

V. Zusammenfassung

Die Erkenntnis, dass nach einem Herzinfarkt erhöhte Zytokinspiegel messbar werden [9, 25, 26, 27] und die Tatsache, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhten Zytokinspiegeln und schlechter Prognose bei Herzinsuffizienz besteht [20, 21, 30, 146], lassen den Schluss zu, dass sich viele proinflammatorisch Zytokine nachteilig auf Herz-Kreislauf Erkrankungen auswirken können.

In diesem Zusammenhang wurde die Rolle des IL-2 untersucht. Seit mittlerweile fast zwei Jahrzehnten sind die negativen Folgen von IL-2 auf Herz und Kreislauf aus der Behandlung mit rekombinantem IL-2 in der Krebstherapie bekannt [53, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65]. Das Auftreten von IL-2 und dessen löslichem Rezeptor sIL-2R in erhöhten Konzentrationen im Serum, sowie die vermehrte kardiale Expression von IL-2 mRNA sind für diverse kardiale Krankheitsbilder beschrieben worden [19, 24, 27, 31, 82, 83, 84, 85, 86]. Mit dieser Arbeit konnte erstmals der Nachweis auf Proteinebene erbracht werden, dass schon in der frühen akuten inflammatorischen Phase nach einem Herzinfarkt vermehrt IL-2 im Myokard zu finden ist und dass dessen Menge in der folgenden Granulationsphase sogar weiter zunimmt.

Die genaue durch IL-2 ausgelöste Pathophysiologie ist noch nicht mit endgültiger Sicherheit geklärt. Sicher ist nur, dass IL-2 niemals allein Ursache für eine insuffiziente Herzleistung nach einem Infarkt sein kann. Vielmehr ist es als Teil eines komplexen Netzwerks parakriner und autokriner Zytokine zu begreifen, die Wechselwirkungen untereinander und auf das frisch infarzierte Herz haben.

Gemäß der aktuellen Datenlage ist sehr wahrscheinlich von mindestens drei verschiedenen Pathomechanismen auszugehen, durch die IL-2 schädigend auf das Herz wirken kann (Quellenangaben sind dem Abschnitt 4.5 dieser Arbeit zu entnehmen und werden hier nicht noch einmal genannt):

- **Eine schnelle, akute Wirkung** (innerhalb von Minuten bis Stunden), die wahrscheinlich auf der vermehrten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) beruht. Frühzeitige Wirkungen sind eher auf eine Verstärkung der eNOS zurückzuführen, da dieses Enzym immer vorhanden ist und durch vermehrte Synthese schnelle Kreislaufschwankungen auslösen kann. Die Induktion der iNOS setzt eine etwas längere Zeit (ein bis zwei Stunden) voraus, da das verantwortliche DNA-Segment erst noch transkribiert und das Enzym synthetisiert

werden muß. Eine verstärkte iNOS-Aktivität vermittelt aber sehr wahrscheinlich den Hauptanteil früher kreislaufdepressiver Effekte. Sollte sich in weiteren Studien der Einfluss von IL-2 auf die intrazelluläre Ca^{2+} -Homöostase bestätigen, wie er bisher in nur wenigen Arbeiten beschrieben worden ist, so ist dies ebenfalls zu den akuten Wirkungen zu zählen.

- **Eine langsame Wirkung** (innerhalb von Stunden bis Tagen) kommt durch die direkte Aktivierung von Leukozyten zu LAK-Zellen und einer indirekten Aktivierung des Endothels zustande. Das hat ein CLS mit Flüssigkeitssequestration und Ödembildung (→ intravasaler Volumenmangel, Dyspnoe) einerseits und eine durch infiltrierende Leukozyten (aktivierte Lymphozyten, Neutrophile) bedingte direkte Myozytenschädigung (→ Wegfall „pumpender Einheiten“) andererseits zur Folge.

- **Eine chronische, langfristige Wirkung** (innerhalb von Wochen bis Jahren) ist durch den fördernden und noch nicht näher beschriebenen Einfluss von IL-2 auf das kardiale reaktive Remodeling gekennzeichnet. Die Fibrosierungsprozesse im Rahmen des Remodelings begünstigen das Entstehen bzw. das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz. Ob IL-2 direkt fördernd auf das Remodeling oder indirekt über eine Aktivierung anderer das Remodeling fördernde Substanzen wirkt bleibt unklar.

Mit dieser Arbeit wurden erstmals die Folgen einer Inhibition von endogen aktiviertem IL-2 nach einem Herzinfarkt aufgezeigt. Bezugnehmend auf die im Einleitungsteil formulierten Zielsetzungen lässt sich folgendes zusammenfassen:

1. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Inhibition von IL-2 eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik (LVP, Kontraktilität und Relaxation) in der sehr frühen und mittleren inflammatorischen Phase, der proliferativen Phase und der Phase des Remodeling erreicht werden kann. Am ausgeprägtesten waren diese Effekte in der sehr frühen Phase (6 Stunden) nach einem Infarkt.

2. Es konnte ein histologisches Korrelat zu der verbesserten Herzfunktion in diesen Phasen gefunden werden. So war durch eine IL-2-Inhibition die Menge von kardialem IL-1 β nach 24 Stunden signifikant reduziert (→ Inhibition der *langsamen IL-2 Wirkung*). Für IL-1 β sind kardiodepressive und das Remodeling fördernde Effekte vielfach beschrieben worden. Auch konnte in der proliferativen Phase ein reduziertes Herzgewicht der behandelten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen als möglicher indirekter Nachweis eines CLS gefunden werden (→ Inhibition der *langsamen IL-2 Wirkung*). Nach drei Wochen wiesen mit IL-2-FP behandelte Tiere eine signifikant geringer ausgeprägte reaktive Fibrose im nichtinfarzierten Myokard auf (→ Inhibition der *langfristigen IL-2 Wirkung*) bei deutlich weniger beeinflusster reparativer Fibrose im Infarktbe-

reich. Dies würde ein geringeres strukturelles Remodeling gemäß WEBER et al. bedeuten.

Eine genauere Untersuchung der Auswirkungen einer IL-2-Inhibition auf die oben beschriebene *akute IL-2 Wirkung* ist nur *in vitro* möglich.

3. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit scheint der Zeitpunkt des Beginns einer IL-2-Inhibitionstherapie entscheidender zu sein als die Dauer der Therapie. Eine Inhibition *nach* Auslösung endogener IL-2 Synthese hat nach KUNZENDORF et al. keine Wirkung mehr. Eine *kurzzeitige* Inhibition von IL-2 in den ersten 24 Stunden nach dem auslösenden Ereignis bringt nach 3 Wochen gemäß dieser Arbeit ähnlich signifikante Ergebnisse wie eine kontinuierlich durchgeführte 3-wöchige Inhibitionstherapie.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen hinsichtlich der Letalität oder der Infarktgröße. Wegen der im Studiendesign zuvor genau fetsgeschrieben Untersuchungszeiträume und der damit verbundenen hämodynamischen Charakterisierung der Tiere ist eine Aussage bezüglich der langfristigen Prognose behandelte Tiere nicht möglich.

Eine direkte positiv inotrope Wirkung des verwendeten IL-2-FP konnte experimentell ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend betrachtet verdeutlichen die hier dargestellten Ergebnisse eindrucksvoll die herausragende Bedeutung des IL-2 für das Geschehen in der Folge eines Herzinfarktes. Aufgrund der hervorragenden Eignung von Ratten für hämodynamische Fragestellungen [6] und der identischen Wirkung von IL-2 auf Ratten wie bei Menschen [7] erscheinen nach diesen Ergebnissen im Tierversuch klinische Studien bezüglich der Inhibition von IL-2 nach einem Myokardinfarkt beim Menschen als sinnvoll. Die hier dargestellten Ergebnisse lassen das IL-2-Fusionsprotein eine hoffnungsvolle Therapieoption gemäß der Forderung nach einer antiinflammatorischen Therapie [38] nach einem Herzinfarkt sein.
