

# Inhaltsverzeichnis

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

<b>4.4</b>	<b>Versuchsdesign der kardialen Hypertrophie durch chronische <math>\beta</math>-adrenerge Stimulation (Iso)</b> .....	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Tierexperimentelles Arbeiten</b> .....	<b>27</b>
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
<b>4.6</b>	<b>Das isoliert perfundierte Herz nach Langendorff</b> .....	<b>35</b>
4.6.1	Das Prinzip .....	35
4.6.2	Vorbereitung und Präparation .....	36
4.6.3	Das Protokoll.....	37
<b>4.7</b>	<b>Genexpressionsanalysen</b> .....	<b>38</b>
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</i> RT-PCR .....	42
<b>4.8</b>	<b>Histologie</b> .....	<b>43</b>
4.8.1	Gewebeeinbettung in Paraffin.....	44
<b>4.9</b>	<b>Deparaffinisierung und Rehydrierung</b> .....	<b>44</b>
4.9.1	Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung.....	45
4.9.2	Sirius Rot Färbung .....	45
4.9.3	Immunfärbung von Paraffinschnitten .....	45
<b>4.10</b>	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Einfluss der Überexpression des humanen CYP2J2 auf kardiales Remodelling und Arrhythmieentwicklung im Modell der chronischen Druckbelastung</b> .....	<b>48</b>
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
<b>5.2</b>	<b>Einfluss der Überexpression des humanen CYP2J2 auf kardiales Remodelling und Arrhythmieentwicklung im Modell der chronischen <math>\beta</math>-adrenerger Stimulation .....</b>	<b>60</b>
5.2.1	CYP2J2 Überexpression hatte keinen Einfluss auf die Herzhypertrophie .....	60
5.2.2	Die systolische Funktion wurde nach chronischer $\beta$ -adrenerger Stimulation durch CYP2J2 Überexpression verbessert .....	61
5.2.3	QRS- und QTc-Verkürzung nach chronischer $\beta$ -adrenerger Stimulation wurde durch CYP2J2 Überexpression verhindert .....	61
5.2.4	CYP2J2 Überexpression verringerte Induktion und Länge von AF nach chronischer $\beta$ -adrenerger Stimulation .....	62
5.2.5	Eine Iso induzierte AERP Verkürzung wurde durch CYP2J2 Überexpression gemindert .....	65
5.2.6	Cx40 Degradation nach chronischer $\beta$ -adrenerger Stimulation wurde durch CYP2J2 Überexpression gemindert .....	67
5.2.7	CYP2J2 Überexpression senkte RNS-Expression profibrotischer Gene nach chronischer $\beta$ -adrenerger Stimulation .....	68
5.2.8	Gesteigerte interzelluläre Kollagenexpression nach chronischer $\beta$ -adrenerger Stimulation wurde durch CYP2J2 Überexpression gemindert .....	70
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>71</b>
<b>6.1</b>	<b>Der Einfluss von kardialer CYP2J2 Überexpression auf die chronische Druckbelastung durch TAC .....</b>	<b>72</b>
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
<b>6.2</b>	<b>Einfluss kardialer CYP2J2 Überexpression auf die chronische <math>\beta</math>-adrenerge Stimulation durch Iso .....</b>	<b>80</b>
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
<b>6.3</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>86</b>
<b>6.4</b>	<b>Limitation der Arbeit.....</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Summary.....</b>	<b>91</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>12</b>	<b>Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>112</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>114</b>
<b>14</b>	<b>Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>116</b>