

Aus der Klinik für Kardiologie/Pulmologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Myokardiale Proteasen und extrazelluläres Matrixremodeling in
entzündlichen Herzerkrankungen“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Rutschow

aus Malchow

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Pauschinger
2. Prof. Dr. med. S. Felix
3. Prof. Dr. med. H. Eichstädt

Datum der Promotion: 05.06.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung

2. Anteilserklärung

3. Ausgewählte Publikationen

3.1. “Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response.”

3.2. “Immunmodulation by interleukin-4 supresses matrixmetalloproteinases and improve cardiac function in murine myocarditis.”

3.3. “Left ventricular enlargment in coxsackievirus-B3 induced chronic myocarditis – ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system.”

4. Lebenslauf

5. Publikationsliste

6. Selbständigkeitserklärung

7. Danksagung

Myokardiale Proteasen und extrazelluläres Matrixremodeling in entzündlichen Herzerkrankungen

Susanne Rutschow

Hintergrund: In letzten Studien konnte gezeigt werden, dass die Entzündungsreaktion in der akuten Myokarditis mit ihrem Einfluss auf den Umbau der extrazellulären Matrix zu einem strukturellen Integritätsverlust des Myokards beitragen kann. Eine pharmakologische Beeinflussung dieser überschießenden Entzündungsreaktion könnte die daraus resultierende Entwicklung und Progression der Herzinsuffizienz verhindern. Des Weiteren ist noch unklar, inwiefern die myokardiale Entzündung mit ihrem Einfluss auf den extrazellulären Matrixumbau mitentscheidend ist für die Entwicklung der inflammatorischen Kardiomyopathie aus der akuten Myokarditis.

Methoden: In einem Cosackievirus B3 induzierten akuten Myokarditis-Maus-Modell (balb/c) wurden 10 Tage nach Infektion die Effekte von Carvedilol, Metoprolol und IL-4 auf die Hämodynamik, die myokardiale Entzündungszellinfiltration und die Zytokinexpression untersucht. Des Weiteren wurde der Einfluss auf das MMP/TIMP-System analysiert. In einem weiteren Versuch wurden die Hämodynamik, die Entzündungsreaktion und der extrazelluläre Matrixumbau in einem Cosackievirus B3 induzierten chronischen Myokarditis-Maus-Modell (swr/J) am 4., 7. und 28. Tag nach Infektion untersucht.

Ergebnisse: In dem akuten Myokarditismodell reduzierte die Intervention mit Carvedilol die erhöhte Expression von TGF-beta, IL-1-beta und MMP-8 und führte zu einer verbesserten linksventrikulären Pumpfunktion, was durch die Gabe von Metoprolol nicht aufgezeigt wurde. Die IL-4-Gabe zeigte, bei verbesserter linksventrikulärer Funktion, eine Reduktion der Entzündungsreaktion (CD11b, IL-2) und MMP-Expression (MMP-2/-3/-9). Im chronischen Myokarditis-Maus-Modell konnte eine linksventrikuläre Dilatation mit reduzierter Funktion dargestellt werden, welche mit einer chronisch erhöhten Entzündungsreaktion und einem signifikanten Ungleichgewicht im MMP/TIMP-System korrelierte.

Zusammenfassung: Eine Reduktion der Entzündungsreaktion in der akuten Myokarditis durch Carvedilol und IL-4 führt zur einer Reduktion des extrazellulären Matrixumbaus und somit zu einer verbesserten linksventrikulären Pumpfunktion. Die chronische Entzündungsreaktion mit ihrem Einfluss auf das Ungleichgewicht im MMP/TIMP-System ist ein entscheidender Faktor für den strukturellen Integritätsverlust des Myokards und die Entwicklung der inflammatorischen Kardiomyopathie mit dilatiertem linken Ventrikel und deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion.

Einleitung: Die akute Myokarditis ist eine entzündliche Herzerkrankung, meist verursacht durch virale Infektion, zum Beispiel Enteroviren. Sie kann mit einer akuten linksventrikulären Dysfunktion assoziiert sein, verbunden mit einer myokardialen Infiltration von Entzündungszellen und einer erhöhten Expression proinflammatorischer Zytokine. Diese myokardiale Entzündungsreaktion hat nicht nur einen Einfluss auf die myokardiale Hypertrophie oder Apoptose, sondern spielt auch eine entscheidende Rolle in der Beeinflussung des extrazellulären Matrixumbaus. Proinflammatorische Zytokine induzieren die Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMP), welche viele extrazelluläre Matrixproteine abbauen können, und reduzieren die tissue inhibitors of MMP's (TIMPs). Da die strukturelle Integrität des Herzens durch eine genaue Balance zwischen Kollagenaufbau und Abbau definiert ist kann eine überschießende Entzündungsreaktion, wie in der akuten viralen Myokarditis, zu einem Zusammenbruch dieses genau regulierten Systems führen. Diese Dysbalance kann in der Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion resultieren. Es gibt bisher wenig evidenzbasierte klinische Studien, die eine wirkungsvolle Therapie der akuten Myokarditis erlauben. Zur Überprüfung von möglichen Therapieoptionen müssen daher Tiermodelle der akuten Myokarditis herangezogen werden. Der Betablocker Carvedilol kann experimentell die Expression proinflammatorischer Zytokine inhibieren, so dass dadurch eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch vermindertes Remodeling der extrazellulären Matrix zu erwarten wäre. Auch Interleukin 4 (IL-4) hat in experimentellen Studien gezeigt proinflammatorische Zytokine zu reduzieren und selber einen inhibierenden Effekt auf die Expression von Matrix Metalloproteinasen aufzuweisen.

Untersuchungen an endomyokardialen Biopsien von Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie und dem Nachweis von intramyokardialer Entzündung und viraler Persistenz lassen einen Zusammenhang zwischen akuter Myokarditis und inflammatorischer Kardiomyopathie vermuten. Ob hier die chronisch erhöhte myokardiale Entzündung zu einem auch chronisch pathologischen Kollagenumbau führt ist noch unklar. Ein experimenteller Zeitverlauf, der die Entwicklung von der akuten zur chronischen Myokarditis untersucht, könnte hilfreich sein, die Pathophysiologie auch beim Patienten besser zu verstehen.

Zielstellung:

- Behandlung der akuten Myokarditis mit Carvedilol und IL-4 mit Analyse der extrazellulären Matrix und Einflussnahme auf die linksventrikuläre Pumpfunktion.
- Analyse eines chronischen Myokarditismodell in der akuten, subakuten und chronischen Phase mit Analyse der extrazellulären Matrix und Einflussnahme auf die linksventrikuläre Pumpfunktion.

Methoden:

Mausmodell: Gemäß Tierversuchsantrag wurden 8 Wochen alte männliche balb/c Mäuse (n=80) und 6 Wochen alte swr/J Mäuse (n=60) (Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME USA)) untersucht. Die Studie 1 umfasste 60 balb/c Mäuse. Davon wurden 30 Tiere mit 5×10^5 PFU CVB-3 infiziert und 30 Tiere wurden kontrollinfiziert. Jeweils 10 infizierte Tiere und 10 kontrollinfizierte Tiere wurden nicht behandelt. Weitere 20 Tiere (10 kontrollinfiziert/ 10 infiziert) erhielten 24h post infektionem 5mg/kg/12h Carvedilol. Die letzten 20 Tiere (10 kontrollinfiziert/ 10 infiziert) erhielten 24h post infektionem 15mg/kg/12h Metoprolol. Die Studie 2 umfasste 20 balb/c Mäuse. 12 Tiere wurden mit 5×10^5 PFU CVB-3 infiziert und 8 Tiere wurden kontrollinfiziert. Jeweils 4 infizierte Tiere und 4 kontrollinfizierte Tiere wurden nicht behandelt. Weitere 4 kontrollinfizierte Tiere erhielten 200ng rmIL-4 tgl. intraperitoneal. 4 infizierte Tiere erhielten 200ng rmIL-4 tgl. intraperitoneal von Tag 1-5 und die letzten 4 infizierten Tiere erhielten 200ng rmIL-4 tgl. intraperitoneal von Tag 5-10. Die Studie 3 umfasste 60 swr/J Mäuse, davon wurden 30 Tiere mit 5×10^5 PFU infiziert und die anderen 30 Tiere wurden kontrollinfiziert.

Hämodynamische Untersuchungen: In Studie 1 und 2 erfolgte 10 Tage nach Infektion die hämodynamische Untersuchung via 1.2 F Milar Tipp Katheter im linken Ventrikel. Gemessen wurden der linksventrikuläre Druck, dp/dt max als Kontraktilitätsparameter, dp/dt min als Diastoleparameter und die Herzfrequenz. In Studie 3 erfolgte bei jeweils 10 kontrollinfizierten Tieren und 10 infizierten Tieren am Tag 4, 7 und 28 nach Infektion die hämodynamische Analyse via Konduktanz-Katheter. Hier erfolgte die Messung der oben genannten Parameter. Zusätzlich konnten die endsystolischen und enddiastolischen Volumen erhoben werden, die Auswurfsfraktion und der linksventrikuläre enddiastolische Druck.

RNA-Isolierung und reverse Transkription: Nach der hämodynamischen Untersuchung wurde das Herz entnommen und für unterschiedliche Untersuchungen geteilt. Bei allen 3 Studien erfolgte die RNA-Isolierung mit der TRIZOL-Methode (GIBCO BRL), die Behandlung mit RNase free DNase I (Roche) und die Umschreibung in cDNA mittel first-strand cDNA kit (Promega, Mannheim).

Semiquantitative RT-PCR: Die RT-PCR wurde in allen 3 Studien durchgeführt zur Analyse der mRNA-Expression im myokardialen Gewebe. In Studie 1 erfolgte die Analyse von IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-15, Kollagen 1 und 3, Fibronectin, MMP-3,-8,-9, MT-MMP, EMMPRIN und TIMP-4. In Studie 2 erfolgte die Analyse von IL-2, IL-4, TGF-beta, INF-gamma, TNF-alpha, MMP-2,-3, und MMP-9. In Studie 3 erfolgte die Analyse von IL-6, INF-gamma, IL-1beta, TNF-alpha, IL-10, Collagen 1, 3 und 4, MMP-2,-3,-8, EMMPRIN,

TIMP-1, uPA, tPA und CVB-3. Die PCR-Produkte wurden in 1,2%igen Agarose-Gel mit Ethidium bromid aufgetragen und die spezifischen Banden der PCR-Produkte als optische Dichte mittels Scion images software analysiert. Ausgewertet wurde dann der relative mRNA-Anteil als Ratio des Zielgens zu beta-aktin als interne Kontrolle.

Histologie: In Studie 3 erfolgte die Analyse der myokardialen Fibrose mittels sirius red staining. Hierfür wurden myokardiale Gewebstücke in Paraffin eingebettet und in 5µm dicke Schnitte geschnitten und in 0,1% picosirius red gefärbt. Unter polarisiertem Lichtmikroskop wurde der Fibroseanteil als Area-Fraktion gemessen.

Immunhistologie: 5µm Kryostase-Schnitte wurden mit Acetone fixiert und mit 0,3% H₂O₂ 10min geblockt. Um unspezifische Bindungen zu verhindern wurden die Schnitte in 1,5%igen Kaninchen Serum gelöst. In Studie 1 erfolgte die T-Lymphozyten-Analyse mittels rat anti mouse-CD4 Antikörper (Pharmingen 1:50), rat anti mouse-CD8a Antikörper (Pharmingen 1:50) und goat anti mouse-CD3 Antikörper (Santa Cruz 1:25). Biotinylated rabbit anti rat IgG (Dako 1:100) und biotinylated rabbit anti goat IgG (Vector 1:200) dienten als zweiter Antikörper und VECTASTAIN als ABC-Reagenz. In Studie 2 erfolgte die Analyse mit goat anti-CD3 (1:25; Santa Cruz), rat anti-CD8a (1:50; Pharmingen) und rat anti-CD11b (Pharmingen 1:50). Eine Analyse der MMP's erfolgte mit rabbit anti-MMP-3 and rabbit anti-MMP-9 (Chemicon). In Studie 3 erfolgte die Analyse der CD-3-T-Lymphozyten wie oben beschrieben. Die Auswertung erfolgte bei 100facher Vergrößerung mittels Lusia G software.

Zymographie: In Studie 2 und 3 wurde zur Aktivitätsmessung von MMP-2 und MMP-9 die Gelatinezymographie durchgeführt. Hierfür wurde eine SDS-Gel Elektrophorese auf 10%igen polyacrylamidgel mit 0,1%gelatin durchgeführt und jeweils 40µg Protein einer Probe untersucht. Die Gele wurden nach der Elektrophorese mit Coomassie G250 gefärbt. Nach Entfärbung zeigte sich die Aktivität als klare Bande auf blauem Hintergrund und konnte ausgewertet werden mittels Scion image software.

Luxol fast blue: In Studie 2 und 3 wurde zur Darstellung der Myozytolyse die Färbung mit Luxol fast blue durchgeführt. Hierfür wurden 5µm dicke Paraffinschnitte 4 Stunden in Luxol fast blue solution gefärbt, gefolgt von einer Differenzierung mit Lithium carbonat und ethanol. Eine weitere Färbung erfolgte mit Nuclear fast red und EOSIN. Die Auswertung erfolgte bei 100facher Vergrößerung mittels Lusia G software.

ELISA: In der Studie 3 wurden die Zytokine IL-1beta, IL-6 und Interferon-gamma mittels ELISA (Pharmingen/BD Biosciences, San Diego, CA, USA) nach Herstellerinstruktion analysiert. Alle Untersuchungen wurden doppelt durchgeführt und mit den myokardialen Werten von GAPDH abgeglichen.

Ergebnisse und Diskussion:

Ergebnisse Studie 1: Die Infektion mit Coxsackievirus B3 führte zur einer ausgeprägten linksventrikulären Dysfunktion mit einer signifikanten Reduktion von dP/dt max, dP/dtmin und des linksventrikulären Druckes. Die Behandlung mit Carvedilol verbesserte dP/dt max, dP/dtmin und den linksventrikulären Druck signifikant, während die Behandlung mit Metoprolol nur zu einer Verbesserung von dP/dt max führte. Infolge der Infektion zeigte sich bei der mRNA-Analyse ein signifikanter Anstieg von IL-1beta (240%), TNF-alpha (200%), TGF-beta (160%), IL-10 (230%), EMMPRIN (130%), MT-MMP (150%), MMP-9 (160%), MMP-3 (270%) und MMP-8 (340%). Die Expression von TIMP-4 war auf 75% signifikant reduziert. Die Expression von Collagen 1 und 3 und Fibronectin zeigte sich postinfektionem unverändert. Durch die Behandlung mit Carvedilol konnte die vermehrte Expression von IL-1beta, TGF-beta und MMP-8 signifikant reduziert werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Carvedilol zu einem relevanten Anstieg der IL-10-Expression, sowohl in der kontrollinfizierten Maus als auch in der infizierten Maus führte. Die Behandlung mit Metoprolol zeigte keinen Einfluss auf die Expression proinflammatorischer Zytokine oder Bestandteile des MMP/TIMP-Systems. In allen infizierten Mäusen konnte CVB-3-RNA nachgewiesen werden. Durch die Behandlung mit Carvedilol zeigte sich ein signifikant erhöhter Nachweis der CVB-3-RNA. Mittels Immunhistochemie konnte eine signifikant erhöhte Infiltration mit CD3-, CD4- und CD8-T-Lymphozyten aufgezeigt werden. Die Behandlung mit Carvedilol und Metoprolol führte zu keiner signifikanten Reduktion der T-Zell-Infiltration. In dieser Studie konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den hämodynamischen Parametern und der Expression von IL-1beta und TNF-alpha, als auch zwischen der Expression von IL-1beta zur Expression von MMP-8 gezeigt werden.

Diskussion Studie 1: Die dargestellten Effekte von Carvedilol auf die verbesserte linksventrikuläre Funktion können zum einen durch hämodynamische Effekte (alpha/beta-Blockade) erklärt werden. Darüber hinaus können die antiinflammatorischen Effekte von Carvedilol mit entsprechenden positiven Einflüssen auf den Umbau der ECM einen zusätzlichen Faktor für die beobachteten hämodynamischen Effekte darstellen.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von TNF-alpha und IL-1beta mit einer erhöhten MMP-Expression korreliert und die Hemmung von TNF-Alpha zu einer reduzierten Expression von MMP-9 führt. Des Weiteren führte die IL-1-Rezeptor-Blockade zu einer Reduktion der myokardialen Inflammation, begleitet von einer Abnahme der Mortalität. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Expression von MMP-3 und MMP-9 bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einem abnormen myokardialen

Remodeling assoziiert ist. Diese Ergebnisse konnten auch in unserer Studie dargestellt werden, mit signifikanter Korrelation zwischen der Expression proinflammatorischer Zytokine und MMP's. So führt die Infektion mit CVB-3 zu einer signifikanten myokardialen Inflammation. Die damit verbundene erhöhte Expression von MMP's führt zum überschießenden extrzellulären Matrixabbau mit Degradation des Kollagenetzwerkes, resultierend in einer eingeschränkten linksventrikulären Dysfunktion.

Ältere Untersuchungen haben vermutet, das Carvedilol einen Einfluss haben könnte auf die myokardiale Inflammation und das Remodeling. Im Tiermodell der Norepinephrin-induzierten myokardialen Hypertrophie konnte durch die Gabe von Carvedilol die erhöhte Expression von IL-6 und IL-1-beta normalisiert werden. Auch in dieser Studie 1 zeigten sich signifikant reduzierte Werte von IL-1-beta durch die Behandlung mit Carvedilol, welche signifikant mit der Reduktion von MMP-8 korrelierten. Weiterhin zeigte sich durch die Behandlung mit Carvedilol eine erhöhte Expression von IL-10, einem antiinflammatorischen Zytokin, welches die Expression von IL-1 und TNF-alpha reduzieren kann. Die signifikante Korrelation dieser Einflüsse mit der verbesserten linksventrikulären Funktion lässt vermuten, dass die Effekte von Carvedilol auf die Inflammation und das extrazelluläre Matrixremodeling zu einem reduzierten Kollagenabbau führen und damit die strukturelle Integrität des Myokards bzw. die Integrität des dreidimensionalen Kollagenetzwerkes teilweise aufrechterhalten wird.

Die fehlenden Einflüsse auf die Kollagenexpression spiegeln sich in früheren Untersuchungen wieder, welche aufzeigen konnten, dass in der akuten Phase der Myokarditis nicht die Qualität, sondern nur die Quantität des Kollagen verändert ist, mit Erhöhung des löslichen Anteils des Kollagen und somit verbundenem Zusammenbruch des dreidimensionalen Netzwerkes.

Interessanterweise zeigte sich durch die Behandlung mit Carvedilol ein erhöhter Nachweis der CVB-3-RNA. Dieser Anstieg war jedoch nicht verbunden mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion, so dass die myokardiale Inflammation und deren Einfluss auf das myokardiale Remodeling einen relevanteren Faktor für die Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion darstellt. Weiterhin gibt die Messung der CVB-3-RNA an Tag 10 keine Aussage zum Virusload wieder, so dass weitere Untersuchungen folgen müssen um mögliche immunmodulatorische Effekte von Carvedilol und deren Einfluss auf die Ausprägung der Viruslast bzw. der Virusreplikation aufzuzeigen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Behandlung mit Carvedilol zu einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine und Matrix-Metalloproteinasen

führt, welche mit einer verbesserten linksventrikulären Pumpfunktion einhergehen. Durch fehlende Einflüsse von Metoprolol kann das Spektrum von Carvedilol, einem nicht selektiven beta-Blocker mit alpha-1-blockierenden Eigenschaften, erweitert werden auf antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften.

Ergebnisse Studie 2: Auch hier führte die Infektion mit Coxsackievirus B3 zur einer ausgeprägten linksventrikulären Dysfunktion mit signifikant reduzierten linksventrikulärem Druck, dP/dt max und dP/dtmin. Durch die frühe IL-4-Behandlung verbesserte sich die linksventrikuläre Funktion in allen 3 Parametern signifikant, während mit der späten IL-4-Behandlung nur positive Trends aufgezeigt werden konnten. Die infizierten Tiere zeigten 10 Tage nach Infektion einen signifikanten Anstieg der myokardialen Infiltration mit CD3-T-Lymphozyten, CD8-T-Lymphozyten und CD11b-Macrophagen. Die frühe Behandlung mit IL-4 führte zu einer signifikanten Reduktion der CD-8-T-Lymphozyten- und CD-11b-Zellinfiltration, welche durch die späte IL-4-Behandlung nicht aufgezeigt werden konnte. Die mRNA-Analyse zeigte einen signifikanten Anstieg von IL-2, IL-4, TGF-beta, TNF-alpha, INF-gamma und MMP-2,-3 und -9. Die frühe IL-4-Behandlung führte zu einer signifikanten Reduktion der IL-2-Expression als auch der MMP-2 und MMP-9 Expression. Hier konnte die späte IL-4-Behandlung auch eine signifikante Reduktion der Expression erzielen, jedoch nicht so ausgeprägt wie die frühe IL-4-Behandlung. In der Analyse der MMP-Aktivität zeigte sich durch die Infektion ein über 400%iger Anstieg der MMP-2 und MMP-9 Aktivität, welche sowohl durch die frühe als auch durch die späte IL-4-Behandlung signifikant vermindert werden konnte. Durch die konfokale Immunhistochemie mit MMP-3 zu CD11b und MMP-9 zu CD11b konnte die Lokalisation der Proteinexpression hauptsächlich in den Arealen der myokardialen Infiltration aufgezeigt werden. Die Stärke der Myozytolyse war durch die Infektion signifikant auf 8% erhöht und konnte durch die IL-4-Behandlung nicht wesentlich verändert werden.

Diskussion Studie 2: Die Immunantwort in der akuten Myokarditis scheint ein wesentlicher Faktor für die Expression von pro- oder antiinflammatorischen Zytokinen mit Ihrem Einfluss auf das extrazelluläre Matrixremodeling und die Entwicklung der linksventrikulären Dysfunktion zu sein. T-Lymphozyten defiziente Mäuse zeigen postinfektiös trotz gleicher Viruskonzentration nur eine geringe kardiale Schädigung auf, so dass auch hier wieder die Verbindung zwischen überschießender Immunantwort und kardialem Remodeling aufgezeigt wird. Mit der frühen Behandlung mit IL-4 konnte eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-2 und eine Erhöhung antiinflammatorischer Zytokine wie IL-4 und TGF-beta

aufgezeigt werden, mit signifikanter Reduktion der MMP-Expression und Aktivität, resultierend in einer signifikant gebesserten linksventrikulären Pumpfunktion.

IL-4 polarisiert die nativen TH-0 Zellen zu IL-4 produzierenden TH-2-Zellen und nicht zu IL-2 produzierenden TH-1-Zellen. Dieses spiegelt sich in der verminderten IL-2-Expression und erhöhten IL-4 Expression in unserer Studie wieder. Der nicht so ausgeprägte Effekt auf die Expression der inflammatorischen Zytokine bei der späteren IL-4-Behandlung kann sich darin erklären, dass IL-4 nicht in der Lage ist, eine schon bestehende Polarisierung von TH-0 zu TH-1 aufzuheben und somit bei der Entwicklung der Immunantwort die Gabe von IL-4 in den ersten Tagen den größten Effekt hat um die T-Lymphozytenpolarisierung in Richtung der TH-2-Antwort zu bewegen. Auf der anderen Seite ist IL-2 selber ein Zytokin, welches die TH-1 Antwort stimulieren und zu einer erhöhten Makrophageninfiltration führt. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von IL-4 die IL-2 Expression der nativen T-Zelle blocken kann, aber nicht die IL-2 Produktion der bereits polarisierten TH-1 Zelle. Auch hier spiegeln sich die signifikanteren Werte in der Reduktion der IL-2 Expression, verbunden mit der reduzierten Infiltration von Makrophagen, durch die frühe IL-4-Behandlung im Gegensatz zur späten IL-4-Behandlung wieder. Auf die Reduktion der MMP-Expression in dieser Studie können mehrere Einflüsse diskutiert werden. Einerseits kann die reduzierte Expression proinflammatorischer Zytokine und die reduzierte Infiltration mit Makrophagen zu einer verminderten Expression der MMP's führen. Andererseits konnte in früheren Untersuchungen gezeigt werden, dass IL-4 selber in der Lage ist, die Expression von MMP's aus Makrophagen und Monozyten zu inhibieren. In dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass die IL-4 Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der MMP-Expression und Aktivität führt, welche mit einer verbesserten linksventrikulären Funktion einhergeht. Die Reduktion der MMP-Expression und Aktivität erreichte durch die frühe IL-4 Behandlung, im Gegensatz zur späten IL-4 Behandlung, deutlich signifikantere Werte, welches sich in der Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion widerspiegelt.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie aufgezeigt werden, dass die frühe IL-4-Behandlung zu immunmodulatorischen Veränderungen führt, in dem die TH1-Response vermindert wird. Es resultiert eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine und eine Erhöhung antiinflammatorischer Zytokine mit einer signifikanten Reduktion der MMP-Expression und Aktivität. Durch die Korrelation zur verbesserten linksventrikulären Pumpfunktion ist auch hier wieder die Verbindung zum reduzierten Kollagen turnover mit verbesserter struktureller Integrität des Myokards durch die IL-4-Behandlung zu sehen.

Ergebnisse Studie 3: In dieser Studie zeigte sich am 4. postinfektiösen Tag eine deutliche diastolische Dysfunktion gemessen am signifikant erhöhten LVEDP (198%). Über den 7. postinfektiösen Tag bis zum 28. postinfektiösen Tag entwickelte sich eine deutliche linksventrikuläre Dysfunktion, gemessen am linksventrikulären endsystolischen Volumen (7. Tag 180%, 28. Tag 182%), linksventrikulären enddiastolischen Volumen (7. Tag 121%, 28. Tag 121%) und signifikant reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (7. Tag 63%, 28. Tag 68%). Das CVB-3-Genom konnte in allen infizierten Mäusen am 4. und 7. postinfektiösen Tag nachgewiesen werden. Am Tag 28. konnte nur noch in 4 von 10 Mäusen CVB-3 Genom detektiert werden. Am 4. Tag p.i. zeigte sich eine signifikante Erhöhung der mRNA-Expression von IL-1beta (290%), INF-gamma (200%), IL-6 (200%), IL-10 (208%), MMP-3 (376%), EMMPRIN (163%), TIMP-1 (335%) und tPA (147%). Am 7. Tag p.i. zeigte sich eine signifikante Erhöhung der mRNA-Expression von IL-1beta (154%), INF-gamma (208%), IL-6 (276%), IL-10 (271%), TNF-Alpha (193%), MMP-2 (124%), MMP-3 (452%), MMP-8 (305%), TIMP-1 (409%), uPA (173%) und tPA (149%). Am 28. Tag p.i. zeigte sich eine signifikante Erhöhung der mRNA-Expression von INF-gamma (153%), IL-6 (148%), IL-10 (150%) und MMP-2 (142%). Die Expression von TIMP-1 zeigte sich im chronischen Stadium signifikant reduziert (73%). Die mRNA-Expression der Zytokine IL-6 und INF-Gamma konnte mittels ELISA im Bereich der Proteinexpression bestätigt werden. Die MMP-2-Aktivität zeigte sich vom 7. Tag (129%) bis zum 28. postinfektiösen Tag (143%) signifikant erhöht. Der myokardiale Kollagengehalt, gemessen mit Sirius red staining, zeigte sich ab dem 7. postinfektiösen Tag (208%) bis zum 28. Tag (208%) signifikant erhöht. Durch die Immunhistochemie konnte über die Zeit eine signifikante CD-3-T-Lymphozyteninfiltration im Myokard nachgewiesen werden, welche auch im chronischen Stadium signifikant erhöht blieb (Tag 7 1345%, Tag 28 247%). Ein Zusammenhang zwischen Inflammation, MMP-Expression und linksventrikulärer Dysfunktion konnte durch die signifikante Korrelation zwischen IL-6, IL-10, INF-gamma und die CD3-Infiltration mit MMP-3, MMP-8 und TIMP-1, als auch zwischen MMP-8 und dem linksventrikulären endsystolischen Volumen und der linksventrikulären Auswurfsfraktion aufgezeigt werden. Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation der MMP-Aktivität mit der reduzierten Auswurfsfraktion und den erhöhten endsystolischen und enddiastolischen Diametern.

Diskussion Studie 3: In dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass es nach der akuten Phase der Infektion zu einem anhaltenden Immunprozess kommt mit persistierender myokardialer Infiltration und Inflammation mit Viruspersistenz. Diese sind assoziiert mit einer deutlichen Imbalance im myokardialen Proteasensystem, Strukturverlust der

extrazellulären Matrix und Entwicklung einer linksventrikulären Dilatation mit reduzierter Funktion.

Schon 1999 wurde ein triphasisches Modell der Pathogenese der Myokarditis beschrieben, in dem es über die akute Phase, mit einer erhöhten Expression inflammatorischer Zytokine, zur subakuten und chronischen Phase übergeht, mit zellulärer Infiltration und Persistenz dieser. Auch wir konnten in der akuten Phase eine erhöhte Expression proinflammatorischer Zytokine aufweisen, welche noch nicht mit einer zellulären Infiltration einhergingen. Über die subakute Phase zeigte sich dann eine signifikante Infiltration mit CD-3-T-Lymphozyten, welche auch noch in der chronischen Phase erhöht waren, verbunden mit erhöhter Expression proinflammatorischer Zytokine und einer Viruspersistenz. Der Einfluss der proinflammatorischen Zytokine spiegelte sich im Proteasensystem wieder. Sowohl in der subakuten als auch in der chronischen Phase konnten erhöhte Expressionen von Matrix-Metalloproteinasen gemessen werden. Durch die verminderte Expression derer Inhibitoren (TIMPs) konnte am Tag 28 eine deutliche Imbalance im MMP/TIMP-System aufgezeigt werden zugunsten der MMP's. Diese Resultate gingen parallel mit einer deutlich erhöhten MMP-Aktivität. Schon 2002 konnte unsere Arbeitsgruppe nachweisen, dass diese Imbalance zu einem Strukturverlust der extrazellulären Matrix führt mit Erhöhung des löslichen Kollagen und resultierendem Zusammenbruch des dreidimensionalen Netzwerkes des Kollagengerüsts. Da die erhöhte MMP-Expression und insbesondere die erhöhte MMP-Aktivität signifikant korreliert mit der Entwicklung der linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion ist der Einfluss des extrazellulären Matrixremodeling auf die progrediente Verschlechterung der linksventrikulären Funktion deutlich dargestellt.

In dieser Studie konnte erstmalig der Einfluss des myokardialen Proteasensystems in der Entwicklung der progredienten linksventrikulären Dilatation, wie der humanen dilatativen/inflammatorischen Kardiomyopathie, aus der akuten Myokarditis aufgezeigt werden. Durch die chronische Aktivierung der MMP's und die Reduktion der Inhibitoren lässt sich ein pathologischer Kollagenturnover vermuten mit einem strukturellen Integritätsverlust des Myokards und progredienter linksventrikulärer Dilatation. Eine mögliche direkte Beeinflussung des Proteasensystems könnte neue therapeutische Ansätze bieten, um die progressive linksventrikuläre Dysfunktion aus der Entwicklung der akuten Myokarditis zu unterbinden.

Rutschow, Susanne hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Rutschow S, Leschka S, Westermann D, Puhl K, Weitz A, Ladyszenskij L, Jaeger S, Zeichhardt H, Noutsias M, Schultheiss HP, Tschöpe C, Pauschinger M. Left ventricular enlargement in coxsackievirus-B3 induced chronic myocarditis – ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system. *Eur J Pharmacol.* 2010 Mar 25;630(1-3):145-51.

60 Prozent

Im Bereich dieser Studie erfolgte die komplette Studienplanung und Ausführung durch die Doktorandin Susanne Rutschow. Experimentelle Untersuchungen und Auswertungen am Material wurden zu ungefähr 40% von der Doktorandin selber ausgeführt. Die schriftliche Darlegung der Publikation erfolgte komplett durch die Doktorandin.

Li J, Leschka S, **Rutschow S**, Schwimmbeck PL, Husmann L, Noutsias M, Westermann D, Poller W, Zeichhardt H, Klingel K, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M. Immunmodulation by interleukin-4 suppresses matrix metalloproteinases and improve cardiac function in murine myocarditis. *Eur J Pharmacol.* 2007 Jan 5;554(1):60-8.

30 Prozent

Im Bereich dieser Studie erfolgte die komplette Studienplanung und Ausführung durch meinen damaligen post-Doc. Experimentelle Untersuchungen und Auswertungen am Material wurden zu ungefähr 30% von der Doktorandin selber ausgeführt. Die schriftliche Darlegung der Publikation erfolgte teilweise durch die Doktorandin.

Pauschinger M, **Rutschow S**, Chandrasekharan K, Westermann D, Weitz A, Peter Schwimmbeck L, Zeichhardt H, Poller W, Noutsias M, Li J, Schultheiss HP, Tschöpe C. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):444-52.

90 Prozent

Im Bereich dieser Studie erfolgte die komplette Studienplanung und Ausführung durch die Doktorandin Susanne Rutschow. Experimentelle Untersuchungen und Auswertungen am Material wurden zu ungefähr 80% von der Doktorandin selber ausgeführt. Die schriftliche Darlegung der Publikation erfolgte komplett durch die Doktorandin.

Ausgewählte Publikationen

1. Rutschow S, Leschka S, Westermann D, Puhl K, Weitz A, Ladyszenskij L, Jaeger S, Zeichhardt H, Noutsias M, Schultheiss HP, Tschope C, Pauschinger M. Left ventricular enlargement in coxsackievirus-B3 induced chronic myocarditis – ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system. *Eur J Pharmacol.* 2010 Mar 25;630(1-3):145-51. (Impact factor: 2,585)
2. Li J, Leschka S, Rutschow S, Schwimmbeck PL, Husmann L, Noutsias M, Westermann D, Poller W, Zeichhardt H, Klingel K, Tschope C, Schultheiss HP, Pauschinger M. Immunomodulation by interleukin-4 suppresses matrix metalloproteinases and improves cardiac function in murine myocarditis. *Eur J Pharmacol.* 2007 Jan 5;554(1):60-8. (Impact factor: 2,585)
3. Pauschinger M, Rutschow S, Chandrasekharan K, Westermann D, Weitz A, Peter Schwimmbeck L, Zeichhardt H, Poller W, Noutsias M, Li J, Schultheiss HP, Tschope C. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis associated with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):444-52. (Impact factor: 3,706)

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Publikationsliste

Originalarbeiten:

1. **Rutschow S**, Leschka S, Westermann D, Puhl K, Weitz A, Ladyszenskij L, Jaeger S, Zeichhardt H, Noutsias M, Schultheiss HP, Tschöpe C, Pauschinger M. Left ventricular enlargement in coxsackievirus-B3 induced chronic myocarditis – ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system. *Eur J Pharmacol.* 2010 Mar 25;630(1-3):145-51.
2. Westermann D, **Rutschow S**, Jäger S, Linderer A, Anker S, Riad A, Unger T, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C. Contribution of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. *Diabetes.* 2007 Mar;56(3):641-6.
3. Li J, Leschka S, **Rutschow S**, Schwimmbeck PL, Husmann L, Noutsias M, Westermann D, Poller W, Zeichhardt H, Klingel K, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M. Immunomodulation by interleukin-4 suppresses matrix metalloproteinases and improve cardiac function in murine myocarditis. *Eur J Pharmacol.* 2007 Jan 5;554(1):60-8. Epub 2006 Aug 26.
4. Westermann D, **Rutschow S**, Van Linthout S, Linderer A, Bucker-Gärtner C, Sobirey M, Riad A, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschöpe C. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase attenuates left ventricular dysfunction by mediating pro-inflammatory cardiac cytokine levels in a mouse model of diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006 Oct;49(10):2507-13. Epub 2006 Aug 26.
5. Heymans S, Pauschinger M, De Palma A, Kallwellis-Opara A, **Rutschow S**, Swinnen M, Vanhoutte D, Gao F, Torpai R, Baker AH, Padalko E, Neyts J, Schultheiss HP, Van de Werf F, Carmeliet P, Pinto YM. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator or matrix metalloproteinases prevents cardiac injury and dysfunction during viral myocarditis. *Circulation.* 2006 Aug 8;114(6):565-73. Epub 2006 Jul 31.

6. **Rutschow S**, Li J, Schultheiss HP, Pauschinger M. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease. *Cardiovasc Res.* 2006 Feb 15;69(3):646-56. Epub 2006 Jan 18. Review.
7. Westermann D, Knollmann BC, Steendijk P, **Rutschow S**, Riad A, Pauschinger M, Potter JD, Schultheiss HP, Tschöpe C. Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2006 Mar;8(2):115-21. Epub 2005 Oct 7.
8. Pauschinger M, **Rutschow S**, Chandrasekharan K, Westermann D, Weitz A, Peter Schwimmbeck L, Zeichhardt H, Poller W, Noutsias M, Li J, Schultheiss HP, Tschöpe C. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):444-52.
9. Tschöpe C, Westermann D, Steendijk P, Noutsias M, **Rutschow S**, Weitz A, Schwimmbeck PL, Schultheiss H-P, Pauschinger M. Hemodynamic characterization of left ventricular function in experimental coxsackieviral myocarditis: effects of carvedilol and metoprolol. *Eur J Pharmacol.* 2004 May 3;491(2-3):173-9.
10. Li J, Schwimmbeck PL, Tschöpe C, Leschka S, Husmann L, **Rutschow S**, Reichenbach F, Noutsias M, Kobalz U, Poller W, Spillman F, Zeichhardt H, Schultheiss H-P, Pauschinger M. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res* 2002 Nov;56 (2) :235-247.

Kongressbeiträge

1. **Rutschow S**, Lettau O, Jaeger S, Bock M, Puhl K, Kuehl U, Noutsias M, Schultheiss H.P, Pauschinger M. Imbalance In The Mmp timp-system And Myocardial Fibrosis In Patients With Inflammatory Cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;116:II_475.
2. Lettau O, **Rutschow S**, Jaeger S, Kuehl U, Puhl K, Noutsias M, Schultheiss H.P, Pauschinger M. Analysis Of Extracellular Matrix Remodeling On Endomyocardial Biopsies From Patients With Inflammatory Cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;116:II_359.
3. **Rutschow S**, Jäger S, Kallwellis-Opara A, Bock M, Puhl K, Kühl U, Noutsias M, Schultheiss H.P., Pauschinger M, Imbalance in the MMP/TIMP-system and myocardial fibrosis in patients with inflammatory cardiomyopathy Clin Res Cardiol 2007. P 1227
4. Pauschinger M, Jäger S, **Rutschow S**, Drawert S, Kalwellis-Opara A, Kühl U, Noutsias M, Schultheiss H.P., Nienaber C.A. (Berlin, Rostock) Dysregulation der extrazellulären Matrix in Patienten mit chronischen Aortenaneurysmen und akuten Aortendissektionen. Clin Res Cardiol 2007. P852
5. Jäger S, **Rutschow S**, Riad A, Fuchs S, Antoniak S, Dörner A, Kallwellis-Opara A, Rauch U, Orzechowski H.-D., Klingel K, Kroemer H.K., Tschöpe C, Schultheiss H.P., Pauschinger M (Berlin, Tübingen, Greifswald) Chronische Inflammation und ein Ungleichgewicht im MMP-System führen zur myokardialen Fibrose und linksventrikulären Dysfunktion im murinen CVB-3 Myokarditis Modell. Clin Res Cardiol 2007 P1163
6. **Rutschow S**, Jäger S, Kallwellis-Opara A, Bock M, Puhl K, Kühl U, Noutsias M, Schultheiss H.P., Pauschinger M (Berlin) Dysbalance im MMP/TIMP-System und Fibrose in endomyokardialen Biopsien von Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie. Clin Res Cardiol 2007 - P1227
7. Jäger S, Riad A, Arndt R, **Rutschow S**, Puhl K, Tschöpe C, Schultheiss H.P., Pauschinger M (Berlin) Therapie mit Eplerenone verringert die kardiale Fibrose und verbessert die linksventrikuläre Dysfunktion im murinen CVB-3 Myokarditis Modell. Clin Res Cardiol 2007 V1429

8. **Rutschow S**, Kampf C, Westermann D, Kallwellis-Opara A, Puhl K, Tschöpe C, Schultheiss H.P, Pauschinger M. IL-4 treatment improves the imbalance in the matrix degradation system and suppresses intramyocardial inflammation in murine chronic myocarditis. European society of cardiology runner up winner young investigator award. 2006 - eurjhfsupp.oxfordjournals.org
9. **Rutschow S**, Kampf Chr, Kallwellis-Opara A, Westermann D, Puhl K, Pauschinger M. Interleukin-4 Behandlung reduziert die myokardiale Entzündung and verbessert das Missverhältnis im Matrix-Degradations-System im chronischen Myokarditis-Mausmodell. Clin Res Cardiol 2006.P966
10. Westermann D, **Rutschow S**, Linderer A, Schultheiss H-P, Pauschinger M, Tschöpe C. Irbesartan attenuates left ventricular dysfunction in diabetic cardiomyopathy due to inhibition of cardiac remodeling and cardiac inflammation. Eur Heart J 2006, P3091
11. Kampf C, **Rutschow S**, Kallwellis-Opara A, Puhl K, Klingel K, Westermann D, Tschöpe C, Schultheiss H.P, Pauschinger M. Modulation of inflammation and MMP2 activity by IL4-treatment in a CVB-3 induced chronic myocarditis model in SWR/J-mice. Annual_Fall_Meeting_of_GBM 2005
12. **Rutschow S**, Kampf C, Kallwellis-Opara A, Westermann D, Puhl K, Pauschinger M. Med. Klinik II, Campus Benjamin Franklin, Charité, Berlin. Immunomodulation by Interleukin-4 Suppresses Intramyocardial Inflammation and Improves the Imbalance in the Matrix Degradation System in Murine Chronic Myocarditis. Circulation 2005, Vol. 112, No 17 (Suppl. II-754)
13. Pauschinger M, **Rutschow S**, Kallwellis-Opara A, Torpai R, (Berlin) Gao F, (Leuven/Belgium), P Carmeliet (Leuven/Belgium), Y Pinto (Maastricht/Netherlands), S Heymans (Maastricht/Netherlands). Loss of urokinase-type plasminogen activator reduces MMP-activity, cytokine expression and inflammation, thereby protecting against cardiac dysfunction during viral myocarditis. European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005
14. Pauschinger M, **Rutschow S**, Kallwellis A, Torpai R, Schultheiss H.-P.; Dept of Cardiology, Charite Univ. Hosp, Berlin, Germany; Peter Carmeliet, Cntr of Transgene Technology and Gene Therapy, VIB, Leuven, Belgium; Yigal Pinto, Stephane Heymans; Dept of Cardiology, Experimental and Molecular Cardiology CARIM, Maastricht, The

Netherlands. Loss of urokinase-type plasminogen activator reduces MMP-activity, cytokine expression and inflammation, thereby protecting against cardiac dysfunction during viral myocarditis. American Heart Association. *Circulation*. 2005, Vol. 112, No 17 (Suppl. II-99)

15. **Rutschow S**, Westermann D, Leschka S, Puhl K, Poller W, Klingel K, Kandolf R, Schultheiss H.P., Pauschinger M. Direkte Korrelationen zwischen dem proinflammatorischen Zytokin IL-1beta in Bezug auf die linksventrikuläre Dysfunktion und die Expression von MMP-8 im CVB-3 induzierten Myokarditis-Maus-Modell. *Z Kardiol* 2004 *Z Kardiol* 93: Suppl 3 (2004). V1535
16. Pauschinger M, **Rutschow S**, Peuler M, Gemhardt F, Jank A, Walther T, (Berlin; Rotterdam, NL) Angiotensinogen-Überexpression als ein Induktor myokardialer Inflammation. *Z Kardiol* 2005;V805
17. Pauschinger M, **Rutschow S**, Leschka S, Weitz A, Puhl K, Ladyschewskij L, Noutsias M, Klingel K, Kandolf R, Tschöpe C. Mißverhältnis im MMP/TIMP-System führt zur myokardialen Fibrose mit linksventrikulärer Dysfunktion im chronischen Myokarditis Modell an CVB-3 infizierten SWR/J-Mäusen. *Z Kardiol* 93: Suppl 3 (2004). V1536
18. Pauschinger M, Leschka S, **Rutschow S**, Puhl K, Tschoepe C, Klingel K, Kandolf R, Schultheiss H-P. Angiotensin receptor subtypes are divergent expressed during acute phase of murine viral myocarditis. *Eur Heart J* 2004 (Suppl.):654
19. **Rutschow S**, Leschka S, Westermann D, Schwimmbeck PL, Tschoepe C, Noutsias M, Schultheiss H-P, Pauschinger M. Carvedilol improves left ventricular function in murine Cocksackievirus-Induced acute myocarditis with reduced myocardial inflammation and a modulated immunresponse. *Eur Heart J* 2004 (Suppl.):653
20. **Rutschow S**, Leschka S, Westermann D, Weitz A, Poller W, Noutsias N, Pauschinger M. Die Bedeutung des oxidativen Stresses, unter Einflußnahme von proinflammatorischen Zytokinen, auf den Verlauf der chronischen Myokarditis im Übergang zur dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 2004 *Z Kardiol* 93: Suppl 3 (2004). P1392
21. **Rutschow S**, Leschka S, Puhl K, Schultheiss H.P., Pauschinger M. Verbesserte linksventrikuläre Funktion mit gleichzeitiger Beeinflussung myokardialer Genexpression

durch Carvedilol in CVB-3 induzierter Myokarditis. Dreiländertreffen Herzinsuffizienz Wuerzburg 2004

22. **Rutschow S**, Leschka S, Puhl K, Schultheiss H.P., Pauschinger M. Chronische myokardiale Inflammation und ein Mißverhältnis im MMP/TIMP-System sind bedeutende Pathogenitätsfaktoren der LV-Dysfunktion im chronischen Myokarditis Maus Modell. Dreiländertreffen Herzinsuffizienz Wuerzburg 2004
23. **Rutschow S**, Leschka S, Schultheiss H.P., Pauschinger M. In chronischer Myokarditis sind LV-Dysfunktion und myokardiale Fibrose mit einer dysregulation im MMP/Timp-System assoziiert. M0017; 28. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga; Hypertonie 2004; Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL - Deutsche Hypertonie Gesellschaft; Hannover; 2004 1124-20041127; Poster – experimentell (Young Investigator Award)
24. Pauschinger M, Kumaran C, **Rutschow S**, Weitz A, Leschka S, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck P. Hemmung der TGF- β 1-Expression und Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch β -Adrenorezeptor-Blockade mit Carvedilol in CVB-3-induzierter akuter Myokarditis. Z Kardiologie 2003;92(Suppl I):1-10
25. Pauschinger M, Leschka S, **Rutschow S**, Li J, Poller W, Westermann D, Chandrasekharan K, Schwimmbeck P.L., Tschöpe C. Early Acute Phase Treatment with Interleukin-4 Reduces Myocardial Inflammation and Improves Left Ventricular Function in BALB/c Mice Infected with Cosackievirus B3. Circulation 2003;108:IV-59
26. **Rutschow S**, Tschöpe C, Weitz A, Schwimmbeck PL, Westermann D, Chandrasekharan K, Schultheiss HP, Pauschinger M. Attenuation of Interleukin-1b by carvedilol in coxsackievirus-induced acute myocarditis. Eur. Heart J. Aug/Sept 2003, (24) Abstract Suppl.: 677.
27. **Rutschow S**, Leschka S, Westermann D, Weitz A, Puhl K, Pauschinger M. Prävention der linksventrikulären Dysfunktion durch den nicht selektiven beta-Blocker Carvedilol in CVB-3-induzierter akuter Myokarditis. Dtsch Med Wochenschr 2003;128(Suppl.3):P69 (Young Investigator Award)
28. Leschka S, **Rutschow S**, Puhl K, Schwimmbeck P, Tschöpe C, Pauschinger M. Expression von MMP-3, TIMP-1, IL-1beta, TGF-beta1 nach IL-4 Behandlung in CVB3-

induzierter Myokarditis in BALB/c-Mäusen. Dtsch Med Wochenschr 2003;128(Suppl.3):P91

29. **Rutschow S**, Tschöpe C, Weitz A, Noutsias M, Poller W, Rauch U, Leschka, Westermann D, Schwimmbeck P, Pauschinger M. Carvedilol führt zur Modulation der MMP- und IL—1 β -Expression sowie zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei muriner Myokarditis. Z Kardiol 2003;92(Suppl. I):I-331
30. Tschöpe C, Westermann D, **Rutschow S**, Weitz A, Pauschinger M. Hemodynamic characterization of left ventricular function in experimental coxsackieviral myocarditis: effects of carvedilol and metoprolol. Z Kardiol 2003;92(Suppl. I):I-394
31. Pauschinger M, Li J, Leschka S, Husmann L, **Rutschow S**, Hoppe K, Reichenbach F, Kobalz U, Poller W, Spillmann F, Schwimmbeck P-L, Schultheiss H-P. Bedeutung von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) für die Umgestaltung des myokardialen Kollagennetzwerkes bei muriner Myokarditis. Z. Kardiol. 2002;91 (Supplement 1):I/104

Erklärung

„Ich, Susanne Rutschow, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Myokardiale Proteasen und extrazelluläres Matrixremodeling in entzündlichen Herzerkrankungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 19.10.2010

Unterschrift

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. H.-P. Schultheiss, Direktor der Medizinischen Klinik II des Campus Benjamin Franklin, danke ich für die hervorragenden Forschungsbedingungen an seinem Institut und die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Matthias Pauschinger aussprechen, der mich mit wertvollen Ratschlägen und konstruktiver Kritik bedachte. Durch seine Motivation als auch durch seine ständige Ansprechbarkeit trug er im Wesentlichen mit zum Gelingen der Arbeit bei.

Herrn Dr. Jun-Li danke ich für die Einarbeitung in die Methodik und Thematik und die Unterstützung im Bereich von theoretischen und praktischen Fragen.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe und Herrn Dr. Dirk Westermann für die Durchführung der hämodynamischen Untersuchung in seiner Arbeitsgruppe danken.

Für die angenehme Arbeitsatmosphäre und ihre Hilfsbereitschaft bedanke ich mich bei Kerstin Puhl, Jutta Nöring, Georg Zingler und Ulla Kobalz.

Meinen Doktorandenkollegen Sebastian Leschka, Lars Husmann und Anneke Weitz danke ich für die angenehme Zeit und den Spaß den wir im Bereich der Forschungen im Labor hatten.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Eltern für ihre unermüdliche und moralische Unterstützung. Ohne sie wären die Durchführung des Studiums und die Erstellung der Promotion nicht möglich gewesen.