

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
2 Literatur	3
2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	3
2.2 Herzinsuffizienz.....	3
2.2.1 Myokardhypertrophie	3
2.2.2 Extrazelluläre Matrix	4
2.3 Der Herzzyklus.....	5
2.3.1 Erregungsbildungs- und Leitungssystem des Herzens.....	5
2.3.2 Regulation der Herzaktivität.....	8
2.3.3 Kommunikation der Kardiomyozyten	8
2.4 Arrhythmien	10
2.4.1 Supraventrikuläre Tachykardien	10
2.4.2 Ventrikuläre Tachykardien	12
2.4.3 Pathophysiologie der Arrhythmien	13
2.5 Arachidonsäure Metabolismus	14
2.5.1 CYP-Epoxygenasen	15
2.5.2 Wirkungen der Epoxyeicosanoide	16
3 Zielstellung.....	18
3.1.1 Arbeitsaufgaben	18
4 Material und Methoden.....	20
4.1 Material	20
4.2 Tiere.....	23
4.2.1 Kardiomyozytenspezifische Überexpression des humanen CYP2J2	23
4.2.2 Genotypisierung	24
4.3 Versuchsdesign der kardialen Hypertrophie durch chronische Druckbelastung (TAC).....	25

4.4	Versuchsdesign der kardialen Hypertrophie durch chronische β-adrenerge Stimulation (Iso)	26
4.5	Tierexperimentelles Arbeiten	27
4.5.1	Transversale Aortenkonstriktion	27
4.5.2	Implantation der osmotischen Minipumpen	27
4.5.3	Echokardiografie	28
4.5.4	Elektrokardiografie	29
4.5.5	<i>In vivo</i> , die elektrophysiologische Untersuchung	30
4.5.6	Organentnahme	34
4.6	Das isoliert perfundierte Herz nach Langendorff	35
4.6.1	Das Prinzip	35
4.6.2	Vorbereitung und Präparation	36
4.6.3	Das Protokoll	37
4.7	Genexpressionsanalysen	38
4.7.1	Isolation von RNS	38
4.7.2	Nukleinsäuremessung	38
4.7.3	Reverse Transkription	39
4.7.4	Primer- und Sondendesign	40
4.7.5	<i>Real Time RT-PCR</i>	42
4.8	Histologie	43
4.8.1	Gewebeeinbettung in Paraffin	44
4.9	Deparaffinisierung und Rehydrierung	44
4.9.1	Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung	45
4.9.2	Sirius Rot Färbung	45
4.9.3	Immunfärbung von Paraffinschnitten	45
4.10	Statistische Auswertung	47
5	Ergebnisse	48
5.1	Einfluss der Überexpression des humanen CYP2J2 auf kardiales Remodelling und Arrhythmieentwicklung im Modell der chronischen Druckbelastung	48
5.1.1	CYP2J2 Überexpression verbesserte Mortalität und systolische Funktion ohne Einfluss auf Herzhypertrophie	48
5.1.2	Die vermehrte mRNA-Expression profibrotischer Gene während der chronischen Druckbelastung wurde in geringem Maße durch CYP2J2 Überexpression beeinflusst	51

5.1.3	TAC induzierte QRS-Komplex Verbreiterung und Anstieg der HR wurde durch CYP2J2 Überexpression verhindert	52
5.1.4	CYP2J2 Überexpression verhinderte ventrikuläre Arrhythmien	53
5.1.5	VERP wurde durch CYP2J2 Überexpression verlängert.....	55
5.1.6	CYP2J2 Überexpression verhinderte Cx43 Dislokation nach chronischer Druckbelastung.....	57
5.1.7	Ventrikuläre Arrhythmien wurden <i>ex vivo</i> durch CYP2J2 Überexpression und Diazoxid gesenkt.....	58
5.2	Einfluss der Überexpression des humanen CYP2J2 auf kardiales Remodelling und Arrhythmieentwicklung im Modell der chronischen β-adrenergen Stimulation.....	60
5.2.1	CYP2J2 Überexpression hatte keinen Einfluss auf die Herzhypertrophie	60
5.2.2	Die systolische Funktion wurde nach chronischer β -adrenerger Stimulation durch CYP2J2 Überexpression verbessert	61
5.2.3	QRS- und QTc-Verkürzung nach chronischer β -adrenerger Stimulation wurde durch CYP2J2 Überexpression verhindert	61
5.2.4	CYP2J2 Überexpression verringerte Induktion und Länge von AF nach chronischer β -adrenerger Stimulation	62
5.2.5	Eine Iso induzierte AERP Verkürzung wurde durch CYP2J2 Überexpression gemindert.	65
5.2.6	Cx40 Degradation nach chronischer β -adrenerger Stimulation wurde durch CYP2J2 Überexpression gemindert.....	67
5.2.7	CYP2J2 Überexpression senkte RNS-Expression profibrotischer Gene nach chronischer β -adrenerger Stimulation.....	68
5.2.8	Gesteigerte interzelluläre Kollagenexpression nach chronischer β -adrenerger Stimulation wurde durch CYP2J2 Überexpression gemindert	70
6	Diskussion	71
6.1	Der Einfluss von kardialer CYP2J2 Überexpression auf die chronische Druckbelastung durch TAC.....	72
6.1.1	TAC induzierte kardiale Hypertrophie in WT und CYP2J2 Tieren gleichermaßen.....	72
6.1.2	CYP2J2 Überexpression senkte die Mortalität nach TAC signifikant und verbesserte die systolische Funktion des Herzes. Verbesserungen im strukturellen und elektrischen Remodelling könnten ursächlich gewesen sein.....	73
6.1.3	Das strukturelle Remodelling wurde durch CYP2J2 nur geringfügig beeinflusst.....	74

6.1.4	Ventrikuläre Arrhythmien wurden durch Minderung des elektrischen Remodellings bei CYP2J2 Mäusen verhindert.....	74
6.1.5	TAC induzierte Cx43 Delokalisation wurde durch CYP2J2 Überexpression verhindert	77
6.1.6	CYP2J2 abhängige EETs agierten über die Öffnung des mitochondrialen K_{ATP} -Kanals	79
6.2	Einfluss kardialer CYP2J2 Überexpression auf die chronische β-adrenerge Stimulation durch Iso.....	80
6.2.1	CYP2J2 Überexpression hatte nur einen geringen Einfluss auf die Iso induzierte kardiale Hypertrophie und Funktion	80
6.2.2	Iso induziertes strukturelles Remodelling war durch CYP2J2 gemindert.....	81
6.2.3	AF wurde durch Minderung des elektrischen Remodellings bei CYP2J2 Mäusen verhindert	82
6.2.4	CYP2J2 Überexpression verhinderte Iso induzierte Cx40 Degradation	85
6.3	Schlussfolgerung.....	86
6.4	Limitation der Arbeit.....	87
7	Zusammenfassung	89
8	Summary.....	91
9	Tabellenverzeichnis	93
10	Abbildungsverzeichnis	94
11	Literaturverzeichnis	97
12	Publikationsverzeichnis.....	112
13	Danksagung	114
14	Selbständigkeitserklärung	116