

### 3. FRAGESTELLUNG

Die Mechanismen und Faktoren, die am Übergang der stabilen Herzinsuffizienz in einen funktionell und strukturell dekompenzierten Zustand beteiligt sind, konnten bislang noch nicht vollständig identifiziert und charakterisiert werden. Aus den einleitenden Ausführungen geht hervor, dass in diesem Zusammenhang vor allem die pathophysiologischen Interaktionen des  $\beta$ -adrenergen Systems, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des potentesten fibroseinduzierenden Wachstumsfaktors TGF $\beta_1$  einen hohen Stellenwert einnehmen.

In Voruntersuchungen an TGF $\beta_1$ -transgenen Mäusen mit 10facher Überexpression einer aktiven TGF $\beta_1$ -Mutante (Sanderson N et al., 1995) konnte gezeigt werden, dass TGF $\beta_1$  in vivo eine Myokardhypertrophie induziert (Zunahme des relativen Herzgewichtes von  $4.8 \pm 0.6$ mg/g auf  $7.8 \pm 0.4$ mg/g), die sowohl durch eine myozytäre Hypertrophie als auch durch eine interstitielle Fibrose bedingt ist. Neben einer gesteigerten Synthese extrazellulärer Matrixproteine (Kollagen Typ I 1.9fach, Kollagen Typ III 1.7fach) konnten eine signifikante Suppression der MMP-1-Aktivität (- 91%) sowie eine vermehrte endogen-inhibitorische Kontrolle durch TIMP-Heraufregulation (TIMP-1, +4 2.5fach, TIMP-2 6fach) als ursächlich für die Fibrosierung nachgewiesen werden (Seeland U et al., 2002). Die TGF $\beta_1$ -transgenen Mäuse wiesen darüber hinaus eine Induktion der  $\beta$ -adrenergen Signaltransduktion mit einer Zunahme der  $\beta$ -Rezeptoren-Dichte ( $7.3 \pm 0.3$ fmol/mg auf  $11.2 \pm 1.1$ fmol/mg) sowie einer Abnahme der Expression der  $\beta$ -Adrenozeptor-Kinase ( $\beta$ ARK-1) und der inhibitorischen G-Proteine ( $G_{i\alpha}$ ) um 56% bzw. 58% auf. Eine signifikante Übersterblichkeit der transgenen Tiere gegenüber den Wildtyp-Tieren resultierte als Folge (Rosenkranz S et al., 2002).

In vitro-Studien weisen darauf hin, dass TGF $\beta_1$ -Effekte zum Teil durch Blockierung von  $\beta$ -Adrenozeptoren oder AT $_1$ -Rezeptoren zu inhibieren sind. In der vorliegenden Arbeit soll anhand des beschriebenen Tiermodells in vivo untersucht werden, inwieweit die Veränderungen des kardialen Phänotyps direkt durch TGF $\beta_1$ -Wirkungen hervorgerufen bzw. indirekt über andere Mediatorsysteme verursacht werden. Die TGF $\beta_1$ -transgenen Mäuse werden dazu gruppenweise entweder mit einem  $\beta_1$ -selektiven Adrenozeptor-Antagonisten (Metoprolol), einem AT $_1$ -Rezeptor-Antagonisten (Telmisartan) oder einem spezifischen TGF $\beta_1$ -Rezeptor-Antikörper (sTGF $\beta_1$ -Ab-Fc) behandelt und mit unbehandelten Kontrollen und Wildtypen bezüglich myozytärer Hypertrophie und interstitieller Fibrose im linksventrikulären Myokard verglichen. Im Einzelnen sollen hierzu molekularbiologische Analysen mittels Western Blot, Zymographien und quantitativer Real-Time-PCR durchgeführt werden. Zur Untersuchung histopathologischer Veränderungen sollen immunhistochemische Färbungen von myokardialen Semi-Dünnschnitten hergestellt und im Hinblick auf Myozytenmorphologie und Kollagengehalt beurteilt werden.

Die zu erwartenden Ergebnisse könnten einem besseren Verständnis der (patho)physiologischen Mechanismen im Rahmen des kardialen Remodelings dienen und zur Entwicklung neuer Behandlungskonzepte der chronischen Herzinsuffizienz beitragen,

welche insbesondere eine spezifischere und differentiellere therapeutische Beeinflussung von Hypertrophie und Fibrose ermöglichen.