

1 Einleitung

1.1 Entzündliche Herzmuskelerkrankung

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese der Myokarditis

Die Myokarditis ist ein sich herdförmig oder diffus im Herzmuskel ausbreitender, akut oder chronisch rezidivierend verlaufender Entzündungsprozeß. Hervorgerufen wird diese Entzündung durch direkte oder indirekte Einwirkung von Erregern, von toxischen, chemischen oder physikalischen Agenzien oder bisher nicht verstandenen und somit unbekanntem Ursachen. Die pathogenetischen Konzepte der akuten Myokarditis und damit assoziierter Kardiomyopathien wurden in den vergangenen Jahrzehnten ständig weiterentwickelt (1). Erkrankungen des Herzmuskels wurden klassischerweise in idiopathische, familiäre und toxische (z.B. Alkohol, Medikamente) Kardiomyopathien, sowie einigen durch seltene Ursachen (z.B. Systemerkrankungen) bedingte Kardiomyopathien unterteilt. Kürzlich wurde in diese Unterteilung auch die große Gruppe der durch virale und immunologische Mechanismen verursachten Kardiomyopathien unter dem Bild der entzündlichen Kardiomyopathien aufgenommen (2).

Ursachen der Myokarditis	
Viren	Coxsackie (A, B), Echo, Influenza (A, B), Adeno, Polio, Herpes Simplex, Cytomegalie, Varizellen-Zoster, Epstein-Barr, Arbo, Hepatitis B, HIV, etc.
Bakterien, Rickettsien, Spirochäten	Corynebakterien, Salmonellen, Legionellen, Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien, Borrelien
Protozoen	Trypanosoma cruzi (Chagas' disease), Toxoplasma gondii, Trichinen, Echinokokken
Pilze	Aspergillus, Candida, Kryptokokken, Histoplasmodien
Toxisch	Alkohol, Anthrazykline, Katecholamine, Interleukin-2, Interferon-2 α

Tabelle 1: Ursachen der Myokarditis

Prinzipiell kommen zahlreiche kardiotope Viren als Erreger in Betracht, jedoch ist eine Infektion mit Enteroviren, speziell Coxsackie-B-Viren (CBV), als Ursache der humanen Myokarditis führend (3, 4). Diese Erkenntnis hat man aus epidemiologischen Studien gewonnen, die eine erhöhte Inzidenz der viralen Myokarditis infolge von Endemien mit

Coxsackie-B-Viren zeigten (5). Letztlich konnte erst mittels molekularbiologischer Methoden die angenommene Rolle von Enteroviren in der Pathogenese der humanen Myokarditis durch den Nachweis von enteroviraler RNA im Myokard von Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) nachgewiesen werden (6). Enterovirusinfektionen verlaufen in den meisten Fällen klinisch inapparent. Bei Coxsackieviren überwiegen grippeartige Krankheitsbilder mit Lymphadenitis und Myalgien. Zu den schwerwiegenden Manifestationen einer Enterovirusmyokarditis zählen die akut auftretende Herzinsuffizienz mit Ventrikeldilatation sowie lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Entweder unmittelbar nach einer akuten Myokarditis oder nach einer Latenzperiode entwickelt sich bei einem Teil der Patienten eine chronische Myokarditis mit progressiver Herzinsuffizienz unter dem Bild einer dilatativen Kardiomyopathie (1, 7).

1.1.2 Tiermodelle der Myokarditis

Heutige Kenntnisse über die zugrundeliegenden Pathomechanismen rühren zu einem großen Teil aus Tiermodellen her. Im Tierexperiment bestehen im allgemeinen zwei Möglichkeiten, Myokarditiden zu erzeugen; zum einen durch Infektion von genetisch prädisponierten Mäusen mit unterschiedlichen Virusstämmen (8-10) zum anderen durch Immunisierung mit verschiedenen organspezifischen Autoantigenen (z.B. kardiales Myosin) (11-13) (**Abbildung 1**). Hierdurch wird eine der humanen Myokarditis ähnliche Entzündung im Herzmuskel von genetisch prädisponierten Mäusen hervorgerufen.

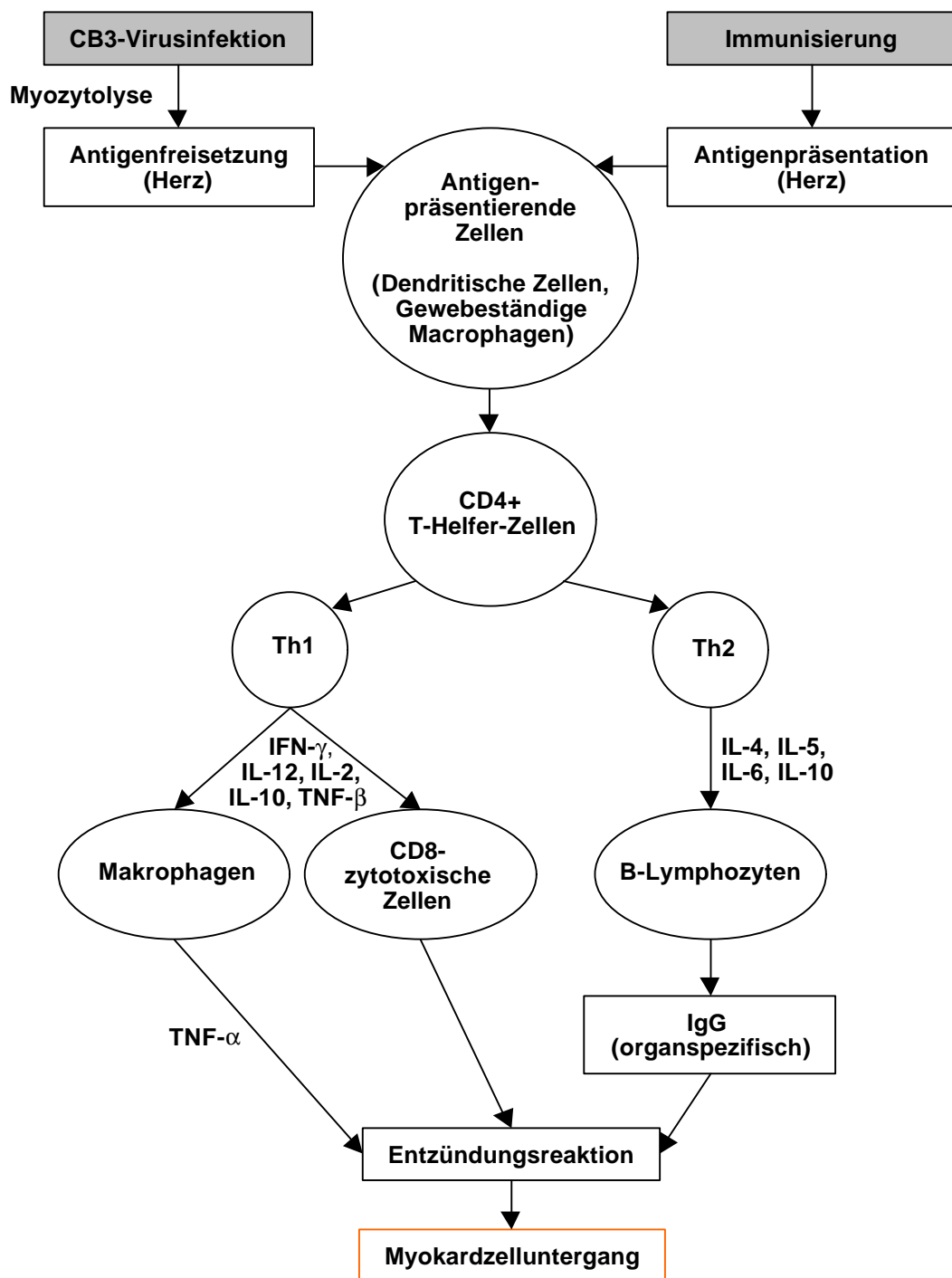


Abbildung 1: Viral oder immunologisch induzierte, zytokinvermittelte Myokarditis im Tiermodell (in Anlehnung an (14))

Bei der durch kardiales Myosin induzierten Form der Myokarditis handelt es sich um eine organspezifische Autoimmunerkrankung, die durch die Erkennung von Peptiden des Myosins durch CD4⁺-T-Zellen, in Assoziation mit MHC-Klasse-II-Molekülen, eine Produktion von Autoantikörpern triggert (13).

1.1.2.1 Immunantwort und Herzmuskelschädigung

Nach einer Virusinfektion im Tiermodell ist ein akutes virämisches von einem chronisch-entzündlichen Stadium der Erkrankung unterscheidbar (9). Durch virale Schädigung kommt es bereits vor Invasion des Myokards mit Entzündungszellen und der Erhöhung zirkulierender Zytokine zu einer virusinduzierten Zellyse, die somit ein pathogenetisches Prinzip der akuten Infektion darstellt (15). Während der akuten Phase der Infektion kommt es zu einer Vermehrung und Replikation des Virus in verschiedenen Organen: Herzmuskel, Pankreas, Milz, Lymphknoten, B-Lymphozyten, Makrophagen und CD4⁺-T-Zellen (16). Eine kontinuierliche Verteilung des Virus aus nichtkardialen Reservoirs, z.B. periodisch von der Milz oder von Lymphknoten freigegebene chronisch infizierte Immunzellen, können zu einer persistierenden viralen Infektion des Myokards beitragen (17).

Trotz der großen Assoziation zwischen einer Virusinfektion und dem Entstehen einer Myokarditis, wurde schon früh angenommen, daß der Herzmuskelschädigung vielmehr Immunmechanismen als virale Mechanismen zugrunde liegen (10, 18, 19). Die wichtige Rolle der immunologischen Vorgänge bei der viralen Herzmuskelerkrankung zeigten zum ersten mal Woodruff und Woodruff im Mausmodell. Die Depletion von T-Lymphozyten bei infizierten Mäusen führte zu einer effektiven Verhinderung der kardialen Entzündung als auch der Herzmuskelnekrose, obwohl die Viruskonzentration im Herzen hoch blieb. Eine Rekonstitution der Tiere mit T-Zellen bringt die Erkrankungsempfänglichkeit wieder zurück (10). Nach dieser initialen Studie identifizierten viele Autoren humorale und zelluläre Faktoren als Grund für die Lyse von Myozyten (18, 19).

Die Immunität kann entweder gegen virale oder zelluläre Antigene gerichtet sein. Folgende Typen wurden dabei identifiziert:

1. Virusspezifische Immunreaktion:

Während der Internalisation und des Uncoating der Viren in den Lysosomen, werden freiwerdende virale Peptide an die Zelloberfläche transportiert und im Zusammenspiel mit dem Major-Histocompatibility-Complex (MHC) virus-spezifischen T-Lymphozyten präsentiert. Zytokine wie IFN γ sind während einer Infektion präsent und erhöhen die Expression von MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Proteinen (20). Dies bedeutet im Herzen, daß CD8- und CD4-T-Lymphozyten mit infizierten Myozyten reagieren können. Die virusspezifische T-Zelle kann dabei direkt die infizierte Zelle lysieren oder kann zur Sekretion von Zytokinen stimuliert werden, die entweder für die zelluläre Immunität (Th1-Zellen: IFN γ) oder für die humorale Immunität eine Rolle spielen (Th2-Zellen: IL-4) (21).

Im Tiermodell konnten unterschiedliche T-Zell-abhängige Pathomechanismen bei der Schädigung des Myokards gezeigt werden. MHC-identische Balb/c- bzw. DBA/2-Mäuse ent-

wickeln eine schwere Myokarditis, die im ersten Stamm durch CD8⁺-, im zweiten dagegen durch CD4⁺-T-Lymphozyten bedingt ist. Darüberhinaus weisen nur die DBA/2 Mäuse erhebliche Ablagerungen von herzreaktiven Autoantikörpern im Myokard auf, die durch die Depletion von Komplement vermindert werden können und die Entwicklung einer Myokarditis verhindern (8). In einem myosin-induzierten Myokarditis-Mausmodell wurde diese Beobachtung bestätigt, daß bei Balb/c- und DBA/2-Mäusen die Herzmuskelschädigung durch zelluläre und humorale immunpathogenetische Mechanismen entstehen (22). Verantwortlich hierfür sind unterschiedliche Pathomechanismen, die in der Balb/c Maus auf einer überwiegenden Aktivierung von CD4⁺-Th1-Helferzellen beruhen, während das gleiche Virus in DBA/2-Mäusen vor allem die Differenzierung von CD4⁺-Th2-Lymphozyten induziert (23). Eine CBV-Infektion von Balb/c-Myozyten erhöht die Expression von 65 kd HSP (heat shock protein) und stimuliert die $\gamma\delta^+$ -T-Zell-Aktivierung (24). Eine Infiltration des Myokards mit diesen $\gamma\delta^+$ -T-Zellen korreliert mit einer Abnahme von CD4⁺-T-Zellen und einem Shift von Th2- zu Th1-Zellmuster, was zur Annahme führt, daß $\gamma\delta^+$ -T-Zellen bei der Modulation des Th-Zell-Subtyps eine Rolle spielen (23). Eine CBV-Infektion bei DBA/2-Mäusen führt nicht zu einer Erhöhung der HSP-Expression, was die vorrangige Th-2-Differenzierung erklärt. Die Modulation des Th-Zell-Subtyps durch $\gamma\delta^+$ -T-Zellen ist damit zu erklären, daß $\gamma\delta^+$ -T-Zellen große Mengen an IFN γ und IL-2 produzieren, die eine Th1-Zell-Differenzierung bewirken (25). Ferner wurde beobachtet, daß eine Infektion von Balb/c-Mäusen mit einer spezifischen CBV-Variante (H310A1), die das Myokard infiziert, aber nur eine minimale Myokarditis erzeugt, in vivo hauptsächlich Th2-Zellen aktiviert (23). Diese Th2-Zellen agieren als „Suppressor“-Zellen, die eine Induktion einer Th1-Zell-Antwort verhindern, die zur Aktivierung von zytotoxischen CD8⁺-Zellen nötig wäre (26). Ein Transfer von aktivierten $\gamma\delta^+$ -Zellen aus dem Herzen von myokarditischen Balb/c-Mäusen führt zur Apoptose von CD4⁺-Zellen, zu einem Shift von Th2- zu Th1-Zell-Muster und zu einer Induktion einer schweren Myokarditis (23). Bemerkenswert ist ferner, daß genetisch resistente Mäuse durch eine Co-Behandlung mit Zytokinen, in Abhängigkeit von der Dosis und dem Zeitpunkt der Administration bezogen auf die Infektion mit CBV, empfänglich für eine Myokarditis gemacht werden können. Die Zytokine TNF/IL-1 (27, 28), IL-2 (28), IFN β (29) und IFN γ (28) sind im Tiermodell in der Lage den Verlauf der Erkrankung durch Änderung der Th1-/Th2-Zell-Balance zu beeinflussen. Karupiah (30) hat kürzlich die Rolle der Zytokine bei der Viruselimination am Mausmodell gezeigt. Der Ectromelia-Virus, der bei Mäusen eine generalisierte Infektion genannt Mauspocken hervorruft, bewirkt bei genetisch resistenten C57BL/6 (B6) Mäusen nur eine inapparente Erkrankung. Bei Balb/c- and A-Strang-Mäusen hat dieser Virus eine annähernde Mortalität von 100 %. In der Milz und den Lymphknoten der B6-Mäuse werden die Zytokine

IL-2, IFN γ und TNF α schnell induziert und durch hohe Zahl an Zellen produziert. Alle drei aufgezählten Zytokine fehlen jedoch bei Balb/c- and A-Strang-Mäusen. Signifikante Unterschiede in der Zahl von IL-4-produzierenden Zellen existiert dabei im Vergleich zwischen allen drei Mäusen nicht. IFN γ -produzierende Zellen werden in der Milz, aber nicht in den Lymphknoten gefunden, während IL-2-produzierende Zellen nur in den Lymphknoten von B6-Mäusen gefunden werden. Eine starke Korrelation zwischen der schnellen Induktion von Th1-Zytokinen und einer potenten antiviralen zytotoxischen T-Lymphozyt-Antwort konnte bei B6-Mäusen gezeigt werden (30). Ein Fehlen von Th1-Zytokinen wiederum korrelierte bei Balb/c- and A-Strang-Mäusen mit einem kompletten Fehlen oder mit einer verspäteten zytotoxischen T-Zell-Antwort auf die Virusinfektion. Interessant dabei ist, daß IFN γ -Gen-defiziente B6-Mäuse gegenüber einer Ectromelia-Virus-Infektion ebenso anfällig sind wie Balb/c- und A-Strang-Mäuse (30). IFN γ und sein spezifischer IFN γ -Rezeptor sind für die Virus-Clearance von gleicher Bedeutung. Die Wichtigkeit der IFN γ -abhängigen Mechanismen zur Coxsackievirus-Elimination wurde kürzlich am NOD-IFN γ -transgenetischen Mausmodell, das IFN γ im Pankreas exprimiert, demonstriert. Die Coxsackie-B3-Replikation war bei diesen Mäusen inhibiert und die transgenetischen Mäuse waren im Vergleich zum Wildtyp geschützt vor der Entwicklung eines Diabetes sowie einer Myokarditis (31). Es kommt sogar durch intranasale Administration von IFN γ zu einer Viruselimination und Reduktion myokarditisbedingter Läsionen bei der Enzephalomyokarditisvirus-infizierten Maus (32).

Auch das Zytokin IL-12 wurde als antivirales Zytokin beschrieben. IL-12 ist im Mausmodell in der Lage, vor einer Enzephalomyokarditisvirus-induzierten Myokarditis zu schützen (33). IL-12 erhöht dabei die zytotoxische Aktivität und induziert eine Th1-spezifische Immunantwort. Mit IL-12 behandelte Mäuse zeigen eine Reduktion der viralen Replikation, Entzündung und Herzmuskelnekrosen mit einer Erhöhung der Überlebensrate. Eine Behandlung der Enzephalomyokarditisvirus-infizierten Mäuse wiederum mit neutralisierendem Anti-IL-12 resultiert in einer erhöhten Mortalität. Diese Erkenntnisse zeigen die wichtige Rolle des Th1-Th2-Zell-Zytokinmusters in der Bekämpfung einer viralen Infektion (33).

Um eine persistierende Infektion im Wirt etablieren zu können, haben Viren verschiedene Strategien entwickelt, der T-Zell-mediierten Immunantwort im Sinne einer Viruselimination zu entkommen. Die Strategien, wie lytische Viren einen nicht-zytopathischen Zustand der Replikation einnehmen, um ihr eigenes Überleben zu sichern, variiert stark zwischen verschiedenen Viren und ist bei der enteroviralen Persistenz beim Menschen nicht geklärt. Zytokin-induzierte Viruselimination, vor allem durch die proinflammatorischen Zytokine IFN γ und IL-12, scheinen eine größere Rolle als zell-mediierte zytotoxische Effekte, wie bei IFN γ -defizienten Mäusen, die eine akute Infektion zwar überstehen, aber unfähig sind, die

persistierende Infektion zu eliminieren (34). Ob diese zytokinabhängigen Mechanismen bei der humanen Myokarditis eine Rolle spielen, ist unklar. Diese Wissenslücke verhindert eine differenzierte Therapie von Patienten mit effektiven antiviralen oder antiinflammatorischen Medikamenten.

2. Autoimmunität:

Verschiedene Mechanismen der Induktion von Autoimmunreaktionen durch eine Virusinfektion wurden postuliert. Bis jetzt wurden zwei Mechanismen bei CVB3-induzierter Herzmuskelerkrankung nachgewiesen: a) Elimination von T-Suppressor-Zellen (35, 36) und b) Stimulation der Immunantwort gegen kreuzreagierende Antigene Determinanten („antigenic mimicry“) (37-39). Eine Elimination von T-Suppressor-Zellen durch eine Virusinfektion kann entweder durch eine direkte Infektion und Lyse/Inaktivierung dieser T-Suppressor-Zellen oder durch eine Stimulation der Bildung von IFN β erfolgen, was eine T-Suppressor-Zell-mediierte Suppression hemmt (36). Der meist diskutierte Mechanismus ist jedoch das „antigenic mimicry“. Es ist vorstellbar, daß homologe Determinanten, die auf einem wirtseigenem Protein und einem infektiösen Agens vorliegen, aufgrund der Toleranz des Organismus erst eine Autoimmunantwort hervorrufen, wenn durch eine zytokininduzierte, gesteigerte Expression der HLA-II-Antigene die Antigenpräsentation verstärkt wird oder sogar die Toleranz in diesem Zusammenhang herabgesetzt wird. Ein solches „antigenic mimicry“ wurde bei der humoralen Autoimmunantwort der Myokarditis zwischen CVB3 und dem Adenin-Nukleotid-Translokator, einem myokardialen Autoantigen, nachgewiesen (28). Durch einen Transfer von diesen kreuzreagierenden Antikörpern zwischen CBV und myokardialen Autoantigenen konnte eine Myokarditis in Mäusen ebenfalls induziert werden (40).

Diese beschriebenen tierexperimentellen Untersuchungen sind seit längerer Zeit, neben der Frage einer myokardialen Viruspersistenz, Grund für die Vorstellung einer durch den Virusinfekt getriggerten Autoimmunpathogenese bei der Ätiologie der Myokarditis bzw. ihrer möglichen Progression zur dilatativen Kardiomyopathie (13, 41-43).

Diese Vorstellung einer Involvierung von Autoimmunmechanismen bei der humanen Myokarditis bzw. der Kardiomyopathie wird durch folgende Untersuchungen an Patienten gestützt:

1. Die Detektion von Autoantikörpern gegen verschiedene Herzantigene wie das Herz-Myosin (44), der β -Adreno-Rezeptor (45), der mitochondriale Membran-ADP/ATP-Carrier (43) und der Ca-Kanal (46).

2. Die Demonstration von erhöhten Zytokin- (47) und Zytokinrezeptor-Konzentrationen (48) bei Myokarditis- oder Kardiomyopathie-Patienten, die auf ein aktiviertes immunologisches Geschehen hinweisen.
3. Die Beobachtung einer autoantikörper-medierten Reduktion der Herzfunktion durch Interaktion mit dem ADP/ATP-Carrier (49).
4. Die Beobachtung, daß eine Depletion von Autoantikörpern durch Immunapherese zu einer signifikanten klinischen Besserung von Kardiomyopathie-Patienten führt (50).
5. Klinische Besserung der Symptomatik bei einer Vielzahl von Patienten mit Myokarditis durch Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten im Vergleich zu nicht immunsuppressiv behandelten Patienten (51, 52).

1.1.3 Diagnostik der entzündlichen Herzmuskelerkrankung

Neben der Erhebung des klinischen Status ist die differenzierte Analyse der Entzündungsreaktionen und einer möglichen Viruspersistenz im Myokardgewebe mittels histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Techniken von großer Bedeutung (53). Mit Hilfe der histologischen und insbesondere auch der immunhistologischen Techniken gelingt es nicht nur den akuten, sondern auch den chronischen myokardialen Entzündungsprozeß zu erfassen (54). Durch die Entwicklung hochsensitiver molekularbiologischer Methoden wie der in-situ-Hybridisierung, ist die Detektion von viralem Genom (z.B. Enteroviren) in endomyokardialen Biopsien von Patienten mit Myokarditis bzw. dilatativer Kardiomyopathie auch bei einer latenten Infektion mit restringierter Replikation möglich (6, 55-57).

1.1.3.1 Histologische Befunde in Myokardbiopsien

Allein aufgrund anamnestischer und nichtinvasiver Untersuchungsbefunde ist eine sichere Diagnose der Myokarditis wegen der ausgeprägten Variabilität der Befunde und Symptome nicht möglich (58). Daher sollte auch bei entsprechender Klinik und Vorliegen von unklaren Kontraktionsstörungen und Rhythmusstörungen eine Myokardbiopsie erfolgen.

Von Tiermodellen ausgehend nimmt man heute an, daß die Myokarditis beim Menschen in zwei Phasen verläuft. Zunächst kommt es früh, bedingt durch die Virusinfektion und die aktive Replikation der Viren, zu einem direkten zytotoxischen Effekt, der mit Zelluntergang und daraus resultierenden Störungen der myokardialen Funktion einhergeht. Das histiozytäre System (u.a. Monozyten, Makrophagen) wird zur Viruselimination aktiviert. Im Anschluß an die frühe Reaktion kommt es nun zu Aktivierung und Einwanderung von T-

Lymphozyten. Dabei kommt es zu Reaktionen sowohl mit viralen als auch mit myokardialen Antigenen. Somit kann es zu einem Übergang der „normalen“, infektgetriggerten Immunantwort in ein autoimmunologisches Geschehen und damit einer Chronifizierung der Erkrankung kommen. Eine Indikation zur invasiven Diagnostik mittels Herzmuskelbiopsien zwecks Diagnosesicherung wird bei der Mehrzahl der Patienten erst im späten Stadium der Erkrankung gestellt, wo bereits reparative Prozesse im Herzmuskelgewebe stattgefunden haben. Die für die frühe Phase typischen Myozytolysen liegen in der Regel nicht mehr vor. Es bereitet nun Schwierigkeiten die im Myokard verteilten zellulären Infiltrate, die zudem zu diesem Zeitpunkt wesentlich geringer ausgeprägt sind, lichtmikroskopisch von anderen, nichtimmunkompetenten, interstitiellen Zellen (Fibroblasten, Endothelzellen, dendritische Zellen) abzugrenzen. Nach der Dallas-Klassifikation (59), die auf histo-morphologischen Beurteilungskriterien beruht, ist eine akute Myokarditis durch lymphozytäre Infiltrate mit Myozytolysen und eine borderline Myokarditis durch lymphozytäre Infiltrate ohne Myozytolysen charakterisiert. Bei der Diagnostik der akuten Myokarditis nach den Dallas-Kriterien gelingt die Diagnose einer akuten Herzmuskelentzündung histologisch in diesem Erkrankungsstadium bedingt durch die Kriterien nur selten. In weniger als 5% der Fälle, denen klinisch die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis zugrunde liegt, wird die Diagnose einer akuten Myokarditis gestellt (60-62) und bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie lassen sich entzündliche Infiltrate nur in ca. 1 bis 2% der Fälle nachweisen (62).

Außer der geschilderten Problematik der Beurteilungskriterien für Myokardgewebe gibt es weitere Punkte, die eine sichere Diagnostik erschweren. Bereits die Probenentnahme kann mit Fehlern behaftet sein („sampling error“) (63), die durch Probengröße, Anzahl der entnommenen Biopsien sowie den optimalen Biopsiezeitpunkt bedingt ist. Nicht außer Acht gelassen werden darf die Subjektivität in der histologischen Beurteilung der Biopsie, wodurch eine hohe Interobservervariabilität entsteht (64). Eine rein histologische Aufarbeitung von Myokardbiopsien zur Diagnostik eines myokardialen Entzündungsprozesses erscheint in der Regel nicht ausreichend.

1.1.3.2 Immunhistologische Befunde in Myokardbiopsien

Die immunhistochemischen Färbemethoden stellen in der Diagnostik von Herzmuskelentzündungen, insbesondere in der Diagnostik der chronischen Entzündungsreaktion, im Vergleich zur rein histologischen Analyse, einen deutlichen Gewinn dar. Es werden spezifische monoklonale Antikörper benutzt, mit denen es nicht nur möglich ist die Sensitivität in der Erfassung von chronischen Zellinfiltraten zu erhöhen, sondern auch

eine exakte Differenzierung, Charakterisierung und Quantifizierung der im interstitiellen Gewebe vorliegenden aktivierten Zellen, wie Leukozyten, B-Zellen, Makrophagen, NK-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen, vorzunehmen. Dadurch ist eine sehr viel genauere Beurteilung des myokardialen Entzündungsprozesses möglich (54, 65). Auch bezüglich des „Sampling Errors“ stellen immunhistochemischen Färbemethoden einen Vorteil dar, da durch Erfassung weiterer Entzündungsparameter der Entzündungsprozeß auch unabhängig von möglicherweise fokal vorliegenden Zellinfiltraten erfaßt werden kann (54, 61, 66).

Mittels Immunhistologie an endomyokardbiptischen Proben konnte gezeigt werden, daß bei ca. 50% der Verdachtsdiagnosen einer dilatativen Kardiomyopathie chronisch entzündliche myokardiale Veränderungen im Sinne einer inflammatorischen Kardiomyopathie nachweisbar sind (54, 61). Autoptisch gewonnenes normales Myokardgewebe zeigt <1 Lymphozyt/Gesichtsfeld (GF); im Mittel $0,65 \pm 0,44$. Da immunhistologisch neben zellulären Infiltraten mit dem Nachweis einer verstärkten Adhäsionsmolekülexpression weitere Schritte der im Gewebe ablaufenden Immunaktivierung und Differenzierung erfaßt werden, wurde schon eine Grenze von $\geq 2,0$ CD3⁺-Lymphozyten/GF bei hoher Vergrößerung (x 400), entsprechend $\geq 7,0$ Lymphozyten/mm³ als auffällig beschrieben (54, 61, 67-69). Unabhängig von einer lokalen oder diffusen Lymphozytenverteilung lassen sich die zusätzlichen Entzündungsparameter im gesamten Biopsatgewebe nachweisen. Diese Beobachtung belegt die Annahme eines generellen aktivierten myokardialen Entzündungsprozesses im gesamten Myokard. Der Nachweis der Adhäsionsmoleküle und zusätzlich bestimmbarer Aktivierungsmarker stellen neben der Quantifizierung der Zellinfiltration ein weiteres wichtiges immunhistochemische Merkmal des aktiven myokardialen Entzündungsprozesses dar (**Tabelle 2**) (61).

<i>Zelle/Antigen</i>	<i>Bezeichnung</i>	<i>Pathologisch, wenn</i>
1. Infiltrierende Zellen: Lymphozyten	CD3	$\geq 2,0$ Zellen/GF ^a (≥ 7.0 Zellen/mm ²)
2. Aktivitätsmarker: Histokompatibilitäts- antigene	HLA-I/II	Verstärkte Expression (interstitielle Zellen Gefäßendothel)
Adhäsionsmoleküle	CD18, CD54; VLA-4	Verstärkte Expression (interstitielle Zellen Gefäßendothel)
^a GF Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung (0,28 mm ²)		

Tabelle 2: Immunhistochemischer Nachweis eines aktivierten myokardialen Entzündungsprozesses (53)

Ein weiterer Marker, der im Zusammenhang mit aktivierten CD8⁺-Zellen, auf eine durch zelluläre Immunmechanismen induzierte Myokardschädigung hindeutet, ist Perforin (65). Perforin spielt im Rahmen zellulärer zytotoxischer Prozesse eine wesentliche Rolle.

1.1.3.3 Virusnachweis

Mit den früher üblichen virologischen Methoden war es nur in seltenen Fällen möglich, bei histologisch gesicherter Myokarditis einen Virus nachzuweisen. Aus diesem Grund wurde die Virusätiologie der Myokarditis lange Zeit umstritten. Heutzutage ist es mit modernen sensitiven und spezifischen molekularbiologischen Methoden (6, 55-57) (Slot-Blot, In-situ-Hybridisierung, Polymerasekettenreaktion) möglich, selbst kleine Mengen genomischer RNA bzw. DNA, auch bei einer latenten Infektion mit restringierter Replikation, sowohl im Herzmuskelgewebe bei Patienten mit klinisch vermuteter Virusmyokarditis als auch bei Patienten mit dem Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie nachzuweisen. Es wurden in myokardialen Biopsien mittels molekularbiologischer Techniken außer Enteroviren (6, 55), Adenoviren (70), Zytomegalieviren (71) sowie Herpes-simplex-Typ-2-Viren und Hepatitis-C-Viren in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen (72). Die Verfügbarkeit von Sequenzdaten der verschiedenen Viren erlaubt es sich mittels der Polymerasekettenreaktion, ein Homologie-Screening für eine gruppenspezifische Detektion von Virus-RNA bzw. -DNA durchzuführen. In der klinischen Routinediagnostik hat sich hauptsächlich neben der In-situ-Hybridisierung (6) die Polymerasekettenreaktion (55, 56) für den Virusnachweis in der endomyokardialen Biopsie durchgesetzt.

1.1.4 Krankheitsentitäten der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen

Anhand der beschriebenen histologischen, immunologischen und molekularbiologischen Befunde und aufgrund von Verlaufsuntersuchungen lassen sich die entzündlichen Kardiomyopathien in mindestens vier Subgruppen unterteilen (14, 53) (**Abbildung 2**). Inwiefern die Viruspersistenz bezüglich des Pathomechanismus der chronischen Herzmuskelentzündung für die Krankheitsprogression eine Rolle spielt, ist nicht endgültig geklärt. Es ist davon auszugehen, daß es im Rahmen der akuten Virusinfektion auch ohne Viruspersistenz zu einer Induktion autoimmunologischer Mechanismen kommen kann, die dann verantwortlich sind für die weitere Schädigung des Myokards mit einer Progression der Erkrankung.

1. **Postmyokarditische Herzmuskelerkrankung:** Histologisch läßt sich das typische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie erkennen. Immunhistologisch kann ein chronisch entzündliches Geschehen nicht nachwiesen werden; molekularbiologisch ergibt sich kein Hinweis für eine Viruspersistenz. Dieser Befund entspricht ohne Kenntnis einer durchgemachten Myokarditis einer dilatativen Kardiomyopathie.
2. **Chronisch virale Herzmuskelerkrankung:** Die histologischen und immunhistologischen Befunde sind denen der postmyokarditischen Herzmuskelerkrankung gleichzusetzen, molekularbiologisch läßt sich jedoch eine Viruspersistenz im Myokard nachweisen. Bei dieser Viruspersistenz, ohne damit verbundener myokardialer Entzündungsreaktion, könnte es sich um eine latente Virusinfektion mit restringierter Replikation handeln. Restringierte, in der Regel nicht lytische virale Genexpression, beschreibt einen generellen Mechanismus persistierender Virusinfektionen, der mit dem langsamen Verlauf chronischer Erkrankungen korreliert, und wurde auch für persistierende Infektionen mit Lentiviren, Masern oder HIV berichtet. Bis jetzt ist es unklar, inwieweit es bei dieser latenten Infektion zu einer Reaktivierung der Infektion kommen kann. Desweiteren wird auch vermutet, daß aufgrund defekter Virusmutanten trotz Viruspersistenz keine Entzündungsreaktion im Myokard ausgelöst wird (73). Neben der restringierten Virusreplikation beschreibt auch die Infektion von Immunzellen im Myokard, in der Milz und den Lymphknoten einen möglichen Persistenzmechanismus (16). Die Wanderung infizierter Immunzellen zwischen Lymphgewebe und Myokard stellt vermutlich ein pathogenetisch bedeutsames Prinzip für die Aufrechterhaltung einer persistierenden Organinfektion dar. Zudem wurde über die mögliche Persistenz von CBV in Endothelzellen des Herzens berichtet (74).

-
3. **Chronisch persistierende Virusmyokarditis:** Zusätzlich, zum histologisch mit einer dilatativen Kardiomyopathie zu vereinbarenden Befund, findet man immunhistologisch einen aktiven immunologischen Prozeß sowie molekularbiologisch eine Viruspersistenz. Somit ist es möglich, daß es sich bei dieser Untergruppe um eine sekundäre myokardiale Entzündung durch eine aktive Virusreplikation im Myokard handelt.

 4. **Chronisch autoimmunologische Myokarditis:** Charakteristisch für diese Untergruppe ist der immunhistologische Nachweis eines aktiven immunologischen Prozesses im Myokard. Es läßt sich molekularbiologisch kein Virus in der Myokardbiopsie nachweisen. Der histologische Befund ist wiederum mit einer dilatativen Kardiomyopathie vereinbar. Wegen fehlender aktiver Virusreplikation ist dieser chronisch entzündliche myokardiale Prozeß am ehesten durch eine Aktivierung von autoimmunologischen Mechanismen erklärbar (75, 76) und weniger wahrscheinlich durch andere Mechanismen wie z.B. andere Viren (z.B. Adenoviren, Cytomegalieviren) bedingt (70, 71). Eck et al. haben auf die autoimmune Kapazität von $\gamma\delta$ -TCR⁺-T-Zellen bei virusnegativer Myokarditis hingewiesen, die eine Autoimmunmyokarditis triggern können (77).

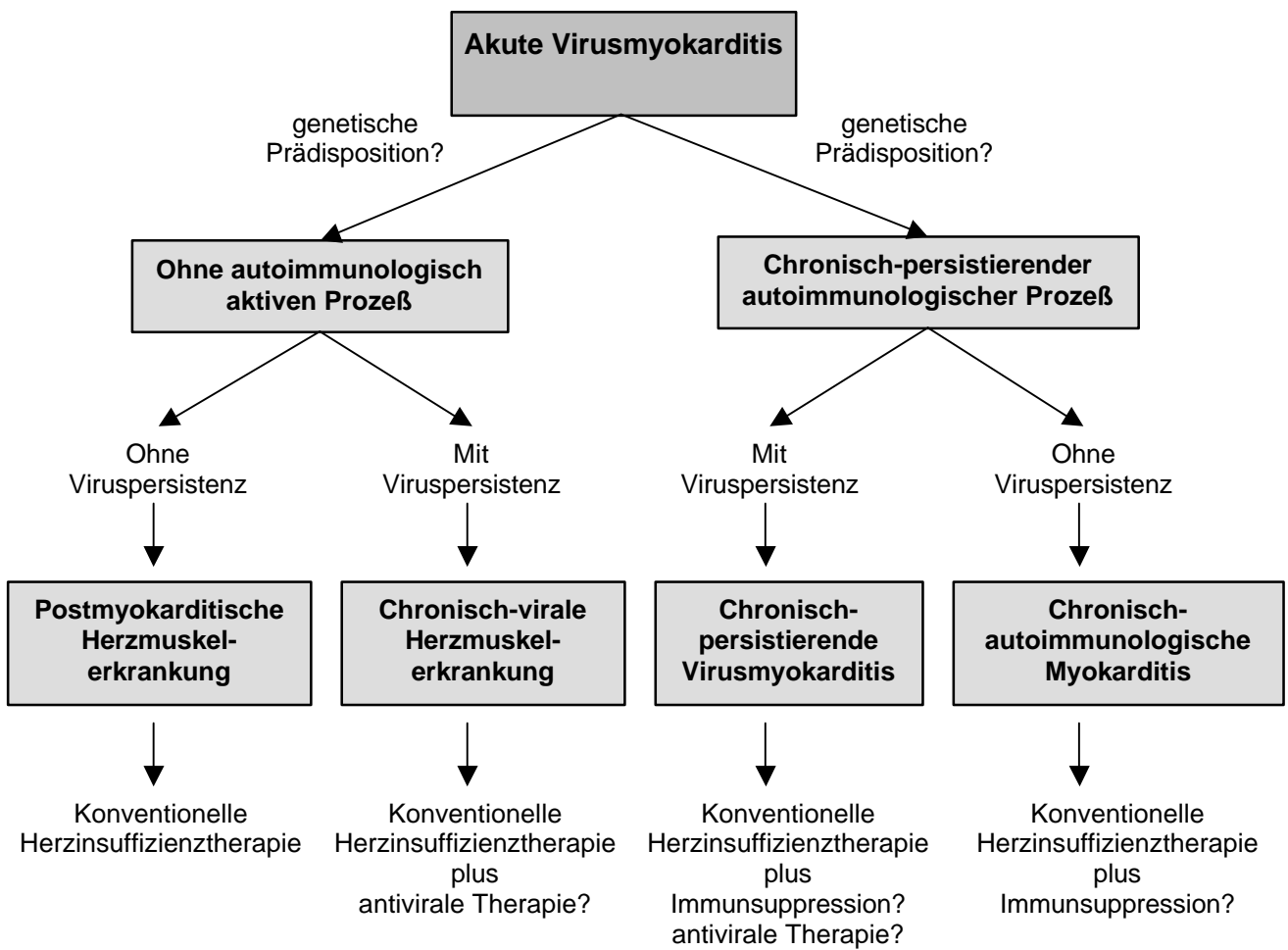


Abbildung 2: Klassifikation der chronischen Myokarditis aufgrund immunhistologischer und molekularbiologischer Untersuchungen von Myokardbiopsien (14)

1.2 Das Th1-/Th2-Zell-Konzept

Die Aufgabe des Immunsystems ist es, gegen unterschiedlichste Erreger eine effektive Abwehr zu entwickeln. Um dies zu erreichen, entwickelten sich verschiedene Vorgehensweisen. So beruht die Immunantwort gegen extrazelluläre Parasiten vor allem auf komplementbindenden Antikörpern, während intrazellulär vermehrende Viren oder Tuberkelbakterien durch eine T-Zell-Antwort bekämpft werden (78). Das Immunsystem hat folglich verschiedene Möglichkeiten zu reagieren. Dabei reagiert es normalerweise passend auf eine entsprechende Infektion, d.h. gegen einen intrazellulären Parasiten wird mit einer makrophagenaktivierenden Immunantwort reagiert und nicht mit einer (ineffektiven) Antikörperbildung. Nach und nach wird verständlich, daß gerade in der Wahl der Immunantwort Fehler auftreten können. Klinisch können diese Erkrankungen an einen Immundefekt erinnern, allerdings kann dennoch eine sehr starke, jedoch nicht passende und somit ineffiziente Immunantwort vorliegen. Krankheiten können somit Ausdruck einer nicht passenden Immunabwehr sein.

T-Lymphozyten können in verschiedene Subgruppen unterteilt werden: erstens basierend auf der Expression von unterschiedlichen Oberflächenmolekülen CD4 und CD8 (79), zweitens auf unterschiedlicher T-Zell-Rezeptoren ($\gamma\delta$ -TCR oder $\alpha\beta$ -TCR) (80), drittens auf unterschiedlicher Antigenerkennung/MHC-Restriktion (79) und viertens auf unterschiedlicher Zytokinsekretionsmuster (81). Als T-Lymphozyten besitzen sie alle als gemeinsame Oberflächenstruktur das CD3.

Art des TCR:	$\gamma\delta$ -T-Lymphozyten (~ 5%)	$\alpha\beta$ -T-Lymphozyten (~ 95%)					
MHC-Klasse-I/II-Präsentation:		CD8 ⁺ /MHC-I (30-45%)			CD4 ⁺ /MHC-II (55-70%)		
Zytokinsekretion:		Th0	Th1	Th2	Th0	Th1	Th2

Tabelle 3: Unterteilung der T-Zellsubpopulationen

Aktivierte T-Lymphozyten setzen zur Regulierung der Immunantwort eine Reihe von Zytokinen frei. Angesichts der großen Anzahl verschiedener Zytokine könnte man, je nach Dominanz des einen oder anderen Zytokins, viele unterschiedliche T-Lymphozyten-Subpopulationen (Th1, Th2, Th3, Th4) postulieren. Gut nachgewiesen sind allerdings nur Th1- und Th2-Lymphozyten. Diese Dichotomie der T-Helfer-Zellen wurde zuerst bei der Maus (82) und später beim Menschen entdeckt (21). Dies trifft sowohl für CD4⁺- als auch für

CD8⁺-T-Lymphozyten zu, ist aber bei CD4⁺-T-Zellen besser untersucht. Im wesentlichen werden, wenn man Th0-Zellen als eigenständige Subpopulation betrachtet, 3 Subtypen unterschieden.

1.2.1 Th1- / Th2-Zellen

Chronische Stimulationen bewirken bei kürzlich aktivierten, unbeteiligten Vorläufer-CD4⁺-T-Helfer-Lymphozyten (pTh) ein Ausreifen dieser zu T-Zellen, welche ein mehr eingeschränktes Zytokinmuster sezernieren. Diese weiter differenzierten T-Lymphozyten können nach Aktivierung in der Regel hohe Konzentrationen bestimmter Zytokine sezernieren.

Werden kürzlich aktivierte, unbeteiligte Vorläufer-CD4⁺-T-Helfer-Lymphozyten (pTh) mit IL-12, IFN γ oder TGF β (Transforming growth factor) inkubiert, resultieren Th1-Zellen, die viel IFN γ , IL-12, IL-2, TNF- β und TGF- β (auch LT- α genannt) freisetzen, aber nur wenig bis kein IL-4, IL-5 (83, 84). Werden kürzlich aktivierte, unbeteiligte Vorläufer-CD4⁺-T-Helfer-Lymphozyten (pTh) dagegen mit IL-4 inkubiert, entwickeln sich Th2-Zellen, die mehr IL-4, IL-5 und IL-6 und wenig bis kein IL-2, IL-12 synthetisieren (84-87). Bei Kostimulation mit IL-4 und IL-12 dominiert die Wirkung des IL-4 (88, 89). Ähnlich ist es beim Th2-Zytokin IL-6, das in hohen Konzentrationen trotz Vorhandensein von IL-12 die Generierung von Th1-Zellen aus naiven T-Zellen verhindert (90). Mäuse, die ein genetisches Expressionsdefizit für IL-12- oder IL-12R β 1-Ketten haben, generieren keine Th1-Zellen (91, 92). Ebenso bilden sich keine Th2-Zellen bei Mäusen, die keine IL-4- oder IL-4R α -Ketten exprimieren können (93, 94). Eine Zusammenfassung des Th1-/Th2-Konzepts ist in **Abbildung 3** dargestellt.

Wichtig ist, daß die gebildeten Zytokine wie IL-4 oder IL-12 nicht nur das eigene Milieu stimulieren und amplifizieren (95), sondern auch die Entwicklung des anderen Milieus (Th1 bzw. Th2) unterdrücken. So hemmt die Zugabe von IL-4 die Ausreifung zu Th1 oder die Zugabe von IL-12 die Reifung von Vorläufer-CD4⁺-T-Helfer-Lymphozyten zu Th2 (83, 84, 86, 87). Insofern sind entsprechend Zytokine bzw. zytokinproduzierende Zellen suppressiv für die Entwicklung der anderen Art der Immunreaktion.

Dieser Grundsatz ist jedoch nicht einfach auf bereits polarisierte Th2-Zell-Klone übertragbar, da man durch IL-12 bei diesen T-Zellen in vitro eine Steigerung der IL-4-Produktion herbeiführen kann (89, 96). IL-12 während einer Inokulation von Leishmania-Parasiten gegeben, bewirkt in Balb/c-Mäusen eine IFN- γ -Produktion und hemmt die IL-4-Bildung. Gibt man IL-12 jedoch zwei Wochen nach der Infektion, so kommt es zu einer erhöhten IL-4-Produktion (97).

1.2.2 Effektor-Funktionen der Th-Zell-Subtypen

Insgesamt sollte man sich vergegenwärtigen, daß die Unterscheidung Th1/Th2 nicht immer ganz strikt ist und oft eher ein tendenzieller denn absoluter Unterschied der Zytokinproduktion zu messen ist. Besonders bei Menschen wird deshalb häufig der Begriff Th1- oder Th2-ähnlich (engl. Th1-like, Th2-like) verwendet. Dennoch ist diese Unterteilung konzeptionell sehr wertvoll, da sie unterschiedliche Immunreaktionen und somit unterschiedliche Krankheitsmanifestationen erklärt. Die klassische Einteilung in humorale und zellulär-vermittelte Immunität findet sich auf der Th-Zellebene in Th2- bzw. Th1-mediierter Antworten wieder (98, 99).

Th1-Zellen repräsentieren die zellvermittelte Immunität. $\text{IFN}\gamma$, als Haupteffektorzytokin der Th1-Zellen, aktiviert Makrophagen und steigert deren mikrobiziden Angriff, stimuliert die Produktion von komplementbindendem und phagozyten-Fc-Rezeptor-bindendem IgG (100). Zusätzlich fördern Th1-spezifische Zytokine die Differenzierung von CD8^+ -Lymphozyten zu zytotoxischen Zellen und aktivieren Neutrophile und natürliche Killerzellen (NK-Zellen), d.h. sie sind für die Vernichtung von Bakterien (101), die Elimination von intrazellulären Erregern wie Bakterien, Viren und Parasiten (102) zuständig. Th2-Zellen vermitteln in erster Linie humorale Immunantworten. IL-4 und IL-5 fördern die Produktion von IgE und die Differenzierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten (100). Außerdem verhelfen Th2-Zellen B-Lymphozyten zur Produktion von großen Mengen an IgM und nichtkomplementbindenden IgG-Isotypen. Eine wichtige Rolle der Th2-Zellen scheint in der Regulation der zellvermittelten Immunantwort zu liegen. IL-4 und IL-13 antagonisieren die makrophagenaktivierende Wirkung von $\text{IFN}\gamma$.

Im Maus-Model konnte gezeigt werden, daß Th1-Zytokine wie $\text{IFN}\gamma$, IL-12 und IL-2 und die Generierung einer CD8^+ -zytotoxischen T-Zell-Antwort für die Bekämpfung einer Virusinfektion nötig sind (30). Das Th2-Zytokin IL-4 wird dabei ebenfalls produziert, um wahrscheinlich zusätzlich die humorale Immunantwort über Antikörper in Wege zu leiten (30).

Th1-Zellen triggern DTH-Reaktionen (Delayed-Type-Hypersensitivity) und bewirken einen Immunglobulinklassen-Switch zu IgG2a, während Th2-Zellen Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I triggern und einen Immunglobulinklassen-Switch zu IgG1 bewirken (99).

Neuere Publikationen zeigen eine unterschiedliche Gewebemigrationsfähigkeit von Th1- bzw. Th2-Zellen. Diese unterschiedliche Gewebemigrationsfähigkeit beruht auf einer unterschiedlichen Expression Zelloberflächenrezeptoren. Th1-Zellen von Mäusen, aber nicht

Th2-Zellen, können an P- und E-Selektin binden (103) und somit in inflammatorisches Gewebe eindringen und dort eine DTH-Reaktionen (Delayed-Type-Heypersensitivity) auslösen. Die Migration von Th1-Zellen in inflammatorisches Gewebe kann durch Antikörper gegen P- und E-Selektin blockiert werden. Humane Th2-Zellen exprimieren für das Chemokin Eotaxin einen Eotaxin-Rezeptor, genannt CCR3, der ursprünglich auf Eosinophilen und Basophilen beschrieben wurde (104). Somit können CCR-exprimierende Th2-Zellen in allergisch entzündliches Gewebe eindringen und durch die Produktion von IL-4 und IL-5 Basophile und Eosinophile aktivieren.

1.2.3 Entwicklung von Th1- und Th2-Subtypen

1.2.3.1 Entwicklung von Th1-Subtypen

Neuere Arbeiten haben zu einem besseren Verständnis der Entwicklung naiver CD4⁺-T-Lymphozyten zu Th1- und Th2-Subtypen geführt. Th1- bzw. Th2-Zellen entwickeln sich von einer Vorläuferzelle, nämlich dem naiven CD4⁺-T-Lymphozyten (105, 106). Während ihrer Begegnung mit Antigenen produzieren naive CD4⁺-T-Lymphozyten (entspricht Th0-Zellen) initial geringe Mengen IL-2, IL-4 und IFN- γ (107). Die Entscheidung, in welchen Th-Subtypen sie sich entwickeln, scheint in hohem Maße von Zytokinen abzuhängen, denen sie bei der primären Aktivierung auf der Ebene der TCR-Bindung ausgesetzt sind (99, 106).

IL-12, rasch nach dem Kontakt von aktivierten Makrophagen mit mikrobiellen Produkten, Lipopolysacchariden, Viruskomponenten, intrazellulären Bakterien (*Listeria monocytogenes* und Mykobakterien) und Protozoen (108) und dem Kontakt mit antigen-präsentierende Zellen (=APC, z.B. dendritischen Zellen) (109) produziert, ist das bedeutendste Th1-induzierende Zytokin, während IL-4 (110) das wichtigste Th2-induzierende Zytokin zu sein scheint (**Abbildung 3**).

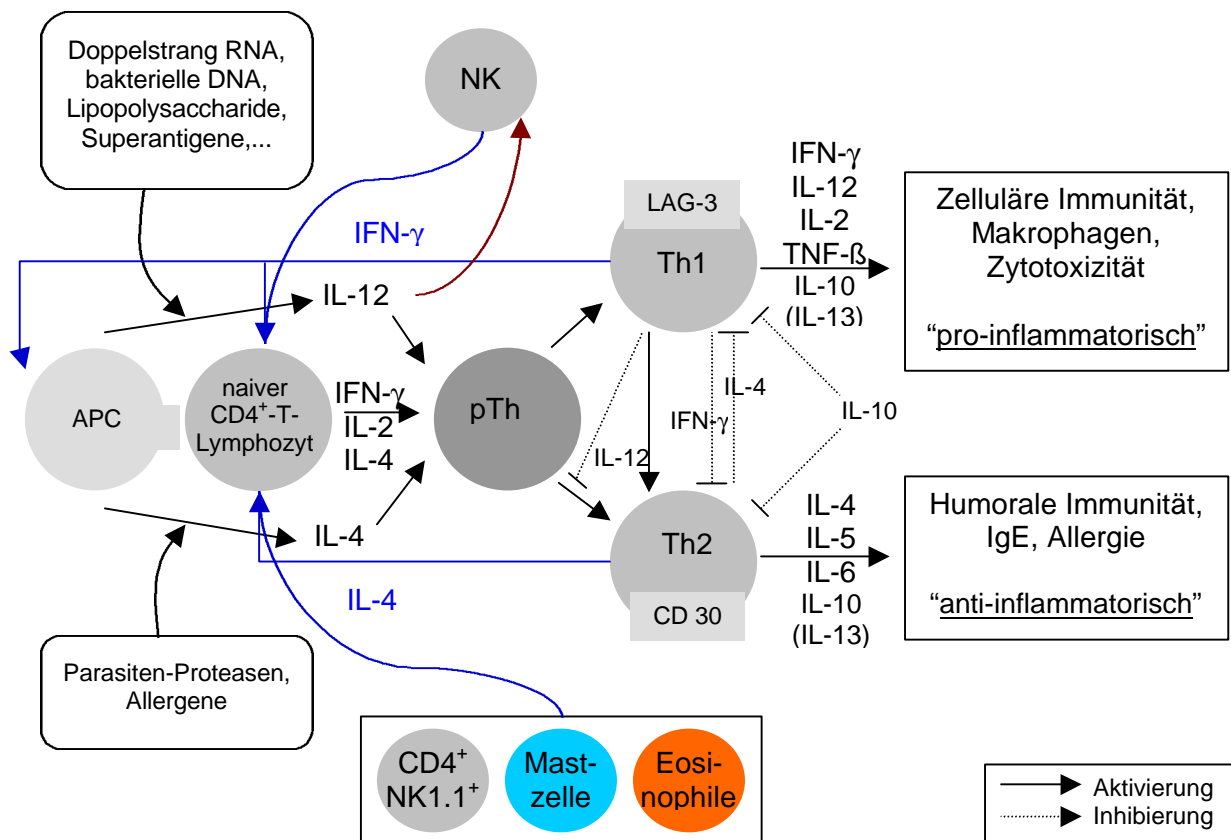


Abbildung 3: Differenzierung von CD4⁺-T-Helfer-Subtypen zu Th1- bzw. Th2-Zellen (APC = antigenpräsentierende Zelle) (111, 112)

Mikroorganismen, wie z.B. Listerien und Mykobakterien, die Makrophagen und NK-Zellen aktivieren, stimulieren die Produktion von IL-12 und IFN γ (87, 101, 113). IL-12 aktiviert zudem auch bei NK-Zellen die IFN- γ -Produktion (113). IFN- γ wiederum bewirkt eine erhöhte Ausschüttung von IL-12 bei Makrophagen. Kürzlich aktivierte, unbeteiligte CD4⁺-Vorläufer-Lymphozyten (pTh) bilden Rezeptoren für IL-12 und bekommen eine erhöhte Ansprechbarkeit auf IL-12 (114), da IFN- γ eine Upregulation der β 2-Untereinheit des IL-12-Rezeptors bewirkt (115).

Der IL-12-Rezeptor besteht aus der β 1- und β 2-Kette. Während die β 1-Kette von Th1- und Th2-Zellen gebildet werden kann, wird die signalweitergebende β 2-Kette nicht von Th2-Zellen exprimiert (116).

Bindet sich IL-12 an diesen Rezeptor, so werden mehrere Transkriptionsfaktoren, einschließlich STAT1, STAT2 und STAT4, aktiviert. Dabei ist von den drei aufgezählten STAT4 der wichtigste Transkriptionsfaktor, der zur Produktion von IFN γ führt (117). In Tierversuchen mit genetisch veränderten Mäusen, die kein STAT4 (118, 119) oder IL-12 (91) exprimieren können, findet keine Th1-Entwicklung statt. IFN γ fördert im Anschluß daran die

Th1-Differenzierung, indem die IL-12-Sekretion durch Makrophagen gesteigert wird und zusätzlich die IL-12-Rezeptor-Expression auf den T-Zellen beibehalten wird (101, 116). IL-12 und IFN γ wirken zusammen auf Makrophagen und Lymphozyten im Sinne der Generierung einer Th1-Population.

1.2.3.2 Entwicklung von Th2-Subtypen

Die Effekte von IL-4 bei der Induktion der Th2-Entwicklung dominieren über Th1-polarisierenden Zytokine (87, 106), so daß sich bei Erreichen einer bestimmten IL-4-Schwelle bei Beginn der Immunantwort Th2-Zellen differenzieren und hohe Mengen an IL-4 produzieren.

IL-4, als Anstoß für die Entwicklung des Th2-Musters, kann nicht nur von differenzierten T-Helfer-Zellen, sondern, wie man neuerdings herausgefunden hat, in der frühen Immunantwort auch von einigen anderen Zellen gebildet werden. Dazu gehören Nicht-T- bzw. Nicht-B-Zellen aus dem menschlichen Knochenmark, die der Mastzell- bzw. Basophilenabstammung angehören (120), Mastzellen (121), Basophile (122) und Eosinophile (123). Kürzlich wurde auch gezeigt, daß wahrscheinlich von APC (antigenpräsentierende Zellen) stammendes IL-6 in der Lage ist, CD4⁺-T-Zellen zur initialen Produktion von IL-4 zu bewegen, so daß naive CD4⁺-T-Zellen sich zu Th2-Zellen entwickeln können (90).

Bindet IL-4 an seinen Rezeptor an kürzlich aktivierten unbeteiligten CD4⁺-Lymphozyten, so wird über STAT6 die Produktion von mehr IL-4 angeregt, was dann in autokriner Weise auf die Lymphozyten wirken kann (106, 124, 125). In genetisch veränderten Mäusen, die kein STAT6 (124, 125) oder IL-4 (93, 94) exprimieren, findet keine Generierung einer Th2-Antwort statt, was wiederum zeigt, daß IL-4 selbst für die Th2-Entwicklung nötig ist.

Neuere Untersuchungen zeigen, bei sich gerade entwickelnden Th2-Zellen, die mit IL-4 behandelt wurden, einen Verlust der Ansprechbarkeit auf IL-12 durch Downregulation der β 2-Kette des IL-12-Rezeptors, wobei jedoch viel von der β 1-Kette des IL-12-Rezeptors exprimiert wird, um eine gewisse Empfindlichkeit für IL-12 beizubehalten (116). Durch die Downregulation der β 2-Kette wird bei einer Kostimulation mit IL-4 und IL-12 das Th2-Zellmuster bevorzugt. Eine IFN γ -Behandlung bei sich gerade entwickelnden Th2-Zellen führt zu einem Weiterbestehen der Expression der IL-12-Rezeptor- β 2-Untereinheit (116).

1.2.4 Th1-/Th2-Switch

Eine generierte Th-Zell-Population kann sich bedingt in die andere Th-Zell-Population umwandeln. Dies wurde gezeigt, indem Populationen, die in Zellkulturen bereits in Richtung eines bestimmten Th-Subtyps stimuliert worden waren, anschließend in Richtung des anderen Th-Subtyps stimuliert wurden und in denen nach einigen Tagen die Zytokinproduktion gemessen wurde. Es zeigte sich, daß Th1-Zellen, stimuliert mit IL-4, sich in Th2-Zellen umwandeln lassen können, während umgekehrt durch Stimulierung von Th2-Zellen mit IL-12 der Switch nicht erfolgte (88, 126). Dies läßt sich wie bereits erwähnt durch den Verlust der Ansprechbarkeit auf IL-12 durch Downregulation der β 2-Kette des IL-12-Rezeptors erklären (116). Stimuliert man jedoch Th2-Zellen mit IFN γ und IL-12, so ist ein Switch zu Th1-Zellen möglich (126), da IFN γ das IL-4-Signal antagonisiert.

Nach einer Langzeitstimulation von bereits polarisierten Th1-Populationen mit IL-4 und Th2-Populationen mit IL-12 konnten Murphy et al. (127) keine Reversibilität in die eine oder in die andere Richtung mehr beobachten.

Wie bereits schon erwähnt, führt IL-12 bei bereits polarisierten Th2-Zell-Klonen sogar in vitro zu einer Steigerung der IL-4-Produktion (89, 96). Diese Beobachtung wurden durch in vivo Versuche bestätigt (128). Wie auch in **Abbildung 3** zu sehen ist, kann demnach ein vorhandenes Th1-Zellmuster über die Produktion von IL-12 bereits polarisierte Th2-Zell-Klone (auch wenn es verhältnismäßig wenige sind) zur Steigerung der IL-4-Produktion anregen, wodurch eine Limitierung des Th1-Zellmusters erfolgt (IL-4 hemmt das Th1-Muster). Ein vorhandenes Th2-Zellmuster kann nach bisherigem Wissen sich selbst zu Gunsten des Th1-Zellmusters nicht limitieren. In den Fällen, wo das Th1-Muster nicht schnell und effektiv genug bestimmte Krankheitserreger eliminieren kann, kann es zu einem Switch zum Th2-Zellmuster kommen. Dies würde die mögliche entzündliche Gewebsschädigung durch das Th1-Zellmuster verringern, aber auch eine Erregerpersistenz unterstützen. Das Persistieren eines Erregers wiederum kann, möglicherweise über die antigenpräsentierenden Zellen (APC), die über eine IL-12-Produktion ein chronisches Bestehen des Th1-Zellmusters bewirken können, eine entzündliche Gewebsschädigung unterhalten.

Zwei Arbeitsgruppen haben beschrieben, daß Th2-Klone nach Stimulation mit IL-12 vorübergehend IFN γ bilden können, ohne jedoch dabei die Expression ihres typischen Th2-Zytokin-Profiles aufzugeben (129, 130).

1.2.5 Th1- oder Th2 beeinflussende Faktoren

Ob sich eine Th1- oder Th2-Antwort entwickelt, hängt von verschiedenen Faktoren ab, die zur Zeit der beginnenden Immunantwort vorherrschen. Dazu gehören Umgebungsfaktoren wie die Antigendosis (131), die Natur des Immunogens, die Zytokine, die während der Antigen-Präsentation vorhanden sind, die Kostimulation der T-Zellen (Review (132)), der Typ der antigenpräsentierenden Zellen (APC), der Weg des Antigeneintritts (133), das Vorhandensein von bestimmten Hormonen und aber auch bisher undefinierte individuelle Faktoren wie der genetische Hintergrund des Wirts (99, 134, 135). Diese Faktoren können die Produktion oder die Präsenz von IL-12 und IL-4 während der primären Stimulation von naiven CD4⁺-T-Zellen beeinflussen.

Viele anti-inflammatorische Substanzen wirken über die Induktion der IL-10-Produktion und/oder Hemmung der IL-12-Produktion immunosuppressiv und können Einfluß auf das Th1-Th2-Zellmuster nehmen. Dazu gehören Substanzen, die die intrazelluläre cAMP-Konzentration erhöhen, wie Prostaglandine (PGE₂) (136), β 2-Rezeptor-Agonisten (137) und Phosphodiesterase-Inhibitoren (z.B. Pentoxifyllin) (138). Prostaglandin E₂ (PGE₂) inhibiert zusätzlich die IFN γ -Produktion mitogenstimulierter peripherer Blutlymphozyten. Unbeeinflusst bleibt dabei die IL-4-Produktion (139). Glucokortikoide wie Dexamethason fördern indirekt über die Hemmung der IL-12-Produktion in antigen-präsentierenden Zellen (APC) die Entwicklung von Th2-Zellen (140). UV-Strahlen regen in Keratinozyten die Produktion von IL-10 an (141).

Dehydroepiandrosteronsulfat verstärkt die Th1-Antwort, während Glukokortikosteroide, Progesteron und 1,25(OH)₂Vitamin D₃ die Th2-Aktivität intensivieren (21).

Antigen-präsentierenden Zellen (APC) kommt bei der Th-Zelldifferenzierung ebenfalls eine Funktion zu. Normale, ruhende T-Lymphozyten differenzieren in IL-2- und in IFN γ -sezernierende Zellen, wenn das Antigen von Makrophagen präsentiert wird. Fungieren B-Zellen als APC, entwickeln sich IL-2-produzierende Lymphozyten, die nach Restimulation ein Th2-Muster entwickeln können (142).

Die Zytokinproduktion im humanen Blut scheint einen tageszeitlichen Rhythmus zu zeigen. Ein Peak in der Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IFN γ , TNF α , IL-1 und IL-12 wird zur Nachtzeit sowie am frühem Morgen erreicht. Dieser Rhythmus scheint im Verhältnis zur rhythmischen Ausschüttung von körpereigenem Kortisol zu stehen (143).

1.2.6 Weitere Marker des Th1/Th2-Zell-Systems

Kürzlich wurde auf CD30 (Ki-1 mAB) als Th2-Marker aufmerksam gemacht. Del Prete et al. (144) fanden in vitro eine spärliche CD30-Expression bei Th1-Zellblasten und eine kräftige CD30-Expression der meisten von Th2-Zellen abstammenden T-Zellblasten. Später konnte man diese Beobachtung auch in vivo machen (145). Die CD30-Expression ist abhängig vom Vorhandensein des Zytokins IL-4. IFN γ hemmt die CD30-Expression (146). Aktivierung von Th2-Zellen führt zur Bildung löslichen CD30 (sCD30).

1.2.7 Klinische Beispiele für Th1- oder Th2-Muster bei humanen Erkrankungen

Bei einer großen Anzahl von Krankheiten kann man eine physiologische bzw. pathophysiologische Th1- oder Th2-Immunantwort beobachten (**Tabelle 4**).

Th1	Th0	Th2
Helicobacter-pylori-induzierte Gastritis (147) Lyme Arthritis (148) Morbus Crohn (149) Acute kidney graft rejection (150) Multiple Sklerose (151) Typ 1 Diabetes mellitus (152) Hashimoto Thyreoditis (153) Habituelle Aborte (154) Hepatitis-C-Virus-induzierte akute. Hepatitis (155-157) Graves' disease & ophthalmopathy (158) Rheumatische Arthritis (159)	Progression zu AIDS bei HIV-Infektion (160) Systemischer Lupus erythematoses (161) Hypereosinophilie Syndrom (162)	Chron. Hepatitis-C (155-157) Erfolgreiche Schwangersch. (154) Vernal conjunctivitis (163) Allergische Erkrankungen (164) Helminthen-Infektion (165)

Tabelle 4: Das Überwiegen des Th1- oder Th2-Musters bei humanen Erkrankungen

Das Th1-Muster scheint bei der Entstehung von organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie z.B. des insulin-abhängigen Diabetes mellitus eine Rolle zu spielen (152). Die nasale Gabe von Glutamat-Decarboxylase (GAD65) induziert eine Th2-Antwort und verhindert bei Mäusen einen insulin-abhängigen Diabetes mellitus (166). Ebenso läuft bei Patienten mit Autoimmunthyreoditis (153), Multipler Sklerose (151) und Graves Ophthalmopathy (158) die Immunantwort im Sinne eines Th1-Zellmusters ab.

Ein Überwiegen des Th1-Zellmusters mit einer IL-12-Expression konnte im Darm von Patienten mit Morbus Crohn nachgewiesen werden (149). Ebenso sind helicobacter-pylori-spezifische Th1-Zellen im Antrum von Patienten mit peptischem Geschwür gefunden worden (147). Eine akute Hepatitis-C-Infektion, mit Kontrolle der Virusreplikation, geht mit einem Th1-Zytokinmuster (IFN γ) einher, während eine Persistenz des Virus mit Ausbildung einer chronischen Hepatitis-C-Infektion mit einem Überwiegen des Th2-Zytokinmusters assoziiert ist (155-157). Bei der rheumatischen Arthritis kann man in der Synovialflüssigkeit eine Imbalanz zwischen Th1- und Th2-Zytokinen zugunsten des Th1-Zytokinmusters finden (159). Das Th1/Th2-Zellmuster spielt auch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von allograft Toleranz und Abstoßungsreaktionen. Bei der akuten Abstoßungsreaktion von transplantierten Nieren konnte eine Rekrutierung und Aktivierung von allospezifischen und nichtspezifischen Th1-Zellen mit einer hohen IFN- γ -Produktion gezeigt werden (150).

In ähnlicher Weise nimmt das Th1/Th2-Zellmuster bei der Schwangerschaft eine wichtige Rolle ein. Eine Abstoßung fetalen Gewebes wird lokal auf der Ebene der materno-fetalen Einheit über einen Switch zum Th2-Zelltyp und eine Inhibierung einer Th1-Antwort verhindert. Bei Frauen mit habituellen Aborten wurden in der Dezidua höhere Proportionen von Th1-Klonen gefunden (154). In Sinne der Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft bewirkt Progesteron bevorzugt die Entwicklung eines Th2-Zellmusters, während Relaxin (ein Hormon des Corpus luteum) die Entwicklung Th1-Zytokin-produzierender T-Zellen begünstigt (154, 167).