

IV. Diskussion

4.1. Allgemeines

Die Auswirkungen einer Inhibition von IL-2 *in vivo* nach einem Myokardinfarkt sind bisher noch nicht untersucht wurden. Durch kompetitive Hemmung mit einem chimären IL-2-Fusionsprotein können mit dieser Arbeit erstmalig die hämodynamischen und histologischen Auswirkungen einer Inhibition der Wirkung endogen aktivierten IL-2 gezeigt werden.

Als *in vivo* Modell wurde die Ratte ausgewählt, da sie bezüglich der Pathophysiologie nach einem Myokardinfarkt viele Gemeinsamkeiten mit der des Menschen hat, wie z. B. das linksventrikuläre Remodeling oder die neurohumoralen und molekularen Veränderungen [6]. ZHANG et al. [7] bezeichneten die Ratte als geeignetes Modell, um die Kardiotoxizität von IL-2 zu untersuchen, weil die kardialen sowie die extrakardialen Veränderungen unter IL-2 Einfluss denen beim Menschen ähneln.

4.2. Interleukin-2 findet sich nach Infarkt vermehrt im Myokard

Erhöhte Serumkonzentration von IL-2 und anderen proinflammatorisch wirkenden Zytokinen bei Mensch und Tier im Rahmen dilatativer [24] und ischämischer [31, 82, 83] Kardiopathien sind schon seit einigen Jahren bekannt. MAZZONE et al. [82] untersuchten das Serum von 42 Patienten, die wegen akuter kardialer Ereignisse auf eine Intensivüberwachungsstation aufgenommen wurden, wobei 21 von ihnen einen EKG positiven Infarkt mit CK-Anstieg hatten, sowie eine Gruppe von 36 Patienten mit stabiler Angina pectoris (AP), die sie mit 39 gesunden Probanden verglichen. Bei den Patienten beider Gruppen wurden deutlich höhere IL-2-Konzentration als bei den gesunden Probanden der Kontrollgruppe nachgewiesen. Die höchsten IL-2-Serumkonzentrationen wiesen die Patienten mit stabiler AP auf.

Auch SIMON et al. [83] kamen zu ähnlichen Ergebnissen als sie 24 Patienten mit instabiler AP, 66 Patienten mit stabiler AP und 15 gesunde Kontrollpatienten miteinander verglichen. Zwar waren hier die gemessenen Werte viel höher als bei MAZZONE et al., aber auch sie beschrieben signifikant erhöhte IL-2-Konzentrationen in der Gruppe der stabilen AP und geringere aber dennoch signifikant erhöhte in der Gruppe der instabilen AP

verglichen mit den gesunden Kontrollen. Die zusätzlich von ihnen gemessenen Serumkonzentrationen des sIL-2-Rezeptors verhielten sich dazu identisch. ELAHI et al. [86] befassten sich bei ihren Untersuchungen an Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt nur mit dem sIL-2-Rezeptor und fanden im Serum bei 18 von 24 Patienten erhöhte Werte des sIL-2R nach MI.

HERSKOWITZ et al. [27] zeigten dann erstmalig im Tiermodell an der Ratte den Verlauf der mRNA-Expression von IL-2 und anderen Zytokinen im Myokard nach permanenter Okklusion des RIVA und Reperfusion. Sie beschrieben einen zweigipfligen Verlauf der kardialen IL-2 mRNA-Expression mit einem signifikanten Anstieg schon wenige Minuten nach dem Infarkt mit Spitzenwerten nach 60 Minuten, einem deutlichen Abfall nach 180 Minuten und einem zweiten Gipfel am 7.Tag .

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wurde mit der vorliegenden Arbeit erstmalig endogen durch einen Myokardinfarkt freigesetztes Interleukin-2 im Myokard auf Proteinebene nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationszunahme von IL-2 hauptsächlich im infarzierten Teil der Rattenherzen stattfindet und dass die Menge des Zytokins im Laufe der Zeit nach einem Infarkt zunimmt. Somit wurde der Beweis für die Grundlage der hier verwendeten Arbeitshypothese erbracht, dass IL-2 postinfarziell im Myokard in erhöhten Konzentrationen zu finden ist.

4.3. Auswirkungen eines Myokardinfarkts auf die Hämodynamik und die hämodynamischen Veränderungen durch eine IL-2-Inhibition

In Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Arbeiten [107, 108, 113] fand sich auch in dieser Arbeit eine verminderte kardiale Leistung der Tiere mit einem Myokardinfarkt im Vergleich zu den scheinoperierten Tieren. Zu allen vier Zeitpunkten waren der linksventrikuläre Druck, die Kontraktilität und die Relaxation signifikant niedriger. Der LVP war im Mittel um 24-40 %, die Kontraktilität um 38-57 % und die Relaxation um 49-80 % reduziert. Die Reduktion des jeweiligen hämodynamischen Parameters war immer zum frühesten Untersuchungszeitpunkt nach 6 Stunden am ausgeprägtesten. Allerdings war hier auch der Standardfehler am größten, da die Schwankungen der Messwerte am ausgeprägtesten waren (zu den möglichen Ursachen siehe 4.5.1.)

Um nun den Anteil der IL-2 abhängigen Wirkung an der verminderten kardialen Leistung in allen vier Phasen der Wundheilung nach dem Infarkt zu erörtern, wurde die Wirkung des IL-2 durch Applikation eines IL-2-Fusionsproteins inhibiert. Die Medikation wurde 12 Stunden präoperativ begonnen, um zum OP-Zeitpunkt einen suffizienten Serumspiegel des Fusionsproteins zu erreichen und um evtl. zuvor schon exprimiertes IL-2

in seiner Wirkung sicher zum OP-Zeitpunkt inhibiert zu haben. Bereits 6 Stunden nach dem Infarkt war eine verbesserte linksventrikuläre Funktion mit einem um etwa 52 % höheren LVP, eine um 74,4 % gesteigerte Kontraktilität und eine um 80 % gesteigerte Relaxation nachweisbar. Dieser Zeitpunkt ist Teil der exsudativen oder auch ersten Phase der Wundheilung nach CLEUTJENS et al. [6]. Die akuten Veränderungen in dieser Phase sind vor allem metabolischer Art und sind durch den Verbrauch energiereicher Metabolite sowie den Zerfall des Energielieferanten der Zelle, den Mitochondrien, gekennzeichnet [114]. An Hunden und Ratten konnte gezeigt werden, dass der Energiestoffwechsel aber auch im nichtinfarzierten Bereich beeinträchtigt ist [113] und dass diese Beeinträchtigung zu abnehmender kardialer Leistung, insbesondere zu einer Abnahme der Kontraktilität und der Pumpleistung, führten [115]. Es ist erstaunlich, dass in dieser Phase der Wundheilung, die eigentlich durch Nekrose und Apoptose von Myozyten geprägt ist, ein so deutlich verbesserter LVP unter einer Zytokininhibition nachweisbar ist. Erwartungsgemäß hätten die Folgen einer Zytokininhibition frühestens in der inflammatorischen Phase (6-12 Stunden nach MI) messbar sein dürfen, da in dieser Zeit der Beginn der Migration von Granulozyten und Lymphozyten in den Wundbereich stattfindet, welche dann neben diversen anderen Zytokinen auch IL-2 freisetzen. Allerdings konnten HERSKOWITZ et al. [27] in ihren Versuchen an Rattenherzen schon wenige Minuten nach Abbinden des RIVA eine verstärkte kardiale IL-2 mRNA-Expression nachweisen. Dabei war die mRNA-Expression für IL-2 sogar schon 60 Minuten nach dem Infarkt am ausgeprägtesten.

Auch nach 24 Stunden waren unter IL-2-FP-Behandlung weiterhin LVP, Kontraktilität und Relaxation gegenüber den Kontrollen signifikant verbessert. Dieser Zeitpunkt befindet sich in der zweiten oder auch resorptiven Phase der Wundheilung nach CLEUTJENS et al. [6]. Das Maximum der Einwanderung von Granulozyten und mit ihnen die maximale Zahl andere inflammatorische Zytokine produzierende immunkompetente Zellen in den Infarktbereich ist etwa in diesem Zeitraum erreicht. Der zweite Messzeitpunkt liegt also mitten in einer Zeit maximaler Expression proinflammatorisch wirkender Zytokine wie IL-2 aber auch IL-1 β , TNF- α u.a.m. Wider Erwarten war die Wirkung einer IL-2-Inhibition in dieser Phase allerdings geringer als nach 6 Stunden.

Auch in der proliferativen oder dritten Phase und in der Phase des Remodeling nach CLEUTJENS et al. konnte durch eine IL-2-FP-Behandlung eine signifikante Verbesserung von LVP, Kontraktilität und Relaxation erreicht werden. Das bedeutet, dass das Fusionsprotein auch langfristig eine Verbesserung der Hämodynamik bewirken kann, wenn die akute Wirkung von Zytokinen bereits in den Hintergrund getreten ist.

4.4. Ansätze zur Erklärung einer verbesserten kardialen Leistung unter IL-2-Inhibition

Wie ist also die verbesserte Herzfunktion der behandelten Tiere zu verstehen?

Fünf Ansätze sollen im Folgenden untersucht werden, um eine mögliche Erklärung für die verbesserte Pumpleistung unter einer IL-2-Inhibition zu finden:

A) das Fusionsprotein selbst hat einen positiv inotropen Effekt

B) unterschiedliche Pumpleistung durch Unterschiede in der Größe der Infarktbereiche

C) Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Letalität in den Gruppen

**D) Einfluss einer IL-2-Inhibition auf andere kardiodepressorisch wirkende Zytokine
(Kurzezeiteffekte)**

E) Einfluss einer IL-2-Inhibition auf das kardiale Remodeling (Langzeiteffekte)

zu A) Direkte Auswirkungen des Fusionsproteins auf die Hämodynamik der Tiere konnte nach einem *in vivo* Kontrollversuch, bei dem einer Gruppe von scheinoperierten Tieren für eine Zeit lang das IL-2-FP appliziert wurde, ausgeschlossen werden. Die Hämodynamik dieser Tiere unterschied sich nicht signifikant von der gleichaltriger scheinoperierter Tiere ohne Behandlung (siehe 3.6.).

zu B) Eine unterschiedliche Größe der Infarktgebiete als mögliche Ursache für die Unterschiede in der Hämodynamik konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Eine planimetrische Erfassung der Infarktbereiche exemplarisch innerhalb der 6-Tage-Gruppe (siehe 3.8.) zeigte für alle Untergruppen etwa die gleiche Infarktgröße (zwischen 40-45 % des linken Ventrikels) ähnlich den Arbeiten von SPILLMANN et al. [108] , NEUBAUER et al. [113].

zu C) Die Letalität war in allen Gruppen gleich groß. Sie lag zwischen 35-40 % und lag somit im Bereich anderer Arbeiten [107, 108].

zu D) Es gilt als allgemein akzeptiert, dass proinflammatorische Zytokine neben immunmodulatorischen Aufgaben auch eine inflammatorische Reaktion des Myokards sowie einen daraus resultierenden Schaden des Myokards auszulösen und/oder zu unterstützen vermögen [7, 9, 17, 32, 33, 34, 35, 91, 116, 117]. Die Kenntnis der Rolle des Zytokins Interleukin-2 in diesem Zusammenhang und dessen Einfluss auf die Hämodynamik nach einem Myokardinfarkt waren dagegen bisher noch gering. Nach Erfahrungen in der Tumorthherapie, wo seit den

80er Jahren des letzten Jahrhunderts rekombinantes IL-2 zur Therapie von Melanomen und Nierenzellkarzinomen eingesetzt wird, weiß man um die mannigfaltigen Nebenwirkungen, die IL-2 besonders auf das Herz-Kreislauf-System bis hin zu einem sepsisähnlichem Krankheitsbild haben kann [58, 59, 60, 61, 72, 118]. Negativ inotrope Effekte durch IL-2 ähnlich anderen proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise IL-1 β oder TNF- α [36, 37, 138] konnten *in vivo* [58, 59, 60, 61, 72] und *in vitro* am isoliert arbeitenden, perfundierten Herzen [74, 112], am Papillarmuskel [35] und an Myozytenkulturen [75] gezeigt werden. Der genaue ursächliche Mechanismus ist hierfür noch nicht hinreichend geklärt.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von HERSKOWITZ et al. [27] wurden ebenso im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Myokard nach Infarkt neben erhöhten Mengen von IL-2 auch erhöhte Mengen von IL-1 β und TNF- α nachgewiesen. Zuletzt genannte lange bekannte kardiodepressorisch wirkende Zytokine, zeigen in dieser Arbeit dasselbe Verteilungsmuster im Myokard wie IL-2: eine signifikante Zunahme schon in einer frühen Phase im gesamten Myokard nach Infarkt mit deutlicher Häufung im Infarktbereich. Außerdem konnte verglichen mit scheinoperierten Tieren nach 6 Tagen mehr IL-1 β im Myokard als nach 24 Stunden nachgewiesen werden. Auch HERSKOWITZ et al. [27] beschrieben für denselben Zeitraum eine zunehmende Expression von IL-1 β und TNF- α . Eine IL-2-Fusionsproteinbehandlung konnte die Menge an IL-1 β nach 24 Stunden um 77 % und nach 6 Tagen um immer noch 60 % reduzieren. Somit geht bei einer Fusionsproteinbehandlung nach einem Infarkt eine frühzeitige deutliche Verbesserung der kardialen Pumpfunktion mit einer signifikanten Reduktion der Synthese von kardialem IL-1 β schon in der inflammatorischen Phase einher. Dies bestätigt die aufgestellte Hypothese, dass IL-2 abhängige Effekte in einer frühen Phasen nach einem Herzinfarkt maßgeblich an der kaskadenartigen Triggerung weiterer kardiodepressiv wirkender Zytokine beteiligt sind und so an einem Verlust der kardialen Pumpfunktion mit verantwortlich sein können.

Aufgrund der Ergebnisse bei den 3-Wochen-Tieren, die 24 Stunden mit IL-2-FP behandelt worden sind, ist anzunehmen, dass ein großer Teil der langfristigen Wirkung einer Zytokininhibition auf eine frühzeitige IL-2-Inhibition zurückzuführen ist. Hier zeigte sich nach 24-stündiger Behandlung eine langfristig signifikant verbesserte Hämodynamik ähnlich den über 3 Wochen behandelten Infarkttieren. Eine kontinuierliche Inhibition der IL-2 Wirkung trägt außerdem, wie die Ergebnisse nach 6 Tagen und 3 Wochen zeigen, dauerhaft zu einer Verbesserung der Pumpfunktion und zu einer veränderten Wundheilung bzw. Kollagensynthese bei.

Die Menge kardialen TNF- α konnte in dieser Arbeit durch eine Fusionsproteinbehandlung nicht wie erwartet beeinflusst werden, obwohl IL-2 die Synthese von TNF- α fördert [29,91] wird. Andere oder stärkere Auslöser einer TNF-Synthese als das IL-2 sind hierbei als Erklärung denkbar.

Noch immer ist nicht endgültig geklärt, ob IL-2 direkt oder indirekt über andere Mediatoren/Zellen auf

Zielzellen (hier Kardiomyozyten) wirkt. Nach FINKEL et al. [35] steigern IL-2, IL-1 und TNF- α die kardiale Produktion von NO (=Stickstoffmonoxyd, einer vasodilatierenden Substanz). Die Zugabe von rekombinantem IL-2 auf isolierte Hamsterpapillarmuskeln zeigte schon nach 2-3 Minuten eine negativ inotrope Wirkung. Ursächlich ist eine Aktivierung der konstitutiven NO-Synthetase, oder auch endotheliale NO-Synthetase (eNOS) genannt [119], in den Kardiomyozyten und eine dadurch bedingte verstärkte NO-Produktion. SHINDO et al. [120] fanden bei Kardiomyozytenversuchen *in vitro* zwar keine gesteigerte NO-Produktion unter IL-2. Der Grund hierfür mag in der Verwendung deutlich geringerer Konzentrationen als bei FINKEL et al. (20 U/ml statt 66 U/ml) liegen. Jedoch wiesen sie eine durch IL-1 β induzierbare NO-Synthese bei Rattenmyozyten nach. HIBBS et al. [76] zeigten, dass es beim Menschen eine durch IL-2 induzierbare NO-Synthetase (iNOS) gibt. BALLIGAND et al. [121] schlossen aus ihren Versuchen an Rattenmyozyten, die sie einem Medium mit aktivierten Makrophagen aussetzten, sogar auf beide Formen der NO-Synthetase in Myozyten: eine eNOS und eine durch Zytokine induzierbare iNOS, deren gesteigerte NO-Synthese sie für eine kontraktile Dysfunktion mit verantwortlich machen. Kardiales durch Zytokine ausgelöste NO vermindert den positiv inotropen Effekt einer β -adrenergen Stimulation bei Menschen mit linksventrikulärer Dysfunktion. Es hat eine negativ chronotrope Wirkung und ist fähig, Apoptose auszulösen [28].

In der vorliegenden Arbeit konnte auf Proteinebene gezeigt werden, dass die Menge sowohl kardialen IL-2 als auch kardialen IL-1 β unter einer IL-2-FP-Therapie signifikant reduziert war. Eine wie beschrieben verminderte zytokinabhängige NO-Synthese als Ursache für eine bessere Hämodynamik der behandelten Tiere gegenüber den unbehandelten wäre demzufolge für die frühen Zeitpunkte (6 Stunden und 24 Stunden) denkbar. Dazu wäre es sinnvoll, in weiteren Versuchen die Menge bzw. die Aktivität kardialer NO-Synthetasen zu messen.

McGOWAN et al. [74] fanden allerdings an Rattenherzen in einem Working-Heart-Modell heraus, dass die sehr frühe kardiodepressive Wirkung wohl eher NO-unabhängig evtl. über Aktivierung eines Na⁺/H⁺-Antiports verläuft, der einen Anstieg des pH-Wertes verursacht und so den Zellmetabolismus beeinträchtigt.

Neueste Forschungsergebnisse deuten sogar auf eine Interaktion zwischen IL-2 und der Ca²⁺-Homöostase der Kardiomyozyten hin. CAO et al. [122] fanden in Ihren Präparationen isolierter ventrikulärer Myozyten, dass IL-2 wahrscheinlich über kardiale Opioidrezeptoren vom κ -Typ den transmembranösen Ca²⁺-Einstrom einschränkt und den zytoplasmatischen cAMP-Gehalt senkt [123]. Dies behindert über mehrere Zwischenschritte die Ca²⁺-Aufnahme in das glatte endoplasmatische Retikulum und wirkt auf diese Weise negativ inotrop.

Von vielen Autoren wird jedoch eine indirekte Wirkung des IL-2 für viel wahrscheinlicher gehalten [112, 124].

Unter einer IL-2 Therapie kommt es bei Mensch und Tier zu Erhöhung der Gefäßpermeabilität im Rahmen eines „Capillary Leak Syndrome“ (CLS, oder auch „Vascular Leak Syndrome“) und folglich zu einem verstärkten Übertritt von Wasser und Kolloiden in den extravasalen Raum. Das hat einen Flüssigkeitsverlust und die Beeinträchtigung der Hämodynamik aber auch Lungenödeme und Niereninsuffizienz zur Folge [56, 57, 62, 64, 65]. Eine der besonderen immunologischen Eigenschaften des IL-2 ist es, so genannte LAK (=lymphokin aktivierten Killer)-Zellen zu bilden. LAK-Zellen entstehen nach Inkubation über mindestens 2 Tage von nicht aktivierten Lymphozyten in Gegenwart von IL-2. Sie enthalten in ihrem Zytoplasma Granula mit Perforin und verschiedenen Serinesterasen, womit sie unspezifisch Zielzellen lysieren [52, 53, 125]. SOBOTKA et al. [112] fanden beispielsweise, dass diese in der IL-2-Krebstherapie verwandten LAK-Zellen die genannten hämodynamischen Effekte hervorrufen können. Sie beobachteten in einem Working-Heart-Modell keine Veränderung des Schlagvolumens, weder unter Zugabe von IL-2 allein noch bei Zugabe von unaktivierten Lymphozyten allein. Nach Zugabe von LAK-Zell-haltigem Medium fiel das Schlagvolumen jedoch um 46 % und die Koronardurchblutung reduzierte sich um bis zu 67 %. Diese Wirkung war nach Auswaschen des Herzens mit Krebs-Henseleit-Lösung reversibel. Sie postulierten daher, dass LAK-Zellen offensichtlich eine Substanz produzierten, die die genannten Effekte auszulösen vermag und dass diese Substanz ein Protein sein müsse, da gekochtes LAK-Medium keine Veränderungen der Hämodynamik mehr auszulösen vermochte. Von IL-2 ist bekannt, dass es die Synthese anderer Zytokine vor allem von $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$ (beides bekannte direkt kardiodepressorisch wirkende Zytokine) und nicht zuletzt die Produktion von sich selbst im Sinne einer Autostimulation fördert [7, 91].

Zum Ausschluss des CLS als Ursache für die negative Inotropie ermittelten SOBOTKA et al. [112] die Herzgewichte vor und nach der Behandlung mit IL-2. Würde durch IL-2 ein CLS in den Herzen ausgelöst werden, müssten diese aufgrund vermehrter Wassereinlagerung im Gewebe schwerer sein als solche Herzen, bei denen es nicht zum CLS gekommen war. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Die fehlende Gewichtszunahme veranlasste sie zu dem Schluss, dass ein CLS auszuschließen wäre. Allerdings handelte es sich bei den Beobachtungen um extreme Kurzzeiteffekte, die schon nach wenigen Minuten auftraten (erste Effekte schon nach 20 Minuten, kein Versuch dauerte länger als 60 Minuten).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Gewicht der Herzen exemplarisch in der 6-Tage-Gruppe ermittelt. Dieser Zeitpunkt ist deshalb sinnvoll, weil so genügend Zeit bestanden hat, damit sich das Vollbild des CLS ausbilden konnte.

Die Ermittlung der Herzgewichte nach mehr als 6 Tagen nach einem Infarkt ist für den Nachweis eines CLS wegen der möglichen Zunahme des Herzgewichtes infolge einer kompensatorisch bedingten Herzhypertrophie

nicht mehr sinnvoll [113]. In der vorliegenden Arbeit konnte 6 Tage nach Infarkt eine signifikante Gewichtszunahme der Herzen beobachtet werden, die unter einer IL-2-Inhibitionstherapie sogar signifikant reduziert wurde. Die Tiergewichte der Untergruppen unterschieden sich dagegen nicht signifikant. Dies lässt den Schluss zu, dass hier ein durch IL-2 ausgelöstes CLS vorliegen könnte.

Die von SOBOTKA et al. [112] beobachteten kardiodepressiven Effekte waren nach 40 Minuten durch Austausch des Mediums noch voll reversibel, 60 Minuten nach Exposition des Myokards gegenüber dem LAK-Zellmedium allerdings nicht mehr. Hier könnte eine Einwanderung der LAK-Zellen schon begonnen haben.

Auch ZHANG et al. [7] untersuchten frühzeitige Effekte des IL-2, wählten aber längere Versuchszeiträume (2, 3 bzw. 5 Tage). Sie arbeiteten an der Kardiotoxizität von rekombinantem IL-2 bei Ratten *in vivo* und fanden das gleiche histologische, klinische und auch pathologische Bild wie beim Menschen nach einer Behandlung mit IL-2: diverse Endothelveränderungen, lymphozytäre Infiltrationen, interstitielle Ödeme mit Einblutungen und myokardiale Nekrosen. Für die Pathogenese formulierten sie folgenden Weg:

Durch IL-2 aktivierte Lymphozyten werden zu LAK-Zellen. Außerdem kommt es zeitgleich zu einer Endothelaktivierung durch IL-2, was zur Expression von Zelladhäsionsmolekülen an der Endotheloberfläche führt. Über diese Zelladhäsionsmoleküle kommt es zu Leukozyten-Endothel Interaktionen. Dies verstärkt zum einen die Bindung der Leukozyten besonders in Kapillaren und postkapillären Venolen an das Endothel, und hat andererseits eine fortschreitende Einschränkung der Mikrozirkulation mit Aufbrechen der Verbindung zwischen den Endothelzellen zur Folge. Durch dieses *Capillary Leak* können nun Flüssigkeit sowie inflammatorische Zellen ins myokardiale Interstitium gelangen. Eingewanderte Lymphozyten binden an Kardiomyozyten und verursachen Zellschäden. Dies führt zur Nekrose der betroffenen Myozyten [7].

FUJITA et al. [67] formulierten einen ähnlichen Weg, beschrieben jedoch für die Penetration der Leukozyten durch die Endothelschicht einen membranösen Kanal, den „Temporary Migration Pore“ [67]. COTRAN et al. [66] konnten an menschlichen Hautbiopsien beweisen, dass IL-2 Endothelzellen aktiviert und die Expression von verschiedenen Zelladhäsionsmolekülen, wie z.B. E-LAM 1, ICAM 1, auf ihrer Oberfläche induziert. Da in Zellkulturen Endothelzellen nicht direkt durch IL-2, aber durch IL-1, IFN- γ und TNF- α aktiviert werden können, ist die Endothelaktivierung durch IL-2 *in vivo* sehr wahrscheinlich ein indirekter Effekt. Die endogene, durch IL-2 ausgelöste Synthese von Zytokinen ist demnach der wahrscheinlichste Weg, der zu einer Aktivierung von Endothelzellen führt [126, 66, 7, 91]. Man weiß seit längerem, dass IL-2 die Expression von TNF- α , INF- γ und IL-1 fördert [29, 91]. An diesen aktivierten Endothelzellen binden die im Blut befindlichen Lymphozyten, die in Anwesenheit des IL-2 aktiviert wurden, und schädigen fokal das Endothel. Sie bilden mit anderen Leukozyten

und Thrombozyten Aggregate, die dahinter liegende Bezirke von der Blutversorgung abtrennen [7]. Diese Vorgänge bilden sehr wahrscheinlich die Grundlagen zur Schädigung des Myokards. Im weiteren Verlauf werden die Kardiomyozyten laut ZHANG et al. [7] auf zwei verschiedene Arten geschädigt: 1) durch Ischämie als Folge der genannten Einschränkung der Mikrozirkulation, und 2) durch direkte Zell-Zellkontakte zwischen Myozyten und zytokinaktivierten Leukozyten, die dort zytotoxisch bzw. zytolytisch wirken.

Dabei wäre es auch denkbar, dass Myokardschäden außerdem noch von zytokinaktivierten Neutrophilen mit ausgelöst werden können, wie es z.B. für die Abstoßung transplantierte Herzen bekannt ist [91]. Diese können unter Einfluss der von IL-2 ausgelösten Zytokine ins Interstitium gelangen und dort Myozyten schädigen. Durch Neutrophile ausgelöste Myokardschäden sind vielfach beschrieben worden [39, 91, 92, 116] und sollen daher in diesem Zusammenhang nur kurz erwähnt sein: ENTMANN et al. [39] konnten zeigen, dass Myozyten von Hunden in Gegenwart von TNF- α , IL-1 und IL-6 vermehrt ICAM-1, ein interzelluläres Adhäsionsmolekül, an ihrer Oberfläche exprimieren. Daran können aktivierte Neutrophile binden und im Rahmen dieser Neutrophilen-Myozyten-Interaktion eine oxydative Schädigung des Myozyten hervorrufen [116, 127]. SMITH et al. [127] konnten zeigen, dass schon relativ geringe Konzentrationen von Zytokinen fähig sind, die Expression derartiger Zelladhäsionsmoleküle auf adulten Myozyten zu induzieren .

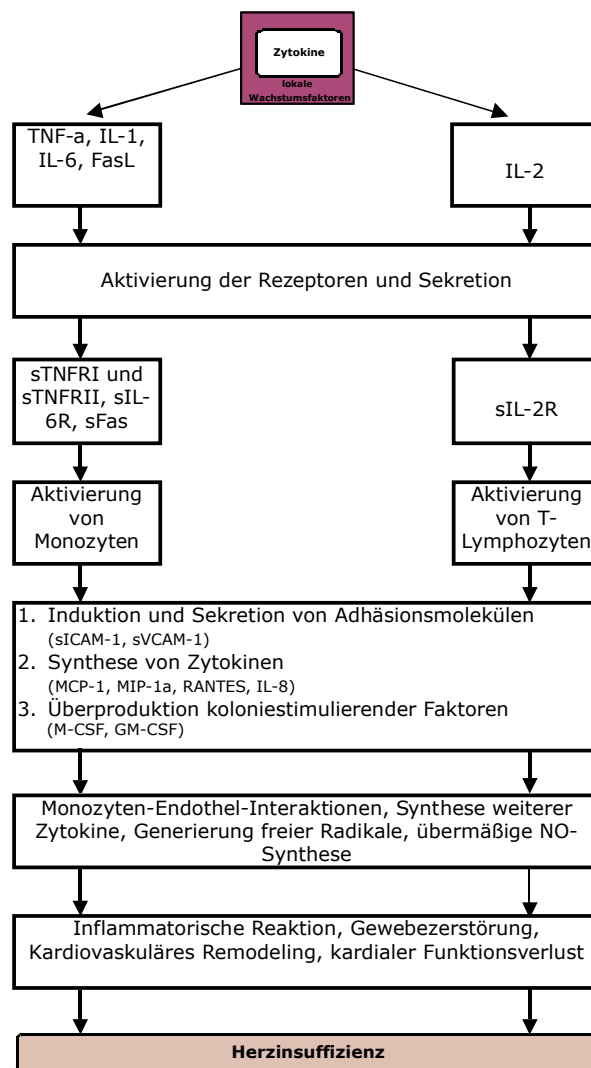
zu E) Nach einem Myokardinfarkt kommt es zu kardiovaskulären Umbauprozessen, dem Remodeling. Davon sind sowohl der infarzierte als auch der nichtinfarzierte Teil des Herzens betroffen [10, 87, 128, 129]. Für eine langfristige effektive Pumpfunktion ist der Grad des Remodelings im gesamten Herzen von Bedeutung [6, 10]. Stellt er im infarzierten Teil des Herzens einen Heilungsprozess dar, der nicht zuletzt für den Erhalt der biologisch-mechanischen Funktion der Herzwand wichtig ist, so ist er im nichtinfarzierten Herzen eine Reaktion auf eine veränderte hämodynamische, neurohumorale und paraendokrine Situation [129]. Im Rahmen von Umbauvorgängen kommt es zur vermehrten Produktion extrazellulärer Matrix und zur Fibrose. Ein auf diese Weise entstehender Strukturumbau der Ventrikelwände stellt einen effektiven Kompensationsmechanismus für kleinere Infarkte dar und kann im Übermaß zu einem deutlichen Funktionsverlust des Ventrikels führen [128, 129]. Zytokine spielen beim kardialen Remodeling neben anderen Mediatoren eine wichtige Rolle (siehe 1.3.1).

Nach 3 Wochen konnten zwischen den einzelnen Untergruppen deutliche Unterschiede bzgl. des Kollagenanteils im Myokard gefunden werden. In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten [10, 128, 129] nahm auch in dem vorliegenden Tiermodell der Kollagenanteil verglichen mit den scheinoperierten Tieren nach einem Infarkt im gesamten Herzen signifikant zu (+347 %). Durch eine Fusionsproteinbehandlung konnte der Kollagenanteil um 40 % gegenüber den unbehandelten Tieren gesenkt werden. Bemerkenswert daran ist, dass die Reduktion des

Kollagenanteils nach Messung der in der Sirius Red Färbung eingefärbten Flächen gemäß PAUSCHINGER et al. [110] hauptsächlich den *reaktiven* Teil der Fibrosierung und weniger den *reparativen* Teil umfasste. Das ist insofern wünschenswert, da so der Infarktbereich in seinem Heilungs- und Umbauprozess nicht eingeschränkt wird und eine stabile Narbe entstehen kann. Es ist allgemein akzeptiert, dass ein zunehmender Kollagenanteil mit einer zunehmenden Steifigkeit des Ventrikels einhergeht und so die kardiale Pumpleistung vermindert [6, 10]. Die Verringerung des Kollagenanteils bei gleichzeitig verbesserter Pumpleistung (Steigerung des LVP um 28 %) der Rattenherzen nach 3 Wochen unter Fusionsproteintherapie unterstreicht die Bedeutung des IL-2 für den reaktiven Fibrosierungsprozess im nichtinfarzierten Myokard. Ob IL-2 direkt auf die Kollagensynthese wirkt und somit durch Inhibition ein Stimulus zur Kollagensynthese fehlt, oder ob das IL-2-FP durch die Verbesserung der gesamten hämodynamischen Situation nach einem Infarkt die neuro- und paraendokrine Stimulation des Herzens verringert und auf diesem Wege eine geringere reaktive Fibrosierung bewirkt, muss noch geklärt werden. Ebenso unklar bleibt die Ursache für die regional unterschiedliche Reduzierung der Fibrose. Ein fehlender Blutfluss im ischämischen Bezirk und somit der fehlende Antransport von IL-2-FP in den Infarktbereich wäre eine denkbare Möglichkeit. Dabei könnte das IL-2 dann in diesem Bereich uneingeschränkt wirken und so Fibrosierungsprozesse auslösen bzw. unterhalten. Gewebsständige T-Lymphozyten würden dabei weiterhin IL-2 synthetisieren. Eine eher untergeordnete Bedeutung des IL-2 bzw. eine relative übergeordnete Bedeutung anderer Zytokine oder Mediatoren als Fibrosierungsstimulus im ischämischen Anteil wären ebenso denkbar.

Die genaue Differenzierung der Wirkung einer IL-2-Inhibition bezogen auf die unterschiedlichen Kollagentypen konnte in diesem Modell nicht erfolgen, würde aber sicherlich weiteren Aufschluss über die Funktion von IL-2 geben können.

Bisher akzeptierte langfristige Behandlungsstrategien nach einem Infarkt zielen u.a. auf eine Verringerung des postinfarziellen Remodelings im nichtinfarzierten Herzanteil ab. ACE-Hemmer schaffen es durch Inhibition des RAAS sowohl lokal als auch systemisch, das Herz zu entlasten, den Fibrosierungsprozess zu reduzieren und so das Entstehen einer HI zu vermindern und die Überlebensrate zu steigern (AIRE, SAVE, GISSI-3, ISIS-4) [130, 131, 132, 133]. Die Inhibition der Zytokinwirkung stellt daher eine völlig neue Therapieoption zur Reduktion des kardialen Remodelings nach einem Herzinfarkt dar.

**Abb. 4.1**

Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Zytokinen und der Herzinsuffizienz mit Betonung der Rolle des Interleukin-2. Grundlage dieses Schemas sind die Ausführungen unter 4.3.

Das Schema soll die bisher noch fehlenden Zwischenschritte auf dem Weg „Zytokine → Remodeling → Herzinsuffizienz“ der Abb. 1.3 genauer erklären. (Schema übernommen und übersetzt aus ADAMOPOULOS et al [21].)

4.5. Grenzen dieser Arbeit

Obwohl die Ergebnisse dieser Arbeit in Einklang zum aktuellen Forschungs- und Wissensstand bzgl. des IL-2 stehen, sollen sie im Folgenden noch einmal kritisch hinterfragt und beurteilt werden.

4.5.1. Der operative Bereich

Experimente, die an lebenden Organismen erfolgen, sind nicht nur schwierig in der Durchführung, sondern auch in der Interpretation. Sind im Reagenzglas oder in der Zellkultur die Einflüsse, die auf einen einzelnen Stoffwechselweg oder eine Zelle einwirken relativ gut zu kontrollieren, so ist dies bei einem Tier, das eine Ansammlung von Millionen von Zellen darstellt, deutlich schwieriger. Hier liegt ein grundsätzliches Problem bei Tierversuchen. Die Untersuchung eines einzelnen Zytokins als Teil einer komplexen Zytokinkaskade in einem lebendigen Organismus mit hunderten von Botenstoffen und Stoffwechselwegen ist nicht nur äußerst kompliziert, sondern auch schwer interpretierbar. Alle Tiere für diese Arbeit waren innerhalb kürzester Zeit mindestens einem, die meisten aber zwei fulminanten Ereignissen ausgesetzt: einer Operation und einem Herzinfarkt. Für diese Arbeit wurden zwar ausschließlich klinisch gesunde Tiere verwendet, jedoch ist zu bedenken, dass jede noch so kleine Verletzung oder Infektion (z.B. Zahnfleischentzündung, kleinste nicht sichtbare Verletzungen im Fell der Tiere bedingt durch Kämpfe oder die Käfighaltung) eine inflammatorische Reaktion auslösen und so die Zytokinkaskade schon vor dem Eingriff aktivieren kann. Durch eine 12-stündige präoperative Vorbehandlung mit dem Fusionsprotein wurde so weit wie möglich versucht, eine solche Reaktion zu unterbinden, um ausschließlich die durch einen Herzinfarkt ausgelöste Immunreaktion zu evaluieren. Natürlich war solch eine Vorbehandlung mit den Kontrolltieren nicht durchführbar, da diese ja als Kontrolle für den Therapieerfolg zur Verfügung stehen sollten. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine präoperative, klinisch nicht erfassbare Infektion kann also hier ebenso wenig ausgeschlossen werden wie eine im Laufe der Experimente erworbene Infektion.

Eine im Verlauf der Experimente erworbene oder schon existierende Infektion kann auf zwei Arten das Ergebnis beeinträchtigen. Zum einen wurde bei den IL-2-FP behandelten Tieren jegliche T-Zell-vermittelte Inflammation inhibiert, auch solche, die nicht in Zusammenhang mit dem Eingriff standen. Zum anderen waren die behandelten Tiere besonders infektionsgefährdet, da eine IL-2-FP-Therapie letztendlich immunsuppressiv wirkt. Theoretisch könnte eine Infektion aufgrund der unterdrückten Immunabwehr exazerbieren und dieses Tier in einem stärkeren Maße schwächen als die unbehandelten Tiere. Ein laborchemischer Ausschluss einer Infektion durch Messung von Leukozyten und CRP wäre unter Umständen exakter, technisch aber deutlich aufwendiger gewesen.

Zur besseren Vergleichbarkeit des Operationsergebnisses wurden die Operationen immer von denselben Operateuren ausgeführt. Anatomische Normvarianten, unterschiedliche körperliche Konstitution der einzelnen Ratten aber auch die unterschiedliche Tagesform der Operierenden sind nicht völlig ausschaltbare Variablen, die gleichzeitig Fehlerquellen darstellen können. Der Einfluss dieser Fehler auf das Gesamtergebnis ist um so geringer je größer die Anzahl (n) der Tiere ist.

Eine besondere Schwierigkeit stellt die Beurteilung der hämodynamischen Charakterisierung der 6-Stunden-Gruppe dar. Bei dieser Gruppe lagen Operation/Infarkt bzw. Schein-OP und die Schlachtung zeitlich am kürzesten auseinander. Die Tiere hatten nicht genügend Zeit, sich nach der Operation vollständig zu erholen und waren somit zum Zeitpunkt der hämodynamischen Messung geschwächerter als die Tiere der anderen Gruppen. Das erschwert die Interpretierbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf die restlichen Untersuchungszeitpunkte. Außerdem erklärt es den niedrigeren mittleren LVP, die geringere mittlere Kontraktilität sowie die mittlere Relaxation in dieser Gruppe verglichen mit den anderen Gruppen. Es ist zu vermuten, dass die große Schwankungsbreite der Ergebnisse zu diesem frühen Untersuchungszeitpunkt u. a. auf den unterschiedlichen Volumenstatus der Tiere zurückgeführt werden kann. Dazu tragen vor allem die unterschiedlich starken Flüssigkeitsverluste während der OP (Verdunstung, Blut u. ä.) bei, die individuell unterschiedliche Fähigkeit zur Kompensation eines solchen und die unterschiedliche Trinkbereitschaft der Tiere in der sehr kurzen postoperativen Wachzeit. Da für diese Arbeit keine technische Möglichkeit zur Evaluierung des aktuellen Volumenstatus der einzelnen Tiere vor der hämodynamischen Messung zur Verfügung stand (z. B. Messung des zentralen Venendrucks, Hämatokrit und Natrium im Serum), wurde auch keine „blinde“ parenterale Volumensubstitution vorgenommen. Dennoch sind die hämodynamischen Ergebnisse aus dieser Gruppe eindeutig signifikant und werden daher als valide angesehen.

Während der unterschiedliche Volumenstatus der einzelnen Tiere einen systematischen Fehler zu den frühen Zeitpunkten (6 Stunden und wahrscheinlich auch noch 24 Stunden) darstellt, ist dies für spätere Untersuchungszeiträume irrelevant. Für spätere Zeiträume spielen vor allem Zugang zu Futter/Wasser und die Fähigkeit des einzelnen Tiers zur langfristigen Adaption an die veränderte Kreislaufsituation eine Rolle. Alle Ratten wurden zu je zwei Tieren in einem Käfig gehalten. Geht man davon aus, dass innerhalb jeder „Zweiergemeinschaft“ eine Rangordnung besteht, wobei der Untergeordnete einen durch den Ranghöheren eingeschränkten Zugang zu Nahrung und Wasser, eingeschränkten Bewegungsraum und Stress durch Rankämpfe haben kann [134], ist vorstellbar, dass dies Auswirkungen auf das Ergebnis nach einem Infarkt haben kann. In welchem Maße diese Einschränkungen das Ergebnis im einzelnen genau beeinflussen, ist jedoch nicht Inhalt dieser Arbeit.

Ratten sind Rudeltiere und sollten daher nicht einzeln gehalten werden [134]. Das Halten der Tiere in einem gemeinsamen Raum mit nur zwei Bewohnern in einem Käfig erschien als der geeignetste Kompromiss zwischen der Biologie der Tiere und dem wissenschaftlichen Anspruch an gleiche Versuchsbedingungen für alle in die Experimente eingeschlossenen Ratten.

4.5.2 Der histologische Bereich

Leider konnte mit den oben bereits beschriebenen Methoden kein IL-2-Nachweis in den Herzen behandelte Tiere erfolgen, da der von uns verwendete Antikörper sowohl endogenes als auch das IL-2 im Fusionsprotein markiert hätte. Entsprechend RÜCKERT et al. [105] und KUNZENDORF et al. [104] wurde in der Untersuchung von einer Inhibition der Wirkung endogenen IL-2 in der Art einer kompetitiven Hemmung am IL-2-Rezeptor ausgegangen. Das bedeutet, dass die Menge von endogenem IL-2 in den Herzen behandelte sowie unbehandelte Tiere gleich sein könnte. In diesem Fall wäre die Bestimmung des quantitativen Verhältnisses von freiem IL-2 zum IL-2-Rezeptor interessant. Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, dass das IL-2-FP durch Binden an den IL-2-Rezeptor die IL-2-Synthese reduziert, da IL-2 selbst durch Autostimulation über diesen Rezeptor seine eigene Synthese steigern kann. Klarheit darüber würde ein mRNA-Nachweis im Myokard schaffen, wie ihn HERSKOWITZ et al. [27] durchführten. Diese Methode würde eindeutig nur transkribiertes, also endogen aktiviertes IL-2 nachweisen, da das IL-2 im Fusionsprotein als fertig translatiertes und prozessiertes Protein appliziert worden und daher mRNA frei ist.

Trotz der wechselseitigen Beeinflussung der Zytokine untereinander, zeigte eine IL-2-Inhibition keine signifikanten Effekte auf die kardiale TNF- α -Menge. Die hier gewonnenen Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass TNF- α durch andere stärkere Stimuli kontrolliert zu sein scheint, so dass mit einer Inhibition von IL-2 allein keine signifikante Reduktion von kardialem TNF- α zu erreichen war.

In weiteren Versuchen könnte die Messung kardialen IFN- γ interessant sein. Seine Expression wird unter anderem durch IL-2 stimuliert. Seine Monozyten aktivierende und auf Makrophagen verstärkende Wirkung, reaktive Radikale auszustoßen und so oxidativen Stress auszulösen, lässt es zu einem bedeutenden Mediator für Gewebeschäden bei Entzündungsreaktionen sein [91]. Eine verminderte Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IFN- γ bei behandelten Tieren wäre zu vermuten und würde somit ein weiteres Beispiel für einen durch IL-2 indirekt ausgelösten Zellschaden beim Myokardinfarkt sein.

4.5.3 Das Fusionsprotein

Für die Versuche wurden drei Chargen des Fusionsproteins verwendet. Ein Einfluss durch Fusionsproteine unterschiedlicher Qualität kann dennoch weitgehend ausgeschlossen werden, da vor Verwendung einer jeden Charge eine genügend große Stichprobe durch das Labor des Instituts für Immunologie des Campus Benjamin Franklin einer Struktur- und biochemischen Aktivitätskontrolle (beschrieben in [104]) unterzogen wurde.

4.6. IL-2-Inhibition als Therapieoption? - Ein Ausblick

Nachdem die Bedeutung des inflammatorischen Geschehens beim Herzinfarkt und bei der Herzinsuffizienz seit über 25 Jahren bekannt ist, lag es nahe, außer der bisher genutzten Therapie der Herzinsuffizienz (β -Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Digitalis) eine antiinflammatorische Therapie zu entwickeln, die die beschriebenen Entzündungsreaktionen verhindert und somit negative Folgen einer solchen vermeiden sollte. Nach niederschmetternden Ergebnissen bei dem Versuch einer unspezifischen Hemmung der Entzündungsreaktion durch Methylprednisolon [135] war man auf der Suche nach spezifischeren Inhibitoren. Vielversprechende Resultate in der Antizytokin-Therapie aus anderen Bereichen der Humanmedizin wie z. B. der Gastroenterologie haben den Weg für die TNF- α -Inhibition in die Kardiologie geebnet. Verschiedene Ansätze sind gemacht worden, die Expression von TNF- α bei unterschiedlichen kardiologischen Krankheitsbildern spezifisch zu hemmen. Ergebnisse mit dem Phosphodiesterasehemmer (Pentoxifyllin) liegen bisher nur aus Studien mit einer geringen Probandenzahl vor und zeigen neben einer Inhibition von TNF- α auch die von IL-1 β sowie von INF- γ und erreichen eine Besserung der klinischen Symptome bei IDCM [136].

Nach ersten guten Ergebnissen bei der Verwendung von Immunglobulinen in der Therapie der Herzinsuffizienz wiesen nachfolgende Studien hingegen keine Verbesserung zur Placebo-Kontrollgruppe auf [136] auf. Mit Infliximab steht ein monoklonaler Antikörper gegen TNF- α zur Verfügung, der nach guten Ergebnissen bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis und entzündlicher Darmerkrankungen in der Herzinsuffizienztherapie an 150 Patienten (NYHA II-IV) getestet wurde. Die Studie musste vorzeitig wegen einer Zunahme von Krankenhauseinweisungen und sogar Todesfällen in der behandelten Gruppe abgebrochen werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht veröffentlicht [137]. Seit Mitte der 90er Jahre stand dann das erste Fusionsprotein zur Inhibition einer Zytokinwirkung zur Verfügung. Etanercept (Enbrel®) besteht aus einem löslichen TNFR2-Rezeptor und dem F_c-Teil eines Immunglobulins. Es inhibiert TNF- α indem es dies bindet, so dass es seine Wirkung nicht mehr an einem zellständigen Rezeptor entfalten kann. Nach guten Ergebnissen *in vitro* und *in vivo* am Tiermodell [138] wurde es in einer Studie bei 18 Patienten mit Herzinsuffizienz [139] getestet und

konnte abermals überzeugen. Es konnte nicht nur die TNF- α -Serumkonzentration um ca. 50 % gesenkt werden, sondern auch eine signifikante Verbesserung des *Quality of life Scores*, der 6-Minuten-Gehdistanz und der linksventrikulären Ejektionsfraktion vorweisen. Jedoch mussten die beiden großen, multizentrischen Studien zu Etanercept (RENAISSANCE, RECOVER) mit mehr als 1.500 Patienten (NYHA II-IV) wegen des Mangels an Beweisen auf einen Behandlungserfolg 2002 vorzeitig abgebrochen werden [136, 137]. Die Veröffentlichung der Ergebnisse stand zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch aus.

Seit einigen Jahren werden in der Transplantationsmedizin monoklonale IL-2-Rezeptor-Antikörper (Anti-Tac, Basiliximab, Daclizumab) genutzt, um insbesondere Nierentransplantatabstoßungen zu vermeiden. Die Ergebnisse sehen bisher vielversprechend aus, da sie laut einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2003 die Zahl der akuten Abstoßungsreaktionen im Mittel um 49 % senken konnten [140]. Allerdings wurden diese Antikörper immer noch nicht als Monotherapeutikum eingesetzt, sondern in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Cyclosporin verabreicht. Ein Einsatz dieser Antikörper in der Kardiologie wäre angesichts der in dieser Arbeit verdeutlichten enormen Bedeutung von IL-2 beim Herzinfarkt denkbar.

Trotz der einfachen Handhabung und den bisher geringen Nebenwirkungen des Fusionsproteins ist bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen zu bedenken, dass das Fusionsprotein in dieser Arbeit 6 Stunden präoperativ verabreicht wurde. Wenigstens 2 Stunden vor dem inflammatorischen Stimulus muss mit der Inhibitionsbehandlung begonnen worden sein. Denn allen bisherigen Kenntnissen über das IL-2IgG2b zufolge [104] wäre eine Therapie zu einem späteren Zeitpunkten ineffektiv. KUNZENDORF et al. [104] haben den Beweis diesbezüglich bisher nur für die Infiltration durch CD4⁺- und CD8⁺-Zellen im Rahmen einer Immunreaktion vom Typ IV bei der Maus führen können. Somit steht der Beweis für die zu verwendende Dosis bei Herzinfarkt beim Menschen noch aus. Allerdings geben die Autoren einen sicherlich realistischen Anhaltswert, der für die durch einen Herzinfarkt ausgelöste Pathologie ähnlich sein dürfte. Das macht eine evtl. spätere Therapie für den Menschen mit dieser Substanz jedoch ausgesprochen schwierig, wenn nicht letztendlich sogar unmöglich, da ein Herzinfarkt nicht voraussehbar ist.

Gerade vor dem Hintergrund dieser bisher insgesamt erfolglosen antiinflammatorischen Therapieversuche ist eine IL-2-Inhibition am Menschen sehr vorsichtig zu bewerten. Die Nebenwirkungen einer TNF- α -Therapie sind mitunter beachtlich. So traten beispielsweise vermehrt Infektionen bis hin zur Sepsis auf sowie Fälle von Tuberkulose unter Infliximab. Verallgemeinernd lässt sich sagen, dass die Nebenwirkungen denen einer immunsuppressiven Therapie ähneln [137]. Die Zytokinkaskade ist ein sehr komplexes biochemisches Netzwerk, dessen molekulare Stufen noch nicht bis ins Detail geklärt sind, die aber einen therapeutischen Eingriff sehr schwierig und dessen Folgen oft unvorhersehbar sein lassen. Die Hauptcharakteristika der Zytokine

(Redundanz, Pleiotropie, Synergismus bzw. Antagonismus) lassen einen gezielten Eingriff in das Zytokineschehen, ohne an anderer Stelle zu schaden, beinahe unmöglich sein. Zudem ist eine inflammatorische Reaktion nicht per se schädigend. Zytokine haben nämlich neben den genannten schädigenden Wirkungen auch durchaus wertvolle Aufgaben für den Organismus. Koronarokklusionsversuche an der Ratte zeigten beispielsweise, dass eine 6-36-stündige Vorbehandlung mit rekombinantem IL-1 Kardiomyozyten resistenter gegen einen Infarkt- bzw. Reperfusionsschaden [141] werden lässt. IL-6 beispielsweise fördert die Wundheilung [142]. Für TNF- α konnte *in vitro* [143, 144] und im Tiermodell [145] gezeigt werden, dass es Kardiomyozyten vor ischämiebedingter Apoptose schützen kann. Hier liegt jedoch auch genau die Schwierigkeit der Therapie: Wie kann man eine überschießende Entzündungsreaktion nach einem Infarkt verringern, ohne aber wertvolle Reparatur-, Heil- und Adaptationsvorgänge einzuschränken?

Die meisten antiinflammatorischen Therapieversuche kardiologischer Krankheitsbilder konnten, bevor sie in die klinische Erprobung gingen, hervorragende tierexperimentelle Ergebnisse aufweisen und hatten somit zu Recht große Hoffnungen geweckt. Diese konnten allerdings in groß angelegten Studien am Menschen bisher nicht bestätigt werden und einige Therapieformen waren mitunter sogar schädigend. Daher ist zu bedenken, dass im Tiermodell ein generelles Risiko stecken könnte, da der Krankheitsverlauf beim Myokardinfarkt vielleicht doch zu sehr vom Menschen abweicht [9]. Auch wenn die Ratte für kardiovaskuläre Studien als eines der geeignetsten Tiermodelle gilt [6, 7], so ist bei der Übertragung der hier gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen Vorsicht geboten. Die Unbedenklichkeit des hier verwendeten IL-2-Fusionsproteins für den Menschen gilt es noch zu beweisen. Erst dann kann seine Wirksamkeit in klinischen Studien untersucht werden. Die größte Bedeutung kommt hier sicher dem unter der Therapie supprimierten Immunsystem zu, welches mit einem deutlich erhöhten Infektionsrisiko für den Patienten einhergeht. Dennoch ist die gezielte antiinflammatorische Therapie nach einem Herzinfarkt eine logische Konsequenz aus diversen Studien der letzten Jahrzehnte, die die schädigende Wirkung vieler Zytokine belegen. Die Inhibition von IL-2 stellt dazu einen neuen erfolgversprechenden Ansatz dar.
