

I. Einleitung

1.1. Myokardinfarkt

1.1.1. Allgemeines

Der Myokardinfarkt (MI) ist eine in der Klinik häufig gestellte Diagnose. Jährlich erleiden etwa 330 von 100.000 Personen in Deutschland einen Herzinfarkt, etwa jeder zehnte Tod ist auf dessen Folgen zurückzuführen (8,2 %, Stand: 2002) [1]. Jeder zweite Deutsche verstirbt infolge einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems, womit diese Gruppe von Erkrankungen die führende Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland darstellt (46,8 %, Stand: 2002) [1]. Herzinfarkte treten bei Frauen seltener als bei Männern auf. Allerdings ist die 28-Tage-Letalität insbesondere bei jungen Frauen deutlich höher als bei Männern gleichen Alters (bei den 25- bis 34-jährigen: ca. 50 % bei den Männern und ca. 100 % bei den Frauen) [2]. Wird ein Myokardinfarkt überlebt, führt das bei jedem zehnten Patienten zu einer Herzinsuffizienz (HI).

Von insgesamt 7,9 Mio. Patienten, die im Jahre 2002 in Deutschland stationär aufgenommen wurden, war die chronisch ischämische Herzkrankheit bei Männern die am häufigsten gestellte Hauptdiagnose (298.000) und am zweithäufigsten bei den Frauen (152.000). In den USA liegt die Inzidenz für die Herzinsuffizienz unter den über 65 Jährigen bei 10 auf 1.000 Personen [3].

Die HI ist aufgrund rezidivierender Dekompensationen eine Erkrankung mit häufig schlechter Prognose und macht bei etwa jedem vierten Patienten eine Bypass-Operation nötig. Die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitswesen sind enorm, da allein in der letzten Dekade die Hospitalisationsrate beispielsweise in den USA um 159 % zugenommen hat [3]. Fast alle Patienten werden lebenslang arzneimittelbedürftig. Etwa 40 % der Patienten klagen bereits im ersten Jahr nach dem Infarkt erneut über typische kardiale Beschwerden. Darüber hinaus leidet jeder fünfte Patient unter einer Postinfarktdepression, die sich negativ auf die Lebensqualität und den somatischen Heilungsverlauf auswirken kann [2]. Rund ein Sechstel der gesamten Ausgaben im deutschen Gesundheitswesen wurden im Jahr 2002 für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgewendet (35,4 Mrd. € von insgesamt 224 Mrd. €) [4], ungefähr 20 % davon allein für ischämische Herzkrankheiten. Unter den Rentenanträgen aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit sind 1995 8 % bei den Männern bzw. 2,5 % bei den Frauen mit einer ischämischen Herzerkrankung begründet worden [2]. Davon hatten etwa 21 % der männlichen und rund 17 % der weiblichen Antragsteller einen Herzinfarkt erlitten. Das durchschnittliche

Renteneinstiegalter liegt dadurch in der Gruppe der ischämischen Herzerkrankungen bei 54,9 Jahren [2].

Die Gruppe der ischämischen Herzerkrankungen mit dem Herzinfarkt als akute und extremste Form ist demzufolge sowohl ein bedeutendes medizinisches als auch ein großes volkswirtschaftliches Problem, das mit der steigenden Lebenserwartung der Menschen in den Industrienationen ein immer größeres Gewicht bekommt.

1.1.2. Vorgänge auf Gewebeebene

Ein Myokardinfarkt stellt eine Gewebeverletzung dar. Der darauf folgende Heilungsprozess verläuft sehr ähnlich der Wundheilung in anderen Geweben wie z.B. der Haut [5]. Dennoch gibt es zwei wichtige Unterschiede:

1. Kardiomyozyten sind ausdifferenzierte Zellen, die zu weiterer Teilung oder einer signifikanten Regeneration nicht fähig sind.
2. Kardiomyozyten sind weitgehend autonom kontrahierende Zellen. Das bedeutet, dass es keine Schonung des Wundbereichs durch Ruhigstellung gibt. Daher treten im Infarktbereich während der Narbenbildung immer wieder Reißkräfte auf, die einen hohen Anspruch an das entstehende Granulationsgewebe stellen.

Einteilung der Phasen der Infarktheilung nach CLEUTJENS et al.

Nach CLEUTJENS et al. [6] werden bei der Wundheilung im Herzen vier Phasen unterschieden, die sich an den vier Phasen der klassischen Wundheilung [5] orientieren. Deren Bezeichnung ist jeweils in Klammern dahinter angegeben. Die hier geschilderten Abläufe gelten für den Menschen, haben bei Ratten aber eine identische, jedoch zeitlich schnellere Abfolge [7].

• *Phase 1: Tod der Myozyten (exsudative Phase) 0-24 Stunden nach MI*

Kurz nach Beginn der Ischämie ändert sich der Stoffwechsel der Kardiomyozyten von aerober zu anaerober Glykolyse. Durch den fehlenden Blutstrom sammeln sich Stoffwechselmetabolite wie NADPH, Laktat, H⁺-Ionen, CO₂, Acetyl-CoA und langkettiges Acetyl-Carnitin im Gewebe an. Diese Substanzen wirken zelltoxisch, da sie in hohen Konzentrationen die glykolytische ATP-Bildung blockieren und die Zellmembranen schädigen. Es kommt zu einer mikroskopisch sichtbaren, trüben Schwellung [5, 8]. In der Folge werden große Mengen Ca²⁺-Ionen aus dem glatten endoplasmatischen Retikulum (SER) ins Zytoplasma freigesetzt, die sich an die Myofibrillen anlagern, wodurch die Kontraktion dieser Zellen unmöglich wird (hypoxische Dilatation). Im Rahmen einer Ischämie können Kardiomyozyten auf zwei recht unterschiedliche Arten sterben: entweder, wie eben beschrieben, durch *Nekrose*, charakterisiert durch Zellschwellung, oder durch *Apoptose*, charakterisiert durch Zellschrumpfung. Allerdings wäre nach MAJNO und JORIS [8] der Terminus *Onkose* (Zelltod infolge

ischämiebedingter Schwellung) in diesem Zusammenhang exakter als *Nekrose*. Die Mehrzahl der Myozyten verstirbt nach einem Infarkt jedoch erstaunlicherweise durch Apoptose [6].

Für Menschen und Ratten wurde die höchste Apoptoserate etwa 6-8 Stunden nach einem Infarkt festgestellt [6]. Der Infarktbereich breitet sich in der Folgezeit immer weiter aus. Membranphospholipasen lösen Zellmembranen auf, so dass die toten Kardiomyozyten beginnen, ihre intrazellulären Enzyme wie z.B. Kreatinkinasen (CK, insbesondere CK-MB), Laktatdehydrogenase (LDH, insbesondere LDH1), Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und Troponin zu bestimmten Zeitpunkten freizusetzen, deren Nachweis im Serum daher auch als diagnostisches Kriterium für den Untergang von Herzzellen gewertet wird. Dies findet in der Herzinfarkt Diagnostik seine Anwendung.

- *Phase 2: akute Inflammation (resorptive Phase)*

12 Stunden - 4 Tage nach MI

Mehrere Stunden nach dem Infarkt zerfallen die Sarkomere und somit die Myofibrillen. Da die Mehrzahl der apoptotischen Zellen von benachbarten Zellen nicht abgebaut werden kann, kommt es, ausgelöst durch Komplementaktivierung, in der Zeit von 12 Stunden bis 4 Tage nach MI zunehmend zur Nekrose und Freisetzung von Zytokinen. Dies markiert den Beginn der Inflammation. Arachnoidensäure wird durch die Membranphospholipase zu Leukotrienen und Prostaglandinen umgesetzt, die zu Leukozytose, Leukotaxis und Fieber beitragen. Angelockt durch diese chemotaktischen Zytokine beginnen dann die ersten neutrophilen Granulozyten in den Infarktbereich einzuwandern. Dieser Phasenabschnitt erreicht ungefähr 24-48 Stunden nach dem MI seinen Höhepunkt. Grob verallgemeinert sind die Vorgänge während der Infiltration des Gewebes durch Leukozyten für alle Leukozytensubpopulationen ähnlich [9]: Leukozyten rollen sich an den Gefäßwänden postkapillärer Venolen entlang („leukocyte rolling“), verformen sich und über Adhäsionsmoleküle kommt es zu Interaktionen zwischen den Leukozyten und dem Endothel. Dem Anheften der Leukozyten an die Gefäßwand folgt die Extravasation ins Gewebe. Den Granulozyten folgen Lymphozyten, Plasmazellen und weitere Makrophagen. Sie alle beginnen nekrotisches Material abzubauen. Die Aktivität von Kollagenasen im Nekrosebereich nimmt in dieser Phase stark zu und hält bis in die 3. Phase hinein an. Makroskopisch imponiert der Infarkt als lehmgelbes, leicht erhabenes Areal.

- *Phase 3: Granulationsphase (proliferative Phase)*

3 Tage - 4 Wochen nach MI

Die Einlagerung extrazellulärer Matrixproteine (u. a. Fibronectin) in die Randzone des Infarkts zeigt den Beginn der 3. Phase der Infarktheilung an. Dem Abbau ortsständigen Kollagens aus Phase 2 folgt der Aufbau neuen Kollagens. Die angelockten Makrophagen sezernieren Stoffe, wodurch Fibroblasten zu Myofibroblasten ausdifferenzieren [10]. Im Rattenmodell ließ sich zeigen, dass in den Infarktbereich eingewanderte Myo-

fibroblasten schon wenige Tage nach dem Ereignis Kollagen III und etwas zeitversetzt Kollagen I produzieren [11]. Dies gibt der entstehenden Narbe Stabilität, die in den nächsten Wochen durch Quervernetzung weiter zunimmt. Die komplette Quervernetzung kann bei der Ratte bis zu 120 Tage dauern. Von intakten Blutgefäßen aus der Grenzzone des Infarkts geht die Angiogeneese aus. Am Ende der 3. Phase enthält das Granulationsgewebe viele neue Blutgefäße und ist sehr zellreich. Der makroskopisch lehmgelbe Infarkt ist von einem roten Randsaum umgeben.

• *Phase 4: Reparatur / Remodeling (reparative Phase)* *ab 4 Wochen post MI*

In der 4. und letzten Phase nimmt die Zellzahl in der Narbe durch Apoptose deutlich ab. Nach Abschluss der Kollagenquervernetzung bleibt eine haltbare Narbe zurück, die zellarm ist, sich etwas kontrahiert und makroskopisch als weißliche, derbe Bindegewebsschwiele imponiert. Diese letzte Phase geht über in die Phase des kardialen Remodelings, das ausführlicher im Abschnitt 1.3.1. behandelt wird.

1.1.3. Vorgänge auf neurohumoraler Ebene

Die verminderte Pumpleistung des infarzierten Herzens löst eine sofortige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des Sympathikus aus. Ziel ist es, durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und der Erhöhung des intravaskulären Volumens (durch Salz- und Wasserretention) einen suffizienten Kreislauf aufrecht zu erhalten. Später kommt noch eine Aktivierung des Vasopressin-Systems hinzu. Dem gegenüber steht die Aktivierung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) aus dem Vorhof und des brain natriuretic peptide (BNP) aus der Kammer. Durch die Aktivierung volumenretinierender Systeme und die zunehmende Vasokonstriktion wird zwar der Blutdruck aufrechterhalten, jedoch führt der gesteigerte venöse Rückstrom zum Herzen zu einer weiteren Erhöhung des ventrikulären Füllungsdruckes (Steigerung der Vorlast). Das Herz ist langfristig überlastet und dilatiert. Überdies führt die steigende Wandspannung und die erhöhte Herzfrequenz zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Andererseits bewirkt die Wanddehnung auch eine Dehnung der Vorhöfe, was die ANP-Freisetzung steigert, sowie der Kammern, was die BNP-Freisetzung steigert. Dieser Ausgleichmechanismus reicht aber keinesfalls gegen die Übermacht volumenretinierender Einflüsse aus, so dass langfristig eine Herzinsuffizienz begünstigt wird.

1.2. Zytokine

1.2.1. Die Interleukine als Teil der Zytokine

Der Name der Zytokine leitet sich aus dem Griechischen ab und setzt sich zusammen aus den Begriffen $\kappa\upsilon\tau\omicron\zeta$ [Zyto=Zelle] und $\kappa\iota\nu\epsilon\iota\nu$ [Kinese=Bewegung]. Ihre Charakterisierung begann Mitte des 20. Jahrhunderts mit Arbeiten über Stoffe, die, von virusinfizierten Zellen ausgesandt, andere Zellen vor Viren schützen können (heute Interferone genannt) [12]. Bei Zytokinen handelt es sich um eine große Gruppe von meist nur einfachen Polypeptiden (5-100 KDa) mit hormonähnlichem Charakter. Sie werden erst nach Stimulation von unterschiedlichen Zelltypen gebildet und wirken - zumindest per definitionem - auf zahlreiche Zellen des Immunsystems. Im Laufe der Zytokinforschung hat sich jedoch immer deutlicher gezeigt, dass sie auch auf Nichtimmunzellen eine Wirkung haben. Heute weiß man, dass die Wirkungen dieser Substanzen äußerst vielfältig sind und unter anderem die Regulierung der Ontogenese, der Gewebereparatur, der Immunabwehr, der Entzündung, des kardiovaskulären Systems, der Apoptose und der Homöostase betreffen.

Die Hauptcharakteristika der Zytokine sind [13, 14, 15]:

- Ihre Synthese wird durch eine auslösende Substanz aktiviert. Teilweise stimuliert ein Zytokin die Wirkung eines anderen, mitunter stimuliert ein Zytokin auch seine eigene Synthese.
- Pleiotropie: ein Zytokin löst mehrere Wirkungen aus
- Redundanz: mehrere Zytokine lösen gleiche Wirkungen aus
- Synergismus: mehrere Zytokine zusammen erreichen eine Wirkungsverstärkung
- Zytokinrezeptoren können zellständig, löslich oder beides sein
- Sie treten nur in sehr geringen Konzentrationen am Wirkungsort auf (meist nur pg bis ng).
- Sie können auto-, para-, juxta- und endokrin wirken.
- Sie binden an hochaffine Rezeptoren (Kd im pM bis nM-Bereich).

Seit der Einführung des „Zytokin“-Begriffs in den 70er Jahren hat man sich, nicht zuletzt durch die ständig wachsende Zahl neu entdeckter Zytokine (mittlerweile sind es mehr als 45), auch um deren Klassifikation bemüht (siehe Abb.2). Hat man die Zytokine anfangs noch nach ihrer Funktion unterschieden und benannt („macrophage activating factor“, „T-cell growth factor“, ...), so gibt man ihnen heute stattdessen fortlaufende Buchstaben und Nummern (IFN- γ , IL-2,...). Daneben existieren strukturelle Klassifikationen, die den biochemischen Aufbau der Stoffe berücksichtigen sowie Klassifikationen nach den Rezeptoren, an die sie binden. Die 1992 von der WHO veröffentlichte Richtlinie „*Nomenclature for secreted regulatory proteins of the immune system (interleukins)*“ regelt die Bedingungen, zu denen neu entdeckte immunmodulatorische Moleküle in die Gruppe der Interleukine aufgenommen werden [16].

Die Interleukine [= „Mediatoren zwischen den Leukozyten“] bilden eine Untergruppe innerhalb der großen Familie der Zytokine. Viele von ihnen wurden bis vor 20 Jahren noch als Monokine oder Lymphokine

funktionelle Klassifikation:

Interferone (IFN)
 Interleukine (IL-1 bis IL-23)
 Tumornekrosefaktor (TNF)
 Koloniestimulierende Faktoren (CSF)
 Wachstumsfaktoren (z.B. EGF, PDGF)
 transformierende Wachstumsfaktoren (TGF)
 Chemokine
 Virokine

strukturelle Klassifikation:

α -helikale Zytokine
 β -Faltblatt-Zytokine
 Mosaikstruktur-Zytokine
 Kurzketten-a/b-Zytokine

Klassifikation entsprechend den Rezeptoren:

Klasse-I-Rezeptoren
 Klasse-II-Rezeptoren
 Klasse-III-Rezeptoren
 Klasse-IV-Rezeptoren

bezeichnet, was auf ihre Herkunft schließen lässt. Zusammen mit den Interferonen gehören sie zu den ersten beschriebenen Zytokinen überhaupt. Wie bereits angesprochen, haben Zytokine neben hauptsächlich immunmodulatorischen Aufgaben auch Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Sie wurden in erhöhten Konzentrationen bei einer ganzen Reihe von Herzerkrankungen gefunden, so bei Herzinsuffizienz [17, 18, 19, 20, 21, 22], Myokarditis [23], dilatativer Kardiomyopathie [24] und akutem Koronarsyndrom wie z.B. dem Myokardinfarkt [25, 26, 27].

Tab 1.1

Möglichkeiten der Klassifikation von Zytokinen

1.2.2. Die in dieser Arbeit relevanten Zytokine

1.2.2.1. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

Benannt nach seiner Fähigkeit Tumoren *in vivo* aufzulösen, wurde diese Hauptwirkung von TNF- α schon vor mehr als 100 Jahren beschrieben: 1893 berichtete der amerikanische Chirurg COLEY von seiner Beobachtung, dass in einigen Fällen schwerer Infektionen maligne Tumoren schrumpfen können. Heute weiß man, dass das die Folge des bei Infektionen in hohen Konzentrationen vorkommenden zytotoxischen TNF ist [12]. TNF- α ist ein Mitglied aus der Familie der Tumornekrosefaktoren, zu denen außerdem noch TNF- β und Lymphotoxin- β zählen. Der TNF- α wird im menschlichen Organismus als 233 Aminosäuren (AS) zählende Vorstufe gebildet und durch die Metalloproteinase „TNF- α Converting Enzyme“, kurz TACE, in seine aktive monomere Form mit 157 AS gespalten. Seine Wirkungen werden durch Quervernetzungen membrangebundener Rezeptoren vermittelt. TNF- α existiert in membrangebundener und sezernierter Form. Es wird hauptsächlich von Makrophagen synthetisiert und kommt daher in allen Geweben vor. Weitere Quellen sind Lymphozyten, Neutrophile, Mastzellen, glatte Muskelzellen und Myokardzellen; letztere wenn sie durch Endotoxine, Hypoxie oder mechanischen Stress aktiviert wurden. TNF- α wirkt über zwei Rezeptoren (TNFR I und TNFR II). Außerdem kommen beide Rezeptoren auch in ihrer löslichen Form (sTNFR und sTNFR II) im Blut und Urin des Menschen vor und regulieren die Bioaktivität des Zytokins [21].

TNF- α aktiviert und inhibiert die Transduktion diverser Gene u. a. für Adhäsionsmoleküle, andere Zytokine, die induzierbare NO-Synthase (iNOS) und sich selbst [28]. TNF- α scheint eine zentrale Rolle bei der Auslösung einer inflammatorischen Kaskade zu haben [9, 29]. Es wurde bei diversen kardialen Erkrankungen u. a. früh nach einem Herzinfarkt und bei der Herzinsuffizienz im Serum von Patienten gefunden [18, 19, 30, 22, 31]. Auffallend ist die Assoziation mit schwerster Herzinsuffizienz [32, 33]. TNF- α kann eine kontraktile Dysfunktion auslösen [34, 35, 36, 37], ist negativ inotrop [29] und vermag das linksventrikuläre Remodeling zu unterstützen [37]. Bei TNF- α überexprimierenden Mäusen traten sogar dilatative Kardiomyopathien, transmurale Myokarditiden und linksventrikuläre Fibrose auf [38]. Außerdem ist eine durch TNF- α verursachte experimentelle Kachexie (deshalb früher auch „Kachektin“ genannt) sowie die Störung der Mitochondrienfunktion bekannt [12].

1.2.2.2. Interleukin-1 β (IL-1 β)

IL-1 β (früher auch „Hematopoietin-1“ genannt) ist eine der zwei Unterformen des IL-1. IL-1 α und IL-1 β sind sich überaus ähnlich, denn sie binden an die gleichen Rezeptoren und haben ein fast identisches Wirkprofil. IL-1 α findet sich gebunden an der Oberfläche von Lymphozyten. IL-1 β ist gelöst im Serum. IL-1 β kann wie TNF- α über Induktion der iNOS eine verstärkte NO-Synthese auslösen und ist direkt negativ inotrop [29]. Es gibt Hinweise, dass IL-1 β myokardiale β -Rezeptoren entkoppeln kann, was eine der möglichen Mechanismen der Entwicklung einer Herzinsuffizienz sein kann [21]. IL-1 β aktiviert Endothel und induziert Adhäsionsmoleküle [39]. Der Wirksynergismus mit TNF- α ist ein oft beobachtetes Phänomen. Obwohl beinahe alle Zellen fähig sind IL-1 β zu bilden, sind Monozyten die Hauptquelle [21]. Im Immunsystem wirkt es als Chemokin für Lymphozyten, unterstützt die Proliferation von einigen Immunzellen und stimuliert die Synthese von IL-2 und dem IL-2-Rezeptor (IL-2R) [15]. Erhöhte IL-1 β -Konzentrationen wurden ebenfalls beim Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz gefunden [26].

1.2.2.3. Interleukin-2 (IL-2)

Interleukin-2 (IL-2) wurde erstmalig von MORGAN und RUSCETTI 1976 in der Fachzeitschrift *Science* [40] beschrieben. Sie hatten damals ein Zellkultursystem entwickelt, mit dem man die Vorstufen von T-Lymphozyten nicht nur zum Wachstum anregen, sondern auch ihre Differenzierung zu reifen T-Lymphozyten induzieren konnte. Dazu nutzten sie ein Zellmedium, das mit Phytohemagglutinin stimulierte Lymphozyten enthielt und schlußfolgerten, dass ein „T-Zell-Wachstumsfaktor“ (TCGF) in diesem Medium enthalten sein musste. Diesem Wachstumsfaktor wurde Ende der 70er Jahre der Name „Interleukin-2“ gegeben [41], und man erkannte sehr bald, dass er einer der Hauptfaktoren bei der physiologischen T-Zellproliferation ist.

Dieses 153 AS umfassende und etwa 15.000 Dalton schwere Glykoprotein [42] wird von lectin- oder antigenaktivierten T-Lymphozyten produziert [40, 43] und wurde daher früher auch als „Lymphokin“ bezeichnet.

Es gibt einen zellständigen IL-2-Rezeptor (IL-2R) auf T-Lymphozyten und eine lösliche Form im Blut (sIL-2R). Im Gegensatz zum löslichen TNF-Rezeptor wird die Aktivität des IL-2 nicht durch den sIL-2R reguliert [44, 45]. Vielmehr ist er ein empfindlicher laborchemisch nutzbarer Marker für die Interaktion von IL-2 mit seinen Zielzellen und somit ein Marker für den von T-Lymphozyten abhängigen Gewebsverletzungen beispielsweise bei Myokarditis oder der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie (IDCM) [21].

IL-2 hat Wirkungen innerhalb, aber auch außerhalb des Immunsystems. Hauptsächlich stimuliert sich der T-Lymphozyt durch das von ihm produzierte IL-2 selbst. Dazu verbindet sich der MHC-Komplex auf einer antigenpräsentierenden Zelle (MHC-Klasse II auf B-Lymphozyten bzw. MHC-Klasse I auf beliebigen Zellen des Organismus) mit dem T-Zell-Rezeptor auf T-Lymphozyten. Kurz darauf kommt es zur Aggregation des T-Zellrezeptors mit dem CD4- bzw. CD8-Korezeptoren an der Oberfläche der T-Zelle. In Verbindung mit dem T-Zellrezeptor assoziierten CD3-Komplex kommt es intrazellulär kaskadenartig zur Aktivierung mehrerer Kinasen, an deren Ende Calcineurin steht. Dieses aktiviert mehrere Transkriptionsfaktoren, welche dann in den Zellkern übertreten können, wo sie die Änderung der Expression bestimmter Gene zur Folge haben. Insbesondere wird aber die Expression des Interleukin-2-Gens gesteigert. Parallel dazu produziert der gleiche T-Lymphozyt auch den IL-2R-Rezeptor [44]. So kommt es zur Freisetzung des IL-2 und dessen Bindung an seinen eigenen Rezeptor auf derselben Zelle. Dies wird auch als autokrine Stimulation bezeichnet und regt die Zelle zur Proliferation und Differenzierung an [46, 47, 48]. Auch bei B-Lymphozyten induziert IL-2 Reifungsprozesse [49] und steigert darüber hinaus die Antikörperproduktion [50].

Von IL-2 ist aber auch bekannt, dass es außer auf Lymphozyten auch auf andere, nichtlymphoide Zellen eine Wirkung hat. Es wurden sogar IL-2-Rezeptoren im neuroendokrinen System gefunden [51], wo IL-2 ein potenter Regulator der ACTH-Sekretion ist, welches das Wachstum von Zellen in der Zirbeldrüse der Ratte hemmen kann [51].

Wegen seiner Fähigkeit, die Aktivität von Killerzellen (NK-Zellen) zu unterstützen, formulierten TANIGUCHI et al. [42] schon 1983 die These, IL-2 könne evtl. einmal in der Tumorthherapie eingesetzt werden. Anfang der 80er entdeckten YRON et al. [52] und LOTZE et al. [53], dass normale Blutlymphozyten unter IL-2 Einfluss zu „lymphokinaktivierten Killerzellen“ (sog. „IAK-Zellen“) werden, die *in vitro* natürliche killerzellresistente

Tumoren lysieren können, gesunde Zellen jedoch verschonen. In den frühen 80ern publizierten MULÉ et al. [54] und LAFRENIERE und ROSENBERG [55] erste Therapieerfolge von LAK/IL-2-Kombinationstherapien bei der Behandlung von pulmonalen und hepatischen Metastasen einer ganzen Reihe von Tumoren im Tiermodell. Daran anknüpfend übertrug man dieses Therapiemodell auf den Menschen und konnte mit der LAK/IL-2-Kombinationstherapie große Behandlungserfolge bei malignem Melanomen, Nierenzellkarzinomen und Adenokarzinomen erzielen [53, 56, 57].

Die Dauer und somit auch der Erfolg der LAK/IL-2-Kombinationstherapie ist hauptsächlich durch die kardiovaskulären Nebenwirkungen des Zytokins limitiert. Bei systemischer Applikation von rekombinantem IL-2 sind Auswirkungen auf die Hämodynamik beschrieben worden, die der von Patienten mit septischem Schock ähneln [58]. Es fanden sich meist schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach IL-2-Gabe Tachykardien, ein Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks, ein Anstieg des Cardiac Index, eine Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes und des linksventrikulären Schlagvolumens [58, 59, 60, 61]. LEE et al. [59] fielen neben den erwähnten kardiovaskulären Symptomen auch eine pulmonale Dysfunktion mit Infiltrationen in der Lunge und pulmonale Ödeme, die zu einer Verminderung der Diffusionskapazität bis hin zum intubationspflichtigen ARDS führen, auf. BELLDEGRUN et al. [61] beschrieben außerdem eine durch IL-2-Gabe hervorgerufene akute renale Dysfunktion mit Azotämie, Wasserretention und Oligurie. Für viele der Effekte an Herz, Lunge und anderen Organen, aber auch für die Gewichtszunahme um 10 % bis 20 % [62, 63], wird hauptsächlich das „*Capillary Leak Syndrome*“ (CLS) verantwortlich gemacht [64, 58, 59, 65]. Das durch IL-2 vermittelte Endothelaktivierung verursachte CLS ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität, Volumenretention, Ödeme, Aszites und Pleuraergüsse [66, 67]. Darüber hinaus wurden als kardiale Nebenwirkungen ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien [68], Myokarditiden [69], Kardiomyopathien [67, 70] und Myokardinfarkte [57, 59, 71, 72] mit typischen EKG-Veränderungen und CK-MB-Erhöhungen beschrieben. OSANTO et al. [73] konstatierten allerdings, dass es sich bei den vermeintlichen Myokardinfarkten eher um disseminierte Myokardschäden infolge der IL-2 Behandlung handelte, da weder durch eine Angiographie noch einen MRT-Scan ein Verschluss einer Koronararterie oder nekrotische Herzareale nachgewiesen werden konnte.

Eines haben jedoch fast alle Nebenwirkungen gemeinsam: sie verschwanden nur wenige Tage bis Wochen nach Abbruch der Zytokintherapie vollständig.

Tierversuche mit Ratten konnten die toxischen Nebenwirkungen von IL-2 bestätigen und genauere Einblicke in strukturelle Veränderungen insbesondere auf Gewebeebene bringen. ZHANG et al. [7] beobachteten nach zwei-, drei- und fünftägiger Behandlung mit rekombinantem IL-2 dieselbe Pathologie, wie sie auch für den Menschen vielfach beschrieben worden war: Makroskopisch fanden sich dilatierte Herzen, Perikard- und Pleuraergüsse

sowie Lungenödeme. Die histologische Untersuchung der Rattenherzen zeigte lymphozytäre und eosinophile Infiltrationen, verschiedenartige endotheliale Veränderungen, Ödeme, Hämorrhagien, Verlust von Myofibrillen sowie myokardiale Nekrosen.

Ob die Kardiotoxizität direkt oder indirekt durch IL-2 vermittelt wird, bleibt jedoch unklar [7, 35, 74, 75].

Ebenso umstritten ist der genaue Wirkmechanismus von IL-2 auf die Kardiomyozyten. So beschrieben z.B. FINKEL et al. [35] für Papillarmuskeln von Hamstern, dass es bei höheren Dosen von IL-2 zu einer durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelten Abnahme der Kontraktilität kommt. HIBBS et al. [76] konnten beweisen, dass IL-2 zu einer vermehrten NO-Produktion führen kann. MCGOWAN et al. [74] ermittelten aus Hasenherzen in Langendorff-Präparationen eine durch IL-2 ausgelöste Abnahme der mechanischen Pumpleistung und der metabolischen Effizienz und konnten zeigen, dass NO aber erst später für diese Umstände verantwortlich ist. Für diese frühe negativ inotrope Wirkung des IL-2 machten sie daher nicht NO, sondern eine Aktivierung eines Na^+/H^+ -Antiports verantwortlich.

Andererseits fanden DE BRACCO et al. [77, 78] und FINK et al. [79, 80] eine Inotropiezunahme unter IL-2 in Vorhöfen von Rattenherzen. STERIN-BORDA et al. gehen von zwei Wegen aus, auf denen IL-2 auf Vorhöfe von

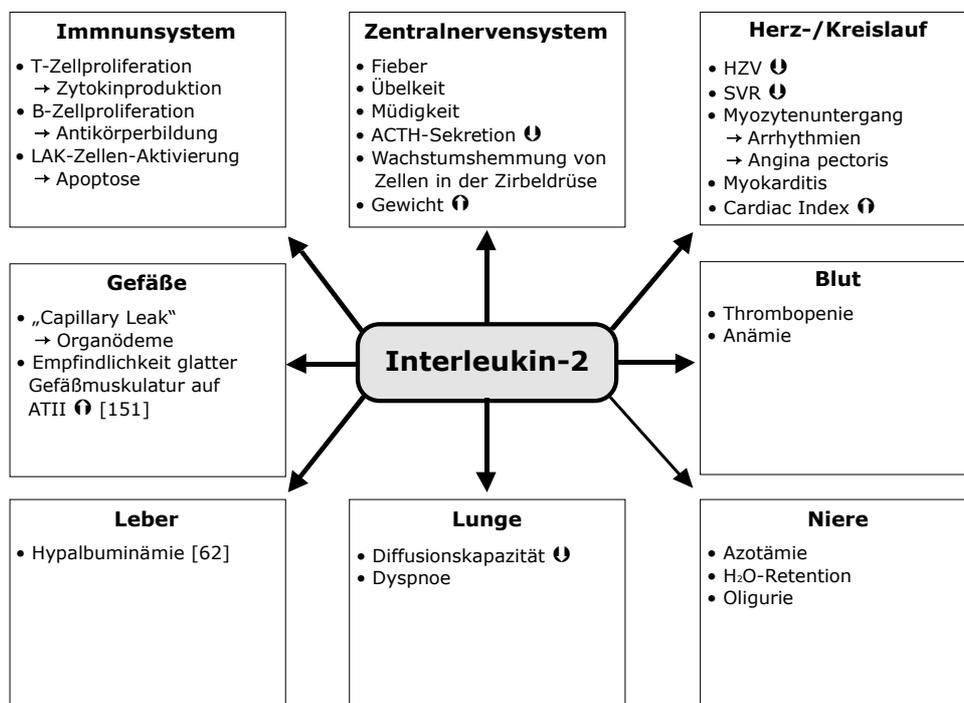


Abb. 1.1

Bisher bekannte Wirkung des IL-2 auf die einzelnen Organe (eigene Graphik, Quellennachweise der einzelnen IL-2-Wirkungen sind dem Text zu entnehmen).

Ratten wirken kann. Beide sind jedoch in ihrer Wirkung positiv inotrop. Zum einen wirkt es indirekt über eine Erhöhung der Konzentration von Katecholaminen im synaptischen Spalt des sympathischen Nervensystems und zum anderen auf einem direkten Weg mit konsekutiver cAMP-Erhöhung [81]. Die Zahl der Arbeiten, die eine positiv inotrope Wirkung des Zytokins beschreiben, sind jedoch deutlich in der Minderzahl und ausschließlich auf Vorhofmyozyten beschränkt.

In wenigen Studien konnte bisher bei Patienten mit kardiologischen Krankheitsbildern eine erhöhte IL-2 Plasmakonzentration nachgewiesen werden; unter anderem für die dilatative [24] und ischämische [82, 24, 83] Kardiopathie sowie im Rahmen von Transplantatabstoßungsreaktionen nach Herztransplantationen [84]. KATZ et al. [31] fanden erhöhte IL-2 Serumkonzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz. PETRETTA et al. [19] zeigten differenzierter, dass die Plasmakonzentration des löslichen IL-2 Rezeptor sIL-2R bei NYHA IV größer ist als bei NYHA II und III. Erhöhte Werte für sIL-2R konnten CAFORIO et al. [85] im Plasma von Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und ELAHI et al. [86] nach Herzinfarkten nachweisen.

1.2.3 Vorgänge auf Zytokinebene nach einem Myokardinfarkt

Der akute Infarkt führt zu einem Gewebeuntergang und löst durch Induktion der Komplementaktivierung, der Entstehung freier Radikale und der Aktivierung von Zytokinkaskaden eine inflammatorische Reaktion aus [9, 25, 29]. Die durch Arachnoidonsäuremetaboliten angelockten Entzündungszellen wie Lymphozyten, Granulozyten und besonders Mastzellen, zu einem quantitativ geringeren Anteil auch das Endothel und die Kardiomyozyten selbst, setzen nun unterschiedlichste Zytokine frei. Darunter sind (die bekanntesten) IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-1 und TNF- α , deren ansteigende Konzentration nach dem Infarkt bei Mensch und Tier mehrfach belegt ist [9, 18, 25, 26, 29, 82].

Für die beim Herzinfarkt zunehmende Expression von Zytokinen scheint die Anwesenheit von Transkriptionsfaktoren eine wichtige Voraussetzung zu sein. Diese Transkriptionsfaktoren werden durch freie Radikale, aber auch durch die Zytokine selbst im Sinne eines circulus vitiosus aktiviert [9]. Die Ausschüttung weiterer Zytokine erfolgt hiernach kaskadenartig.

HERSKOWITZ et al. [27] konnten im Rattenmodell die zeitliche Abfolge der Expression von Zytokinen nach operativer Herzinfarktinduktion (siehe Abb. 1.2) zeigen. Sie fanden bereits in der sehr frühen exsudativen Phase eine vermehrte Expression von IL-2, IL-1 β und TNF- α . Alle Zytokine zeigten bzgl. ihres Expressionsmusters einen zweigipfeligen Verlauf mit einem zweiten Maximum in der frühen proliferativen Phase.

Allgemein haben die Zytokine die Aufgabe Leukozyten anzulocken, dadurch den Abtransport nekrotischen Materials zu organisieren und Reparationsvorgänge einzuleiten [9, 29].

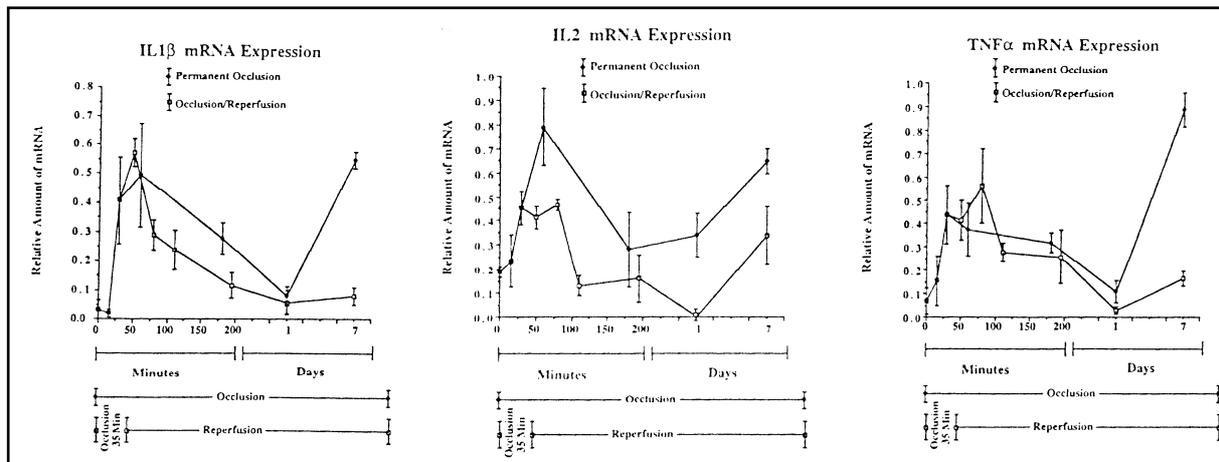


Abb. 1.2

Kardiale m-RNA-Expression von IL-1 β , IL-2 und TNF- α (von links nach rechts) bei Ratten nach permanenter bzw. nach temporärer Okklusion und anschließender Reperfusion des RIVA. Übernommen aus HERSKOWITZ et al. [27].

Zu den Wirkungen der Zytokine IL-1 β , TNF- α und IL-2 im Speziellen siehe Abschnitt 1.2.2.1. - 1.2.2.3.

1.3. Vom Myokardinfarkt zur Herzinsuffizienz

1.3.1. Kardiales Remodeling

Im Rahmen der Adaptationsvorgänge nach einem Myokardinfarkt kommt es zu Umbauprozessen sowohl im infarzierten Areal aber auch in dem Herzanteil, der nicht direkt durch die Ischämie betroffen ist. Als Folge ist dessen Kontraktilität vermindert, seine Steifigkeit erhöht und es kommt zu einer reduzierten Pumpfunktion sowie zu einer Dilatation des Ventrikels. All diese Veränderungen sind progredient und führen zu einer systolischen und diastolischen Pumpfunktionsstörung. Dies ist die Basis einer Herzinsuffizienz [10, 32, 87, 88]. Seit den frühen 80er Jahren beginnt man diese Adaptationsvorgänge immer besser zu verstehen. Man bezeichnet sie zusammenfassend als „Remodeling“. Die Auslöser sind hauptsächlich (siehe auch Abb. 1.3):

- die erhöhte Wandspannung
- systemische Wachstumssignale (Katecholamine, ADH, Kortikoide, Angiotensin II, Insulin, u. a.)
- lokale Wachstumssignale (Endothelin, TGF, TNF- α , PDGF, FGF, u. a.)

Die Folgen sind molekulare und zelluläre Veränderungen. Die Wachstumssignale fördern Hypertrophie, Apoptose und Nekrose auf Seiten der Kardiomyozyten sowie Proliferation und Kollagen Auf- und Abbau auf Seiten der Fibroblasten. Es liegen darüber hinaus Hinweise vor, dass außer den genannten Faktoren auch die Größe sowie die Lage des Infarkts, die anschließende Therapie und Begleiterkrankungen Einfluss auf das Ausmaß des postinfarziellen Remodelings haben können [10].

Außer nach einem Myokardinfarkt ist Remodeling auch zu finden bei:

- hypertensiver Kardiopathie (durch ein Vitium oder idiopathisch)
- Myokarditis
- kongenitalen Kardiomyopathien
- fortgeschrittenem Lebensalter
- Diabetes mellitus
- veränderten Hormonspiegeln (Katecholamine, Thyroxin, Wachstumshormon, Mineralo- und Glukokortikoide)

Remodeling betrifft beide Bereiche des kardiovaskulären Systems: 1. das Herz und 2. die Gefäße. Diese Arbeit beschränkt sich ausschließlich auf das kardiale Remodeling.

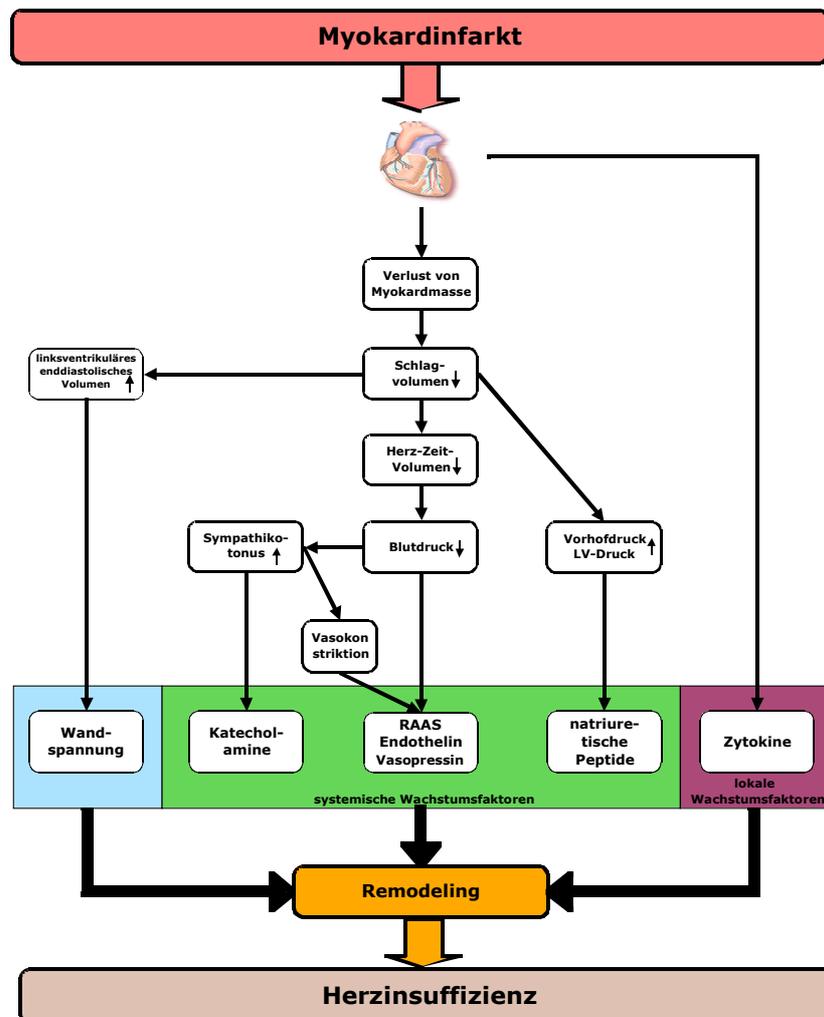


Abb. 1.3

Der Pathomechanismus auf dem Weg vom Myokardinfarkt zur Herzinsuffizienz mit besonderer Betonung des Remodelings und seiner drei auslösenden Faktoren : **Wandspannung**, **systemische Wachstumsfaktoren** und **lokale Wachstumsfaktoren** (RAAS = Renin-Angiotensin-System; eigene Graphik entwickelt aus [21, 87, 89])

Der Begriff des Remodelings wird oft missverständlich benutzt, da er nicht eindeutig definiert ist. Diese Arbeit stützt sich auf die Definition des Remodeling nach WEBER et al. [89], die drei Formen unterscheiden :

- *Geometrisches Remodeling* - Nach einem Infarktereignis im linken Ventrikel verändert sich die Geometrie sowohl des linken Ventrikels als auch die des gesamten Herzens. Durch Verlust von Myokardmasse steigt die Restmyokardbelastung und somit die Wandspannung, da das verbleibende Herzmuskelgewebe relativ pro Myozyt mehr leisten muss, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Infarziertes Herzgewebe dilatiert und nichtinfarziertes Gewebe hypertrophiert kompensatorisch, denn aus dem Laplace-Gesetz folgt: Eine Dilatation führt zur Zunahme und eine Hypertrophie zur Abnahme der Wandspannung [90]. Nachdem dieser Zustand eine gewisse Zeit lang gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus kompensiert werden konnte, kann der gesamte linke Ventrikel und später sogar der rechte Ventrikel bei Abnahme der Myokardcompliance dilatieren und so dekompensieren. Das Herz geht in eine systolische Insuffizienz über. Letztendlich steigen die diastolische Füllungsdrücke pathologisch an, was den Beginn einer diastolischen Insuffizienz anzeigt und sich klinisch beispielsweise in einer Linksherzinsuffizienz äußert.

- *Strukturelles Remodeling* - Dies beinhaltet alle Veränderungen auf Gewebeebene, die im Wesentlichen durch Myozytenuntergang und Bindegewebszunahme gekennzeichnet sind. Es kommt zur quantitativen und qualitativen Veränderung der extrazellulären Matrix [90]. Im infarzierten Bereich führt die *reparative* Fibrose zu neuer Stabilität, weil sie untergegangene Myozyten ersetzt. Aber auch im nichtinfarzierten restlichen Herzgewebe finden Umbauvorgänge statt: Es kommt zur Hypertrophie der überlebenden Kardiomyozyten und schon nach einer Woche hat sich perivaskulär sowie interstitiell der Kollagengehalt mindestens verdoppelt (*reaktive* Fibrose). Die Zunahme der extrazellulären Matrix mit hohem Kollagen I-Anteil führt zu einer Abnahme der Compliance, da Kollagen I ein Protein mit sehr starrer Struktur und erhöhter Steifigkeit ist [10]. Die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix determiniert daher die mechanische Pumpfunktion des Herzens, denn [10]:

- Sie gibt dem Herzgewebe eine Struktur und gewährleistet, dass auch während der Kontraktion die Myozyten und Gefäße ihre Position behalten.
 - Sie überträgt während der Systole die Kontraktionskräfte gleichmäßig und
 - bewirkt die Steifigkeit während der Diastole und sorgt so durch „passive Rückstellkräfte“ für die Ausdehnung des Herzens während der Diastole.
-

Eine Zunahme des Kollagengehalts ist auf der einen Seite ein wirkungsvoller Schutz vor einer Dilatation des Herzens, auf der anderen Seite erhöht es jedoch die Steifigkeit (Abnahme der Compliance) des Ventrikels und reduziert so die Pumpfunktion des Herzens [10, 87].

- *Biochemisches Remodeling* - Unter diesem Begriff versteht man alle Veränderungen auf molekularer Ebene, die infolge eines Infarktes auftreten und ebenfalls der Kompensation dienen. Die wichtigsten Veränderungen betreffen die Myofibrillen, das sarkoplasmatische Retikulum sowie den Energiestoffwechsel in den Mitochondrien [88]. Wachstumsfaktoren und Zytokine werden gebildet, das lokale Renin-Angiotensin-System und das Bradykinin-System werden aktiviert, Protoonkogene gebildet und fetale Genmuster wieder exprimiert, um nur einige Veränderungen zu nennen [90].

1.3.2. Herzinsuffizienzmodell und die Bedeutung von Zytokinen

Diverse Arbeiten belegen eine dauerhafte Aktivierung der Zytokinproduktion nach einem Herzinfarkt beim Übergang in die chronische Insuffizienz [17, 18, 19, 20, 34]. So sind auch bei HI u. a. erhöhte Werte für IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 und TNF- α gefunden worden [17, 18, 19, 20, 21, 30]. Im Laufe der letzten Jahre konnte nachgewiesen werden, dass proinflammatorische Zytokine negativ inotrop sein können, kontraktile

Dysfunktion auslösen [35, 36], kardiale β -Rezeptoren entkoppeln [10] und linksventrikuläres Remodeling fördern können [37]. In der FRAMINGHAM-Studie [30] konnte gezeigt werden, dass erhöhte Zytokinkonzentrationen im Serum einen prediktiven Aussagewert bzgl. der Entwicklung einer Herzinsuffizienz haben. Die durch Zytokine ausgelöste Entzündungskaskade lockt unter anderem neutrophile Granulozyten an, welche ihrerseits etablierte Entzündungsmediatoren sind und zu einer Gewebeschädigung führen können [91, 92].

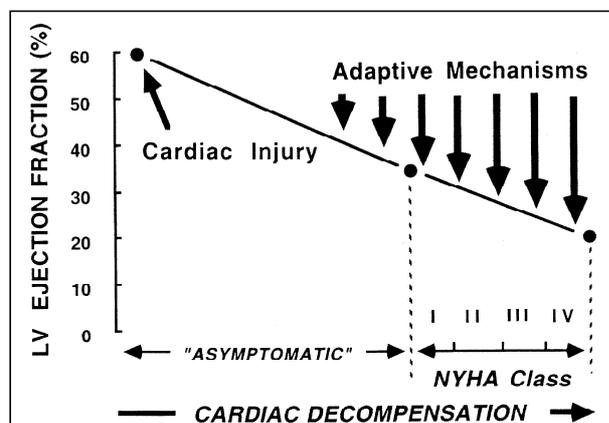


Abb. 1.4

Multiple-Hit-Hypothese nach SETA et al. [32]

Die pathophysiologische Bedeutung der Zytokine bei der Progression einer Herzinsuffizienz wird eindrucksvoll veranschaulicht von SETA et al. [32]. In Ihrer Arbeit zur *Multiple-Hit-Hypothese* mit dem Untertitel „*The Cytokine Hypothesis*“ zeigen sie einen allgemeinen Entstehungsmechanismus für die HI (siehe Abb. 1.4). Danach führt ein akutes herzscheidendes Ereignis, beispielsweise ein Infarkt, oder auch eine dauerhafte

Druck- oder Volumenbelastung des Herzens, zu einem kontinuierlichen Abfall der Herzleistung. Dieser ist zwar anfangs noch asymptomatisch, jedoch nur weil der Organismus in diesem Zustand auf physiologische Kompensationsmechanismen zurückgreift wie z.B. den vermehrten Ausstoß von Zytokinen, aber auch von Neurohormonen und linksventrikuläres Remodeling. Anfangs noch kompensierend können aber alle diese Adaptationsvorgänge unter dauerhafter Aktivierung eine Herzinsuffizienz auslösen oder verschlimmern und dadurch eine Dekompensation herbeiführen.

Daher setzt langsam ein Umdenken in Hinblick auf die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ein: eine Erweiterung der rein hämodynamisch und neurohumoralen geprägten Erklärungsansätze um inflammatorische und immunologische Aspekte der Herzinsuffizienz. Digitalis als wichtigster Vertreter positiv inotroper Substanzen bildet den klassischen Ansatz der Pharmakotherapie bei HI. Positiv inotrope Substanzen führen zu einer Linksverschiebung der Ventrikelfunktionskurve und somit klinisch zu einer Symptomverbesserung, allerdings auf Kosten eines höheren linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP). Digitalis verbessert jedoch nur die Symptomatik und hat auf die Sterblichkeit keinen Einfluss (DIG) [93]. Den zweiten pharmakologischen Ansatz stellt die Senkung von Vor- und Nachlast dar. Wichtigster Vertreter ist vor allem die Gruppe der ACE-Hemmer, die außerdem durch Hemmung sowohl des systemischen als auch des lokalen RAAS einer Linkshypertrophie entgegen wirken. Prognostisch günstige Effekte einer Inhibition des RAAS bei HI konnten durch diverse Studien für ACE-Hemmer (CONSENSUS, SOLVD, ISIS-4) [94, 95, 96], für AT1-Antagonisten (VALLIANT) [152] und für Aldosteron-Antagonisten (EPHESUS) [153] belegt werden. Den dritten Ansatz stellt die Steigerung der Ausscheidung und somit die Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens durch Diuretika dar [97].

Um die schädigenden Folgen einer dauerhaften neurohumoralen Stimulation bei HI weiß man schon seit mehr als zwei Jahrzehnten. Daraus leitete man therapeutische Konzepte ab, deren wichtigster Bestandteil die Gabe von β -Blockern wurde [20]. Eine Prognoseverbesserung unter β -Blocker-Therapie konnte in großen Studien belegt werden (COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II) [98, 99, 154]. Eine therapeutische Einflussnahme auf die dauerhaft aktivierte Zytokinstimulation bei der HI steckt dagegen noch in den Anfängen. Die bedeutende Rolle der Zytokine wurde hierbei besonders für TNF- α gezeigt, das isoliert appliziert im Tierversuch die wesentlichen Symptome der HI auszulösen vermag wie linksventrikuläre Dysfunktion, Kardiomyopathie, pulmonale Ödeme usw. [20, 32, 100]. Bei herzinsuffizienten Patienten konnte gezeigt werden, dass mit steigender NYHA-Klasse auch die Serumkonzentrationen von TNF- α im peripheren Blut ansteigt, hier also ein eindeutiger Zusammenhang besteht [32]. Jedoch musste die RENAISSANCE-Studie zur Therapie der HI mit TNF- α -Ak (Etanercept) wegen negativer Ergebnisse vorzeitig abgebrochen werden [136].

Noch immer ist es umstritten, woher und wie die Zytokine bei der chronischen Herzinsuffizienz aktiviert werden. Derzeit sind nach PAULUS [100] drei Theorien Gegenstand aktueller Diskussionen :

- *Endotoxininduzierte Zytokinproduktion*

Die erhöhten Zytokinspiegel sind Folge einer Translokation von Bakterien des Darmlumens ins Blut. Zuvor kommt es im Rahmen der HI zu einer venösen Stauung in den Mesenterialgefäßen, dann zum Darmwandödem und dadurch zu einer Insuffizienz der Mukosabarriere im Darm. Bakterien des Darmes können in die Darmwand eindringen und gelangen dort in regionale Gefäße. Hier setzen sie Endotoxine in den Kreislauf frei, was eine Immunreaktion und die Bildung von Zytokinen hervorruft.

- *Myokardiale Zytokinproduktion*

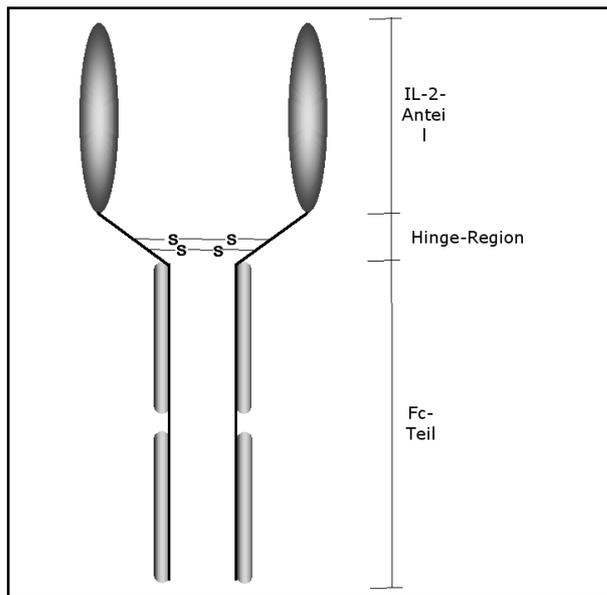
Im Myokard herzinsuffizienter Patienten konnte die Expression von TNF- α nachgewiesen werden. Klinische Studien zeigen darüber hinaus, dass die Menge myokardial produzierten TNF- α (aber auch von Wachstumsfaktoren und Stressproteinen) mit steigender diastolischer Wandspannung zunimmt.

- *Extramyokardiale Zytokinproduktion*

Bei dieser These wird die vermehrte Zytokinsynthese nicht als Reaktion nur eines Organs auf die Herzinsuffizienz verstanden. Bei der HI fördert eine verringerte vasodilatorische Kapazität und ein abnehmender aerober Stoffwechsel eine Gewebehypoxie. Diese Gewebehypoxie und die damit verbundene Produktion freier Radikale (\rightarrow oxidativer Stress) stimulieren die über Transkriptionsfaktoren vermittelte Zytokinproduktion in verschiedenen Regionen des Körpers.

1.4 IL-2-Fusionsprotein (IL-2-FP)

Fusionsproteine bestehen aus mindestens zwei Proteinen, welche ursprünglich eigenständige Moleküle mit ebenso eigenständigen biologischen Funktionen waren. Die Grundlage bildet jeweils ein cDNA-Fragment, das für extrazelluläre Strukturen oder Zytokine codiert und ein weiteres cDNA-Fragment, das für die konstante Region eines IgG Immunglobulins codiert. Daher werden sie auch „chimere Proteine“ genannt. Auf DNA-Ebene *in vitro* fusioniert und dann *in vivo* exprimiert, bilden sie ein neues Molekül, von dem jedoch jeder ursprüngliche Proteinbestandteil *in vitro* auch noch seine ursprüngliche Funktion bzw. Wirkung behält. 1989 wurde das erste klinisch genutzte Fusionsprotein, das CD4-IgG, zur Behandlung von AIDS von TRAUNECKER et al. [101] und CAPON et al. [102] beschrieben. 1991 konstruierte LANDOLFI [103] das erste IL-2-haltige Fusionsprote-

**Abb. 1.5**

Aufbau des IL-2-Fusionsproteins nach KUNZENDORF et al. [106].
„S-S“ bezeichnet die Disulfidbrücken.

in: das IL-2-IgG1. Er kam zu dem Ergebnis, dass dieses Protein sowohl die Wirkung des IL-2 (Auslösung einer T-Zellproliferation) als auch die des IgG-Anteils (komplementabhängige Zellyse) in einem Molekül *in vitro* vereint. KUNZENDORF et al. [104] beschrieben später für ein Fusionsprotein, ähnlich dem in dieser Arbeit verwendeten Fusionsprotein IL2-IgG2b, dass es sowohl an IL-2-Rezeptoren als auch an Fc-Rezeptoren bindet und bestätigten, dass es die Funktionen seiner beiden Anteile *in vitro* behält. Allerdings vermag dasselbe Protein *in vivo* im Mausmodell auf bisher noch nicht genau geklärte Weise, die zelluläre sowie humorale Immunantwort zu unterdrücken, also immunsuppressiv zu wirken. Das IL-2-FP inhibiert die Th1- und Th2-Immunantwort [105]. Dabei hängt die Effektivität einer Behandlung mit IL2-IgG2b stark davon ab, wie lange vor der zu erwartenden Immunreaktion die Behandlung begonnen wurde [104]. In diversen Nierentransplantationsmodellen im Tierversuch konnte neben anderen Fusionsproteinen wie dem CD40IgG und dem TNF-RIgG auch das IL-2IgG seine immunsuppressive Wirkung unter Beweis stellen [106].

Das in dieser Arbeit genutzte Fusionsprotein¹ setzt sich aus einem rekombinanten IL-2-Anteil (Ratte) und dem Fc-Teil eines murinen Antikörpers (Ratte) zusammen und bildet, ähnlich dem ursprünglichen Antikörper, durch zwei Disulfidbrücken ein Dimer. Seine Herstellung ist ausführlich von KUNZENDORF et al. [104] beschrieben worden.

Bisher sind keine durch das IL2-IgG2b ausgelöste kardiovaskulären Nebenwirkungen bekannt geworden.

¹ Für diese Arbeit freundlicherweise in Kooperation mit dem Institut für Immunologie am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin von Herrn Dr. Thomas Pohl zur Verfügung gestellt.

1.5. Zielsetzung

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahren zeigen immer deutlicher, dass neben der Aktivierung neurohumoraler Kompensationsmechanismen und dem strukturellen Remodeling die Aktivierung von Zytokinkaskaden im Rahmen eines inflammatorischen Prozesses nach einem Herzinfarkt bedeutend ist. Dabei wurden vermehrt Zytokine wie z.B. IL-1 β , IL-2 und TNF- α gefunden. Die kardiotoxischen und systemisch negativen Wirkungen konnten in vielen Studien für einige Zytokine belegt werden. Darüber hinaus wird auch immer deutlicher, dass die einzelnen Prozesse nach einem Infarkt viele Verknüpfungen untereinander aufweisen und sicher nicht als singuläre Prozesse betrachtet werden dürfen. So führen einige Zytokine, wenn dauerhaft aktiviert, zur Gefügedilatation, zur Hypertrophie und zur Fibrose- sowie Apoptoseinduktion. Dies sind Prozesse, die dem Remodeling zugerechnet werden und nach heutigem Kenntnisstand maßgeblich entscheidend für die langfristig gesicherte Pumpfunktion des Herzens nach einem Infarkt sind. Obwohl bekannt ist, dass IL-2 bei einem Infarkt hochreguliert wird, durch Induktion des „Capillary Leak Syndrom“ systemisch Organödeme auszulösen vermag und die Behandlung mit rekombinantem IL-2 durch dessen toxische Nebenwirkungen limitiert wird, ist die Rolle dieses Zytokins bei der Pathogenese der ischämischen Herzinsuffizienz bisher dennoch weitestgehend unbekannt. Diese Arbeit untersucht erstmalig die Wirkung einer IL-2-Inhibition beim Myokardinfarkt auf die kardiale Hämodynamik. Dafür erweist sich die Ratte als ideales Versuchstier, denn die Infarkttheilung hat im Vergleich zum Menschen einen identischen, jedoch etwas schnelleren Ablauf und ein vergleichbares Zytokinmuster [6, 7].

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu bearbeitenden Fragen sind:

1. Welche Auswirkungen hat eine IL-2-Inhibition auf die kardiale Hämodynamik *in vivo* zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten nach einem Myokardinfarkt?
 2. Gibt es Veränderungen auf Gewebeebene unter einer IL-2-Inhibition und wenn ja welche?
 3. Hat die Dauer einer IL-2-Inhibition einen Einfluss auf die kardiale Hämodynamik?
-