

5. Zusammenfassung

Die extrazelluläre Matrix des Myokards, besonders die Kollagene Typ I und Typ III, stellen neben dem kontraktilen Apparat einen entscheidenden Faktor für die Dehnbarkeit, die Elastizität und somit für die systolische und diastolische Funktion des Myokards dar. Der Einfluss der Zytokine auf die Umgestaltung der extrazellulären Matrix bei viraler Myokarditis und bei dilatativer Kardiomyopathie ist bislang nicht ausreichend geklärt.

In der vorliegenden Studie wurden 8 unbehandelte Kontrollmäuse und 8 Coxsackievirus B3-infizierte Mäuse (intraperitoneale Behandlung mit $1,5 \times 10^7$ PFU CB3V vom Nancy strain) untersucht. Für eine Induktion einer T_{H2} -Zell-abhängigen T-Zell-Antwort wurden weitere 4 Kontrolltiere und 12 infizierte Tiere mit 200ng/die i.p. Interleukin-4 behandelt. (Die infizierten Tiere wurden in 3 Versuchsgruppen vom 1.-5., vom 6.-10. und vom 1.-10. Versuchstag mit IL-4 behandelt.) Der Erfolg der Virusinfektion wurde durch Nachweis von Virus-RNA im Herzmuskel mittels Nested-PCR verifiziert, die Auswirkungen der IL-4-Behandlung wurden durch die Analyse der Hämodynamik (LVsP, dP/dt max, dP/dt min und Herzfrequenz) charakterisiert.

Mittels semiquantitativer RT-PCR wurde die Genexpression von Kollagen Typ I und Typ III (Kol I und Kol III) sowie von TNF- α und INF- γ zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen verglichen und an der Expression von β -Aktin relativiert. Weiterhin wurden für Kol I die lokale Expression der mRNA im Myokard mittels in-situ-Hybridisierung und der Proteingehalt mittels Western Blot analysiert. Alle Untersuchungen wurden am 10. Tag der Infektion im akuten Stadium der Virusmyokarditis durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Induktion des extrazellulären Remodeling durch die Infektion. Dabei konnten keine signifikanten Veränderungen der mRNA-Expression gefunden werden, jedoch konnte eine posttranslationale Degradation von Kol I mittels Western Blot nachgewiesen werden. Diese Degradation scheint induziert durch eine deutliche Erhöhung von TNF- α und INF- γ , die wiederum matrixabbauende MMPs induzieren. Unter Behandlung mit IL-4 sank die Expression von TNF- α und INF- γ , verbunden mit einer deutlichen Verbesserung der hämodynamischen Parameter, so dass vermutet werden kann, dass die Induktion einer T_{H2} -abhängigen Immunantwort durch IL-4 pathologisches, myokardiales Remodeling bei akuter, viraler Myokarditis hemmt.