

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	19
2	LITERATURTEIL	21
2.1	AUFBAU UND FUNKTION DES HERZENS.....	21
2.2	PATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	22
2.2.1	HERZHYPERTROPHIE	22
2.2.2	MYOKARDFIBROSE.....	23
2.3	RECHTSHERZHYPERTROPHIE.....	23
2.4	PULMONALARTERIELLE HYPERTONIE (PAH)	26
2.4.1	KRANKHEITSBILD	26
2.4.2	BISHERIGE THERAPIEMÖGLICHKEITEN	29
2.5	MiRNAs ALLGEMEIN	30
2.6	MiRNAs IM HERZ.....	31
2.7	MiRNA-21.....	32
2.8	UNTERSUCHUNGEN ZUR MiRNA-21 IN BEZUG AUF LINKSHERZINSUFFIZIENZ	36
2.9	ZIEL DER ARBEIT	37
3	MATERIAL UND METHODEN.....	39
3.1	MATERIAL.....	39
3.1.1	VERSUCHSTIERE.....	39
3.1.2	TIERVERSUCHSGENEHMIGUNG	39
3.1.2	INJEKTIONSLSÖSUNGEN UND SUBSTANZEN	40
3.1.3	ANTIKÖRPER	42
3.1.4	VERBRAUCHSMATERIALIEN.....	43
3.1.5	GERÄTE.....	45
3.1.6	OPERATIONSBESTECK.....	47
3.1.7	PUFFER	48
3.2	METHODEN	49

3.2.1	PULMONARY ARTERY BANDING (PAB)-MODELL.....	49
3.2.1.1	Durchführung der Operation.....	49
3.2.2	BEHANDLUNG/MEDIKAMENTÖSE INTERVENTION	52
3.2.2.1	Verwendete Substanzen	52
3.2.2.2	Intravenöse Injektion in die Schwanzvene	54
3.2.3	ECHOKARDIOGRAPHIE	54
3.2.3.1	Echokardiographie allgemein	54
3.2.3.2	Durchführung.....	55
3.2.3.3	Messparameter.....	58
3.2.4	HÄMODYNAMISCHE MESSUNG.....	60
3.2.4.1	Durchführung.....	60
3.2.4.2	Messparameter.....	61
3.2.5	PROBEN	61
3.2.5.1	Blutproben.....	61
3.2.5.2	Organproben	62
3.2.6	HISTOLOGIE	64
3.2.6.1	Organaufbereitung und Präparaterstellung.....	64
3.2.6.2	Picrosirius – Rot – Färbung – Quantifizierung der Fibrose	64
3.2.6.2.1	Durchführung.....	64
3.2.6.2.2	Auswertung	65
3.2.6.3	WGA – FITC – Färbung – Kardiomyozytendurchmesser.....	66
3.2.6.3.1	Durchführung.....	66
3.2.6.3.2	Auswertung	67
3.3	PROTEINBIOCHEMIE	67
3.3.1	PROBENHERSTELLUNG UND QUANTITATIVE PROTEINKONZENTRATIONSBESTIMMUNG	67
3.3.2	SDS-PAGE (NATRIUMDODECYLSULFAT-POLYACRYLAMID- GELELEKTROPHORESE).....	68
3.4	ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA).....	70
3.4.1	DURCHFÜHRUNG	70
3.4.2	AUSWERTUNG	72
3.5	REVERSE TRANSKRIPTASE POLYMERASE KETTEN REAKTION (RT-PCR)....	72

3.5.1. AUFREINIGUNG VON RNA AUS GEWEBE	72
3.5.2. RT-PCR	72
3.5.3. ANALYSE UND AUSWERTUNG DER RT-PCR DATEN	73
3.6 STATISTIK.....	74
4 ERGEBNISSE.....	75
4.1 ORGANWERTE	75
4.1.1 KÖRPERGEWICHT	75
4.1.2 VERÄNDERUNGEN DES KÖRPERGEWICHTS.....	76
4.1.3 TIBIALÄNGE.....	77
4.1.4 RV / (LV+S).....	78
4.2 HÄMODYNAMIK	79
4.2.1 HERZFREQUENZ	79
4.2.2 SYSTOLISCHER SYSTEMISCHER BLUTDRUCK	80
4.2.3 DIASTOLISCHER SYSTEMISCHER BLUTDRUCK	81
4.2.4 RECHTSVENTRIKULÄRER SYSTOLISCHER DRUCK.....	82
4.2.5 RECHTSVENTRIKULÄRER ENDDIASTOLISCHER DRUCK.....	83
4.3 ECHOKARDIOGRAPHIE	84
4.3.1 HERZZEITVOLUMEN	84
4.3.2 CARDIAC INDEX	85
4.3.3 RECHTSVENTRIKULÄRER INNERER DURCHMESSER	86
4.3.4 MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX (Tei)	87
4.3.5 TRICUSPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION (TAPSE)	88
4.4 HISTOLOGIE.....	89
4.4.1 FIBROSE.....	89
4.4.2 KARDIOMYOZYTENDURCHMESSER	91
4.5 KNOCKDOWN-VERIFIZIERUNG MIRNA-21.....	94
4.6 ELISA NT-PROBNP.....	95
4.7 WESTERN BLOTS	96
4.7.1 ERK 1/2.....	96
4.7.2 P-ERK 1/2.....	98

4.7.3	SPROUTY 1	100
5	DISKUSSION	102
5.1	PULMONALARTERIELLES BANDING (PAB).....	102
5.2	VERSUCHSAUFBAU	103
5.3	HERSTELLUNG UND WIRKUNGSWEISE DER ANTAGOMIRE.....	104
5.4	ECHOKARDIOGRAPHIE	106
5.5	ERGEBNISSE.....	106
5.6	KLINISCHE RELEVANZ UND AUSBLICK.....	112
6	ZUSAMMENFASSUNG	115
7	SUMMARY	117
8	ANHANG	119
8.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	119
8.2	TABELLENVERZEICHNIS	121
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	122
10	DANKSAGUNG	127