

6 Diskussion

6.1 Tiermodelle

In Tiermodellen hängt die Empfänglichkeit bzw. Resistenz gegenüber viralen Infektionen und die Entwicklung einer viralen Myokarditis von der sich entwickelnden Immunantwort ab (8, 28, 33, 168, 169). Die Antwort auf eine virale Infektion wird von der genetischen Disposition des Wirts und dem Genotyp des Virus beeinflusst (170-173). Verschiedene T-Zell-abhängige Pathomechanismen liegen virus- und immunmedierten Erkrankungen zugrunde, die in resistenten Stämmen (B10.A, C57BL/6) eine vorherrschende Aktivierung von CD4⁺-Th1-Helfer-Zellen bewirken, während der gleiche Virus oder das gleiche Antigen bei empfänglichen A/J- oder DBA/2-Mäusen mit einer hauptsächlich Induktion von Th2-Lymphozyten einhergeht (22, 23).

Die Analyse der zellulären Immunität und der Zytokinprofile bei resistenten und empfänglichen Mäusen hat einen Unterschied in der Produktion von proinflammatorischen Th1-Zytokinen als Antwort auf eine Virus-Infektion zu Tage gebracht (174). Nach einer Virusinokulation produzierten virusresistente C57BL/6-Mäuse hohe Konzentrationen an IFN γ , IL-12, IL-2 und TNF α . Zudem wurde berichtet, daß proinflammatorische Th1-Zytokine die Empfindlichkeit für die Entstehung einer Myokarditis bei primär virusresistenten Tieren erhöhen (28, 33, 175). Empfängliche Mäuse (A/J, Balb/c) andererseits, die eine progressive virusinduzierte Erkrankung bekommen, entwickeln vorherrschend eine Th2-Zell-Antwort. IL-4-bedingte Down-Regulation der antiviralen Immunantwort, die verantwortlich für die ineffektive Viruselimination ist, beinhaltet neben einer Reduktion der Aktivität von zytotoxischen T-Helfer-Zellen (CTL) und eine Reduktion der Häufigkeit von Precursor-CTL, auch eine Reduktion der Expression von IL-12-, IL-2- und IFN γ -RNA (174). Ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten in Tiermodellen, kann eine Dysregulation der Immunantwort ohne suffiziente Mengen an antiviralen Zytokinen offensichtlich eine effektive Viruselimination nicht zulassen (31, 176).

In den meisten Fällen ist die Resistenz bzw. Empfänglichkeit für eine Myokarditis in Tiermodellen eher eine relative als eine absolute Eigenschaft. Durch Immunmodulation von resistenten Mäusen ist eine vollständige Krankheitsempfänglichkeit wiederherstellbar. Diese Mäuse können durch eine Behandlung mit anti-IFN γ -Antikörpern, durch Neutralisation von anderen endogenen proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, TNF α mit spezifischen Antikörpern oder durch Administration von IL-1-Rezeptorantagonisten wieder empfänglich gemacht werden (177, 178). Ähnlich ist es mit IFN γ -defizienten (IFN γ ^{-/-}) oder IFN γ -Rezeptor-

defizienten ($\text{IFN}\gamma\text{R}^{-/}$) C57BL/6-Mäusen, die hochempfindlich für eine Infektion sind. Die Wichtigkeit von $\text{IFN}\gamma$ -abhängigen Mechanismen für die Coxsackievirus-Elimination wurde auch an einem $\text{IFN}\gamma$ -exprimierenden NOD- $\text{IFN}\gamma$ -transgenetic-Mausmodell demonstriert (31). Bei diesen Tieren wurde die Coxsackie-B3-Replikation inhibiert und die transgenetischen Mäuse waren im Vergleich zum Wildtyp geschützt vor einer Myokarditis. Desweiteren bewirkt bei virusinfizierten Mäusen die Gabe von $\text{IFN}\gamma$ eine Viruselimination und Reduktion der myokarditischen Herzmuskelläsionen (32). Das zeigt die Wichtigkeit von $\text{IFN}\gamma$ bzw. $\text{IFN}\gamma$ -abhängigen Reaktionen und die spezifische Bindung von $\text{IFN}\gamma$ an seinen Rezeptor zur Elimination des Virus.

Ein weiteres antivirales und proinflammatorisches Th1-Zytokin ist das IL-12. In einem enzephalomyocarditis-virus-induzierten Mausmodell konnte durch eine Behandlung mit IL-12 eine Reduktion der viralen Replikation, Entzündung und Herzmuskelnekrosen mit einer Erhöhung der Überlebensrate gezeigt werden. Dies wurde durch eine Erhöhung der zytotoxischen Aktivität und Induktion einer Th1-spezifischen Immunantwort erreicht (33). Eine Behandlung mit neutralisierendem Anti-IL-12 dagegen resultiert in einer erhöhten Mortalität (33).

6.2 Humane Myokarditis

Während gezeigt wurde, daß der Verlauf einer enteroviralen Infektion des Myokards im Tiermodell abhängig von der sich entwickelnden Zytokin-Antwort ist, wurde eine zytokin-abhängige Regulation für die humane Myokarditis bisher nicht demonstriert. Die Daten dieser Studie zeigen, daß eine Regulation des Zytokinmusters den natürlichen Verlauf der humanen Myokarditis, ähnlich wie bei Myokarditis-Tiermodellen und anderen humanen Erkrankungen bereits gezeigt, beeinflusst. Das antivirale $\text{IFN}\gamma$ war im Serum von Patienten, die während des natürlichen Verlaufs der Erkrankung enterovirale RNA erfolgreich eliminierten, signifikant häufiger nachweisbar (54,5%), als bei Patienten mit Persistenz von enteroviraler RNA (16,7%). Die Serum-Konzentrationen von IL-4 spielen in Bezug auf die Viruselimination bzw. Viruspersistenz keine Rolle. Ein hoher Anteil an Patienten mit Enteroviruspersistenz weist ein Th2-ähnliches Zytokinmuster, ohne nachweisbares antivirales $\text{IFN}\gamma$ zur Zeit der initialen Biopsie oder Folgebiopsie, auf. Bei 45,5% der Patienten, bei denen zwar zur Zeit der ersten oder zur Zeit der Folgebiopsie $\text{IFN}\gamma$ nachweisbar war, eliminieren die Enterovirus-RNA nicht. Somit könnte es sein, daß dieser Anteil noch kleiner werden würde, wenn man eine dritte Biopsie mit einer Enterovirus-RNA-Bestimmung hätte. Denn bei diesen 45,5% der Patienten mit $\text{IFN}\gamma$ -Nachweis und Enteroviruspersistenz könnte

es Fälle gäben, wo der Virus erst zur dritten Biopsie eliminiert wird. Diese Beobachtungen lassen annehmen, daß der natürliche Verlauf der humanen Virusmyokarditis von der Art, der sich entwickelnden immunologischen Antwort abhängt. Pro-inflammatorische Zytokine, v.a. $\text{IFN}\gamma$, sind notwendig für eine Virus-Clearance, während eine inadäquate Th2-Immunantwort eine Viruspersistenz unterhält. Die Beobachtung einer Th1-induzierten Viruselimination und Th2-bedingten Viruspersistenz ist in Übereinstimmung mit Erfahrungen bezüglich der Zytokinregulation bei viralen Infektionen oder noch allgemeiner, bei intrazellulären Pathogenen anderer humaner Erkrankungen (179). Beschrieben wurden sie für die Hepatitis-B/C-Virus-Infektion (155-157), HIV-Infektion (160, 180), Tbc-Infektion (181, 182). Es wurde in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Viruselimination und der IL-12-Konzentration gefunden, wie es zunächst zu erwarten gewesen wäre, da im Maus-Model Th1-Zytokine, wie $\text{IFN}\gamma$, IL-12 und IL-2, antivirale Eigenschaften aufweisen und die Generierung einer CD8^+ -zytotoxischen T-Zell-Antwort für die Bekämpfung einer Virusinfektion bewirken (30). Wie jedoch in verschiedenen Arbeiten gezeigt wurde, trägt IL-12 für die initiale Inhibition der Virusreplikation bei, ist jedoch für die Viruselimination selbst nicht notwendig (183, 184), da die antivirale Wirkung von IL-12 indirekt über die Entwicklung eines Th1-Zellmusters mit konsekutiver $\text{IFN}\gamma$ -Produktion geht (185). Dies steht auch im Einklang mit Tierversuchen an genetisch veränderten Mäusen, die kein STAT4 oder IL-12 exprimieren können, und daher keine Th1-Entwicklung stattfindet (91, 118, 119). In dieser Studie wurde jedoch gezeigt, daß eine Viruspositivität im Vergleich zur Virusnegativität mit einer erhöhten Konzentration an IL-12 einhergeht. Dieser Unterschied wird jedoch erst zur Zeit der Folgebiopsie signifikant, da der Unterschied in den IL-12-Konzentrationen bei virusnegativen und viruspositiven Patienten größer wird. Dafür daß diese Differenz erst zur zweiten Biopsie signifikant wird, könnten zwei Gründe eine Rolle spielen: *erstens* wird bekanntermaßen bei virusnegativen Patienten im Verlauf der Entzündung die Sekretion von IL-12 wieder heruntergefahren; *zweitens* wird, wie berichtet wurde, bei den viruspositiven Patienten, im Anschluß an die Th1-Differenzierung, bedingt durch die initiale hohe IL-12-Konzentration, $\text{IFN}\gamma$ produziert, welches das histiozytäre System aktiviert und von diesen die IL-12-Sekretion (100) aufrechterhalten bzw. gesteigert wird. Es bleibt noch zu untersuchen, ob bei diesen Patienten, durch das angestiegene IL-12, nicht erst zur Zeit der 2. Folgebiopsie die Viruselimination vollzogen wird.

Die intrazellulären Messungen von $\text{IFN}\gamma$ und IL-4 in peripheren CD3^+ -Zellen zeigen, daß viruspositive Patienten zu 96% Th1-ähnliche (4% Th0-Zellen, 0% Th2-Zellen) CD3^+ -Zellen aufweisen. Virusnegative Patienten haben nur zu 51% Th1-ähnliche Zellen (2% Th2-Zellen und 39% Th0-Zellen). Für die viruspositiven Patienten ist dies im Einklang mit der

allgemeinen Vorstellung einer Th1-Zytokinantwort auf eine virale Infektion (30). Es ist nicht völlig verwunderlich, daß es auch bei virusnegativen Patienten Th1-Zellen mit einem Anteil von 51% gefunden wurde, da es bei diesen virusnegativen Patienten auch Fälle geben kann, die z.B. eine Autoimmun-Myokarditis entwickeln. Es wurde berichtet, daß es bei einer Autoimmunmyokarditis zunächst zu einem Th1-ähnlichen Muster kommt, das erst später in ein Th2-Zell-Muster übergeht (186).

Der Zeitpunkt der Zytokinanalyse bei der Myokarditis bzw. der dilatativen Kardiomyopathie ist ein nicht zu unterschätzender Faktor. Wenn Zytokine im Serum während des natürlichen Verlaufs der Erkrankung nur zu *einem* Zeitpunkt analysiert werden, z.B. zum Zeitpunkt der initialen Biopsie (erste Biopsie) oder der Folgebiopsie, so gibt es nur selten signifikante Unterschiede in den Konzentration für IFN γ , IL-6 und (IL-12) im Vergleich zur weiteren Entwicklung der Erkrankung (Entzündungspersistenz bzw. Spontanheilung, Viruspersistenz bzw. Viruselimination). Dies demonstriert, daß *eine* Zytokinanalyse, die nur einen „Schnappschuß“ im Erkrankungsverlauf darstellt, meist keine wichtigen klinischen Information liefert und man somit hierdurch keine Aussagen über den weiteren Verlauf der Erkrankung gewinnen kann. Eine ausschlaggebende Differenz in den Zytokinprofilen, im natürlichen Verlauf der Erkrankung, wird erst dann evident, wenn zwischen Patienten mit Virus-RNA-Persistenz und -Elimination unterschieden wird, da gezeigt werden konnte, daß ein Fehlen von IFN γ mit einer Entwicklung einer Viruspersistenz einhergeht.

Analysen der sich entwickelnden Zytokinprofile bei Patienten mit einer akuten Myokarditis und Erfahrungen mit Patienten, die mit IFN β behandelt wurden, zeigen, daß ein kurzer Anstieg des IFN γ im Serum genügt, um eine effektive Clearance von enteroviraler Clearance zu erreichen (Kühl et al., Veröffentlichung in Vorbereitung). Daher ist wahrscheinlich eine Zytokinanalyse nur zu einem oder zu zwei Zeitpunkten insuffizient, um einen kurzzeitigen Anstieg in der Zytokinproduktion in allen Fällen zu erfassen. Dies könnte die Erklärung für das Fehlen des Nachweises von IFN γ , trotz einer Viruselimination, bei 16,7% der Patienten sein. Kürzere Intervalle von Zytokinbestimmungen zwischen der ersten und der Folgebiopsie sind notwendig, um eine bessere Sensitivität im Monitoring des Zytokinprofils zu erreichen.

6.2.1 Herzentzündung und Zytokine

Erhöhte Konzentrationen zirkulierender Zytokine wurden bereits bei Patienten mit Myokarditis und Kardiomyopathie beschrieben (47, 187), aber deren Einfluß beim Menschen auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung wurde in Studien nicht analysiert (47). Wie bereits im vorhergehenden Kapitel diskutiert, wird für die Viruselimination bei der viralen

Myokarditis ein suffizientes Th1-Zytokinmuster (IFN γ) benötigt. Ist dies nicht der Fall, so kann es zu einer Viruspersistenz kommen, die entweder mit restringierter Virusreplikation eine chronische Myokarditis nach sich zieht oder durch eine hohe Replikationsrate zu einer rapiden Myokardschädigung führt (14, 53). Ferner ist jedoch auch die Induktion autoimmunologischer Mechanismen und dadurch die Entwicklung einer Autoimmunmyokarditis möglich, die sich im Rahmen der akuten Virusinfektion, auch ohne Viruspersistenz, durch das „antigenic mimicry“ (37-39) entwickeln kann und dann für die weitere Schädigung des Myokards mit einer Progression der Erkrankung verantwortlich ist. Im initialen Stadium der experimentellen Autoimmunmyokarditis bei Ratten sind die IL-2- und IL-12-Konzentrationen erhöht (188). Beim Fortbestehen der Entzündung werden zwischen dem 14. und 19. Tag der Immunisierung große Mengen von IL-1 β , IFN γ und TNF α im entzündeten Gewebe und gleichzeitig NO durch infiltrierende Makrophagen freigesetzt (186, 188). Die durch Entzündungszellen freigesetzten Zytokine beschleunigen den T-Zell-Übergang von Th0 nach Th1. Im Ausheilungsstadium überwiegt die Produktion von TGF β 1 (19. – 25. Tag) und IL-10 (25. – 36. Tag) und führt zum Übergang zu Th2-Lymphozyten (186, 188). Die Produktion dieser Th2-Zytokine wird dabei durch IL-4 getriggert (189). Die antiinflammatorischen Th2-Zytokine (u.a. IL-4, IL-10) inhibieren die Synthese der proinflammatorischen Zytokine, inklusive TNF α . Eine Indikation zur invasiven Diagnostik mittels Herzmuskelbiopsien zwecks Diagnosesicherung wird naturgemäß bei der Mehrzahl der Patienten erst im späten Stadium der Erkrankung gestellt, wo die Entzündung im Herzmuskelgewebe schon begonnen hat. Es ist daher schwierig, wie im Tierexperiment oben beschrieben, eine Aussage über das Stadium der Erkrankung zu machen.

In dieser Arbeit wurden die Zytokine IL-4, IL-12, IFN γ und das CD30 im Serum von Patienten, die eine Herzmuskelbiopsie erhalten haben, auch unabhängig vom Virusbefund untersucht. Ziel war es dabei herauszufinden, ob ein bestimmter immunhistologischer Befund mit einem bestimmten Zytokinmuster einhergeht und ob eine Zytokinbestimmung zur Zeit der initialen Biopsie Aufschluß darüber geben kann, ob es bis zur Kontrollbiopsie zu einem Verschwinden oder zu einer Zunahme der myokardialen Entzündungsreaktion kommen wird. Die Ergebnisse zeigen bei Patienten mit einem negativen immunhistologischen Befund im Vergleich zu Patienten, die einen grenzwertigen oder positiven Befund haben, eine signifikant höhere Konzentration von IL-4 im Serum. Die Konzentration des Th1-Zytokins IFN γ lag dabei im Median bei allen Patienten unter der Nachweisbarkeitsgrenze. Eine Untersuchung des Verhältnisses IL-4 zu IL-12, wobei IL-12 stellvertretend für den Th1-Zytokintyp steht, zeigen Patienten mit negativem und grenzwertigem immunhistologischen Befund im Vergleich zu Patienten mit einem positiven

Befund ein signifikant höheres Verhältnis von IL-4/IL-12 (im Sinne eines Th2-ähnlicheren Musters). Zwar ist dieses Verhältnis auch dann höher wenn man nur die negativen Biopsien mit den zusammengefaßten grenzwertigen und positiven Biopsie betrachtet, jedoch ist dieser Unterschied dabei nicht signifikant. Man erkennt anhand dieser Ergebnisse, daß ein negativer und grenzwertiger immunhistologischer Befund mit einem Th2-ähnlichen Muster einhergeht. Betrachtet man die immunhistologischen Befunde der Kontrollbiopsien und schaut sich dazu die Konzentrationen von IL-4 und das Verhältnis von IL-4/IL-12 zur Zeit der initialen Biopsie an, so zeigt sich auch hier, unabhängig davon ob die grenzwertigen zu den negativen oder zu den positiven Befunden gezählt werden, eine Assoziation negativer immunhistologischer Befunde mit einem Th2-ähnlichen Muster. Betrachtet man die Konzentration von IL-4 zur Zeit der initialen und Kontrollbiopsie bezüglich einer Entzündungspersistenz bzw. Spontanheilung im immunhistologischen Befund, so ist die Konzentration von IL-4 bei den Patienten, die eine Spontanheilung zeigen, bereits zur Zeit der initialen Biopsie höher als bei Patienten, die eine Entzündungspersistenz haben. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Zur Zeit der Kontrollbiopsie jedoch, ist die Konzentration von IL-4 dann signifikant höher bei Patienten mit einer Spontanheilung im Vergleich zu Patienten mit einer Entzündungspersistenz. Umgekehrt Verhält es sich bei den gleichen Patientengruppen mit dem löslichen CD30. CD30, zur Zeit der initialen Biopsie, ist bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Kontrollbiopsie eine Entzündungspersistenz zeigen signifikant höher als bei Patienten mit einer Spontanheilung. Die Konzentrationen von CD30 zur Zeit der Kontrollbiopsie sind in beiden Gruppen insgesamt niedriger als zur Zeit der initialen Biopsie und zeigen keinen Unterschied mehr. Betrachtet man die immunhistologischen Befunde der Kontrollbiopsien und schaut sich dazu die Konzentrationen von CD30 zur Zeit der initialen Biopsie an, so zeigt der Vergleich der positiven immunhistologischen Befunde mit den zusammengefaßten grenzwertigen und negativen Befunden eine signifikant höhere Konzentration von CD30 bei Patienten mit positiver Biopsie.

Diese Ergebnisse lassen annehmen, daß bei der humanen Myokarditis eine Spontanheilung bzw. ein negativer bis grenzwertiger immunhistologischer Befund mit einem Th2-Zellmuster assoziiert ist und daß eine Entzündungspersistenz mit einem Th1-Zellmuster und einer, bereits zur initialen Biopsie, erhöhten CD30-Konzentration einhergeht. Diese Ergebnisse entsprechen zunächst, unabhängig davon, ob es sich zum Zeitpunkt der Biopsie um eine Virusmyokarditis oder um eine Autoimmunmyokarditis handelt, der allgemeinen Vorstellung, daß es sich bei Th2-Zytokinen um antiinflammatorische und bei Th1-Zytokinen um inflammatorische Zytokine handelt (81, 190). Verschiedene Tiermodelle (186, 191) und

Untersuchungen an Patienten (47, 187) zeigen bei der akuten Myokarditis bzw. dilatativen Kardiomyopathie, ob viral bzw. autoimmun bedingt, ein Th1/Th0-Zytokinmuster in der frühen Entzündungsphase sowie ein Th2-Zytokinmuster in der Ausheilungsphase (188).

Das CD30-Molekül ist ein Oberflächenantigen, das zur Nerve-Growth-Rezeptor(NGF)-Superfamilie gehört (192). Die immunologische Funktion ist bisher nicht genau geklärt, aber es ist bekannt, daß 85% der CD30⁺-T-Zellen auch CD4 exprimieren, das ein Marker für T-Helfer-Zellen darstellt (193).

Bis vor kurzem wurde das CD30 als ein Th2-Marker verstanden (144, 145). Inzwischen sprechen jedoch andere Studien dafür, daß CD30 von Th2- als auch von Th0- und Th1-Zellen exprimiert wird (194, 195). Die Expression von CD30 hält jedoch in Th2-Zellen deutlich länger an (24 Tage in der T-Zellkultur) (195) und ist dabei vom Vorhandensein von IL-4 abhängig (146). IFN γ hemmt die CD30-Expression (146). Mit diesem Hintergrundwissen ist es möglich, für die paradox anmutenden Ergebnisse bezüglich IL-4 und CD30 eine Erklärung zu finden. Wie bereits erwähnt geht die frühe Phase einer Myokarditis mit einem Th1- bzw. Th0-Zytokinmuster einher. Es ist anzunehmen, daß eine frühe Entwicklung eines Th2-Musters im Verlauf einer akuten Myokarditis, im Vergleich zu einer späten Entwicklung eines Th2-Musters, bereits vor der initialen Biopsie, zu einer höheren Konzentration von CD30 im Serum führt. Bei viral bedingten Myokarditiden könnte durch die frühe Entwicklung eines Th2-Musters keine suffiziente Viruselimination stattfinden und die Entzündung würde persistieren. Dies würde erklären, warum, wie die gemessenen CD30-Werte zeigen, eine Entzündungspersistenz im Vergleich zur Entzündungsausheilung mit einer höheren CD30-Konzentration zur Zeit der initialen Biopsie einhergeht.

Es müßte in weiteren Studien untersucht werden, ob CD30 und IL-4 als Verlaufsmarker bzw. prognostischer Marker der myokardialen Entzündungsreaktionen dienen könnten. Es könnte sein, wie die gemessenen CD30-Werte zeigen, daß eine höhere CD30-Konzentration zur Zeit der initialen Biopsie, einen Indikator für einen zu frühen Switch vom Th0/Th1- zum Th2-Zytokinmuster darstellt, was für die Spontanheilung nicht förderlich zu sein scheint. Eine hohe IL-4-Konzentration dagegen, ohne höherer CD30-Konzentration, könnte für die Heilungsphase der Myokarditis sprechen.

6.3 Hämodynamische Beobachtungen

Erhöhte Werte zirkulierender Zytokine wurden bei Patienten mit Herzinsuffizienz (196, 197) berichtet und es wurde für verschiedene Zytokine gezeigt, daß sie eine Senkung der myokardialen Kontraktilität bewirken können (198, 199). Es ist inzwischen bekannt, daß

proinflammatorische Zytokine die Virus-Clearance begünstigen, aber sie führen auch zu einer negativen Beeinflussung der kardialen Funktion (200, 201).

In-vitro-Versuche an isolierten, perfundierten Herzen und isolierten Herzmuskelzellen von Katzen (202) wie auch Versuche an Papillarmuskeln von Hamstern (200) zeigten, daß $\text{TNF}\alpha$ einen transienten depressiven Effekt auf das Herz bzw. der Herzmuskelzelle hat. Für IL-1 (175) und IL-6 (200) wurden ebenfalls negativ inotrope Effekte beschrieben. Mögliche Mechanismen schließen den Adrenorezeptor-Weg (203), den Stickstoff-Monoxid-Weg (iNOS) (200, 204, 205) sowie eine direkte Wirkung auf die Kalzium-Homöostase (202) ein. Bei IL-6 wurde an isolierten Hamsterpapillar-Muskeln beschrieben, daß eine Abnahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration über den Stickstoff-oxid-cGMP-Weg stattfindet (200). Bei $\text{IFN}\gamma$ ist eine erhöhte Induktion der iNOS-Aktivität, mit einer Überproduktion von NO, in kardialen Myozyten von Ratten beschrieben worden, die jedoch erst in Kombination mit IL-1 β zu einer kontraktilen Dysfunktion führt (206). Ob $\text{IFN}\gamma$ beim Menschen ebenfalls nur in Kombination mit IL-1 β zu einer myokardialen Dysfunktion führt, müßte in weiteren Versuchen geklärt werden.

Die in dieser Arbeit dargestellten Daten zeigen, im Einklang mit den oben beschriebenen Erkenntnissen, eine Beeinflussung wichtiger Determinanten der Pumpfunktion des Herzen, d.h. Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, durch $\text{IFN}\gamma$ und IL-6. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß es mit steigendem Anteil intrazellulär Th1-typischen CD3^+ -Zellen, zu einer signifikanten Verschlechterung der Pumpfunktion mit abnehmender Ejektionsfraktion und zunehmender LVEDD und LVESD kommt. Anders verhält es sich mit steigendem Anteil intrazellulär Th0-typischen Zellen. Hierbei kommt es zu einer Verbesserung der Pumpfunktion mit zunehmender Ejektionsfraktion und abnehmender LVEDD und LVESD. In diesem Sinne geht im Serum nachweisbares $\text{IFN}\gamma$ mit einer schlechteren Ejektionsfraktion sowie höheren LVESD einher. Es kommt sogar bei Nachweis von $\text{IFN}\gamma$ zum Zeitpunkt der initialen Biopsie zu einer progredienten Verschlechterung der Ejektionsfraktion und des LVESD zum Zeitpunkt der Kontrollbiopsie. Ferner konnte gezeigt werden, daß Ejektionsfraktionen $\leq 35\%$ mit einer höheren IL-6-Konzentration im Serum einhergehen. Die initiale virusinduzierte Zellyse (15) sowie erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer und negativ inotroper Zytokine bzw. Th1-Zellen dürften somit zur Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion beitragen. Die Lyse virusbefallener Myozyten bei der effektiven Viruselimination durch $\text{IFN}\gamma$ bzw. durch ein Th1-Zellmuster, führt in diesem Sinne zunächst zu einer Verschlechterung der Herzfunktion.

In weiteren Studien müßte im Verlauf untersucht werden, ob bei diesen Patienten eine Abnahme proinflammatorischer Zytokine bzw. Abnahme von Th1-ähnlichen CD3^+ -Zellen mit

einer Verbesserung der kardialen Pumpfunktion einhergeht. So könnte man eine Aussage darüber treffen, in wie fern es in Abhängigkeit von der „Einwirkzeit der Zytokine“ zu einer irreversiblen Abnahme der kardialen Pumpfunktion kommt. Denn zusätzlich zu den humoralen Effekten am Herzmuskel, können durch Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen (v.a. durch Th1-Zytokine) auch direkte Schädigungen an Myozyten entstehen (207). Ferner kann es über Induktion von Zell-Adhäsionsmolekülen zu einem persistierenden Entzündungszellverkehr im Myokard kommen, der ebenfalls auf Dauer zu einer weiteren Schädigung des Myokards führen kann (208).

6.4 Blut aus dem Koronarsinus versus Blut aus peripherer Vene

In dieser Arbeit wurde zusätzlich untersucht, ob es durch herzspezifische Freisetzung, Unterschiede in den simultanen IL-4-, IL-6-, IFN γ - und CD30-Konzentrationen zwischen dem Blut aus dem Koronarsinus und dem Blut aus der Peripherie gibt. Fyfe et al. haben bei transplantierten Herzen für TNF α , IL-4 und IL-6 eine erhöhte Konzentration im Koronarsinus im Vergleich zur Peripherie zeigen können (209). Wann und welche Zytokine von welchen Zellen überhaupt im entzündeten Herzmuskel exprimiert werden, haben Seko et al. an Coxsackievirus-B3-infizierten Mäusen untersucht (191). Im Sinne einer Th1-Reaktion kommt es in der akuten Phase (bis zum 7. Tag) der Virusinfektion zu einer Expression von IL-6, IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , TNF α und TNF β . Diese Zytokine scheinen virusmediert in Herzzellen, dazu gehören Kardiomyozyten, Fibroblasten und Endothelzellen, exprimiert zu werden. Eine zweite Gruppe von Zytokinen (IL-4, IL-2 und IL-10) werden erst nach 5 bis 7 Tagen exprimiert und zwar zum Zeitpunkt der massiven Immunzellinfiltration (Monozyten, Lymphozyten) in das Herz (210). Dies legt nahe, daß die zweite Gruppe mit Th2-Zytokinen hauptsächlich durch infiltrierende Zelle exprimiert werden. Außerdem haben Seko et al. festgestellt, daß sich zwischen 5. und 7. Tag ebenfalls die Expression von IFN γ , TNF α , TNF β und IL-1 β stark erhöht, was vermuten läßt, daß die infiltrierenden Zellen für den starken Anstieg der Expression dieser Zytokine verantwortlich sind und nicht die residenten Herzzellen.

Die Konzentrationen für IL-4, IL-6, IFN γ und CD30, die in dieser Arbeit untersucht wurden, waren in der Peripherie höher als im Koronarsinus. Die Unterschiede waren jedoch nur bei IL-4 und IL-6 statistisch signifikant. Dabei ist dieses Ergebnis unabhängig davon, ob die Patienten in Gruppen mit positiver bzw. mit negativer Entzündungsreaktion bzw. Virusbefund im Herzmuskel eingeteilt werden. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Herz nicht der alleinige Produktionsort zirkulierender Zytokine und des CD30 sein kann. Munger et al. haben bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III-IV für IL-6, IL-1 α ,

TNF α und IL-2-Rezeptor in ähnlicher Weise nur einen kleinen Unterschied in den Konzentrationen zwischen dem Koronarsinus und der Peripherie zu Gunsten der Peripherie festgestellt (211). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Erklärbar wären die höheren Konzentrationen für IL-4 und IL-6 (sowie IFN γ und CD30, jedoch nicht signifikant) in der Peripherie im Vergleich zum Koronarsinus, die in dieser Arbeit gefunden wurden, mit der Erkenntnis, daß es schon während der akuten Phase der Infektion zu einer Vermehrung und Replikation des Virus in verschiedenen Organen wie Pankreas, Milz, Lymphknoten, B-Lymphozyten, Makrophagen und CD4⁺-T-Zellen kommt (16). Eine kontinuierliche Verteilung chronisch infizierter Immunzellen aus nichtkardialen Reservoiren, z.B. periodisch aus der Milz oder aus Lymphknoten (17) könnte somit verantwortlich für die höhere Konzentration einiger Zytokine in der Peripherie sein.