

Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Aus der Klinik für Kardiologie und Pulmologie
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. H.-P. Schultheiss

Dissertationsthema

**Der Einfluss einer Inhibition des Zytokins Interleukin-2
auf die Hämodynamik
nach Myokardinfarkt im Rattenmodell**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinische Doktorwürde
an der Charité-Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von: Michael Lothar Scheeler
aus: Berlin

Referent: Prof. Dr. H.-P. Schultheiss

Koreferent: Prof. Dr. A. R. Pries

Gedruckt mit Genehmigung der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 02.12.2005

Meinem Vater

Inhalt

I. EINLEITUNG	7
1.1. Myokardinfarkt	7
1.1.1. Allgemeines	7
1.1.2. Vorgänge auf Gewebeebene	8
1.1.3. Vorgänge auf neurohumoraler Ebene	10
1.2. Zytokine	11
1.2.1. Die Interleukine als Teil der Zytokine	11
1.2.2. Die in dieser Arbeit relevanten Zytokine	12
1.2.2.1. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)	12
1.2.2.2. Interleukin-1 β (IL-1 β)	13
1.2.2.3. Interleukin-2 (IL-2)	13
1.2.3. Vorgänge auf Zytokinebene nach einem Infarkt	17
1.3. Vom Myokardinfarkt zur Herzinsuffizienz	18
1.3.1. Kardiales Remodeling	18
1.3.2. Herzinsuffizienzmodell und die Bedeutung von Zytokinen	21
1.4. Das Interleukin-2-Fusionsprotein (IL-2-FP)	23
1.5. Zielsetzung	25
II. METHODEN	26
2.1. Versuchsablauf	26
2.2. Versuchstiere	28
2.3. Operationen	28
2.3.1. Anästhesie	28
2.3.2. Infarkt-Operation	28
2.3.3. Schein-Operation	29
2.4. Dokumentation der kardiodynamischen Parameter	30
2.4.1. Messgeräte	30
2.4.2. Kardiodynamik	31
2.5. Organentnahme und Histologie	31
2.5.1. Immunhistologie	32
2.5.1.1. Anfertigen der immunhistologischen Schnitte	32
2.5.1.2. Färben der Schnitte (Avidin-Biotin-Komplex-Methode)	32
2.5.2. Histochemie	33
2.5.2.1. Anfertigen der histologischen Schnitte	33
2.5.2.2. Färben der Schnitte (Sirius-Red-Färbung)	33

2.5.3. Auswertung der immunhistochemischen und histochemischen Präparate	33
2.6. Statistik.....	34
2.7. Materialien.....	35
III. ERGEBNISSE.....	38
3.1. Allgemeines.....	38
3.2. Linksventrikulärer Druck (LVP).....	38
3.3. Linksventrikuläre Kontraktilität (dP/dt max).....	39
3.4. Linksventrikuläre Relaxation (dP/dt min).....	40
3.5. Herzfrequenz (HF).....	41
3.6. Auswirkung des IL-2-FP auf die Hämodynamik scheinoperierter Tiere.....	42
3.7. Langfristige Auswirkungen einer kurz andauernden IL-2-Inhibition in der frühen Phase des Infarkts.....	43
3.8. Infarktgröße.....	45
3.9. Organgewichte.....	46
3.10. Interleukin-2.....	47
3.11. Interleukin-1 β	49
3.12. Tumornekrosefaktor- α	52
3.13. Kollagen.....	53
IV. DISKUSSION.....	56
4.1. Allgemeines.....	56
4.2. Interleukin-2 findet sich nach Infarkt vermehrt im Myokard.....	56
4.3. Auswirkungen eines Myokardinfarktes auf die Hämodynamik und die hämodynamischen Veränderungen durch eine IL-2-Inhibition.....	57
4.4. Ansätze zur Erklärung einer verbesserten kardialen Leistung unter IL-2-Inhibition.....	59
4.5. Grenzen dieser Arbeit.....	67
4.5.1. Der operative Bereich	67
4.5.2. Der histologische Bereich	69
4.5.3. Das Fusionsprotein	70
4.6. Interleukin-2-Inhibition als Therapieoption? - Ein Ausblick.....	70

V. ZUSAMMENFASSUNG	73
VI. LITERATURVERZEICHNIS	76
VII. ANHANG	87
7.1. Bildnachweis	87
7.2. Verzeichnis der Abkürzungen	87
7.3. Danksagung	90
7.4. Lebenslauf	91
