

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität
Direktor: Prof. Dr. B. Strauer

**Therapeutischer Nutzen einer Herzinsuffizienztherapie bei
Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie
im Düsseldorfer Patientenkollektiv**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Till Bachmann

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Klein

Korreferent: Prof. Dr. Grabitz

Vergiss nicht: jede Wolke,
so schwarz sie auch sein mag,
hat doch ihre
SONNENSEITE
(*Friedrich Wilhelm Weber*)

INHALT	Seite
I. EINFÜHRUNG	1
I.1. Definition der dilatativen Kardiomyopathie	1
I.2. Definition, Diagnostik und Ätiologie der Myokarditis	2
I.3. Klinisches Bild, Pathogenese und Verlauf der Myokarditis	3
I.4. Problemstellung, Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	5
I.5. Stand der Forschung - tierexperimentelle Studien zur Therapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Kalziumantagonisten bei viraler MC der Maus	7
 II. MATERIAL UND METHODEN	 10
II.1. Patientenkollektiv	10
II.2. Untersuchungsablauf	10
II.3. Erfasste klinische Daten	13
II.3.1. Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz	13
II.3.2. Echokardiographische Funktionsbestimmungen	14
II.3.3. Koronarangiographie und linksventrikuläres Angiogramm in RAO- und LAO-Projektion	14
II.3.4. Rechtssonde mit Myokardbiopsieentnahme	15
II.3.4.1. Durchführung der Myokardbiopsieentnahme	16
II.3.4.2. Myokardbiopsische Diagnostik - Histologie	16
II.3.4.3. Myokardbiopsische Diagnostik - Immunhistologie	18
II.3.4.4. Immunperoxidasefärbung : 2-Schritt-Indirekte Methode	18
II.3.4.5. Verwendete Antikörper	18
II.3.4.6. Färbungsvorgang	19
II.3.4.7. Lichtmikroskopische Auswertung der Immunhistochemie	19
II.4. Evaluierung der Therapie	22
II.5. Mathematisch-statistische Methoden	24
 III. ERGEBNISSE	 25
III.1. Ergebnisse vor Therapie (n= 95)	25
III.1.1. Klinischen Beschwerdesymptomatik entsprechend der NYHA-Klassifikation	26
III.1.2. Echokardiographie	26
III.1.3. Hämodynamik (Rechtssonde und Linksherzkatheteruntersuchung)	27
III.1.4. Histologie	28
III.1.5. Immunhistopathologie	29
III.1.5.1. Expression HLA der Klasse I und II-Antigene	29

III.2. Ergebnisse nach Therapieeinleitung (n= 95)	31
III.2.1. NYHA-Klassifikation	31
III.2.2. Ejektionsfraktion des linken Ventrikels	32
III.2.3. Myokardbiopsische Befunde	32
III.3. Ergebnisse der Subgruppenanalyse - Medikamenteneinstellungen	34
III.3.1. Ergebnisse der Kontrollgruppe IA und IB	35
III.3.2. Ergebnisse der Patienten unter einer Herzinsuffizienz-Monotherapie (Gruppe II)	37
III.3.2.1. Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, n=39	37
III.3.2.1.1.ACE-Hemmer-Monotherapie - Subgruppenanalyse	38
III.3.2.2. Monotherapie mit einem β -Blocker, n= 10	38
III.3.2.3. Monotherapie mit einem Kalziumantagonisten, n=9	39
III.4. Vergleich der Effizienz der Monotherapie bei Patienten mit normaler LV- Geometrie und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion, n= 40	40
III.5. Ergebnisse der Gruppe III - Herzinsuffizienz-Kombinationstherapie	45
III.5.1. ACE-Hemmer + β -Blocker, n= 11	45
III.5.2. ACE-Hemmer + Ca.-Antag., n= 11	46
III.6. Vergleich der Effizienz der Monotherapie vs. Kombinationstherapie im Verlauf bei Patienten mit normal großem linken Ventrikel (Gruppen A)	47
III.7. Vergleich der Effizienz der Monotherapie vs. Kombinationstherapie bei Patienten mit vergrößertem linken Ventrikel (Gruppen B)	53
IV. DISKUSSION	55
IV.1. Basisherzinsuffizienztherapie mit einem ACE-Hemmer	55
IV.2. Therapieempfehlung	58
V. ZUSAMMENFASSUNG	60
VI. LITERATURVERZEICHNIS	64
VII. ANHANG	69
VII.1.Tabellen	70
VII.2.Danksagung	79
VII.3.Lebenslauf	80

Abkürzungen, die in der vorliegenden Arbeit verwendet werden :

ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
ASD	Vorhofseptumdefekt
Ca.-Antagonisten	Kalziumantagonisten
CI	Herzindex
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
I.D.	Innendurchmesser
IHC	Immunhistochemie
IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
NYHA	New-York-Heart-Association
PA	Pulmonalarterieller Druck
PC	Pulmonalkapillärer Druck
PW	Posterolateralwand
RAS	Renin-Angiotensin-System
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt

I. Einführung

Die 1995 aktualisierte und 1996 publizierte WHO/ISFC Klassifikation definiert die Kardiomyopathien als Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer objektivierbaren kardialen Dysfunktion einhergehen (WHO/ISFC, Richardson *et al.*, 1996). Demnach werden heute folgende fünf Kardiomyopathien unterschieden: 1. die dilatative (DCM), 2. die hypertrophe (HCM), 3. die restriktive (RCM), 4. die arrhythmogene rechtsventrikuläre (ARVC) und 5. die nicht klassifizierbaren Kardiomyopathien (NKCM) (WHO 1996) (s. Tabelle 1).

Bezeichnung	Abkürzung	Charakteristikum
1. dilatative Kardiomyopathie	DCM	Systolischer Pumpfehler
2. hypertrophische Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion	HOCM oder HCM	diastolischer Compliancefehler (= Störung der Dehnbarkeit des Herzmuskels in der Diastole- vermehrte Steifigkeit)
3. restriktive Kardiomyopathie	RCM	Endomyokardfibrose (mit und ohne Eosinophilie) diastolischer Compliancefehler
4. arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	ARVCM	überwiegend rechtsventrikulärer kombinierter Pumpfehler mit ventrikulären Tachykardien
5. nicht klassifizierbare Kardiomyopathie	NKCM	z.B. Fibroelastose, minimal dilatierte Kardiomyopathie, mitochondriale Kardiomyopathie, Karzinoidherz, atriale und rhythmogene Formen

Tabelle 1: Klassifizierung der Kardiomyopathien (WHO/ISFC 1980). Die Kriterien der ersten bis vierten Kardiomyopathieform orientieren sich primär an hämodynamischen und makroskopischen Parametern, berücksichtigen aber auch die Verteilung auf die linke und rechte Herzkammer; die dilatative, hypertrophische und restriktive Kardiomyopathie betreffen überwiegend das linke Herz, bei der ARVCM überwiegend den rechten Ventrikel.

I.1. Definition der dilatativen Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie ist hämodynamisch definiert als systolischer Pumpfehler mit Kardiomegalie und eingeschränkter Ejektionsfraktion. Eine signifikante Koronararterienverkalkung schließt formal die Diagnose einer DCM aus. Bei der dilatativen Kardiomyopathie treten Störungen der diastolischen Funktion (Compliance) regelhaft mit hinzu. Als strukturelle Korrelate der diastolischen Funktionsstörung sind die Alterationen der extrazellulären Matrix anzusehen. Die dilatative Kardiomyopathie ist mit einer Prävalenz von 36,5 auf 100.000 Einwohner und einer Inzidenz von 6 pro 100.000 Einwohner die häufigste Herzmuskelerkrankung (Strauer *et al.*, 2001). Die Prognose der Patienten ist nach sieben Verlaufsstudien deutlich eingeschränkt. Etwa 20% aller Patienten mit DCM versterben innerhalb von einem Jahr, 50% nach 5 Jahren, 70% nach zehn Jahren (10-Jahres-Überlebensrate: 30%)(Dec *et al.*, 1994). Spezifische Herzmuskelerkrankungen verlaufen

häufig unter dem klinischen Bild der dilatativen Kardiomyopathie. Häufigste Ursachen sind die ischämische, die valvuläre, die hypertensive und die inflammatorische Kardiomyopathie. Bei letzterer werden autoimmune und infektiöse Formen unterschieden (akute und chronische Myokarditis, virusinduzierte MC, immunologisch getriggerte MC sowie alle Kollagenosen und Vaskulitiden). Somit stellt die DCM eine heterogene Gruppe von myokardialen Erkrankungen dar.

I.2. Definition, Diagnostik und Ätiologie der Myokarditis

Die neue WHO/ISFC Definition der Kardiomyopathien von 1996 (WHO 1996) bezeichnet eine Entzündung des Herzmuskels als inflammatorische Kardiomyopathie. Hierunter wird eine akute oder chronische Myokarditis bzw. Perimyokarditis mit kardialer Dysfunktion verstanden. Definitionsgemäß umfaßt eine akute Entzündung des Myokards nach den histopathologischen DALLAS-Kriterien (s. Abb. 6 S. 17) ein leuko-/lymphozytäres Infiltrat, Myozytolyse benachbarter Myozyten und ein interstitielles Ödem (Aretz *et al.*, 1987; Feldmann *et al.*, 2000). Chronisch entzündliche Veränderungen des Myokards sind immunhistologisch durch ein entzündliches Infiltrat (≥ 7 Lymphozyten + Makrophagen / mm^2), durch kleinere Zellnester und als Zeichen der Immunaktivierung (inobligat) durch eine vermehrte Expression von HLA I und II oder Adhäsionsmolekülen im Gewebe gekennzeichnet (Kühl *et al.* 1992). Eine Nekrose oder Apoptose ist hierbei nicht notwendig. Besonders häufig wird eine akute oder chronische Entzündung des Myokards durch eine Infektion mit kardiotropen Viren vor allem aus der Gruppe der Enteroviren, insbesondere den Coxsackie-Viren der Gruppe B hervorgerufen (Kandolf *et al.*, 1991). Seltener dagegen verursachen Bakterien, Protozoen und Pilze in unseren Breitengraden eine Myokarditis (s. Abbildung 1). Die Diagnose Myokarditis ist nur durch die Entnahme von Myokardbiopsien mit histologischen und immunhistologischen Aufarbeitungstechniken zu stellen (Aretz *et al.*, 1987; Kühl *et al.*, 1992; WHO, 1996). Der Einsatz immunhistologischer Untersuchungsverfahren der Myokardbiopsie trägt zu einer besseren Charakterisierung und Quantifizierung insbesondere eines chronisch entzündlichen Myokardprozesses bei, als dies durch reine histologische Untersuchungen der Myokardbiopsie möglich ist. Eine ätiopathogenetische Klassifikation der Entzündung des Herzmuskels z.B. durch kardiotope

RNA / DNA Viren wurde in den letzten Jahren durch molekularbiologische Aufarbeitungstechniken der Myokardbiopsien (Polymerasekettenreaktion, *In-situ*-Hybridisierung) ermöglicht (Kandolf *et al.*, 1991; Pankuweit *et al.*, 1998; WHO 1996).

<ul style="list-style-type: none"> - Ätiologie erwiesen <ul style="list-style-type: none"> Coxsackieviren B1-B5 Einige Serotypen der Coxsackie A-Viren Einige Serotypen der ECHO-Viren - Einzelne Fälle mit Virusisolierung aus dem Organ <ul style="list-style-type: none"> Mumpsviren Influenza-A-Virus - Hinweise auf einen ätiologischen Zusammenhang <ul style="list-style-type: none"> Adenoviren Zytomegalieviren Epstein-Barr-Virus Flaviviren HIV Influenza A- und B-Viren Masernviren Polioviren Tollwutvirus Togaviren Vakzinia- und Variolavirus Varizellen-Zoster-Virus Parvovirus B19 u.a.
--

Abbildung 1 : Erregernachweis von kardiotropen Viren bei Myokarditis (Strauer *et al.*, 2002)

I.3. Klinisches Bild, Pathogenese und Verlauf der Myokarditis

Das klinische Bild und der Schweregrad der akuten Myokarditis variiert je nach Invasivität und Virulenz des Erregers, der immunologischen Begleitreaktion, dem Erkrankungsalter und der genetischen Prädisposition. Eine gutartig verlaufende Herzmuskelentzündung ist durch transiente Herzmuskelnekrosen ohne erkennbare Störung der systolischen Funktion gekennzeichnet. Schwere Verläufe dagegen weisen ausgeprägte Myozytolysen mit Fibrose- und Narbenbildungen auf, die eine akute Herzinsuffizienz mit schwerer systolisch / diastolischer Funktionsstörung oder im chronischen Verlauf eine dilatative Kardiomyopathie bedingen können. Arrhythmien jeglicher Form und jeglichen Ursprungs stehen in Beziehung zum klinischen Verlauf einer akuten oder chronischen Myokarditis (Felker *et al.*, 2000; Klein *et al.*, 2000; MC Carthy *et al.*, 2000). Dabei kann das rhythmogene Ereignis die Erstmanifestation einer ansonsten stumm verlaufenden Myokarditis darstellen. Symptome wie

allgemeine Leistungsminderung, Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen können durch das Auftreten von Arrhythmien erklärbar sein.

Bei einem anderen Teil der Patienten kann die Myokarditis als akutes, fulminantes Krankheitsbild auftreten oder einen chronisch, langsam progredienten Krankheitsverlauf aufweisen (Archard *et al.*, 1988; Abelmann *et al.*, 1989; Dec *et al.*, 1994; Schwartzkopff *et al.*, 1995). So zeigten klinische Verlaufsbeobachtungen, dass im Mittel 12 % (0.-30 %) der 400 in der Literatur berichteten Patienten mit klinisch diagnostizierter Myokarditis in einem Zeitraum von 6 Monaten bis 7 Jahren eine dilatative Herzmuskelerkrankung entwickelten (Schwartzkopff *et al.*, 1995). Bei bioptisch gesicherter Myokarditis waren es im Mittel 38 % von 88 in der Literatur mitgeteilte Patienten, bei denen im Verlauf von 6 Wochen bis 120 Monaten eine schwere Herzinsuffizienz aufgetreten ist (Transplantation oder Tod = 28 %).

Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen muß man davon ausgehen, dass die virusbedingte Myokarditis und die daraus entstehende dilatative Kardiomyopathie zwei verschiedene Krankheitsphasen durchläuft. In der Frühphase kommt es im Rahmen der Virusinfektion und einer aktiven Replikation der Viren zu einem direkten zytotoxischen Effekt mit konsekutivem Zelluntergang und daraus resultierender Störung der myokardialen Funktion. Im Rahmen der Frühphase der Erkrankung kommt es dann zu einer Aktivierung des Monozyten-Makrophagen-Systems mit dem Ziel einer Viruselimination. Während dieser Frühphase sind weitere zelluläre Infiltrate im Myokard nachweisbar.

In einer zweiten Phase der Erkrankung kommt es dann zu einer Aktivierung von T-Lymphozyten, welche in das Myokardgewebe einwandern und sowohl mit myokardialen als auch mit viralen Antigenen reagieren. Bei genetischer Prädisposition, für die es tierexperimentell und klinisch erste Hinweise gibt, kommt es dann zum Übergang von einer „normalen“ infektgetriggerten Immunantwort in ein autoimmunologisches Geschehen und damit zu einer Chronifizierung der Erkrankung. Die Annahme, dass es sich in der zweiten Phase der virusinduzierten Myokarditis um ein autoimmunologisches Krankheitsgeschehen handelt, wird im wesentlichen durch die Tatsache gestützt, dass definierte Autoantigene im Tierexperiment nahezu identische immunologische und pathohistologische Krankheitsbilder auslösen, wie sie nach Virusinfektion beobachtet werden. Darüber hinaus konnten 2 Typen zytotoxischer Lymphozyten im Tierexperiment nachgewiesen werden, die sowohl mit infizierten als auch mit nicht infizierten Myozyten reagieren.

Dieses - insbesondere aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen entwickelte - Konzept bezüglich der virusinduzierten Herzmuskelerkrankung läßt sich derzeit nur indirekt auf die

Vorgänge beim Menschen übertragen. Dies erklärt sich einerseits durch technisch-methodische Probleme, andererseits durch die Tatsache, dass in den meisten Fällen die Patienten in der Akutphase der Myokarditis noch nicht einer invasiven Diagnostik zugeführt werden. Nichtsdestotrotz mehren sich klinische Befunde, welche die Annahme stützen, dass es auch beim Menschen als Folge der Virusinfektion zu einer Induktion autoimmunologischer Mechanismen, welche für das weitere Krankheitsgeschehen von wesentlicher Bedeutung sind, kommt - nicht nur für die akute Myokarditis sondern auch für die chronische Erkrankung.

Die Myokarditis hat damit nicht nur eine pathogenetische Bedeutung für einen akut entzündlichen Myokardprozeß mit den daraus resultierenden Folgen für das Herz, sondern ein chronisch fortschreitender Myokardschaden kann bei einem Teil der Patienten in das Bild einer dilatativen Kardiomyopathie einmünden.

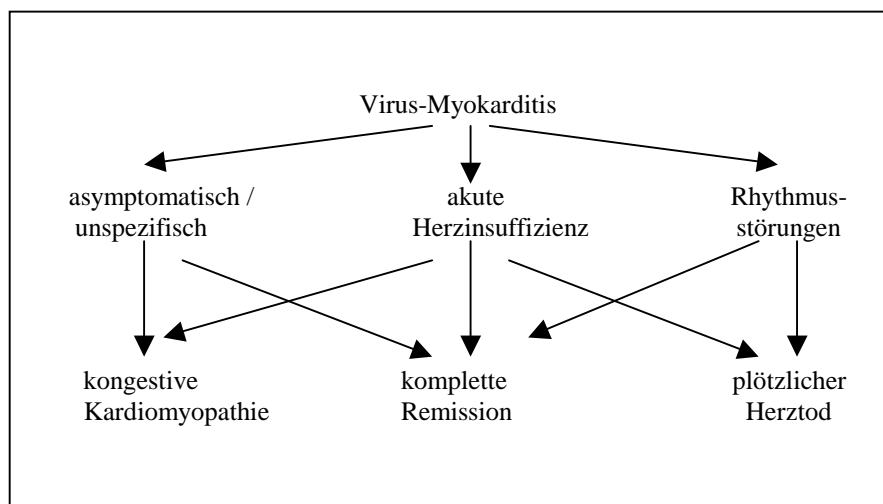


Abbildung 2: Schematische Darstellung über den möglichen klinischen Verlauf einer akuten Virusmyokarditis (Fenoglio et al., 1983; Abelmann et al., 1989; Liebermann et al., 1991)

I.4. Problemstellung, Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Bei allen Patienten beschränkten sich die therapeutischen Maßnahmen primär auf eine symptomatische Therapie. Ziel der Therapie bei Patienten mit entzündlicher Herzmuskelerkrankung war es, durch eine möglichst frühzeitige Behandlung eine progrediente Herzinsuffizienz zu verhindern und damit eine Ventrikeldilatation und eine weiterreichende myokardiale Funktionsstörung aufzuhalten. Es galt eine Rückbildung der entzündlichen Infiltrate bzw. des immunologischen Geschehens an den Gefäßen und im Herzmuskelgewebe herbeizuführen und damit den Stimulus zur Entstehung einer entzündlich und ischämisch bedingten chronischen Herzmuskelzellschädigung zu beseitigen.

Hierzu diene die klassische medikamentöse Herzinsuffizienztherapie: sie besteht aus der Gabe von ACE-Hemmern, AT II-Rezeptorantagonisten, β -Blockern, Digitalis und einem Diuretikum (insbesondere Spironolacton niedrig dosiert). Für die Dilatantien ist eine Verbesserung der Mortalität bewiesen, weshalb die ACE-Hemmertherapie einen entscheidenden Grundpfeiler der Therapie darstellt. Der therapeutische Stellenwert von Digitalis in dieser Stufentherapie ergibt sich für Patienten mit Vorhofflimmern. Eine Verbesserung der Mortalität bei Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese wurde durch die Einführung der Betablocker in die Herzinsuffizienztherapie erzielt. So konnte eine Reduktion der Mortalität um 65% bei den mit Carvedilol behandelten 696 Patienten erreicht werden im Vergleich zu 398 Patienten im Placeboarm. Die Ergebnisse der CIBIS-I und II-Studie (Leizorovicz *et al*, 2002) zeigen in die gleiche Richtung sind aber weniger stark ausgeprägt. Die Therapie mit Kalziumantagonisten zeigte in der PRAISE Studie (Milton Packer *et al.*, 1996) nur bei Patienten mit nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz eine Reduktion der Mortalität im Beobachtungszeitraum von 6 bis 33 Monaten um 46%. Eine Verbesserung der kardialen Funktion und der körperlichen Belastbarkeit ohne eine Erhöhung der Mortalität konnte auch bei der Gabe von Diltiazem bei 92 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu 94 Kontrollpatienten gezeigt werden.

Daraus kann zusammengefaßt werden, dass bei Patienten mit nicht ischämisch bedingter Herzinsuffizienz eine Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Ca.-Antagonisten zu einer symptomatischen Verbesserung und / oder Abnahme der Mortalität führen kann. Welchen Einfluß diese Basisherzinsuffizienzmedikation als Mono- oder Kombinationstherapie speziell bei Patienten mit bioptisch gesicherter chronisch entzündlicher Herzmuskelerkrankung auf die klinische Symptomatik, die hämodynamischen und bioptischen Befunde hat, ist bisher nicht ausreichend untersucht und soll in der vorliegenden Arbeit am Düsseldorfer Patientenkollektiv durch eine retrospektive Analyse weiter geklärt werden. Es stellen sich folgende grundlegenden Fragen:

F R A G E S T E L L U N G E N

Welchen Nutzen hat eine Herzinsuffizienztherapie als Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, einem β -Blocker oder mit einem Kalziumantagonisten auf die klinische Symptomatik, die linksventrikuläre Funktion und die myokardbiptischen Befunde bei Patienten mit biptisch gesicherter entzündlicher Herzmuskelerkrankung?

Welchen Einfluß hat eine Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und einem β -Blocker oder mit einem Kalziumantagonisten in Bezug auf die klinische Symptomatik, die linksventrikuläre Funktion und die myokardbiptischen Befunde bei Patienten mit biptisch gesicherter entzündlicher Herzmuskelerkrankung?

Unterscheidet sich der Nutzen einer Basisherzinsuffizienz-Therapie mit einem ACE-Hemmer, β -Blocker und Kalziumantagonisten von der linksventrikulären Geometrie und Funktion des Herzens?

Die vorliegende Arbeit machte sich somit zur Aufgabe, bei Patienten mit biptisch gesicherter entzündlichen Herzmuskelerkrankung den Nutzen einer Herzinsuffizienztherapie als Mono- oder Kombinationstherapie zu validieren.

I.5. Stand der Forschung - tierexperimentelle Studien zur Therapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Kalziumantagonisten bei viraler Myokarditis der Maus

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Herzinsuffizienz, indem es durch direkte oder indirekte Mechanismen die kardiale Funktion beeinflusst. Hierbei spielt das humorale Renin-Angiotensin-System in Bezug auf die Modulation von Vor- und Nachlast und lokale Renin-Angiotensin Systeme unter anderem bei der Ausbildung der linksventrikulären Hypertrophie eine wichtige Rolle (Urata *et al*, 1990; Rakusan *et al*, 1990 ; Holtz *et al.*, 1993 ; Johnston *et al.*, 1993 ; Stuber *et al.*, 1994). Bei einer Störung der linksventrikulären Funktion kommt es schon frühzeitig zu einer Aktivierung des

Renin-Angiotensin-Systeme und anderer neurohumoraler Mechanismen (gesteigerter Sympathikotonus, erhöhte Serumspiegel für Endothelin), die zu einem strukturellen Umbau des Myokards ("remodeling") beitragen (SOLVD-Studie 1992). Bisherige klinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Einsatz von ACE-Hemmern bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu einer Verbesserung von Morbidität und Letalität führen (Cohn *et al*, 1991 ; SOLVD-Studie 1992). ACE-Hemmer sind anderen vasodilatatorisch wirkenden Substanzen überlegen, sowohl bezüglich der Senkung der Letalität als auch bezüglich der Morbidität, wie dies gegenüber einer Kombination mit Hydralazin gefunden werden konnte (Cohn *et al*, 1991). Betrachtet man darüber hinaus tierexperimentelle Untersuchungen, so zeigt sich, dass mit Ausnahme von β -Blockern die Medikamentengruppen der Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten einen günstigen Therapieeffekt bei der viralen Myokarditis aufweisen (Tominaga *et al*, 1991 ; Rezkalla *et al*, 1996 ; Dong *et al*, 1992 ; Araki *et al*, 1995 ; Matsumori *et al*, 1992 ; Smarts *et al*, 1987) (Tabelle 2).

	Mortalität	Virustiter	Nekrosen	Entzündung	Muskelmasse
β_1-selektiver β-Blocker ohne ISA (Metoprolol)* -frühe Gabe -späte Gabe	\uparrow (60%) =	\uparrow =	\uparrow =	\uparrow =	\uparrow =
AT-II-Rezeptor-Antagonisten (Lorsatan)	\downarrow	\downarrow	=	= \downarrow	=
ACE-Hemmer ** -frühe Gabe -späte Gabe	\downarrow \downarrow	n.b. n.b.	\downarrow \downarrow	\downarrow \downarrow	\downarrow \downarrow
Ca-Antagonist (Verapamil) *** -frühe Gabe -späte Gabe	= =	n.s. n.s.	\downarrow \downarrow	\downarrow \downarrow	\downarrow \downarrow

Tabelle 2: Therapie der experimentellen Myokarditis mit β -Blockern, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmern und Ca.-Antagonisten. */**Rezkalla *et al*, 1988 und 1990; **Westlin *et al*, 1988; Tanako *et al*, 1994; ***Dong *et al*, 1992 zeigten günstige Effekte von Ca-Antagonisten auf die Mikrogefäße (n.b. = nicht bestimmt; n.s.= nicht signifikant)

Die Gabe von Metoprolol war im Tiermodell der viralen Myokarditis mit einer erhöhten Mortalität verbunden und hatte keinen günstigen Einfluß auf die Entwicklung von Herzmuskelnekrosen (Rezkalla *et al*, 1988). Dong und Mitarbeiter (1992) untersuchten die Wirkung von Verapamil in einem murinen Modell der Enzephalomyokarditis. Bei den mit

Verapamil behandelten Mäusen war die Entzündung insbesondere an den myokarditis-induzierten pathologischen Gefäßveränderungen und Herzmuskelnekrosen weniger stark ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Der günstige Effekt von Verapamil in diesem Myokarditis-Modell könnte daher zumindest zum Teil auf der günstigen Beeinflussung der kleinen Gefäße beruhen. Bei den Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern handelt es sich wahrscheinlich um die Substanzgruppe mit dem günstigsten Einfluß auf die experimentelle virale Myokarditis (Rezkalla *et al*, 1990 und 1996) (s. Tabelle 2). In der Frühtherapie der viralen Myokarditis zum Zeitpunkt der aktiven Virusreplikation im Herzmuskelgewebe zeigte sich bei den mit Captopril behandelten Mäusen eine signifikant geringer ausgeprägte Entzündung, Nekrose und Verkalkung. Die Muskelmasse war bei den infizierten, behandelten Mäusen ebenfalls signifikant geringer als in der infizierten, unbehandelten Gruppe. Diese Befunde wurden im wesentlichen auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt, die darüber hinaus zeigen konnten, dass die Überlebensraten der mit Captopril behandelten Mäuse signifikant besser waren als in der unbehandelten Gruppe (Smarts *et al*, 1987; Suzucki *et al*, 1993; Matsumori *et al*, 1992; Araki *et al*, 1995). Diese günstigen Effekte von ACE-Hemmern bei entzündlicher Herzmuskelerkrankung werden teilweise auf eine Senkung des interstitiell, im Herzmuskelgewebe gebildeten Angiotensin-II zurückgeführt. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass lokale Komponenten des kardialen Renin-Angiotensin-Systems bei Patienten mit chronischer Myokarditis verstärkt im Myokard exprimiert werden (Klein *et al*, 1996d). Die reaktive Vermehrung von Angiotensin-II bildenden Proteasen im Myokard bei Patienten mit chronischer Myokarditis spricht für eine gesteigerte Enzymaktivität und Bereitstellung von interstitiellem Angiotensin II im Myokard (Jenne *et al*, 1991; Urata *et al*, 1993). Interstitielles Angiotensin II zeigt eine wachstumsstimulierende Wirkung auf glatte Muskelzellen, Kardiomyozyten und kardiale Fibroblasten durch eine gesteigerte Proteinsynthese (Rakusan *et al*, 1990; Ruoss *et al*, 1991; Urata *et al*, 1990 und 1993). Vermehrt lokal gebildetes Angiotensin II könnte im Herzmuskelgewebe eine proliferative Eigenschaft auf Fibroblasten ausüben und für die Regulation der reparativen Vorgänge mit interstitieller Fibrosierung und kompensatorischer pathologischer Hypertrophie der Myozyten von wichtiger Bedeutung sein. Diese tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass das kardiale Renin-Angiotensin-System im Rahmen der Entzündung aktiviert wird. Der Angiotensin II Bildung im Myokard kommt somit eine zentrale Rolle in der Pathogenese der entzündlichen Herzmuskelerkrankung zu (Rezkalla *et al*, 1996; Klein *et al*, 1996d).

II. Material und Methoden

Zur Evaluierung der durchgeführten unterschiedlichen Therapieformen der Patienten wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit die klinischen nichtinvasiven und invasiven Untersuchungsbefunde zusammengestellt (s. II.3.). Dieses beinhaltet die Erfassung der klinischen Befunde (Anamnese, körperliche Untersuchungsbefunde), der Hämodynamik (Echokardiographie, Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchungen) und der myokardbiptischen Befunde.

II.1. Patientenkollektiv

Zwischen Januar 1990 und 1997 wurden in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Universitätsklinik Düsseldorf 95 Patienten (27 Frauen, 68 Männer) im Alter von 49 +/- 11 Jahren umfangreich diagnostiziert, behandelt und im Verlauf prospektiv nachkontrolliert. Die Patienten waren klinisch charakterisiert durch eine Beschwerdesymptomatik mit Dyspnoe in Ruhe und unter Belastung, Herzrhythmusstörungen im Sinne von Vorhofflimmern oder ventrikulären Extrasystolen bis zu anhaltenden Tachykardien und Angina pectoris-Anfällen. Bei einem Teil der Patienten fiel echokardiographisch eine unklare linksventrikulären Funktionsstörung auf. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) konnte in allen Fällen ausgeschlossen werden. Zur Frage einer Myokarditis wurden rechtventrikuläre Myokardbiopsien entnommen. Bei allen Patienten wurde das unter II.2. aufgeführte Procedere durchgeführt und die klinischen, hämodynamischen und myokardbiptischen Parameter dokumentiert (s. Abbildung 3 und 4).

II.2. Untersuchungsablauf

Bei Patienten mit V.a. entzündlich bedingte Kardiomyopathie setzte die Indikationsstellung zur Myokardbiopsie eine umfangreiche nichtinvasive und invasive kardiologische Diagnostik voraus. Zunächst erfolgte bei allen Patienten die Erhebung der Anamnese, des körperlichen Untersuchungsbefundes, ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiographie. Das Vorliegen von positiven Ischämiezeichen im Ruhe- oder Belastungs-EKG, von supraventrikulären oder malignen ventrikulären Arrhythmien oder von einer links- oder rechtsventrikulären Kontraktionsstörung bzw. Kardiomegalie machten bei allen Patienten den Ausschluß einer koronaren Herzgefäßerkrankung mit Koronarangiographie und Lävokardiographie notwendig (Lichtlen 1990).

Patienten mit höhergradigen AV-Blockierungen oder malignen ventrikulären Tachyarrhythmien wurden zusätzlich einer umfangreichen rhythmologischen nicht-invasiven (24-Stunden-Langzeit-EKG, Messung der Spätpotentiale) und invasiven Diagnostik (programmierte atriale und ventrikuläre elektrophysiologische Untersuchung) zugeführt (Vester *et al.*, 1997). Die Indikation zur Entnahme von rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien war prinzipiell dann gegeben, wenn eine myokardiale Funktionsstörung (regional, global) vorlag, ohne das hierfür eine Ursache gefunden werden konnte (koronare Herzerkrankung, Klappenerkrankungen, systemische Erkrankungen).

<p style="text-align: center;"><u>Diagnostik der Myokarditis (n = 95 Patienten)</u></p> <p style="text-align: center;">27 Frauen , 68 Männer, mittleres Alter 49 +/- 11 Jahre Einschlußzeitraum : Januar 1990 bis Dezember 1997</p> <p style="text-align: center;"><u>Einweisungsdiagnosen</u></p> <p style="text-align: center;">V. a. koronare Herzerkrankung V. a. DCM versus Myokarditis (akut / chronisch) Arrhythmien unklarer Genese</p> <p style="text-align: center;"><u>Diagnostische Methoden</u></p> <p style="text-align: center;">Anamnese , körperlicher Untersuchungsbefund Elektrokardiographie, Echokardiographie Koronarangiographie, Lävokardiographie</p> <p style="text-align: center;"><u>Indikation zur Myokardbiopsie</u></p> <p style="text-align: center;">Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung V. a. ablaufenden entzündlichen Herzmuskelprozeß Herzinsuffizienz unklarer Genese (NYHA-Klasse I-IV) Arrhythmien unklarer Ätiologie Regionale oder globale linksventrikuläre Funktionsstörung</p> <p style="text-align: center;"><u>Ausschlußkriterien</u></p> <p style="text-align: center;">Koronare Herzerkrankung (Koronarstenose > 20 %) Speichererkrankung, alkoholische Kardiomyopathie Vitium Cordis, Cor hypertensivum, Cor pulmonale</p>
--

Abbildung 3: Indikationstellungen und Ausschlußkriterien bei Patienten mit unklarer Herzmuskelerkrankung; Düsseldorfer Patientenkollektiv zwischen den Jahren 1990 bis 1997

Weitere Indikationen für die Entnahme von Herzmuskelbiopsien waren eine progrediente Herzinsuffizienzsymptomatik unklarer Ursache, wobei hier an eine ablaufende Virusmyokarditis gedacht wurde, sowie lebensbedrohliche, ätiologisch nicht geklärte supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Vitium cordis, alkoholtoxischer Kardiomyopathie, Cor hypertensivum, Cor pulmonale sowie Speichererkrankungen wie Amyloidose oder Hämochromatose. Der Ausschluß dieser Erkrankungen erfolgte durch eine Echokardiographie, den kombinierten Einsatz von Links- und Rechtsherzkatheterisierung sowie myokardbiopsisch durch histopathologische Spezialuntersuchungen auf Amyloid- und Eisenablagerungen.

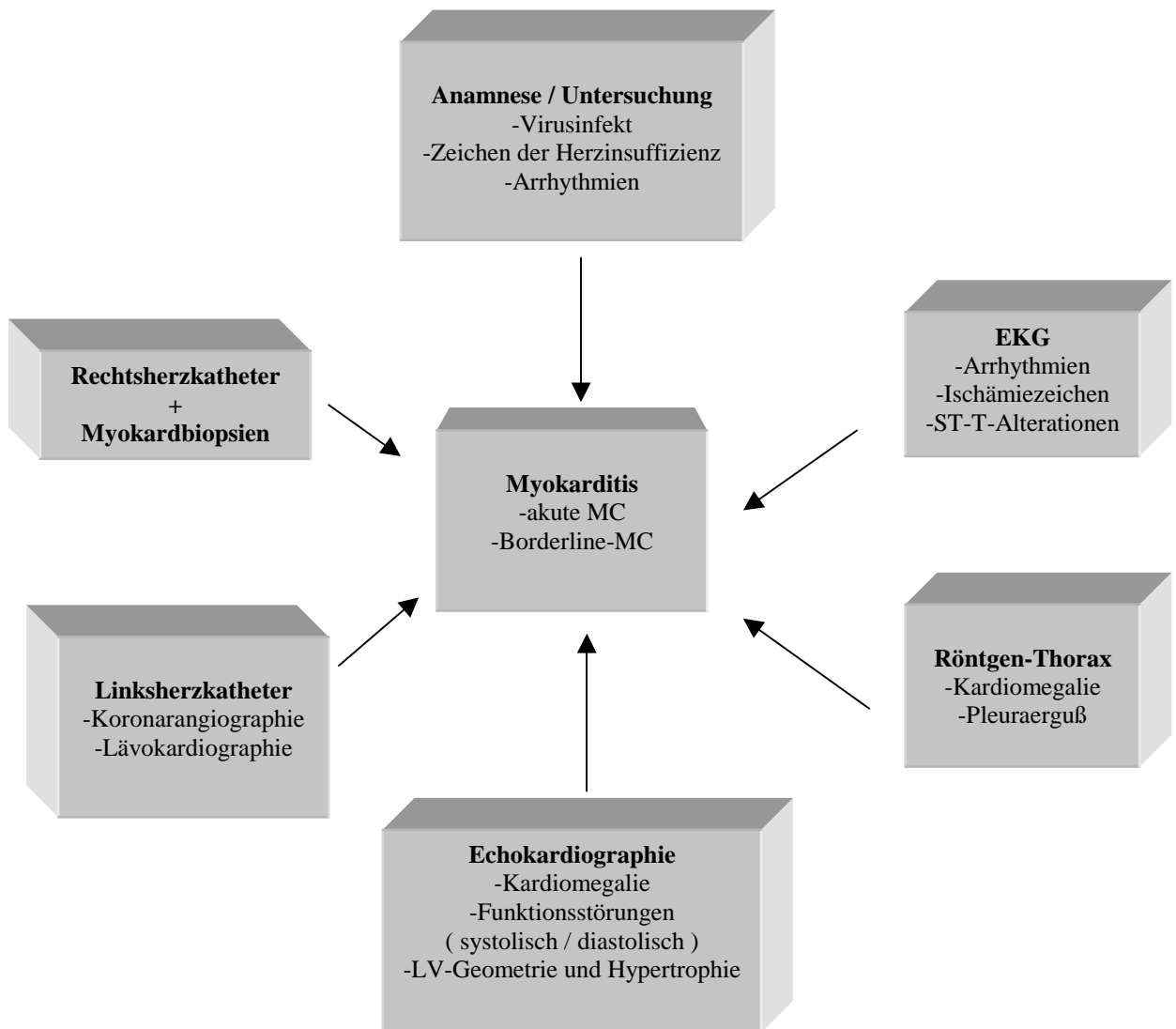


Abbildung 4: Nicht-invasive und invasive kardiologische Stufendiagnostik vor der Entnahme rechtsventrikulärer Myokardbiopsien im Düsseldorfer Patientenkollektiv zwischen den Jahren 1990 und 1997

II.3. Erfaßte klinischen Daten

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurden bei allen 95 Patienten folgende klinisch relevanten Daten erhoben. Erfaßt wurde das Alter, Geschlecht, die Größe, das Körpergewicht, die Körperoberfläche und die genaue klinische Beschwerdesymptomatik. Hierbei wurde insbesondere berücksichtigt, ob ein Infekt in der Vorgeschichte anamnestisch eruierbar war. Von Bedeutung war die Dauer der Beschwerdesymptomatik und der Schweregrad der Beschwerdesymptomatik - ausgedrückt nach der NYHA-Klassifikation (s. unter Punkt II.3.1.). Weiterhin wurden die Echokardiographie, die Links- + Rechts-Herzkatheterergebnisse und die myokardbiopsischen Befunde erfaßt. Ebenfalls wurde die Dauer der Therapie bis zur Kontrolluntersuchung protokolliert.

II.3.1. Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz

Die Erfassung des Schweregrades der klinischen Beschwerdesymptomatik der Patienten erfolgte nach den anamnestischen Angaben der Patienten bzw. nach dem Ausmaß der Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der körperlichen Untersuchung. Die Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgte nach der New-York-Heart-Klassifikation (NYHA) (s. Tabelle 3). Als Beschwerdesymptomatik wurden Angina pectoris, Dyspnoe, Tachypnoe, Orthopnoe, Herzrasen, Knöchel- bzw. Unterschenkelödeme, Lungenödem, Zyanose, Leistungsminderung, Synkopen angegeben.

NYHA I	Keine Beschwerden bei normaler Belastung
NYHA II	Leichte Beschwerden bei normaler Belastung, Leistungsminderung
NYHA III	Erhebliche Leistungsminderung bei gewöhnlicher Belastung
NYHA IV	Ruhedyspnoe

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz (NYHA)

Zur Verlaufsbeschreibung der klinischen Parameter im Sinne der NYHA-Klassifikation wurde als Besserung / Verschlechterung gewertet :

<p>Klinik</p> <p>Änderung der NYHA-Klassifikation um mindestens 0,5 Punkte</p> <p>Besserung : $ab \geq + 0,5$</p> <p>Verschlechterung : $ab \geq - 0,5$</p>

II.3.2. Echokardiographische Funktionsbestimmungen

Durch M-Mode-Echokardiographie erfolgte der Ausschluß bzw. Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie (konzentrisch, exzentrisch), gegebenenfalls eine Quantifizierung derselben. Gemessen wurde die Dicke der linksventrikulären Hinterwand und des intraventrikulären Septums. Die Ermittlung der linksventrikulären Muskelmasse erfolgte aus dem enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser (LVEDD), der Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVPWD) und der Dicke des intraventrikulären Septums (IVS) nach Devereux. Die zweidimensionale Echokardiographie erfolgt zur Bestimmung regionaler Wandkontraktionsstörungen.

II.3.3. Koronarangiographie und linksventrikuläres Angiogramm in RAO- und LAO-Projektion

Hierbei wurden signifikante Koronarstenosen ausgeschlossen. Das linksventrikuläre Angiogramm erlaubt die Aussage über die systolische (Kontraktionsverhalten) und diastolische (Relaxationsverhalten) Ventrikelfunktion einschließlich der Beurteilung regionaler oder globaler Kontraktions- und Relaxationsstörungen des linken Ventrikels. Durch Bestimmung der Ejektionsfraktion am Ventrikelogramm (AVD-System) werden letztere in ihrer hämodynamischen Relevanz ermittelt. Sie erfolgte durch die Berechnung der enddiastolischen- und endsystolischen Volumina (EDV / ESV) nach der Formel $EF = (EDV - ESV) / EDV$ in %.

Stadium	Ejektionsfraktion	Charakteristikum
I	EF >55 %	Allenfalls segmentale Kontraktionsstörung
II	EF 40-54 %	Globale und segmentale Kontraktionsstörung möglich, mäßiggradige Herzinsuffizienz
III	EF 25-39 %	Meist globale schwere Kontraktionsstörung
IV	EF < 25 %	Globale schwere Funktionsstörung, Transplantationsstadium

Tabelle 4: Hämodynamische Stadieneinteilung der dilatativen Kardiomyopathie (Tokyo-Klassifikation)

Zur Verlaufsbeschreibung der hämodynamischen Parameter wurde als Besserung / Verschlechterung eine Änderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion von +/- 5% gewertet, eine geringere Änderung von +/- 5% entsprach einer gleichbleibenden Ejektionsfraktion zum Vorbefund:

Hämodynamik
Ejektionsfraktion (EF)
Besserung : ab $\geq + 5\%$ von der Ausgangsejektionsfraktion
Verschlechterung : ab $\geq - 5 \%$ von der Ausgangsejektionsfraktion

II.3.4. Rechtssonde mit Myokardbiopsieentnahme

Nach Ausschluß einer koronaren Makroangiopathie (Koronarstenosen $> 20 \%$) erfolgte bei allen Patienten zur Frage eines entzündlichen Myokardprozesses bzw. zur Frage struktureller Veränderungen des Myokards die Entnahme von rechtsventrikulären endomyokardialen Katheterbiopsien. Vorab wurde mittels eines Swan-Ganz-Katheters das Herzzeitvolumen bestimmt und die linksventrikulären Füllungsdrücke gemessen. In der Rechtssonde wurden neben der Entnahme von peripher- und zentralvenösen O₂-Sättigungen (zum Ausschluß eines ASD / VSD) folgende Parameter erfaßt:

Herzzeitvolumen (Thermodilution)	l/min
Cardiac index (CI)	l/min/KOF
mittl. Pulmonalarteriendruck (PA)	mmHg
mittl. Pulmonalkapillardruck (PC)	mmHg
mittl. rechter Vorhofdruck (RA)	mmHg

Tabelle 5 : erfaßte hämodynamische Parameter bei der Rechtssonde vor der Entnahme von Myokardbiopsien

Die Rechtssonde mit der Entnahme von Herzmuskelbiopsien erfolgte im Herzkatheterlabor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie unter ständiger Monitorkontrolle mit elektrokardiographischer Aufzeichnung des Oberflächen-EKG's durch eine medizinisch-technische Assistentin. Die Untersuchung wurde durch einen erfahrenen Sondeur vorgenommen. In erfahrener Hand beträgt die Rate an schwerwiegenden, allerdings in der Regel beherrschbaren Komplikationen der Endomyokardbiopsie (Perforation, Perikardtamponade, bedrohliche Herzrhythmusstörungen etc.) 0,2 % / Patient, bzw. 0,04 % / Biopsie (Deckers 1992, Strauer 1994). Diese Zahlen basieren auf der Auswertung von 6.815 Myokardbiopsien bei 1.365 Patienten, die in den letzten 10 Jahren in der Düsseldorfer Klinik durchgeführt worden sind. Für die Entnahme der Myokardbiopsien wurden alle Patienten mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung über die praktische Durchführung und die potentiellen Risiken einer Myokardbiopsieentnahme aufgeklärt. Alle Patienten legten schriftlich ihre Einverständniserklärung ab.

II.3.4.1. Durchführung der Myokardbiopsieentnahme

Der Zugang erfolgte durch Punktion der Vena femoralis rechts oder links. Unter Röntgendurchleuchtungskontrolle wurden mittels Cordis Bioptom rechtsseptale Biopsien aus dem mittleren bis vorderen Septum nach der von Mason *et al.* (1978) beschriebenen Methode entnommen. Ihre Größe betrug ca. 1 mm². Für die histopathologischen Untersuchungen wurden 1 - 3 Myokardbiopsien entnommen und in 10 % Formalin fixiert. Für die immunhistologischen Untersuchungen erfolgte die Entnahme von weiteren 1 - 3 Myokardbiopsien. Diese wurden sofort nach Entnahme in flüssigem Stickstoff bei -198 °C eingefroren. Vor und nach Entnahme der Myokardbiopsien erfolgte eine Rechtssonde zur Bestimmung der rechtsatrialen, rechtsventrikulären und pulmonalarteriellen Druckwerte.

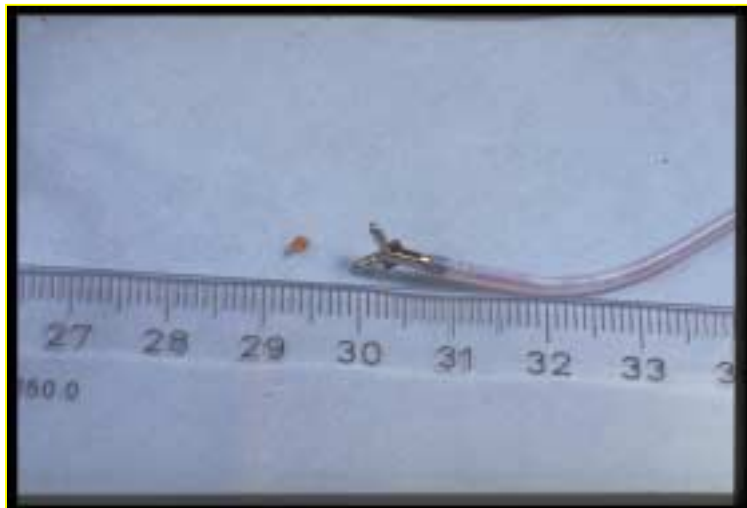


Abbildung 5: Darstellung der Größe einer Endomyokardbiopsie nach Entnahme aus dem rechtsventrikulären Septum mittels eines Cordis Bioptoms

II.3.4.2. Myokardbiopsische Diagnostik - Histologie

Aus den entnommenen Myokardbiopsien für die histologische Bearbeitung wurden Paraffinschnitte angefertigt und nach Hämatoxylin - Eosin angefärbt. Die Beurteilung der entnommenen Myokardbiopsien erfolgte unter dem Aspekt entzündlicher Veränderungen, bestehend aus entzündlichen Infiltraten und Myozytolysen entsprechend den DALLAS-Kriterien (s.u.) und unter dem Aspekt struktureller Veränderungen, bestehend aus interstitieller Fibrose, Myozytenhypertrophie sowie irregulär geformten hyperchromatischen Kernen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie. Bei Verdacht auf erhöhter Zellularität der Myokardbiopsie erfolgten zusätzlich zur Quantifizierung der mittleren Leukozytenzahl im Gewebeschnitt immunhistochemische Untersuchungen an Paraffinschnitten. Als Marker für

die Leukozyten wurde ein monoklonaler Antikörper gegen das „Common-Leukozytenantigen“ (LCA) eingesetzt.

Die histologischen Untersuchungen der Endomyokardbiopsie wurden im Institut der Pathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Leiter: Prof. Dr. H.-E. Gabbert) durchgeführt und nach Einsicht der Patientenakten zusammengestellt und retrospektiv ausgewertet.

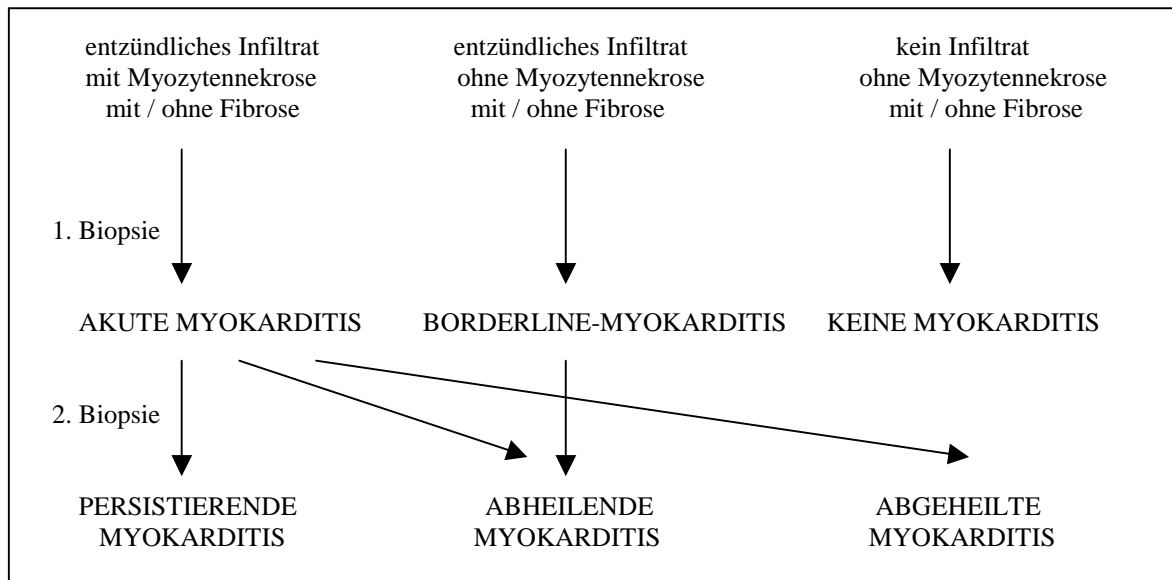


Abbildung 6: DALLAS-Kriterien zur Diagnos einer Myokarditis (Aretz et al., 1987a und b)

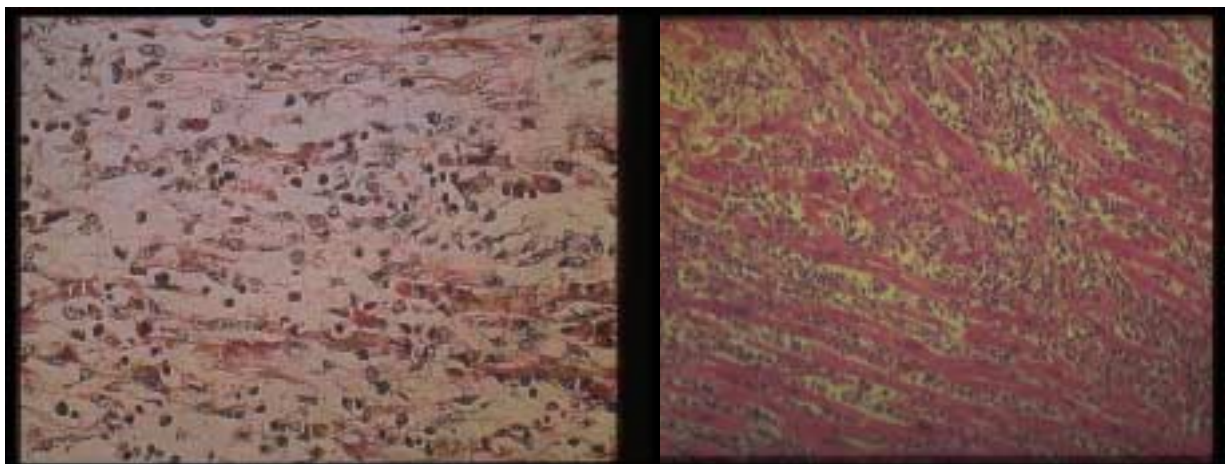


Abbildung 7: Beispiele einer akuten Myokarditis mit Ödem, Myozytolysen und diffusem Infiltrat bei einer 23 jährigen Pat. mit akuter Myokarditis, Vergrößerung 400:1 (L), 100:1 (R). Hämatoxylin-Eosin Färbung, Paraffinschnitte.

II.3.4.3. Myokardbiopsische Diagnostik - Immunhistologie

Die entnommenen Myokardbiopsien wurden in O.C.T. Blöcken (Tissue Tec, Miles Diagnostics, USA) eingebettet und 5 µm dicke Gefrierserienschnitte (pro Antikörper 6 - 8 Schnitte) angefertigt, mit Aceton über 10 Minuten fixiert und bei Raumtemperatur getrocknet. Anschließend erfolgte eine indirekte Immunperoxidasefärbung.

II.3.4.4. Immunperoxidasefärbung : 2-Schritt-Indirekte Methode

Bei dieser Technik bindet ein unkonjugierter Primärantikörper an das Antigen. Anschließend wird ein zweiter enzymmarkierter Antikörper (Peroxidase), der gegen das Fc-Fragment des Primärantikörpers (jetzt als Antigen zu betrachten) gerichtet ist, aufgetragen. Danach folgt die Substrat-Chromogen-Reaktion. Bei der angewendeten Methode stammt der Primärantikörper aus der Maus, der Sekundärantikörper aus dem Kaninchen und ist gegen Maus-Immunglobuline gerichtet. Diese Arbeitstechnik erlaubt mehr Flexibilität als die direkte Methode, da eine Vielzahl von Primärantikörpern aus einer Spezies mit den gleichen markierten Sekundärantikörpern kombiniert werden kann. Die 2-Schritt-Methode ist zudem auch um ein Vielfaches empfindlicher, da mehrere Sekundärantikörper mit den verschiedenen Epitopen des Primärantikörpers reagieren können. Als Konsequenz davon gelangen mehr Enzymmoleküle an den Ort des Antigens und das Ursprungssignal wird um ein vielfaches verstärkt.

II.3.4.5. Verwendete Antikörper

Als primäre Antikörper gegen T-Lymphozyten und deren Subpopulationen T-Helfer und T-Suppressor / Cytotoxische Lymphozyten, gegen Makrophagen der akuten und chronischen Entzündungsreaktion wurden vorverdünnte, monoklonale Maus anti-human-Antikörper gegen die Oberflächenantigene CD2, CD3, CD4, CD8 (Verdünnung je 1:100, Firma Dako), gegen aktivierte Makrophagen (MA 102, 25F9, Verdünnung 1:50, Firma Dianova) sowie gegen die Histokompatibilitätsantigene der Klasse I und II eingesetzt (Verdünnung 1:50, Firma Dianova).

Als sekundärer Antikörper wurde ein Kaninchen-anti-Maus-Immunglogulin (Peroxidase markiert) - 1:200 verdünnt - verwendet (Firma Dianova). Die Feststellung der optimalen Konzentrationen eines jeden Antikörpers erfolgte durch Verdünnungsreihen nach einem Schachbrettmuster mit den jeweiligen Primär - und Sekundärantikörpern.

II.3.4.6. Färbungsvorgang

Die einzelnen Schnitte wurden mit 20 % fetalem Kälberserum vorinkubiert, um unspezifische Immunglobulinbindungen zu blockieren. Nach 45-minütiger Inkubation des Primärantikörpers und 2-maligem Waschen mit Pufferlösung zur Entfernung der nichtgebundenen Primärantikörper wurden die gebundenen Antikörper mit peroxidase-konjugiertem anti-Maus-Immunglobulin (polyklonal) nachgewiesen (Inkubationszeit 45 Minuten bei Raumtemperatur). Negativkontrollen erfolgten durch Weglassen des Primärantikörpers. Die Anfärbung erfolgte mit 3-Amino-Ethylcarbazol und als Gegenfärbung Mayers Hämalaunlösung. Anschließend wurden die gefärbten Schnitte in Kaisers Glyceringelatine eingebettet.

II.3.4.7. Lichtmikroskopische Auswertung der Immunhistochemie

Die Identifizierung, Charakterisierung und Quantifizierung der zellulären Infiltrate der Leukozytensubpopulationen und der einzelnen Proteasen erfolgte anhand der immunhistologischen Präparate, indem lichtmikroskopisch (Leica, Freiburg, GER) bei 400-facher Vergrößerung (entsprechend einer Gesichtsfeldgröße von $0,28 \text{ mm}^2$) die Anzahl der markierten Zellen (T-Lymphozyten und deren Subpopulationen, aktivierte Makrophagen) ausgezählt wurden. Die mittlere Zelldichte im Myokard errechnete sich aus der Summe aller ausgezählten Zellen durch die Anzahl der vorhandenen (mindestens zehn) Gesichtsfelder $/\text{mm}^2$.

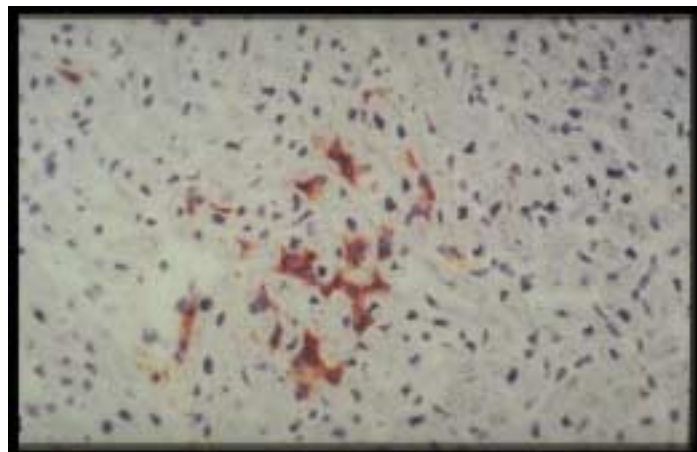


Abbildung 8: Immunhistologischer Nachweis einer fokalen lymphozytären Infiltration des Myokards mittels CD3-Antikörper gegen das Lymphozytenantigen (T3/ti) (400-fache Vergrößerung = high power field)

Die Graduierung der Expression der HLA Klasse I- und II-Antigene erfolgte nach der Intensität der Färbung auf interstitiellen Zellen und vaskulärem Endothel der intramyokardial verlaufenden Venen und Arterien nach folgendem semiquantitativen Punktesystem: (+) keine - geringe Anfärbung; (++) stärkere Anfärbung des Interstitiums bzw. des Endothels der koronaren Mikrogefäße; (+++) intensive, flächenhafte Anfärbung der interstitiellen Zellen, Myozyten und / oder des Gefäßendothels von Venen und Arterien (s. Tabelle 6).

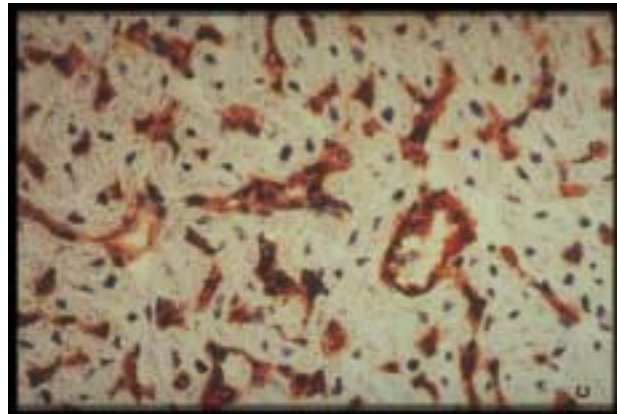


Abbildung 9: Immunhistologischer Nachweis einer verstärkten Expression der Histokompatibilitätsantigene der Klasse I und II auf interstitiellen Zellen, Myozyten und intramyokardialen Mikrogefäßen (400-fache Vergrößerung = high power field)

immunhistologische Beurteilung	Normbereich
zelluläre Infiltrate	Zellen / GF (0,28mm ²)
CD2	NW<2,0 Z/GF
CD3	NW<2,0 Z/GF
CD4	NW<2,0 Z/GF
CD8	NW<2,0 Z/GF
Makrophagen	
MA102	NW<2,0 Z/GF
25F9	NW<2,0 Z/GF
HLA Expression	semiquantitativ
HLA -I (interstitielle Zellen)	+ bis +++
HLA -I (Gefäßendothel)	+ bis +++
HLA -II (interstitielle Zellen)	+ bis +++
HLA -II (Gefäßendothel)	+ bis +++

Tabelle 6: immunhistologische Parameter

Desweiteren wurden die T-Lymphozyten-Subpopulationen in die Graduierungen negativ, grenzwertig und positiv eingeteilt :

negativ : $\leq 1,4$ Z/GF

grenzwertig : 1,5 - 1,9 Z/GF

positiv : $\geq 2,0$ Z/GF

CDmax : höchste Anzahl der T-Lymphozyten (CD2, CD3, CD4, CD8)

Ein positiv immunhistologischer Befund lag vor, wenn die mittlere Zelldichte mindestens eines T-Lymphozyten-Markers (CD2, CD3) bzw. eines T-Lymphozyten-Subpopulations-Markers (CD4, CD8) gleich oder über 2,0 Zellen pro Gesichtsfeld betrug. Zusätzlich zu dem positiven Befund mußte die HLA-Expression der Klasse I oder II auf interstitiellen Zellen, Myozyten und intramyokardialen Mikrogefäßen verstärkt vorhanden sein - diese ist semiquantitativ mit +, ++ und +++ ausgewertet worden (s. oben).

Ein grenzwertiger Befund lag bei einer T-Lymphozyten-Subpopulationzellzahl zwischen 1,5 bis 1,9 Zellen pro Gesichtsfeld vor. Zeigten alle T-Lymphozyten-Subpopulationen im Durchschnitt eine mittlere Dichte von gleich oder unter 1,4 Zellen pro Gesichtsfeld, ist dieses Ergebnis als negativ zu bewerten. Dies entspricht den von Kühl *et al.* publizierten Daten (1992, 1994a).

Zur Verlaufsbeschreibung der myokardbiptischen Befunde wurde als wichtigster Parameter die Größe des zellulären Infiltrates von T-Lymphozyten im Gewebe gewertet. Ein gleichbleibend hohes zelluläres Infiltrat und damit ein gleichbleibender positiver immunhistologischer Befund lag vor, wenn mehr oder gleich 2,0 Zellen pro Gesichtsfeld für T-Lymphozyten in der Kontrollbiopsie vorhanden waren. Eine Befundbesserung lag vor, wenn gegenüber dem zuvor positiven immunhistologischen Befund jetzt ein grenzwertiges zelluläres Infiltrat im Sinne von 1,5 - 1,9 T-Lymphozyten pro Gesichtsfeld vorlag. Eine Normalisierung des biptischen Befundes im Sinne eines negativen immunhistologischen Befundes bestand bei T-Lymphozyten $\leq 1,4$ Zellen pro Gesichtsfeld.

Eine Persistenz der Entzündung resultierte, wenn ein unverändert positiver oder grenzwertiger immunhistologischer Befund in der Kontrollbiopsie vorlag, d.h. positiv zu positiv oder grenzwertig zu grenzwertig.

Eine Verschlechterung bzw. eine Zunahme der Entzündungsreaktionen im Myokard wurde dann angenommen, wenn von einem grenzwertig positiven immunhistologischen Befund die

T-Lymphozytenzahl gegenüber dem Ausgangsbefund mehr als 2,0 Zellen pro Gesichtsfeld für T-Lymphozyten überschritten hatte (grenzwertig → positiv).

Weitere Parameter, die das Ausmaß der Entzündung charakterisierten, waren die HLA-Expression der Klasse I und II auf interstitiellen Zellen oder Endothelzellen der intramyokardial verlaufenden Gefäße. Desweiteren wurden die Makrophagen im Myokardgewebe semiquantitativ zum Zeitpunkt der Erstbiopsie und im Verlauf erfaßt.

II.4. Evaluierung der Therapie

Die Evaluierung der medikamentösen Therapie erfolgte nach der von den Patienten eingenommenen Medikamente bis zum Ende der Nachbehandlungszeit. Bei allen Patienten, die in die Studie aufgenommen worden sind, wurden die klinischen, hämodynamischen, echokardiographischen und myokardbiopsischen Befunde vor und nach Therapie ausgewertet und miteinander verglichen. Nach der Einleitung der medikamentösen Therapie sind die Patienten ambulant oder stationär nachbeobachtet worden und im Durchschnitt nach 6 - 9 Monaten kontrollbiopsiert worden .

Als wesentliche Parameter zur Erfassung der Belastbarkeit, der linksventrikulären Funktion und der Entzündungsreaktion im Myokard wurden die NYHA-Klassifikation, die Ejektionsfraktion (EF in %) und die Anzahl der Entzündungszellen pro Gesichtsfeld herangezogen.

Unterschieden wurde zwischen einer Herzinsuffizienz-Mono- oder Kombinationstherapie. Ferner wurde die jeweilige linksventrikuläre Geometrie des Herzens - normal groß vs. vergrößert ($LVEDD \leq 55$ mm vs. $LVEDD \geq 56$ mm) - berücksichtigt. Bei einem vergrößerten linken Ventrikel wurde die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie gestellt. In Verbindung mit dem Nachweis einer Entzündung des Myokards lag das Bild einer DCM mit Entzündung im Sinne einer inflammatorischer Kardiomyopathie vor - entsprechend der WHO-Definition. Somit ist das Patientenkollektiv folgendermaßen aufgeteilt worden :

Gruppe I :

Patienten, die keine oder eine medikamentöse Monotherapie mit Digitalis oder einem Diuretikum bis zur Kontrollbiopsie eingenommen hatten (n= 15). Keiner dieser Patienten erhielt eine Herzinsuffizienztherapie bestehend aus einem ACE-Hemmer, einem β -Blocker oder einem Kalziumantagonisten. Die Patienten wurden aufgrund der Größe des echokardiographisch bestimmten linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers

(LVEDD) und der LV-Geometrie in 2 Subgruppen unterteilt (LVEDD \leq 55 mm bzw \geq 56 mm ; Gruppe A/B), um die Vergleichbarkeit der Befunde zu ermöglichen.

Gruppe II :

Die Patienten mit einer Monotherapie stellten die Gruppe II dar. Diese umfaßte eine Medikation mit einem ACE-Hemmer (n= 39) oder einem β -Blocker (n= 10) oder mit einen Ca.-Antagonisten (n= 9). Die Gruppe der Patienten, welche mit einen ACE-Hemmer behandelt wurden, sind auch hier nach dem Durchmesser des linken Ventrikels unterteilt worden (Gruppe A/B). Bei den Patienten, die mit einem β -Blocker oder mit einem Ca.-Antagonisten therapiert wurden, ist diese Unterteilung ebenfalls vollzogen worden. Es wurden nur diejenigen Patienten mit normal großem Ventrikel weiter analysiert, da die Fallzahl für eine valide Aussage ausreichte. Dies galt nicht für diejenigen Patienten mit einem β -Blocker und einem Kalziumantagonisten, die einen vergrößerten linken Ventrikel aufwiesen.

Gruppe III :

Patienten mit einer Herzinsuffizienz-Kombinationstherapie, wobei hier zwischen Patienten mit einem ACE-Hemmer + β -Blocker (n= 11) oder einem ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten (n= 11) unterschieden wurde.

Die Aufteilung des gesamten Patientenkollektivs wird noch einmal im folgenden Diagramm übersichtlich veranschaulicht :

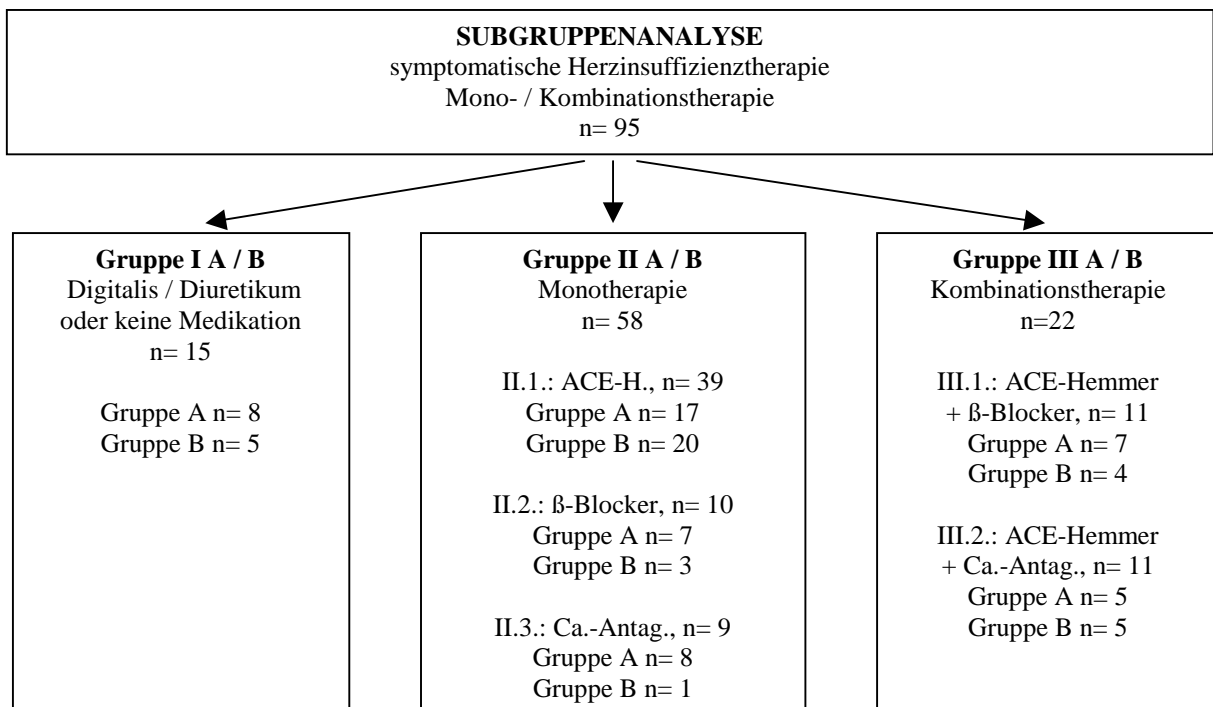


Abbildung 10: Therapieverteilung der Patienten (n= 95) während der Verlaufsbeobachtung (5 Patienten konnten aufgrund fehlender Befunde nicht ausgewertet werden)

II.5. Mathematisch-statistische Methoden

Die Datenerfassung sowie die erforderlichen Berechnungen erfolgten auf einem IBM-kompatiblen PC. Die Durchführung der statistischen Analysen fand mit dem Statistikprogramm SPSS 5.01 (Statistical Package) statt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die üblichen Werte, also arithmetisches Mittel und Median zur Lagebeschreibung, Varianz, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum sowie die Häufigkeitsverteilungen bestimmt. Ebenso erfolgte die Prüfung der Normalverteilung der Daten für den intraindividuellen Vergleich. Je nach Erfordernis wurden dann der χ^2 -Test für unverbundene Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test gefolgt von dem U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon für unverbundene und verbundene Stichproben eingesetzt. Im Rahmen der Korrelationsanalyse wurde zur Beschreibung des stochastischen Zusammenhangs zweier Größen der Pearsonsche Korrelationskoeffizient mit zweiseitiger Signifikanz berechnet. Zweiseitige P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

III. Ergebnisse

III.1. Ausgangsbefunde - demographische Daten

Das untersuchte Patientenkollektiv umfaßte 95 Patienten, davon 68 Männer und 27 Frauen im mittleren Alter von 49 +/-11 Jahren, bei denen myokardbiopsisch zwischen 1990 und 1997 in der Abteilung für Kardiologie der Universität Düsseldorf die Diagnose einer ablaufenden Herzmuskelentzündung diagnostiziert werden konnte. Die Diagnose einer aktiven Myokarditis wurde im Rahmen einer umfangreichen nicht-invasiven und invasiven Diagnostik unter stationären Bedingungen gestellt. Die demographischen Daten dieses Patientenkollektivs sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Das mittlere Alter betrug 49 +/- 11 Jahre von minimal 24 bis maximal 63 Jahren. Die mittlere Dauer der klinischen Symptomatik bis zum Beginn der Erstbiopsie betrug 22 Monate, d.h. es handelte sich im Durchschnitt um ein Patientenkollektiv mit einer bereits länger bestehenden klinischen Beschwerdesymptomatik. Nur eine Minderheit der Patienten wies ein kurzes zeitliches Intervall zwischen Beschwerdebeginn und stationärer Aufnahme von unter 3 Monaten auf. Im Durchschnitt gaben fast ein Drittel der Patienten einen abgelaufenen Infekt in der Vorgeschichte an, der mit der klinischen Symptomatik direkt in Zusammenhang gebracht werden konnte. Die typischen charakteristischen Befunde des Patientenkollektivs mit Anamnese, Belastbarkeit entsprechend der NYHA-Klassifikation, echokardiographische und hämodynamische Befunde, die in der Rechts- und Linksherzdiagnostik erfaßt wurden, sind in den folgenden Tabellen als Mittelwerte +/- Standardabweichung dargelegt. Im einzelnen ergaben sich folgende Charakteristika :

		vor Therapie		
		MW		SD
Patientenkollektiv	n=	95		
Untersuchungszeitraum delta T	Monate	8	+/-	6
Alter	Jahre	49	+/-	11
Geschlecht	M /W	68 / 27		
Größe	cm	174,5	+/-	9
Gewicht	kg	78	+/-	13
Körperoberfläche	cm	193	+/-	0,19
Dauer der klinischen Symptomatik bis zu der Erstbiopsie	Monate	22	+/-	29
Infekt in Vorgeschichte	n= (%)	26 %		

Tabelle 7: Ergebnisse der demographischen Daten aller Patienten

III.1.1. Ergebnisse der klinischen Beschwerdesymptomatik entsprechend der NYHA-Klassifikation vor Therapie bei allen Patienten

Vor Einleitung einer Therapie lag die mittlere NYHA-Klassifikation bei allen 95 nachbeobachteten Patienten bei 2,3 +/- 0,7. Die genaue Aufteilung in die verschiedenen Klassen I-IV können aus der Tabelle 8 entnommen werden. Vor der Therapie wiesen von allen Patienten 10 % keine Einschränkung der Belastbarkeit auf, 32 % hatten eine Beschwerdesymptomatik nur bei stärkerer körperlicher Belastung. Eine deutliche bis erhebliche Einschränkung der Belastbarkeit wiesen 53 % der Patienten auf. Über Ruhedyspnoe klagten nur 5 Patienten (5 %). Weitere klinische Leitsymptome sind in Tabelle 9 aufgeführt.

NYHA				
I	n= (%)	10 (10 %)		
II	n= (%)	30 (32 %)		
III	n= (%)	50 (53 %)		
IV	n= (%)	5 (5 %)		
mittl. NYHA-Klassifikation		2,3	+/-	0,7

Tabelle 8: Ergebnisse der NYHA-Einteilung aller Patienten (n= 95)

Beschwerdesymptomatik	Häufigkeit in %
Leistungsminderung	91
Herzrasen	65
Schwindel	55
Angina pectoris	43
Dyspnoe	37
Rhythmusstörungen	20
Synkope	9

Tabelle 9: Beschwerdesymptomatik in % aller Patienten

III.1.2. Ergebnisse der Echokardiographie vor Therapie bei allen Patienten

Die M-Mode-Echokardiographie zeigte, dass 55 % der Patienten einen normal großen linken Ventrikel aufwiesen (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser LVEDD \leq 55 mm). Bei 40 % der Patienten wurde ein vergrößerter linker Ventrikel ermittelt (LVEDD \geq 56 mm). Bei diesen Patienten wurde nach den Echokardiographiekriterien eine dilatative

Kardiomyopathie (DCM) diagnostiziert. 5 der Patienten (5 %) konnten hier nicht ausgewertet werden, da die damaligen Echokardiographiebefunde nicht mehr zur Verfügung standen bzw. der Verlauf fehlte. Im Durchschnitt aller Patienten war der LVEDD mit 56 mm leicht vergrößert, die linksventrikulären Wanddicken lagen im Durchschnitt im Normbereich (s. Tabelle 10).

Echokardiographiebefunde				
LVEDD	mm	56	+/-	10
LVEDD ≤ 55mm	n= (%)	52 (55 %)		
LVEDD ≥ 56mm	n= (%)	38 (40 %)		
fehlende Befunde	n= (%)	5 (5 %)		
LVPW	mm	10	+/-	1
IVS	mm	11	+/-	1

Tabelle 10: Ergebnisse der linksventrikulären Geometrie + Wanddicken in der M-Mode- Echokardiographie aller Patienten / Abkürzungen s.S. III)

III.1.3. Ergebnisse der Hämodynamik vor Therapie (Rechtssonde und Linksherz-katheteruntersuchung) bei allen Patienten

Bei allen Patienten, die eine Myokardbiopsie erhielten wurde zusätzlich zur Rechtssonde vorab zum Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Die Koronarangiographie erbrachte bei keinem der Patienten einen Hinweis für eine KHK (Koronarstenose > 20 %). Nicht in die Studie aufgenommen wurden 9 Patienten (9 %), deren Unterlagen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht zur Verfügung standen. Die Mittelwerte für den rechtsatrialen Druck (RA), den Pulmonalarterienndruck (PA), den pulmonalen Kapillardruck (PC), sowie den Cardiac Index (CI) können aus der Tabelle 11 entnommen werden. Im Mittel lagen der rechte Vorhofdruck und der PA-Mitteldruck im Normbereich, grenzwertig erhöht war im Mittel der pulmonale Kapillardruck. Der Cardiac Index lag im Mittel im unteren Normbereich. In der Linksherzkatheteruntersuchung zeigte der LVEDP vor Angiographie einen leicht erhöhten Druck von im Mittel 14 mmHg. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 54 %, dies entspricht einer global oder segmentalen Kontraktionsstörung, die mit einer mäßiggradigen Herzinsuffizienz einhergeht (NYHA Klasse 2,3). Die genaue Verteilung der Ejektionsfraktionen auf die verschiedenen Gruppen (Tokyo-Einteilung) ist ebenfalls in der Tabelle mit aufgeführt. Die Hälfte der Patienten wiesen eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≥ 55 % auf, was einer global normalen LV-Funktion entspricht. 29 % der Patienten zeigten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion zwischen 25 % und 54 %, 11 % hatten eine linksventrikuläre EF unter 25%,

im Sinne einer hochgradigen linksventrikulären Funktionsstörung. Die enddiastolischen und endsystolischen Volumina bezogen auf die Körperoberfläche (EDVI und ESVI) sind im Durchschnitt leicht erhöht bei einem im Mittel noch normalen Schlagvolumenindex (s. Tabelle 11).

Hämodynamik				
Rechtssonde				
RA Mitteldruck	mmHg	5	+/-	3
PA Mitteldruck	mmHg	21	+/-	9
PC Mitteldruck	mmHg	12	+/-	7
CI	l/min x cm	2,9	+/-	0,8
Linksherzkatheter				
LVEDP vor Angiographie	mmHg	14	+/-	7
LV- Ejektionsfraktion	%	54%	+/-	20
EF \geq 55 %	n= (%)	48 (51 %)		
EF 40 – 54 %	n= (%)	11 (12 %)		
EF 25 – 39 %	n= (%)	16 (17 %)		
EF \leq 24 %	n= (%)	11 (11 %)		
fehlende Befunde	n= (%)	9 (9%)		
EDVI	ml	116	+/-	51
ESVI	ml	58	+/-	45
SVI	ml	57	+/-	24

Tabelle 11: Ergebnisse der Hämodynamik (Rechtssonde und Linksherzkatheter) aller Patienten; Normbereiche: RA-Mitteldruck < 8 mmHg; PA-Mitteldruck ≤ 25 mmHg; PC-Mitteldruck ≤ 12 mmHg; CI $\geq 2,5$ l/min x cm; LVEDP ≥ 12 mmHg; EF ≥ 55 %

III.1.4. Ergebnisse der Histologie vor Therapie bei allen Patienten

Die lichtmikroskopische Auswertung der histologisch aufgearbeiteten und nach den konventionellen DALLAS-Kriterien (s. S. 17, Abbildung 6+7, Abschnitt II.3.4.2.) beurteilten Myokardbiopsien erbrachte insgesamt bei 9 Patienten (10 %) mit dem klinischen Verdacht auf eine Myokarditis zum Zeitpunkt der Erstbiopsie die Diagnose eines entzündlichen Herzmuskelprozesses im Sinne einer Borderline-Myokarditis (chronische Myokarditis) mit zellulären Infiltraten ohne Myozytolysen. Eine akute Myokarditis mit zellulären Infiltraten, Myozytolysen und einem interstitiellen Ödem wurde bei einem Patienten durch eine transvenöse Myokardbiopsieentnahme diagnostiziert. Das Bild einer Kardiomyopathie ohne Entzündungsreaktion bestand bei dem überwiegenden Teil der

Patienten, bei denen sich strukturelle Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie der Myozyten und eine vermehrte interstitielle Fibrose zeigte (s. Tabelle 12).

	n= Anzahl	%
akute Myokarditis	1	1
Borderline Myokarditis	9	10
Kardiomyopathie (ohne Entzündungsreaktion)	85	89

Tabelle 12: Myokarditis-Diagnosen in der Histologie vor Therapie entsprechend der DALLAS-Klassifikation

III.1.5. Ergebnisse der Immunhistopathologie vor Therapie bei allen Patienten

Untersuchte man das gleiche Patientenkollektiv immunhistologisch so konnte bei allen Patienten eine gegenüber der Norm erhöhte Zellzahl für T-Lymphozyten und Makrophagen nachgewiesen werden. So lag die mittlere Anzahl der T-Lymphozyten bei 95 Patienten im Mittel bei 2,8 +/- 1,9 Zellen / Gesichtsfeld. (GF = 0,28 mm²) und die mittlere Anzahl von Makrophagen 1,4 +/- 1,2 (MA 102) bzw. 1,2 +/- 0,7 (25F9) Zellen / Gesichtsfeld. Die Normwerte für T-Lymphozyten liegen im Mittel bei 0,5 +/- 0,5 Zellen / Gesichtsfeld. (GF = 0,28 mm²) und die mittlere Anzahl von Makrophagen 0,5 +/- 0,4 (MA 102). (s. Tabelle 14 unter Punkt III.1.6. auf S. 30)

	n= Anzahl	%
positiver Befund	95	100
grenzwertiger Befund	0	0
negativer	0	0

Tabelle 13: Diagnosen einer Myokarditis ergänzend durch die Immunhistologie vor Therapie

III.1.5.1. Expression der HLA Klasse I- und II-Antigene im Myokardgewebe vor Therapie bei allen Patienten

Die Beurteilung der HLA-Antigenexpression auf allen kernhaltigen Zellen (HLA-Antigen der Klasse I) und den zur Antigenpräsentation befähigten Zellen des Myokards bzw. des Endothels einschließlich aller Entzündungszellen (HLA-Antigen der Klasse II) zeigte je nach Ausmaß der lymphozytären Infiltration des Myokards eine unterschiedlich starke

Expression im Myokard. Die verstärkte Expression der HLA-Antigene im gesamten Gewebe gaben Hinweise für ein aktives entzündlich-immunologisches Geschehen, welches sowohl das Interstitium als auch das Gefäßendothel betrifft (s. Punkt II.3.4.7. auf S.19). In den Myokardbiopsien wiesen 53,1 % der Patienten vor Therapie eine verstärkte HLA-Expression auf interstitiellen Zellen und 43,1 % auf Endothelzellen auf.

Leukozytensubpopulation Zellen / 0,28 mm ²		vor der Therapie		
		MW	+/-	SD
mittl. CD2,3,4,8	Z/GF	2,8	+/-	1,9
CD2	Z/GF	2,4	+/-	1,7
CD3	Z/GF	2,5	+/-	1,6
CD4	Z/GF	1,4	+/-	1,7
CD8	Z/GF	1,5	+/-	1,2
MA102	Z/GF	1,4	+/-	1,2
25F9	Z/GF	1,2	+/-	0,7
HLA I/II für Interstitielle Zellen	% verstärkt	53,1		
HLA I/II für Endothelzellen	% verstärkt	43,1		

Tabelle 14: Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Immunhistologie aller Patienten (CD2 + CD3= T-Lymphozyten, CD4= T-Helfer-Zellen, CD8= Cytotoxische / Suppressor T-Lymphozyten, MA 102= Makrophagen der akuten Entzündungsreaktion, 25F9=Makrophagen der chronischen Entzündungsreaktion)

III.2. Ergebnisse nach Therapieeinleitung (n= 95)

III.2.1. Ergebnisse der NYHA-Klassifikation

Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 8 +/- 6 Monaten wiesen 37 % eine Besserung der klinischen Symptomatik auf, 37 % gaben keine Änderung ihrer klinischen Symptomatik an und 26 % berichteten über eine Abnahme ihrer Belastbarkeit (s. Abb. 11). Die mittlere NYHA-Klassifikation betrug nach der Therapie 2,2 +/- 0,7 und war im Vergleich zum Ausgangsbefund (2,3 +/- 0,7) nicht signifikant unterschiedlich. Im Einzelnen befanden sich nach der Therapie 15 Patienten in der NYHA-Klasse I, 37 Patienten in der NYHA-Klasse II, 39 Patienten in der NYHA-Klasse III und 4 Patienten in der NYHA-Klasse IV. Während des Therapiezeitraums war kein Patient verstorben.

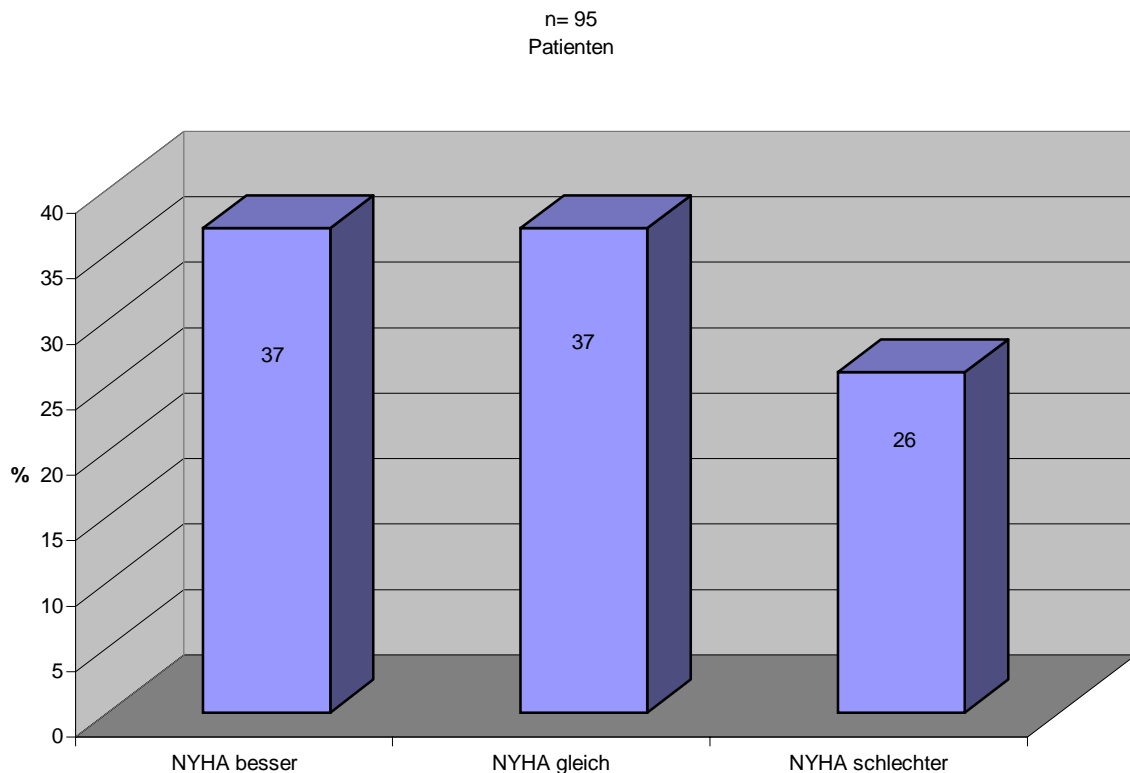


Abbildung 11: Verlauf der NYHA-Klassifikation bei allen Patienten, n= 95

III.2.2. Ergebnisse der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels

Von den insgesamt untersuchten 95 Patienten zeigte sich bei der Kontrolle der invasiv gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion bei 42 % eine Befundbesserung, bei 32 % der Patienten eine unveränderte Ejektionsfraktion und bei 26 % lag eine Abnahme der EF vor (siehe Abbildung 12). Gegenüber der mittleren Ausgangs-EF von 54 ± 20 % lag jetzt eine mittlere EF von 56 ± 20 % vor (n.s.).

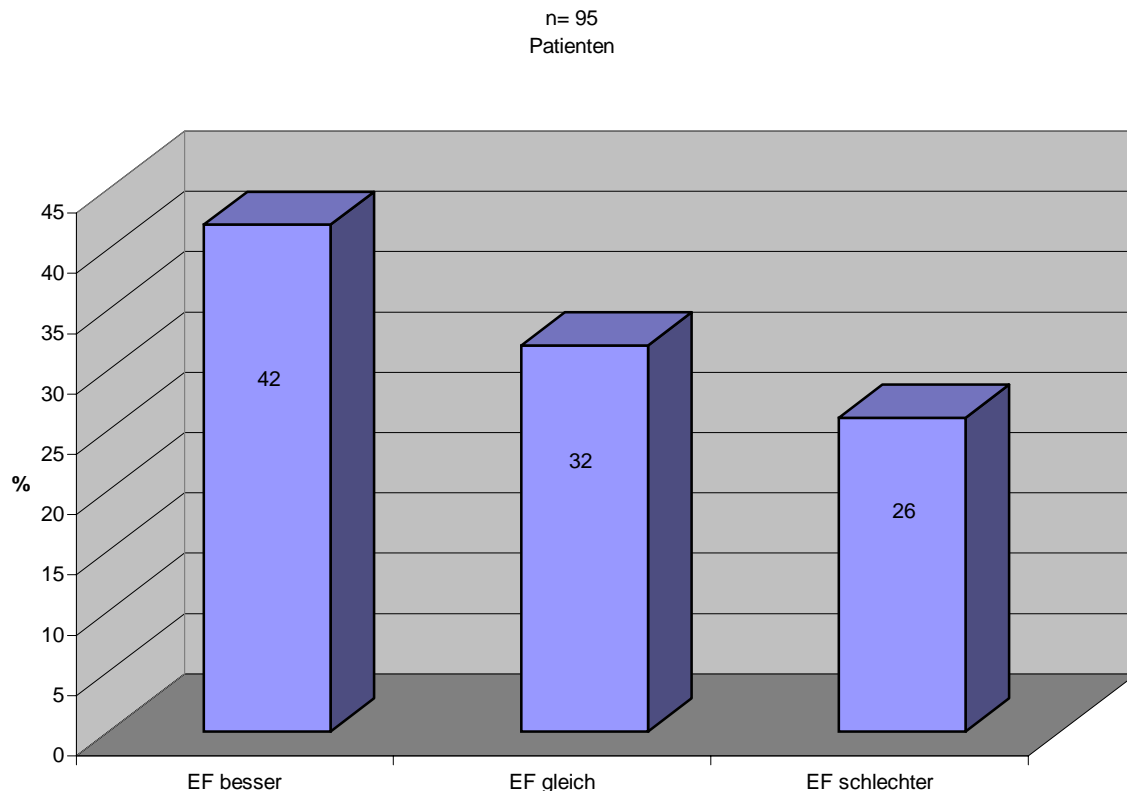


Abbildung 12: Verlauf der EF-Klassifikation bei allen Patienten, n= 95

III.2.3. Ergebnisse der myokardbiptischen Befunde

Histologisch zeigte kein Patient in der Verlaufsbiopsie eine akute oder Borderline-Myokarditis, während das zu Beginn der Behandlung bei 10 Patienten der Fall gewesen ist. Wurden die immunhistologischen Befunde analysiert, so zeigte sich im Gegensatz zur histologischen Besserung der Patienten bei 31 % der Patienten weiterhin auch unter Therapie eine Persistenz der zellulären Infiltrate, d.h. keine Abnahme oder sogar eine Zunahme der lymphozytären Infiltrate. 69 % wiesen bei der Kontrollbiopsie eine Abnahme der lymphozytären Infiltrate und somit den Befund einer abgeheilten Entzündung ohne entzündliche Infiltrate im Myokard auf (s. Abb. 13 und Tabelle 15).

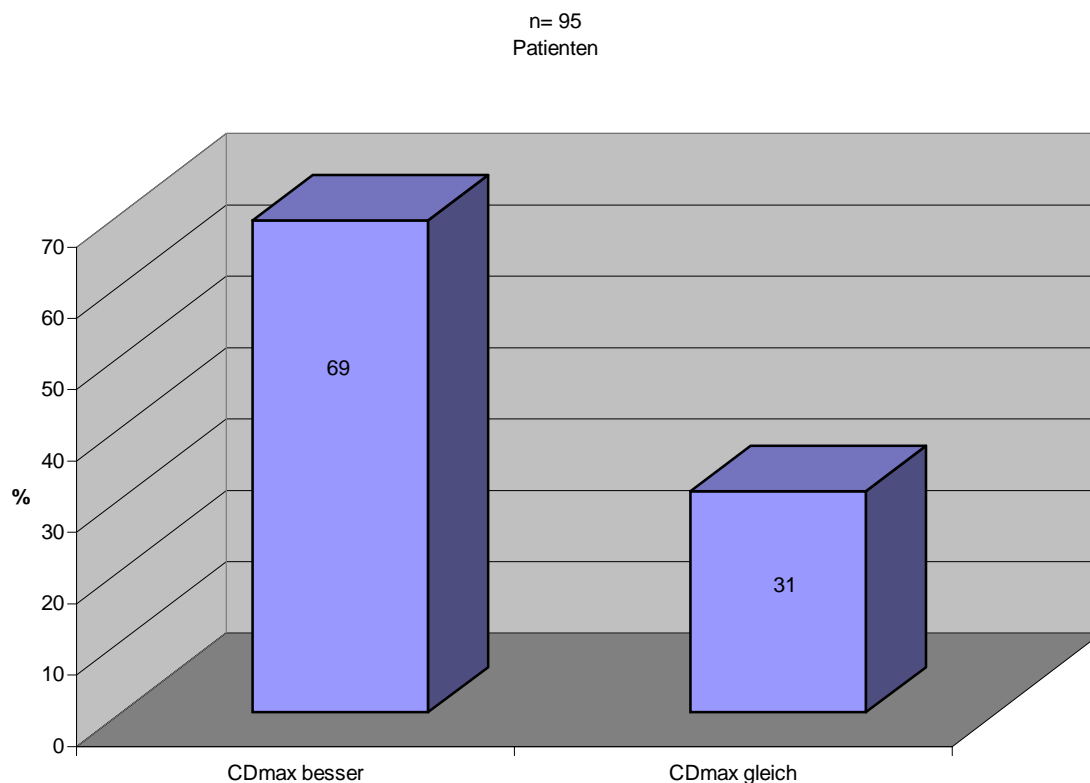


Abbildung 13: Verlauf der Entzündungsparameter aller Patienten, n= 95

Leukozytensubpopulation		vor der Therapie n= 95	nach der Therapie n= 95	p
Zellen / 0,28 mm ²				
mittl. CD2,3,4,8	Z/GF	2,8 +/- 1,9	1,8 +/- 1,4	0,01
CD2	Z/GF	2,4 +/- 1,7	1,5 +/- 1,3	0,01
CD3	Z/GF	2,5 +/- 1,6	1,6 +/- 1,4	0,01
CD4	Z/GF	1,4 +/- 1,7	0,6 +/- 0,7	0,01
CD8	Z/GF	1,5 +/- 1,2	0,8 +/- 1,0	0,01
MA102	Z/GF	1,4 +/- 1,2	1,1 +/- 0,7	0,01
25F9	Z/GF	1,2 +/- 0,7	1,2 +/- 0,7	0,66
HLA-I/II für interstitielle Zellen	% verstärkt	53,1	36,2	0,01
HLA-I/II für Endothelzellen	% verstärkt	43,1	35,2	0,02
CDmax besser	%		69	
CDmax gleich	%		31	

Tabelle 15 : Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Immunhistologie aller Patienten

III.3. Ergebnisse der Subgruppenanalyse - Medikamenteneinstellungen

Bei der Subgruppenanalyse wurde berücksichtigt, ob ein Patient keine Medikamente oder nur ein Digitalispräparat oder ein Diuretikum im Verlauf einnahm oder im Gegensatz dazu auf eine Herzinsuffizienz-Monotherapie oder Kombinationstherapie eingestellt wurde. Ferner wurde die linksventrikuläre Geometrie und Funktion des linken Ventrikels mit berücksichtigt, um eine Vergleichbarkeit der Ausgangsbefunde zu haben. Diejenigen Patienten, die echokardiographisch und in der Lävokardiographie einen normal großen und global normal pumpenden linken Ventrikel zeigten (wie oben bereits erwähnt), wurden der Gruppe A zugeordnet. Diejenigen Patienten, die das klinische Bild einer DCM mit einer Vergrößerung des linken Ventrikels und global eingeschränkter LV-Funktion aufwiesen, wurden in die Gruppe B eingeteilt.

Wie aus Tabelle 16 ersichtlich, erhielten 15 Patienten entweder keine Medikation oder nur ein Diuretikum oder ein Digitalis-Präparat. Bei 58 Patienten erfolgte eine Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, einem β -Blocker oder mit einem Kalziumantagonisten. 22 Patienten wurden auf eine Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer + einem β -Blockern oder ACE-Hemmer + einem Kalziumantagonisten eingestellt.

	LVEDD \leq 55mm	LVEDD \geq 56mm	alle
Spontanverlauf	n= 10	n= 5	n= 15
ACE-Hemmer	n= 19	n= 20	n= 39
β -Blocker	n= 7	n= 3	n= 10
Kalziumantagonisten	n= 8	n= 1	n= 9
ACE-H. + β -Blocker	n= 7	n= 4	n= 11
ACE-H. + Ca.-Antag.	n= 6	n= 5	n= 11
alle	n= 57	n= 38	n= 95

Tabelle 16: Aufteilung der n= 95 Patienten nach der Herzinsuffizienztherapie

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden nun wie folgt dargestellt. Zuerst erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der Gruppe I (Spontanverlauf n= 15), anschließend werden die Resultate der Monotherapie der Gruppe II (n= 58) aufgeführt und anschließend ein Vergleich aller Mono-Therapieformen bei Patienten mit normaler LV-Geometrie und linksventrikulärer Funktion durchgeführt (n= 40). Ein Vergleich der Effizienz einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, einem β -Blocker und einem Kalziumantagonisten bei vergrößertem linken Ventrikel ist aufgrund zu geringer Fallzahlen bei Patienten unter

β -Blocker- und Kalziumantagonisten-Therapie nicht möglich. Schließlich erfolgt die Darstellung der Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer + β -Blocker (n= 11) vs. ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten (n= 11). Anschließend wird die Effizienz dieser Kombinationstherapie mit der Effizienz der Monotherapie bei Patienten der Gruppe A verglichen. Es handelt sich um die Ergebnisse von 52 Patienten. Abschließend wird der Vergleich der Effizienz der Monotherapie vs. Kombinationstherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie angestellt. Es handelt sich um 30 Patienten.

III.3.1. Ergebnisse der Gruppe IA und IB

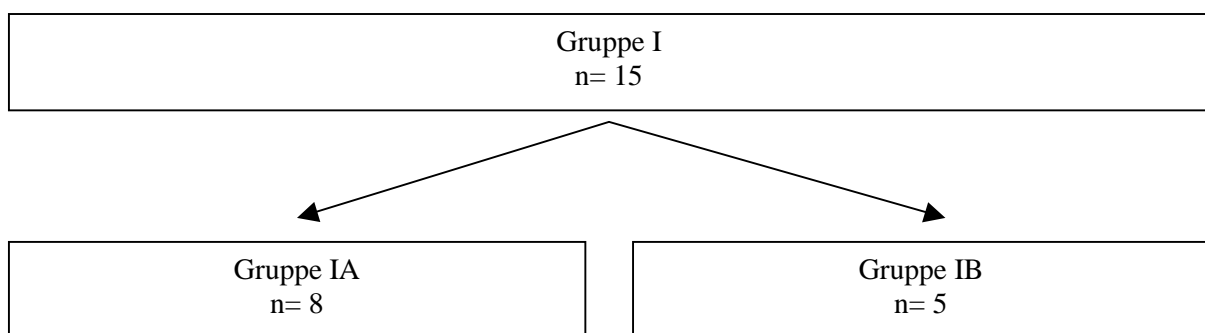


Abbildung 14: Aufteilung der Gruppe I nach der Größe des linken Ventrikels; 2 Patienten konnten im Verlauf nicht ausgewertet werden

Dieser Gruppe wurden n= 15 Patienten zugeordnet, welche keine Zusatzmedikation bis auf eine Bedarfsmedikation - bestehend aus einem Diuretikum und / oder Digitalispräparat - während des Beobachtungszeitraums erhielten. 5 der 15 Patienten wiesen eine dilatative Kardiomyopathie auf. Das mittlere Alter betrug 43 +/- 14 Jahren und die Patienten wurden im Mittel 8 +/- 6 Monate bis zur Kontrollbiopsie nachbeobachtet. Die Patienten wiesen eine mittlere NYHA-Klassifikation von 2,0 +/- 0,7 vor der Therapie auf. Im Verlauf trat eine leichte Verbesserung der NYHA-Klasse ein (1,8 +/- 0,7). Auffällig ist, dass 57 % der Patienten im Spontanverlauf eine Besserung ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion zeigten (EF > 5 %). Dabei ist die mittlere Ejektionsfraktion im Mittel vor und nach Therapie unverändert. Weiter auffallend ist, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Kontrollbiopsie eine hohe Persistenz der zellulären Infiltrate (CDmax) von 60 % zeigten (s. Tabelle 17 auf S. 36 und Tabelle 23 im Anhang auf S. 71).

Die Berücksichtigung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers ergab, dass sich alle Patienten mit normaler LV-Geometrie (LVEDD \leq 55 mm, n= 8) in Bezug auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserten. Die mittlere Ejektionsfraktion bei Patienten

mit normaler LV-Geometrie lag bei 68 +/- 9 % vor der Therapie und nach Therapieende bei 75 +/- 10 %. Bei denjenigen Patienten mit einer DCM (EF von 54 +/- 16 % vor und 56 +/- 11 % nach Therapie) wiesen 25 % eine gleichbleibende und 50 % Verschlechterung der Ejektionsfraktion auf (s. Abbildung 15).

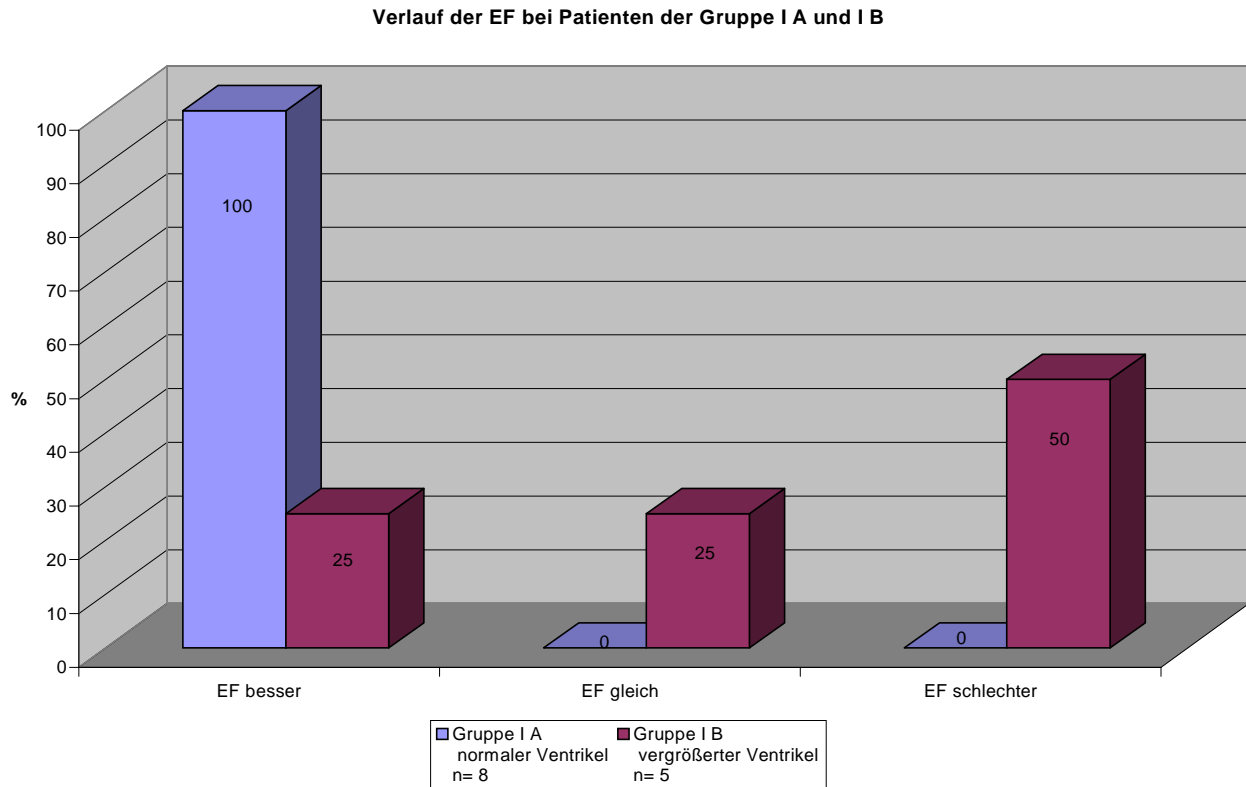


Abbildung 15: Verlauf der EF bei Patienten der Gruppe I A und I B

Die Ergebnisse der immunhistologischen Befunde zeigten, dass die T-Lymphozyten und die Makrophagen im Herzmuskelgewebe im Verlauf bei denjenigen Patienten mit normal großem Ventrikel im Mittel niedriger lagen (n.s.). Besonders deutlich sind dabei die Makrophagen der akuten Entzündungsreaktion abfallend. Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit einer DCM die zellulären Infiltrate im Mittel gleichbleibend oder ansteigend (Tabelle 17).

			Z / GF	CD 2	CD 3	CD 4	CD 8	MA 102	25-F-9
keine spezifische Herzinsuffizienz- therapie n= 15	alle	vor	Z / GF	2,3 +/- 1,2	2,5 +/- 1,2	1,2 +/- 1,1	1,6 +/- 0,9	1,6 +/- 1,5	3,4
		nach	Z / GF	1,7 +/- 1,0	1,8 +/- 1,2	0,5 +/- 0,4	0,9 +/- 0,8	1,2 +/- 1,0	1,8 +/- 0,8
	Gruppe A n= 8	vor	Z / GF	2,2 +/- 1,6	2,3 +/- 1,6	1,2 +/- 1,0	1,8 +/- 0,7	2,5 +/- 2,0	3,4
		nach	Z / GF	2,0 +/- 1,0	1,8 +/- 1,1	0,6 +/- 0,4	1,2 +/- 1,0	1,5 +/- 0,9	1,2
	Gruppe B n= 5	vor	Z / GF	2,4 +/- 0,9	2,7 +/- 1,2	0,8 +/- 0,6	1,5 +/- 1,6	1,0 +/- 0,5	
		nach	Z / GF	2,4 +/- 0,9	2,8 +/- 0,8	0,4 +/- 0,5	1,0 +/- 0,8	1,2 +/- 1,1	1,8 +/- 0,8

Tabelle 17: zelluläre Entzündungsinfiltrate der Gruppe I (CD4 signifikant)

III.3.2. Ergebnisse der Patienten unter einer Herzinsuffizienz-Monotherapie (Gruppe II)

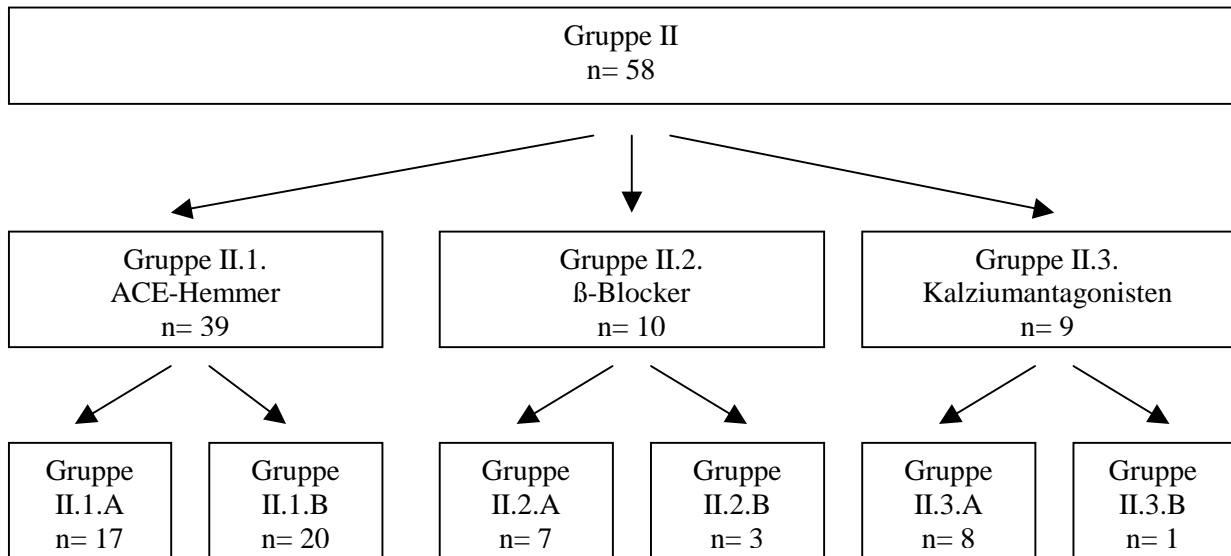


Abbildung 16: Aufteilung der Gruppe II ; in der Gruppe II.1. fehlen 2 Patienten, die im Verlauf nicht ausgewertet werden konnten

58 Patienten erhielten jeweils eine Herzinsuffizienz-Monotherapie mit einem ACE-Hemmer (n= 39) oder β -Blocker (n= 10) oder mit einem Kalziumantagonisten (n= 9). Unter der Berücksichtigung der linksventrikulären Geometrie ergab sich die in Abbildung 16 aufgeführte Verteilung. Auffällig ist, dass Patienten, die eine Monotherapie mit einem β -Blocker oder mit einem Kalziumantagonisten erhielten, nahezu alle einen normal großen linken Ventrikel aufwiesen. Bei 40 % der Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt wurden, lag das klinische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie vor (n= 24).

III.3.2.1. Ergebnisse der Patienten der Gruppe II.1. -ACE-Hemmer-Monotherapie, n=39

Die mittlere Behandlungsdauer der mit einer ACE-Hemmer-Medikation als Monotherapie behandelten Patienten betrug im Mittel 8 +/- 7 Monate. Die ACE-Hemmer-Monotherapie ergab bei den 39 untersuchten Patienten im Verlauf in fast einem Drittel der Fälle eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (NYHA-Anstieg um mindestens 0,5), in 43 % eine Verbesserung der Ejektionsfraktion (zunahme der EF um mindestens 5 %) und in knapp zwei Drittel der Patienten eine Abnahme der zellulären Infiltrate im Myokard (s. Tabelle 23 auf S. 71).

III.3.2.1.1. Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Herzinsuffizienz-Monotherapie mit einem ACE-Hemmer (Gruppe II.1.)

Zwischen den Gruppen A und B, die eine ACE-Hemmer-Therapie als Monotherapie erhielten, gab es hinsichtlich der Therapiedauer, der Belastbarkeit, der hämodynamischen Parameter und der immunhistologischen Befunde keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Gruppe mit einem normal großen Ventrikel (A) wurde im Mittel einer Therapiedauer von 10 +/- 9 Monaten, die mit vergrößerten Ventrikel (B) von 8 +/- 7,5 Monaten behandelt (n.s.). Patienten der Gruppe B hatten etwas häufiger eine Verbesserung der NYHA-Klasse im Vergleich zur Gruppe A. Die linksventrikuläre Funktion der Patienten der Gruppe B verbesserte sich in 50 % der Fälle und myokardbiptisch ließ sich in 61 % eine Abnahme der zellulären Infiltrate im Myokard nachweisen. Der Verlauf der körperlichen Belastbarkeit nach der NYHA-Klassifikation in der Subgruppenanalyse ist ebenfalls in der Tabelle 25 auf S. 73 im Anhang dargestellt.

Die immunhistologischen Befunde in der Gruppe mit normal großen linken Ventrikel zeigten eine signifikante Abnahme der CD4-T-Helferzellen (im Mittel 1,9→0,8 Z/GF, $p= 0,045$) und eine starke Abnahme der Makrophagen MA102 der akuten Entzündungsreaktion (im Mittel 1,9→1,0 Z/GF). Aus der Gruppe der Patienten mit einem vergrößerten Ventrikel zeigte sich immunhistologisch eine Abnahme der CD3-Zellen und eine signifikante Abnahme bei den Makrophagen 25F9 der chronischen Entzündungsreaktion ($p= 0,02$) Die HLA-Expression der Klasse I und II nimmt bei denjenigen Patienten mit vergrößertem linken Ventrikel sowohl auf den interstitiellen Zellen wie auch auf den Endothelzellen signifikant ab (s. Tabelle 26 auf S. 74, Tabelle 28 auf S. 76 und Tabelle 29 auf S. 77).

III.3.2.2. Ergebnisse der Gruppe II.2. - Monotherapie mit einem β -Blocker, n= 10

10 Patienten erhielten eine Herzinsuffizienz-Monotherapie mit einem β -Blocker. Von diesen wiesen n= 7 einen normal großen Ventrikel (A) auf. Der Anteil klinisch gebesserter Patienten lag bei 43 % und der Anteil gebesserter immunhistologischer Befunde lag bei 67 %. Im Gegensatz dazu zeigte sich in allen Fällen eine Reduktion der Ejektionsfraktion um mindestens 5 % gegenüber dem Ausgangsbefund vor Therapie (EF 79 +/- 7% → 70 +/- 6%). Diese Befunde sind in Tabelle 18 auf S. 42 quantitativ zusammengefaßt.

Die absoluten Größen der zellulären Infiltrate werden in den Tabellen 26 + 28 auf den S. 74 + 76 dargestellt. Es kam im Verlauf der Therapie unter einer β -Blocker-Medikation zu einer

signifikanten Abnahme der CD2-Lymphozyten pro Gesichtsfeld (im Mittel 2,5 → 1,3 Z/GF, $p < 0,05$) sowie einer deutlichen Abnahme von CD4- und CD8-Lymphozyten. Keine Änderung bestand für die Größe der Makrophageninfiltrate.

III.3.2.3. Ergebnisse der Gruppe II.3. - Monotherapie mit einem Kalziumantagonisten, n= 9

Von insgesamt 9 mit Kalziumantagonisten als Monotherapie behandelten Patienten wies lediglich ein Patient eine Vergrößerung des linken Ventrikels auf dieser wurde nicht einzeln ausgewertet. Aus der in Tabelle 18 (s.S. 42) aufgeführten Ergebnisse ist klar ersichtlich, dass 63 % der Patienten unter einer Kalziumantagonisten-Monotherapie klinisch eine Besserung zeigten, und dass in 80 % eine Abnahme der zellulären Infiltrate zu verzeichnen war. Keine sicher gerichtete Änderung wies die Ejektionsfraktion im Verlauf unter einer Kalziumantagonisten-Therapie auf (s. Tabelle 18 auf S. 42 und die Abbildung 17). Im Verlauf zeigte sich eine signifikante Abnahme der lymphozytären Infiltrate für CD2 und CD3 und eine deutliche Abnahme für CD4-Lymphozyten und für die Makrophagen der akuten Entzündungsreaktion MA102. Die HLA-Expression der Klasse I und II auf interstitiellen Zellen nahm ebenfalls signifikant ab (s. Tabelle 26 und 28 auf S. 74 / 76 im Anhang).

Gruppe II.3 (Kalziumantagonisten), normaler Ventrikel: Verlauf NYHA, EF, CDmax

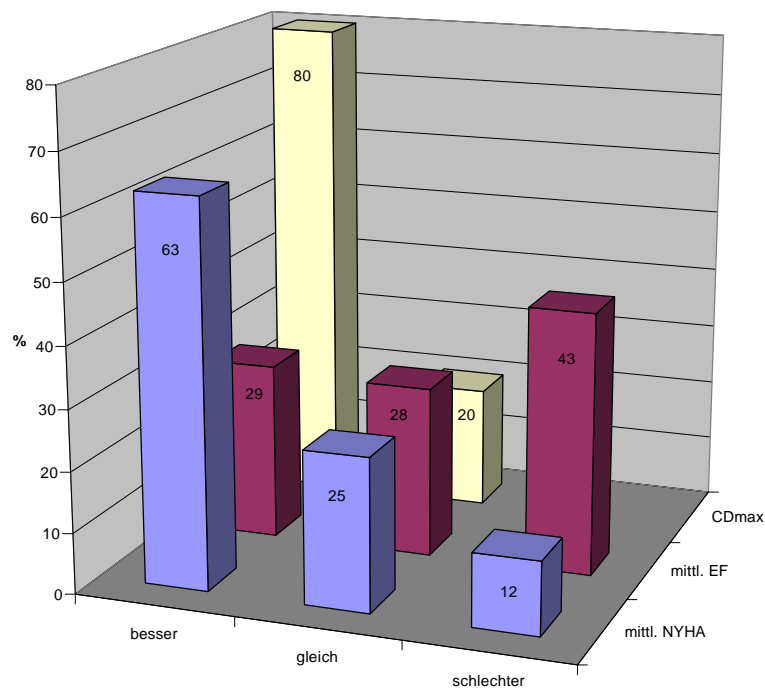


Abbildung 17: Verlauf der klinischen und myokardbiptischen Befunde unter einer Monotherapie mit einem Kalziumantagonisten bei Patienten mit einer Myokarditis und global normaler LV-Funktion und Geometrie

III.4. Vergleich der Effizienz der Monotherapie bei Patienten mit normaler LV-Geometrie und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion (n= 40)

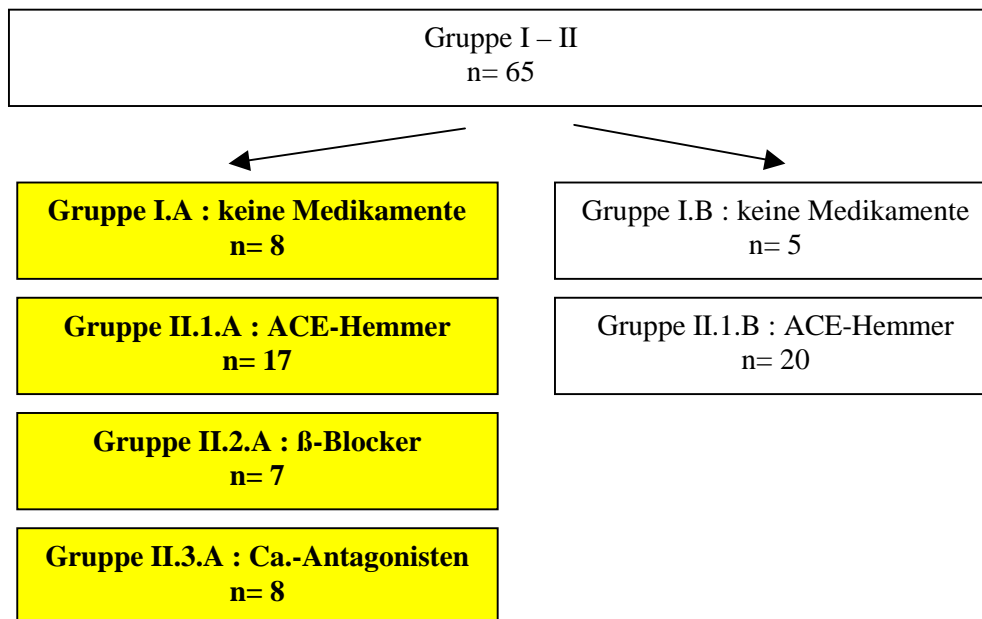


Abbildung 18: Aufteilung der Patientengruppen nach erhaltener Medikation (I / II) + LV-Geometrie (Gruppe A / B); farbig: normale LV-Geometrie

Es ergaben sich vor Therapieeinstellung folgende Unterschiede:

Das mittlere Alter und die Behandlungsdauer waren unterschiedlich (n.s.). Die NYHA Klasse lag bei Patienten, die auf einem Kalziumantagonisten eingestellt wurden, im Mittel bei 2,6 +/- 0,4 und lag damit signifikant höher als bei Patienten, die eine β-Blocker oder eine ACE-Hemmer-Therapie erhielten. Die NYHA Klasse der Patienten der Gruppe I war mit 2,0 besonders niedrig. Ferner bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Ausgangs-Ejektionsfraktion in der Gruppe der Patienten mit einem ACE-Hemmer gegenüber Patienten, die eine β-Blocker- oder Kalziumantagonisten-Therapie erhielten (s. Tabelle 18).

Im direkten Vergleich der medikamentös unterschiedlich behandelten Patienten mit global uneingeschränkter LV-Funktion und linksventrikulären Geometrie zeigten sich für die NYHA- Klasse und die immunhistologischen Befunde folgende signifikante Unterschiede:

Die Therapie mit Kalziumantagonisten erbrachte den höchsten Anteil an gebesserten Patienten. Darunter waren auch die zellulären Infiltrate am stärksten rückläufig. Auch unter einer β-Blocker-Therapie zeigte sich eine Besserung der NYHA-Klasse und eine deutliche Abnahme der zellulären Infiltrate. Die EF nahm bei allen Patienten um mindestens 5 % ab, wurde im Mittel jedoch nur leicht erniedrigt.

Unter der ACE-Hemmer-Therapie blieb die mittlere NYHA-Klasse unverändert, die Entzündungsreaktion lag auch hier leicht niedriger im Vergleich zum Ausgangsbefund.

Die bereits vor Therapie global normale LV Funktion zeigte im Verlauf bei den 40 Patienten keine signifikante Änderung. Die Vergleiche der einzelnen Verlaufparameter der verschiedenen Gruppen für die unterschiedlichen Parameter werden im Folgenden in Tabelle 18 und Abbildungen 19 - 21 dargestellt.

	Gruppe I keine Medikamente normaler Ventrikel "A" n= 8		Gruppe II ACE-Hemmer normaler Ventrikel "A" n= 17		Gruppe II β -Blocker normaler Ventrikel "A" n= 7		Gruppe II Ca.-Antagonisten normaler Ventrikel "A" n= 8	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
mittleres Alter	43 +/- 14		46 +/- 8		51 +/- 10		54 +/- 11	
Behandlungsdauer	11 +/- 7		10 +/- 9		7 +/- 3		9 +/- 7	
Geschlecht M / W	5 / 3		12 / 5		3 / 4		4 / 4	
NYHA-Klasse								
mittl. NYHA	2 +/- 0,8	2 +/- 0,9	2,3 +/- 0,7	2,3 +/- 0,6	2 +/- 0,9	1,7 +/- 0,7	2,6 +/- 0,4	2,4 +/- 0,4
NYHA besser		50		24		43		63
NYHA gleich		25		35		43		25
NYHA schlechter		25		41		14		12
Ejektionsfraktion								
mittl. EF	68 +/- 9	75 +/- 10	57 +/- 20	60 +/- 20	79 +/- 7	70 +/- 6	72 +/- 16	69 +/- 12
EF besser		100		42		0		29
EF gleich		0		33		0		28
EF schlechter		0		25		100		43
zelluläre Infiltrate								
CDmax besser		40		55		67		80
CDmax gleich		60		45		33		20

Tabelle 18: Vergleich klinischer und myokardbiopischer Befunde der Gruppe I (keine Med.), II.1. (ACE-H.), II.2. (β -Blocker), II.3. (Ca.-Antag.); LVEDD \leq 55mm, Gruppe "A"

Besserung der NYHA-Klassifikation im Verlauf unter einer Monotherapie, jeweils der Gruppe A von keine Medikamente, ACE-Hemmer, β -Blocker, Kalziumantagonisten

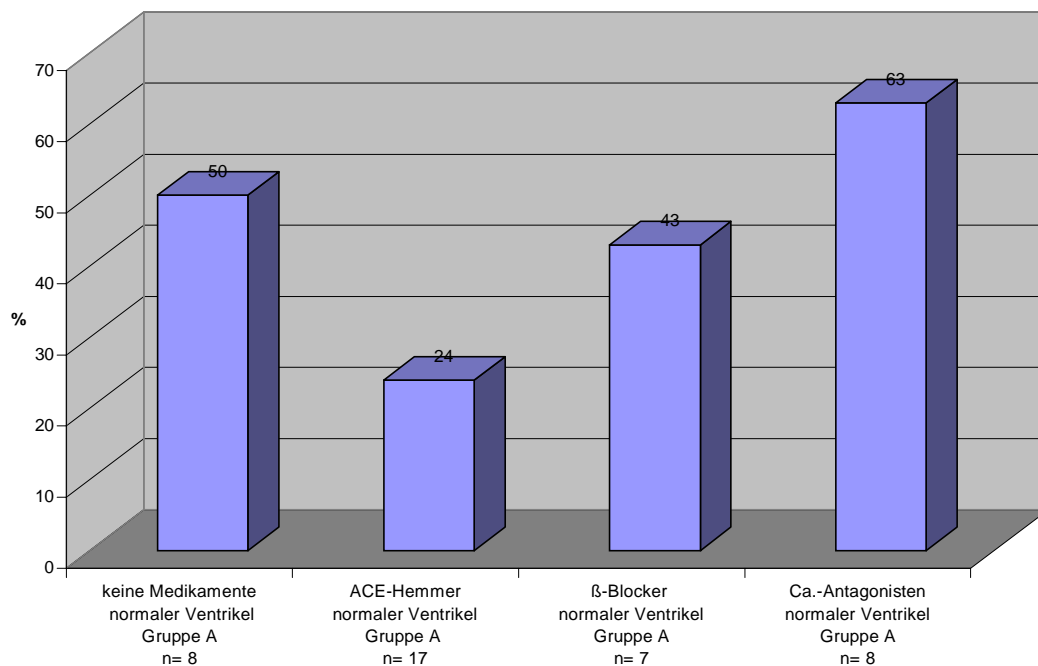


Abbildung 19: Gruppe I,II (Gruppe A) - NYHA-besser in %

Besserung der EF-Klassifikation im Verlauf unter einer Monotherapie - jeweils Gruppe A von keine Medikamente, ACE-Hemmer, β -Blocker, Kalziumantagonisten

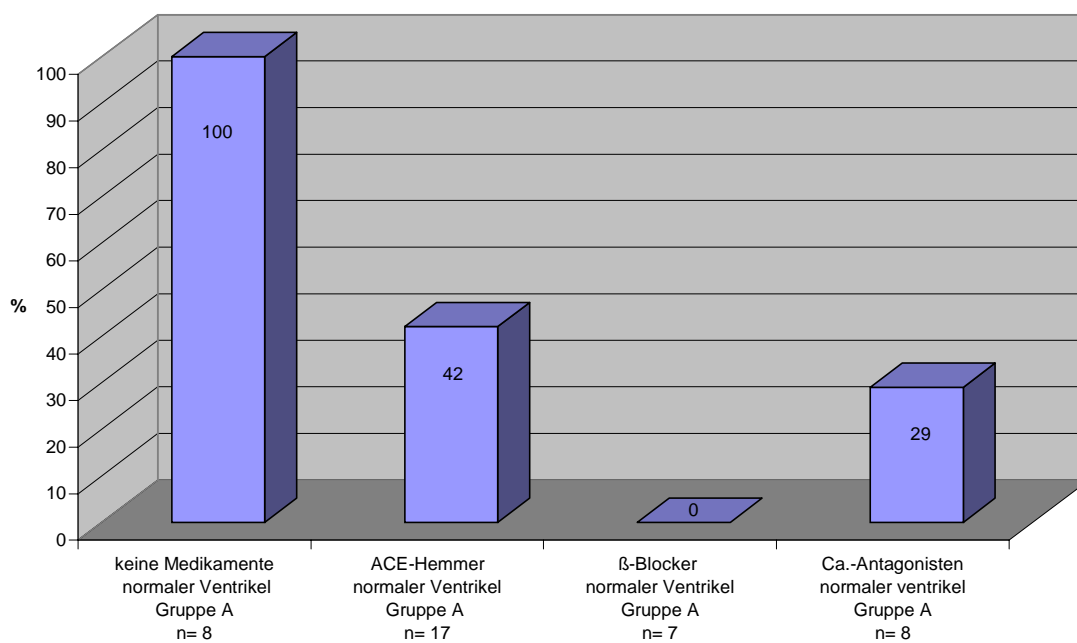


Abbildung 20: Gruppe I,II (Gruppe A) - EF-besser in %

Verbesserung der quantitativen Immunhistologie (CDmax besser) im Verlauf - jeweils Gruppe A
von keine Medikamente, ACE-Hemmer, β -Blocker, Kalziumantagonisten

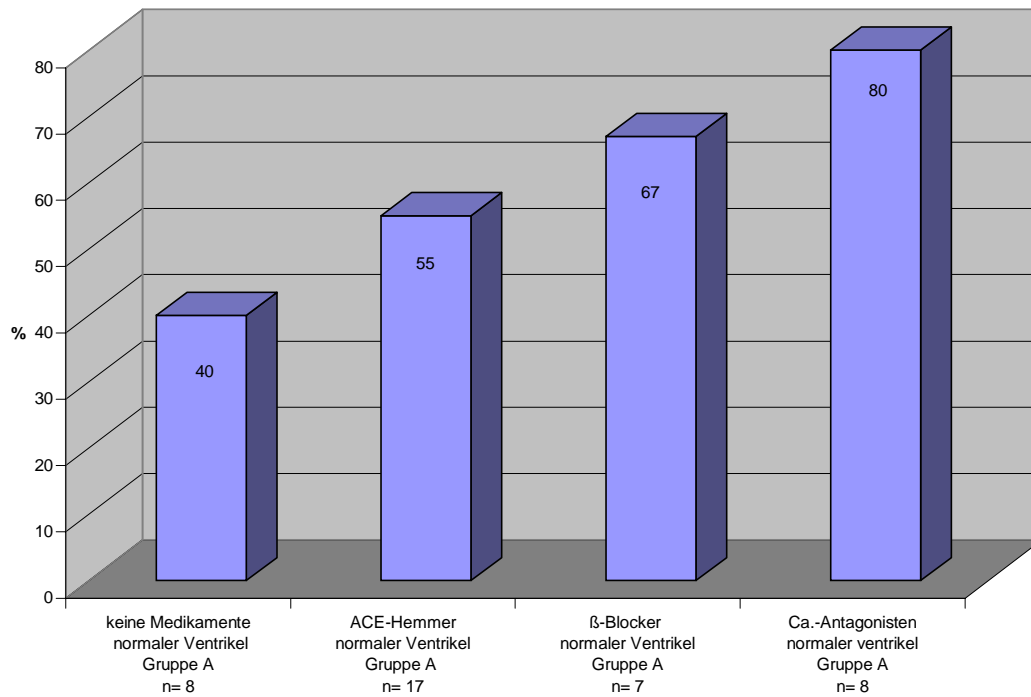


Abbildung 21: Gruppe I,II (Gruppe A) - CDmax besser in %

III.5. Ergebnisse der Gruppe III - Herzinsuffizienz-Kombinationstherapie, n= 22

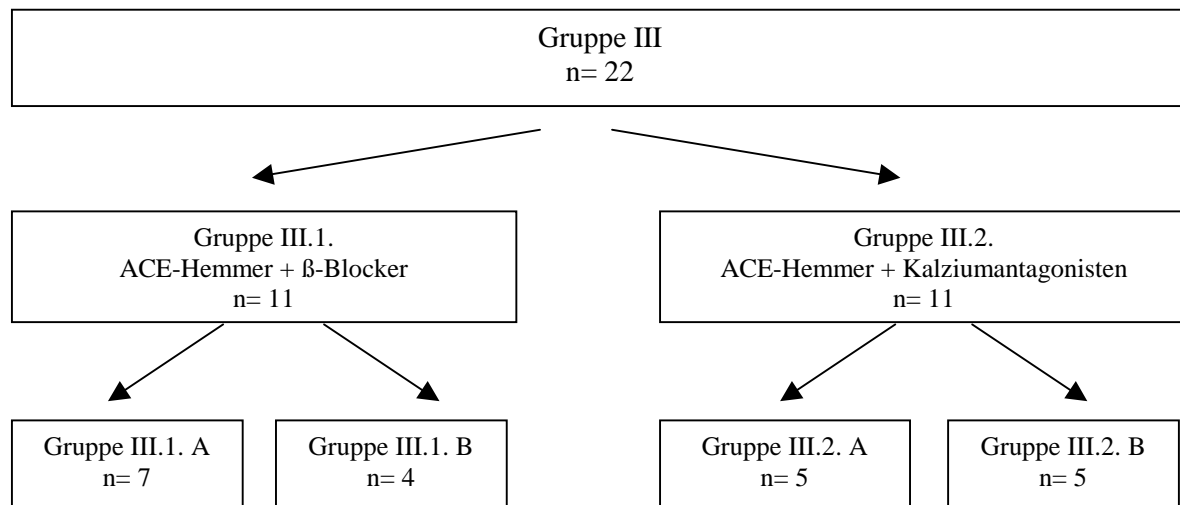


Abbildung 22: Patientenkollektiv mit kombinierter Herzinsuffizienztherapie. In der Gruppe III.2. konnte ein Patient von 11 Patienten im Verlauf nicht ausgewertet werden.

Die Gruppe III umfaßte insgesamt 22 Patienten, die eine Herzinsuffizienz-Kombinationstherapie im Verlauf erhielten. Die Gruppen wurden unterteilt in Patienten, welche einen ACE-Hemmer und zusätzlich einen β -Blocker (Gruppe III.1., n= 11) einnahmen und solche, die einen ACE-Hemmer und zusätzlich einen Kalziumantagonisten erhielten (Gruppe III.2., n= 11). 9 der 22 Patienten wiesen das Bild einer DCM auf.

III.5.1. Ergebnisse der Gruppe III.1. - ACE-Hemmer + β -Blocker, n= 11

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Therapieeinstellung befanden sich die Patienten in einer insgesamt guten körperlichen Belastungsfähigkeit mit einer mittleren NYHA-Klassifikation von 2,1 +/- 0,6 bei einer global normalen Ejektionsfraktion von 61 +/- 14 %. Alle Patienten wiesen zelluläre Infiltrate auf, die im Verlauf in 63 % eine Besserung zeigten. Die globale Ejektionsfraktion blieb im Mittel gleich: 38 % verbesserten sich, 25 % blieben gleich und 37 % zeigten eine Abnahme der EF um mindestens 5 %. Nach der NYHA-Klassifikation fanden sich 46 % gebessert, 27 % blieben gleich und 27 % fanden ihre Belastbarkeit gegenüber dem Zeitpunkt der Erstdiagnose schlechter. Eine signifikante Änderung der Größe der zellulären Infiltrate für alle Patienten im Durchschnitt war dagegen nicht nachweisbar (s. Tabelle 24 +26 + 27 auf S. 72 / 74 / 75 im Anhang). Die Patienten wurden ebenfalls in die Gruppen A und B eingeteilt, wobei die Gruppe B aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht weiter verfolgt wurde.

III.5.2. Ergebnisse Subgruppen III.2A und III.2B - ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten, n= 11

Die Ergebnisse der 11 Patienten, die eine Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten erhielten, sind in der Tabelle 19 zusammengefaßt.

Auffallend in der Gruppe mit normal großen linken Ventrikel (n= 5) war eine Zunahme der linksventrikulären EF bei 4 der 5 der Patienten (80 %). Zeitgleich trat eine Besserung des immunhistologischen Befundes bei allen Patienten auf. Die NYHA-Klassifikation zeigt keine gerichtete Veränderung. Bei den Patienten mit einem vergrößerten Ventrikel und dem klinischen Bild einer dilatativen Kardiomyopathie (n= 5) zeigte sich in 50 % eine Besserung des immunhistologischen Befundes. 60 % der Patienten zeigten eine unveränderte Ejektionsfraktion und 40 % eine Verschlechterung.

Besonders hervorzuheben ist, dass Patienten mit einem normal großen Ventrikel unter einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten sowohl von Seiten der Ejektionsfraktion als auch von Seiten des immunhistologischen Befundes eine signifikante Verbesserung zeigten. Die Ergebnisse wurden in der Tabelle 19 und der Abbildung 23 erneut durch die Darstellung der Parameter NYHA besser, EF besser und Besserung der zellulären Infiltrate (CDmax besser) hervorgehoben. Im Gegensatz dazu ist diese günstige Tendenz bei Patienten mit einer DCM unter Therapie nicht nachweisbar.

		Gruppe III ACE-H. + Ca.-Ant. normaler Ventrikel " A " n= 5		Gruppe III ACE-H. + Ca.-Ant. vergrößerter Ventrikel " B " n= 5	
		vor	nach	vor	nach
Alter	Jahre	47 +/- 9		51 +/- 5	
Behandlungsdauer	Monate	8 +/- 5		10 +/- 13	
Geschlecht	M / W	4 / 1		5 / 0	
NYHA-Klasse					
mittl. NYHA		2,3 +/- 0,5	2,3 +/- 0,3	2,4 +/- 0,9	3,1 +/- 0,3
NYHA besser	%		20		20
NYHA gleich	%		60		40
NYHA schlechter	%		20		40
Ejektionsfraktion					
mittl. EF	%	67 +/- 6	75 +/- 8	46 +/- 9	40 +/- 16
EF besser	%		80		0
EF gleich	%		20		60
EF schlechter	%		0		40
zelluläre Infiltrate					
CDmax besser	%		100		50
CDmax gleich	%		0		50

Tabelle 19: Gruppe III.2.A und III.2.B - Verlauf

Graphische Darstellung; ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten (jeweils Gruppe A und B) im Verlauf

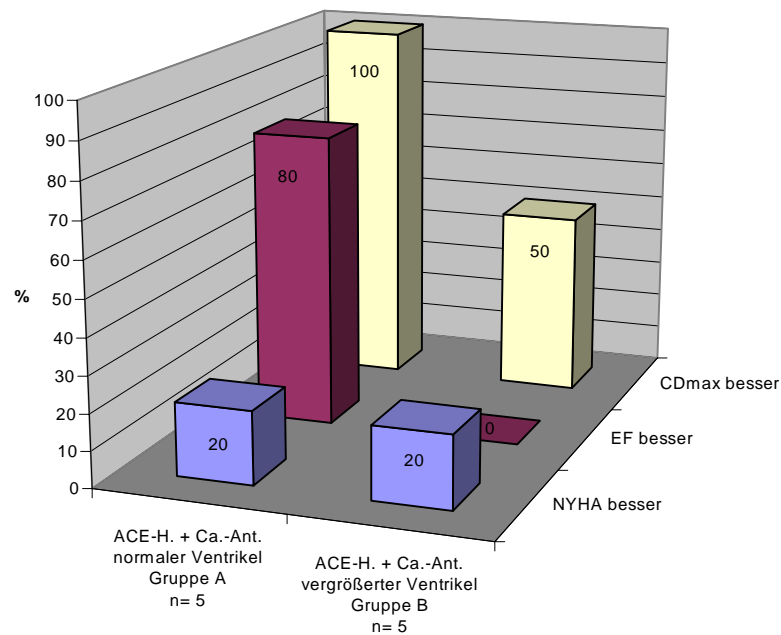


Abbildung 23: Gruppe III.2.A und III.2.B - ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten im Verlauf

III.6. Vergleich der Effizienz der Monotherapie vs. Kombinationstherapie im Verlauf bei Patienten mit normal großem linken Ventrikel (Gruppen A)

In diesem Kapitel wurde die Effizienz der Monotherapie (ACE-Hemmer, β -Blocker, Ca.-Antagonisten) derjenigen der Kombinationstherapie (ACE-Hemmer + β -Blocker oder ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten) gegenübergestellt. Dies gilt nur für Patienten der Gruppe A, d.h. Monotherapie, n= 32 Patienten versus Kombinationstherapie, n= 12 vs. der Kontrollgruppe im Spontanverlauf, n= 8 Patienten.

13 Patienten wurden auf Grund zu geringer Fallzahlen in der Gruppe B bzw. aufgrund nicht greifbarer Untersuchungsbefunde nicht berücksichtigt.

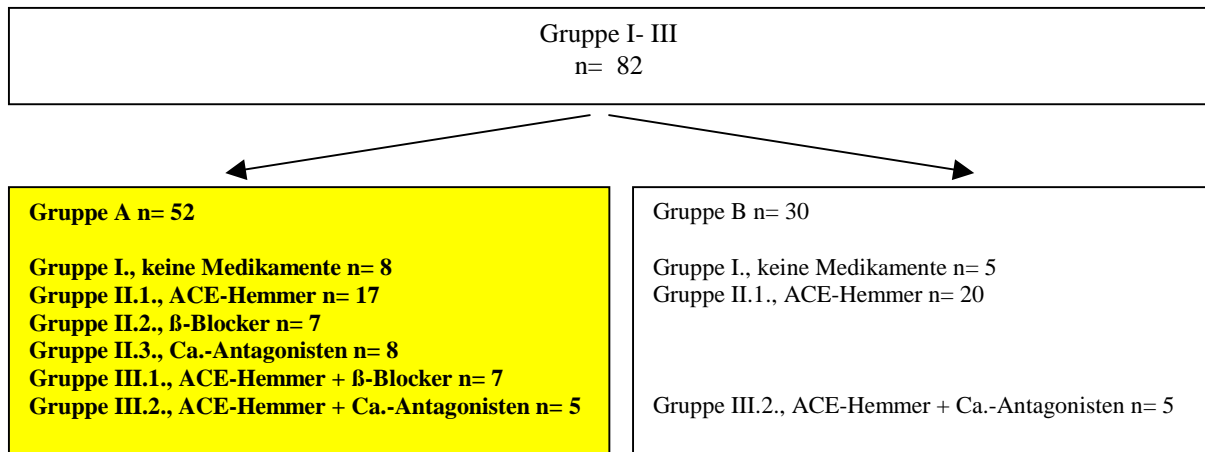


Abbildung 24: Gruppe I-III, nach den Subgruppen A und B aufgeteilt; farbig: normale LV-Geometrie

Vor der Therapieeinleitung unterschieden sich die Patienten wie folgt:

Patienten, die eine ACE-Hemmer-Monotherapie erhielten zeigten mit einer Ejektionsfraktion von $57 \pm 20\%$ eine geringere gegenüber den anderen Gruppen (s. Tabelle 20). Auch lagen deutliche Unterschiede bezüglich der Ausgangsbelastbarkeit vor. Patienten unter β -Blocker-Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit ACE-Hemmern wiesen die höchste mittlere NYHA-Klasse auf.

Der Vergleich der Monotherapie untereinander zeigte, dass eine Monotherapie mit einem Kalziumantagonisten bei 88 % der Patienten eine Verbesserung oder gleichbleibende klinische Belastbarkeit aufwies und in fast 57 % eine verbesserte oder gleichbleibende linksventrikuläre EF und in 80 % eine Minderung der entzündlichen Infiltrate in dem Myokardgewebe erbrachte.

Bezüglich der Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ist eine Therapie mit ACE-Hemmern in der vorliegenden Studie die bestmögliche Monotherapie gegenüber den Gruppen, die eine β -Blocker-Therapie oder eine Kalziumantagonisten-Therapie erhielten, da sie eine Verbesserung in 42 % zeigten. Ein Vergleich mit den Patienten, die keine Herzinsuffizienztherapie erhielten, ist nicht möglich, da die Ausgangsejektionsfraktion bereits mit 68 % weit über der Ausgangsejektionsfraktion der Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie lag (57 %).

Wurden die Ergebnisse der Kombinationstherapie mit einbezogen, fiel auf, dass ACE-Hemmer plus Kalziumantagonisten sowohl gegenüber der Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern plus β -Blockern als auch gegenüber denjenigen Patienten, die eine Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, einem β -Blocker oder einem Kalziumantagonisten erhielten,

sowohl bezüglich der Ejektionsfraktion als auch bezüglich der immunhistologischen Befunde die häufigste Rate einer Befundbesserung aufwiesen. Aus der Gruppe der Patienten, die eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten erhielten, hatten sich 80% der Patienten mit der Ejektionsfraktion gebessert, was einem mittleren Anstieg der Ejektionsfraktion von 67 auf 75 % entsprach. Alle Patienten zeigten eine Verbesserung des immunhistologischen Befundes und insgesamt wiesen 80 % der Patienten eine Verbesserung bzw. eine anhaltende gute Belastbarkeit im Verlauf auf.

	Gruppe I keine Medikamente "A" n= 8		Gruppe II ACE-Hemmer normaler Ventrikel "A" n= 17		Gruppe II β-Blocker normaler Ventrikel "A" n= 7		Gruppe II Ca.-Antagonisten normaler Ventrikel "A" n= 8		Gruppe III ACE-H. +β-Blocker normaler Ventrikel "A" n= 7		Gruppe III ACE-H. + Ca.-Ant. normaler Ventrikel "A" n= 5	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
NYHA-Klasse												
mittl. NYHA	2 +/- 0,8	2 +/- 0,9	2,3 +/- 0,7	2,3 +/- 0,6	2 +/- 0,9	1,7 +/- 0,7	2,4 +/- 0,4	2,4 +/- 0,4	1,9 +/- 0,5	1,9 +/- 0,8	2,3 +/- 0,5	2,3 +/- 0,3
NYHA besser		50		24		43		63		29		20
NYHA gleich		25		35		43		25		28		60
NYHA schlechter		25		41		14		12		43		20
Ejektionsfraktion												
mittl. EF	68 +/- 9	75 +/- 10	57 +/- 20	60 +/- 20	79 +/- 7	70 +/- 6	72 +/- 16	69 +/- 12	69 +/- 9	65 +/- 14	67 +/- 6	75 +/- 8
EF besser		100		42		0		29		20		80
EF gleich		0		33		0		28		40		20
EF schlechter		0		25		100		43		40		0
zelluläre Infiltrate												
CDmax besser		40		55		67		80		50		100
CDmax gleich		60		45		33		20		50		0

Tabelle 20: Vergleich klinischer und myokardbiopischer Befunde der Gruppe I,II,III; LVEDD ≤ 55mm, Gruppe "A"

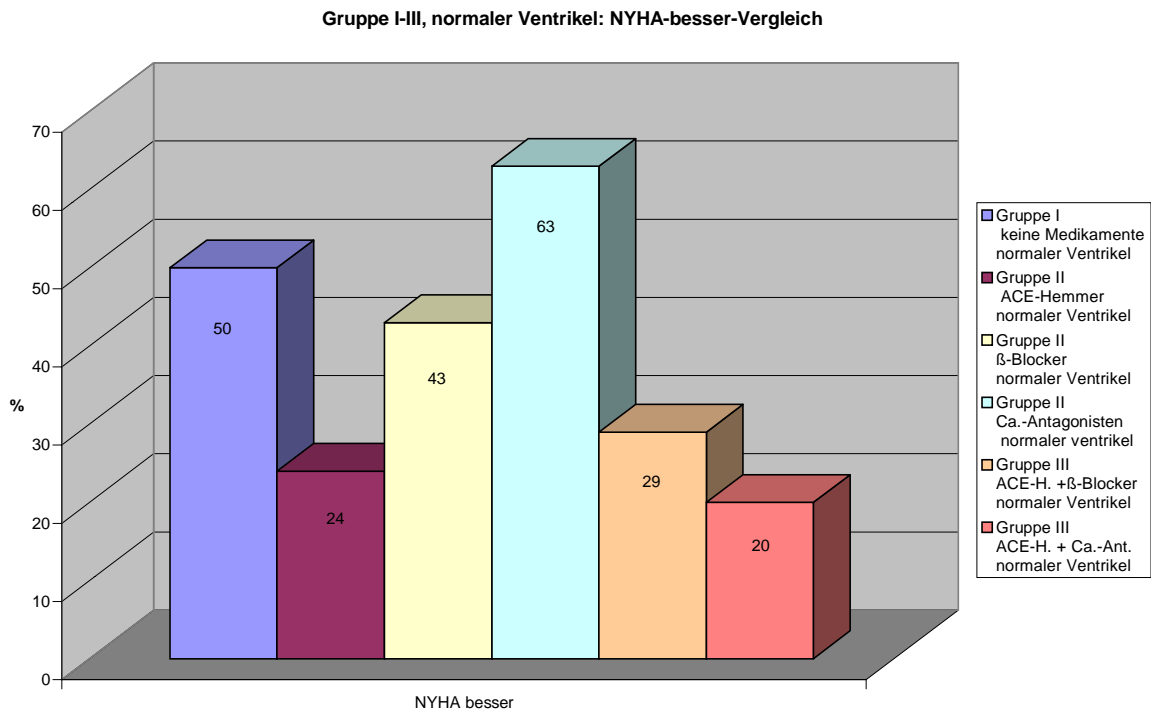


Abbildung 25: NYHA-besser-Vergleich der Gruppe I-III ; normaler Ventrikel

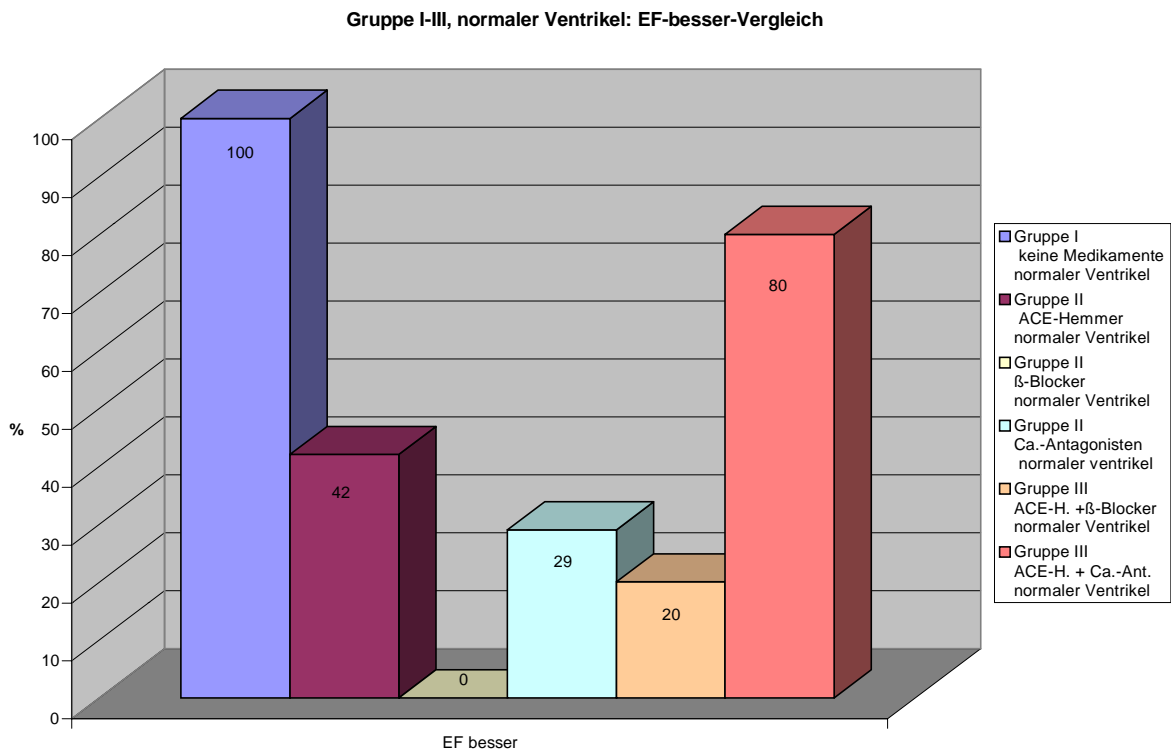


Abbildung 26: EF-besser-Vergleich der Gruppe I-III ; normaler Ventrikel

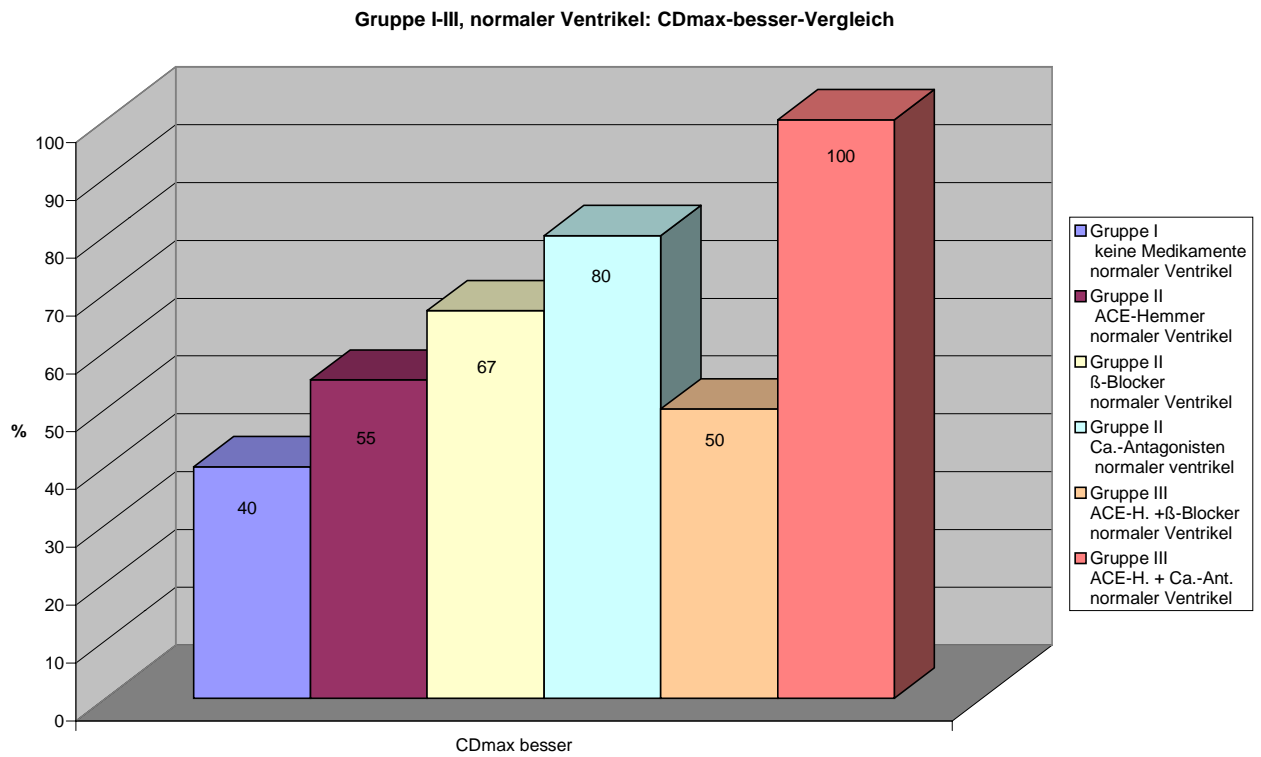


Abbildung 27: CDmax-besser-Vergleich der Gruppe I-III ; normaler Ventrikel

III.7. Vergleich der Effizienz der Monotherapie vs. Kombinationstherapie bei Patienten mit vergrößertem Ventrikel (Gruppen B)

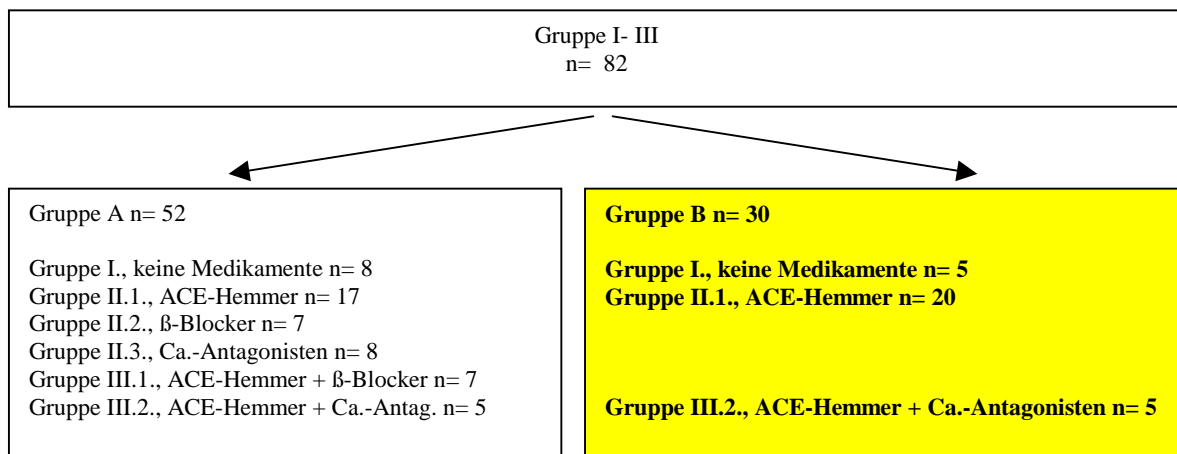


Abbildung 28: Gruppe I-III, nach den Subgruppen A und B aufgeteilt; farbig: Patienten mit einer DCM

Hier lagen 3 Gruppen vor, d.h. Patienten, die keine spezifische Therapie, eine ACE-Hemmer-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer plus einem Kalziumantagonisten erhielten. Die Patientenkollektive sind numerisch nicht gleich verteilt. Auffallend ist, dass bei den Patienten, die keine Herzinsuffizienztherapie erhielten, die mittlere NYHA-Klasse mit im Mittel von 2,0 deutlich höher lag als gegenüber den beiden Vergleichskollektiven (siehe Tabelle 21). Die mittlere Ejektionsfraktion war in der Gruppe mit Patienten, die eine ACE-Hemmer-Monotherapie erhielten niedriger als bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten bzw. nicht spezifisch behandelt wurden. Festzustellen war, dass die Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie mit dem klinischen Bild einer dilatativen Kardiomyopathie und somit vergrößerten linken Ventrikel von einer ACE-Hemmer-Monotherapie in jedem Fall vermehrt profitierten als diejenigen Patienten ohne spezifische Medikation. Dies gilt sowohl für die NYHA-Klasse als auch für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die myokardbiopsischen Befunde.

Bei Patienten mit vergrößertem Ventrikel ohne spezifische Therapie zeigte sich in 75 % eine Persistenz der zellulären Infiltrate, wohingegen in 61 % eine Abnahme der zellulären Infiltrate unter einer Monotherapie mit ACE-Hemmern zu verzeichnen war.

Im Vergleich dazu wiesen 5 Patienten unter der Kombinationstherapie mit einem Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern in 40 % eine Verschlechterung der Belastbarkeit nach der NYHA-Klassifikation, in 40 % eine Verschlechterung der Ejektionsfraktion und in

50 % eine Persistenz der zellulären Infiltrate auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 und der Abbildung 29 zusammengefasst.

Besserung der NYHA-Klasse, Ejektionsfraktion und Entzündungsparameter im Vergleich bei Patienten mit DCM

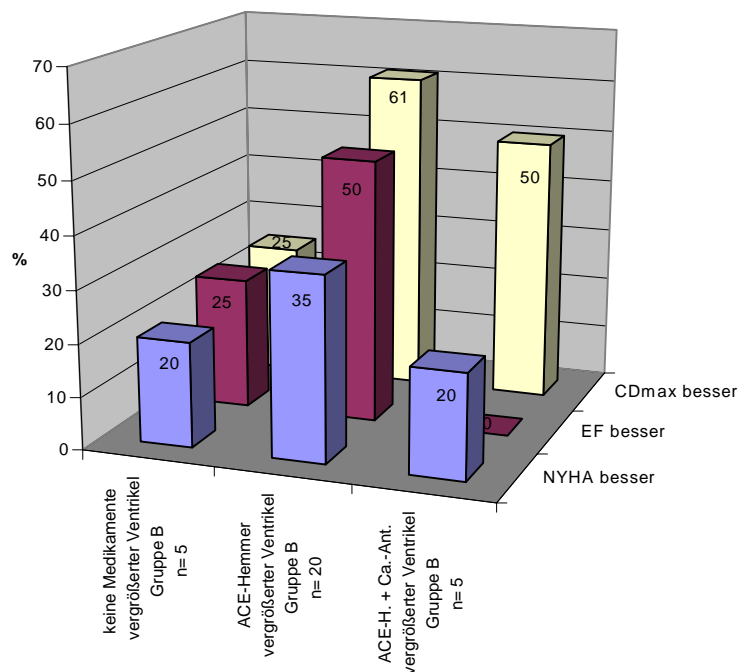


Abbildung 29: NYHA-, EF- und CDmax-Verlauf bei Patienten mit einer DCM

	Gruppe I keine Medikamente vergrößerter Ventrikel "Gruppe B" n= 5		Gruppe II ACE-Hemmer vergrößerter Ventrikel "Gruppe B" n= 20		Gruppe III ACE-H. + Ca.-Ant. vergrößerter Ventrikel "Gruppe B" n= 5	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
NYHA - Klasse						
mittl. NYHA	2 +/- 0,8	1,5 +/- 0,8	2,5 +/- 0,7	2,5 +/- 0,9	2,4 +/- 0,9	3,1 +/- 0,3
NYHA besser	%	20		35		20
NYHA gleich	%	80		35		40
NYHA schlechter	%	0		30		40
Ejektionsfraktion						
mittl. EF	%	54 +/- 16	56 +/- 11	38 +/- 15	42 +/- 16	46 +/- 9
EF besser	%		25		50	0
EF gleich	%		25		25	60
EF schlechter	%		50		25	40
zelluläre Infiltrate						
CDmax besser	%		25		61	50
CDmax gleich	%		75		39	50

Tabelle 21: Vergleich Gruppe I, II, III - vergrößerter Ventrikel

IV. Diskussion

Das wesentliche Resultat der Therapiestudie bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis war, dass sowohl eine Basisherzinsuffizienzmedikation mit einem ACE-Hemmer oder mit einem Kalziumantagonisten oder die Kombination der beiden Medikamente zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, einer Zunahme der linksventrikulären Funktion und zu einer Abnahme der entzündlichen Infiltrate im Herzmuskelgewebe führten. Bei Patienten mit normaler LV-Funktion zeigte sich eine Therapie mit einem Kalziumantagonisten als Monotherapie oder in Kombination mit einem ACE-Hemmer der anderen Medikation überlegen. Bei Patienten mit einer DCM zeigte eine Monotherapie mit einem ACE-Hemmer die besten klinischen Resultate.

IV.1. Basisherzinsuffizienztherapie mit einem ACE-Hemmer

Bei der Entwicklung einer exzentrischen Herzmuskelhypertrophie spielt das humorale Renin-Angiotensin-System in Bezug auf die Modulation von Vor- und Nachlast und das lokal im Herzen gebildete Angiotensin II eine besondere Rolle als Wachstumsfaktor (Schunkert *et al.*,1993; Cohn *et al.*, 1993; Johnston *et al.*,1993). Nach tierexperimentellen Untersuchungen von Schunkert *et al.* (1993) ist die kardiale Angiotensin-Konverting-Enzymaktivität wie auch die Rate der Angiotensin II-Synthese im hypertrophierten Rattenherz deutlich gesteigert und hämodynamisch durch eine Einschränkung der diastolischen Myokardfunktion gekennzeichnet. Darüber hinaus geht ein gesteigertes Renin-Angiotensin-System mit einer Promotion der Hypertrophie der Myozyten und der Fibrose einher (Holtz *et al.*,1993). Klinische Studien der letzten Jahre zeigten, dass ACE-Inhibitoren nicht nur auf das humorale Renin-Angiotensin-System einwirken, sondern auch die parakrinen, autokrinen und interkrinen Effekte von Angiotensin II gewebespezifisch zu hemmen vermögen (Schunkert *et al.*,1993; Cohn *et al.*,1993; Urata *et al.*,1990 und 1993). Es konnte durch die Verabreichung eines ACE-Hemmers die Ausbildung einer kompensatorischen Hypertrophie bei Druck- und / oder Volumenbelastung verhindert bzw. bei bereits bestehender Hypertrophie eine Regression derselben erreicht werden (Cohn *et al.*, 1993). Dieser potentiell kardio-protective Effekt hat auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie günstige Effekte in Bezug auf eine Verbesserung der Belastbarkeit, Herzverkleinerung, Verbesserung der Koronarreserve und Fibrosereduktion erbringen können (Riegger *et al.*, 1992, Vogt *et al.*,1993).

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Patienten mit ablaufender

Herzmuskelentzündung je nach linksventrikulärer Dysfunktion zum Zeitpunkt des Ausgangsbefundes in 24-35 % eine Reduktion der Beschwerdesymptomatik, eine Verbesserung der Belastbarkeit und eine Zunahme der linksventrikulären Funktion von 42-50% durch eine Basisherzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmern erreicht werden kann. Diese Verbesserung kann zum einen auf die hämodynamisch günstigen Effekte der ACE-Hemmer mit Senkung der Vor- und Nachlast, Reduktion von Extrasystolen und Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie zurückgeführt werden (s. Abbildung 30).

Therapie der chronischen Myokarditis Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems

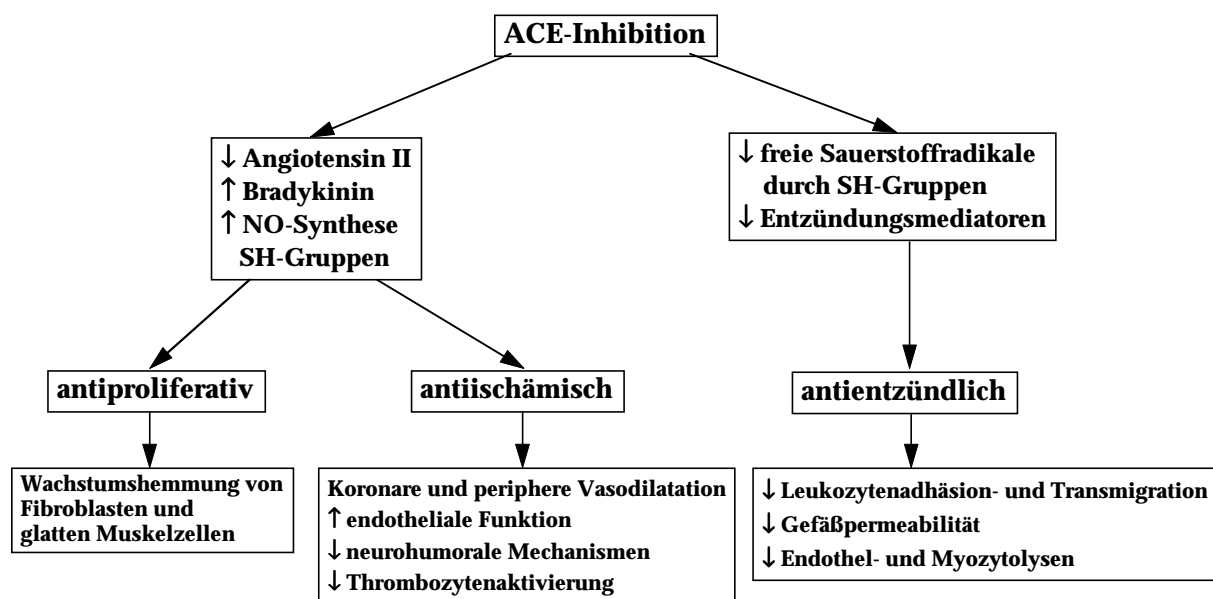


Abbildung 30: Differentialtherapie der chronischen Myokarditis - Wirkungsspektrum von ACE-Hemmern

Darüber hinaus konnte durch tierexperimentelle Untersuchungen belegt werden, dass ACE-Hemmer eigenständige antientzündliche Effekte aufweisen und zu einer Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion führen (Araki *et al.*,1995; Matsumori *et al.*, 1992; Rezkalla *et al.*,1990, Smarts *et al.*,1987). Diese günstigen Eigenschaften gelten insbesondere für SH-tragende ACE-Hemmer und weniger für Enalapril oder Lorsatan (AT II-Rezeptorantagonist), wie eine Vergleichsstudie im Tierexperiment zeigen konnte (Araki *et al.*, 1995). Dabei wurde festgestellt, dass Captopril gegenüber Enalapril (ohne Sulhydryl-Gruppen) und Lorsatan zu

einer signifikanten Abnahme von Myozytolysen, entzündlichen Infiltraten und strukturellen Veränderungen im Myokard führen. Die Behandlung mit Enalapril verursachte eine Abnahme von Myozytolysen und einer linksventrikulären Hypertrophie, hatte jedoch keinen Einfluß auf die entzündliche Aktivität im Myokard. Lorsatan zeigte weder antientzündliche Wirkung noch eine Abnahme von Myozytolysen im Myokard, obwohl dieser Substanz antivirale Eigenschaften im Tierexperiment zugesprochen werden (Gardner *et al.*, 1994). Die antientzündlichen und protektiven Effekte von ACE-Hemmern bei Myokarditis scheinen daher nicht alleine auf die Senkung des interstitiellen Angiotensin II im Myokard, sondern auch auf Sulhydryl-Gruppen von ACE-Hemmern zurückführbar zu sein (Matsumori *et al.*, 1992). SH-tragende ACE-Hemmer können Sauerstoffradikale, die im Rahmen einer Entzündungsreaktion von den das Myokard infiltrierenden polymorphkernigen Leukozyten freigesetzt werden, durch SH-Gruppen abfangen und damit neutralisieren. Freie Sauerstoffradikale und Interleukine bewirken eine gestörte Freisetzung des endothelial-derived relaxing factor (EDRF) und eine verminderte Stabilität der NO-Synthase mRNA in Endothelzellen, was funktionell die vasodilatatorische Kapazität von Leitungs- und Widerstandsgefäßen am Herzen einschränkt (Aoki *et al.*, 1989; Yoshizumi *et al.*, 1993; Drexler *et al.*, 1995; Vanhoutte *et al.*, 1995). Ferner konnte gezeigt werden, dass SH-Gruppen für die vasodilatatorische Wirkung des EDRF (und organischer Nitrate) eine wesentliche Voraussetzung darstellen, so dass zwischen den ACE-Hemmern hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Koronardurchblutung ein quantitativer Unterschied zukommt, bei denen SH-tragende ACE-Hemmer eine stärkere Potenzierung der Koronardurchblutung gegenüber nicht SH-tragenden ACE-Hemmern bewirken (Drexler *et al.*, 1995; Vanhoutte *et al.*, 1984 und 1995). Dieser Wirkungsmechanismus hat somit auch Bedeutung für die antiischämischen Eigenschaften von ACE-Hemmern, die durch zwei weitere Wirkmechanismen potenziert werden:

1. ACE-Hemmer führen *in vivo* durch eine Senkung der Angiotensin II-Konzentrationen indirekt zu einer Dilatation der Koronargefäße und der peripheren Gefäße mit konsekutiver Nachlastsenkung und im Langzeitverlauf zur Abnahme der LV-Hypertrophie.
2. da ACE identisch mit dem Bradykinin-abbauenden Enzym Kininase II ist, können ACE-Hemmer auch die vasodepressorischen Wirkungen von Bradykinin potenzieren (Aoki *et al.*, 1989; Vanhoutte *et al.*, 1995). Unter einer ACE-Hemmer-Langzeittherapie wurden erhöhte Gewebsspiegel von Bradykinin, welches die NO- und Prostaglandinsynthese von Endothelzellen stimuliert, nachgewiesen (Drexler *et al.*, 1995; Vanhoutte *et al.*, 1995). NO

und Prostaglandine sind an der Steigerung der flußabhängigen Dilatation beteiligt, was die endotheliale Funktion der epikardialen Leitungsgefäße am Herzen und damit die Perfusion des Myokards verbessert. Dieser Pathomechanismus wird möglicherweise auch wichtige Langzeiteffekte haben, in dem NO die Mitogenese und Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen inhibiert (Drexler *et al.*, 1995). Eine ACE-Hemmertherapie erscheint daher sowohl in Bezug auf eine direkt entzündliche und antiischämische Wirkung als auch in Bezug auf eine langfristige Inhibition von strukturellen Veränderungen des Myokards für die Wiederherstellung der mikrovaskulären Perfusion bei Patienten mit Myokarditis erfolgversprechend.

IV.2. Therapieempfehlung

Prinzipiell gelten für die Therapie der Myokarditis die gleichen Therapierichtlinien, wie sie für die dilatative Kardiomyopathie beschrieben sind. Bei symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit Myokarditis und kardialer Dysfunktion steht eine körperliche Schonung oder in schweren Fällen eine anhaltende eingeschränkte Bettruhe mit einer verminderten Kochsalz- und Wasserzufuhr sowie eine Thromboembolieprophylaxe während der Zeit der Bettlägerigkeit im Vordergrund. Diese Maßnahme zeigen günstige Effekte auf den weiteren Verlauf (Normalisierung der Herzfunktion in 40 %, Verbesserung der LV Funktion in 36 % nach Ablauf von 1-2 Jahren) (Hufnagel *et al.*, 1998). Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sollte zusätzlich eine pharmakotherapeutische Maßnahme eingeleitet werden, da es schon frühzeitig zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und anderer neurohumoraler Mechanismen (gesteigerter Sympathikotonus, erhöhte Endothelinspiegel) kommt, die zu einem Umbau des Myokards beitragen. Bewährt hatte sich in der vorliegende Studie ein ACE-Hemmer auch bei asymptomatischen Patienten, insbesondere mit eingeschränkter LV-Funktion. Dies führt zu einer Verbesserung der klinischen Belastbarkeit, der linksventrikulären EF und zu einer Verminderung der entzündlichen Infiltrate im Myokard. Ferner bewirkt eine ACE-Hemmer-Therapie im Myokarditismodell der Maus im Vergleich zu unbehandelten Tieren eine geringere Ausprägung der Entzündung und virusinduzierten Nekrosen (Araki *et al.*, 1995; Tanako *et al.*, 1994). Diese günstigen Effekte werden teilweise auf antioxidative Eigenschaften des ACE-Hemmers (Bindung von Sauerstoffradikalen durch gewebebegängige SH-tragende ACE- Hemmer) sowie auf die Senkung des interstitiell gebildeten Angiotensin II zurückgeführt.

Positive Effekte zeigten auch Calciumantagonisten im Tiermodell (Dong *et al.*, 1992). Diese könnten auf eine günstige Beeinflussung der Mikrozirkulation im Bereich der kleinen, intramyokardial verlaufenden Arterien und Arteriolen zurückzuführen sein. Im Tierexperiment wurde über entzündlich bedingte funktionelle oder morphologische Gefäßveränderungen wie Spasmen, Mikrothromben oder Gefäßaneurysmata berichtet, die entzündlich bedingte Mikrozirkulationsstörungen verursachen können (Dong *et al.*, 1992; Klein *et al.*, 1998). Eine Therapie mit einem Kalziumantagonisten führte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit global erhaltener LV-Funktion klinisch und myokardbiologisch die besten Resultate auf und sollte daher therapeutisch eingesetzt werden - ggf. mit einem ACE-Hemmer kombiniert.

β-blocker, Nitrate und Diuretika sind weitere etablierte Medikamente bei der Therapie der dilatativen Kardiomyopathie. Diese sind aber nur symptomatisch und nicht als kausal anzusehen. Zur Vermeidung von Sekundärkomplikationen, wie z.B. thromboembolischen Komplikationen, sollte bei Patienten mit Myokarditis und echokardiographisch nachgewiesenen wandständigen Thromben ebenso wie bei Patienten mit Vorhofflimmern eine effektive Antikoagulation mit Heparin bzw. Marcumar durchgeführt werden.

V. Zusammenfassung

Zwischen 1990 und 1997 wurden in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Universitätsklinik Düsseldorf bei 95 Patienten (68 Männer und 27 Frauen) die klinische Diagnose einer aktiven Myokarditis gestellt und die Patienten im Verlauf auf eine Basisherzinsuffizienztherapie medikamentös eingestellt und nach Ablauf von 6-12 Monaten stationär nachkontrolliert. Die Basisherzinsuffizienztherapie bestand aus einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, einem β -Blockern oder mit einem Kalziumantagonisten, die Kombinationstherapie bestand aus einem ACE-Hemmer + einem β -Blocker oder aus einem ACE-Hemmer + einem Kalziumantagonisten. Bei einer Minderheit von Patienten bestand keine Medikation oder nur ein Diuretikum oder eine Digitalisierung. In der vorliegenden retrospektiv durchgeführten Arbeit sollte die Effizienz der erfolgten Therapieformen erfaßt werden. Hierzu wurden die klinische Symptomatik, die Belastbarkeit - entspricht der NYHA-Klassifikation -, die linksventrikuläre Funktion und die entzündlichen Veränderungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt der stationären Kontrolle protokolliert.

Da die Patienten sich sowohl in Bezug auf die erhaltene Therapieform und die linksventrikuläre Funktion und Geometrie des Herzens unterschieden, wurde eine Gesamtanalyse der klinischen Parameter aller Patienten und zusätzlich eine Subgruppenanalyse vorgenommen.

Die Subgruppenanalyse erfolgte, indem 3 Hauptgruppen gebildet wurden:

Gruppe 1: Patienten, die keine spezifische Herzinsuffizienztherapie erhielten (n= 15)

Gruppe 2: Patienten unter einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, einem β -Blocker oder einem Kalziumantagonisten (n= 58)

Gruppe 3: Patienten, die eine Kombinationstherapie bestehend aus einem ACE-Hemmer + einem β -Blocker oder bestehend aus einem ACE-Hemmer + einem Kalziumantagonisten erhielten (n= 22)

Bei Patienten mit global normaler LV-Funktion wurde der Vergleich aller Monotherapie- und Kombinationstherapieformen (n= 52) vorgenommen. Bei Patienten mit einer DCM wurde die Monotherapie mit einem ACE-Hemmer mit der Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer plus einem Kalziumantagonisten (n= 30) angestellt.

Weiteres Ziel war es, hierdurch eine Aussage über die Effizienz der unterschiedlichen Therapieformen bei Patienten mit global uneingeschränkter LV-Funktion und Patienten mit

dilatativer Kardiomyopathie und bioptisch gesicherter Entzündung zu treffen, um die geeignetste Therapieform je nach Patientencharakteristika zu erarbeiten.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 95 Patienten, davon 68 Männer und 27 Frauen im mittleren Alter von 49 +/- 11 Jahren, bei denen zwischen 1990 und 1997 in der Abteilung für Kardiologie der Universität Düsseldorf myokardbioptisch eine Myokarditis diagnostiziert wurde. 52 Patienten (55 %) wiesen eine global uneingeschränkte linksventrikuläre Funktion bei einem normal großen linken Ventrikel auf und 38 Patienten (40 %) zeigten das klinische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie (LVEDD \geq 56mm). 5 Patienten (5 %) wurden aufgrund fehlender Verlaufsuntersuchung nicht ausgewertet. Die mittlere Belastbarkeit der Patienten in Bezug auf die NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung betrug 2,3 +/- 0,7. 55 der Patienten (58 %) lagen im NYHA-Stadium III-IV. Myokardbioptisch zeigte sich nach histologischen Kriterien in 1 Fall eine akute Myokarditis mit zellulären Infiltraten und Myozytolysen und bei 9 Patienten eine Borderline-Myokarditis. Untersuchte man die Myokardbiopsien des Patientenkollektives ergänzend mittels immunhistologischen Färbemethoden, so zeigte sich bei allen Patienten eine signifikante zelluläre Anhäufung für T-Lymphozyten und Makrophagen der akuten und chronischen Entzündungsreaktion. Bei allen Patienten bestand eine vermehrte Expression von HLA-Antigenen der Klasse I und II auf interstitielle Zellen oder Endothelzellen der intramyokardial verlaufenden Gefäße.

Das Resultat der retrospektiv durchgeführten Therapiestudie bei allen Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis war, dass eine Herzinsuffizienztherapie als Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt, in 37 % eine klinische Besserung, in 37 % eine unverändert Belastbarkeit und in 26 % eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bedingte. Die mittlere NYHA-Klasse änderte sich insgesamt nicht signifikant (2,3 +/- 0,7 auf 2,2 +/- 0,7).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserte sich in 42 % um mehr als 5 %, bei 32 % der Patienten lag die EF unverändert zum Ausgangspunkt und bei 26 % nahm die EF um mindestens 5 % ab. Die mittlere linksventrikuläre EF änderte sich insgesamt von 54 +/- 20 % auf 56 +/- 20 % nicht signifikant.

Myokardbioptisch zeigte sich in den histologischen aufgearbeiteten Myokardbiopsiepräparaten (Pathologie der Universität Düsseldorf - Leitung Prof. Gabbert) in der Kontrollbiopsie in keinem Fall eine Persistenz der Entzündung des Myokards. Im Gegensatz dazu ergab die quantitative Analyse der immunhistologisch aufgearbeiteten Präparate in 31 %

weiterhin einen positiv immunhistologischen Befund. 69 % wiesen im Verlauf sowohl einen negativen histologischen und immunhistologischen Befund im Sinne einer abgeheilten Myokarditis auf.

Die Subgruppenanalyse erbrachte im einzelnen folgende Resultate:

Patienten der Gruppe I, die bis zur Kontrollbiopsie keine Medikamente oder nur ein Diuretikum oder Digitalispräparat bei Vorhofflimmern erhielten, verbesserten sich entsprechend der NYHA-Klassifikation nicht signifikant. Die Ejektionsfraktion blieb im Mittel unverändert, verschlechterte sich in 50 % der Patienten mit einer DCM bei einer hohen Persistenz zellulärer Infiltrate in 75 % der Fälle (Gruppe I.B).

Die Patienten der Gruppe II.A, die eine Monotherapie bei global uneingeschränkter LV-Funktion erhielten, zeigten bei der Gabe eines Kalziumantagonisten (n= 8) den höchsten Anteil an gebesserten Patienten entsprechend der NYHA-Klasse (63 %). Es konnte eine signifikante Abnahme der zellulären Infiltrate in 80 % nachgewiesen werden. Bei global uneingeschränkter LV-Funktion lag die EF bei der Kontrolle unverändert normal.

Bei Patienten mit global normaler LV-Funktion und Geometrie erbrachte eine ACE-Hemmer-Therapie (n= 17) oder eine β -Blocker-Therapie (n= 7) eine geringere Besserung der NYHA-Klasse (24 % bzw. 43 %) und eine Abnahme der zellulären Infiltrate in 55 % bzw. 67 %. Die Ejektionsfraktion zeigte in der ACE-Hemmer-Gruppe eine Verbesserung bei 42 % der Patienten und war im Vergleich zu den anderen Therapieformen am günstigsten.

Eine Kombinationstherapie bestehend aus einem ACE-Hemmer + β -Blocker oder einem ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten war gegenüber einer Monotherapie bei Patienten mit global normaler LV-Funktion in Bezug auf die klinische Belastbarkeit nicht überlegen. Allerdings stieg die Ejektionsfraktion in der Gruppe mit dem ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten mehrheitlich an (80 %) vs. 40 % unter alleiniger ACE-Hemmer-Therapie oder 29 % unter alleiniger Kalziumantagonisten-Therapie. Ferner war die Besserung der EF in 80 % der Patienten in der ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten-Therapie mit einer Besserung der immunhistologischen Befunde in 100% vergesellschaftet.

Bei Patienten mit dem klinischen Bild einer DCM mit entzündlichen Veränderungen im Myokard wurde mehrheitlich eine Monotherapie mit einem ACE-Hemmer vorgenommen (Gruppe II.1.B). Diese erbrachte in 35 % eine Besserung der NYHA-Klasse, in 35 % eine unveränderte Belastbarkeit und in 30 % eine Verschlechterung. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg in 50 % der Fälle an, 25 % der Patienten haben sich gegenüber dem Ausgangsbefund verschlechtert. Der immunhistologische Befund verbesserte sich in 61 %,

39 % blieben persistent. Diese Therapieform zeigte signifikant bessere klinische Befunde im Vergleich zu Patienten, die bei eingeschränkter LV-Funktion keine Medikation erhielten bzw. einnahmen. Hier lag die EF bei der Kontrolle in 50 % schlechter bei einer Persistenz der Entzündung im Myokard in 75 % der Fälle. Die Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten ergab bei 5 Patienten keine gerichtete Veränderung.

Über die Effizienz einer Monotherapie mit einem β -Blocker oder Kalziumantagonisten oder über die Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer + β -Blocker bei Patienten mit global eingeschränkter LV-Funktion bzw. einer DCM konnte keine Aussage getroffen werden, da nur in Einzelfällen diese Medikation bei dem Patientenkollektiv verabreicht wurde.

Insgesamt gesehen führte eine Therapie mit einem Kalziumantagonisten als Monotherapie oder in Kombination mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis und global erhaltener LV-Funktion zu einer häufigeren klinischen Verbesserung im Vergleich zu Patienten, die eine Therapie mit einem β -Blocker, einem Kalziumantagonisten oder keine spezifische Medikation erhielten.

Bei Patienten mit dem klinischen Bild einer DCM und bioptisch nachgewiesenen entzündlichen Veränderungen in der Myokardbiopsie war eine Monotherapie mit einem ACE-Hemmer mit den besseren klinischen Resultaten vergesellschaftet.

VI. Literaturverzeichnis

Abelmann WH, Lorell BH (1989).The challange of cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol.; 13: 1219-1239

Aoki N, Siegfried M, Lefer AM (1989). Anti-EDRF effect of tumor necrosis factor in isolated, perfused cat carotid arteries. Am J Physiol; 256 (suppl): H1509-H1512

Araki M, Kanda T, Imai S, Suzuki T, Murata K, Kobayashi I (1995). Comparative effects of Lorsatan, Captopril and Enalapril on Murine Acute Myocarditis Due to Encephalomyocarditis Virus. J Cardiovascular Pharmacology; 26 (No. 1): 61-65

Archard LC, Freeke AC, Richardson PJ, et al (1988). Persistence of enterovirus RNA in dilated cardiomyopathy: a progression from myocarditis. In: Schultheiß HP (ed): New concepts in Viral Heart Disease. Springer, Berlin-Heidelberg, 349-362

Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al (1987a). Myocarditis: a histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol; 1: 3-14

Aretz HT (1987b). Myocarditis: the Dallas criteria. Hum. Path.; 18: 619-624

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al (1991). A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med; 325: 303-310

Cohn JN (1993). The V-HEFT trials. Heart Failure;9:8-13

Daly K, Richardson PJ, Olsen EGJ, Morga-Capner P, Me Sorley C, Jackson G, Jewitt DE (1984). Acute myocarditis. Br Heart J; 51: 30-35

Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HTh, Mills J, Lee DCS, Johnson RA (1985). Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. N Engl. J Med; 312: 885-890

Dec GW, Fuster V (1994). Ideopathic dilated cardiomyopathy. N Eng. J Med; 331, No. 23: 1564-1575

Deckers JW, Hare JM, Baughmann KL (1992). Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. J Am Coll Cardiol; 19: 43-47

Dong R, Liu P, Wee L, Butany J, Sole M (1992). Verapamil ameliorates the clinical and pathological course of murine myocarditis. J Clin Invest; 90: 2022-2030

Drexler H, Kurz S, Jesserich M, Münzel T, Hornig B (1995). Effect of Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Endothelial Function in Patients with Chronic Heart Failure. Am J Cardiol;76: 13E-18E

- Feldman AM, McNamara D (2000). Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343,19: 1388-1398
- Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughmann KL, Hare JM (2000). Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:227-232
- Fenoglio JJ, Ursell PC, Kellogg CF, Drusin RE, Weiss MB (1983). Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med*; 308: 12-18
- Gardner PL, Mbuy GNK, Knabb MT (1994). Effects of the Angiotensin II receptor antagonist Lorsatan on Herpes simplex virus-Typ 2 infection of cultured vero and cardiac neonatal myocytes. *Life Sciences*;55(4): 283-289
- Holtz J (1993). Pathophysiology of heart failure and the renin-angiotensin-system. *Basic-Research-Cardiology*;88,Suppl. 1: 183-201
- Hufnagel G, Pankuweit S, Maisch B (1998). Therapie der dilatativen Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung. *Medizinische Klinik* 1998;93:240-251
- Jenne DE, Tschopp J (1991). Angiotensin II - forming heart chymase is a mast-cell-specific enzyme. *Biochem J*;276:567-568
- Johnston C, Fabris B, Yoshida K (1993). The cardiac renin-angiotensin-system in heart failure. *Am Heart J*;126: 756-760
- Kandolf R, Klingel K, Mertsching H, Canu A, Hohenadl C, Zell R et al (1991). Molecular studies on enteroviral heart disease: patterns of acute and persistent infections. *Eur Heart J* 1991;12 (Suppl D): 49-55
- Klein RM, Hericks A, Prigge C, Schwartzkopff B, Strauer BE (1996d). Angiotensin I converting proteases in the myocardium in patients with chronic myocarditis (cMC) and dilated cardiomyopathy (DCM). *Circulation*;94(8) abstract: 2503, I-429
- Klein RM, Schwartzkopff B, Strauer BE (1998). Evidence of endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1998;136,3:390-397
- Klein RM, Vester EG, Brehm MU, Dees H, Picard F, Niederacher D, Beckmann MW, Strauer BE (2000). Entzündung des Myokards als Arrhythmietrigger. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 3: 24-35
- Kühl U, Daun B, Seeberg B, Schultheiss HP, Strauer BE (1992). Dilatative Kardiomyopathie – eine chronische Myokarditis? Immunhistologische Charakterisierung lymphozytärer Infiltrate. *Herz*;17: 97-106
- Kühl U, Seeberg B, Schultheiß HP, Strauer BE (1994a). Immunhistological characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*;15 (Suppl. C): 62-67

Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F (2002).Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies- CIBIS and CIBIS II. *Am Heart J* 2002 Feb;143(2): 301-307

Lichtlen PR (1990). *Koronarangiographie*. Perimed-Verlag, Erlangen, 2. überarbeitete Auflage

Liebermann EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughmann KL (1991). Clinicopathologic description of myocarditis. *Am J Coll Cardiol*;18:1617-1626

Mason JW (1978). Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*;41: 887- 892

Mason JW, Billingham ME, Ricci DR (1980). Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*;45: 1037-1044

Matsumori A (1992). Lessons from animal experiments in myocarditis. *Herz*;17: 107-111

McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Grover MH, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL (2000). Long-Term outcome of fulminant Myocarditis as compared with acute (nonfulminant) Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342: 690-695

Milton Packer MD, Christopher M, O`Connor, Jalal K, Ghali (1996). Effect of Amlodipine on Morbidity and Mortality in severe chronic Heart Failure – PRAISE-Study. *N Eng J Med* 1996;335: 1107-1114

Pankuweit S, Hufnagel G, Eckhardt H, Herrmann H, Uttecht S, Maisch B (1998). Kardiotrope DANN-Viren und Bakterien in der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung. *Med Klinik* 1998;93: 223-228

Rakusan K, Sarkar K, Turek Z, Wicker P (1990). Mast cells in the Rat Heart during normal growth and in Cardiac Hypertrophy. *Circulation Research*;66: 511-516

Rezkalla S, Kloner RA, Khatib G, Smith FE, Kathib R (1988). Effect of metoprolol in Acute Coxsackievirus B3 Murine Myocarditis.*JACC*;12: 412-414

Rezkalla S, Kloner RA, Khatib G, Kathib R (1990). Beneficial Effects of Captopril in Acute Coxsackievirus B3 Murine myocarditis. *Circulation*;81:1039-1046

Rezkalla S, Raikar S, Kloner RA (1996). Behandlung der Virusmyokarditis unter besonderer Berücksichtigung von Captopril. *Circulation*;93: 23-24

Riegger AJG (1992). ACE-Hemmer bei Hochdruck und Herzinsuffizienz. *Der Internist*;33:639-644

Ruoss S, Hartmann T, Caughey GH, (1991). Mast Cell Tryptase is a Mitogen for Cultured Fibroblasts. *J Clin Invest*;88:493-499

Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT, Pinto Y, Remme WJ, Jacob H, Dzau VJ (1993). Feedback Regulation of Angiotensin Converting Enzyme Activity and mRNA Levels by Angiotensin II. *Circ Res*;72(2): 312-318

Schwartzkopff B, Klein RM, Strauer BE (1995). Diagnostik und Therapie der Myokarditis, *Internist*; 469-483

Smarts YC, Gillies AHB, Waga SW, Carney SL, Smith AJ, Burton RC (1987). Effects of captopril on circulating T-lymphocyte subsets. *International Journal of Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology*;25(7): 389-391

SOLVD Investigators (1992). Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*; 327: 685-691

Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Schwartzkopff B, Schultheiß HP (1994). Konsensus Bericht, Myokarditis - Kardiomyopathie. *Med Klinik*; 89(Suppl I): 23-28

Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Figulla HR, Schwartzkopff B, Brehm M, Schultheiss HP (2001). Update 2001, Myocarditis—Cardiomyopathie. *Med Klin* 2001;96:608-625

Suzucki H, Matsumori A, Matoba Y, Kyo B, Tanaka A, Fujita J, Sasayama S (1993). Enhanced Expression of Superoxide Dismutase Messenger RNA in Viral Myocarditis. *J Clin Invest*; 91: 2727-2733

Stuber R, Reinicke H, Müller B, Holtz J, Just J, Drexler H (1994). Increased Angiotensin I Konvertase-Enzyme Gene Expression in the Failing Human Heart, *J Clin Invest*;94: 301-310

Tanaka A, Matsumori A, Wang W, Sasayama S (1994). An angiotensin II receptorantagonist reduces myocardial damage in an animal model of myocarditis. *Circulation*;90: 2051-2055

Tominaga M, Matsumori A, Okada I, Yamada T, Kawai C (1991). β -Blocker Treatment of Dilated Cardiomyopathy— Beneficial Effect of Carteolol in Mice. *Circulation*;83: 2021-2028

Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus M, Husain A (1990). Angiotensin II-Forming Pathways in Normal and Failing Human Hearts. *Circulation Research* 66: 883-890

Urata H, Boehn KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A (1993). Cellular Localization an Regional Distribution of an Angiotensin II-forming Chymase in the Heart *J Clin Invest*: 1269-1281

Vanhoutte PM (1984). Autonomic nerves, aggregating platelets and contraction of coronary arterial smooth muscle. In: Abel FC, Newman WH, eds. *Functional aspects of the normal hypertrophied and failing heart*. Berlin: Springer 1984; 135-148

Vanhoutte PM, Boulanger CM, Mombouli JV (1985). Endothelium-Derived Relaxing

Factors and Converting Enzyme Inhibition. Am J Cardiol;76: 3E-12E

Vester EG, Klein RM, Kühl U, Schultheiß HP, Perings C, Hennersdorf M, Ganschow U, Schannwell Chr M, Strauer B (1997). Immunsuppressive Therapie zur effektiven Suppression lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien bei chronischer Myokarditis, Z Kardiol;86(4): 298-308

Vogt M, Motz W, Strauer BE (1993). ACE-Hemmer- Langzeittherapie bei dilatativer Kardiomyopathie - Einfluß auf Koronarreserve und LV-Funktion. Med Klein;87:146

Westlin W, Mullane K (1988). Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? Circulation 77 (suppl I): I30- I39

WHO/ISFC task force in the definition and classification of cardiomyopathics (1980);Brit Heart J;44:672-673

WHO/ISFC Task Force: Richardson P, McKenna W, Bristow M (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of cardiology task on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93: 841-842

Yoshizumi M, Perella MA, Burnett JC (1993). Tumor necrosis factor down regulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. Circ Res;73: 205-209

Anhang

VII.1 Tabellen

	Einheit	n= 95 Patienten	
		vor	nach
mittleres Alter	Jahre	49 +/- 11	
Behandlungsdauer	Monate	8 +/- 6	
Geschlecht	M / W	68 / 27	
LVEDD	mm	56 +/- 10	56 +/- 11
NYHA-Klasse			
mittlere NYHA		2,3 +/- 0,7	2,2 +/- 0,7
NYHA besser	%		37
NYHA gleich	%		37
NYHA schlechter	%		26
Ejektionsfraktion			
mittlere EF	%	54 +/- 20	56 +/- 20
EF besser	%		42
EF gleich	%		32
EF schlechter	%		26
zelluläre Infiltrate			
CDmax besser	%		69
CDmax gleich	%		31

Tabelle 22: Ergebnisse aller Patienten vor und nach Therapie

Basiserzinsuffizienz-Monotherapie oder keine spezifische Herzinsuffizienztherapie n= 73													
		Vergleichskollektiv keine spezifische Herz- insuffizienzmedikation n= 15				ACE-Hemmer n= 39		β-Blocker n= 10		Kalziumantagonisten n= 9			
Einheit		vor		nach		vor		nach		vor		nach	
mittleres Alter		43 +/- 14				46 +/- 10		52 +/- 12		54 +/- 11			
Behandlungsdauer		8 +/- 6				8 +/- 7		8 +/- 7		9 +/- 7			
Geschlecht		10 / 5				32 / 7		4 / 6		4 / 5			
LVEDD		54 +/- 7		52 +/- 5		58 +/- 9		52 +/- 6		50 +/- 6		47 +/- 2	
Gruppe A		8		17		7		8					
(LVEDD normal)		49 +/- 4		50 +/- 5		50 +/- 5		53 +/- 8		49 +/- 3		48 +/- 2	
Gruppe B		5		20		3		1					
(LVEDD vergrößert)		61 +/- 6		57 +/- 10		64 +/- 6		66 +/- 8		nicht ausgewertet		nicht ausgewertet	
NYHA-Klasse													
mittlere NYHA		2,0 +/- 0,7		1,8 +/- 0,7		2,5 +/- 0,7		2,1 +/- 0,9		1,9 +/- 0,7		2,7 +/- 0,4	
NYHA besser		40		40		28		40		40		56	
NYHA gleich		47		47		36		50		50		33	
NYHA schlechter		13		13		36		10		10		11	
Ejektionsfraktion													
mittlere EF		63 +/- 13		63 +/- 18		48 +/- 20		52 +/- 19		70 +/- 19		70 +/- 15	
EF besser		57		57		43		43		0		38	
EF gleich		14		14		27		27		33		25	
EF schlechter		29		29		30		30		67		37	
zelluläre Infiltrate													
CDmax besser		40		40		62		62		63		83	
CDmax gleich		60		60		38		38		37		17	

Tabelle 23: Vergleich der Patienten aus den Gruppen I und II - nicht nach LVEDD unterteilt

Herzinsuffizienz-Kombinationstherapie n= 22							Vergleichskollektiv keine spezifische Herz- insuffizienzmedikation n= 15		
Einheit	ACE-Hemmer + β-Blocker n= 11		ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten n= 11		ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten n= 11			Vergleichskollektiv keine spezifische Herz- insuffizienzmedikation n= 15	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	
mittleres Alter	52 +/- 18		49 +/- 7		43 +/- 14				
Behandlungsdauer	8 +/- 6		9 +/- 8		8 +/- 6				
Geschlecht	8 / 3		10 / 1		10 / 5				
LVEDD	54 +/- 5	55 +/- 6	55 +/- 10	54 +/- 10	54 +/- 7	52 +/- 5			
Gruppe A	7		5		8				
(LVEDD normal)	51 +/- 2	53 +/- 2	47 +/- 4	46 +/- 4	49 +/- 4	50 +/- 5			
Gruppe B	4		5		5				
(LVEDD vergrößert)	nicht ausgewertet		63 +/- 7	62 +/- 7	61 +/- 6	57 +/- 10			
NYHA-Klasse									
mittlere NYHA	2,1 +/- 0,6	1,9 +/- 0,8	2,4 +/- 0,7	2,6 +/- 0,5	2,0 +/- 0,7	1,8 +/- 0,7			
NYHA besser	46	46		27		40			
NYHA gleich	27	27		46		47			
NYHA schlechter	27	27		27		13			
Ejektionsfraktion									
mittlere EF	61 +/- 14	61 +/- 12	57 +/- 13	58 +/- 21	63 +/- 13	63 +/- 18			
EF besser	38	38		40		57			
EF gleich	25	25		40		14			
EF schlechter	37	37		20		29			
zelluläre Infiltrate									
CDmax besser	63	63		80		40			
CDmax gleich	37	37		20		60			

Tabelle 24: Vergleich der Patienten aus Gruppe I und III - nicht nach LVEDD unterteilt

		keine spezifische Herzinsuffizienztherapie oder Basis Herzinsuffizienz-Mono- oder Kombinationstherapie															
		NYHA							Ejektionsfraktion							zelluläre Infiltrate	
		mittlere NYHA	NYHA besser%	NYHA gleich%	NYHA schlechter%	mittlere EF	EF besser%	EF gleich%	EF schlechter%	EF besser%	EF gleich%	EF schlechter%	CDmax besser%	CDmax gleich%			
keine spez. Herzinsuffizienztherapie n= 15	alle	vor	2,0 +/- 0,7							63 +/- 13							
	nach		1,8 +/- 0,7	40	47	13			63 +/- 18	57	14	29	40	60			
	Gruppe A n= 8	vor	2 +/- 0,8						68 +/- 9								
	nach		2 +/- 0,9	50	25	25			75 +/- 10	100	0	0	40	60			
	Gruppe B n= 5	vor	2 +/- 0,8						54 +/- 16								
ACE-Hemmer n= 39	alle	nach	1,5 +/- 0,8	20	80	0			56 +/- 11	25	25	50	25	75			
	nach		2,5 +/- 0,7						48 +/- 20								
	Gruppe A n= 17	vor	2,5 +/- 0,7	28	36	36			52 +/- 19	43	27	30	62	38			
	nach		2,3 +/- 0,7						57 +/- 20								
	Gruppe B n= 20	vor	2,3 +/- 0,6	24	35	41			60 +/- 20	42	33	25	55	45			
β-Blocker n= 10	alle	vor	2,5 +/- 0,7	35	35	30			38 +/- 15	50	25	25	61	39			
	nach		2,5 +/- 0,9						42 +/- 16								
	Gruppe A n= 7	vor	2,1 +/- 0,9	40	50	10			70 +/- 19	0	33	67	63	37			
	nach		1,9 +/- 0,7	43	43	14			63 +/- 17	0	33	67	63	37			
	Gruppe B n= 7	vor	2 +/- 0,9						79 +/- 7								
Ca.-Antag. n= 9	alle	nach	1,7 +/- 0,7	43	43	14			70 +/- 6	0	0	100	67	33			
	nach		2,7 +/- 0,4						70 +/- 15								
	Gruppe A n= 8	vor	2,4 +/- 0,4	56	33	11			70 +/- 11	38	25	37	83	17			
	nach		2,6 +/- 0,4						72 +/- 16								
	Gruppe B n= 8	vor	2,4 +/- 0,4	63	25	12			69 +/- 12	29	28	43	80	20			
ACE-Hemmer + β-Blocker n= 11	alle	vor	2,1 +/- 0,6	46	27	27			61 +/- 14	38	25	37	63	37			
	nach		1,9 +/- 0,8						61 +/- 12								
	Gruppe A n= 7	vor	1,9 +/- 0,5	29	28	43			69 +/- 9								
	nach		1,9 +/- 0,8	29	28	43			66 +/- 14	20	40	40	50	50			
	Gruppe B n= 5	vor	2,4 +/- 0,7	27	46	27			57 +/- 13	40	40	20	80	20			
ACE-Hemmer + Ca.-Antag. n= 11	alle	nach	2,6 +/- 0,5	27	46	27			58 +/- 21	40	40	20	80	20			
	nach		2,3 +/- 0,5	20	60	20			67 +/- 6	80	20	0	100	0			
	Gruppe A n= 5	vor	2,3 +/- 0,3	20	60	20			75 +/- 8	80	20	0	100	0			
	nach		2,4 +/- 0,9						46 +/- 9								
	Gruppe B n= 5	vor	3,1 +/- 0,3	20	40	40			40 +/- 16	0	60	40	50	50			

Tabelle 25 : alle Patienten - nach LVEDD unterteilt: NYHA, Ejektionsfraktion und zelluläre Infiltrate

Quantitative Immunhistologie der Basis Herzinsuffizienz-Monotherapie bzw. keiner spezifischen Therapie n= 73									
		Z/GF	CD 2	CD 3	CD 4	CD 8	MA 102	25-F-9	
keine spezifische Herzinsuffizienztherapie n= 15	alle	vor	2,3 +/- 1,2	2,5 +/- 1,2	1,2 +/- 1,1	1,6 +/- 0,9	1,6 +/- 1,5	3,4	
		nach	1,7 +/- 1,0	1,8 +/- 1,2	0,5 +/- 0,4	0,9 +/- 0,8	1,2 +/- 1,0	1,8 +/- 0,8	
	Gruppe A n= 8	vor	2,2 +/- 1,6	2,3 +/- 1,6	1,2 +/- 1,0	1,8 +/- 0,7	2,5 +/- 2,0	3,4	
		nach	2,0 +/- 1,0	1,8 +/- 1,1	0,6 +/- 0,4	1,2 +/- 1,0	1,5 +/- 0,9	1,2	
	Gruppe B n= 5	vor	2,4 +/- 0,9	2,7 +/- 1,2	0,8 +/- 0,6	1,5 +/- 1,6	1,0 +/- 0,5		
	nach	2,4 +/- 0,9	2,8 +/- 0,8	0,4 +/- 0,5	1,0 +/- 0,8	1,2 +/- 1,1	1,8 +/- 0,8		
ACE-Hemmer n= 39	alle	vor	2,1 +/- 1,3	2,7 +/- 1,2	1,5 +/- 1,8	1,3 +/- 1,0	1,4 +/- 1,4	1,4 +/- 0,5	
		nach	1,8 +/- 1,4	1,8 +/- 1,5	0,7 +/- 0,6	1,2 +/- 1,2	1,0 +/- 0,7	1,0 +/- 0,5	
	Gruppe A n= 17	vor	2,2 +/- 1,5	2,4 +/- 1,1	1,9 +/- 2,1	1,4 +/- 1,0	1,9 +/- 1,9	1,4 +/- 0,6	
		nach	2,0 +/- 1,6	2,1 +/- 1,8	0,8 +/- 0,7	1,6 +/- 1,7	1,0 +/- 0,8	1,1 +/- 0,6	
	Gruppe B n= 20	vor	1,9 +/- 1,0	2,1 +/- 1,3	1,0 +/- 1,5	1,2 +/- 1,2	1,1 +/- 0,7	1,5 +/- 0,4	
	nach	1,7 +/- 1,1	1,7 +/- 1,1	0,8 +/- 0,7	1,1 +/- 0,8	1,1 +/- 0,8	0,8 +/- 0,3		
β-Blocker n= 10	alle	vor	2,4 +/- 1,0	2,6 +/- 1,3	1,1 +/- 0,7	1,4 +/- 0,9	1,1 +/- 0,6	0,6 +/- 0,2	
		nach	1,9 +/- 2,2	2,0 +/- 2,3	0,8 +/- 1,0	1,1 +/- 1,6	0,9 +/- 0,6	1,0 +/- 0,5	
	Gruppe A n= 7	vor	2,5 +/- 0,8	2,8 +/- 1,4	1,3 +/- 0,7	1,6 +/- 0,8	1,3 +/- 0,6	0,6 +/- 0,3	
		nach	1,3 +/- 1,2	1,6 +/- 1,4	0,6 +/- 0,6	0,8 +/- 0,9	1,0 +/- 0,6	0,8 +/- 0,2	
	alle	vor	2,1 +/- 1,2	2,1 +/- 0,9	1,2 +/- 0,9	0,6 +/- 0,4	1,8 +/- 1,4	1,8 +/- 0,8	
Kalziumantagonisten n= 9	Gruppe A n= 8	vor	1,0 +/- 0,4	1,2 +/- 0,5	0,5 +/- 0,4	0,4 +/- 0,4	1,0 +/- 0,4	1,4 +/- 0,9	
		nach	1,9 +/- 1,1	2,0 +/- 0,9	1,3 +/- 1,0	0,6 +/- 0,3	1,8 +/- 1,4	1,8 +/- 0,8	
		nach	1,0 +/- 0,4	1,2 +/- 0,5	0,5 +/- 0,4	0,4 +/- 0,4	0,9 +/- 0,5	1,4 +/- 0,9	
Quantitative Immunhistologie der Herzinsuffizienz-Kombinationstherapie n = 22									
		Z/GF	CD 2	CD 3	CD 4	CD 8	MA 102	25-F-9	
ACE-Hemmer + β-Blocker n= 11	alle	vor	3,5 +/- 2,0	3,7 +/- 1,9	1,7 +/- 1,6	2,3 +/- 1,8	1,6 +/- 0,9	1,3 +/- 0,4	
		nach	2,2 +/- 1,9	2,0 +/- 2,2	0,7 +/- 0,6	1,2 +/- 1,5	1,2 +/- 0,8	1,3 +/- 0,7	
	Gruppe A n= 7	vor	2,3 +/- 1,0	2,5 +/- 0,7	0,9 +/- 0,7	1,0 +/- 0,5	1,5 +/- 1,2	1,4 +/- 0,4	
		nach	2,0 +/- 1,2	1,8 +/- 1,1	0,8 +/- 0,7	1,1 +/- 0,8	1,3 +/- 0,8	0,9 +/- 0,4	
	alle	vor	2,4 +/- 2,0	2,6 +/- 2,7	1,6 +/- 2,1	1,5 +/- 1,8	1,3 +/- 1,2	0,9 +/- 0,4	
	nach	1,8 +/- 1,1	2,0 +/- 1,1	1,2 +/- 1,5	1,0 +/- 0,8	1,0 +/- 0,4	1,4 +/- 0,9		
ACE-Hemmer + Kalziumantagonisten n= 11	Gruppe A n= 5	vor	1,8 +/- 1,1	1,9 +/- 1,5	0,9 +/- 0,7	0,9 +/- 0,8	1,5 +/- 1,5	1,4	
		nach	1,4 +/- 0,5	1,4 +/- 0,4	0,3 +/- 0,3	0,7 +/- 0,5	1,0 +/- 0,5	2,1	
	Gruppe B n= 5	vor	3,1 +/- 2,7	3,3 +/- 3,7	2,7 +/- 2,8	2,5 +/- 2,4	0,7 +/- 0,3	0,8 +/- 0,2	
		nach	1,9 +/- 1,6	2,5 +/- 1,7	2,2 +/- 2,3	1,2 +/- 1,0	1,0 +/- 0,3	1,1 +/- 0,9	

Tabelle 26: alle Patienten - nach LVEDD unterteilt: einzelne Entzündungsparameter(fett= signifikant)

Pat.-charakteristika	Einheit	Gruppe I keine Medikamente n= 15				Gruppe II (Monotherapie)				Gruppe III (Kombinationstherapie) ACE-H + β-Blocker ACE-H + Ca.-Ant. n= 11			
		ACE-Hemmer n= 39		β-Blocker n= 10		Kalziumantagonisten n= 9		ACE-H + β-Blocker n= 11		ACE-H + Ca.-Ant. n= 11			
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach		
delta T	Monate	8 +/- 8		8 +/- 8		9 +/- 7		8 +/- 6		9 +/- 9			
Alter	Jahre	46 +/- 10		52 +/- 12		54 +/- 11		52 +/- 18		49 +/- 7			
Geschlecht	M / W	32	7	4	6	4	5	8	3	10	1		
Infekt	%	46		40		56		38		43			
NYHA													
mittl. NYHA		2,0 +/- 0,7	1,8 +/- 0,7	2,5 +/- 0,7	2,1 +/- 0,9	2,7 +/- 0,4	2,4 +/- 0,4	2,1 +/- 0,6	1,9 +/- 0,8	2,4 +/- 0,7	2,6 +/- 0,6		
I	%	27	33	13	30	0	0	9	27	9	0		
II	%	7	8	2	10	0	0	9	18	0	0		
III	%	20	33	28	30	22	33	55	28	36	27		
IV	%	33	13	31	20	22	45	9	0	9	37		
NYHA besser	%	13	13	26	40	56	22	18	27	46	27		
NYHA gleich	%	0	0	8	0	0	0	0	0	0	9		
NYHA schlechter	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Echokardiographie													
LVEDD	mm	54 +/- 7	52 +/- 5	58 +/- 9	52 +/- 6	46 +/- 4	47 +/- 2	54 +/- 5	55 +/- 6	55 +/- 10	54 +/- 10		
Hämodynamik													
Rechtssonde													
RA Mitteldruck	mmHg	5 +/- 2	5 +/- 2	5 +/- 3	3 +/- 1	5 +/- 2	6 +/- 3	5 +/- 3	4 +/- 1	6 +/- 3	6 +/- 3		
PA Mitteldruck	mmHg	18 +/- 5	20 +/- 6	21 +/- 9	17 +/- 4	17 +/- 3	16 +/- 4	19 +/- 6	20 +/- 6	22 +/- 7	21 +/- 7		
PC Mitteldruck	mmHg	11 +/- 7	11 +/- 7	12 +/- 6	8 +/- 4	10 +/- 3	7 +/- 4	11 +/- 1	10 +/- 1	11 +/- 5	12 +/- 4		
CI	l/minxcm5	3,6 +/- 1,2	3,4 +/- 1,1	3,2 +/- 1,0	3,2 +/- 0,6	3,2 +/- 0,8	3,1 +/- 0,9	2,9 +/- 0,6	3,1 +/- 1,4	2,8 +/- 0,6	2,9 +/- 0,8		
Linksherzkatheter													
LVEDP vor	mmHg	12 +/- 7	12 +/- 8	15 +/- 8	12 +/- 7	13 +/- 4	11 +/- 3	14 +/- 8	12 +/- 5	15 +/- 7	14 +/- 5		
Angiographie													
EF	%	63 +/- 13	63 +/- 18	48 +/- 20	52 +/- 19	63 +/- 17	70 +/- 11	61 +/- 14	61 +/- 12	57 +/- 13	58 +/- 21		
EF besser	%		57		43	0	38		38		40		
EF gleich	%		14		27	33	25		25		40		
EF schlechter	%		29		30	67	37		37		20		
Immunhistologie													
CD 2	ZIGF	2,3 +/- 1,2	1,7 +/- 1,0	2,1 +/- 1,3	1,8 +/- 1,4	2,4 +/- 1,0	1,9 +/- 2,2	2,1 +/- 1,2	1,0 +/- 0,4	2,4 +/- 2,0	1,8 +/- 1,1		
CD 3	ZIGF	2,5 +/- 1,2	1,8 +/- 1,2	2,7 +/- 1,2	1,8 +/- 1,5	2,6 +/- 1,3	2,0 +/- 2,3	2,1 +/- 0,9	1,2 +/- 0,5	2,6 +/- 2,7	2,0 +/- 1,1		
CD 4	ZIGF	1,2 +/- 1,1	0,5 +/- 0,4	1,5 +/- 1,8	0,7 +/- 0,6	1,1 +/- 0,7	0,8 +/- 1,0	1,2 +/- 0,9	0,5 +/- 0,4	1,6 +/- 2,1	1,2 +/- 1,5		
CD 8	ZIGF	1,6 +/- 0,9	0,9 +/- 0,8	1,3 +/- 1,0	1,2 +/- 1,2	1,4 +/- 0,9	1,1 +/- 1,6	0,6 +/- 0,4	0,4 +/- 0,4	1,5 +/- 1,8	1,0 +/- 0,8		
MA 102	ZIGF	1,6 +/- 1,5	1,2 +/- 1,0	1,4 +/- 1,4	1,0 +/- 0,7	1,1 +/- 0,6	0,9 +/- 0,6	1,8 +/- 1,4	1,0 +/- 0,4	1,3 +/- 1,2	1,0 +/- 0,4		
26 F 9	ZIGF	3,4	1,8 +/- 0,8	1,4 +/- 0,5	1,0 +/- 0,5	0,6 +/- 0,2	1,0 +/- 0,5	1,8 +/- 0,8	1,4 +/- 0,9	0,9 +/- 0,4	1,4 +/- 0,9		
HLA III Interstitium	% verstärkt	61,5	35,7	60,5	38,5	70	50	66,7	44,4	72,7	54,5		
HLA III Endothel	% verstärkt	30,8	42,9	50	41	50	60	22,2	44,4	72,7	45,5		
CDmax besser	%		40		62	63	83		63		80		
CDmax gleich	%		60		38	37	17		37		20		

Tabelle 27: alle Parameter der Gruppe I, II, III - nicht nach LVEDD unterteilt

Pat.-charakteristika	Einheit	Gruppe I keine Medikamente normaler Ventrikel n=8		Gruppe II (Monotherapie)				Kaiziumantagonisten normaler Ventrikel n=8		Gruppe III (Komb.) ACE-H. + β-Blocker normaler Ventrikel n=7		Gruppe III (Komb.) ACE-H. + Ca.-Ant. normaler Ventrikel n=5	
		vor	nach	ACE-Hemmer normaler Ventrikel n=17	β-Blocker normaler Ventrikel n=7	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
delta T	Monate	11 +/- 7		10 +/- 10				7 +/- 2		10 +/- 7		8 +/- 5	
Alter	Jahre	43 +/- 14		46 +/- 8		51 +/- 10		52 +/- 10		55 +/- 18		47 +/- 9	
Geschlecht	M / W	5	3	12	5	3	4	4	4	5	2	4	
Infekt	%	75		59		29		63		43		40	
NYHA													
mittl. NYHA		2,0 +/- 0,8	2,0 +/- 0,9	2,3 +/- 0,7	2,3 +/- 0,6	2,0 +/- 0,9	1,7 +/- 0,7	2,6 +/- 0,4	2,4 +/- 0,4	1,9 +/- 0,5	1,9 +/- 0,8	2,3 +/- 0,3	
I	%	25	37,5	12	12	43	43	0	0	14	29	0	
I-II	%	12,5	12,5	6	0	0	0	0	0	15	14	0	
II	%	12,5	12,5	24	35	14	28	25	38	57	29	60	
II-III	%	25	12,5	29	24	14	29	25	50	14	0	20	
III	%	25	25	29	29	29	0	50	12	0	28	0	
III-IV	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
IV	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
NYHA besser	%	50		24		43		63		29		20	
NYHA gleich	%	25		35		43		25		28		60	
NYHA schlechter	%	25		41		14		12		43		20	
Echokardiographie													
LVEDD	mm	49 +/- 4	50 +/- 5	50 +/- 5	53 +/- 8	49 +/- 3	48 +/- 2	46 +/- 4	47 +/- 2	51 +/- 2	53 +/- 2	47 +/- 4	
Hämodynamik													
Rektissonde													
RA Mitteldruck	mmHg	6 +/- 3	3 +/- 1	5 +/- 2	6 +/- 3	3 +/- 2	5 +/- 2	6 +/- 4	6 +/- 3	4 +/- 2	5 +/- 1	7 +/- 4	
PA Mitteldruck	mmHg	16 +/- 4	16 +/- 5	20 +/- 8	23 +/- 10	16 +/- 3	16 +/- 3	17 +/- 5	17 +/- 4	19 +/- 6	20 +/- 7	18 +/- 8	
PC Mitteldruck	mmHg	9 +/- 3	9 +/- 6	13 +/- 7	11 +/- 6	8 +/- 4	9 +/- 3	10 +/- 5	8 +/- 4	12 +/- 11	12 +/- 4	8 +/- 4	
CI	l/minxcm ⁵	3,8 +/- 1,3	3,6 +/- 1,2	3,3 +/- 0,5	3,1 +/- 1,0	3,2 +/- 0,6	3,8 +/- 0,8	3,3 +/- 0,8	3,3 +/- 0,7	3,1 +/- 0,7	2,6 +/- 0,5	2,7 +/- 0,2	
Linksherzkatheter													
LVEDP vor													
Angiographie	mmHg	11 +/- 4	10 +/- 4	13 +/- 7	12 +/- 6	11 +/- 6	13 +/- 6	14 +/- 4	11 +/- 3	16 +/- 9	15 +/- 5	13 +/- 6	
EF	%	68 +/- 9	75 +/- 10	57 +/- 20	60 +/- 20	79 +/- 7	70 +/- 6	72 +/- 16	69 +/- 12	69 +/- 9	65 +/- 14	67 +/- 6	
EF besser	%		100		42		0		29		20	80	
EF gleich	%		0		33		0		28		40	20	
EF schlechter	%		0		25		100		43		40	0	
Immunhistologie													
CD 2	ZIGF	2,2 +/- 1,6	2,0 +/- 1,0	2,2 +/- 1,5	2,0 +/- 1,6	2,5 +/- 0,8	1,3 +/- 1,2	1,9 +/- 1,1	1,0 +/- 0,4	2,3 +/- 1,0	2,0 +/- 1,2	1,8 +/- 1,1	
CD 3	ZIGF	2,3 +/- 1,4	1,8 +/- 1,1	2,4 +/- 1,1	2,1 +/- 1,8	2,8 +/- 1,4	1,6 +/- 1,4	2,0 +/- 0,9	1,2 +/- 0,5	2,5 +/- 0,7	1,8 +/- 1,1	1,9 +/- 1,5	
CD 4	ZIGF	1,2 +/- 1,0	0,6 +/- 0,4	1,9 +/- 2,1	0,8 +/- 0,7	1,3 +/- 0,7	0,6 +/- 0,6	1,3 +/- 1,0	0,5 +/- 0,4	0,9 +/- 0,7	0,8 +/- 0,7	0,9 +/- 0,7	
CD 8	ZIGF	1,8 +/- 0,7	1,2 +/- 1,0	1,4 +/- 1,0	1,6 +/- 1,7	1,6 +/- 0,8	0,8 +/- 0,9	0,6 +/- 0,3	0,4 +/- 0,4	1,0 +/- 0,5	1,1 +/- 0,8	0,9 +/- 0,8	
MA 102	ZIGF	2,5 +/- 2,0	1,5 +/- 0,9	1,9 +/- 1,9	1,0 +/- 0,8	1,3 +/- 0,6	1,0 +/- 0,6	1,8 +/- 1,4	0,9 +/- 0,5	1,5 +/- 1,2	1,3 +/- 0,8	1,5 +/- 1,5	
25 F 9	ZIGF	3,4	1,2	1,4 +/- 0,6	1,1 +/- 0,6	0,6 +/- 0,3	0,8 +/- 0,2	1,8 +/- 0,8	1,4 +/- 0,9	1,4 +/- 0,4	0,9 +/- 0,4	1,4	
HLA VII Interstitium	% verstärkt	57	43	53	70	86	43	75	38	57	86	20	
HLA VII Endothel	% verstärkt	43	57	41	35	57	43	25	50	57	40	60	
CDmax besser	%		40		55		67		80		50	100	
CDmax gleich	%		60		45		33		20		50	0	

Tabelle 28: alle Parameter der Gruppen I, II, III - Gruppe A

Pat.-charakteristika	Einheit	Gruppe I keine Medikamente vergröß. Ventrikel n= 5		Gruppe II ACE-Hemmer vergröß. Ventrikel n= 20		Gruppe III ACE-H. + Ca.-Ant. vergröß. Ventrikel n= 5	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach
delta T	Monate	5 +/- 3		8 +/- 8		10 +/- 13	
Alter	Jahre	42 +/- 12		46 +/- 12		51 +/- 5	
Geschlecht	M / W	4	1	18	2	5	0
Infekt	%	20		30		40	
NYHA							
mittl. NYHA		2,0 +/- 0,8	1,5 +/- 0,8	2,5 +/- 0,7	2,5 +/- 0,9	2,4 +/- 0,9	3,1 +/- 0,3
I	%	40	40	15	20	20	0
I-II	%	0	0	0	0	0	0
II	%	20	40	20	25	20	20
II-III	%	40	20	35	35	0	0
III	%	0	0	20	10	60	60
III-IV	%	0	0	10	5	0	20
IV	%	0	0	0	5	0	0
NYHA besser	%		20		35		20
NYHA gleich	%		80		35		40
NYHA schlechter	%		0		30		40
Echokardiographie							
LVEDD	mm	61 +/- 6	57 +/- 10	64 +/- 6	66 +/- 8	63 +/- 7	62 +/- 7
Hämodynamik							
Rechtssonde							
RA Mitteldruck	mmHg	4 +/- 2	6 +/- 3	6 +/- 3	6 +/- 5	6 +/- 2	8 +/- 4
PA Mitteldruck	mmHg	22 +/- 7	19 +/- 4	22 +/- 10	23 +/- 12	26 +/- 5	25 +/- 6
PC Mitteldruck	mmHg	15 +/- 10	11 +/- 10	11 +/- 5	14 +/- 9	13 +/- 5	14 +/- 5
CI	l/minxcm5	3,7 +/- 1,2	3,9 +/- 0,5	3,1 +/- 1,3	2,8 +/- 0,9	3,2 +/- 0,6	2,9 +/- 0,9
Linksherzkatheter							
LVEDP vor							
Angiographie	mmHg	13 +/- 11	10 +/- 3	16 +/- 9	15 +/- 8	14 +/- 5	11 +/- 6
EF	%	54 +/- 16	56 +/- 11	38 +/- 15	42 +/- 16	46 +/- 9	40 +/- 16
EF besser	%		25		50		0
EF gleich	%		25		25		60
EF schlechter	%		50		25		40
Immunhistologie							
CD 2	Z/GF	2,4 +/- 0,9	2,4 +/- 0,9	1,9 +/- 1,0	1,7 +/- 1,1	3,1 +/- 2,7	1,9 +/- 1,6
CD 3	Z/GF	2,7 +/- 1,2	2,8 +/- 0,8	2,1 +/- 1,3	1,7 +/- 1,1	3,3 +/- 3,7	2,5 +/- 1,7
CD 4	Z/GF	0,8 +/- 0,6	0,4 +/- 0,5	1,0 +/- 1,5	0,8 +/- 0,7	2,7 +/- 2,8	2,2 +/- 2,3
CD 8	Z/GF	1,5 +/- 1,6	1,0 +/- 0,8	1,2 +/- 1,2	1,1 +/- 0,8	2,5 +/- 2,4	1,2 +/- 1,0
MA 102	Z/GF	1,0 +/- 0,5	1,2 +/- 1,1	1,1 +/- 0,7	1,1 +/- 0,8	0,7 +/- 0,3	1,0 +/- 0,3
25 F 9	Z/GF		1,8 +/- 0,8	1,5 +/- 0,4	0,8 +/- 0,3	0,8 +/- 0,2	1,1 +/- 0,9
HLA I/II Interstitium	% verstärkt	100	20	68	15	50	40
HLA I/II Endothel	% verstärkt	25	20	58	50	100	40
CDmax besser	%		25		61		50
CDmax gleich	%		75		39		50

Tabelle 29: alle Parameter der Gruppen I, II und III - Gruppe B

	Patienten der Gruppe I + II + III keine LVEDD-Unterteilung			Patienten mit normalgroßem Ventrikel LVEDD bis 55mm ,Gruppe I + II + III		
	besser %	gleich %	schlechter %	besser %	gleich %	schlechter %
NYHA						
keine Medikamente	40	47	13	50	25	25
ACE-Hemmer	28	36	36	24	35	41
β-Blocker	40	50	10	43	43	14
Kalziumantagonisten	56	33	11	63	25	12
ACE-H. + β-Blocker	46	27	27	29	28	43
ACE-H. + Ca.-Ant.	27	46	27	20	60	20
EF						
keine Medikamente	57	14	29	100	0	0
ACE-Hemmer	43	27	30	42	33	25
β-Blocker	0	33	67	0	0	100
Kalziumantagonisten	38	25	37	29	28	43
ACE-H. + β-Blocker	38	25	37	20	40	40
ACE-H. + Ca.-Ant.	40	40	20	80	20	0
zelluläre Infiltrate						
keine Medikamente	40	60		40	60	
ACE-Hemmer	62	38		55	45	
β-Blocker	63	37		67	33	
Kalziumantagonisten	83	17		80	20	
ACE-H. + β-Blocker	63	37		50	50	
ACE-H. + Ca.-Ant.	80	20		100	0	
Patienten mit vergrößertem Ventrikel LVEDD über 55mm ,Gruppe I + II + III						
				besser %	gleich %	schlechter %
NYHA						
keine Medikamente				20	80	0
ACE-Hemmer				35	35	30
ACE-H. +Ca.-Ant.				20	40	40
EF						
keine Medikamente				25	25	50
ACE-Hemmer				50	25	25
ACE-H. +Ca.-Ant.				0	60	40
zelluläre Infiltrate						
keine Medikamente				25	75	
ACE-Hemmer				61	39	
ACE-H. +Ca.-Ant.				50	50	

Tabelle 30: NYHA-Verlauf, EF-Verlauf, CDmax-Verlauf - bei allen Patienten

VII.2 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mir mein Studium mit ermöglicht hat. Besonders hervorheben möchte ich meine Mutter, die es mit mir und meinen Brüdern nicht immer leicht gehabt hatte.

Dank auch an meinem Vater, der aus dem französischen Nantes ebenfalls zum Studium beigetragen hat.

Ich danke Herrn OA Priv. Doz. Dr. Michael Klein für die Bereitstellung des Themas und für die konstruktiven Diskussionen, die immer wieder für neue Impulse bei der Bearbeitung verschiedener Fragestellungen geführt haben. Für die Geduld von Dr. Klein möchte ich mich ebenfalls bedanken, der bei Prüfungen, Stadtwechsel nach Braunschweig und wiederkehren nach Wuppertal in keinster Weise Streß gemacht hat.

Meinerseits danke ich mir für die Geduld, die ich mit Dr. Klein hatte - bei vielen Treffen hatte er es vorgezogen, notfallmäßig im Herzkatheterlabor zu stehen und Leben zu retten.

Weiterhin ein großer Dank geht an Herrn Bongartz, der sich mit mir an den Computer gesetzt hat und mir zeigte, wie Daten durch Statistikprogramme geschleust werden.

Ferner möchte ich mich auch noch bei allen Mitarbeitern des Archives der MNR-Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bedanken, die mir immer helfen durften, wenn wieder irgendwelche Akten oder Koronar-/ Lävokardiographiefilme durch mich nicht zu finden waren.

TILL BACHMANN

Bayreuther Str. 58, 42115 Wuppertal, Tel.: 0202 / 2950803
e-mail: tillbachmann@gmx.de

PERSÖNLICHE DATEN:

Geburtsdatum :	07.12.1971
Geburtsort :	Bremen
Familienstand :	ledig
Konfession :	evangelisch

SCHULBILDUNG:

1978 -1982	Stadtschule Rotenburg / Wümme
1982 -1984	Orientierungsstufe Rotenburg / Wümme
1984 -1987	Ratsgymnasium Rotenburg / Wümme
1987 -1991	Gymnasium Wuppertal -Vohwinkel im Schulzentrum-West

ZIVILDIENTST:

1991 -1992	Krankenhaus St. Josef / Wuppertal (OP-Abteilung / Stationsdienst)
------------	--

BERUFSAUSBILDUNG UND BERUFS AUSÜBUNG:

1992 - 1997	Aushilfsbeschäftigung in der OP-Abteilung des Krankenhaus St. Josef als Springer , sowohl im Tag- und Nachtdienst
1995 - 1998	Häusliche Krankenpflege bei der Firma Bartsch
1992 - 1999	Medizinstudium an der Heinrich-Heine -Universität in Düsseldorf
April 1998 - April 1999	Praktisches Jahr an den Kliniken St. Antonius in Wuppertal - Barmen ,
Juni 1999 - Sept. 2000	Arzt im Praktikum in der Anästhesie an den Kliniken St.-Antonius in Wuppertal-Barmen (Chefärztin Dr. R.-R. Hesselberg)
Sept. 2000 - Nov. 2000	Arzt im Praktikum in der Anästhesie am Klinikum Braunschweig (Chefarzt Dr. Werning)
Dez. 2000 - Aug. 2001	Assistenzarzt am Klinikum Braunschweig (Chefarzt Dr. Werning)
seit Sept. 2001	Assistenzarzt am Klinikum Wuppertal (Chefarzt Prof. Brandt)

DOKTORARBEIT:

Therapeutischer Nutzen einer Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie
Doktorvater : Priv. Doz. Dr. R.M. Klein ,
(Universität- Klinik Düsseldorf , jetzt OA der Kardiologie im HELIOS-Klinikum-Wuppertal)

Wuppertal, März 2003

Till Bachmann

Therapeutischer Nutzen einer Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie im Düsseldorfer Patientenkollektiv

(Doktorand Till Bachmann)

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis, die Effizienz einer Herzinsuffizienztherapie in Bezug auf die klinische Symptomatik entsprechend der NYHA-Klassifikation (New York Heart Classification), die linksventrikuläre Funktion und die entzündlichen Veränderungen im Myokard zu erfassen.

Methodik: Zwischen 1990 und 1997 wurden in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Universitätsklinik Düsseldorf bei 95 Patienten (68 Männer und 27 Frauen im mittleren Alter von 49 +/- 11 Jahren) die klinische Diagnose einer aktiven Myokarditis gestellt. Die Patienten wurden im Verlauf auf eine Basisherzinsuffizienztherapie medikamentös eingestellt und nach 6-12 Monaten wiedereinbestellt. Die Basisherzinsuffizienztherapie bestand bei 58 Patienten aus einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym) (n= 39), einem β -Blocker (n= 10) oder aus einem Kalziumantagonisten (n= 9); 22 Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie bestehend aus ACE-Hemmern + β -Blockern (n= 11) oder aus ACE-Hemmern + Kalziumantagonisten (n= 11) behandelt. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die keine Herzinsuffizienztherapie erhielten (n= 15).

Ergebnisse: Das Resultat der retrospektiv durchgeführten Therapiestudie bei allen Patienten mit histologisch oder immunhistologisch gesicherter Myokarditis war, daß eine Herzinsuffizienztherapie als Mono- oder Kombinationstherapie in 37 % eine klinische Besserung, in 37 % einen unveränderten Befund und in 26 % eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit zu verzeichnen war. Die linksventrikuläre EF (Ejektionsfraktion) verbesserte sich in 42 % um mehr als 5 %, bei 32 % der Patienten lag die EF unverändert zum Ausgangsbefund und bei 26 % nahm die EF um mindestens 5 % ab. Myokardbioptisch zeigte sich in den histologisch aufgearbeiteten Myokardbiopsien in der Kontrollbiopsie in keinem Fall eine Persistenz der Entzündung des Myokards. Die quantitative Analyse der immunhistologisch aufgearbeiteten Präparate zeigte in 31 % weiterhin einen positiven immunhistologischen Befund. 69 % wiesen im Verlauf sowohl einen negativen histologischen und immunhistologischen Befund im Sinne einer abgeheilten Myokarditis auf.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigte sich, daß Patienten mit einer DCM und einer global eingeschränkten linksventrikulären Funktionsstörung (Ejektionsfraktion < 55 %) unter einer ACE-Hemmertherapie den größten therapeutischen Nutzen aufwiesen mit einer verbesserten oder gleichbleibenden klinischen Belastbarkeit in 70 %, Verbesserung der Hämodynamik in 50 % und Abnahme der entzündlichen Infiltrate in 61 %.

Die Patienten mit einer aktiven Myokarditis - aber erhaltener linksventrikulärer Funktion - zeigten unter der Gabe von Kalziumantagonisten den höchsten Anteil an gebesserten Patienten entsprechend der NYHA Klassifikation (63 %). In 80 % konnte eine abgeheilte oder abheilende Myokarditis dokumentiert werden. Die EF lag bei der Kontrolle unverändert normal. Die Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und einem Kalziumantagonisten führte zu einer verbesserten oder gleichbleibenden NYHA-Klassifikation in 20 % und 60 % bei gleichzeitig verbesserter oder gleichbleibender linksventrikulärer Funktion in 100 %. Die Abnahme der entzündlichen Infiltrate im Myokard lag bei 100 % der Patienten.

Schlussfolgerungen: Insgesamt gesehen führte eine Therapie mit einem Kalziumantagonisten als Monotherapie oder in Kombination mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis und global erhaltener linksventrikulärer Funktion zu einer häufigeren klinischen, hämodynamischen und entzündlichen Verbesserung im Vergleich zu Patienten, die eine Therapie mit einem β -Blocker, einem ACE-Hemmer oder keine spezifische Medikation erhielten. Bei Patienten mit dem klinischen Bild einer DCM und bioptisch nachgewiesenen entzündlichen Veränderungen in der Myokardbiopsie war eine Monotherapie mit einem ACE-Hemmer mit den besseren klinischen Resultaten vergesellschaftet.

