

1. Zielsetzung

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist die Untersuchung der Auswirkungen von Ischämie und Reperfusion sowie der Effekte von Angiotensin II auf isolierte kardiale Fibroblasten des Schweins. Zu diesem Zweck wurden Herzen weiblicher Schlachtschweine entnommen und diese im Labor unter normothermen Bedingungen mit verdünntem Eigenblut reperfundiert. Die Herzen der Infarktgruppe wurden durch Verschluss des R. circumflexus für zwei Stunden infarziert und anschließend reperfundiert, die Herzen der Kontrollgruppe wurden keiner Infarzierung unterworfen. Die in dieser Dissertation untersuchten Fibroblasten wurden direkt im Anschluss an die Versuche aus dem Gewebe isoliert und kultiviert, wobei jeweils Fibroblasten aus dem Infarktareal sowie aus dem nicht-infarzierten Gebiet des linken Ventrikels isoliert wurden, bei Kontrollherzen aus den entsprechenden Gebieten.

Im Fokus unseres Interesses standen hinsichtlich der Ischämiefolgen die Produktion extrazellulärer Matrixproteine (EZMP) sowie des Wachstumsfaktors Transforming Growth Factor β_1 (TGF- β_1). Diese Faktoren spielen in der Entwicklung postinfarzieller Fibrose (Remodeling) eine entscheidende Rolle. Postinfarzielles Remodeling ist von hohem klinischem Interesse, da es die Herzfunktion in mannigfaltiger Weise beeinflusst und erheblich die postinfarzielle Morbidität und Mortalität mitbestimmt. EZMP wurden auf Proteinebene sowie auf RNA-Ebene mittels Durchflusszytometrie, Westernblot, Immunzytochemie und TaqMan-PCR bestimmt.

Die Behandlung der Fibroblasten mit Angiotensin II (Ang II) sollte die *in vivo* vorliegende Situation einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems imitieren. Angiotensin II spielt hinsichtlich der Remodeling-Vorgänge im postinfarziellen Herzen eine wichtige klinische Rolle. Die gewonnenen Daten unserer Untersuchungen können mit Ergebnissen von Ratten- und Mäusefibroblasten sowie von humanen Fibroblasten verglichen werden, um Übereinstimmungen oder Abweichungen festzustellen. Im Hintergrund dieser Arbeit steht daher auch die Möglichkeit, das isolierte reperfundierte ischämische Schweineherz als Infarktmodell für den Menschen zu prüfen und gegebenenfalls zu etablieren. Die Wirkungen von

Ang II wurden ebenfalls mittels Durchflusszytometrie, Westernblot, Immunzytochemie und TaqMan-PCR analysiert.

Zudem untersuchten wir die Auswirkungen einer Behandlung mit TGF- β_1 auf die EZMP-Produktion kardialer Fibroblasten, um eine postulierte Vermittlerrolle von TGF- β_1 hinsichtlich der Ang II-Effekte zu untersuchen. Die genauen Abläufe und die einzelnen Komponenten der Ang II-induzierten Signalkette sind derzeit noch Gegenstand vieler Untersuchungen.