

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

<b>I. EINLEITUNG</b> .....	7
<b>1.1. Myokardinfarkt</b> .....	7
1.1.1. Allgemeines	7
1.1.2. Vorgänge auf Gewebeebene	8
1.1.3. Vorgänge auf neurohumoraler Ebene	10
<b>1.2. Zytokine</b> .....	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- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	12
1.2.2.2. Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	13
1.2.2.3. Interleukin-2 (IL-2)	13
1.2.3. Vorgänge auf Zytokinebene nach einem Infarkt	17
<b>1.3. Vom Myokardinfarkt zur Herzinsuffizienz</b> .....	18
1.3.1. Kardiales Remodeling	18
1.3.2. Herzinsuffizienzmodell und die Bedeutung von Zytokinen	21
<b>1.4. Das Interleukin-2-Fusionsprotein (IL-2-FP)</b> .....	23
<b>1.5. Zielsetzung</b> .....	25
<b>II. METHODEN</b> .....	26
<b>2.1. Versuchsablauf</b> .....	26
<b>2.2. Versuchstiere</b> .....	28
<b>2.3. Operationen</b> .....	28
2.3.1. Anästhesie	28
2.3.2. Infarkt-Operation	28
2.3.3. Schein-Operation	29
<b>2.4. Dokumentation der kardiodynamischen Parameter</b> .....	30
2.4.1. Messgeräte	30
2.4.2. Kardiodynamik	31
<b>2.5. Organentnahme und Histologie</b> .....	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 $\beta$ .....	49
3.12. Tumornekrosefaktor- $\alpha$ .....	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

---

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

---