

5. Zusammenfassung

Die myokardiale extrazelluläre Matrix ist ein komplexes Netzwerk aus Strukturproteinen und sorgt durch die strukturelle Integrität und Koordination der Myozyten entscheidend für eine suffiziente hämodynamische Funktion. Pathologisches Remodeling führt zur Störung dieses Gefüges und kann im Verlauf der akuten Myokarditis den Übergang zur dilatativen Kardiomyopathie bewirken. Aufgabe dieser Arbeit war die Untersuchung des matrixregulierenden Systems aus MMP / TIMP und der Entzündungsreaktion sowie deren Beeinflussung durch eine Immunmodulation mittels exogen zugeführten IL-4 bei akuter experimenteller CVB-3-induzierter Myokarditis.

Dazu wurde in acht Wochen alten männlichen BALB/c-Mäusen durch intraperitoneale Injektion von 150.000 PFU Coxsackievirus-B3 (Nancy Strain) eine akute virale Myokarditis ausgelöst. 8 unbehandelte Kontrollen und 8 infizierte Mäuse dienten als Ausgangsniveau der Myokarditis. Für eine Induktion einer Th2-Immunantwort wurden weitere 16 Tiere mit 200 ng/d rmlIL-4 behandelt. Davon 4 nicht-infizierte Mäuse über 10 Tage und jeweils 4 infizierte Tiere vom 0.-5. bzw. 6.-10. bzw. 0.-10. Tag p.i. Versuchsende war für alle Tiere der 10. Tag p.i. Der Erfolg der Virusinfektion wurde durch Nachweis enteroviralen Genoms im Myokard mittels seminested-PCR und die Auswirkung der IL-4-Immunmodulation mittels hämodynamischer Untersuchung verifiziert. Die Entzündungsreaktion wurde durch immunhistochemische Färbung von CD3+-, CD4+- und CD8+-T-Lymphozyten sowie von Makrophagen analysiert und die mRNA-Expression von IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-6 und TGF-beta1 durch semiquantitative RT-PCR bestimmt. Um die Auswirkung der Entzündungsreaktion auf das Myokard zu klären, wurde das myokardiale Schädigungsmuster durch Luxol Fast Blue-Färbung analysiert. Veränderungen im MMP-/TIMP-System wurden durch Ermittlung der mRNA-Expression von MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MT1-MMP, EMMPRIN und TIMP-1-4 in den einzelnen Versuchsgruppen bestimmt, und an der endogenen Expression von beta-Aktin relativiert. Der Nachweis einer posttranslationalen Aktivierung der MMP erfolgte durch Gelatin-Zymographie. Ferner wurde das mRNA-Expressionsmuster von IL-6, TGF-beta1, MMP-3 und TIMP-1 mittels RNA:RNA-in-situ Hybridisierung direkt im Myokardgewebe untersucht.

Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Erhöhung der Zytokinexpression mit Prädominanz der Th1-Immunantwort durch die virale Infektion. Ebenso war ein deutliches Überwiegen der MMP- gegenüber der TIMP-Expression im Sinne eines pathologischen Matrixumbaus mit linksventrikulärer Dysfunktion nachweisbar. Unter Immunmodulation mit IL-4 kam es zu einer

Suppression der Th1-Antwort mit Anstieg der Th2-Zytokine und nahezu Nivellierung der infektionsbedingten Dysbalance im MMP-/TIMP-System. Durch die Behandlung konnte die Infiltratzusammensetzung in Richtung des CD4+-Phänotyps verschoben werden, was allerdings zu einer Zunahme myofibrillärer Veränderungen führte. Alle diese Befunde waren insbesondere bei frühzeitiger IL-4-Applikation nachweisbar und führten zu einer deutlichen Besserung der linksventrikulären Funktion, während andere Applikationsschemata eine nur geringe Beeinflussung zeigten.

Eine frühzeitige IL-4-Therapie kann daher bei akuter viraler Myokarditis durch Induktion einer Th2-Immunantwort und Stabilisierung des MMP-TIMP-Gleichgewichts eine infektionsbedingte kardiale Depression verhindern.