



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Das Zytokin Tumornekrosefaktor- α bei akutem Myokardinfarkt -
Nachweis im Myokard, Rolle bei der Proliferation kardialer
Fibroblasten und Interaktion mit dem Renin-Angiotensin-System**

Autor: Karsten Meuter
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. G. Ertl

Die zellulären Umbauprozesse, die einem Myokardinfarkt folgen, sind seit langem Gegenstand intensiver Forschung. Durch die Aktivierung von Fibroblasten wird nekrotisches Material durch narbiges Bindegewebe ersetzt. Nicht selten kommt es jedoch zu einer überschießenden, prognostisch ungünstigen Fibrosierung des linken Ventrikels, die eine strukturelle Basis der Myokardinsuffizienz darstellt. Von besonderer Relevanz ist dabei das lokale und systemische Renin-Angiotensin-System. Neuere Studien weisen dabei auf die besondere Bedeutung von Zytokinen und hier insbesondere auf den Tumornekrosefaktor- α (TNF α) hin. Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Studien konnten die Bedeutung von TNF α beim Myokardinfarkt und bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und die Vernetzung mit dem Renin-Angiotensin-System aufzeigen.

In einem Modell des akuten Myokardinfarktes bei der Ratte gelang es, TNF α und den hoch-affinitiven TNF-Rezeptor 1 (TNFR 1) mittels Immunhistochemie am Gewebeschnitt nachzuweisen. Es zeigte sich eine deutliche Mehrspeicherung des TNF α im Myokard infarzierter Tiere gegenüber der Sham-Kontrollgruppe. Gleichzeitig zeigte sich in der PCR im Infarktareal die höchste Konzentration an TNF α . Der Versuch, TNF α und den TNF1 Rezeptor bei den in Kultur gebrachten Fibroblasten durch einen Antikörper sichtbar zu machen, erbrachte bei allen drei Zellreihe (Sham, Infarkt, Nichtinfarkt) eine deutliche Fluoreszenz.

Ein weiteres Thema dieser Arbeit war es, den Einfluß von Tumornekrosefaktor- α auf das Proliferationsverhalten von isolierten kardialen Fibroblasten zu bestimmen, wobei sich für jede der gewählten TNF α -Konzentrationen ein dosisabhängiger signifikanter Anstieg der Zelldichte aller drei untersuchten Zellreihen gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe mit einer Tendenz zu weniger Wachstum bei den aus dem Infarktgebiet gewonnenen Zellen ergab. In der nächsten Versuchsreihe zeigten die Fibroblasten unter 1 μ M Angiotensin II (AngII) einen signifikanten Anstieg der Zelldichte aller drei Zelltypen. Sham-, sowie Nichtinfarkt-Zellen, die neben AngII zusätzlich mit einem neutralisierenden TNF α -Antikörper behandelt wurden, zeigten ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Zelldichte. Bei den aus dem Infarktgebiet stammenden Fibroblasten konnte die Proliferation nach AngII-Stimulation durch den Antikörper aufgehoben werden. Dies legt den Schluß nahe, daß ein Teil der mitogenen Wirkung von AngII durch TNF α vermittelt wird.

Diese Ergebnisse lassen zum einen den Rückschluß zu, daß die Zellen des Myokards selbst für die Herstellung des TNF α verantwortlich sind, zum anderen weisen diese Befunde auf die Regulation und Funktion dieses Zytokins für das linksventrikuläre Remodeling nach einem Myokardinfarkt hin.