

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IX-XIII

1 Einleitung 1

2 Literaturübersicht 3

2.1 Myokardinfarkt..... 3

2.1.1 Epidemiologie 3

2.1.2 Pathophysiologie..... 4

2.1.3 Remodeling..... 6

2.1.4 Therapieverfahren..... 6

2.2 Stammzelltherapie nach Myokardinfarkt 7

2.2.1 Stammzellen 7

2.2.2 Hämatopoetische Stammzellen 8

2.2.2.1 Die endogene Mobilisierung der hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen 9

2.2.3 Endotheliale Progenitorzellen 10

2.2.3.1 Aufgaben der endothelialen Progenitorzellen 11

2.2.3.2 Mobilisierung und Homing endothelialer Progenitorzellen 13

2.2.4 Stammzellmobilisierung als Therapieoption für die kardiale Regeneration 15

2.2.5. Wirkstoffe zur Stammzellmobilisierung 15

2.2.5.1 G-CSF 15

2.2.5.1.1 Klinische Studien mit G-CSF..... 18

2.2.5.2 AMD3100 21

2.2.5.3 VEGF 23

3 Zentrale Fragestellung, die der Arbeit zugrunde liegt 28

4 Material und Methoden 30

4.1 Versuchstiere 30

4.1.1 Tierhaltung..... 30

4.2 Materialien..... 31

4.2.1 Wirkstoffe 31

4.2.2 Pharmaka..... 31

4.2.3 Operationszubehör 31

4.2.4	FACS-Antikörper	32
4.2.5	Immunfluoreszenz-Antikörper	33
4.2.6	Chemikalien und Lösungen	33
4.2.7	Zusammensetzung verwendeter Pufferlösungen	34
4.2.8	TTC-Färbung	35
4.2.9	Verbrauchsmaterialien	35
4.2.10	Geräte	35
4.2.11	Software	36
4.3	Methoden	37
4.3.1	Versuchsaufbau	37
4.3.1.1	Versuchsgruppen und Versuchsplanung	38
4.3.2	Detaillierte Beschreibung des Myokardinfarktmodells	40
4.3.2.1	Vorbereitung, Anästhesie und Analgesie	40
4.3.2.2	Myokardinfarktmodell	41
4.3.3	Blutentnahme	42
4.3.4	Prinzip der Durchflusszytometrie	42
4.3.4.1	Probenaufbereitung für die FACS-Analyse	44
4.3.5	Hämodynamik	46
4.3.5.1	Das Druck-Volumen-Diagramm	46
4.3.5.2	Prinzip des Leitfähigkeits-Katheters	47
4.3.5.3	Parallele Leitfähigkeit	47
4.3.5.4	Operationsmethode	48
4.3.5.5	Aufzeichnung der Messwerte	48
4.3.5.6	Gemessene Parameter	49
4.3.5.7	Werte der systolischen linksventrikulären Funktion	50
4.3.5.8	Werte der diastolischen linksventrikulären Funktion	51
4.3.6	Euthanasie und Organentnahme	51
4.3.7	Histologische Methoden	52
4.3.7.1	Herstellung von Paraffinschnitten	52
4.3.7.2	Histologische Färbungen zur Identifizierung des Infarktgebietes	52
4.3.7.2.1	Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung	53
4.3.7.2.2	Masson-Trichrom-Färbung	54
4.3.7.3	Bestimmung der Gefäßdichte mithilfe der Immunfluoreszenzfärbung	55
4.3.7.3.1	Lokalisierung der CD31 ⁺ -Kapillaren im Herzmuskelgewebe	55
4.3.7.3.2	Histologische Auswertung und Erstellung der Fotos	56
4.3.8	Bestimmung der Infarktgröße	57
4.3.9	Statistische Auswertung	58

5 Ergebnisse	59
5.1 FACS-Analyse.....	59
5.1.1 Mobilisierung von hämatopoetischen und endothelialen Vorläuferzellen	59
5.1.1.1 Mobilisierung von Flk-1 ⁺ /Sca-1 ⁺ -Zellen	59
5.1.1.2 Mobilisierung von c-Kit ⁺ /Sca-1 ⁺ -Zellen	61
5.2 Histologische Untersuchung der Herzen.....	62
5.2.1 Identifizierung von CD31 ⁺ -Kapillaren im kardialen Gewebe mittels Immun- fluoreszenzfärbung.....	62
5.2.1.1 Neovaskularisation in der „Borderzone“ und im angrenzenden vitalen Gewebe	63
5.2.1.2 Ausbildung von abnormen vaskulären Strukturen.....	67
5.2.1.3 Morphometrische Analyse der Gefäße	68
5.3 Infarktgrößenbestimmung.....	71
5.3.1 Makroskopische Infarktgrößenmessung anhand der TTC-Färbung	71
5.3.2 Bestimmung der linksventrikulären Fibrose	73
5.4 Überlebenszeitanalyse.....	74
5.5 Körper- und Herzgewichte.....	78
5.6 Herzbeutelentzündungen	78
5.7 Hämodynamik.....	79
5.7.1 Systolische und diastolische Parameter	80
5.7.1.1 Ejektionsfraktion	83
5.7.1.2 Schlagarbeit	85
5.7.1.3 Linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit.....	88
5.7.1.4 Linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit.....	88
5.7.1.5 Endsystolisches und enddiastolisches Volumen	90
6 Diskussion	92
6.1 VEGF/AMD3100 führt zu einer verstärkten Mobilisierung von EPC in das periphere Blut.....	94
6.2 VEGF/AMD3100 verbessert die Neovaskularisation im infarzierten Myokard und in der angrenzenden „Borderzone“	98
6.3 VEGF/AMD3100 fördert die kardiale Regeneration nach Myokardinfarkt und verbessert die Pumpfunktion	102

6.4 Die Applikation von VEGF/AMD3100 führt zu einer geringeren Infarkt-
größe 103

6.5 VEGF/AMD3100-Behandlung senkt die Mortalität nach akutem
Myokardinfarkt..... 103

6.6 Die G-CSF- und G-CSF/AMD3100-Behandlung führen zu einer erhöhten
Inzidenz von Perikarditiden 105

6.7 Limitationen der Arbeit..... 106

7 Zusammenfassung..... 108

8 Summary 110

9 Tabellenverzeichnis 112

10 Abbildungsverzeichnis 113

11 Literaturverzeichnis 115

12 Publikationsverzeichnis..... 131

13 Danksagung 132

14 Selbstständigkeitserklärung 133