol (70%) gewaschen wurde und nach der erneuten Zentrifugation und Entfernung des Alkohols bei Raumtemperatur für 1 Stunde getrocknet wurde.

Das RNA-Pellet wurde beim linken Ventrikel in 100 µl und beim rechten in 50 µl aqua bidest aufgenommen und bei Raumtemperatur 1 Stunde lang bis zur vollständigen Lösung inkubiert. Anschließend wurde die so gewonnene RNA bei -80°C aufbewahrt.

3.2.7 cDNA-Herstellung

Um eine definierte Menge RNA in komplementäre DNA (cDNA) umschreiben zu können, wurden mit Hilfe des Nano Drop ND-1000 die RNA-Konzentrationen festgestellt und durch Verdünnung mit aqua bidest auf einen Wert von ca. 1 µg/µl eingestellt. Von jedem Ventrikel wurden 4 µg RNA in 20 µl H₂O in cDNA umgeschrieben, diese diente später in der Real Time Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) als Matrize.

Die reverse Transkription lief in drei Schritten ab. Im ersten Schritt wurde die RNA für 15 Minuten bei 60°C denaturiert und im zweiten wurde die gleiche Menge des reverse Transkriptase enthaltenden Reaktionsmix zugegeben und für 1 Stunde bei

37°C inkubiert. Im letzten Schritt wurde die reverse Transkriptase für 5 Minuten bei 95°C inaktiviert.

Reaktionsmix

5xRT-Puffer	8 µl
Oligo dt	4 µl (0,1 mg/ml)
dNTP's	4 µl (10 mmol/l je Nukleotid)
DTT	2 µl (0,1 mol/l)
RNAsin	0,8 µl (25 U/µl)
M-MLV-RT	1,2 µl (200 U/µl)

Die hergestellte cDNA wurde 1:10 mit aqua bidest verdünnt und bis zur Verwendung in der RT-PCR bei -20°C eingefroren.

3.2.8 Real Time Polymerasekettenreaktion

Für die Real Time Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) wurden jeweils pro well 3 µl der 1:10 verdünnten cDNA in 96-well-Platten vorgelegt. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Zur cDNA wurden jeweils 17 µl Master-Mix zugegeben.

Master-Mix

SYBR Green Mix	10 µl
Primer (fw + rev)	0,6 µl (10 µmol)
aqua bidest	6,4 µl

Die PCR-Platte wurde in den Thermocycler gestellt und das Programm mit der entsprechenden Annealing-Temperatur für das jeweilige Primerpaar gestartet.

1. Schritt (Enzymaktivierung): 95°C 15 Minuten
2. Schritt (45 Zyklen):

Denaturierung	95°C	30 Sekunden
Annealing	xx°C	30 Sekunden
Elongation	72°C	30 Sekunden
3. Schritt (Schmelzkurve): 50°C-100°C jeweils für 10 Sekunden

Zur Normierung des Expressionsniveaus der analysierten Gene wurde ein „Housekeeping“-Gen verwendet, von dem man ausgehen kann, dass es unabhängig von den Versuchsbedingungen im untersuchten Gewebe homogen exprimiert wird und mit dem die jeweilige Expression verglichen wird. In diesem Fall wurde das Enzym Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase (HPRT) gewählt, welches eine wichtige Rolle in der Purin-Biosynthese spielt (Keebaugh et al., 2007). Durch diese Normierung ist eine semiquantitative Aussage über die Expression der analysierten Gene möglich.

4. Ergebnisse

Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die verschiedenen Hypertoniemodelle getrennt. Einzig die unbehandelten normotensiven Wistar Ratten, die in beiden Modellen als Kontrolle gedient haben, werden bei beiden verwendet. Außerdem werden in Einzelfällen spezielle Parameter bzw. Gruppen miteinander verglichen, wie z. B. die Laufleistung der Laufradgruppen.

Für die einzelnen Gruppen werden folgende Abkürzungen in den Abbildungen verwendet:

SHR		Wistar Ratten	
Captopril	SHR Cap	L-NAME	L-NAME
Hydralazin	SHR Hy	L-NAME + Captopril	L-NAME Cap
Laufrad	SHR Ex	L-NAME + Hydralazin	L-NAME Hy
Laufrad + Captopril	SHR Ex + Cap	L-NAME + Laufrad	L-NAME Ex
Kontrolle	SHR	Captopril	Wistar Cap
		Hydralazin	Wistar Hy
		Laufrad	Wistar Ex
		Kontrolle	Wistar

4.1 Ergebnisse SHR

4.1.1 Verhalten

In den ersten sechs Wochen der Therapie waren die mit Hydralazin behandelten SHR in ihrer Aktivität im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen reduziert. Dies war zum einen an ihrem natürlichen Verhalten in den Käfigen zu sehen, zum anderen an ihrem Verhalten in den Restrainern während der Blutdruckmessung. Hier schliefen sie untypischer Weise innerhalb weniger Minuten ein. Bei den anderen Gruppen waren keine Verhaltensänderungen zu beobachten. An die Blutdruckmessung gewöhnten sich alle Tiere innerhalb weniger Tage. Das Handling der Tiere stellte sich als sehr unkompliziert dar. Nach kurzer Gewöhnungsphase an die Restrainer war bei den Tieren teilweise Putzverhalten während der Messung zu beobachten.

4.1.2 Überlebenszeit der spontan hypertensiven Ratten

Bei den mit Captopril behandelten Tieren musste in der 20. Woche ein Tier wegen Überschreiten der Distress Score Punktzahl vorzeitig aus dem Versuch genommen werden. Bei den mit Hydralazin behandelten Ratten waren es zwei, eine in der 7. und die zweite in der 23. Woche. In der Laufradgruppe kam es zu einem spontanen Todesfall in der achten Woche und drei Tiere mussten ab der 23. Woche auf Grund von Herzinsuffizienzzeichen wie Aszites, Dyspnoe und stark beeinträchtigtem Allgemeinbefinden, und somit deutlich überschrittener Punktzahl, getötet werden. Bei zusätzlicher Gabe von Captopril wurde keine Sterblichkeit festgestellt. Auch in der Kontrollgruppe waren keine Verluste zu verzeichnen. In Abb. 4-1 ist die prozentuale Überlebenszeit der einzelnen Gruppen in Wochen dargestellt. In der Laufradgruppe hat nur ein Drittel der Tiere 26 Wochen lang überlebt. Bei zusätzlicher Gabe von Captopril konnte die Überlebensrate auf 100% gesteigert werden. Auch in der Kontrollgruppe wurde keine Sterblichkeit festgestellt.

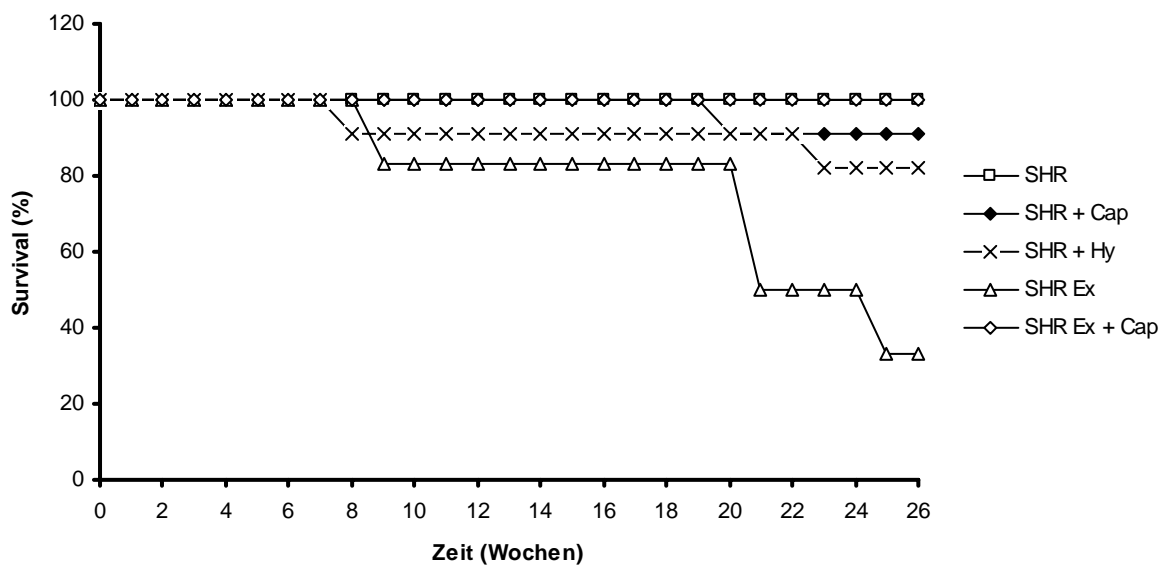


Abb. 4-1: Überleben SHR

4.1.3 Laufleistung der spontan hypertensiven Ratten

Als Parameter für die Aktivität der Laufrattiere wurden die Laufstrecke und die Geschwindigkeit gewählt. Da die Werte wöchentlich abgelesen wurden, handelt es sich bei den Werten, die auf den Abb. 4-2 und 4-3 zu sehen sind, um die in einer Woche zurückgelegte Entfernung bzw. die durchschnittliche wöchentliche Geschwindigkeit pro Tier. Das Laufprofil der beiden SHR-Gruppen ist sich sehr ähnlich. In den ersten sechs Wochen nahm die zurückgelegte Laufstrecke stetig bis auf Werte von 73 ± 10 km pro Woche zu, um danach über längere Zeit bei ca. 50 km pro Woche konstant zu bleiben und dann langsam abzunehmen. Die Spitzenleistung lag bei 100-120 km pro Woche, die eine spontan hypertensive Ratte vier Wochen hintereinander gelaufen ist. Die von den Wistar Ratten zurückgelegte Entfernung war deutlich geringer. Hier lagen die Maximalwerte bei 47 ± 13 km pro Woche und pendelten sich dann bei ca. 30 km pro Woche ein.

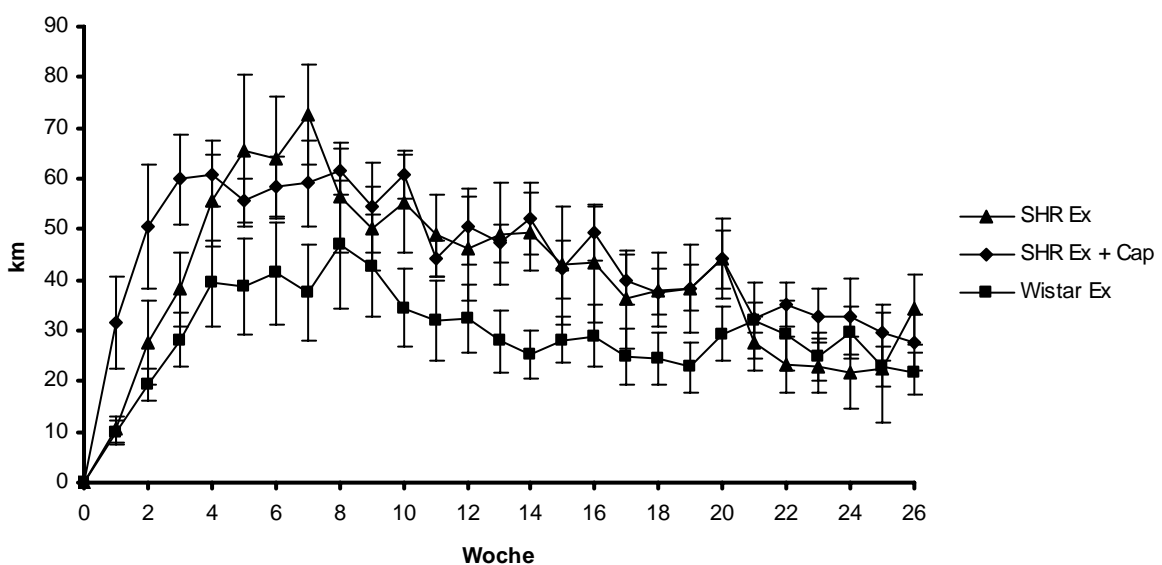


Abb. 4-2: Wöchentliche Laufstrecke SHR

Im Gegensatz hierzu blieb die Laufgeschwindigkeit mit ca. 2,5 km/h bei den SHR und 2,8 km/h bei den Wistar über die gesamten sechs Monate weitestgehend konstant.

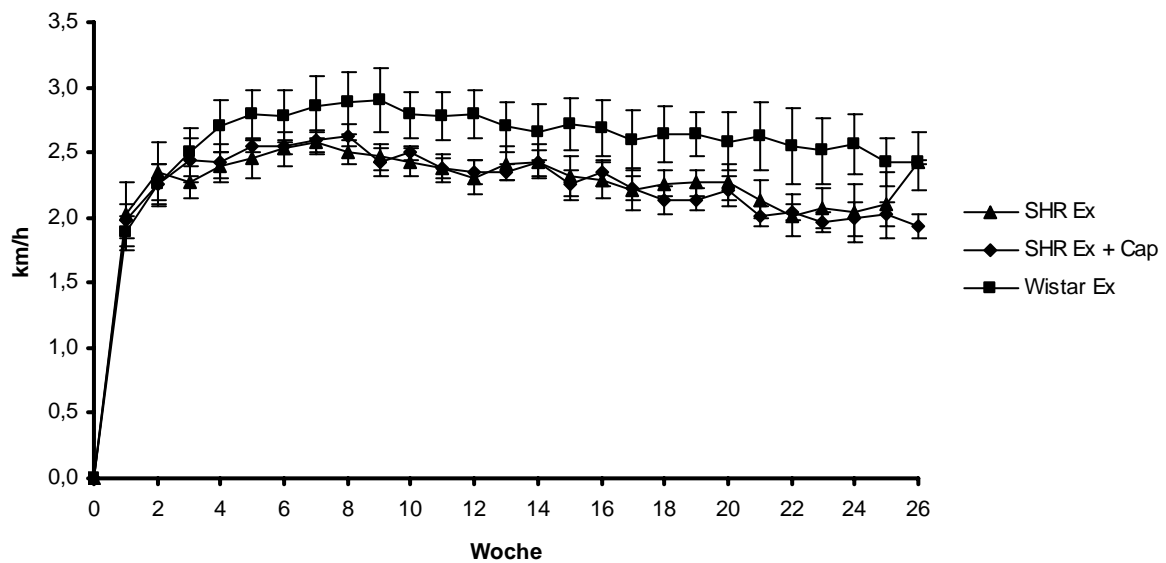


Abb. 4-3: Geschwindigkeit SHR

4.1.4 Hämodynamische Parameter

Zu Versuchsbeginn wiesen die normotensiven Kontrollen einen systolischen Blutdruck von 123 ± 2 mmHg auf. Bei den SHR lag der Blutdruck bei 176 ± 2 mmHg. Sowohl in der SHR- als auch in der Wistar-Kontrollgruppe war eine Zunahme des Blutdrucks nach 26 Wochen Versuchsdauer zu sehen, auf Werte von 140 ± 2 mmHg bei den Wistar Ratten und 197 ± 4 mmHg bei den spontan hypertensiven Ratten. Bei den mit Captopril und Hydralazin behandelten Tieren kam es zu einer Senkung des Blutdrucks um mehr als 20 mmHg. Bei den Laufrad-Tieren blieb der Anstieg des Blutdrucks aus, die zusätzlich mit Captopril behandelten Läufer wiesen eine Blutdruckerhöhung um 10 mmHg auf. In Abb. 4-4 sind jeweils die systolischen Blutdruckwerte zu Beginn des Versuchs (Start) und nach 26 Wochen Versuchsdauer (Ende) dargestellt.

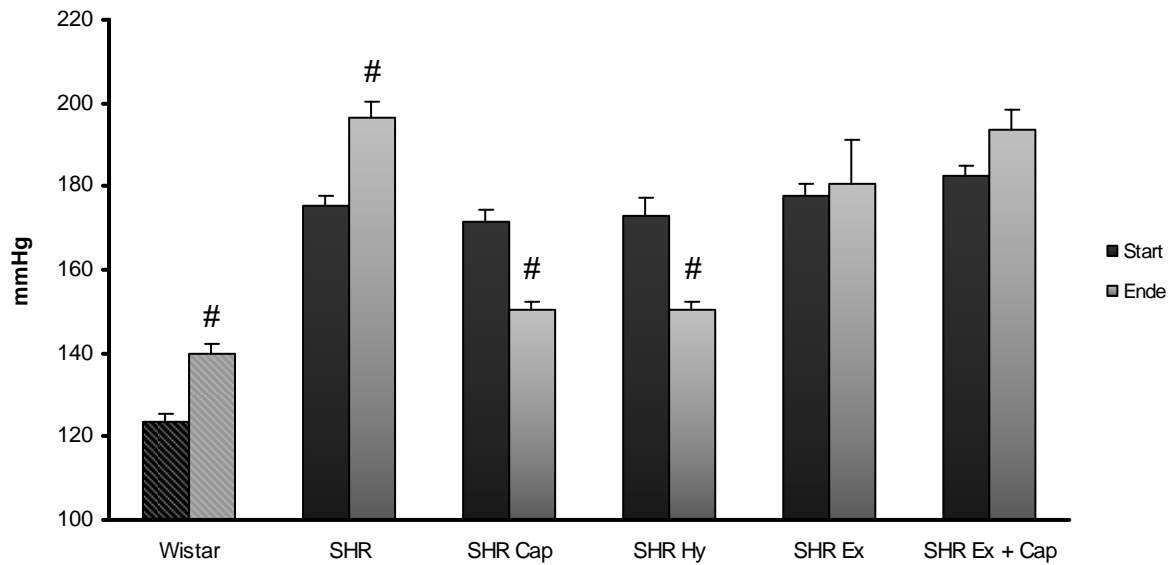


Abb. 4-4: Systolischer Blutdruck SHR; #, $p < 0,05$ Ende vs. Start

Reflektorisch zur gezeigten Blutdrucksenkung war eine Zunahme der Herzfrequenz von 414 ± 4 auf 450 ± 4 Schlägen pro Minute in der Captoprilgruppe und von 423 ± 10 auf 471 ± 7 Schlägen pro Minute bei den Tieren der Hydralazingruppe festzustellen. Die tendenzielle Abnahme der Herzfrequenz bei den Laufrad-Tieren erreichte nicht das Signifikanzniveau.

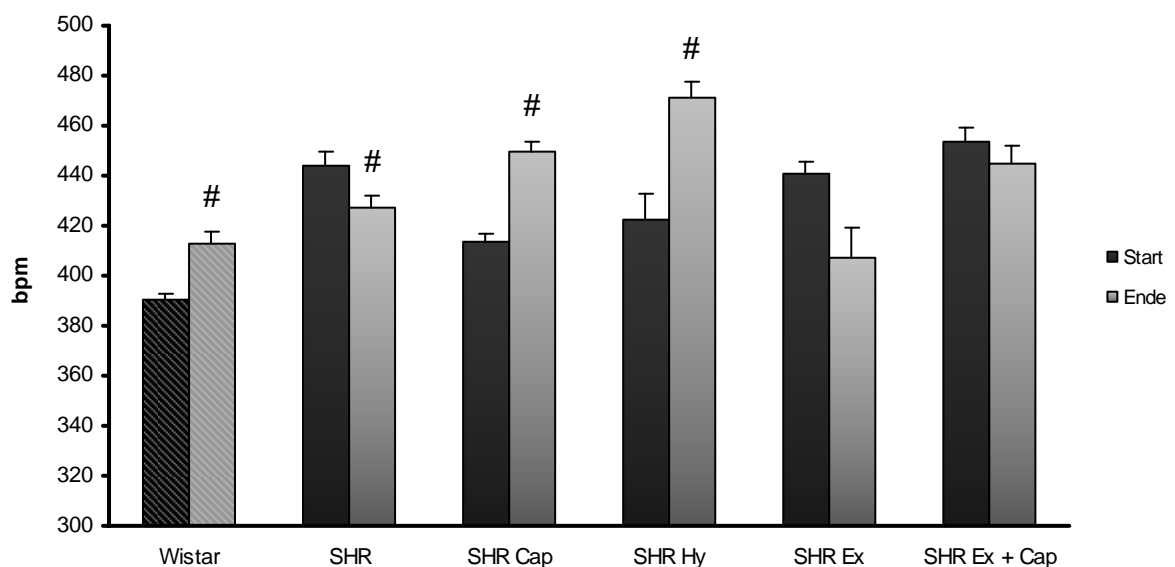


Abb. 4-5: Herzfrequenz SHR; #, $p < 0,05$ Ende vs. Start

4.1.5 Indikatoren für eine Hypertrophie

Als Parameter für eine Hypertrophie des Herzens dienen unter anderem die Verhältnisse der ventrikulären Gewichte zur Tibiallänge. Hier hat sich bestätigt, dass SHR Tiere ein höheres linksventrikuläres Gewicht in Bezug zur Tibiallänge haben als Wistar Ratten. Dies ist ein Maß für die Hypertrophie des linken Ventrikels. Captopril war, im Gegensatz zu Hydralazin, in der Lage das linksventrikuläre Gewicht signifikant, bis auf Wistarniveau, zu reduzieren. Bei den Laufrad-Tieren kam es zu einer zusätzlichen Hypertrophie im Vergleich zu den Kontrollen. Die linken Ventrikel waren um 50% schwerer als die der Kontrollen. Durch die zusätzliche Gabe von Captopril konnte die trainingsbedingte Hypertrophie verringert werden.

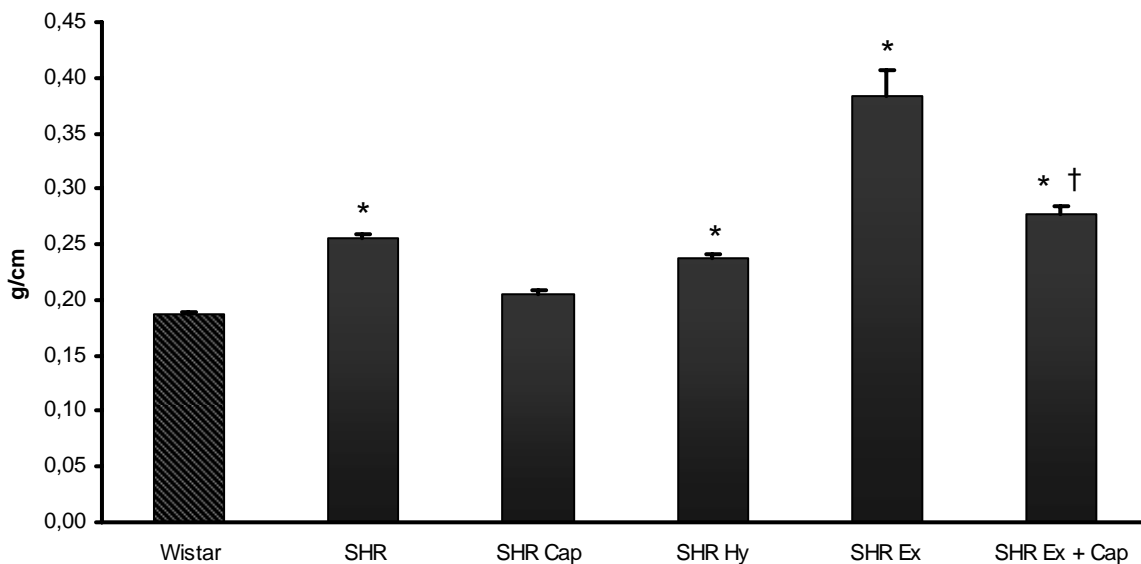


Abb. 4-6: Ratio LV/TL SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

Die SHR unterschieden sich nicht im Verhältnis des rechtsventrikulären Gewichts zur Tibiallänge von den Wistar Ratten. Nur bei den spontan hypertensiven Ratten, die ohne ACE-Inhibitor Medikation ein Laufradtraining absolvierten, trat eine Rechtsherzhypertrophie auf.

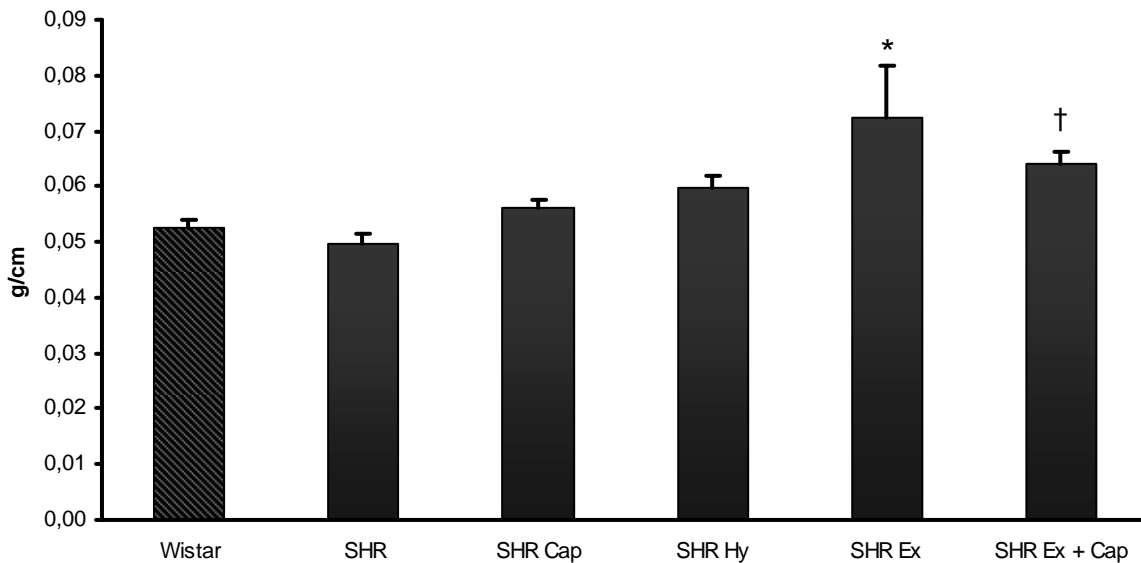


Abb. 4-7: Ratio RV/TL SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

Die bereits festgestellten Gewichtsveränderungen als Zeichen für eine Hypertrophie ließen sich auch bei den molekularen Hypertrophiemarkern nachweisen. Die Genexpression für ANP und BNP war bei SHR im Vergleich zu Wistar Ratten stark erhöht, wobei sich die Werte für BNP im Gegensatz zu ANP zwischen den SHR-Gruppen kaum unterschieden. Die mRNA-Expression des atrialen natriuretischen Peptids, welches bei Volumenüberlastung der Vorhöfe gebildet wird, war bei den SHR um das 39-fache ± 3 erhöht, bei den Trainingstieren sogar um das 101-fache ± 23 . Sowohl Captopril als auch Hydralazin reduzierten die Expression von ANP signifikant. Allerdings war Captopril nicht in der Lage ANP analog zur Gewichtsreduktion bei den Laufrad-Tieren zu reduzieren. BNP, welches bei Herzinsuffizienz stark induziert wird, wurde in allen spontan hypertensiven Ratten ähnlich hoch exprimiert. In Abb. 4-8 ist, wie in allen weiteren Abbildungen zur mRNA-Expression, die Ordinate logarithmisch skaliert.

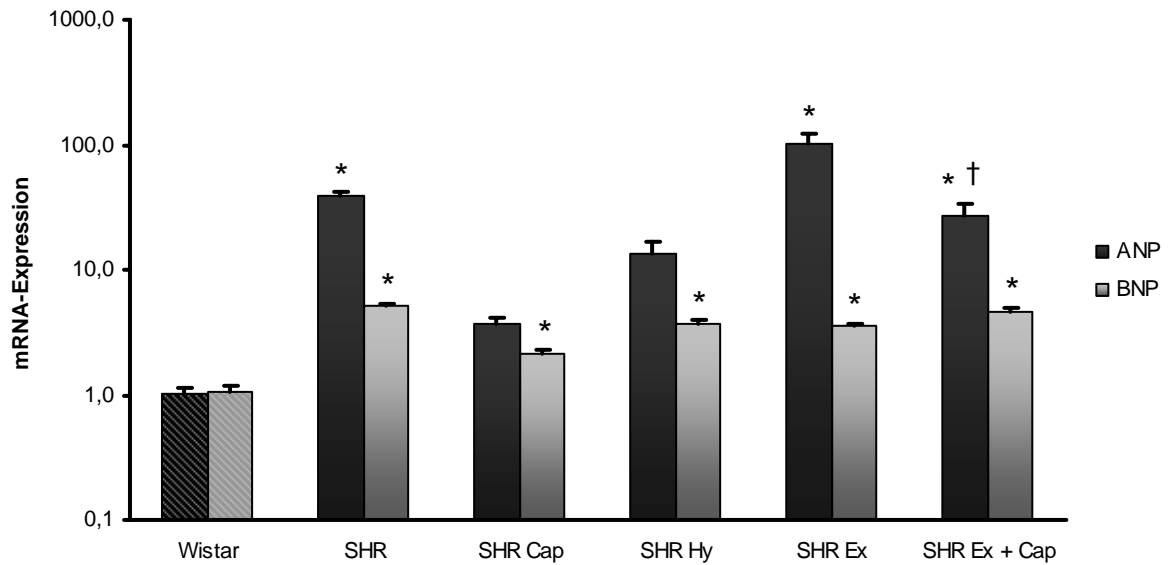


Abb. 4-8: Hypertrophiemarker SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

4.1.6 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen

Betrachtet wurden speziell der linksventrikulär aufgebaute Druck (LVDP) und der Koronarwiderstand. Errechnet wird der Koronarwiderstand mittels Division des Quotienten aus Aortendruck und Flussgeschwindigkeit durch das Herzgewicht. Je weniger Widerstand der Perfusionslösung durch die perfundierten Gefäße entgegengebracht wird, umso niedriger ist der Koronarwiderstand. Den niedrigsten Koronarwiderstand wiesen die Tiere auf, die freien Zugang zu Laufrädern hatten. Der höchste Widerstand wurde bei den mit Captopril behandelten SHR festgestellt.

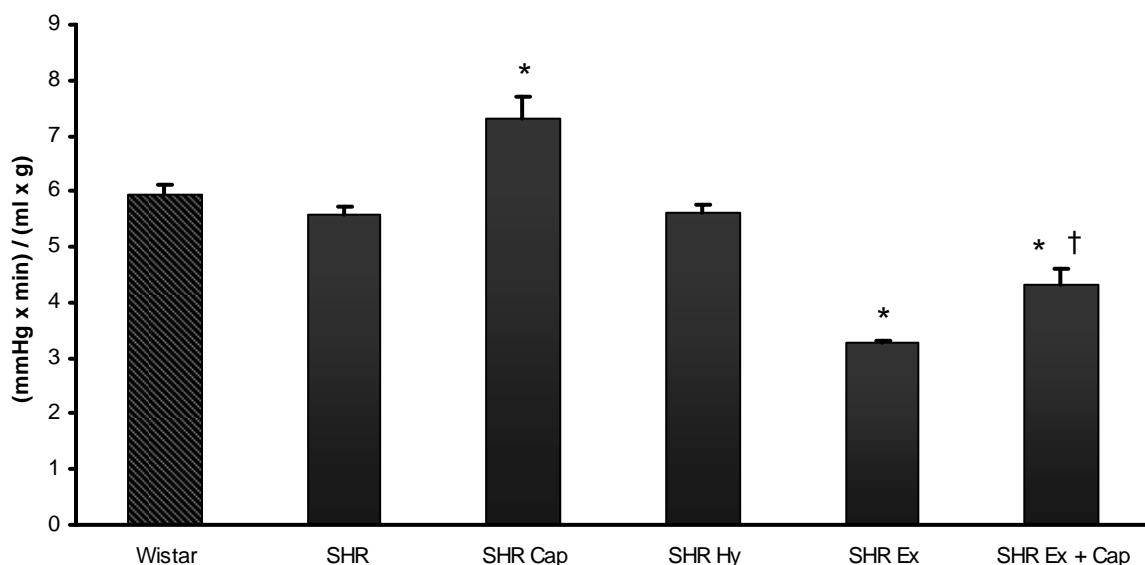


Abb. 4-9: Koronarwiderstand SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

Der LVDP spiegelt die Kontraktionskraft wider, die das entsprechende Herz in der Lage ist zu erzeugen. Um eine bessere Aussagekraft des linksventrikulär aufgebauten Drucks zu ermöglichen, wurde er auf das Herzgewicht normiert, um den Einfluss der Herzmasse der verschiedenen Therapiegruppen zu berücksichtigen. Bei der Kontraktionskraft konnte kein Unterschied zwischen der Wistar- und der SHR-Kontrollgruppe gesehen werden. Der auf das Herzgewicht normierte linksventrikuläre Druck war bei den mit Captopril behandelten Ratten und in den Trainingsgruppen um bis zu 50 mmHg/g im Vergleich zur SHR-Kontrollgruppe reduziert. Die Laufradtiere waren somit nicht in der Lage von ihrem reduzierten Koronarwiderstand zu profitieren. Die deutlich schwereren Herzen der trainierten Tiere konnten pro Gramm Herzmasse nur so viel Kraft entwickeln, wie die Herzen der Captoprilgruppe. Die SHR-Kontrollgruppe wies die stärkste Kontraktionskraft pro Gramm Herzgewicht auf.

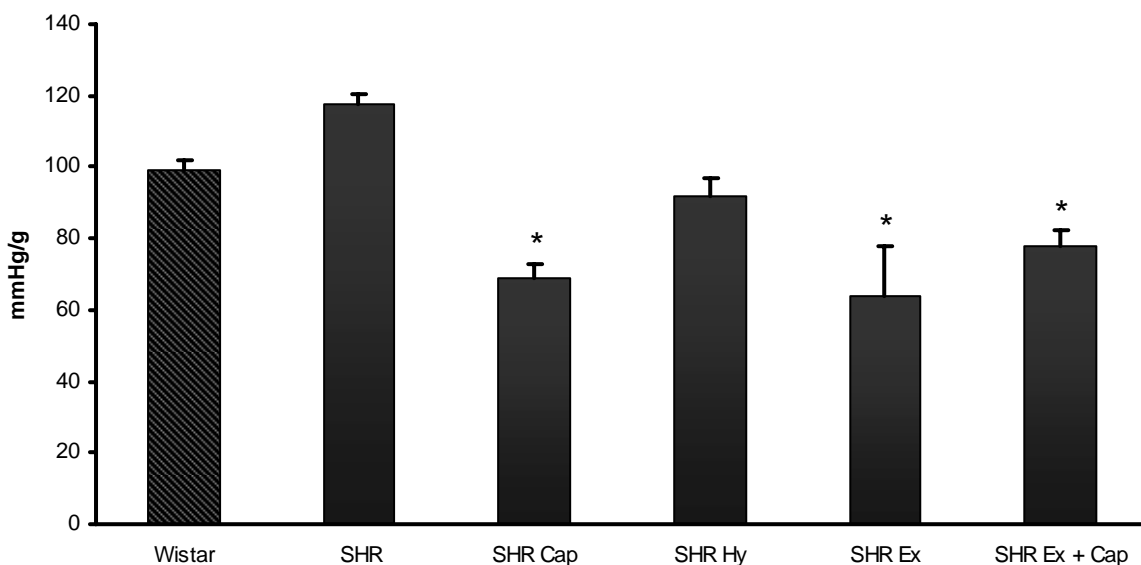


Abb. 4-10: LVDP/HW SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.1.7 Calciumhandlingproteine

Zusätzlich zur schlechten Kontraktionskraft der Herzen der Laufradtiere wurde ein gestörtes Calciumhandling dieser Herzen festgestellt. Als einzige Gruppe waren hier Veränderungen in der Expression der Calciumhandlingproteine festzustellen. Das reduzierte Verhältnis der sarkoplasmatischen-Calcium-ATPase (SERCA) zum Natrium/Calcium-Austauscher (NCX) bei der Laufradgruppe ist als Zeichen für eine Funktionsstörung des Myokards zu sehen. Durch den vermehrten Einbau von NCX

kommt es zu einem Ausstrom von Calcium aus der Zelle und somit zu einer verminderten Kontraktilität. Captopril war in der Lage das Calciumhandling des trainierten Myokards zu normalisieren. In Abb. 4-11 ist die Expression der Calciumhandlingproteine SERCA und NCX und das Verhältnis von SERCA zu NCX dargestellt. Bei der Laufradgruppe ist es zu einer höheren Expression von NCX und dadurch zu einem verringerten SERCA zu NCX Verhältnis gekommen.

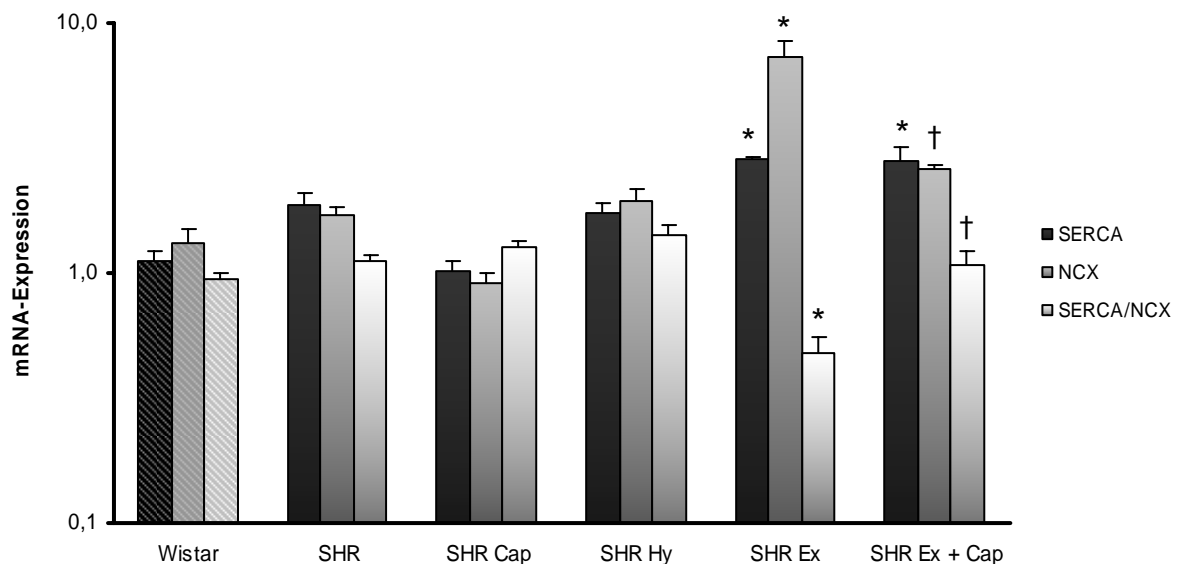


Abb. 4-11: Calciumhandlingproteine SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

4.1.8 Extrazelluläre Matrixproteine

Bei den in Abb. 4-12 dargestellten Matrixproteinen handelt es sich um Collagen 1, Collagen 3 und Fibronectin. Diese werden von Fibroblasten gebildet und als Zeichen für eine Fibrose kommt es zu einer vermehrten Produktion dieser drei Proteine. Eine stark induzierte mRNA-Expression der drei dargestellten Proteine war besonders bei den Laufrad-Tieren zu sehen. Dabei wurde Fibronectin um das 41-fache \pm 20, Collagen1 um das 11-fache \pm 4 und Collagen 3 sogar um das 302-fache \pm 157 höher exprimiert im Vergleich zur Wistar-Kontrolle. Captopril war in den trainierten Ratten nur in der Lage Fibronectin zu reduzieren.

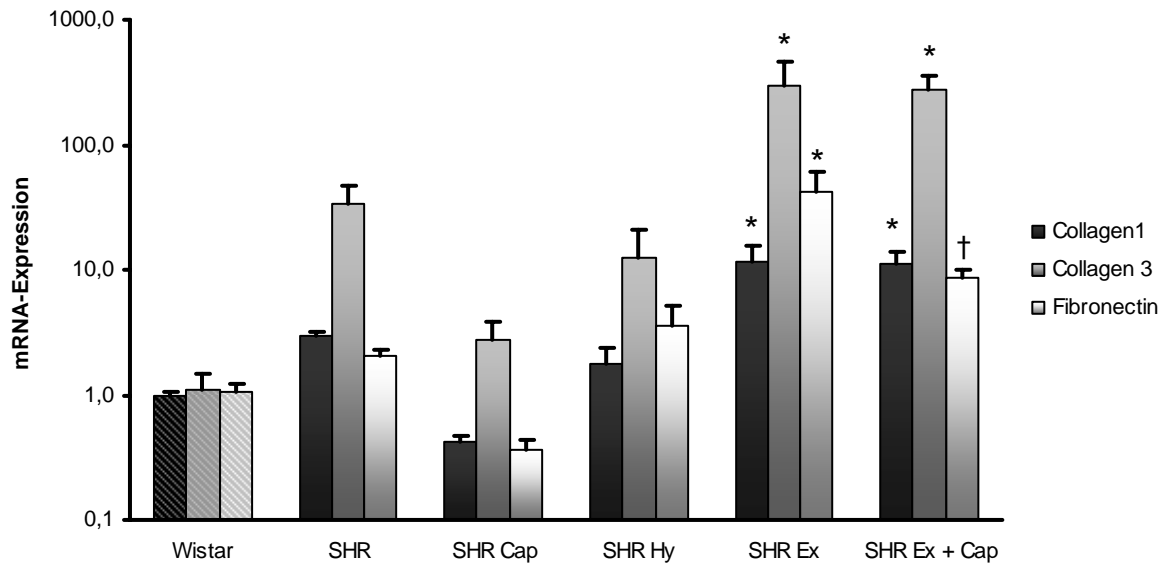
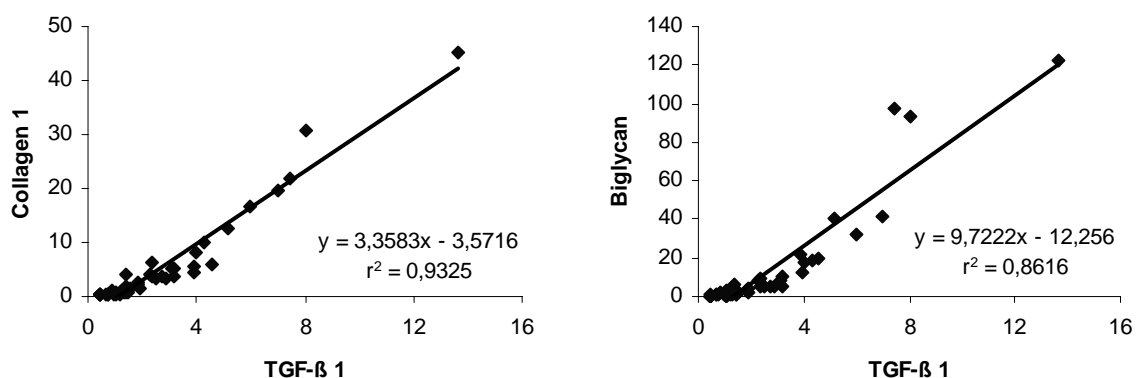


Abb. 4-12: Matrixproteine SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

In Abb. 4-13 sind die Korrelationen zwischen den Matrixproteinen Collagen 1, Biglycan, Decorin und dem Biglycan zu Decorin-Verhältnis und TGF- β_1 dargestellt. Aufgetragen wurden dabei die Expressionsdaten von TGF- β_1 gegenüber der jeweiligen Expression der Proteine aller SHR. Bei den Proteinen Collagen 1 und Biglycan war eine starke Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,9325$ bzw. $r^2 = 0,8616$ zu sehen. Eine ebenso hohe Korrelation mit $r^2 = 0,9171$ wurde beim Biglycan zu Decorin-Verhältnis gesehen. Diese beruhte aber ausschließlich auf der Änderung der Biglycanwerte, da die Expression von Decorin nicht von TGF- β_1 beeinflusst wurde ($r^2 = 0,2194$).



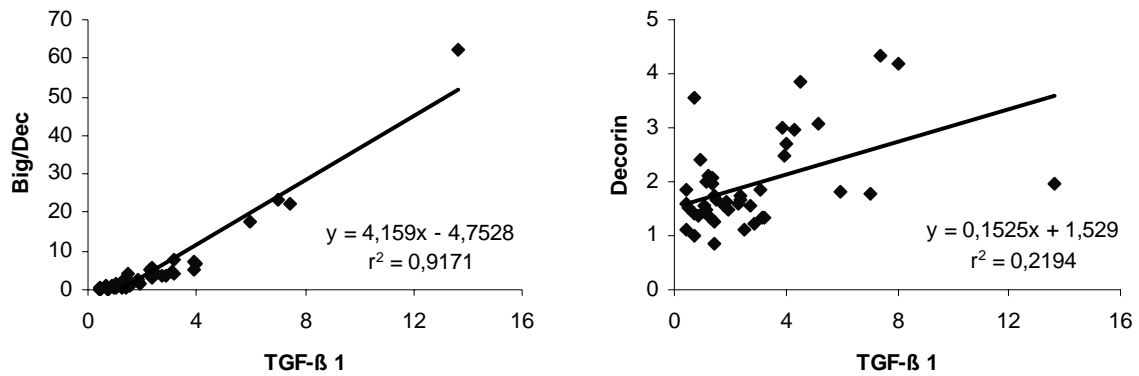


Abb. 4-13: Korrelation der Expression der Matrixproteine zu TGF- β_1 aller SHR

4.1.9 Apoptosemarker

Anhand der untersuchten Apoptosemarker konnte in keiner der untersuchten Gruppen ein Anstieg der Apoptose festgestellt werden. In allen SHR-Gruppen, außer der mit Captopril behandelten Laufradgruppe, wurde das antiapoptotische BCL-2 vermehrt exprimiert, so dass das BCL-2 zu BAX-Verhältnis immer zu Gunsten der antiapoptotischen Wirkung ausfiel. In der Trainingsgruppe die zusätzlich Captopril erhielt, war das BCL-2 zu BAX-Verhältnis ausgeglichen.

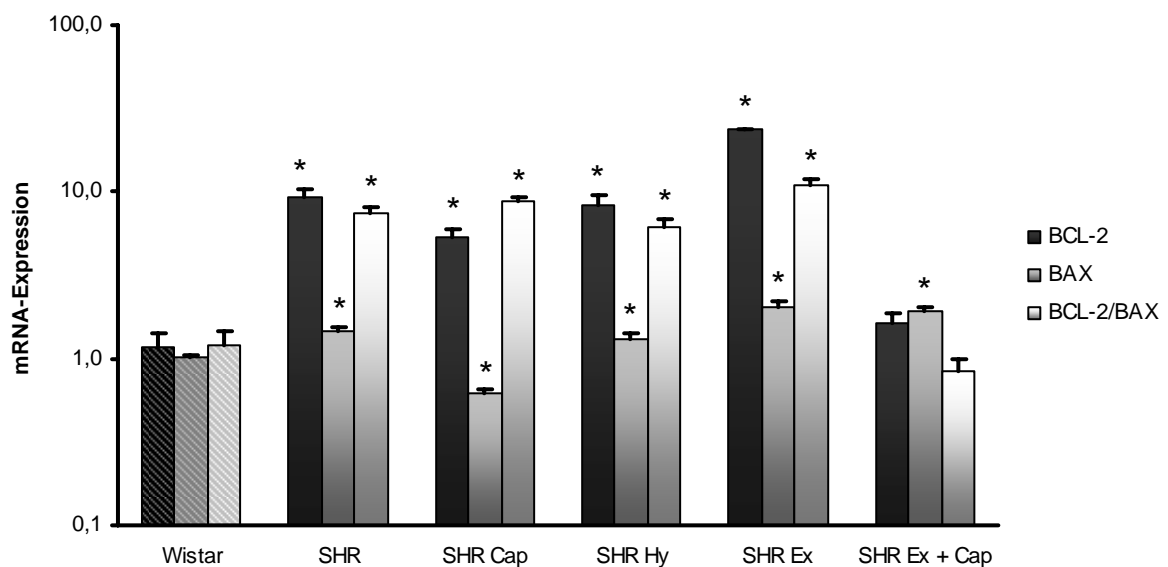


Abb. 4-14: Apoptosemarker SHR

4.1.10 Calcitonin gene-related peptide-Familie

Die Expression von Adrenomedullin 2 war besonders in der SHR-Kontrollgruppe und der Trainingsgruppe gesteigert. Die für die biologische Wirkung zusätzlich benötigten receptor activity-modifying proteins (RAMP 1-3) waren allerdings nur in den Trainingsgruppen ebenfalls erhöht.

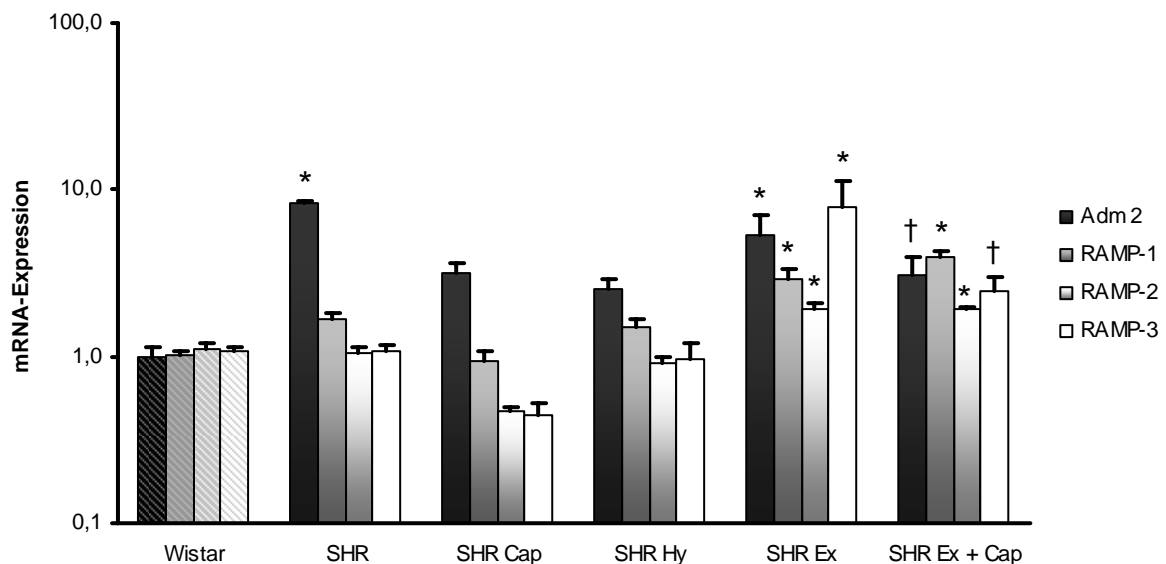


Abb. 4-15: CGRP-Familie SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

4.1.11 Energiestoffwechsel

Als Zeichen für einen erhöhten Energiebedarf kam es in beiden SHR-Trainingsgruppen zu einem Anstieg der Expression von PGC-1 α und einer nachfolgenden Aktivierung des nuclear respiratory factor 1 (NRF-1). In den anderen Gruppen blieb die Expression der untersuchten Gene unverändert.

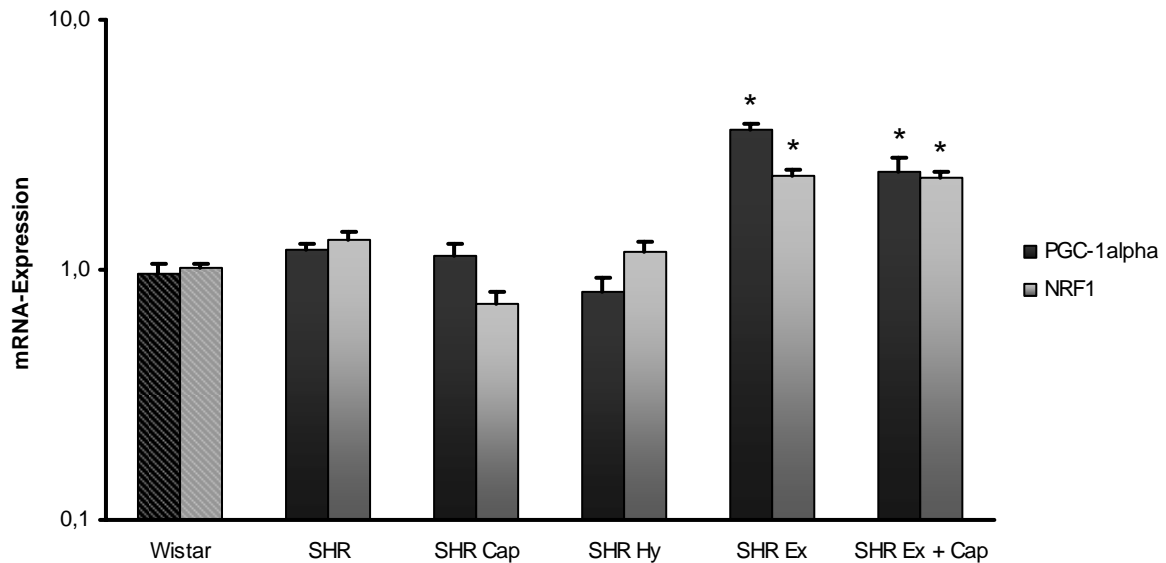


Abb. 4-16: Regulatoren des Fettsäuremetabolismus SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.1.12 Entzündungsparameter

In beiden Trainingsgruppen kam es zu einem Anstieg der Expression der Matrixmetalloproteinasen und der endothelialen NO-Synthase. Bei der nicht mit Captopril behandelten Trainingsgruppe wurde zudem auch die induzierbare NO-Synthase verstärkt exprimiert. Die MMP-12 Expression war, bis auf die mit Captopril behandelte Gruppe, in allen SHR-Gruppen erhöht. In der SHR-Kontroll- und der Hydralazingruppe jeweils um das Sechsfache, in der Laufradgruppe um das 86-fache ± 6 und in der mit Captopril behandelten Trainingsgruppe um das 60-fache ± 21 . MMP-9 wurde im Gegensatz dazu nur in den Laufradtieren verstärkt exprimiert und dies auch nur um das Vier- bis Fünffache. Die eNOS wurde um das drei- bis vierfache hochreguliert.

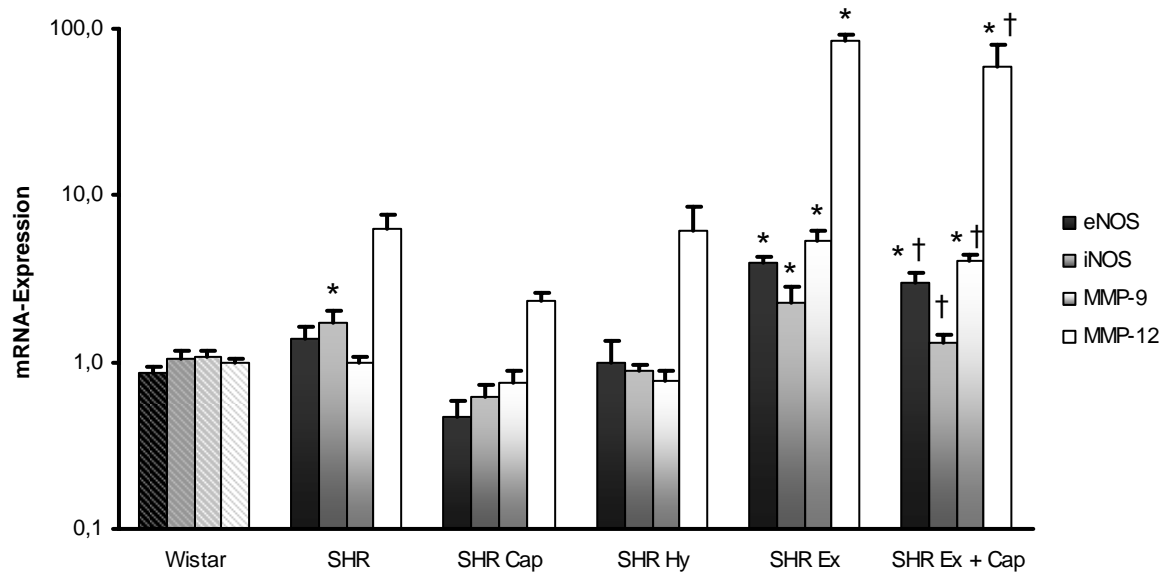


Abb. 4-16: Entzündungsparameter SHR; *, $p < 0,05$ vs. Wistar; †, $p < 0,05$ vs. SHR Ex

4.2 Ergebnisse pharmako-induzierter Hypertonus

4.2.1 Verhalten

Bei den Wistar Ratten war eine schnellere Gewöhnung an die Blutdruckmessung festzustellen. Diese Tiere waren kooperativer im Umgang und verhielten sich ruhiger in den Restrainern. Auch in ihrem natürlichen Verhalten in den Käfigen waren sie weniger aktiv als die SHR. Auffällig war, unabhängig von der durchgeführten Therapie, ein vermehrtes Kratzen und verstärkte gegenseitige Körperpflege.

4.2.2 Überlebenszeit der mit L-NAME behandelten Wistar Ratten

Bei den Kontrollen mussten zwei Tiere vorzeitig aus dem Versuch genommen werden. Eine Ratte wurde in der 14. Woche wegen hochgradiger Hautprobleme getötet eine weitere in der 22. Woche, da sie plötzlich apathisch und anämisch war. In der Organpräparation fielen eine Fettleber und eine um das zehnfache vergrößerte Milz auf. Von den mit L-NAME behandelten Wistar Ratten überlebte nur eine Ratte die 26 Wochen Versuchsdauer. Bereits in der zweiten Woche wurde eine Ratte, die durch starke Dyspnoe auffiel, getötet. In der dritten Woche wurden zwei Wistar Ratten wegen Gewichtsverlust aus dem Versuch genommen. In der fünften und in der neunten Woche wurde jeweils ein Tier am Morgen tot im Käfig vorgefunden. Ebenfalls wegen sich mehrmalig reduzierenden Gewichts wurden in der 6., 12., 16. und 17. Woche jeweils eine Ratte und in der 14. Woche zwei Ratten getötet. In der mit L-NAME und Captopril behandelten Gruppe kam es in der dritten Woche zu einem nächtlichen Todesfall. In der 6., 21. und 22. Woche musste je eine Ratte wegen hochgradiger Hautprobleme aus dem Versuch genommen werden. Auch von den mit L-NAME und Hydralazin behandelten Wistar Ratten hat nur eine Ratte bis zum Ende der Versuchsdauer überlebt. Hier wurde bei den Tieren eine hochgradig abdominal betonte Atmung mit Dyspnoe und teilweise zusätzlichem Gewichtsverlust festgestellt. In der 6. Woche wurde eine, in der 16. Woche zwei, in der 20. und der 21. jeweils drei Tiere getötet. Die Ratten der L-NAME-Trainingsgruppe sind am schnellsten gestorben. Bereits in der dritten Woche wurden zwei Tiere wegen Hautproblemen getötet. In der 5. und 6. Woche wurde jeweils ein Tier wegen hochgradig abdominal betonter Atmung aus dem Versuch genommen. Wegen

Gewichtsverlust wurde in der 4. Woche eine Ratte getötet und aus demselben Grund wurde das letzte Tier in der 16. Woche getötet.

Bei einem Großteil der Wistar Ratten zeigten sich bei der Organpräparation deutliche Lungenveränderungen, wie Lungentumore und hoch- bis höchstgradige Abszedierung. Die oben erwähnten Hautprobleme beinhalten Haarverlust, starken Juckreiz und starkes Kratzen bis hin zum großflächigen blutigen Aufkratzen.

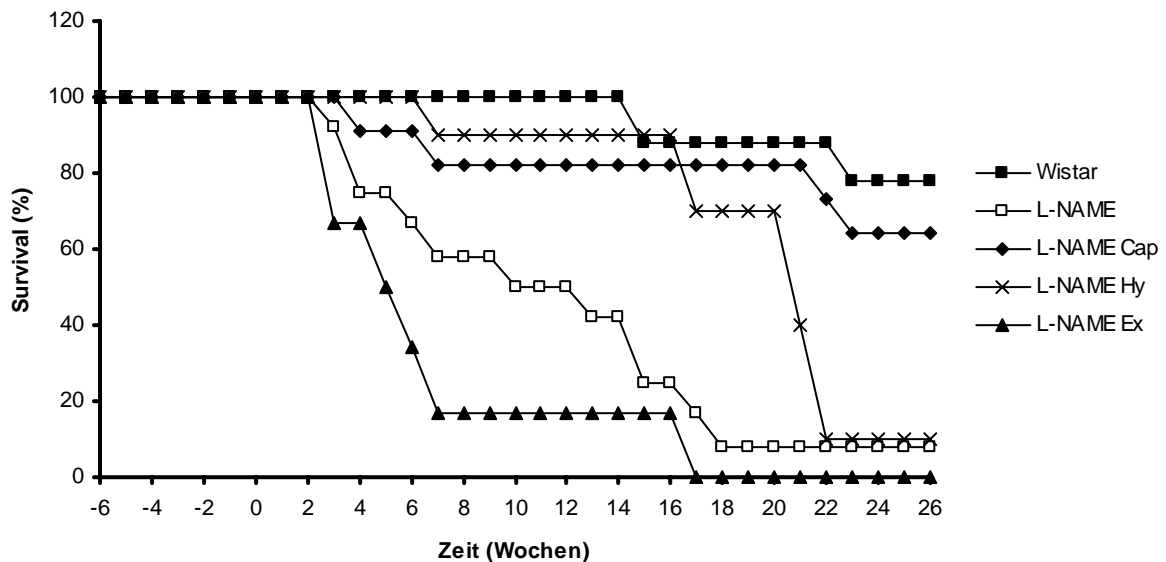


Abb. 4-17: Überleben L-NAME

4.2.3 Laufleistung der mit L-NAME behandelten Wistar

Die mit L-NAME behandelten Ratten sind, wie in Abb. 4-18 deutlich zu sehen, so gut wie gar nicht gelaufen. Die höchste in einer Woche zurückgelegte Entfernung betrug bei einer Ratte fünf Kilometer. Im Mittel betrug die wöchentliche Laufstrecke $1,0 \pm 0,2$ Kilometer. Ab der siebten Woche handelt es sich bei den gezeigten Werten nur noch um die Laufleistung der letzten überlebenden Ratte.

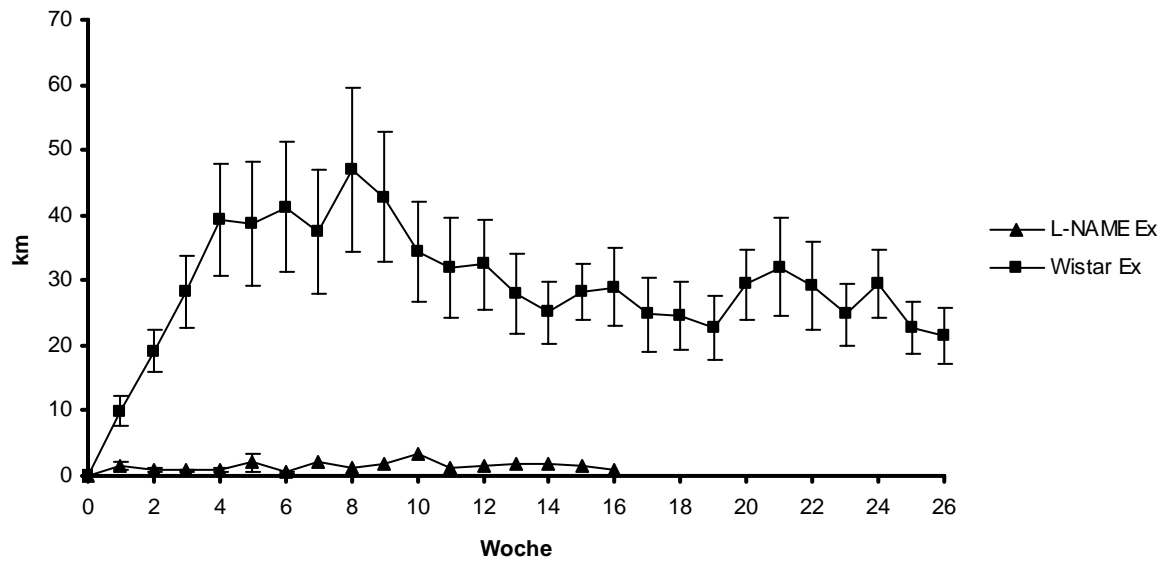


Abb. 4-18: Wöchentliche Laufstrecke L-NAME

Die mit L-NAME behandelten Tiere sind, wenn sie gelaufen sind, mit der Hälfte der Geschwindigkeit der unbehandelten Wistar Ratten gelaufen.

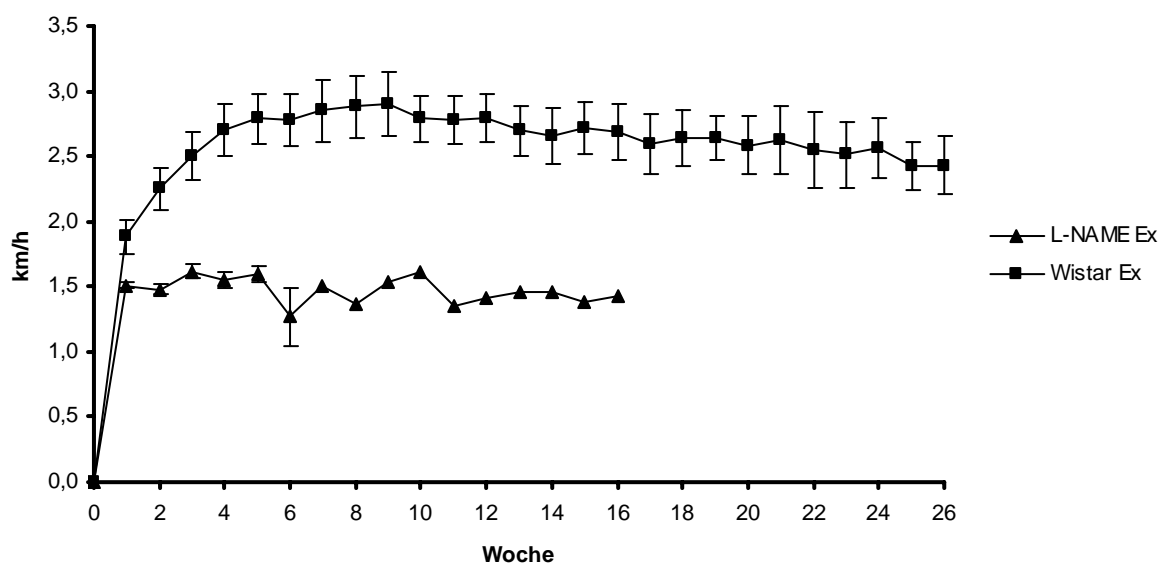


Abb. 4-19: Geschwindigkeit L-NAME

4.2.4 Hämodynamische Parameter

Zwischen den verschiedenen L-NAME-Gruppen konnten zu Versuchsbeginn keine Unterschiede in den Blutdruckwerten festgestellt werden. Der systolische Blutdruck stieg nach sechs Wochen L-NAME-Gabe in allen behandelten Gruppen um 30 ± 3

mmHg an. Einzig in der mit Hydralazin therapierten Gruppe konnte ein weiterer Anstieg zum Versuchsende verhindert werden. In den drei anderen Gruppen kam es zu einem zusätzlichen Anstieg auf 181 ± 9 mmHg in der L-NAME + Captopril Gruppe, 178 ± 4 mmHg in der L-NAME Gruppe und sogar auf 197 ± 7 mmHg in der trainierten L-NAME Gruppe.

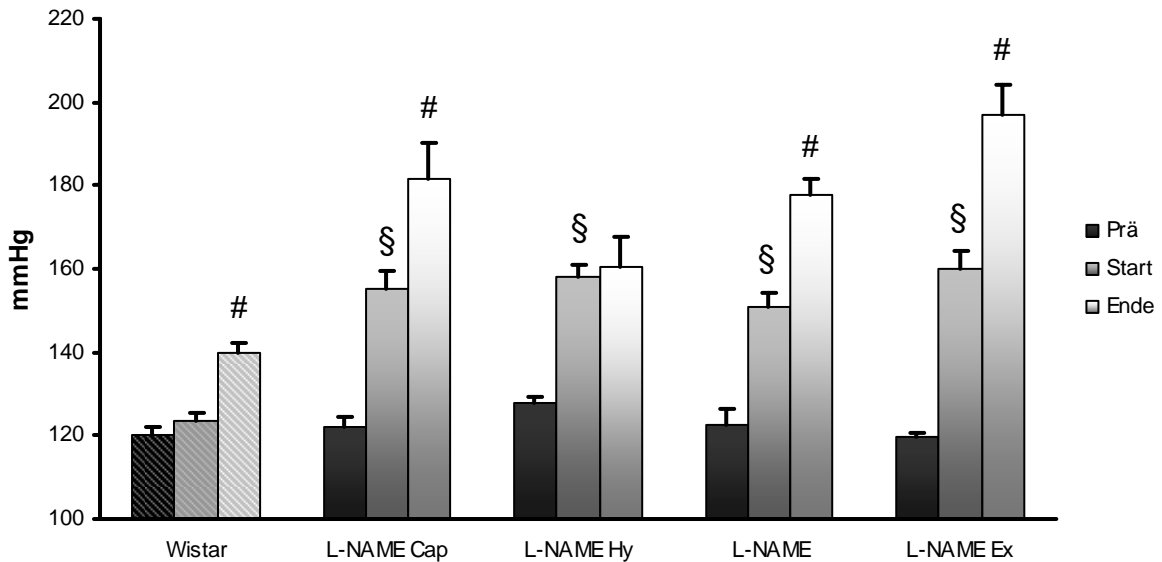


Abb. 4-20: Systolischer Blutdruck L-NAME; §, $p < 0,05$ Start vs. Prä; #, $p < 0,05$ Ende vs. Start

In der mit Captopril therapierten L-NAME Gruppe war am Versuchsende ein Anstieg der Herzfrequenz von 374 ± 6 bpm auf 393 ± 3 bpm festzustellen. Die Tiere der L-NAME Gruppe und die der mit Hydralazin therapierten L-NAME Gruppe zeigten nach den sechs Wochen Anfütterung einen Abfall der Herzfrequenz, um zum Versuchsende auf die Ausgangswerte zurückzukommen. Bei den Ratten der L-NAME Laufradgruppe kam es zu keiner signifikanten Änderung der Herzfrequenz.

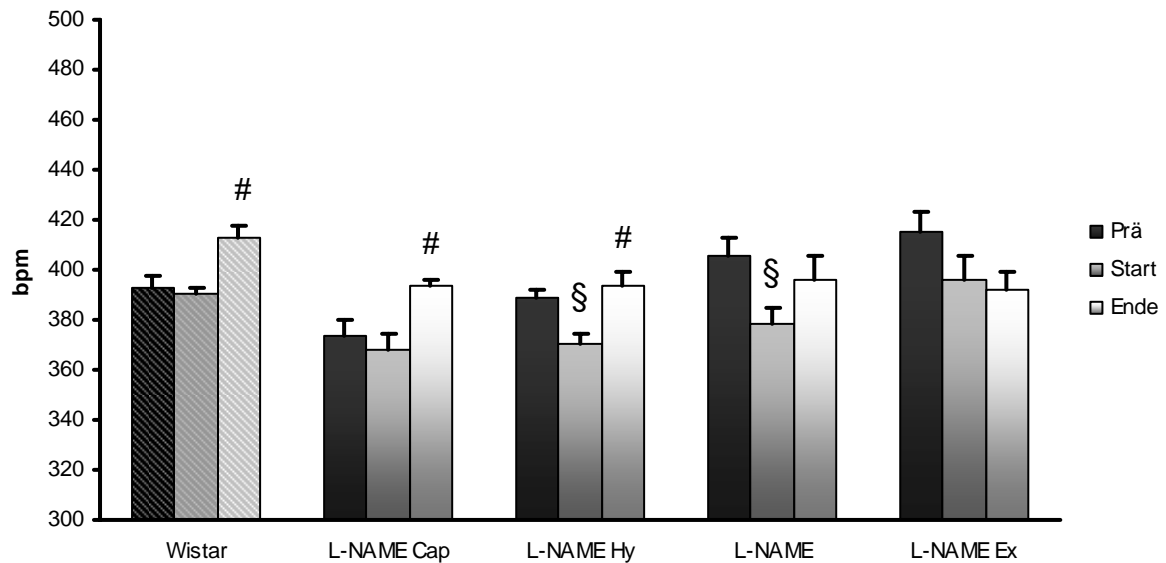


Abb. 4-21: Herzfrequenz L-NAME; §, $p < 0,05$ Start vs. Prä; #, $p < 0,05$ Ende vs. Start

4.2.5 Entwicklung des Körpergewichts

Die Tiere der Wistar-Kontrollgruppe nahmen in den 26 Wochen des Versuchs kontinuierlich an Körpergewicht zu. Zu Beginn wogen die Ratten 257 ± 8 g und hatten bis zum Ende ein Gewicht von 295 ± 13 g erreicht. Wie in Abb. 4-22 zu sehen haben die Tiere aller mit L-NAME behandelten Gruppen nicht nur nicht an Gewicht zugelegt, sondern sie haben deutlich an Gewicht verloren. Bei manchen Tieren ging der Gewichtsverlust so rapide von statten, dass sie innerhalb einer Woche über 20 g abnahmen. Hier zeigte sich, dass das Körpergewicht als Bezugsgröße bei mit L-NAME behandelten Tieren ungeeignet ist.

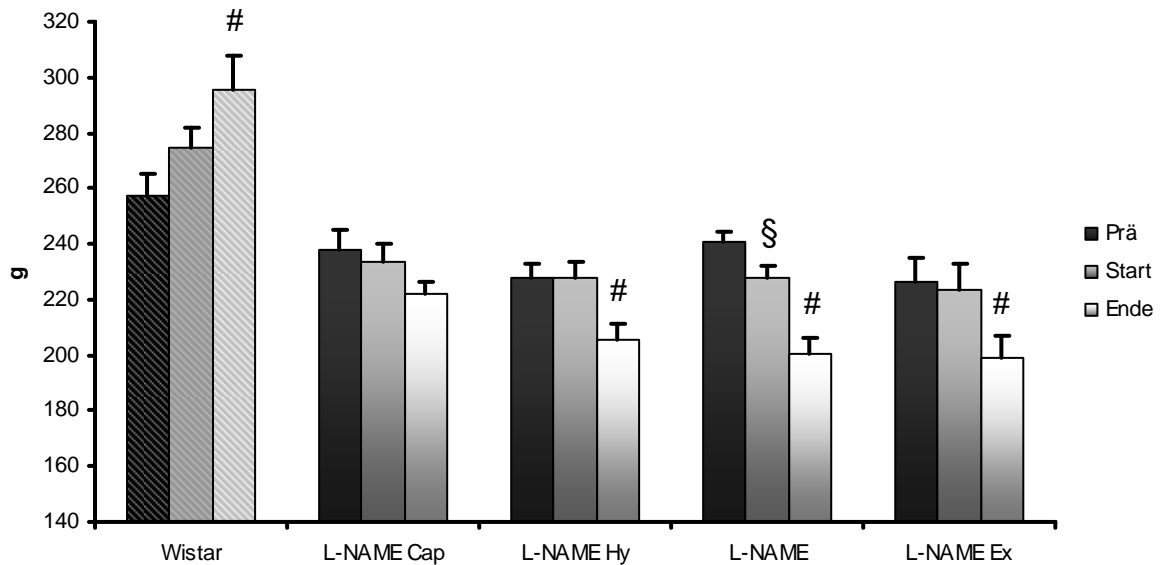


Abb. 4-22: Körpergewicht L-NAME; \$, $p < 0,05$ Start vs. Prä; #, $p < 0,05$ Ende vs. Start

4.2.6 Indikatoren für eine Hypertrophie

Es konnte keine Zunahme in den Verhältnissen der ventrikulären Gewichte, weder im rechten noch im linken Ventrikel, zur Tibiallänge festgestellt werden. Im Gegenteil, es ist zu einer signifikanten Abnahme gekommen. Auch nach 26 Wochen L-NAME Fütterung ist es nicht zur Hypertrophie in den Herzen gekommen.

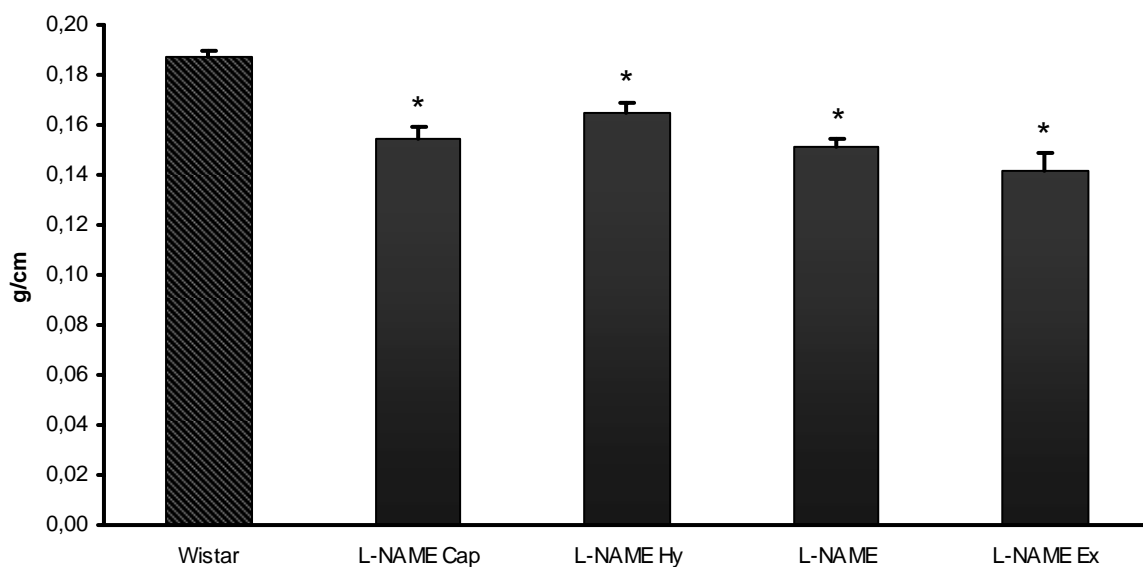


Abb. 4-23: Ratio LV/TL L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

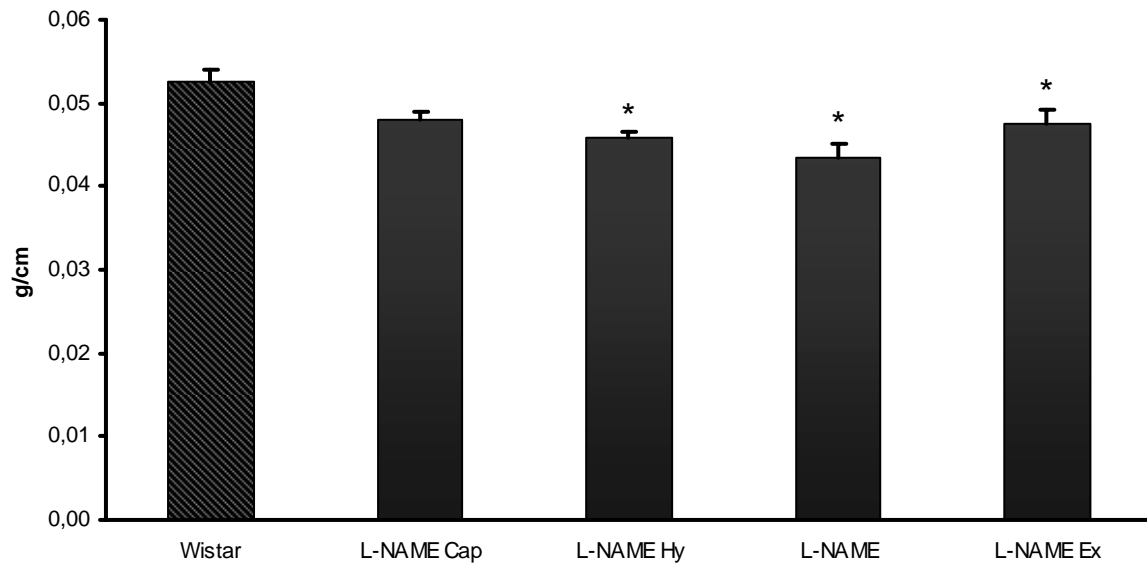


Abb. 4-24: Ratio RV/TL L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

Im Gegensatz dazu war, außer bei der mit Captopril therapierten L-NAME Gruppe, ein signifikanter Anstieg der ANP-Expression zu beobachten. Die Volumenbelastung der Vorhöfe führte aber nicht zu einem Anstieg der BNP-Expression. Somit gab es in keiner Gruppe Anzeichen für eine Herzinsuffizienz.

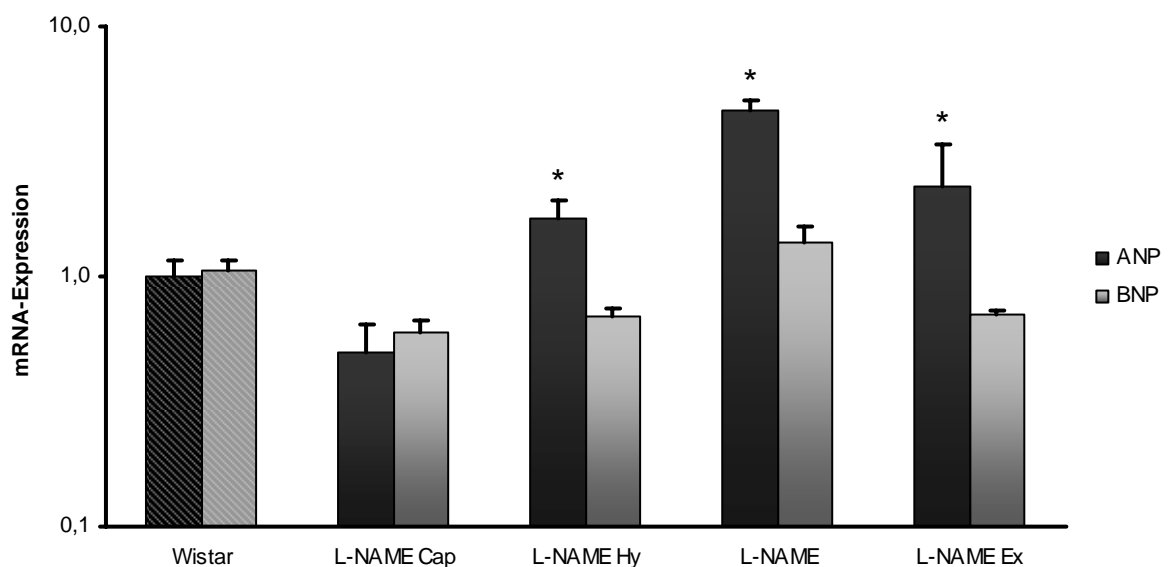


Abb. 4-25: Hypertrophiemarker L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.2.7 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen

Der Koronarwiderstand war bei allen mit L-NAME behandelten Gruppen stark erhöht. Wiesen die unbehandelten Wistarkontrollen einen Widerstand von $5,9 \pm 0,2$ (mmHg x min) / (ml x g) auf, so lag er bei den mit L-NAME behandelten Gruppen bei $10,0 \pm 0,4$ (mmHg x min) / (ml x g). Der Koronarwiderstand blieb dabei von der Begleitmedikation unbeeinflusst.

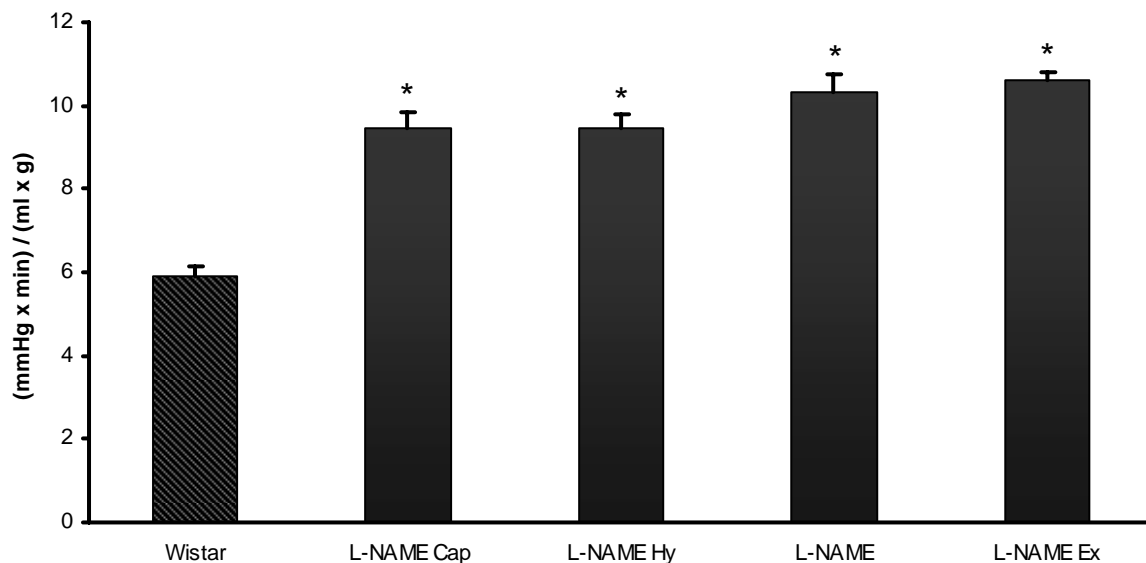


Abb. 4-26: Koronarwiderstand L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

Trotz des hohen Koronarwiderstandes waren alle L-NAME Gruppen in der Lage einen höheren, auf das Herzgewicht normierten linksventrikulären Druck aufzubauen, als die Wistarkontrollen. Lag der Druck bei den Kontrollen bei 99 ± 3 mmHg, erzeugten die Herzen der mit L-NAME behandelten Lauftrattiere einen Druck von 197 ± 5 mmHg.

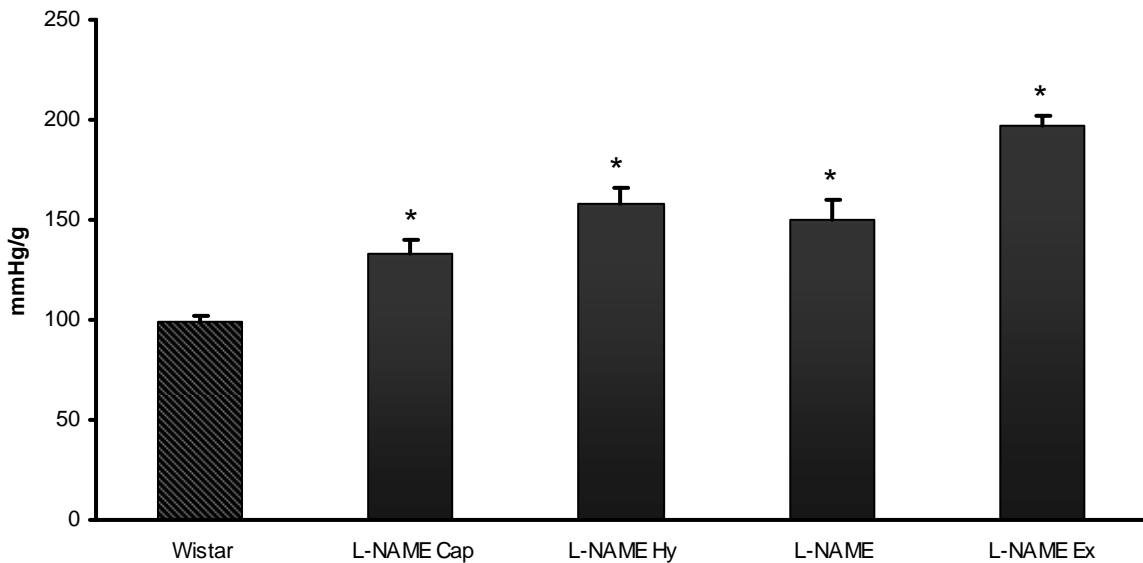


Abb. 4-27: LVDP/HW L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.2.8 Calciumhandlingproteine

Die Expression der am Calciumhandling beteiligten Proteine SERCA und NCX wurde nur geringfügig durch L-NAME beeinflusst. In den Gruppen die mit L-NAME, L-NAME und Hydralazin, L-NAME und Captopril behandelt wurden und in der L-NAME Laufradgruppe kam es zu einer Reduzierung des SERCA zu NCX-Verhältnis. Wie bereits gezeigt blieb die Kontraktionskraft der Herzen davon unbeeinflusst.

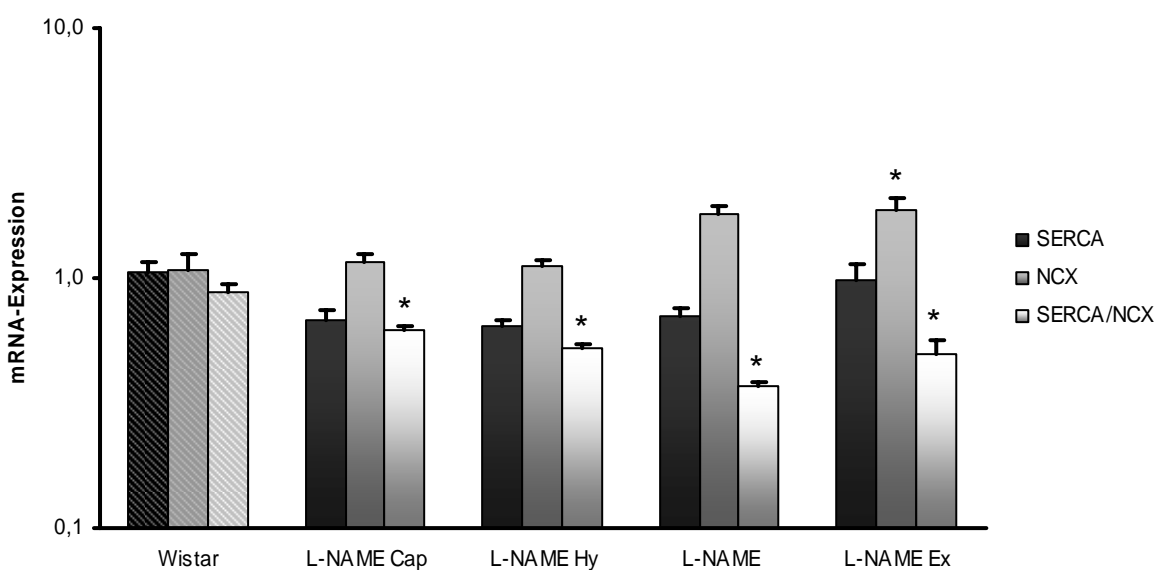


Abb. 4-28: Calciumhandlingproteine L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.2.9 Extrazelluläre Matrixproteine

In der Expression der extrazellulären Matrixproteine gab es zwischen den einzelnen Gruppen keine Unterschiede. Die Regulation von Collagen 1, Collagen 3 und Fibronectin blieb von den Therapiebedingungen unbeeinflusst, so dass es im Modell des pharmako-induzierten Hypertonus auch keine Fibroseanzeichen gab.

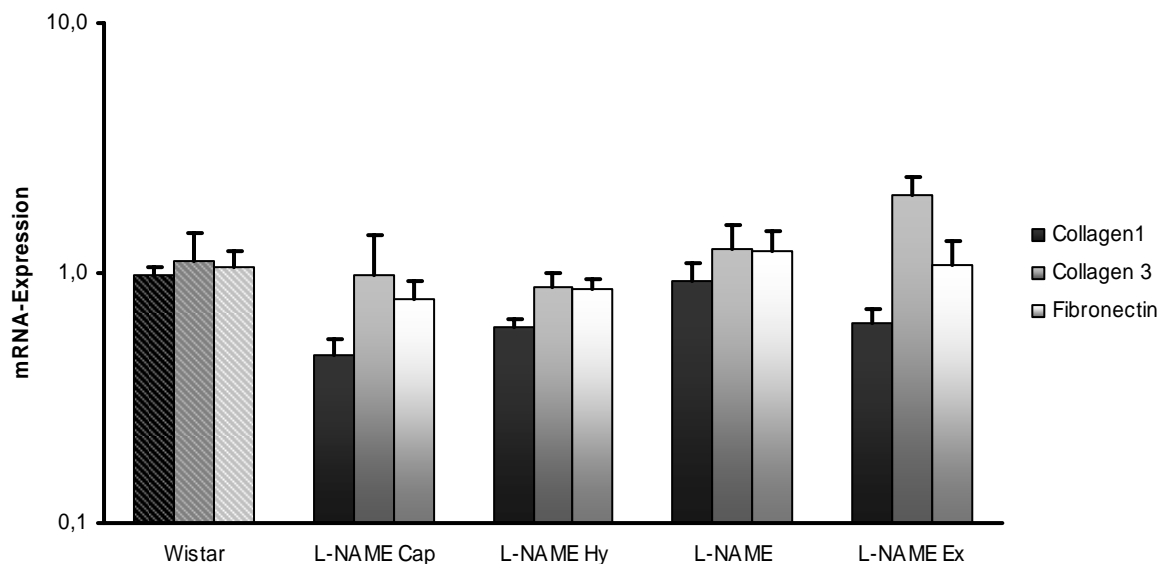


Abb. 4-29: Matrixproteine L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.2.10 Apoptosemarker

Auch im Modell des pharmako-induzierten Hypertonus konnte anhand der untersuchten Marker kein Anstieg der Apoptose beobachtet werden. BCL-2 blieb in seiner Expression unverändert, BAX hingegen wurde in den mit L-NAME behandelten Gruppen herunter reguliert.

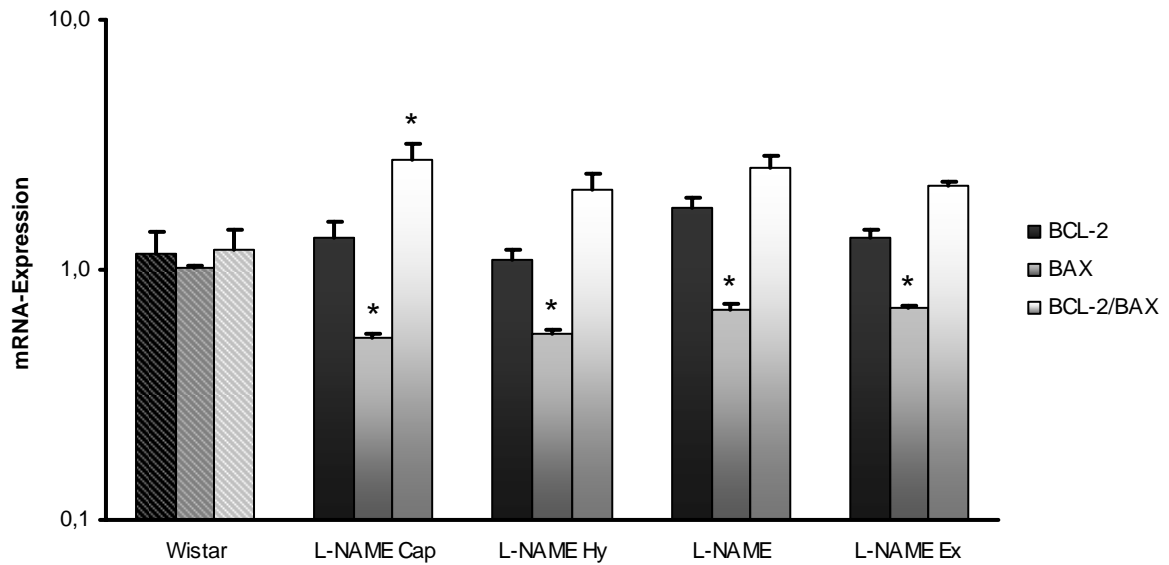


Abb. 4-30: Apoptosemarker L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.2.11 Calcitonin gene-related peptide-Familie

Adrenomedullin 2 wurde in allen mit L-NAME behandelten Gruppen herunter reguliert. Ebenfalls herunter reguliert wurde die Expression der RAMP 1 und 2. Die Expression von RAMP 3 blieb unbeeinflusst.

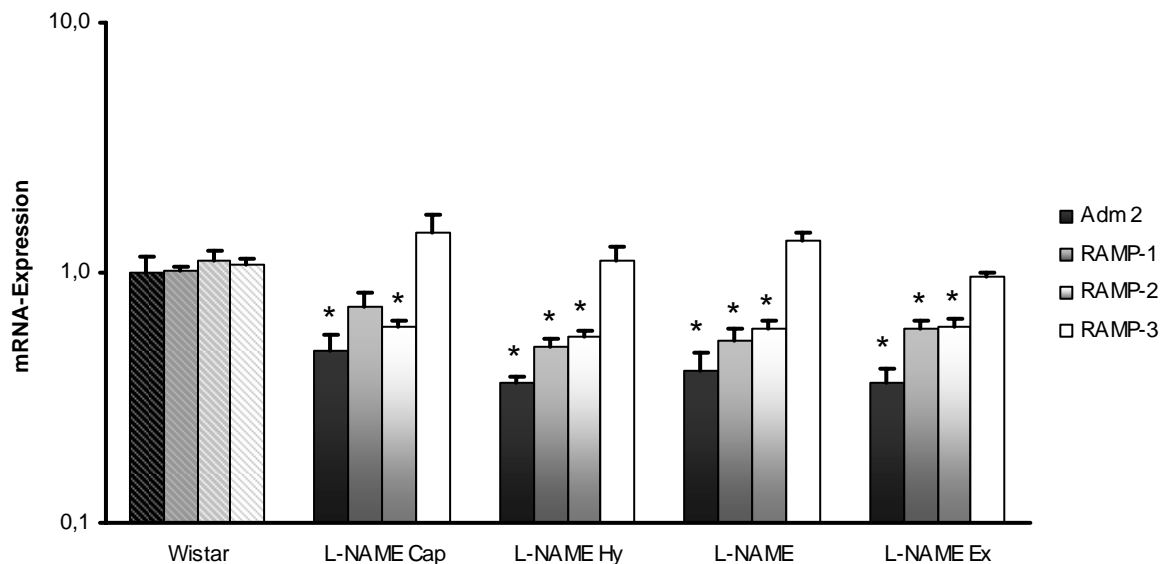


Abb. 4-31: CGRP-Familie L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.2.12 Energiestoffwechsel

Trotz des Anstiegs der Expression von PGC-1 α kam es zu keiner Aktivierung des nuclear respiratory factor 1 (NRF-1). PGC-1 α wurde um ca. das Zweifache hoch reguliert, NRF-1 wurde im Gegensatz dazu sogar fast halbiert.

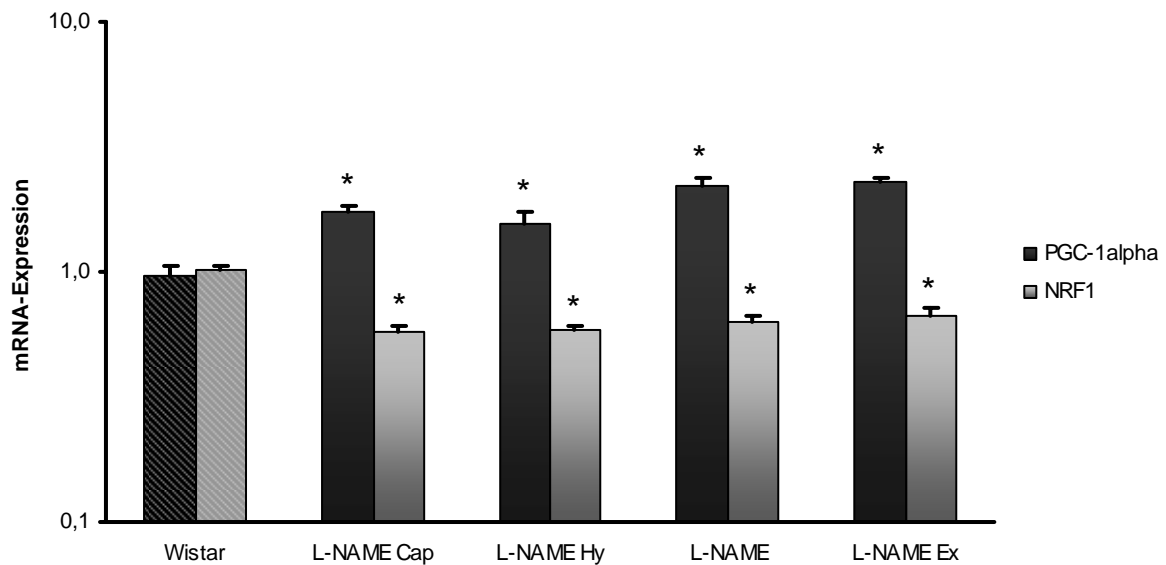


Abb. 4-32: Regulatoren des Fettsäuremetabolismus L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.2.13 Entzündungsparameter

In allen mit L-NAME behandelten Gruppen wurde die Expression der beiden untersuchten NO-Synthasen um ca. 50% reduziert. Die Matrixmetalloproteinase 9 wurde in den zusätzlich mit Captopril und Hydralazin behandelten Gruppen herunter reguliert. MMP-12 wurde in der nur mit L-NAME behandelten Gruppe um das 8-fache ± 3 hoch reguliert.

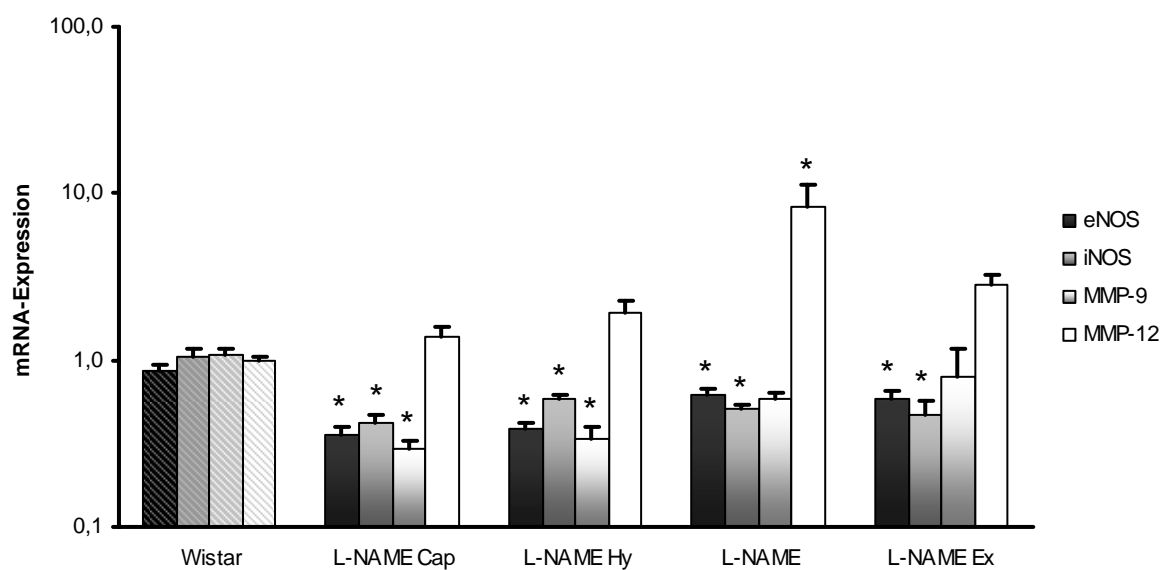


Abb. 4-33: Entzündungsparameter L-NAME; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.3 Ergebnisse Wistar

4.3.1 Überlebenszeit Wistar

Bei den mit Captopril und den mit Hydralazin behandelten Wistar Ratten haben alle Tiere bis zum Versuchsende überlebt. In der Laufradgruppe musste eine Ratte in der 19. Woche, auf Grund eines an Größe zunehmenden, ca. walnussgroßen Tumors an der linken Brustwand, aus dem Versuch genommen werden. Das Überleben der Wistar-Kontrollgruppe wurde bereits in Kap. 4.2.2 besprochen.

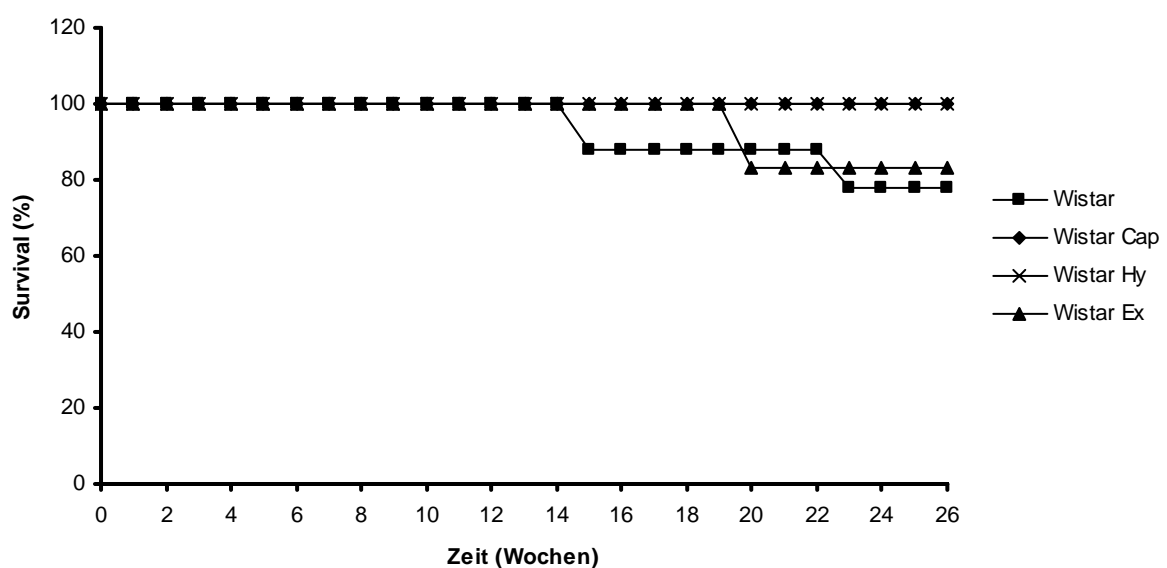


Abb. 4-34: Überleben Wistar

4.3.2 Hämodynamische Parameter

Wie bereits in Kap. 4.1.4 besprochen kam es in der Wistar-Kontrollgruppe zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks. Denselben signifikanten Anstieg gab es auch in der trainierten Wistargruppe. Captopril und Hydralazin verhinderten diesen Anstieg und führten sogar zu einer leichten Senkung des Blutdrucks, die aber nicht statistisch signifikant war.

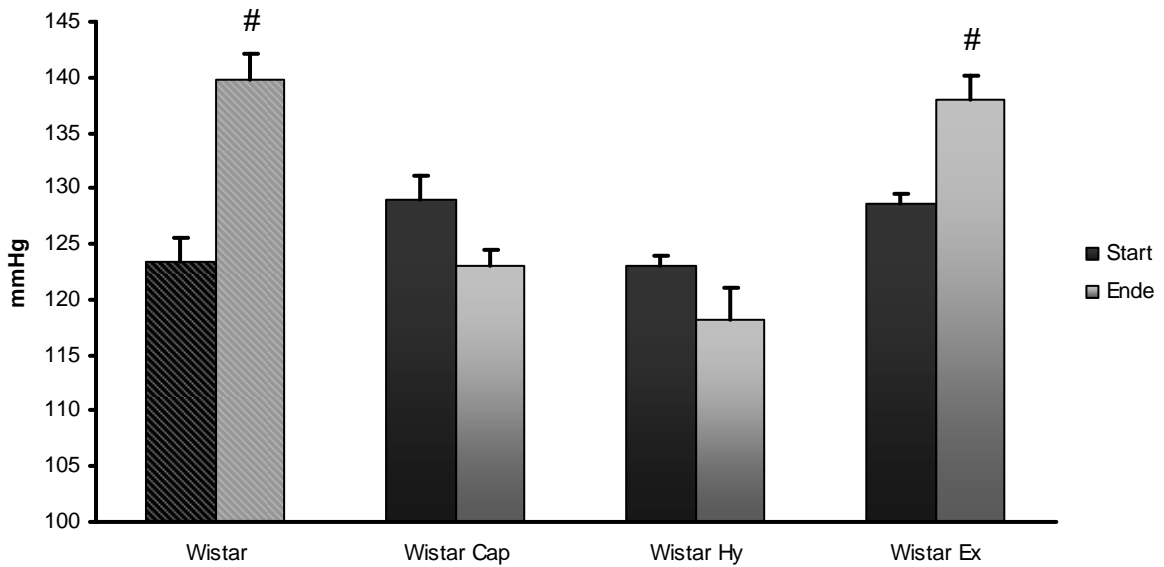


Abb. 4-35: Systolischer Blutdruck Wistar; #, $p < 0,05$ Ende vs. Start

Die mit Hydralazin behandelten Ratten zeigten, wie die Kontrolltiere, einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz. Sie stieg in der Kontrollgruppe von 390 ± 3 bpm auf 412 ± 5 bpm und in der mit Hydralazin behandelten Gruppe von 393 ± 7 bpm auf 416 ± 6 bpm an. In der Trainingsgruppe und bei den mit Captopril behandelten Ratten blieb die Herzfrequenz unverändert.

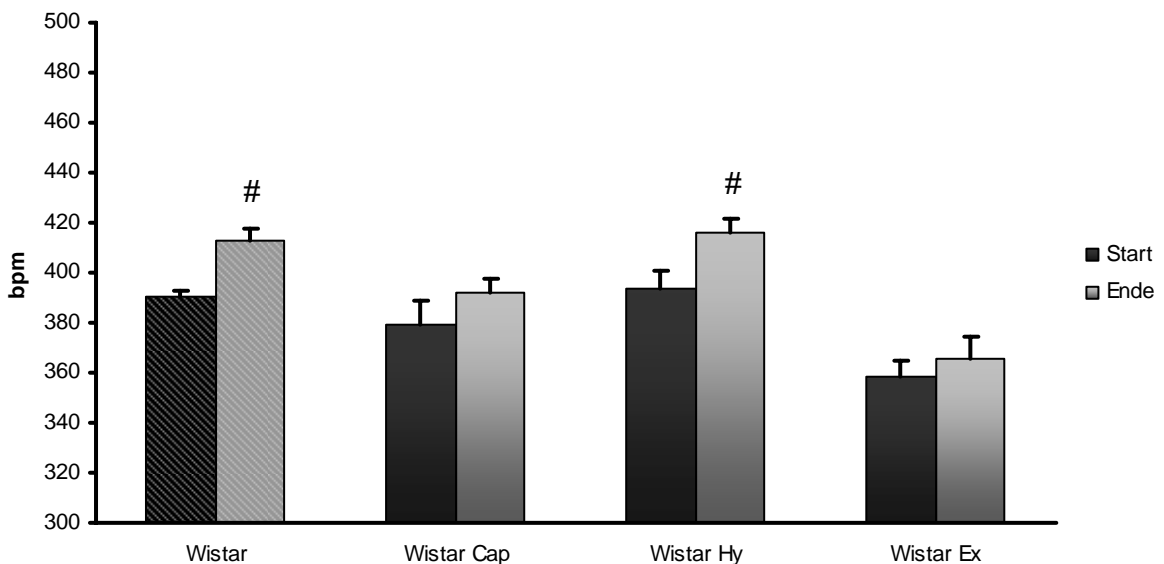


Abb. 4-36: Herzfrequenz Wistar; #, $p < 0,05$ Ende vs. Start

4.3.3 Indikatoren für eine Hypertrophie

Wie bereits bei den mit L-NAME behandelten Ratten, gab es auch in den anderen Wistargruppen keine Veränderungen in den ventrikulären Gewichten. Zudem waren auch bei den molekularen Hypertrophiemarkern keine Änderungen zu sehen. Somit gab es in allen Wistargruppen keine Anzeichen für eine Herzhypertrophie.

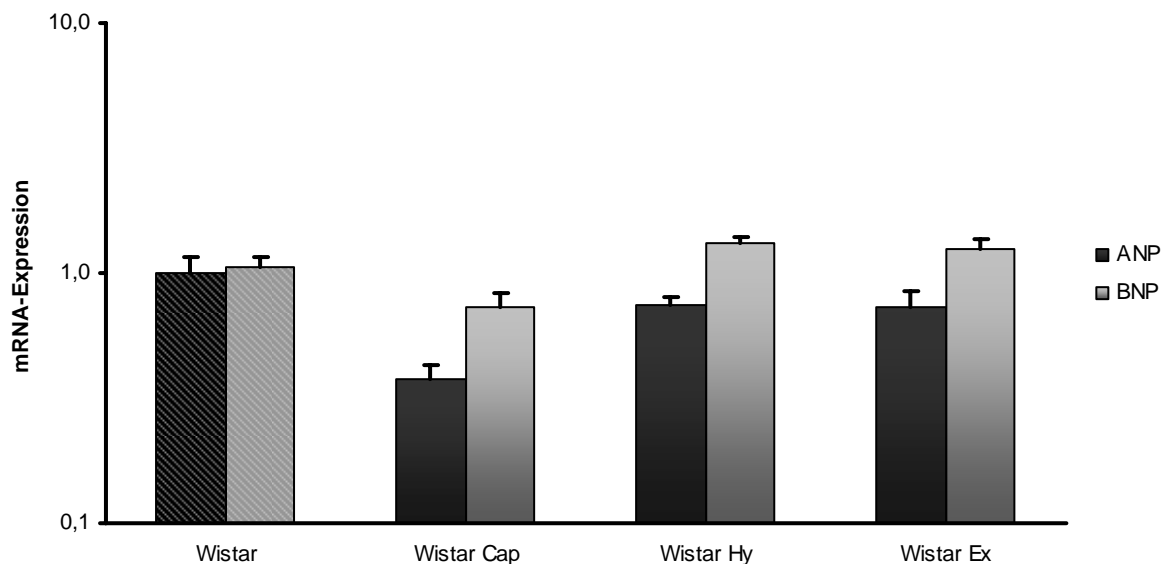


Abb. 4-37: Hypertrophiemarker Wistar; n. s.

4.3.4 Hämodynamische Eigenschaften der perfundierten Herzen

Sowohl im Koronarwiderstand als auch im auf das Herzgewicht normierten linksventrikulären Druck konnten keine Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Therapiegruppen gesehen werden.

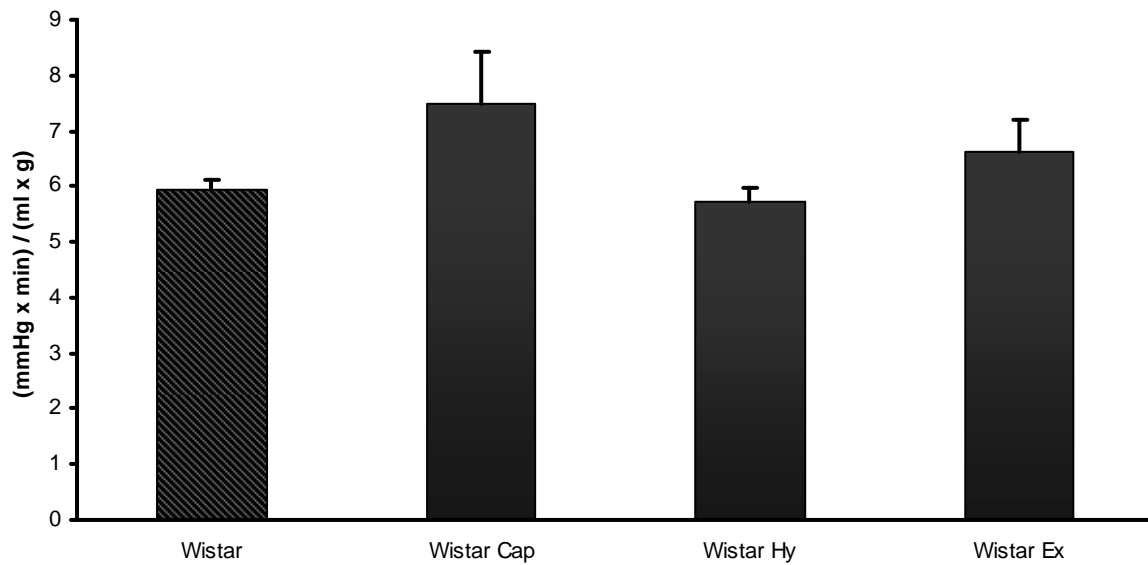


Abb. 4-38: Koronarwiderstand Wistar; n. s.

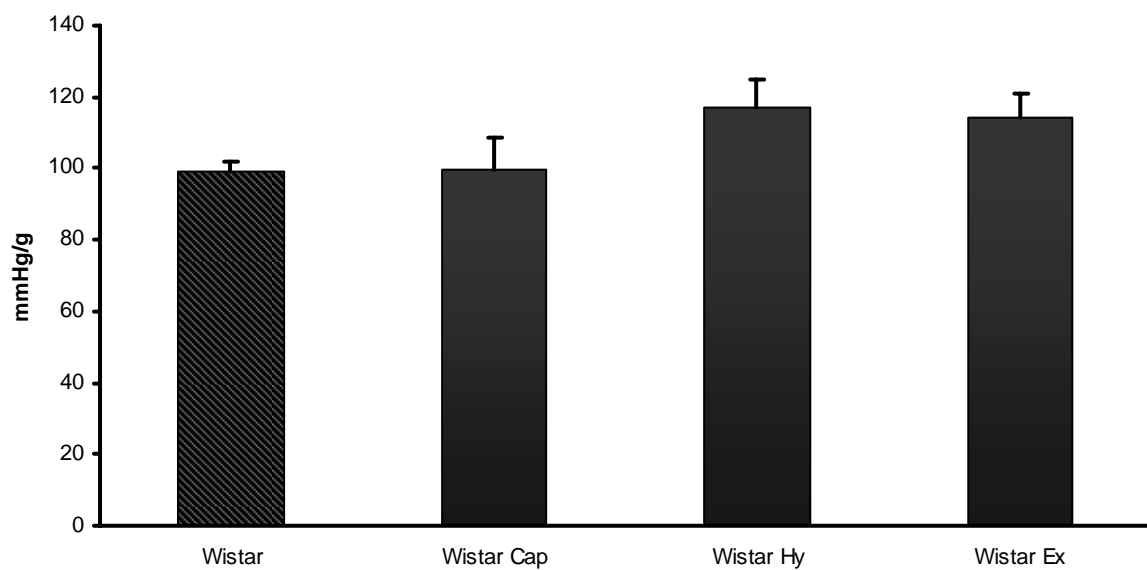


Abb. 4-39: LVDP/HW Wistar; n. s.

4.3.5 Calciumhandlingproteine

Ebenso wiesen die Wistargruppen eine ungestörte Expression der Calciumhandlingproteine auf. Es gab keine Unterschiede in der SERCA und NCX Expression zwischen den Gruppen.

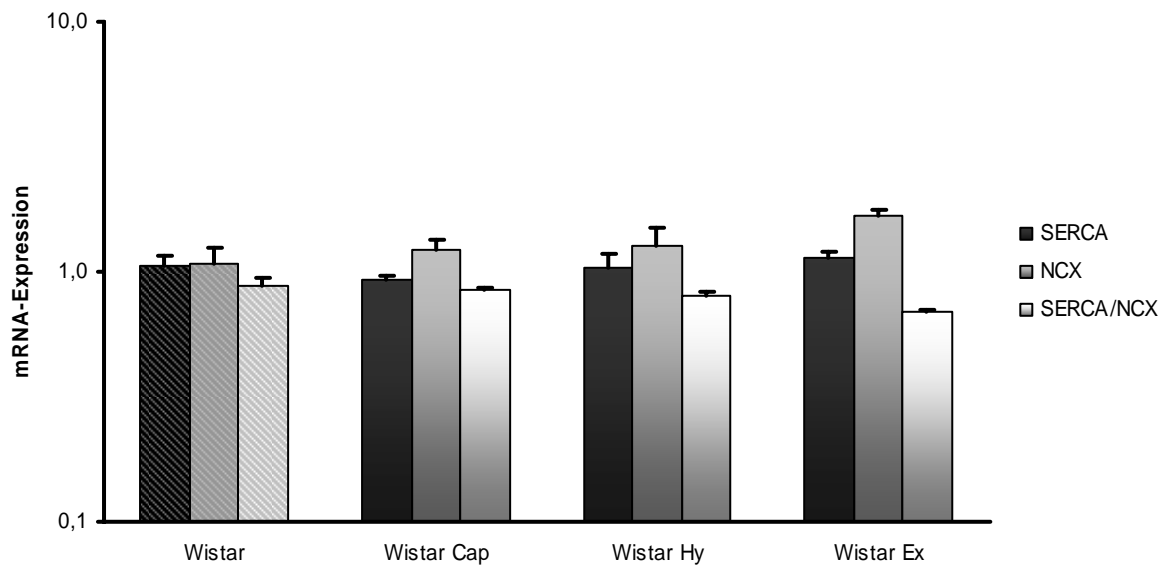


Abb. 4-40: Calciumhandlingproteine Wistar; n. s.

4.3.6 Extrazelluläre Matrixproteine

Zu einer erhöhten mRNA-Expression von Fibronectin kam es in der mit Hydralazin behandelten Gruppe und in der Trainingsgruppe, wo es jeweils um das Dreifache hoch reguliert wurde. Collagen 3 wurde in allen drei Therapiegruppen hoch reguliert, wohingegen die Expression von Collagen 1 unverändert blieb.

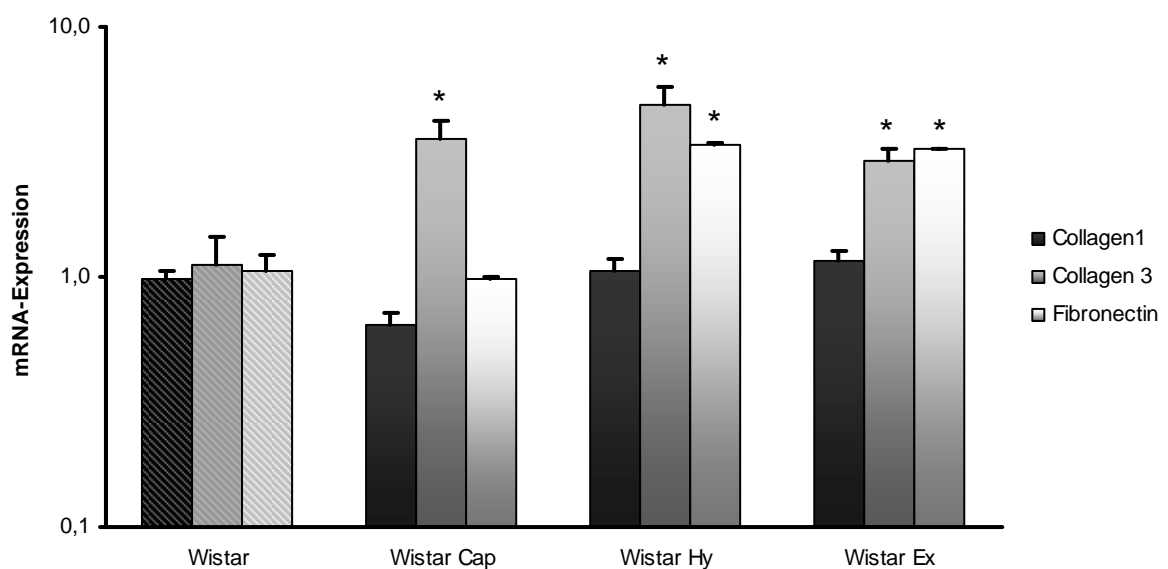


Abb. 4-41: Matrixproteine Wistar; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.3.7 Apoptosemarker

Wie bereits in den anderen Gruppen, konnte auch hier anhand der untersuchten Marker kein Anstieg der Apoptose beobachtet werden.

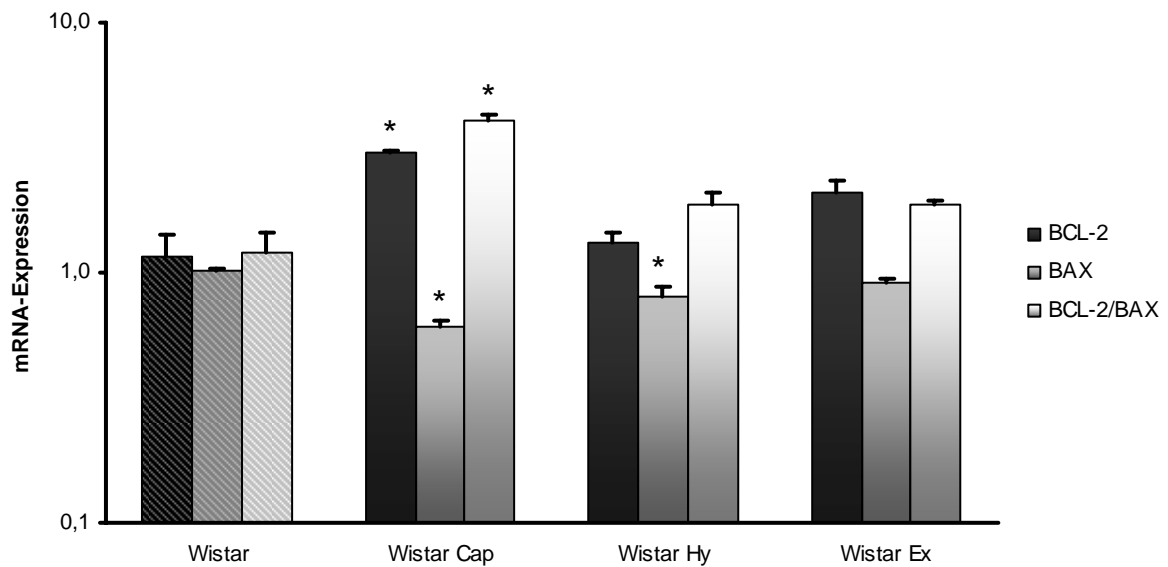


Abb. 4-42: Apoptosemarker Wistar; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.3.8 Calcitonin gene-related peptide-Familie

Adrenomedullin 2 und RAMP 2 wurden in der mit Captopril behandelten Gruppe herunter reguliert. Die Expression der anderen receptor activity-modifying proteins (RAMP 1 und 3) blieb jedoch, wie alle untersuchten Mitglieder der CGRP-Familie in den anderen Therapiegruppen, unbeeinflusst.

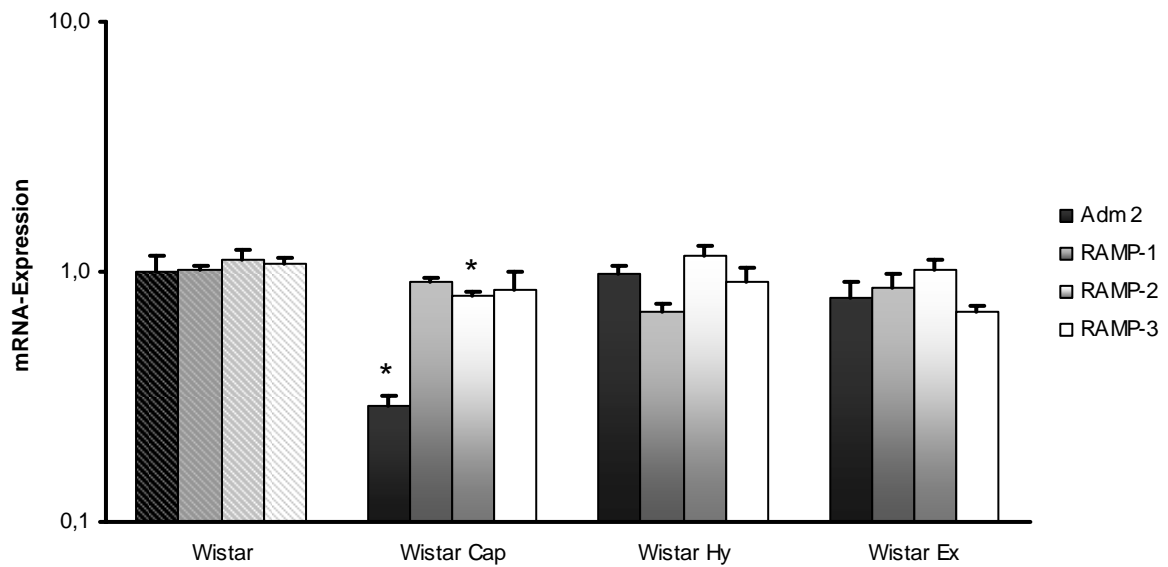


Abb. 4-43: CGRP-Familie Wistar; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

4.3.9 Energiestoffwechsel

Die Expression beider am Fettsäuremetabolismus beteiligter Marker blieb unverändert. Auch in der Trainingsgruppe kam es zu keiner Erhöhung der Expression von PGC-1 α oder NRF-1.

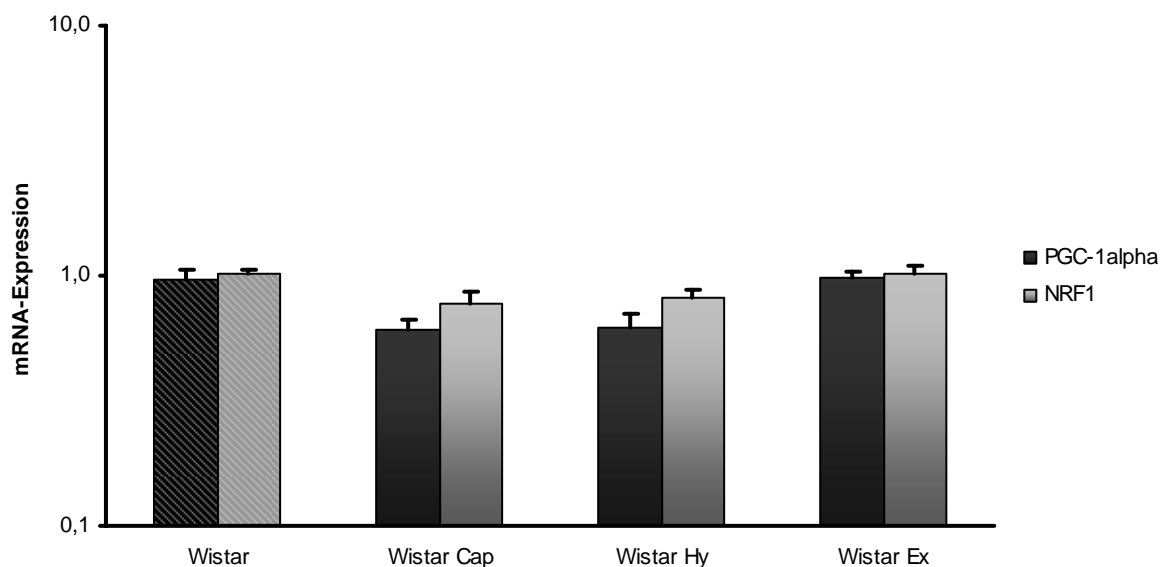


Abb. 4-44: Regulatoren des Fettsäuremetabolismus Wistar; n. s.

4.3.10 Entzündungsparameter

In den mit Captopril und Hydralazin behandelten Gruppen wurde die Expression der endothelialen NO-Synthase herunter reguliert. Zusätzlich wurden in der Captoprilgruppe auch die iNOS und die MMP-9 Expression verringert. Die Expression von MMP-12 blieb unbeeinflusst.

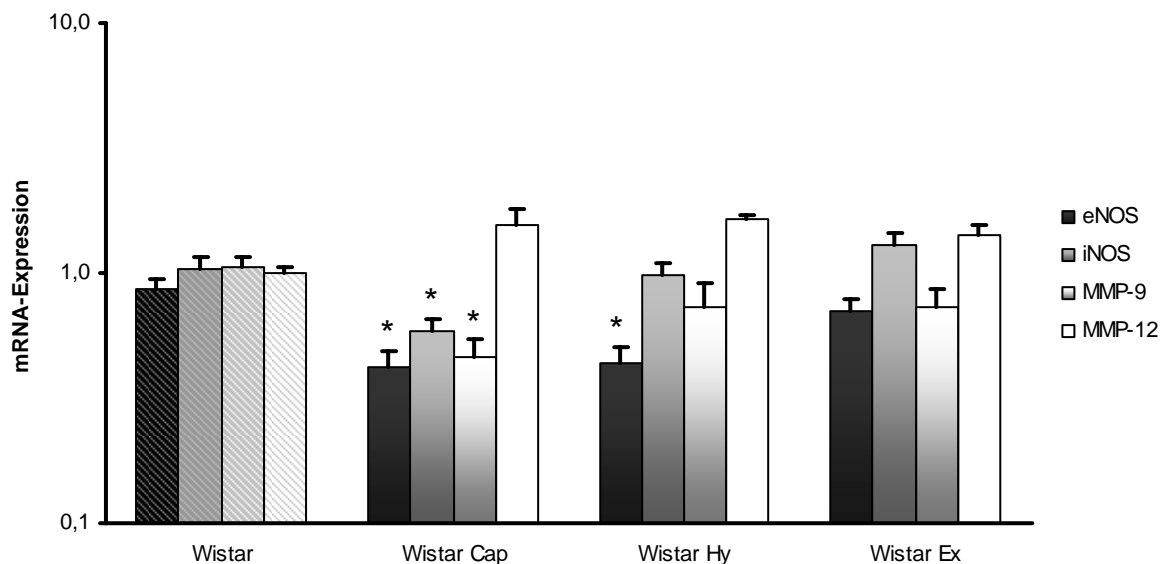


Abb. 4-45: Entzündungsparameter Wistar; *, $p < 0,05$ vs. Wistar

Die gezeigten Therapiekontrollen nicht hypertensiver Wistar wurden durchgeführt um mögliche Nebenwirkungen der Medikation mit Captopril und Hydralazin sowie des Lauftrainings zu untersuchen. Es konnten keine negativen Auswirkungen festgestellt werden.

5. Diskussion

5.1 Verhalten

Die in der Literatur beschriebene schlechte Umgänglichkeit der SHR (McCarty et al., 1977) konnte bei den in dieser Studie verwendeten Ratten nicht gesehen werden. Sie zeigten sich im täglichen Umgang nicht weniger kooperativ als die Wistar Ratten. Alle Tiere haben sich innerhalb kürzester Zeit an die Blutdruckmessung gewöhnt und sind ohne Anwendung von Zwang in die Restrainer gelaufen.

Van den Buuse (1994) konnte, im Gegensatz zu der hier gemachten Beobachtung, keinen Unterschied in der Aktivität zwischen SHR und mit Hydralazin therapierten SHR feststellen. Eine Ursache hierfür könnte der Altersunterschied zwischen den verwendeten Tieren sein. Van den Buuse arbeitete mit ca. drei Monate alten Tieren, die somit erst seit wenigen Wochen einen Bluthochdruck aufwiesen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden zwölf Monate alte Ratten verwendet, die folglich zehn Monate mit einem Hochdruck gelebt haben.

5.2 Körperliche Aktivität

Die beschriebene Hyperaktivität und Erkundungsfreudigkeit der spontan hypertensiven Ratten ist im Falle der Laufradgruppe als Vorteil anzusehen (Sagvolden et al., 1993). Die Tiere haben die Laufräder sofort angenommen und sie bis zum Versuchsende rege genutzt.

Die Laufräder wurden auch von den nicht mit L-NAME behandelten Wistar Ratten sehr gut angenommen. Die fehlende Lauflistung der mit L-NAME behandelten Ratten steht wahrscheinlich mit der Abwesenheit des Stickstoffmonoxids in Zusammenhang. Die vasodilatierende Wirkung von NO spielt eine entscheidende Rolle bei der nach dem Training auftretenden Hypotension (Graham et al., 2004; Lizardo et al., 2008). Dadurch dass die Tiere nicht in der Lage waren sich von der Anstrengung des Trainings zu erholen, sind sie nur vereinzelt für kurze Zeit in die Laufräder gegangen und haben sie im Anschluss gemieden. Die mit L-NAME behandelten Wistar Ratten aus der Laufradgruppe sind im Vergleich zu den unbehandelt trainierenden Wistar Ratten nicht nur insgesamt deutlich weniger gelaufen, sondern sie haben dies auch sehr viel langsamer getan. Obwohl die Wistar

Trainingsgruppe im ähnlichen Ausmaß von den Laufrädern Gebrauch gemacht hat wie die SHR Trainingsgruppe, sind durch die körperliche Aktivität keine positiven Veränderungen bewirkt worden. Der Blutdruck ist in gleichem Maße wie bei den Kontrolltieren angestiegen, und auch die Herzfrequenz blieb unverändert. Die Ausbildung eines sogenannten „Sportlerherzens“, das durch eine linksventrikuläre Hypertrophie gekennzeichnet wäre, blieb aus (Thomas et al., 2000). Die in der Literatur beschriebene Umwandlung einer pathologischen in eine physiologische Hypertrophie (Garciaarena et al., 2009), konnte auch in der SHR Trainingsgruppe nicht festgestellt werden. Allerdings konnten dieselben Beobachtungen wie in einer anderen Studie gemacht werden, die eine erhöhte Sterblichkeit bei alten hypertensiven Ratten feststellte, die Ausdauertraining absolvierten (Schultz et al., 2007).

5.3 Pharmako-induzierter Hypertonus

Die unerwartet hohe Ausfallrate bei den mit L-NAME behandelten Wistar Ratten ging nicht mit kardiovaskulären Veränderungen einher. Vielmehr fielen die Tiere durch eine starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, rapiden Gewichtsverlust und erhebliche Hautveränderungen auf. Zwar kam es zur Ausbildung einer Hypertension, eine Hypertrophie der Ventrikel konnte jedoch nicht festgestellt werden. Ebenso zeigten die isoliert perfundierten Herzen keine Verschlechterung der hämodynamischen Eigenschaften.

Es existieren nur wenige Veröffentlichungen, in denen Angaben zur Sterblichkeit und zum Gewichtsverlust unter der Langzeitgabe von L-NAME gemacht wurden. Von einer Langzeitgabe wird in der Literatur bereits ab einer Dauer von vier Wochen gesprochen (Kalayci et al., 2006). Die längste angegebene Zeitspanne liegt bei elf Wochen Medikation (Blot et al., 1994). Arnal und Mitarbeiter (1992) konnten feststellen, dass es ab einer L-NAME-Dosis von über 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag zu einer Verringerung des Körpergewichts kommt. Zudem war auch bei ihnen, trotz einer Blutdruckerhöhung auf Werte von über 180 mmHg keine Hypertrophie erkennbar. Im Gegensatz dazu sehen Dupuis et al. (2004) einen Anstieg des Verhältnisses von Herzgewicht zu Körpergewicht bei den von ihnen mit L-NAME behandelten Ratten. Dieser Anstieg beruht aber nicht auf einer Zunahme des Herzgewichts, sondern ausschließlich auf einer Abnahme des Körpergewichts. Hier

zeigt sich deutlich, dass die Wahl der Tibialänge als Bezugsgröße eine verlässlichere Aussage zulässt. Die Tibia unterliegt im Gegensatz zum Körpergewicht keinen akuten Schwankungen.

Die erste mit L-NAME behandelte Ratte ist in der durchgeführten Studie in der achten Woche der L-NAME-Fütterung aus dem Versuch genommen worden. Ab der neunten Woche der Behandlung hat sich das Allgemeinbefinden der Tiere teilweise so schnell verschlechtert, dass sie in der Nacht verstorben sind bevor interveniert werden konnte. Bei einer Dosis von 50 mg/kg/d kommt es ab der siebten Woche zu Todesfällen (Blot et al., 1994), bei 100 mg/kg/d sogar schon ab der zweiten Woche (Kataoka et al., 2004). Das Auftreten von Nebenwirkungen ist dosisabhängig, das Alter scheint hierauf keinen Einfluss zu haben. In den erwähnten Publikationen wurden immer junge Ratten (3-5 Monate alt) untersucht (Arnal et al., 1992; Kataoka et al., 2004).

L-NAME ist für eine Dauermedikation nicht geeignet, da es nicht nur die Bildung des endothelium-derived relaxation factor hemmt, sondern die gesamte NO-Produktion verhindert. Wie in dieser Studie deutlich wurde, hat Stickstoffmonoxid im Körper eine so wichtige Rolle, dass ein vollständiges Fehlen nicht mit dem Leben vereinbar ist. Neben der bereits beschriebenen Vasodilatation gehört NO zu den wichtigsten Cotransmittern des vegetativen Nervensystems (Diener, 2000), ist an der Gerinnungshemmung beteiligt, indem es die intravasale Thrombozytenaggregation verhindert (Lösch et al., 2000) und spielt als reaktive Stickstoffverbindung in Makrophagen eine Rolle bei der Immunabwehr (Lösch et al., 2000). Eine weitere wichtige Funktion des Stickstoffmonoxids ist seine Beteiligung am peristaltischen Reflex im Magen-Darm-Trakt, durch den es erst zu einem gerichteten Nahrungstransport im Darmrohr kommt (Schemann, 2000). L-NAME wird nicht nur bei der Untersuchung der Hypertonie eingesetzt (Baylis et al., 1991; De Gennaro Colonna et al., 2005), sondern auch bei neurologischen Fragestellungen verwendet (Blot et al., 1994; Kalayci et al., 2006). L-NAME ist dabei in der Lage, Schlaganfälle und Infarkte im Rückenmark zu verursachen (Blot et al., 1994). Des Weiteren hat es eine verstärkende Wirkung auf Medikamente, die die Blut-Hirn-Schranke schädigen (Kalayci et al., 2006).

Als ein weiterer wichtiger Faktor für die geringe Überlebensrate der Wistar Ratten stellten sich neoplastische Erkrankungen heraus. In der Literatur werden Tumorerkrankungen bei Wistar Ratten selten beobachtet, und hierbei handelt es sich

vornehmlich um Hauttumoren (Deerberg et al., 1986). Im Gegensatz dazu konnten, zusätzlich zu den bereits aufgeführten Tumorerkrankungen der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Ratten, drei Wistar Ratten auf Grund von Tumoren nicht in den Versuch genommen werden. Hierbei handelte es sich bei zwei Tieren um Neoplasien der Lunge, die im Rahmen der Gewöhnungsphase der Blutdruckmessung zu hochgradiger Dyspnoe führten, und bei einer Ratte um einen Hauttumor. Das vermehrte Auftreten von Neoplasien mag im Zusammenhang mit dem relativ hohen Alter der verwendeten Wistar Ratten stehen. Bei den SHR trat nur bei einer Ratte aus der Laufradgruppe ein Hauttumor auf.

Captopril war zwar nicht in der Lage, den Blutdruck bei den mit L-NAME behandelten Wistar Ratten zu senken, die hämodynamischen Eigenschaften der isoliert perfundierten Herzen positiv zu beeinflussen oder den Fettsäuremetabolismus zu verbessern, aber es führte trotzdem zu einer höheren Überlebensrate als in den anderen L-NAME Gruppen. Auffällig ist dabei der geringere Gewichtsverlust der mit Captopril therapierten L-NAME-Tiere.

5.4 Hämodynamik

Als das größte Problem bei der hier durchgeführten Blutdruckmessmethode stellte sich die extreme Zeitintensität heraus. Mit dieser Methode lassen sich sehr gut reproduzierbare Messwerte erzielen:

	HR	Sys	Mean	Dia
1	416	178	136	115
2	416	166	130	113
3	410	173	134	115
4	405	169	129	109
5	434	169	131	113
6	416	165	131	114
7	344	186	140	118
8	416	166	128	110
9	394	177	140	122
10	394	173	131	111
n	10	10	10	10
MW	404	172	133	114
SD	24,3	6,6	4,3	3,9

Tab.5-1: Repräsentative Datentabelle einer Blutdruckmessung einer spontan hypertensiven Ratte

Hierfür ist aber ein hoher Zeitaufwand erforderlich. Zuerst müssen die Tiere über einen längeren Zeitraum angelernt werden, dann muss vor der Messung abgewartet werden bis sich die Tiere beruhigt haben und sich eine auswertbare Pulskurve eingestellt hat. Für die Parallelmessung von zwei Tieren muss mindestens eine Stunde veranschlagt werden, je nach Medikament (z.B. Hydralazin) sogar bis zu zwei Stunden.

Im Rahmen einer neuen Untersuchung mit einer hohen Tierzahl wäre zu überlegen, ob eine „blutige“ Messmethode nicht zeitsparender und somit schonender für die Tiere wäre. Als besonders geeignet erscheint hierbei eine Blutdruckmessung mittels Radio-Telemetrie wie bei van den Buuse (1994) beschrieben. Hier wurde den Ratten in Narkose ein Transducer eingesetzt, der eine Erfassung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der körperlichen Aktivität ermöglichte. Der große Vorteil hierbei ist, dass die Messungen ohne eine Manipulation der Tiere erfolgen.

Sowohl in der SHR- als auch in der Wistar-Kontrollgruppe war eine Zunahme des Blutdrucks als altersabhängiger Effekt zu sehen. Bei den mit Captopril und Hydralazin behandelten SHR kam es zu einer Senkung des Blutdrucks um mehr als 20 mmHg. Reflektorisch war eine Zunahme der Herzfrequenz festzustellen. Bei den trainierten SHR blieb der altersabhängige Anstieg des Blutdrucks aus. Eine Senkung der Herzfrequenz konnte nicht festgestellt werden.

Je weniger Widerstand der Perfusionslösung in den nach Langendorff perfundierten Herzen durch die perfundierten Gefäße entgegengebracht wird, umso niedriger ist der Koronarwiderstand. Der niedrigste Koronarwiderstand wurde bei den trainierten SHR gefunden. Durch körperliches Training kommt es zu einer Stimulation der Angiogenese und in Folge dessen zu einer verstärkten Kapillarisation des Herzens (Ziada et al., 2005). Der Koronarwiderstand ist somit unter anderem als Indikator für die Kapillarisation des Herzens zu sehen. Wie bei den Herzen der mit L-NAME behandelten Tiere zu sehen ist, ist auch die Relaxationsfähigkeit der perfundierten Gefäße von großer Bedeutung. Durch die fehlende NO-Produktion und die hierdurch nicht effiziente Vasodilatation ist es bei diesen Tieren zu einem deutlich erhöhten Koronarwiderstand gekommen. Der hohe Koronarwiderstand der mit Captopril behandelten SHR ist durch die antiangiogenetische Wirkung von Captopril zu begründen. Durch die Inhibition der Chemotaxis der kapillaren Endothelzellen wird die Neovaskularisation verhindert (Volpert et al., 1996).

5.5 Extrazelluläre Matrix

Eine hypertoniebedingte Hypertrophie der Herzen mit erhöhter Fibronectin- und Collagenproduktion ist bei alten und herzinsuffizienten SHR zu beobachten und geht mit einer Versteifung des Gewebes und einer Funktionsstörung einher (Boluyt et al., 2000).

Bei vier Wochen alten SHR konnte bereits gezeigt werden, dass durch eine reine Blutdrucksenkung keine Reduktion der Hypertrophie erreicht werden kann. Obwohl Captopril und Hydralazin zuverlässig den Blutdruck senkten, kam es nur bei Captopril zu einer geringeren Ausbildung der Hypertrophie und einer korrigierten Collagensynthese (Mukherjee et al., 1993). Die positiven Effekte einer frühen Captoprilbehandlung sind noch bis zu 24 Wochen nach Absetzen des Captoprils nachweisbar (Chen et al., 1998).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch bei alten SHR eine effiziente Blutdrucksenkung mit relativ gering dosiertem Captopril und Hydralazin erreicht werden kann. Aber auch hier kam es nur bei Captoprilgabe zu einer Reduktion der Hypertrophie und einer Verbesserung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix. Die von Boluyt et al. (1994) aufgestellte Hypothese, dass TGF- β_1 am Mechanismus der interstitiellen Fibrose maßgeblich beteiligt ist, konnte in dieser Studie bestätigt werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine starke Korrelation zwischen der Expression von TGF- β_1 , Biglycan und Collagen 1 besteht und hierdurch die Aktivität von Decorin gesteuert wird.

5.6 Calciumhandling

Bei einer Herzinsuffizienz wird anormales Calciumhandling mit der zu beobachtenden kontraktile Dysfunktion in Zusammenhang gebracht (Beuckelmann et al., 1992; Perreault et al., 1992). Dabei wird eine mangelhafte Füllung der sarkoplasmatischen Calciumspeicher durch eine Herunterregulation der SERCA und eine verstärkte Ausschleusung von Ca^{2+} nach extrazellulär durch Heraufregulation von NCX beschrieben (Cory et al., 1993; Lu et al., 2002). Ebenso wird berichtet, dass körperliches Training einen positiven Effekt auf das Calciumhandling hat (Lu et al., 2002; Zhang et al., 2000).

In der hier durchgeführten Studie konnten bei den SHR keine Anzeichen für eine Herzinsuffizienz festgestellt werden. Erst das körperliche Training führte zu einer Verschlechterung der kardialen Situation. Die Tiere zeigten in vivo deutliche Insuffizienzzeichen wie Aszites, Dyspnoe und rapide nachlassende Aktivität. Sie wiesen eine verstärkte linksventrikuläre Hypertrophie auf und nur bei ihnen kam es zu einer Rechtsherzhypertrophie, die wie bereits erwähnt, als Zeichen für eine Herzinsuffizienz gewertet wird (Bing et al., 1995). Die isoliert perfundierten Herzen konnten trotz eines reduzierten Koronarwiderstandes nur einen reduzierten linksventrikulären Druck aufbauen. Nur in der Trainingsgruppe konnte eine Reduktion der SERCA und ein Anstieg von NCX beobachtet werden, die ebenfalls auf eine Herzinsuffizienz hinweisen. Durch die zusätzliche Gabe von Captopril wurde das Calciumhandling wieder normalisiert.

5.7 Energiestoffwechsel

In beiden SHR-Trainingsgruppen kam es, als Zeichen für einen erhöhten Energiebedarf (Stuewe et al., 2000), zu einem Anstieg der Expression von PGC-1 α und einer nachfolgenden Aktivierung des nuclear respiratory factor 1 (NRF-1). In den anderen Gruppen blieb die Expression der untersuchten Gene unverändert. Ebenfalls konnte in der trainierten Wistar-Gruppe, anders als erwartet, kein Anstieg der mitochondrialen Biogenese festgestellt werden. Rimbaud et al. (2009) konnten weder bei pathologischem Stress (Hypertonie) noch bei physiologischen Stimuli (körperliches Training) eine Erhöhung der mitochondrialen Biogenese nachweisen. Baar et al. (2002) sahen bereits wenige Stunden nach einmaligem Training einen Anstieg. Die Regulation von PGC-1 α scheint muskeltypspezifisch zu sein (Ikeda et al., 2006).

In sämtlichen mit L-NAME behandelten Wistar Ratten kam es trotz eines Anstiegs der Expression von PGC-1 α zu keiner Aktivierung des nuclear respiratory factor 1 (NRF-1). NRF-1 wurde sogar herunter reguliert. Die mit L-NAME behandelten Tiere waren nicht in der Lage den durch PGC-1 α initiierten Prozess der Mitochondrienvermehrung zu Ende zu führen. PGC-1 α konnte nicht an NRF-1 binden und dessen Transkriptionsfunktion coaktivieren. Hieran wird deutlich, dass NO entscheidend an der Aktivierung von PGC-1 α beteiligt ist (Nisoli et al., 2003).

5.8 Apoptose

Eine mögliche Erklärung für die nicht beobachtete Apoptose könnte mit dem in der Literatur beschriebenen diskontinuierlichen Auftreten der Apoptose zusammenhängen (deBlois et al., 1997; Hamet et al., 1996; Tea et al., 2000). Es wäre also denkbar, dass in der frühen Therapiephase die Apoptose eine Rolle gespielt hat, deren Bedeutung nach sechs Monaten aber gering ist. Natürlich müssten noch weitere Apoptosemarker untersucht werden, wie z. B. der Phosphorylierungsgrad der einzelnen Caspasen, um hierzu eine endgültige Aussage machen zu können.

5.9 Calcitonin gene-related peptide-Familie

In der SHR-Trainingsgruppe kam es zu einer Hochregulation von Adm 2 und seiner Rezeptoren. Hier konnte im Gegensatz zur Kontrollgruppe, bei der nur die Expression von Adm 2 gesteigert war, Adm 2 durch die zusätzliche Bindung der RAMPs an seinen Rezeptor eine Regulation der Herzfunktion bewirken.

Adm 2 wurde zusammen mit RAMP 1 und 2 in allen mit L-NAME behandelten Gruppen herunter reguliert. Somit spielt deren kardioprotektive Wirkung bei diesen Tieren keine Rolle. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der von Bell et al. (2006) und Zhao et al. (2006) nachgewiesenen Erhöhung der Genexpression von Adrenomedullin und Adm 2 und seiner Rezeptoren im kardiovaskulären System mit L-NAME behandelte Ratten. Die auffälligsten Unterschiede zwischen der hier durchgeführten Studie und den beiden Publikationen sind der verwendete Rattenstamm, das Alter, das Geschlecht und die Medikationsdauer. In beiden Publikationen wurden acht Wochen alte männliche Sprague-Dawley Ratten verwendet, die acht Wochen lang L-NAME erhielten. Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe um Bell eine Dosisabhängigkeit der Erhöhung der Genexpression von Adrenomedullin und seiner Rezeptoren nachweisen. Nur bei einer L-NAME-Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht kam es zu einer entsprechenden Erhöhung.

5.10 Entzündungsparameter

Die Expression der beiden untersuchten Matrixmetalloproteinasen 9 und 12 war in beiden SHR-Trainingsgruppen stark erhöht. Dies spricht - berücksichtigt man die proteolytischen Eigenschaften dieser Enzyme - für massive myokardiale Umbauprozesse. Diese Änderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix sind deutlich in der Expression der entsprechenden Gene zu sehen gewesen. Die vor allem in Makrophagen gebildete und zu den Elastasen gehörende MMP-12 deutet ebenso wie die gesteigerte Expression von iNOS auf das Vorliegen von Entzündungsreaktionen hin.

Die induzierbare NO-Synthase war bei den mit L-NAME behandelten Ratten ebenso reduziert wie die eNOS. Aber auch in den mit L-NAME behandelten Tieren weist die hoch regulierte Expression von MMP-12 auf entzündliche Prozesse hin.

5.11 WHO-Empfehlungen

An einer 1997 publizierten Studie, bei der 459 Versuchspersonen über acht Wochen eine obst- und gemüsereiche Diät erhielten, lassen sich deutliche Schwachstellen im Studiendesign feststellen. Anhand einer kleinen Studienpopulation, die über einen sehr kurzen Zeitraum eine willkürlich zusammengestellte Diät erhielt, die zu einer minimalen Blutdrucksenkung führte wurde postuliert, dass eine entsprechende Umstellung in der Zusammensetzung der Mahlzeiten zur Therapie des Hypertonus eingesetzt werden kann (Appel et al., 1997). Der Zeitraum, der hier untersucht wurde, war viel zu kurz gewählt. Interessant zu untersuchen wäre, ob der geringe Blutdruckabfall auch bei einer Langzeitstudie (über mehrere Jahre) bestehen bleiben würde, und ob die Probanden gewillt wären, langfristig die Diät zu sich zu nehmen.

Das gleiche Problem besteht auch, wenn man sich die Untersuchungen zu den Vorteilen körperlicher Aktivität ansieht. Es werden immer nur kurze Zeiträume von drei (Kohno et al., 1997) bis maximal achtzehn Monaten (Ketelhut et al., 1997) untersucht, was bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung in Deutschland von über 75 Jahren die Aussagekraft solcher Untersuchungen sehr in Frage stellt (Statistisches Bundesamt, 2007). Auch die mit einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren längste publizierte Studie stammt von Ketelhut und Mitarbeitern (2004).

Die WHO sieht im „Statement on management of hypertension“ (2003) bei den Änderungen des Lebensstils im Gegensatz zur medikamentösen Therapie keine Gefahr von Nebenwirkungen. Sie würden lediglich das Lebensgefühl der Patienten verbessern. Andere Autoren hingegen sehen deutliche Risiken beim Einsatz von körperlichem Training (Giri et al., 1999; Hootman et al., 2002; Mittleman et al., 1993; Shephard et al., 1999; Siscovick et al., 1984; Sutton et al., 2001; Thompson et al., 1982). Die häufigsten Gefahren bei körperlicher Aktivität sind Verletzungen im muskulo-skeletalen Apparat, wie z. B. Zerrungen, Muskelrisse oder Knochenbrüche (Hootman et al., 2002; Sutton et al., 2001), Tod durch Herzversagen (Siscovick et al., 1984; Thompson et al., 1982) und Herzinfarkte (Giri et al., 1999; Mittleman et al., 1993). Die beiden letztgenannten Risiken treten vor allem bei Überanstrengung meist untrainierter Personen auf.

Die WHO benennt nur eine einzige Quelle um ihre Forderung nach allgemeiner sportlicher Aktivität zu untermauern. Hierbei handelt es sich um ein von Hagberg und Kollegen im Jahre 2000 publiziertes Review, in dem sie 15 neue Studien anführen, die die Schlussfolgerung ihres alten Reviews von 1995, dass körperliche Aktivität nur positive Effekte hat, bestätigen. Auch hier werden mit keinem Wort mögliche Gefahren erwähnt.

In der Literatur finden sich Untersuchungen zu körperlicher Bewegung, die ihr eine präventive Rolle bei der Verhinderung der Entstehung von Diabetes Typ 2, Osteoporose, Übergewicht, Depression und Brust- und Kolonkrebs zusprechen (Breslow et al., 2001; Knowler, et al., 2002; Pollock, 2001; Slattery et al., 2002; Vuori, 2001; Wing et al., 2001). Ihre Aussagekraft ist als genauso niedrig einzustufen, wie die der oben genannten Studie von Appel et al. (1997).

5.12 Schlussfolgerung

Körperliche Aktivität führte in der durchgeführten Studie bei spontan hypertensiven Ratten zu massiver kardialer Hypertrophie, Fibroseentwicklung und einem negativen Calciumhandling. Nur bei gleichzeitiger Gabe eines ACE-Hemmers ließ sich ein Training in diesen Tieren verantworten. Eine unkontrollierte Empfehlung zu Ausdaueraktivitäten bei hypertensiven Patienten muss als kritisch bewertet werden. Dem möglicherweise positiven Effekt einer Gewichtsreduktion stehen erhebliche negative Auswirkungen am Herzen entgegen.

Das zweite untersuchte Hypertoniemodell, die durch L-NAME-Gabe induzierte Hypertonie, hat sich als nicht geeignet erwiesen um die Langzeiteffekte eines Hypertonus zu untersuchen. Die hohe Sterblichkeitsrate der mit L-NAME behandelten Ratten und die fehlenden Hypertonie bedingten Veränderungen sprechen gegen den weiteren Einsatz dieses Hypertoniemodells.

6. Zusammenfassung

Bluthochdruck ist die am häufigsten gestellte Diagnose in Arztpraxen. Mit mehr als 50% Hypertonikern in der deutschen Bevölkerung kommt der Hypertonie eine große Bedeutung im Rahmen der „Volkskrankheiten“ zu. Lediglich bei einem Viertel der Patienten wird eine antihypertensive Therapie durchgeführt und nur bei einem Drittel hiervon wird der Blutdruck auf ein akzeptables Niveau gesenkt.

Die WHO und die Deutsche Hochdruckliga empfehlen in ihren Leitlinien allen Patienten mit einer Hypertonie sich sportlich zu betätigen, obwohl es kaum Studien zum Langzeiteffekt eines solchen Trainings gibt. Im Gegensatz zur WHO gibt die Deutsche Hochdruckliga eine Richtgröße an, wie diese sportliche Aktivität auszusehen hat. Es wird zu Ausdauersport in Form von Wandern, Laufen und Schwimmen an drei bis vier Tagen in der Woche für 30-45 Minuten geraten. Von Krafttraining wird ausdrücklich abgeraten.

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss körperlicher Aktivität im Vergleich zu konventioneller antihypertensiver Therapie hinsichtlich der therapeutischen Effekte und möglicher unerwünschter Wirkungen untersucht werden. Hierzu wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz, die hämodynamischen Eigenschaften des perfundierten Herzens und die Umbauprozesse des Myokards von zwölf Monate alten weiblichen spontan hypertensiven Ratten und von mit L-NAME behandelten Wistar Ratten untersucht.

Die den Tieren der Trainingsgruppen zur Verfügung gestellten Laufräder wurden sehr gut angenommen. Allerdings waren die mit L-NAME behandelten Wistar Ratten nicht in der Lage ein adäquates Training zu absolvieren. In der Wistar Trainingsgruppe waren bei den untersuchten Parametern keine positiven Auswirkungen des Trainings festzustellen. Bei der SHR Trainingsgruppe kam es zu einer erhöhten Sterblichkeit, einer verstärkten Hypertrophie beider Ventrikel, einer Fibroseentwicklung und einem negativen Calciumhandling. Captopril war in der Lage sämtliche Nebenwirkungen des Ausdauertrainings deutlich zu reduzieren.

Das zweite in dieser Studie untersuchte Hypertoniemodell hat sich als ungeeignet für eine Langzeitstudie herausgestellt. L-NAME führte zu einer hohen Ausfallrate ohne dass dabei jedoch kardiovaskuläre Veränderungen beobachtet werden konnten.

Eine unkontrollierte Empfehlung zu Ausdaueraktivitäten bei hypertensiven Patienten muss als kritisch bewertet werden.

7. Summary

Systemic Hypertension is the most frequently diagnosed medical outcome and more than 50% of the German population suffers from elevated blood pressure. Only twenty-five per cent of the patients are on medication and among these, only one out of three achieves a satisfying blood pressure.

Life style changes including regular exercise are recommended for hypertensive patients in the current guidelines of the World Health Organization and the German Hypertension Society. But there is little evidence about the long-term effect of such training. The German Hypertension Society recommends endurance exercise like wandering, walking and swimming at three to four days a week for 30 to 45 consecutive minutes.

The aim of this study was to examine if physical exercise is capable to achieve similar effects like conventional blood pressure reduction in hypertensive rats at advanced age and established hypertension and hypertrophy. Therefore blood pressure was determined periodically in 12 month old spontaneously hypertensive rats and Wistar rats treated with L-NAME for a time span of 6 months and the remodeling of the hearts was studied thereafter.

The running wheels were well accepted by the rats. Only Wistar rats treated with L-NAME were not able to perform an appropriate training. In the Wistar running group, training had no beneficial effects. In the SHR training group, physical exercise had no influence on blood pressure but increased cardiac hypertrophy, fibrosis and mortality and it disturbed calcium handling. Simultaneous application of Captopril strikingly decreased all undesirable side effects of endurance exercise.

The second animal model used for arterial hypertension - the treatment of Wistar rats with L-NAME - shown up to be inappropriate for a long-term study. L-NAME produced a high mortality rate without any signs of hypertension-induced cardiovascular changes.

The advice to perform physical activity in hypertensive patients must be well balanced because it seems to represent a cardiac risk.

8. Literaturverzeichnis

Amazonas, R.; de Almeida Sanita, R.; Kawachi, H.; Lopes de Faria, J.

„Prevention of Hypertension with or without Renin-Angiotensin System Inhibition Precludes Nephron Loss in the Early Stage of Experimental Diabetes Mellitus.”

Nephron Physiol 107 (2007): 57-64

Appel, L. J.; Moore, T. J.; Obarzanek, E.; Vollmer, W. M.; Svetkey, L. P.; Sacks, F. M.; Bray, G. A.; Vogt, T. M.; Cutler, J. A.; Windhauser, M. M.; Lin, P.-H.; Karanja, N.

„A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure.”

N Engl J Med 336 (1997): 1117-1124

Arnal, J. F.; el Amrani, A.; Chatellier, G.; Menard, J.; Michel, J. B.

„Cardiac weight in hypertension induced by nitric oxide synthase blockade.“

Hypertension 22 (1993): 380-387

Arnal, J. F.; Warin, L.; Michel, J. B.

„Determinants of aortic cyclic guanosine monophosphate in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthase.”

J Clin Invest 90 (1992): 647-652

Ask, A.; Persson, L.; Heby, O.

„Increased survival of L1210 leukemic mice by prevention of the utilization of extracellular polyamines. Studies using a polyamine-uptake mutant, antibiotics and a polyamine-deficient diet.”

Cancer Lett 66 (1992): 29-34

Baar, K., Wende, A. R.; Jones, T. E.; Marison, M.; Nolte, L. A.; Chen, M.; Kelly, D. P.; Holloszy, J. O.

„Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1.”

FASEB J 16 (2002): 1879-1886

Babal, P.; Pechanova, O.; Bernatova, I.; Stvrtina, S.

„Chronic inhibition of NO synthesis produces myocardial fibrosis and arterial media hyperplasia.”

Histol Histopathol 12 (1997): 623-629

Bagci, E. Z.; Vodovotz, Y.; Billiar, T. R.; Ermentrout, G. B.; Bahar, I.

„Bistability in apoptosis: roles of bax, bcl-2, and mitochondrial permeability transition pores.”

Biophys J 90 (2006): 1546-1559

Bang, L.; Nielsen-Kudsk, J.; Gruhn, N.; Trautner, S.; Theilgaard, S.; Olesen, S. ; Boesgaard, S.; Aldershvile, J.

„Hydralazine-induced vasodilation involves opening of high conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels.”

Eur J Pharmacol 361 (1998): 43-49

Barak, Y.; Nelson, M. C.; Ong, E. S.; Jones, Y. Z.; Ruiz-Lozano, P.; Chien, K. R.; Koder, A.; Evans, R. M.

„PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development.”

Mol Cell 4 (1999): 585-595

Barger, P. M.; Brandt, J. M.; Leone, T. C.; Weinheimer, C. J.; Kelly, D. P.

„Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha during cardiac hypertrophic growth.”

J Clin Invest 105 (2000a): 1723-1730

Barger, P. M.; Kelly, D. P.

„PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism.”

Trends Cardiovasc Med 10 (2000b): 238-245

Bauersachs, J.; Bouloumie, A.; Fraccarollo, D.; Hu, K.; Busse, R.; Ertl, G.

„Hydralazine prevents endothelial dysfunction, but not the increase in superoxide production in nitric oxide-deficient hypertension.“

Eur J Pharmacol 362 (1998): 77-81

Baylis, C.; Mitruka, B.; Deng, A.

„Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage.”

J Clin Invest 90 (1992): 278-281

Bell, D.; McDermott, B. J.

„Calcitonin gene-related peptide in the cardiovascular system: characterization of receptor populations and their (patho)physiological significance.”

Pharmacol Rev 48 (1996): 253-288

Bell, D.; Zhao, Y. Y.; Kelso, E. J.; McHenry, E. M.; Rush, L. M.; Lamont, V. M.; Nicholls, D. P.; McDermott, B. J.

„Upregulation of adrenomedullin and its receptor components during cardiomyocyte hypertrophy induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats.”

Am J Physiol Heart Circ Physiol 290 (2006): H904-H914

Bełtowski, J.; Jamroz, A.

„Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery?”

Pol J Pharmacol 56 (2004): 5-27

Bennett, M. R.

„Apoptosis in the cardiovascular system.”

Heart 87 (2002): 480-487

Bers, D. M.

„Cardiac excitation-contraction coupling.”

Nature 415 (2002): 198-205

Bertagnolli, M.; Campos, C.; Cavalheiro Schenkel, P.; Longo de Oliveira, V. L.; de Angelis, K.; Bello-Klein, A.; Rigatto, K.; Irigoyen, M. C.

„Baroreflex sensitivity improvement is associated with decreased oxidative stress in trained spontaneously hypertensive rat.”

J Hypertens 24 (2006): 2437-2443

Beuckelmann, D. J.; Näbauer, M.; Erdmann, E.

„Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure.”

Circulation 85 (1992): 1046-1055

Bing, O.; Brooks W.; Robinson, K.; Slawsky, M.; Hayes, J.; Litwin, S.; Sen, S.; Conrad C.

„The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure.”

J Mol Cell Cardiol 27 (1995): 383-396

Bing, R. J.; Siegel, A.; Ungar, I.; Gilbert, M.

„Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism.”

Am J Med 16 (1954): 504-515

Blot, S.; Arnal, J. F.; Xu, Y.; Gray, F.; Michel, J. B.

„Spinal cord infarcts during long-term inhibition of nitric oxide synthase in rats.”

Stroke 25 (1994): 1666-1673

Bogdan, C.; Röllinghoff, M.; Diefenbach, A.

„Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity.”

Curr Opin Immunol 12 (2000): 64-76

Boluyt, M. O.; Bing, O. H.

„Matrix gene expression and decompensated heart failure: the aged SHR model.”

Cardiovasc Res 46 (2000): 239-249

Boluyt, M.; O'Neill, L.; Meredith A.; Bing, O.; Brooks, W.; Conrad, C.; Crow, M.; Lakatta, E.

„Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to failure.”

Circ Res 75 (1994): 23-32

Breslow, R. A.; Ballard-Barbash, R.; Munoz, K.; Graubard, B. I.
„Long-term recreational physical activity and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study.”
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10 (2001): 805-808

Brilla, C. G.; Weber, K. T.
„Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat.”
Cardiovasc Res 26 (1992): 671-677

Brooks, W.; Bing, O.; Robinson, K.; Slawsky, M.; Chaletsky, D.; Conrad, C.
„Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Myocardial Fibrosis and Function in Hypertrophied and Failing Myocardium From the Spontaneously Hypertensive Rat.”
Circulation 96 (1997): 4002-4010

Brown, S.; Atkins, C.; Bagley, R.; Carr, A.; Cowgill, L.; Davidson, M.; Egner, B.; Elliott J.; Henik, R.; Labato, M.; Littman, M.; Polzin, D.; Ross, L.; Snyder, P.; Stepien, R.
„Guidelines for the identification, evaluation and management of systemic hypertension in dogs and cats.”
J Vet Intern Med 21 (2007): 542-558

Campbell, P. H.; Hunt, D. L.; Jones, Y.; Harwood, F.; Amiel, D.; Omens, J. H.; McCulloch, A. D.
„Effects of biglycan deficiency on myocardial infarct structure and mechanics.”
Mol Cell Biomech 5 (2008): 27-35

Carr, A. P.; Duke, T.; Egner, B.
„Blood pressure in small animals – Part 1: Hypertension and hypotension and an update on technology.”
EJCAP 18 (2008): 135-142

Carr, A. P.; Egner, B.

„Blood pressure in small animals – Part 2: Hypertension – target organ damage, heart and kidney.”

EJCAP 19 (2009): 1-5

Carr, A. P.; Egner, B.

„Blood pressure in small animals – Part 3: Hypertension – target organ damage, eyes and the CNS – diagnosis and treatment considerations.”

EJCAP 19 (2009): 111-114

Chai, W.; Mehrotra, S.; Jan Danser, A. H.; Schoemaker, R. G.

„The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in ischemic preconditioning in isolated rat hearts.”

Eur J Pharmacol 531 (2006): 246-253

Chen, Y.; Meng, Q.

„Sexual dimorphism of blood pressure in spontaneously hypertensive rats is androgen dependent.“

Life Sci 48 (1991): 85-96

Chen, S.; Su, J.; Wu, K.; Hu, W.; Gardner, D. G.; Chen, D.

„Early captopril treatment prevents hypertrophy-dependent gene expression in hearts of SHR.”

Am J Physiol 274 (1998): R1511-R1517

Chicco, A. J.; McCune, S. A.; Emter, C. A.; Sparagna, G. C.; Rees, M. L.; Bolden, D.A.; Marshall, K. D.; Murphy, R. C.; Moore, R. L.

„Low-intensity exercise training delays heart failure and improves survival in female hypertensive heart failure rats.”

Hypertension 51 (2008): 1096-1102

Cigola, E.; Kajstura, J.; Li, B.; Meggs, L. G.; Anversa, P.

„Angiotensin II activates programmed myocyte cell death in vitro.”

Exp Cell Res 231 (1997): 363-371

Coleman, J. W.

„Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation.”

Clin Exp Immunol 129 (2002): 4-10

Cory, C.R.; McCutcheon, L. J.; O'Grady, M.; Pang, A. W.; Geiger, J. D.; O'Brien, P. J.
„Compensatory downregulation of myocardial Ca channel in SR from dogs with heart failure.”

Am J Physiol 264 (1993): H926-H937

deBlois, D.; Tea, B. S.; Than, V. D.; Tremblay, J.; Hamet, P.

„Smooth muscle apoptosis during vascular regression in spontaneously hypertensive rats.”

Hypertension 29 (1997): 340-349

De Gennaro Colonna, V.; Rigamonti, A.; Fioretti, S.; Bonomo, S.; Manfredi, B.; Ferrario, P.; Bianchi, M.; Berti, F.; Muller, E. E.; Rossoni, G.

„Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT₁-receptor antagonism equally improve endothelial vasodilator function in L-NAME-induced hypertensive rats.”

Eur J Pharmacol 516 (2005): 253-259

Deerberg, F.; Knüp, F.; Rehm, S.

„Spontaneous epithelial tumors of the skin in Han:WIST and DA/Han rats.”

Z Versuchstierkd 28 (1986): 45-57

Deutsche Hochdruckliga e.V.

„Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.“

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL- Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2008): 1-121

Diener, M.

„Vegetatives Nervensystem.“

Physiologie der Haustiere; Engelhardt, W.; Breves, G.; 1. Auflage 2000

Dietz, R.; Shomig, A.; Rascher, W.

„Pathophysiological aspects of genetically-determined hypertension in rats with special emphasis on stroke prone spontaneously hypertensive rats.”

Handbook of Hypertension; de Jong, W.; Vol. 4 (1984): 256-285

Döring, H. J.; Dehnert, H.

„Das isolierte perfundierte Warmblüter-Herz nach Langendorff.“

Methoden der experimentellen Physiologie und Pharmakologie; Biomesstechnik Heft V; 1. Auflage 1985

Du, X.; Riemersma, R. ; Dart, A.

„Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function.”

Cardiovasc Res 30 (1995): 161-165

Dumont, O.; Loufrani, L.; Henrion, D.

„Key role of the NO-pathway and matrix metalloprotease-9 in high blood flow-induced remodeling of rat resistance arteries.”

Arterioscler Thromb Vasc Biol 27 (2007): 317-324

Dupuis, M.; Soubrier, F.; Brocheriou, I.; Raoux, S.; Haloui, M.; Louedec, L.; Michel, J. B.; Nadaud, S.

„Profiling of aortic smooth muscle cell gene expression in response to chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats.”

Circulation 110 (2004): 867-873

Edes, I.; Kranias, E. G.

„Regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum function by phospholamban.”

Membr Biochem 7 (1987-1988): 175-192

Egner, B.

„The benefit to measure blood pressure.“

MSNint 0109 (2009): 2-3

Eikelboom, R.; Mills, R.

„A microanalysis of wheel running in male and female rats.“

Physiol Behav 43 (1988): 625-630

Elliott, W.J.; Plauschinat, C.A.; Skrepnek, G.H.; Gause, D.

„Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies.“

J Am Board Fam Med 20 (2007): 72-80

Emter, C. A.; McCune, S. A.; Sparagna, G. C.; Radin, M. J.; Moore, R. L.

„Low-intensity exercise training delays onset of decompensated heart failure in spontaneously hypertensive heart failure rats.“

Am J Physiol Heart Circ Physiol 289 (2005): H2030-H2038

Fikenzer, S.; Fritzsich, U.; Fikenzer, K.; Falz, R.; Tegtbur, U.; Schulze, A.; Maiwald, M.; Hoppe, S. T.; Busse, M. W.

„The NO-HY-study: Leipzig’s hypertension screening study in young adults.“

Eur Heart J 30 (2009): 723

Fischer, J. A.; Muff, R.; Born, W.

„Functional relevance of G-protein-coupled-receptor-associated proteins, exemplified by receptor-activity-modifying proteins (RAMPs).“

Biochem Soc Trans 30 (2002): 455-460

Fontes-Sousa, A. P.; Pires, A. L.; Carneiro, C. S.; Brás-Silva, C.; Leite-Moreira, A. F.

„Effects of adrenomedullin on systolic and diastolic myocardial function.“

Peptides 30 (2009): 796-802

Fortuño, M. A.; Ravassa, S.; Fortuño, A.; Zalba, G.; Díez, J.

„Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension: mechanisms and potential management.“

Hypertension 38 (2001): 1406-1412

Friebel, H.; Vreden, E.

„Ein Gerät zur Blutdruckmessung an der Ratte.“

Arch Exper Path u Pharmacol 232 (1958): 419-422

Galis, Z. S.; Muszynski, M.; Sukhova, G. K.; Simon-Morrissey, E.; Unemori, E. N.; Lark, M. W.; Amento, E.; Libby, P.

„Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion.“

Circ Res 75 (1994a): 181-189

Galis, Z. S.; Sukhova, G. K.; Lark, M. W.; Libby, P.

„Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques.“

J Clin Invest 94 (1994b): 2493-2503

Garciaarena, C. D.; Pinilla, O. A.; Nolly, M. B.; Laguens, R. P.; Escudero, E. M.; Cingolani, H. E.; Ennis, I. L.

„Endurance training in the spontaneously hypertensive rat.“

Hypertension 53 (2009): 708-714

Gardiner, S. M.; Kemp, P. A.; Bennett, T.; Palmer, R. M.; Moncada, S.

„Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattleboro rats.“

Eur J Pharmacol 213 (1992): 449-451

Garesse, R.; Vallejo, C. G.

„Animal mitochondrial biogenesis and function: a regulatory cross-talk between two genomes.“

Gene 263 (2001): 1-16

Gehlen, H.; Egner, B.

„Blutdruckmessung.“

Pferdekardiologie; Gehlen, H.; 1. Auflage 2010

Giri, S.; Thompson, P. D.; Kiernan, F. J.; Clive, J.; Fram, D. B.; Mitchel, J. F.; Hirst, J. A.; McKay, R. G.; Waters, D. D.

„Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction.”

JAMA 282 (1999): 1731-1736

Golenhofen, K.

„Blutkreislauf.“

Basislehrbuch Physiologie; Golenhofen, K.; 4. Auflage 2006

González, A.; Fortuño, M. A.; Querejeta, R.; Ravassa, S.; López, B.; López, N.; Díez, J.

„Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy.”

Cardiovasc Res 59 (2003): 549-562

González, A.; López, B.; Ravassa, S.; Querejeta, R.; Larman, M.; Díez, J.; Fortuño, M. A.

„Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II.”

Hypertension 39 (2002): 75-80

Graham, D. A.; Rush, J. W. E.

„Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneous hypertensive rats.”

J Appl Physiol 96 (2004): 2088-2096

Grimm, S.

„Programmierter Zelltod, die Apoptose.”

Chem Unserer Zeit 37 (2003): 172-178

Grisham, M. B.; Jour'd'Heuil, D.; Wink, D. A.

„Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation.”

Am J Physiol 276 (1999): G315-G321

Gupta, S.

„Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis.”

Life Sci 69 (2001): 2957-2964

Hagberg, J. M.; Brown, M. D.

„Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension?”

J Cardiovasc Risk 2 (1995): 296-302

Hagberg, J. M.; Park, J. J.; Brown, M. D.

„The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update.”

Sports Med 30 (2000): 193-206

Hamet, P.; deBlois, D.; Dam, T. V.; Richard, L.; Teiger, E.; Tea, B. S.; Orlov, S. N.; Tremblay, J.

„Apoptosis and vascular wall remodeling in hypertension.”

Can J Physiol Pharmacol 74 (1996): 850-861

Hamid, S. A.; Baxter, G. F.

„A critical cytoprotective role of endogenous adrenomedullin in acute myocardial infarction.”

J Mol Cell Cardiol 41 (2006): 360-363

He, H.; Giordano, F. J.; Hilal-Dandan, R.; Choi, D. J.; Rockman, H. A.; McDonough, P. M.; Bluhm, W. F.; Meyer, M.; Sayen, M. R.; Swanson, E.; Dillmann, W. H.

„Overexpression of the rat sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase gene in the heart of transgenic mice accelerates calcium transients and cardiac relaxation.”

J Clin Invest 100 (1997): 380-389

Hildebrand, A.; Romarís, M.; Rasmussen, L. M.; Heinegård, D.; Twardzik, D. R.; Border, W. A.; Ruoslahti, E.

„Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor beta.”

Biochem J 302 (1994): 527-534

Hootman, J. M.; Macera, C. A.; Ainsworth, B. E.; Addy, C. L.; Martin, M.; Blair, S. N.
„Epidemiology of musculoskeletal injuries among sedentary and physically active adults.”

Med Sci Sports Exerc 34 (2002): 838-844

Horta, P. P.; Carvalho, J. J.; Mandarim-de-Lacerda, C. A.

„Exercise training attenuates blood pressure elevation and adverse remodeling in the aorta of spontaneously hypertensive rats.”

Life Sci 77 (2005): 3336-3343

Ignatz, R. A.; Massagué, J.

„Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix.”

J Biol Chem 261 (1986): 4337-4345

Ikeda, S.; Kawamoto, H.; Kasaoka, K.; Hitomi, Y.; Kizaki, T.; Sankai, Y.; Ohno, H.; Haga, S.; Takemasa, T.

„Muscle type-specific response of PGC-1 alpha and oxidative enzymes during voluntary wheel running in mouse skeletal muscle.”

Acta Physiol (Oxf) 188 (2006): 217-223

Intengan, H. D.; Schiffrin, E. L.

„Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis.”

Hypertension 38 (2001): 581-587

Inui, M.; Saito, A.; Fleischer, S.

„Isolation of the ryanodine receptor from cardiac sarcoplasmic reticulum and identity with the feet structures.”

J Biol Chem 262 (1987): 15637-15642

lozzo, R. V.

„Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function.”

Annu Rev Biochem 67 (1998): 609-652

Janssen, B.; Tyssen, C.; Struyker Boudier, H.

„Modification of circadian blood pressure and heart rate variability by five different antihypertensive agents in spontaneously hypertensive rats.”

J Cardiovasc Pharmacol 17 (1991): 494-503

Jolly, L.; March, J. E.; Kemp, P. A.; Bennett, T.; Gardiner, S. M.

„Mechanisms involved in the regional haemodynamic effects of intermedin (adrenomedullin 2) compared with adrenomedullin in conscious rats.”

Br J Pharmacol 157 (2009): 1502-1513

Kaganovsky, E.; Belkin, V.; Barhum, Y.; Schaper, J.; Schaper, W.; Kessler-Icekson, G.

„Occurrence and distribution of atrial natriuretic peptide-containing cells in the left ventricle of hypertensive rats.”

Cell Tissue Res 303 (2001): 57-67

Kajstura, J.; Cheng, W.; Reiss, K.; Clark, W. A.; Sonnenblick, E. H.; Krajewski, S.; Reed, J. C.; Olivetti, G.; Anversa, P.

„Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats.”

Lab Invest 74 (1996): 86-107

Kalayci, R.; Kaya, M.; Ahishali, B.; Arican, N.; Elmas, I.; Kucuk, M.

„Long-term L-NAME treatment potentiates the blood-brain barrier disruption during pentylenetetrazole-induced seizures in rats.”

Life Sci 79 (2006): 16-20

Kataoka, C.; Egashira, K.; Ishibashi, M.; Inoue, S.; Ni, W.; Hiasa, K.; Kitamoto, S.; Usui, M.; Takeshita, A.

„Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis.”

Am J Physiol Heart Circ Physiol 286 (2004): H768-H774

Kawakami, R.; Saito, Y.; Kishimoto, I.; Harada, M.; Kuwahara, K.; Takahashi, N.; Nakagawa, Y.; Nakanishi, M.; Tanimoto, K.; Usami, S.; Yasuno, S.; Kinoshita, H.; Chusho, H.; Tamura, N.; Ogawa, Y.; Nakao, K.

„Overexpression of brain natriuretic peptide facilitates neutrophil infiltration and cardiac matrix metalloproteinase-9 expression after acute myocardial infarction.”

Circulation 110 (2004): 3306-3312

Kawasaki, H.; Okazaki, M.; Nakatsuma, A.; Mimaki, Y.; Araki, H.; Gomita, Y.

„Long-term treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor restores reduced calcitonin gene-related peptide-containing vasodilator nerve function in mesenteric artery of Spontaneously Hypertensive Rats.”

Jpn J Pharmacol 79 (1999): 221-229

Keebaugh, A. C.; Sullivan, R. T.; Thomas, J. W.

„Gene duplication and inactivation in the HPRT gene family“

Genomics 89 (2007): 134–142

Ketelhut, R. G.; Franz, I. W.; Scholze, J.

„Efficacy and position of endurance training as a non-drug therapy in the treatment of arterial hypertension.”

J Hum Hypertens 11 (1997): 651-655

Ketelhut, R. G.; Franz, I. W.; Scholze, J.

„Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy.”

Med Sci Sports Exerc 36 (2004): 4-8

Khoury, S.; Yarows, S.; O'Brien, T.; Sowers, J.

„Ambulatory blood pressure monitoring in a nonacademic setting: effects of age and sex.”

Am J Hypertens 5 (1992): 616-623

Kinney-LaPier, T. L.; Rodnick, K. J.

„Effects of aerobic exercise on energy metabolism in the hypertensive rat heart.”

Phys Ther 81 (2001): 1006-1017

Knowler, W. C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S. E.; Hamman, R. F.; Lachin, J. M.; Walker, E. A.; Nathan, D. M.; Diabetes Prevention Program Research Group
„Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.”

N Engl J Med 346 (2002): 393-403

Kobayashi, Y.; Liu, Y. J.; Gonda, T.; Takei, Y.

„Coronary vasodilatory response to a novel peptide, adrenomedullin 2.”

Clin Exp Pharmacol Physiol 31 (2004): S49-S50

Kohno, H.; Furukawa, S.; Naito, H.; Minamitani, K.; Ohmori, D.; Yamakura, F.

„Contribution of nitric oxide, angiotensin II and superoxide dismutase to exercise-induced attenuation of blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats.”

Jpn Heart J 43 (2002): 25-34

Kohno, K.; Matsuoka, H.; Takenaka, K.; Miyake, Y.; Nomura, G.; Imaizumi, T.

„Renal depressor mechanisms of physical training in patients with essential hypertension.”

Am J Hypertens 10 (1997): 859-868

Kovács, P.; Voigt, B.; Klötting, I.

„Novel quantitative trait loci for blood pressure and related traits on rat chromosomes 1, 10 and 18.”

Biochem and Biophys Res Comm 235 (1997): 343-348

Kurtz, T.; Morris, R.

„Biological variability in Wistar-Kyoto rats.”

Hypertension 10 (1987): 127-131

Kuschinsky, W.

„Herz-Kreislauf-Funktion.“

Physiologie; Deetjen, P.; Speckmann, E.-J.; Hescheler, J.; 4. Auflage 2005

Lajoie, C.; Calderone, A.; Béliveau, L.

„Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats.”

Eur J Physiol 449 (2004): 26-32

Lee, C. H.; Olson, P.; Evans, R. M.

„Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors.”

Endocrinology 144 (2003): 2201-2207

Lee, Y. I.; Cho, J. Y.; Kim, M. H.; Kim, K. B.; Lee, D. J.; Lee, K. S.

„Effects of exercise training on pathological cardiac hypertrophy related gene expression and apoptosis.”

Eur J Appl Physiol 97 (2006): 216-224

Lehman, J. J.; Barger, P. M.; Kovacs, A.; Saffitz, J. E.; Medeiros, D. M.; Kelly, D. P.

„Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis.”

J Clin Invest 106 (2000): 847-856

Li, Y. J.; Xiao, Z. S.; Peng, C. F.; Deng, H. W.

„Calcitonin gene-related peptide-induced preconditioning protects against ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts.”

Eur J Pharmacol 311 (1996): 163-167

Lindpaintner, K.; Ganten, D.

„The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence.”

Circ Res 68 (1991): 905-921

Linhardt, R. J.; Toida, T.

„Role of glycosaminoglycans in cellular communication.”

Acc Chem Res 37 (2004): 431-438

Little, P. J.; Ballinger, M. L.; Burch, M. L.; Osman, N.

„Biosynthesis of natural and hyperelongated chondroitin sulfate glycosaminoglycans: new insights into an elusive process.“

Open Biochem J 2 (2008): 135-142

Lizardo, J. H.; Silveira, E. A.; Vassallo, D. V.; Oliveira, E. M.

„Post-resistance exercise hypotension in spontaneously hypertensive rats is mediated by nitric oxide.“

Clin Exp Pharmacol Physiol 35 (2008): 782-787

Lösch, U.; Cihak, J.; Erhard, M. H.; Kaspers, B.

„Blut und Abwehr.“

Physiologie der Haustiere; Engelhardt, W.; Breves, G.; 1. Auflage 2000

Löser, C.; Eisel, A.; Harms, D.; Fölsch, U. R.

„Dietary polyamines are essential luminal growth factors for small intestinal and colonic mucosal growth and development.“

Gut 44 (1999): 12-16

Lu, L.; Mei, D. F.; Gu, A. G.; Wang, S.; Lentzner, B.; Gutstein, D. E.; Zwas, D.; Homma, S.; Yi, G. H.; Wang, J.

„Exercise training normalizes altered calcium-handling proteins during development of heart failure.“

J Appl Physiol 92 (2002): 1524-1530

Maack, C.; Böhm, M.

„Blutdruck.“

Klinische Pathophysiologie; Siegenthaler, W.; Blum, H. E.; 9. Auflage 2006

Majno, G.; Joris, I.

„Apoptosis, Oncosis, and Necrosis. An overview of cell death.“

Am J Pathol 146 (1995): 3-15

Matsumoto, S.; Kobayashi, T.; Katoh, M.; Saito, S.; Ikeda, Y.; Kobori, M.; Masuho, Y.; Watanabe, T.

„Expression and localization of matrix metalloproteinase-12 in the aorta of cholesterol-fed rabbits: relationship to lesion development.”

Am J Pathol 153 (1998): 109-119

Matsuzawa, A.; Ichijo, H.

„Molecular mechanisms of the decision between life and death: regulation of apoptosis by apoptosis signal-regulating kinase 1.”

J Biochem 130 (2001): 1-8

McCarty, R.; Kopin, I.

„Patterns of behavioral development in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto normotensive controls.”

Dev Psychobiol 12 (1979): 239-243

Mittleman, M. A.; Maclure, M.; Tofler, G. H.; Sherwood, J. B.; Goldberg, R. J.; Muller, J. E.

„Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators.”

N Engl J Med 329 (1993): 1677-1683

Miyachi, M.; Yazawa, H.; Furukawa, M.; Tsuboi, K.; Ohtake, M.; Nishizawa, T.; Hashimoto, K.; Yokoi, T.; Kojima, T.; Murate, T.; Yokota, M.; Murohara, T.; Koike, Y.; Nagata, K.

„Exercise training alters left ventricular geometry and attenuates heart failure in Dahl salt-sensitive hypertensive rats.”

Hypertension 53 (2009): 701-707

Mondon C. E.; Dolkas, C. B.; Sims, C.; Reaven G. M.

„Spontaneous running activity in male rats: effect of age.”

J Appl Physiol 58 (1985): 1553-1557

Montoya J. A.; Morris, P. J.; Bautista, I.; Juste, M. C.; Suarez, L.; Pena, C.; Hackett, R. M.; Rawlings, J.

„Hypertension: a risk factor associated with weight status in dogs.”

J Nutr 136 (2006): 2011S-2013S

Moreno, H.; Metze, K.; Bento, A. C.; Antunes, E.; Zatz, R.; de Nucci, G.

„Chronic nitric oxide inhibition as a model of hypertensive heart muscle disease.”

Basic Res Cardiol 91 (1996); 248-255

Morimoto, R.; Satoh, F.; Murakami, O.; Totsune, K.; Suzuki, T.; Sasano, H.; Ito, S.; Takahashi, K.

„Expression of adrenomedullin2/intermedin in human brain, heart, and kidney.”

Peptides 28 (2007): 1095-1103

Mukherjee, D.; Sen, S.

„Alteration of cardiac collagen phenotypes in hypertensive hypertrophy: role of blood pressure.”

J Mol Cell Cardiol 25 (1993): 185-196

Nisoli, E.; Clementi, E.; Paolucci, C.; Cozzi, V.; Tonello, C.; Sciorati, C.; Bracale, R.; Valerio, A.; Francolini, M.; Moncada, S.; Carruba, M. O.

„Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide.”

Science 299 (2003): 896-899

Numaguchi, K.; Egashira, K.; Takemoto, M.; Kadokami, T.; Shimokawa, H.; Sueishi, K.; Takeshita, A.

„Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats.”

Hypertension 26 (1995): 957-962

Nuss, H. B.; Houser, S. R.

„Sodium-calcium exchange-mediated contractions in feline ventricular myocytes.”

Am J Physiol 263 (1992): H1161-H1169

O'Brien, K. D.; Olin, K. L.; Alpers, C. E.; Chiu, W.; Ferguson, M.; Hudkins, K.; Wight, T. N.; Chait, A.

„Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins.”

Circulation 98 (1998): 519-527

Oie, E.; Vinge, L. E.; Yndestad, A.; Sandberg, C.; Grøgaard, H. K.; Attramadal, H.

„Induction of a myocardial adrenomedullin signaling system during ischemic heart failure in rats.”

Circulation 101 (2000): 415-422

Okamoto, K.

„Spontaneous hypertension in rats.”

Int Rev Exp Pathol 7 (1969): 227-270

Ono, Y.; Ono, H.; Matsuoka, H.; Fujimori, T.; Frohlich, E. D.

„Apoptosis, coronary arterial remodeling, and myocardial infarction after nitric oxide inhibition in SHR.”

Hypertension 34 (1999): 609-616

Overton, J. M.; Tipton, C. M.; Matthes, R. D.; Leininger, J. R.

„Voluntary exercise and its effects on young SHR and stroke-prone hypertensive rats.”

J Appl Physiol 61 (1986): 318-324

Pan, C. S.; Jin, S. J.; Cao, C. Q.; Zhao, J.; Zhang, J.; Wang, X.; Tang, C. S.; Qi, Y. F.

„The myocardial response to adrenomedullin involves increased cAMP generation as well as augmented Akt phosphorylation.”

Peptides 28 (2007): 900-909

Panza, J. A.; Casino, P. R.; Kilcoyne, C. M.; Quyyumi, A. A.

„Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension.”

Circulation 87 (1993): 1468-1474

Parkes, D. G.

„Cardiovascular actions of adrenomedullin in conscious sheep.”

Am J Physiol 268 (1995): H2574-H2578

Pate, R. R.; Pratt, M.; Blair, S. N.; Haskell, W. L.; Macera, C. A.; Bouchard, C.; Buchner, D.; Ettinger, W.; Heath, G. W.; King, A. C.; Kriska, A.; Leon, A. S.; Marcus, B. H.; Morris, J.; Paffenbarger R. S. Jr.; Patrick, K.; Pollock, M. L.; Rippe, J. M.; Sallis, J.; Wilmore, J. H.

„Physical Activity and Public Health: A Recommendation From the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine.”

JAMA 273 (1995): 402-407

Paton, J. F. R.; Kasparov, S.; Paterson, D. J.

„Nitric oxide and autonomic control of heart rate: a question of specificity.”

Trends Neurosci 25 (2002): 626-631

Pedraza-Chaverri, J.; Tapia, E.; Medina-Campos, O. N.; de los Angeles Grandos, M.; Franco, M.

„Garlic prevents hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis.”

Life Sci 62 (1998): PL71-PL77

Pereira, C.; Tam, Y.

„Stability of captopril in tap water.“

American Journal of Hospital Pharmacy 49 (1992): 612-615

Perreault, C. L.; Shannon, R. P.; Komamura, K.; Vatner, S. F.; Morgan, J. P.

„Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing-induced heart failure.”

J Clin Invest 89 (1992): 932-938

Pollock, K. M.

„Exercise in treating depression: broadening the psychotherapist's role.”

J Clin Psychol 57 (2001): 1289-1300

Quemener, V.; Blanchard, Y.; Chamaillard, L.; Havouis, R.; Cipolla, B.; Moulinoux, J. P.

„Polyamine deprivation: a new tool in cancer treatment.”

Anticancer Res 14 (1994): 443-448

Reckelhoff, J.; Zhang, H.; Srivastava, K.; Granger, J.

„Gender differences in hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of androgens and androgen receptor.“

Hypertension 34 (1999): 920-923

Rees, D.; Ben-Ishay, D.; Moncada, S.

„Nitric oxide and the regulation of blood pressure in the hypertension-prone and hypertension-resistant Sabra rat.”

Hypertension 28 (1996): 367-371

Renna, B. F.; MacDonnell, S. M.; Reger, P. O.; Crabbe, D. L.; Houser, S. R.; Libonati, J. R.

„Relative systolic dysfunction in female SHR myocardium.”

J Appl Physiol 103 (2007): 353-358

Riedl, S. J.; Shi, Y.

„Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis.”

Nat Rev Mol Cell Biol 5 (2004): 897-907

Rimbaud, S.; Sanchez, H.; Garnier, A.; Fortin, D.; Bigard, X.; Veksler, V.; Ventura-Clapier, R.

„Stimulus specific changes of energy metabolism in hypertrophied heart.”

J Mol Cell Cardiol 46 (2009): 952-959

Rodnick, K. J.; Reaven, G. M.; Haskell, W. L.; Sims, C. R.; Mondon, C.E.

„Variations in running activity and enzymatic adaptations in voluntary running rats.”

J Appl Physiol 66 (1989): 1250-1257

Roh, J.; Chang, C. L.; Bhalla, A.; Klein, C.; Hsu, S. Y.

„Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes.”

J Biol Chem 279 (2004): 7264-7274

Roughley, P. J.; Melching, L. I.; Recklies, A. D.

„Changes in the expression of decorin and biglycan in human articular cartilage with age and regulation by TGF-beta.”

Matrix Biol 14 (1994): 51-59

Rupp, H.

„Differential effects of physical exercise routines on ventricular myosin and peripheral catecholamine stores in normotensive and spontaneously hypertensive rats.”

Circulation Res 65 (1989): 370-377

Sack, M. N.; Rader, T. A.; Park, S.; Bastin, J.; McCune, S. A.; Kelly, D. P.

„Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart.”

Circulation 94 (1996): 2837-2842

Sagvolden, T.; Petterson, M.; Larsen, M.

„Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) as a putative animal-model of childhood hyperkinesia – SHR behavior compared to 4 other rat strains.”

Physiol Behav 54 (1993): 1047-1055

Saraste, A.; Pulkki, K.; Kallajoki, M.; Henriksen, K.; Parvinen, M.; Voipio-Pulkki, L. M.

„Apoptosis in human acute myocardial infarction.”

Circulation 95 (1997): 320-323

Schemann, M.

„Enterisches Nervensystem und Innervation des Magen-Darm-Traktes.“

Physiologie der Haustiere; Engelhardt, W.; Breves, G.; 1. Auflage 2000

Schlüter, K.-D.; Frischkopf, K.; Flesch, M.; Rosenkranz, S.; Taimor, G.; Piper, H. M.
„Central role for ornithine decarboxylase in beta-adrenoceptor mediated hypertrophy.”

Cardiovasc Res 45 (2000): 410-417

Schönherr, E.; Witsch-Prehm, P.; Harrach, B.; Robenek, H.; Rauterberg, J.; Kresse, H.

„Interaction of biglycan with type I collagen.”

J Biol Chem 270 (1995): 2776-2783

Schultz, R. L.; Swallow, J. G.; Waters, R. P.; Kuzmam, J. A.; Redetzke, R. A.; Said, S.; Escobar, G. M.; Gerdes, A. M.

„Effects of excessive long-term exercise on cardiac function and myocyte remodeling in hypertensive heart failure rats.”

Hypertension 50 (2007): 410-416

Schunkert, H.

„Interaktion neurohumoraler Systeme bei der Blutdruckregulation.“

Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 53 (2002): 98-101

Schüssel, K.; Leuner, K.; Schulz, M.; Müller, W.

„Persistenz und Compliance bei Antihypertensiva.“

Pharm Ztg Jahrgang 152 (2007): 1244-1250

Seiler, N.; Sarhan, S.; Grauffel, C.; Jones, R.; Knödgen, B.; Moulinoux, J. P.

„Endogenous and exogenous polyamines in support of tumor growth.”

Cancer Res 50 (1990): 5077-5083

Shephard, R. J.; Balady, G. J.

„Exercise as cardiovascular therapy.”

Circulation 99 (1999): 963-972

Silbernagel, S.

„Herz und Kreislauf.“

Taschenatlas der Pathophysiologie; Silbernagel, S.; Lang, F.; 2. Auflage 2005

Siscovick, D. S.; Weiss, N. S.; Fletcher, R. H.; Lasky, T.

„The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise.“

N Engl J Med 311 (1984): 874-877

Skrodzki, M.

„Arterieller Blutdruck.“

Kleintierkardiologie kompakt; Tobias, R.; Skrodzki, M.; Schneider, M.; 1. Auflage 2008

Slattery, M. L.; Potter, J. D.

„Physical activity and colon cancer: confounding or interaction?“

Med Sci Sports Exerc 34 (2002): 913-919

Stanley, W. C.; Chandler, M. P.

„Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions.“

Heart Fail Rev 7 (2002): 115-130

Statistisches Bundesamt

„Lebenserwartung der Menschen in Deutschland nimmt weiter zu“

Pressemitteilung Nr.336 vom 27.08.2007

Stein, B.; Frank, P.; Schmitz, W.; Scholz, H.; Thoenes, M.

„Endotoxin and cytokines induce direct cardiodepressive effects in mammalian cardiomyocytes via induction of nitric oxide synthase.“

J Mol Cell Cardiol 28 (1996): 1631-1639

Studer, R.; Reinecke, H.; Bilger, J.; Eschenhagen, T.; Böhm, M.; Hasenfuss, G.; Just, H.; Holtz, J.; Drexler, H.

„Gene expression of the cardiac Na(+)-Ca²⁺ exchanger in end-stage human heart failure.“

Circ Res 75 (1994): 443-453

Stuewe, S. R.; Gwartz, P. A.; Agarwal, N.; Mallet, R. T.

„Exercise training enhances glycolytic and oxidative enzymes in canine ventricular myocardium.“

J Mol Cell Cardiol 32 (2000): 903-913

Suter, P. F.

„Erkrankungen der peripheren Blut- und Lymphgefäße.“

Praktikum der Hundeklinik; Suter P. F.; Kohn, B.; 10. Auflage 2006

Sutton, A. J.; Muir, K. R.; Mockett, S.; Fentem, P.

„A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey.“

Ann Rheum Dis 60 (2001): 756-764

Taegtmeyer, H.

„Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications.“

Curr Probl Cardiol 19 (1994): 59-113

Taimor, G.; Schlüter, K.-D.; Frischkopf, K.; Flesch, M.; Rosenkranz, S.; Piper, H. M.

„Autocrine regulation of TGF beta expression in adult cardiomyocytes.“

J Mol Cell Cardiol 31 (1999): 2127-2136

Takei, Y.; Inoue, K.; Ogoshi, M.; Kawahara, T.; Bannai, H.; Miyano, S.

„Identification of novel adrenomedullin in mammals: a potent cardiovascular and renal regulator.“

FEBS Lett 556 (2004): 53-58

Takemoto, M.; Egashira, K.; Usui, M.; Numaguchi, K.; Tomita, H.; Tsutsui, H.; Shimokawa, H.; Sueishi K.; Takeshita, A.

„Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats.”

J Clin Invest 99 (1997): 278-287

Tanase, H.; Suzuki, Y.

„Strain difference and genetic determination of blood pressure in rats.“

Exp Animals (Japan) 20 (1971): 1-5

Tea, B. S.; Dam, T. V.; Moreau, P.; Hamet, P.; deBlois, D.

„Apoptosis during regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Temporal regulation and spatial heterogeneity.”

Hypertension 34 (1999): 229-235

Tea, B. S.; Der Sarkissian, S.; Touyz, R. M.; Hamet, P.; deBlois, D.

„Proapoptotic and growth-inhibitory role of angiotensin II type 2 receptor in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats in vivo.”

Hypertension 35 (2000): 1069-1073

Thomas, D. P.; Zimmerman, S. D.; Hansen, T. R.; Martin, D. T.; McCormick, R. J.

„Collagen gene expression in rat left ventricle: interactive effect of age and exercise training.”

J Appl Physiol 89 (2000): 1462-1468

Thompson, N. L.; Bazoberry, F.; Speir, E. H.; Casscells, W.; Ferrans, V. J.; Flanders; K. C.; Kondaiah, P.; Geiser, A. G.; Sporn, M. B.

„Transforming growth factor beta-1 in acute myocardial infarction in rats.”

Growth Factors 1 (1988): 91-99

Thompson, P. D.; Funk, E. J.; Carleton, R. A.; Sturner, W. Q.

„Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980.”

JAMA 247 (1982): 2535-2538

Thybo, N. K.; Mulvany, M. J.; Jastrup, B.; Nielsen, H.; Aalkjaer, C.

„Some pharmacological and elastic characteristics of isolated subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension.”

J Hypertens 14 (1996): 993-998

Torrance, B.; McGuire, K. A.; Lewanczuk, R.; McGavock, J.

„Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature.”

Vasc Health Risk Manag 3 (2007): 139-149

Trippodo, N.; Frohlich, E.

„Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man and rat.”

Circ Res 48 (1981): 309-319

Van den Buuse, M.

„Circadian rhythms of blood pressure, heart rate and locomotor activity in spontaneously hypertensive rats as measured with radio-telemetry.”

Physiology & Behavior 55 (1994): 783-787

Volpert, O. V.; Ward, W. F.; Lingen, M. W.; Chesler, L.; Solt, D. B.; Johnson, M. D.; Molteni, A.; Polverini, P. J.; Bouck, N. P.

„Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats.”

J Clin Invest 98 (1996): 671-679

Vuori, I. M.

„Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis, and osteoporosis.”

Med Sci Sports Exerc 33 (2001): S551-S586

WHO

„2003 World Health Organisation (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension.”

J Hypertens 21 (2003): 1983-1992

Wanders, R. J.; van Grunsven, E. G.; Jansen, G. A.

„Lipid metabolism in peroxisomes: enzymology, functions and dysfunctions of the fatty acid alpha- and beta-oxidation systems in humans.”

Biochem Soc Trans 28 (2000): 141-149

Ware, W. A.

„Kardiovaskuläre Erkrankungen.”

Innere Medizin der Kleintiere; Nelson, R. W.; Couto, C. G.; 1. Auflage 2006

Weber, I. T.; Harrison, R. W.; Iozzo, R. V.

„Model structure of decorin and implications for collagen fibrillogenesis.”

J Biol Chem 271 (1996): 31767-31770

Weil, J.; Schunkert, H.

„Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz.“

Clinical Research in Cardiology 95 Suppl 4 (2006): 1-17

Wenzel, S.; Taimor, G.; Piper, H. M.; Schlüter, K.-D.

„Redox-sensitive intermediates mediate angiotensin II-induced p38 MAP kinase activation, AP-1 binding activity, and TGF-beta expression in adult ventricular cardiomyocytes.”

FASEB J 15 (2001): 2291-2293

Westergren-Thorsson, G.; Antonsson, P.; Malmström, A.; Heinegård, D.; Oldberg, A.

„The synthesis of a family of structurally related proteoglycans in fibroblasts is differently regulated by TGF-beta.”

Matrix 11 (1991): 177-183

Wexler, B.; McMurtry, J.; Iams, S.

„Histopathologic changes in aging male vs female spontaneously hypertensive rats.“

J Gerontol 36 (1981): 514-519

Wiinberg, N.; Hoegholm, A.; Christensen, H.; Bang, L.; Mikkelsen, K.; Nielsen, P.; Svedsen, T.; Kampmann, J.; Madsen, N.; Bentzon, M.

„24-h Ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender.“

Am J Hypertens 8 (1995): 978-986

Wing, R. R.; Hill, J. O.

„Successful weight loss maintenance.“

Annu Rev Nutr 21 (2001): 323-341

Wisneski, J. A.; Gertz, E. W.; Neese, R. A.; Mayr, M.

„Myocardial metabolism of free fatty acids. Studies with ¹⁴C-labeled substrates in humans.“

J Clin Invest 79 (1987): 359-366

Wu, Z.; Puigserver, P.; Andersson, U.; Zhang, C.; Adelmant, G.; Mootha, V.; Troy, A.; Cinti, S.; Lowell, B.; Scarpulla, R. C.; Spiegelman, B. M.

„Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1.“

Cell 98 (1999): 115-124

Wünsch, M.; Sharma, H. S.; Markert, T.; Bernotat-Danielowski, S.; Schott, R. J.; Kremer, P.; Bleese, N.; Schaper, W.

„In situ localization of transforming growth factor beta 1 in porcine heart: enhanced expression after chronic coronary artery constriction.“

J Mol Cell Cardiol 23 (1991): 1051-1062

www.gbe-bund.de:

„Gesundheit in Deutschland, 2006“

„Häufigste Diagnosen in Prozent der Behandlungsfälle in Arztpraxen in Nordrhein, 2006“

„Verordnungstärkste Indikationsgruppen nach Roter Liste in der gesetzlichen Krankenversicherung, 1992-2006“

Xu, L.; Eu, J. P.; Meissner, G.; Stamler, J. S.

„Activation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) by poly-S-nitrosylation.”

Science 279 (1998): 234-237

Yamaguchi, Y.; Mann, D. M.; Ruoslahti, E.

„Negative regulation of transforming growth factor-beta by the proteoglycan decorin.”

Nature 346 (1990): 281-284

Yamori, Y.

„The development of Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) and of various spontaneous rat models, and their implications.”

Handbook of Hypertension; de Jong, W.; Vol. 4 (1984): 224-239

Yen, T.; Yu, P.; Roeder, H.; Willard, P.

„A genetic study of hypertension in Okamoto-Aoki spontaneously hypertensive rats.”

Heredity 33 (1974): 309-316

Yuan, J.

„Molecular control of life and death.”

Curr Opin Cell Biol 7 (1995): 211-214

Zanchi, A.; Schaad, N. C.; Osterheld, M. C.; Grouzmann, E.; Nussberger, J.; Brunner H. R.; Waeber, B.

„Effects of chronic NO synthase inhibition in rats on renin-angiotensin system and sympathetic nervous system.”

Am J Physiol 268 (1995): H2267-H2273

Zeng, Q.; Yuan, Y.; Wang, X.; Wu, H. M.; Fan, L.; Qi, Y. F.; Tang, C. S.; Cai, Y.; Pan, C. S.

„Upregulated expression of intermedin and its receptor in the myocardium and aorta in spontaneously hypertensive rats.”

Peptides 30 (2009): 391-399

Zhang, J.; Ren, C. X.; Qi, Y. F.; Lou, L. X.; Chen, L.; Zhang, L. K.; Wang, X.; Tang, C.
„Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats.“

Life Sci 79 (2006): 1153-1159

Zhang, L. Q.; Zhang, X. Q.; Ng, Y. C.; Rothblum, L. I.; Musch, T. I.; Moore, R. L.;
Cheung, J. Y.

„Sprint training normalizes Ca(2+) transients and SR function in postinfarction rat myocytes.“

J Appl Physiol 89 (2000): 38-46

Zhao, Y.; Bell, D.; Smith, L. R.; Zhao, L.; Devine, A. B.; McHenry, E. M.; Nicholls, D. P.; McDermott, B. J.

„Differential expression of components of the cardiomyocyte adrenomedullin/intermedin receptor system following blood pressure reduction in nitric oxide-deficient hypertension.“

J Pharmacol Exp Ther 316 (2006): 1269-1281

Zheng, H.; Li, Y.-F.; Cornish, K. G.; Zucker, I. H.; Patel, K. P.

„Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure.“

Am J Physiol Heart Circ Physiol 288 (2005): H2332-H2341

Ziada, A. M.; Hassan, M. O.; Tahlilkar, K. I., Inuwa, I. M.

„Long-term exercise training and angiotensin-converting enzyme inhibition differentially enhance myocardial capillarization in the spontaneously hypertensive rat.“

J Hypertens 23 (2005): 1233-1240

Zimmerman, S. D.; Thomas, D. P.; Velleman, S. G.; Li, X.; Hansen, T. R.; McCormick, R. J.

„Time course of collagen and decorin changes in rat cardiac and skeletal muscle post-MI.“

Am J Physiol Heart Circ Physiol 281 (2001): H1816-H1822

9. Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

Giessen, 03. Mai 2010

Rui Manuel da Costa Rebelo

10. Anhang

10.1 Veröffentlichungen

Schreckenberger, R.; Wenzel, S.; da Costa Rebelo, R. M.; Röthig, A.; Meyer, R.; Schlüter, K.-D.

Cell-specific effects of nitric oxide deficiency on parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) responsiveness and PTH1 receptor expression in cardiovascular cells.

Endocrinology 150 (2009): 3735-3741

da Costa Rebelo, R.M.; Gembicki, N.; Fey, K.

Proximale renale tubuläre Azidose bei einer Friesenstute.

Tierärztliche Praxis 38 (2010): 109-112

Schlüter, K.-D.; Schreckenberger, R.; da Costa Rebelo, R. M.

Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: A Meta-Analysis of experimental studies.

Hypertension Res. (2010) in Production

Vorträge:

da Costa Rebelo, R. M.; Schreckenberger, R.; Schlüter, K.-D.

Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Progredienz hochdruckvermittelter Herzinsuffizienz bei hypertensiven Ratten.

15. Westerländer Gespräch (2009)

da Costa Rebelo, R. M.; Schreckenberger, R.; Schlüter, K.-D.

Effect of endurance training on long-term established hypertension

Kick-Off-Seminar IRTG – PROMISE (2009)

da Costa Rebelo, R. M.; Schreckenberger, R.; Schlüter, K.-D.

Einfluss von körperlicher Aktivität auf myokardiale Umbauprozesse hypertensiver Tiere.

18. Jahrestagung der Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik“ der DVG (2010)

Poster:

da Costa Rebelo, R. M.; Schreckenber, R.; Schlüter, K.-D.

Physical exercise and hypertension: Risk or benefit?

Acta Physiologica (2009); Volume 195, Supplement 669: P246

Schlüter, K.-D.; Schreckenber, R.; da Costa Rebelo, R. M.; Hinrichs, S.;

Kögel, A.; Caglayan, E.; Rosenkranz, S.

PPAR γ activation limits the nonenzymatic effect of renin on cell lengths in adult ventricular cardiomyocytes.

Acta Physiologica (2009); Volume 195, Supplement 669 :P162

Schlüter, K.-D.; Schreckenber, R.; da Costa Rebelo, R. M.

The effect of exercise on cardiac physiology of hypertensive animals:

Risk reduction or risk progression?

Acta Physiologica (2009); Volume 195, Supplement 669 :P244

Schlüter, K.-D.; Schreckenber, R.; da Costa Rebelo, R.M.; Röthig A.

Cell specific effect of NO deficiency on PTHrP responsiveness and

PTH/PTHrP receptor expression.

52. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (2009)

da Costa Rebelo, R. M.; Schreckenber, R.; Schlüter, K.-D.

Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Progredienz hochdruckvermittelter Herzinsuffizienz.

76. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung e.v. (2010)

10.2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. K.-D. Schlüter danke ich für die Überlassung des Themas und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung meiner Doktorarbeit.

Herrn Prof. Dr. J. Roth danke ich für die unkomplizierte Betreuung der Arbeit am Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen und die schnelle Korrektur.

Bei Herrn Dr. Rolf Schreckenbergr möchte ich mich für die regelmäßige Unterstützung bei der Tierbetreuung und die unerschöpflichen Fachgespräche bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Otto Becker aus der feinmechanischen Werkstatt des Physiologischen Instituts, ohne dessen unermüdlichen Einsatz die Konstruktion der Laufradkäfige und deren Instandhaltung nicht möglich gewesen wären.

Des Weiteren möchte ich mich bei den technischen Assistenten bedanken, ohne die eine solche Arbeit nicht durchzuführen wäre, besonders bei Frau Nadine Woitasky für ihre Hilfe bei molekularbiologischen Fragestellungen und bei Herrn Peter Volk für seine tatkräftige Unterstützung bei der Perfusion nach Langendorff.

Nora danke ich für die Geduld und das Verständnis die sie in den letzten Jahren aufgebracht hat, ebenso wie für die Korrektur dieser Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne deren Rückhalt und Unterstützung ich heute nicht das wäre, was ich bin.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel. 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5542-4

