

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	5
1.1 Anatomische Besonderheiten der Lungenstrombahn	5
1.2 Euler - Liljestrand - Mechanismus	7
1.3 Pulmonale Hypertonie	8
1.3.1 Definition	8
1.3.2 Klassifikation und Ätiologie der verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie.....	9
1.3.3 Klinische Präsentation der pulmonalen Hypertonie.....	13
1.3.4 Diagnosestellungen der pulmonalen Hypertonie.....	13
1.3.5 Aktuelle Therapiemöglichkeiten	15
1.3.6 Pathogenese.....	17
1.4 Rechtsherzversagen als häufigste Todesursache bei pulmonaler Hypertonie	21
1.4.1 Anatomische Besonderheiten des rechten Ventrikels.....	22
1.4.2 Rechtsherzversagen	22
1.5 Der <i>brain - derived neurotrophic factor</i> (BDNF)	27
1.5.1 Struktur, Sekretion, Vorkommen und Funktion von BDNF	27
1.5.2 Der BDNF - Rezeptor TrkB und sein Signaltransduktionsweg	29
1.5.3 Rolle und Funktion von BDNF in der Lunge.....	33
1.5.4 BDNF im rechten Ventrikel des Herzens - was ist bereits bekannt? ..	37
1.6 Pulmonale Hypertonie in der Tiermedizin	39
1.7 Experimentelle Tiermodelle	40
1.7.1 Modell der Hypoxie - induzierten pulmonalen Hypertonie in der Maus ..	41
1.7.2 Modell des pulmonalarteriellen banding in der Maus ..	42
1.8 Arbeitshypothese der vorliegenden Arbeit.....	43

2. Material und Methoden	44
2.1 Material.....	44
2.1.1 Versuchstiere	44
2.1.2 Tierversuchsgenehmigungen.....	47
2.1.3 Material und Geräte für die Mausmodelle	48
2.1.4 Histologie	54
2.1.5 Molekularbiologie und Zellkultur.....	58
2.1.6 Teilprojekt 3: Klinische Studie	65
2.2 Methoden.....	66
2.2.1 Teilprojekt 1: Einfluss von BDNF auf die Entwicklung der Hypoxie - induzierten pulmonalen Hypertonie	66
2.2.2 Teilprojekt 2: Einfluss von BDNF auf die Rechtsherzhypertrophie im pulmonalarteriellen <i>banding</i> (PAB) Modell	68
2.2.3 Echokardiographie	71
2.2.4 Hämodynamische Messungen.....	73
2.2.5 Tiertötung und Organentnahme	75
2.2.6 Zellkultur	80
2.2.7 Histologische und immunhistochemische Analysen.....	85
2.2.8 Molekularbiologische Untersuchungen	94
2.2.9 Statistische Auswertung.....	97
3. Ergebnisse	99
3.1 Teilprojekt 1: <i>In vitro</i> Experimente - Einfluss von Hypoxie und exogenem BDNF auf mPASMC.....	99
3.1.1 Einfluss von 24, 48, 72 und 120 Stunden Hypoxieexposition auf mPASMC	99
3.1.2 Einfluss von BDNF auf die Proliferation von mPASMC <i>in vitro</i>	101
3.2 Teilprojekt 1: <i>In vivo</i> Experimente - Einfluss von BDNF auf die Entwicklung der Hypoxie - induzierten pulmonalen Hypertonie.....	102

3.2.1	Positiver Nachweis eines erfolgreich induzierten BDNF Knockout in SMC der murinen <i>Aorta</i>	103
3.2.2	Charakterisierung der verwendeten Genotypen im Hypoxiemodell der Maus	104
3.2.3	Hämatokritwert.....	106
3.2.4	Rechtsventrikulärer und systolischer arterieller Druck	107
3.2.5	Parameter zur Einschätzung des Ausmaßes einer Rechtsherzhypertrophie nach vierwöchiger Hypoxieexposition	108
3.2.6	Echokardiographische Untersuchungen	113
3.2.7	Histologische Untersuchungen der Lungengefäße	120
3.2.8	Genexpressionsanalysen.....	124
3.3	Teilprojekt 2: Rechtsherzhypertrophie induziert durch pulmonalarterielles <i>banding</i> - Rolle von BDNF	131
3.3.1	Charakterisierung der verwendeten Genotypen im pulmonalarteriellen <i>banding</i> Modell der Maus.....	131
3.3.2	Hämatokritwert.....	132
3.3.3	Rechtsventrikulärer und systolischer arterieller Druck	133
3.3.4	Parameter zur Einschätzung des Ausmaßes einer Rechtsherzhypertrophie im Mausmodell des pulmonalarteriellen <i>banding</i>	134
3.3.5	Echokardiographische Untersuchungen	138
3.3.6	Histologische Bestimmung mittels Polarisationsmikroskopie des Kollagenanteils im rechten Ventrikel	143
3.3.7	Genexpressionsanalysen.....	144
3.4	Teilprojekt 3: Klinische Studie - BDNF als potentieller Biomarker für pulmonale Hypertonie	149
4.	Diskussion.....	154
4.1	Wahl der Tiermodelle	154
4.1.1	Verwendung von gendefizienten Mauslinien.....	155

4.1.2 Hypoxie - induzierte pulmonale Hypertonie.....	157
4.1.3 Pulmonalarterielles <i>banding</i> Modell	159
4.2 Rolle von BDNF in isolierten mPASMC - Diskussion der <i>in vitro</i> Versuche..	
.....	161
4.3 Diskussion der Ergebnisse von Teilprojekt 1: Auswirkungen des BDNF Knockout auf die Entwicklung der Hypoxie - induzierten pulmonalen Hypertonie.....	166
4.3.1 Interpretation der physiologischen Ergebnisse	168
4.3.2 Interpretation der molekularbiologischen Ergebnisse	180
4.4 Diskussion der Ergebnisse des Teilprojekt 2: Rechtsherzhypertrophie induziert durch pulmonalarterielles <i>banding</i> - Rolle von BDNF	189
4.4.1 Interpretation der physiologischen Ergebnisse	189
4.4.2 Interpretation der molekularbiologischen Ergebnisse	193
4.5 Interpretation der klinischen Studie Teilprojekt 3: BDNF als potentieller Biomarker für pulmonale Hypertonie.....	196
4.6 Schlussfolgerung.....	200
5. Zusammenfassung.....	203
6. Summary.....	206
7. Literaturverzeichnis	209
8. Wissenschaftliche Beiträge	258
9. Danksagungen.....	259