

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	5
1.1 Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Pathophysiologie	5
1.1.1 Neurohormonale Kompensationsmechanismen	7
1.1.2 Das Herzinsuffizienz-Modell in dieser Arbeit	8
1.2 Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS)	9
1.2.1 Die endotheliale NO-Synthase	10
1.2.2 NO in Kardiomyozyten	11
1.3 Der Transforming Growth Factor	12
1.3.1 Wirkungen von TGF- β_1	12
1.4 Die extrazelluläre Matrix	14
1.4.1 Die extrazellulären Matrixproteine	15
1.5 Fragestellung dieser Arbeit	16
2. Material	19
2.1 Chemikalien	19
2.1.1 Antikörper	21
2.1.2 Primer	21
2.2 Geräte	23
2.3 Verbrauchsmaterialien	25
2.4 EDV	25
2.5 Versuchstiere	25
3. Methoden	27
3.1 Einstufung der Tiere nach Distress-Score Schema	27
3.2 Genotypisierung mittels Schwanzbiopsie bei der Maus	28
3.3 Blutdruckmessung bei der Maus	31
3.4 Real-time PCR am icycler®	32
3.4.1 RNA-Isolierung aus Mäuseherzen	32
3.4.1.1 Präparation der Mäuseherzen	32
3.4.1.2 Gewinnung von RNA aus Mäuseherzen	33
3.4.2 Bestimmung der RNA-Konzentration	33
3.4.3 cDNA-Synthese (Reverse Transkription)	34
3.4.4 Real-time Polymerase Kettenreaktion (Real-time PCR)	35
3.4.5 Auswertung	36
3.5 Western Blot	37
3.5.1 Präparation der Mäuseherzen	37
3.5.2 Proteingewinnung aus Mäuse-Kardiomyozyten	37
3.5.3 SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE)	38

3.5.4	Western Blot Verfahren	40
3.5.5	Immunologischer Proteinnachweis	41
3.5.6	Auswertung	42
3.6	Bestimmung der Creatinin-Konzentration aus Mäuseplasma	43
3.7	Computerprogramme und Statistik	45
4.	Ergebnisse	46
4.1	Darstellung der Zuchtergebnisse	46
4.1.1	Nachkommen der Zuchtansätze A und B	46
4.1.2	Überlebensraten der Nachkommen über 6 Monate	47
4.1.3	Beurteilung des Gesundheitszustandes (nach Distress Score-Schema)	48
4.2	Ergebnisse der Blutdruckmessung	50
4.3	Organuntersuchung	51
4.3.1	Untersuchung von Herz, Lunge und Niere	51
4.3.2	Ergebnisse der Creatinin-Untersuchung aus Plasmaproben	53
4.4	PCR Untersuchung von Herz, Lunge und Niere	54
4.4.1	Genexpression der Matrixproteine in eNOS ^{+/-} + TGF- β , NTG Tieren	55
4.4.2	Genexpression der Matrixproteine in eNOS ^{+/-} + TGF- β , TG Tieren	59
4.4.3	Genexpression von MMP-12 bei Männchen und Weibchen im Vergleich	63
4.4.4	Genexpression von ANP und BNP bei Männchen und Weibchen im Vergleich	64
4.4.5	Genexpression von eNOS und ODC bei Weibchen und Männchen	66
4.4.6	Genexpression von Bcl-2 und Bax bei Weibchen und Männchen	67
4.4.7	Genexpression von Serca 2A und NCX bei Weibchen und Männchen	69
4.4.8	Genexpression von Phospholamban bei Weibchen und Männchen	71
4.5	Ergebnisse der Western Blot-Untersuchung	73
4.5.1	Proteinexpression von Elastin und Kollagen-1 in eNOS ^{+/-} + TGF- β , NTG Tieren	73
4.5.2	Proteinexpression von Elastin und Kollagen-1 in eNOS ^{+/-} + TGF- β , TG Tieren	75
4.5.3	Proteinexpression von Bcl-2 und Bax in eNOS ^{+/-} + TGF- β 1 NTG Tieren	76
4.5.4	Proteinexpression von Bcl-2 und Bax in eNOS ^{+/-} + TGF- β 1 TG Tieren	77
4.5.5	Proteinexpression von Serca 2A in eNOS ^{+/-} + TGF- β 1 NTG Tieren	78
4.5.6	Proteinexpression von Serca 2A in eNOS ^{+/-} + TGF- β 1 TG Tieren	79
5.	Diskussion	80
5.1	Beurteilung der Zuchtergebnisse und des Gesundheitszustandes	80
5.2	Beurteilung der PCR und Western Blot Untersuchungen	82
5.2.1	Fibrosemarker	82
5.2.2	Hypertrophiemarker	84
5.2.3	Apoptosemarker	87
5.2.4	Calcium-Handling Proteine	88
5.2.5	Gewebespezifische Veränderungen	89
6.	Zusammenfassung	91

7. Summary	93
8. Literaturverzeichnis	95