

Aus dem Zentrum der Kinderheilkunde
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main
Klinik für Kinderkardiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Hofstetter)

Korrelation zwischen klinischen, histologischen und apparativen Befunden bei 40 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Claudia Dinkelmann

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main
2004

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. R. Hofstetter
Korreferent: Prof. Dr. V. Schächinger

Tag der mündlichen Prüfung: 06. Dezember 2005

Meiner Familie

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit zwischen August 2001 und August 2004 am Zentrum der Kinderheilkunde im Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R. Hofstetter für die wissenschaftliche Anregung und Betreuung der Arbeit.

Zu besonderem Dank bin ich verpflichtet Herrn Dr. med. A. Esmaeili für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit sowie Herrn Dr. med. C. Bastanier für die Unterstützung bei der Erstellung der Statistik.

Frankfurt am Main, November 2004

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	1
2. Einleitung	2
2.1 Kardiomyopathie	2
2.1.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCMP)	3
2.1.1.1 Epidemiologie	3
2.1.1.2 Ätiologie	4
2.1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie der DCMP	5
2.1.1.4 Klinik und Diagnostik der DCMP	6
2.1.1.5 Therapie der DCMP	7
2.2 Virusmyokarditis	12
2.2.1 Parvo-Virus-B19	14
2.2.2 Cytomegalie-Virus (CMV)	16
2.2.3 Epstein-Barr-Virus (EBV)	17
2.2.4 Enteroviren	18
2.3 Immuntherapie	19
3. Material und Methodik	21
3.1 Patienten	21
3.1.1 Patientenkollektiv	21
3.1.2 Altersverteilung	21
3.1.3 Klinisches Bild	22
3.1.4 Medikation und Dosierung	23
3.1.5 Statistische Auswertung	23
3.2 Echokardiographische Untersuchung und Auswertung	24
3.3 Herzkatheter	32
3.4 Histologie	34
4. Ergebnisse	40
4.1 Klinisches Bild	40
4.2 Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung	43
4.2.1 Virusnachweis im Myokard	45
4.3 Echokardiographische Untersuchungsergebnisse	49
5. Diskussion	56
6. Zusammenfassung	65
7. Abkürzungsverzeichnis	67
8. Literaturangaben	70
9. Lebenslauf	78
10. Ehrenwörtliche Erklärung	79

1. Vorwort

In der Gruppe der Kardiomyopathien stellt die dilatative Kardiomyopathie die bei weitem häufigste Untergruppe dar (**Codd et al., 1989**).

Bekannt ist, dass die Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie auf mannigfaltige Ursachen zurückzuführen ist.

In etwa der Hälfte der Fälle zeigt sich ein idiopathischer Ursprung. Neben der idiopathischen Genese wird die Infektion mit kardiotropen Viren als eine Hauptursache für die Entstehung einer DCMP angesehen.

Die jährliche Inzidenz variiert in den westlichen Industrieländern zwischen fünf und acht Fällen auf 100.000 Einwohnern. Im Kindesalter ist der Erkrankungsbeginn bei ca. 75% der Patienten in den ersten beiden Lebensjahren.

Bezüglich der Prognose der DCMP hat sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 75% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60% ergeben.

In der Behandlung der dilatativen Kardiomyopathien gibt es eine Vielzahl von Therapieansätzen. Eine etablierte Therapieform ist jedoch bis heute nicht vorhanden. Die Patienten werden häufig rein symptomatisch gegen die Herzinsuffizienz behandelt.

Einer der Ansätze ist die Therapie mit Immunglobulinen. Sie beruht auf der Annahme, dass es sich bei den dilatativen Kardiomyopathien um eine Regulationsstörung handelt, wie sie bei Autoimmunerkrankungen vorkommt.

Während die Effektivität der Immunglobuline in der Prophylaxe und Therapie infektiöser Komplikationen bei Patienten mit humoralen Defekten relativ einfach nachvollziehbar ist, wird der pathogenetische Hintergrund ihrer Effektivität bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen noch wenig verstanden.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob eine Immuntherapie einen positiven Einfluss auf die Prognose der DCMP haben kann.

Es werden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, die aufgrund einer DCMP in Behandlung sind, sowohl mittels M-Mode-Echokardiographie, als auch mittels Herzkatheteruntersuchung bezüglich ihrer linksventrikulären diastolischen bzw. systolischen Funktion untersucht.

2. Einleitung

2.1 Kardiomyopathie

Kardiomyopathien werden definiert als Erkrankungen des Herzens, die nicht durch eine koronare Herzerkrankung, ein angeborenes Vitium oder eine Hypertonie im großen oder kleinen Kreislauf bedingt sind. Die Kardiomyopathie stellt somit eine Ausschlussdiagnose dar.

Nach ätiologischen Gesichtspunkten werden primäre Kardiomyopathien, deren Ursache unbekannt ist, von sekundären Kardiomyopathien bei bekannter Ursache abgegrenzt.

Nach der WHO/ISFC-Definition von 1980 sind Kardiomyopathien „Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ätiologie“. (**Report of the WHO/ ISFC task force on the definition and classificatoin of cardiomyopathies, 1980**) Unter Berücksichtigung der vorherrschenden Pathophysiologie, sowie wesentlicher ätiologischer und pathologischer Faktoren, modifizierte die „WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the Cardiomyopathies“ 1995 die Einteilung der Kardiomyopathien und definierte sie nun als „Erkrankung des Myokards assoziiert mit kardialer Dysfunktion“ (**Richardson et al., 1996**).

Für die Klinik hat sich eine Gliederung nach hämodynamischen Gesichtspunkten durchgesetzt. Die Kardiomyopathien werden demzufolge in die folgenden fünf Formen unterteilt:

- die dilatative Kardiomyopathie
- die hypertrophe Kardiomyopathie
- die restriktive Kardiomyopathie
- die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- die nicht klassifizierte Kardiomyopathie

2.1.1 Dilatative Kardiomyopathie (DCMP)

2.1.1.1 Epidemiologie

Die dilatative Kardiomyopathie stellt die bei weitem häufigste Untergruppe der Kardiomyopathien dar (**Codd et al., 1989**). Namengebend ist die Dilatation eines oder beider Ventrikel mit dem Leitsymptom der Kardiomegalie. Hämodynamisches Charakteristikum ist eine reduzierte Pumpleistung des Herzens.

Die jährliche Inzidenz variiert in den westlichen Industrieländern zwischen fünf und acht Fällen auf 100.000 Einwohnern (**Bagger et al., 1984; Codd et al., 1989; Goerss et al., 1995; Williams, Olsen, 1985**). Männer sind von der Erkrankung im Verhältnis von fast 3:1 wesentlich häufiger betroffen als Frauen. Die Erstdiagnose wird häufig im mittleren bis höheren Lebensalter gestellt, sie kann jedoch in jedem Lebensalter vorkommen. (**Codd et al., 1989, Felker et al., 2000; Kasper et al., 1994**). Klinische Symptome treten erst relativ spät im Verlauf der Erkrankung auf, d.h. häufig erst bei bereits über Monate bis Jahre bestehender linksventrikulärer Dilatation. Nach dem Auftreten klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz ist die Prognose der DCMP allerdings ernst. Die durchschnittliche 5-Jahres Mortalität symptomatischer Patienten wird in neueren Untersuchungen mit 20% angegeben (**Ikram et al., 1987; Komajda et al., 1990; Sugrue et al., 1992**).

Im Kindesalter ist der Erkrankungsbeginn bei ca. 75% der Patienten in den ersten beiden Lebensjahren. Die Baltimore Washington infant study group fand unter 600.000 Geburten eine Häufigkeit von 1:10.000 Geburten (**Ferencz, Neill, 1992**).

Eine Metaanalyse der aus überregionalen kinder-kardiologischen Zentren publizierten Studien zeigt für Kinder mit DCMP eine 1-Jahres-Überlebensrate von 75% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60%. Als prognostisch ungünstig haben sich ein Alter > 2 Jahren, Arrhythmien, ein enddiastolischer Druck im linken Ventrikel über 25 mmHg und eine geringe Ejektionsfraktion erwiesen (**Schmaltz et al., 1987**).

2.1.1.2 Ätiologie

Die Ursache der dilatativen Kardiomyopathie ist bei der überwiegenden Zahl der Patienten noch unbekannt. Es münden zahlreiche ätiologisch und pathogenetisch verschiedene Erkrankungen in dieses gemeinsame Endstadium. Untersuchungen zur Ursache der DCMP zeigen in etwa der Hälfte der Fälle einen idiopathischen Ursprung. Die andere Hälfte der Enddiagnosen verteilt sich auf ein breites Spektrum primär und sekundär kardialer Erkrankungen:

- Myokarditis
- Infiltrative Kardiomyopathie (Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose)
- Peripartale Kardiomyopathie
- Kardiomyopathie bei Bindegewebserkrankungen
- Toxische Kardiomyopathie
- Metabolische Kardiomyopathie

Für einen nicht unerheblichen Teil der idiopathischen DCMP wird mittlerweile eine erbliche Genese angenommen. Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen kann bei 20 bis 30% der Erkrankten eine familiäre DCMP nachgewiesen werden (**Grünig et al., 1998, Michels et al., 1992**). Der Vererbungsmodus ist heterogen.

2.1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie der DCMP

Bei der DCMP kommt es zu einer starken Hypertrophie des Herzens, wobei sowohl Ventrikel als auch Vorhöfe einer ausgeprägten Dilatation unterliegen, ohne dabei eine Wandverdickung zu zeigen.

Häufig findet sich eine Mitralinsuffizienz, die Koronararterien sind unauffällig. Die histologische Untersuchung zeigt obligat eine unterschiedlich ausgeprägte Hypertrophie des Myokards häufig mit gleichzeitigen degenerativen Veränderungen der Herzmuskelzellen. In vielen Fällen besteht eine diffuse oder herdförmige interstitielle Fibrosierung (**Edwards et al., 1982; Schmaltz et al., 1987; Schmaltz, 1991**).

Elektronenoptisch finden sich Veränderungen nahezu sämtlicher Organellen der Herzmuskelzellen. Auffällig dabei ist eine Verminderung des Myofibrillengehalts der Herzmuskelzellen. Ferner fällt eine ausgeprägte Größen- und Formvariabilität der Mitochondrien auf.

2.1.1.4 Klinik und Diagnostik der DCMP

Der Krankheitsbeginn äußert sich bei ca. 75% der Kinder in den ersten beiden Lebensjahren mit uncharakteristischen Symptomen einer Herzinsuffizienz: Abgeschlagenheit, Ernährungs- und Gedeihstörungen, Tachypnoe, hartnäckig anhaltender Husten, periphere Ausschüpfungszyanose, Ödemneigung und rezidivierende Infektionen. Auskultatorisch findet man meist uncharakteristische Systolika.

Der echokardiographische Befund ist wichtig zum Ausschluss struktureller Anomalien und dient zur Verlaufskontrolle.

Es zeigt sich neben einem dilatierten linken Ventrikel häufig eine herabgesetzte Verkürzungsfraction, eine abnorme Septumbewegung, verlängerte systolische Zeitintervalle und eine verlängerte isovolumetrische Kontraktionszeit. Dopplerechokardiographisch kann ein erhöhtes E-A-Verhältnis an der Mitralklappe dargestellt werden.

Im EKG-Befund findet man überwiegend eine linksventrikuläre Hypertrophie. Die Repolarisationsphase ist gestört. Im Langzeit-EKG können Herzrhythmusstörungen festgestellt werden.

Durch eine radiologische Untersuchung des Thorax kann die Herzvergrößerung und eine eventuelle Lungenstauung sichtbar gemacht werden.

Herzkatheterisierung und Angiokardiographie sind beim Auftreten einer DCMP in den ersten beiden Lebensjahren indiziert. Sie dienen dem Ausschluss von strukturellen Anomalien und ermöglichen die Erfassung hämodynamischer Daten. Mittels Endomyokardbiopsie kann neben Strukturveränderungen und Stoffwechselerkrankungen eine chronische Myokarditis abgegrenzt werden. Die Angiokardiographie zeigt die Koronarien und damit einen möglichen Fehlengang der linken Koronararterie aus der Pulmonalarterie (Bland-White-Garland-Syndrom oder ALCAPA).

2.1.1.5 Therapie der DCMP

Bei der Therapie der DCMP steht die symptomatische Behandlung der Herzinsuffizienz im Vordergrund. Neben den Allgemeinmaßnahmen in der akuten Phase der Herzinsuffizienz, wie Bettruhe, leichter Sedierung, Flüssigkeitsrestriktion und ggf. Sauerstoffzufuhr ist eine medikamentöse Therapie, entsprechend der Therapie der Herzinsuffizienz indiziert.

Nicht medikamentöse Maßnahmen sind in allen Stadien grundsätzlich angezeigt. Übergewicht sollte mittels Diät reduziert werden. Außerdem ist auf eine Reduktion des Kochsalzkonsums zu achten. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist die Trinkmenge zu reduzieren. Bettruhe führt bei dekompensierten Patienten zu einer schnellen Besserung. Bei stabiler Herzinsuffizienz führt eine regelmäßige mittelgradige Belastung zu einer Zunahme der Belastbarkeit und der Sauerstoffaufnahme (**Coats, 1999; Hambrecht et al., 1995, 1998, 2000**).

Bezüglich der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz sind vier Säulen hervorzuheben:

1. positiv inotrope Medikamente
2. Senkung der Vorlast
3. Senkung der Nachlast
4. Hemmung neurohumoraler Aktivierung

Zu den positiv inotrop wirkenden Substanzen gehören neben Katecholaminen die Digitalisglykoside. Sie wirken über eine Zunahme der freien intrazellulären Kalziumkonzentration. Digitalisglykoside führen über einen höheren Vagustonus zu einer Abnahme der Ruhefrequenz. Eine Kombination mit einem Betablocker ist sinnvoll (**Rodney et al., 1991**).

In der Radiance Studie von 1993 wird bei 178 Patienten die Auswirkung des Absetzens von Digoxin (placebokontrolliert) bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz unter Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern untersucht. Unter Absetzen von Digoxin kommt es zu einer signifikanten Verschlechterung von Symptomatik und hämodynamischen Parametern **(Packer et al., 1993)**.

In der DIG Studie von 1997 wird bei einem Patientenkollektiv von n=7788 die Sterblichkeit unter Digoxin versus Placebo bei Herzinsuffizienz ($EF \leq 45\%$) untersucht. Nach im Mittel 37 Monaten zeigt sich kein Unterschied in der Sterblichkeit, aber ein verminderter Krankenhausaufenthalt unter Digoxin **(The Digitalis Investigation Group, 1997)**.

Adams et al. empfehlen eine niedrige Dosierung von Digoxin. Bei geringen Serumkonzentrationen von Digoxin ($<0,09$ ng/ml bei Erwachsenen) zeigt sich die gleiche Effektivität bezüglich Reduzierung der kardiovaskulären Ereignisse, wie bei höheren Dosierungen bei geringerer Toxizität **(Adams et al., 2002)**.

In der Gruppe der Vorlastsenker haben die Diuretika einen hohen Stellenwert. Bei Zeichen einer Flüssigkeitsansammlung wie z.B. Ödemen und Lungenstauung sind Diuretika indiziert **(The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 1997)**. Es können Thiazide oder Schleifendiuretika eingesetzt werden. Vor allem bei therapieresistenten Ödemen addiert sich der Effekt eines Schleifendiuretikums und eines Thiazids im Sinne einer sequentiellen Nephronblockade, sodass eine Kombination von Vorteil ist **(Brater, 1998; Ellison, 1994)**.

Aldosteronantagonisten haben seit der RALES Studie an Bedeutung gewonnen. Bei der Herzinsuffizienz weist Spironolactone einen additiven Effekt zur Standardtherapie, bestehend aus ACE-Hemmer, Diuretikum und Digitalis auf (**Pitt et al., 1997, 1999**). Dies kann in mehreren Studien, unter anderem von Crohn et al. gezeigt werden (**Cohn et al., 2001**). Aldosteronantagonisten wirken über eine kompetitive Bindung an Aldosteronrezeptoren im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr. Dies führt zu einer Kaliumretention sowie zu einem Natriumverlust. Bei der Herzinsuffizienztherapie ist die diuretische Wirkung von Aldosteron für den günstigen prognostischen Effekt weniger bedeutsam. Entscheidend ist die neurohumorale Suppression. Bei der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und damit zu einem Hyperaldosteronismus. Durch den Aldosteronantagonisten Spironolactone können die bei Herzinsuffizienz erhöhten Aldosteronwerte reduziert werden (**Weber, 1999, 2001**).

Bei der medikamentösen Therapie zur Nachlastsenkung gehören ACE-Hemmer seit Beginn der 90er Jahre zur Standardtherapie. Sie blockieren das Angiotensin-I-Konversionsenzym, das die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II katalysiert. Gleichzeitig wird durch dieses Enzym der Abbau des lokalen vasodilatorischen Bradykinins gehemmt und die Prostazyklinsynthese stimuliert. ACE-Hemmer führen zu einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands und damit der ventrikulären Nachlast. Außerdem kommt es zu einer Reduktion der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke durch die venöse Dilatation. Bei klinisch herzinsuffizienten Patienten nimmt die Lungenstauung ab und das Herzzeitvolumen in Ruhe oder unter Belastung zu. Dies führt zu einer Abnahme der Dyspnoe und zu einer Zunahme der Belastbarkeit (**Jessup, Brozena, 2003**).

ACE-Hemmer sind bei allen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion unabhängig von der Symptomatik indiziert. In zahlreichen Studien kann für ACE-Hemmer bei der Herzinsuffizienz ein prognostisch günstiger, lebensverlängernder Effekt, unabhängig von Genese oder Schweregrad nachgewiesen werden (**Garg, Yusuf, 1995; Khali et al., 2001**).

Neben der symptomatischen Besserung kann erstmals in der CONSENS I Studie nachgewiesen werden, dass ACE-Hemmer die progrediente Verschlechterung der linksventrikulären Funktion in jeder Phase der Herzinsuffizienz günstig beeinflussen und die Lebenserwartung bei terminaler Herzinsuffizienz verbessern (**The Consens Trial Study Group, 1987**).

In der SOLVD Studie wird die Sterblichkeit unter Enalapril versus Placebo bei einer $EF \leq 35\%$ mit manifester Herzinsuffizienz (Therapiegruppe) und ohne manifeste Herzinsuffizienz (Präventionsgruppe) untersucht. In der Therapiegruppe zeigt sich nach im Mittel 41 Monaten eine Sterblichkeitsenkung um 16%. In der Präventionsgruppe ergibt sich nach 37 Monaten eine signifikante Minderung der Sterblichkeit und der Progression der Herzinsuffizienz (**The SOLVD Investigators, 1991, 1992**).

In Bezug auf die Dosierung zeigen die meisten randomisierten Studien keine Auswirkung auf die Mortalität bei hochdosierten, im Vergleich zu niedrigdosierten ACE-Hemmergaben (**Gullestad et al., 1999; Nanas et al., 2000; Packer et al., 1999; Tang et al., 2002**).

Laut neuerer Studien haben Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten vergleichbare Effekte wie ACE-Hemmer auf Symptomatik, Belastbarkeit und linksventrikuläre Funktion bei Herzinsuffizienz, sind diesen aber nicht überlegen (**Havranek et al., 1999; Pitt et al., 1997, 2000**). Sie könnten einen Ersatz bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit darstellen (**Hunt et al., 2001**). Es gibt jedoch bisher keine Erfahrungen bei Kindern.

Eine Therapie der Herzinsuffizienz mit Betarezeptorenblockern erscheint aufgrund der negativ chronotropen und inotropen Wirkung zunächst paradox. Unter chronischer Therapie mit Betarezeptorenblockern wird allerdings eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion beobachtet (**Osterziel, Dietz, 1997**). Eine Therapie mit β -Rezeptorenblockern sollte vor allem bei klinisch stabilen Patienten im Stadium I-III erfolgen. Die Dosis wird schrittweise über einen Zeitraum von mehreren Wochen gesteigert. Eine symptomatische Besserung tritt voraussichtlich erst nach einer Therapiedauer von mehr als vier Wochen auf. Placebo-kontrollierte Studien zeigen einen positiven Effekt auf die Ejektionsfraktion nach circa dreimonatiger Therapie. Ein Rückgang des Remodeling zeigt sich nach viermonatiger Therapie (**Bristow et al., 1996; Bristow, 2000; Groenning et al., 2000; Saxon et al., 2002**).

1975 wird erstmals von Waagstein ein β -Blocker bei der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Die Therapie mit Metoprolol führt zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Ejektionsfraktion (**Waagstein et al., 1993; Waagstein, 1995**).

Als Ultima Ratio bei einer konservativ nicht mehr behandelbaren Herzinsuffizienz, ist an eine Herztransplantation zu denken.

2.2 Virusmyokarditis

Die Myokarditis stellt eine wesentliche Ursache für die Entstehung einer DCMP bei Kindern dar. Voraussetzung für die Diagnose ist eine Herzkatheteruntersuchung mit Durchführung einer Endomyokardbiopsie.

Die Myokarditis ist definiert als eine Entzündung des Myokards mit Ödem, Gefügedilatation und sekundärer Nekrose der Myozyten. Sie kommt in allen Altersgruppen selten vor.

Myokarditiden können durch infektiöse Organismen und durch Toxine verursacht werden. In den industrialisierten Ländern wird als die häufigste Ursache für eine Myokarditis eine Virusinfektion angesehen. Als die häufigsten kardiotropen Viren gelten die Enteroviren (Cocksackie-B), die Adenoviren, die Epstein-Barr-Viren, die Cytomegalieviren und das Parvo-Virus-B19, wobei wahrscheinlich alle humanpathogenen Viren eine Myokarditis hervorrufen können. Bakterielle Infektionen als Ursache für eine Myokarditis sind selten.

Eine akute Virusmyokarditis kann nach entsprechenden reparativen Vorgängen folgenlos ausheilen. Bei einem Teil der Patienten kann das Virusgenom inaktiv im Myokard persistieren und die Virusmyokarditis kann in ein chronisches Stadium übergehen. Bei einem anderen Teil wird nach einem Intervall von vier bis sechs Wochen ein autoimmunologischer Prozess gegen Zellbestandteile der Myofibrillen in Gang gesetzt, der den Entzündungsprozess unterhält.

Man unterscheidet die akute Myokarditis, die fulminant verlaufen kann, eine chronisch aktive mit und ohne persistierendem Virusgenom, eine chronische autoimmunvermittelte Myokarditis und das mögliche Endstadium, die DCMP.

Der klinische Verlauf der Myokarditis ist sehr variabel und reicht von einem asymptomatischen oder milden Verlauf (Mehrzahl der Fälle) bis zu einem fulminanten Verlauf mit tödlichem Ausgang. Es bestehen neben Entzündungszeichen meist Zeichen der Herzinsuffizienz. Im chronischen Stadium sind die Symptome uncharakteristischer.

Eine kausale Therapie ist bei der Virusmyokarditis noch nicht etabliert. Die Behandlung entspricht weitestgehend der Therapie der DCMP sowie einer zusätzlichen immuntherapeutischen Komponente, die im nächsten Abschnitt näher erläutert werden soll.

Die Behandlung der nicht foudroyant verlaufenden Fälle von akuter Myokarditis erfolgt mit Bettruhe, Diuretika und Nachlastsenkung durch ACE-Hemmer und gegebenenfalls einer antiarrhythmischen Therapie.

Für die Behandlung der chronische Myokarditis sollte der Befund der Endomyokardbiopsie herangezogen werden (**Kühl et al., 1994**). Ist eine sekundäre Immunpathogenese anzunehmen, wird eine immunsuppressive Therapie empfohlen.

Bei hochakuten Verläufen steht zunächst die Aufrechterhaltung der Pumpfunktion durch intensivtherapeutische Maßnahmen mit Einsatz von Katecholaminen im Vordergrund.

Im Folgenden soll auf die für die virusinduzierte DCMP verantwortlichen Erreger gezielt eingegangen werden.

2.2.1 Parvo-Virus-B19

Das Virus ist ein kleines DNS Virus der Gattung Erythrovirus. Es enthält ein einzelsträngiges, etwa 600 Basen langes DNS-Molekül als Erbinformation und zählt mit einem Durchmesser der Partikel von 18 bis 26 nm zu den kleinsten bekannten Viren.

Die Durchseuchung der Bevölkerung wird ab dem Schulalter mit 38% in Deutschland und bis zu 80% in Brasilien angegeben (**Schwarz et al., 1987**). Das Vorkommen ist auf den Menschen beschränkt. Die Übertragung erfolgt üblicherweise oral durch Tröpfcheninfektion. Das Virus wird über Sekrete des Nasenrachenraums ausgeschieden und ist im Urin nachweisbar.

Die Inkubationsperiode bis zum Auftreten der ersten Symptome beträgt fünf bis zehn Tage. Etwa 20-30% der Infektionen laufen inapparent. Vor allem bei Kindern verursacht Parvo-Virus-B19 die meist problemlos verlaufenden Ringelröteln (Erythema infectiosum) (**Anderson et al., 1983**). In den letzten Jahren erkannte man, dass Parvo-Virus-B19 Infektionen jedoch auch mit schweren Erkrankungen wie Arthritiden und Arthralgien, Anämien, Thrombozytopenien und Granulozytopenien, Hepatitiden und Myokarditiden einhergehen können. Voraussetzung für die Infektion des Herzmuskels ist die Bindung an myokardiale Oberflächenrezeptoren (**Koch, 1996**).

Die Replikation der Parvo-Viren erfolgt nur im Kern von Zellen, die sich in der S-Phase des Zellzyklus befinden. Man findet das Virus deshalb vorwiegend in den Erythroblasten, wo es eine Hemmung der Erythropoese verursacht.

Akute Infektionen weist man durch das Vorhandensein von Virusgenomen im peripheren Blut bzw. im Biopsat durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und In-situ-Hybridisierung nach (**Kandolf, 1995, 1998**). Antikörper der IgM Klasse sind ebenfalls ein Anzeichen für eine akute Infektion, nachweisbare Konzentrationen findet man frühestens etwa zehn Tage nach Viruskontakt. Eingesetzt werden hierzu ELISA- oder Western-Blot Tests. Die IgG Antikörper sind erstmals etwa zwei Wochen nach Kontakt mit dem Virus nachweisbar, sie steigen dann in ihrer Konzentration an und bleiben lebenslang erhalten. Bei den meisten Infektionen sind bereits vier Wochen nach Infektion keine Erreger mehr nachweisbar.

2.2.2 Cytomegalie-Virus (CMV)

Das Cytomegalievirus ist Mitglied der Familie der Herpesviren mit DNS-Genom. Die Verbreitung des CMV in der Bevölkerung ist groß, etwa 90% der Erwachsenen sind infiziert. Das Virus ist charakterisiert durch ein enges Wirtsspektrum und eine langsame Vermehrung. Die Übertragung erfolgt als Tröpfcheninfektion oder Schmierinfektionen.

Die Erstinfektion verläuft in den meisten Fällen inapparent. Das Virus persistiert nach der Infektion in mononukleären Zellen. Eine Reaktivierung kann beim immunologisch Gesunden asymptomatisch verlaufen oder harmlose Symptome wie fieberhafte Erkrankung, leichte Hepatitiden oder mononukleäre Krankheitsbilder zeigen. Beim Immunkompromittierten hingegen können generalisierte, tödlich verlaufende Infektionen auftreten.

Zum Nachweis florider Infektionen ist eine Amplifikationskultur aus Speichel, Urin oder Gewebe geeignet. Hierbei wird das Virus in einer Zellkultur angezüchtet und diese Kultur mit einem Antigennachweis untersucht.

2.2.3 Epstein-Barr-Virus (EBV)

Das Epstein-Barr-Virus zeigt wie alle Herpes-Viren, zu deren Gruppe es gehört, eine hohe Durchseuchungsrate in der Bevölkerung. Das Virus hat eine sehr langsame Vermehrung und ein enges Wirtsspektrum. Es bleibt in B-Lymphozyten latent und kann zu einer Immortalisation und Tumortransformation der Zellen führen. Das EBV wird über die Schleimhäute aufgenommen, vermehrt sich in epithelialen Zellen des Oropharynx und gelangt dann in die B-Lymphozyten. Dort verursacht es das Krankheitsbild der Mononucleosis infectiosa.

Die Mononucleose oder Pfeiffersche Drüsenfieber äußert sich in Fieber und einer generalisierten, aber vorwiegend zervikalen Lymphknotenschwellung. Außerdem kommt es zu einer Tonsillitis, Pharyngitis und Hepatitis.

Nachweisbar sind EBV-spezifische Sequenzen auch im Burkitt-Lymphom, dem nasopharyngealen Karzinom, dem Hodgkin-Lymphom und dem T-Zell-Lymphom. Diese Tumorformen entstehen durch das Zusammenwirken von EBV mit anderen Zellschädigungen.

Die Diagnostik einer akuten Infektion wird mittels Antikörpernachweis geführt. Es handelt sich um Antikörper gegen verschiedene virale Antigene.

2.2.4 Enteroviren

Die Gruppe der Enteroviren mit RNS-Genom umfasst mehrere Arten. Berücksichtigt werden soll hier jedoch nur das Cocksackie-Virus A sowie B. Bei den Enteroviren ist der Mensch das Reservoir. Die Viren werden per os aufgenommen und vermehren sich im lymphatischen Gewebe des Rachenraums und in der Darmwand. Über den Blutweg erreichen sie ihr Zielorgan (ZNS, Muskel, Herz, Leber) und es kommt in seltenen Fällen zur Organmanifestation. Die meisten Infektionen verlaufen inapparent und hinterlassen eine gute Immunität.

Eine Infektion mit dem Cocksackie-Virus äußert sich in den Krankheitsbildern Meningitis, Paralyse, Pneumonitis, Pharyngitis oder Exanthem. Zusätzlich kann es bei Cocksackie B zur Pankreatitis, zu einem Diabetes, zu Myalgien oder einer Peri- Myokarditis kommen.

Die Labordiagnostik erfolgt durch PCR oder Anzüchten der Viren.

2.3 Immuntherapie

Die Entwicklung von Immunglobulinpräparaten Mitte der 70er Jahre stellt einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt in der Medizin dar. Die Bandbreite der Indikationen ist weitläufig.

Zu den ursprünglichen Indikationen zählen globale Immundefizienzen, die entweder angeboren oder erworben sein können, sowie selektive Immunglobulin-Substanzklassendefekte (**Junker, 1999**).

Ein weiteres Indikationsgebiet stellen Autoimmunprozesse wie Zytopenien, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, neuroimmunologische Erkrankungen und Endokrinopathien, sowie unerwünschte Entzündungsreaktionen dar, wie sie bei Transplantationen auftreten können. Eine therapeutische Wirksamkeit konnte bisher jedoch nur für die idiopathische Thrombozytopenie und das Kawasaki-Syndrom belegt werden (**Junker, 1999**).

Es ist davon auszugehen, dass eine generelle Applikation von Ig für alle Patienten mit unerwünschten Entzündungsreaktionen wenig sinnvoll ist. Verlangt ist daher die Definition von Subgruppen, die von einer Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren (**Volk, 2000**).

Der immunmodulatorische Effekt von Immunglobulinen ist, im Gegensatz zur klinischen Relevanz, klar belegt. Auf der Basis von tierexperimentellen Daten, Patientenstudien und in-vitro-Untersuchungen werden verschiedene Wirkprinzipien herangezogen.

Zum einen kommt es zu einer Fc γ -Rezeptor-vermittelten Immunmodulation. Die wesentliche immunmodulatorische Wirkung wird hierbei dem IgG zugesprochen. Insbesondere IgG1 ist in der Lage, über sein Fc Teil sowohl an Fc γ -Rezeptoren I-III, als auch an C1q zu binden. Durch Aktivierung und Bindung weiterer Komplementfaktoren kann das IgG1 auch an zellulär gebundene Komplementrezeptoren binden. Sowohl Fc γ - als auch Komplementrezeptoren, die vor allem von Immunzellen wie z.B. Makrophagen und Granulozyten exprimiert werden, können intrazelluläre Signalkaskaden mit immunmodulatorischen Folgen auslösen (**Volk, 2000**).

Außerdem gibt es klare experimentelle Hinweise, dass IgG-haltige Immunkomplexe über Bindung an den Fc γ -Rezeptor die Zytokinsynthese von Makrophagen modulieren können. Indirekt scheint es auch zur Hemmung von T-Zell Funktionen zu kommen (**Skansen-Saphir et al., 1998**).

Des weiteren kommt es zu einem Eingriff in das Idiotyp/Antiidiotyp-Netzwerk (**Roitt, 1996**).

Die antiinflammatorischen Effekte von Ig können sich aber auch sehr viel einfacher durch die Eliminierung immunstimulierender mikrobieller Produkte (Toxine, Superantigene) erklären lassen.

Außerdem kann in Mausstudien gezeigt werden, dass IgG häufig mit latentem TGF- β assoziiert ist (**Skansen- Saphir et al., 1998**). Diese IgG-TGF- β -Komplexe können die Aktivität von inflammatorischen und zytotoxischen T-Lymphozyten hemmen. In humanen Ig-Präparaten wird TGF- β in deutlicher Menge gefunden (**Kekow et al., 1998**).

Bei DCMP Patienten wird die Neutralisation kardialer Antikörper, welche eine kausale Rolle in der Pathogenese und Progression der Erkrankung spielen, mittels Immunglobulingabe diskutiert.

3. Material und Methodik

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 1996 bis 2004 wurden insgesamt 40 Kinder und Jugendliche mit der Eingangsd Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie oder Myokarditis in der Kinderkardiologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main untersucht.

3.1.2 Altersverteilung

Wie Abb.1 verdeutlicht, reicht die Altersverteilung der untersuchten Patienten mit DCMP bzw. Myokarditis von vier Wochen bis zum bereits Erwachsenen von 22 Jahren. Der Median liegt bei acht Jahren. Es handelt sich um 23 Mädchen und 17 Jungen.

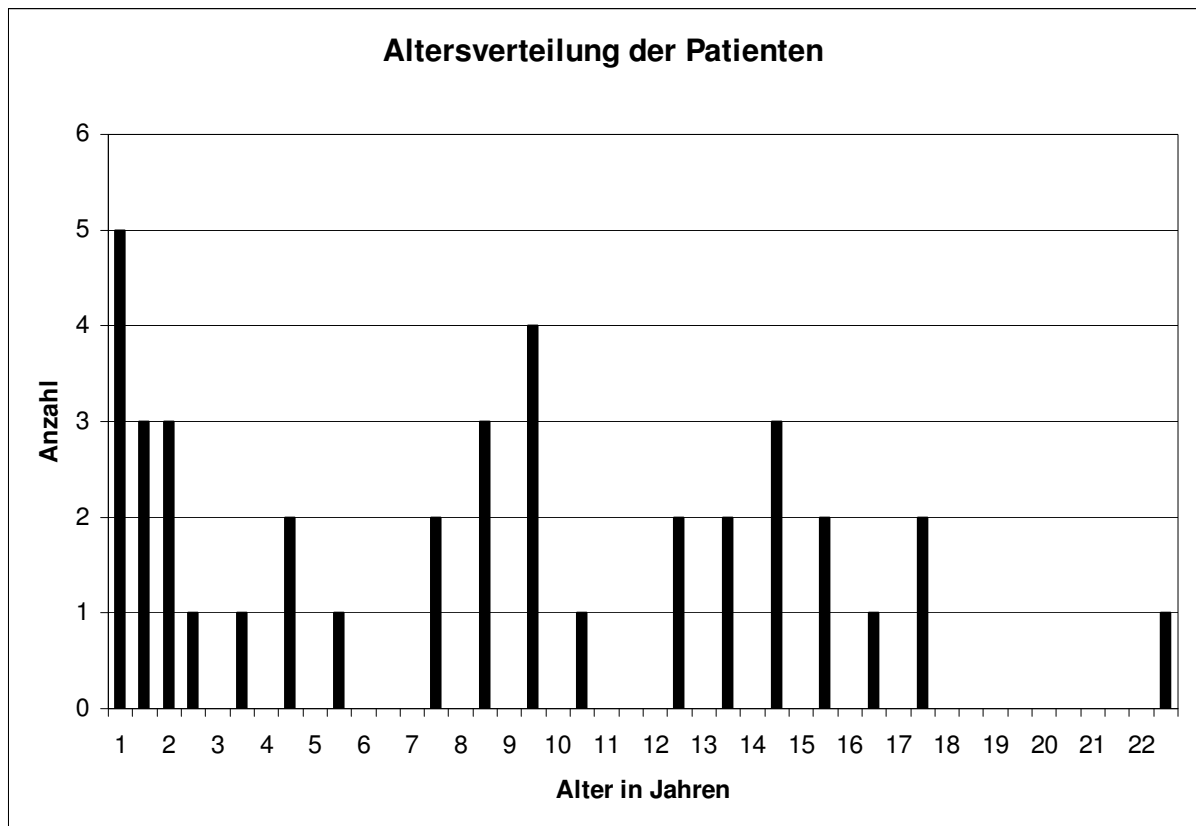


Abb.1: Altersverteilung der untersuchten Patienten

Bei den Patienten mit Virusnachweis in der Myokardbiopsie handelt es sich um 13 Patienten im Alter von vier Monaten bis 22 Jahren. Es handelt sich um acht Mädchen und fünf Jungen. Der Median des Patientenkollektivs liegt bei acht Jahren.

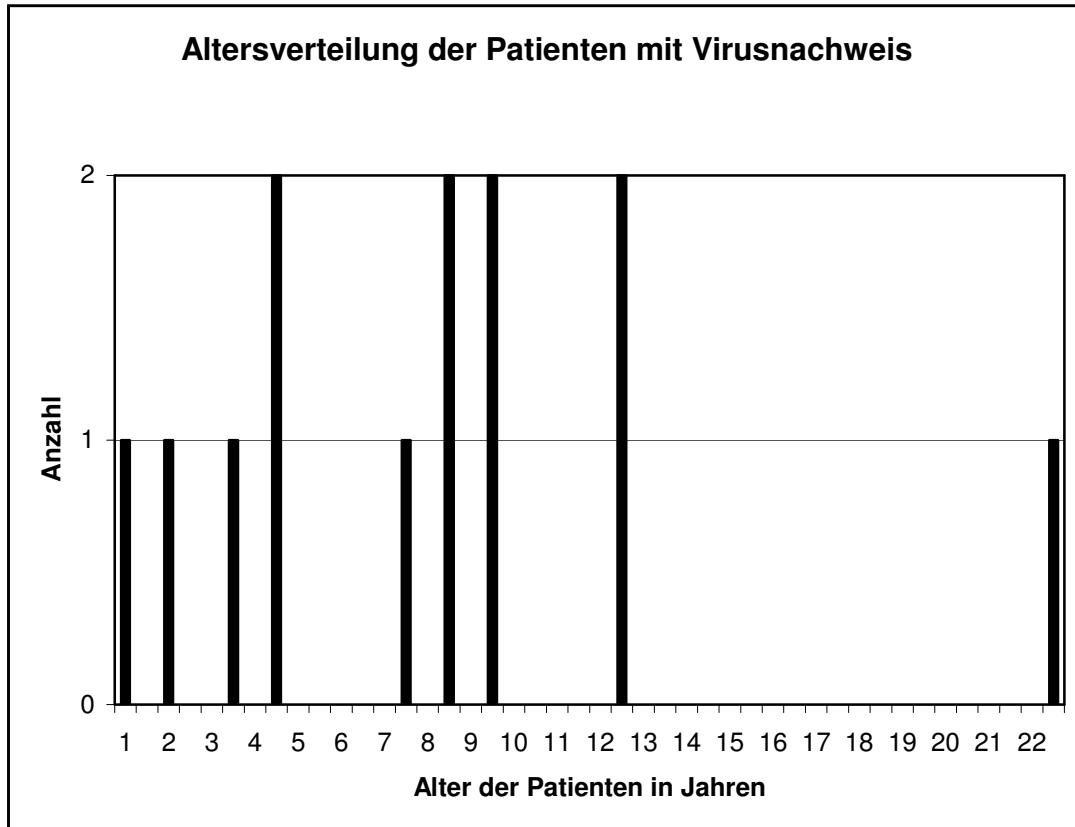


Abb.2: Altersverteilung der Patienten mit virusinduzierter DCMP

3.1.3 Klinisches Bild

Im Folgenden werden die Krankheitsbilder der untersuchten Kinder veranschaulicht.

Bei 38 Patienten mit der Erstdiagnose akute Myokarditis wurde das Myokardbiopsat aus der linken Kammer histologisch und molekularbiologisch untersucht. In zwei Fällen (5%) handelte es sich um eine toxische Kardiomyopathie. Eine Myokardbiopsie wurde bei diesen Patienten nicht durchgeführt, da dies von den Eltern abgelehnt wurde. In 25 Fällen (66%) der biopsierten Patienten wurde die Diagnose dilatative Kardiomyopathie gestellt. Bei 13 Patienten (34%) mit DCMP konnte durch die Polymerase-Kettenreaktion eine Viruspersistenz nachgewiesen werden.

3.1.4 Medikation und Dosierung

Bei der medikamentösen Therapie muss zwischen den Patienten mit einem positiven Virusnachweis im Myokardbiopsat und denen mit einem negativen Virusnachweis unterschieden werden.

Bei allen Patienten mit einem positiven Virusnachweis im Myokardbiopsat wurde eine hochdosierte Immunglobulin Therapie durchgeführt. Wobei eine Gesamtdosis von 2g/kg über 24 Stunden appliziert wurde. Verwendet wurde in 11 Fällen das Präparat Intraglobulin F (Biotest) und in zwei Fällen Cytotect (Biotest).

Je nach Ausprägung der Herzinsuffizienz wurden alle Patienten mit einem Herzglykosid (Digoxin, Dosis je nach Spiegel, Zielspiegel 0,8-1,0 mg/ml), einem Diuretikum (Furosemid), einem ACE- Hemmer (Enalapril), einem β -Blocker (Metoprolol), oder einem Antiarrhythmikum (Propafenon) behandelt. Im Falle einer kardialen Dekompensation erhielten die Patienten Dobutamin.

3.1.5 Statistische Auswertung

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse handelt es sich um eine beschreibende statistische Auswertung. Nach Absprache mit einem Statistiker wurde auf die Signifikanzprüfung verzichtet, da es sich bei dem zu vergleichenden Patientenkollektiv um zwei nicht äquivalente Gruppen in Bezug auf die Diagnose und die Therapie handelt.

3.2 Echokardiographische Untersuchung und Auswertung

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte an einem Ultraschallgerät ATL HDI 3000, HDI 5000 oder HDI 3500 CV mit einer 7 MHz, 5 MHz, bzw. 3 MHz-Schallsonde mit integrierten kontinuierlichen und pulsierenden Dopplermodi. Die Befunde wurden mit Hilfe eines Videorecorders (JVC BR-S605EB) auf VHS-Videokassette (Fuji Pro SE-120N) aufgezeichnet.

Die wachen Patienten wurden in Linksseitenlage untersucht. Zunächst erfolgte eine orientierende 2D-Darstellung in allen acht Standardschnitten. Hierbei konnten sowohl systolische, als auch diastolische Kontraktionsstörungen nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde ein Farbdoppler zur besseren Klappendifferenzierung eingesetzt.

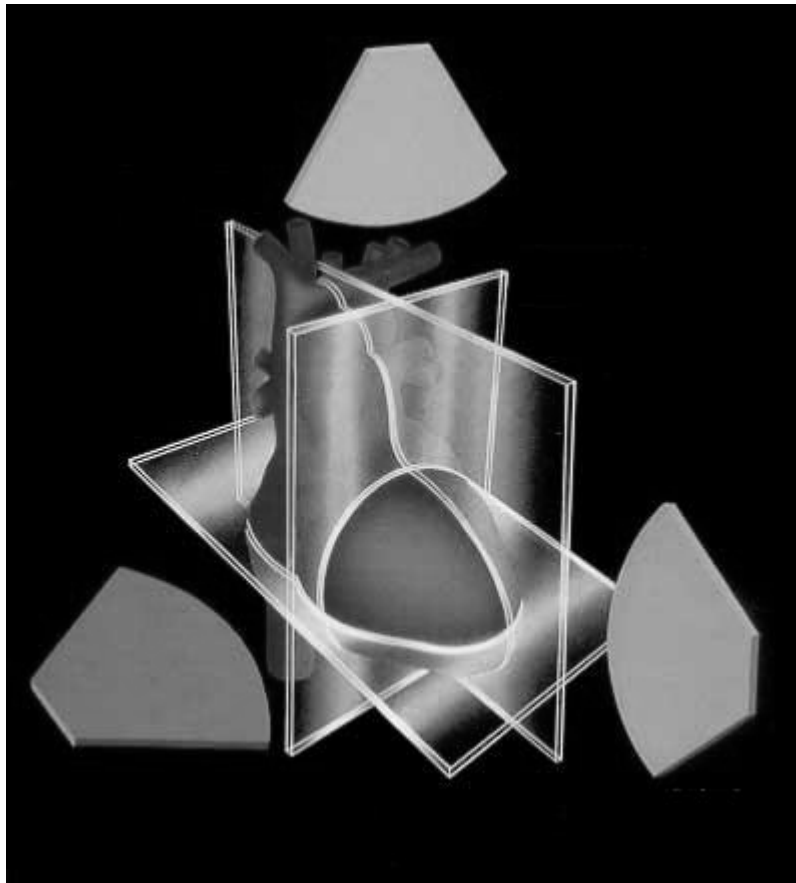


Abb.3: Echokardiographie Standardschnitte

Die M-mode-Echokardiographie zeigt Bewegungsabläufe wie diastolische und systolische Zeitintervalle, Myokardbewegungen sowie Klappenvibrationen und trägt damit zum besseren Verständnis hämodynamischer Zusammenhänge bei.

Es werden kurze hochfrequente Ultraschallimpulse in das zu untersuchende Gewebe gerichtet, wobei die Sonde sowohl als Sender, als auch als Empfänger fungiert. Die Echos der Schallwellen werden an Grenzen von Gewebsschichten anderer Dichte und dementsprechend differierender Schalleitungsgeschwindigkeit reflektiert bzw. gebrochen. Zu den reflektierenden Gewebsschichten gehören Klappen, Endokard, Muskelschichten, Epikard und Perikard.

Der Anteil des in die Sonde reflektierten Schalls ist proportional zu der Größe des Unterschiedes zwischen den Schichten und zum Einfallswinkel an der Grenzfläche. Erkannt werden können nur solche Strukturen, die senkrecht zur Sonde stehen und den Schall somit zurück in die Sonde reflektieren können. Je höher die Frequenz der verwendeten Schallwellen ist, um so kleiner können die Objekte sein, von denen sie noch reflektiert werden, aber um so geringer ist auch ihre Eindringtiefe in die Gewebe. Deshalb erfolgten die Messungen, je nach Patientengröße, sowohl mit einer 7 MHz bzw. 5 MHz als auch mit einer 3 MHz Schallsonde.

Die Entfernung des Ursprungsortes jedes reflektierenden Echos von der Sonde wird elektronisch bestimmt und auf einem Oszilloskop als Lichtpunkt wiedergegeben. Die Gewebeschicht bewegt sich im Schallstrahl, demnach bewegen sich auch die Lichtpunkte. Die kontinuierliche Registrierung dieses Lichtpunkt-Bewegungsmusters führt zu einer eindimensionalen Aufzeichnung der Bewegung einer Struktur innerhalb des Schallstrahles relativ zur Echsonde, wiedergegeben als Funktion der Zeit. Man nennt dies deshalb „time motion“ oder „M-mode-Display“.

Der Wert der Verkürzungsfraction ist ein orientierender Parameter zur Einschätzung der linksventrikulären systolischen Funktion. Er findet seine Anwendung zur Verlaufsbeobachtung bei Kontraktilitätsstörungen. Aus dem Unterschied des linksventrikulären enddiastolischen (EDD) und endsystolischen (ESD) Durchmessers kann auf das linksventrikuläre Kontraktionsverhalten geschlossen werden.

$$FS = [(EDD-ESD)/EDD] \times 100 (\%)$$

Normwert: >28 %

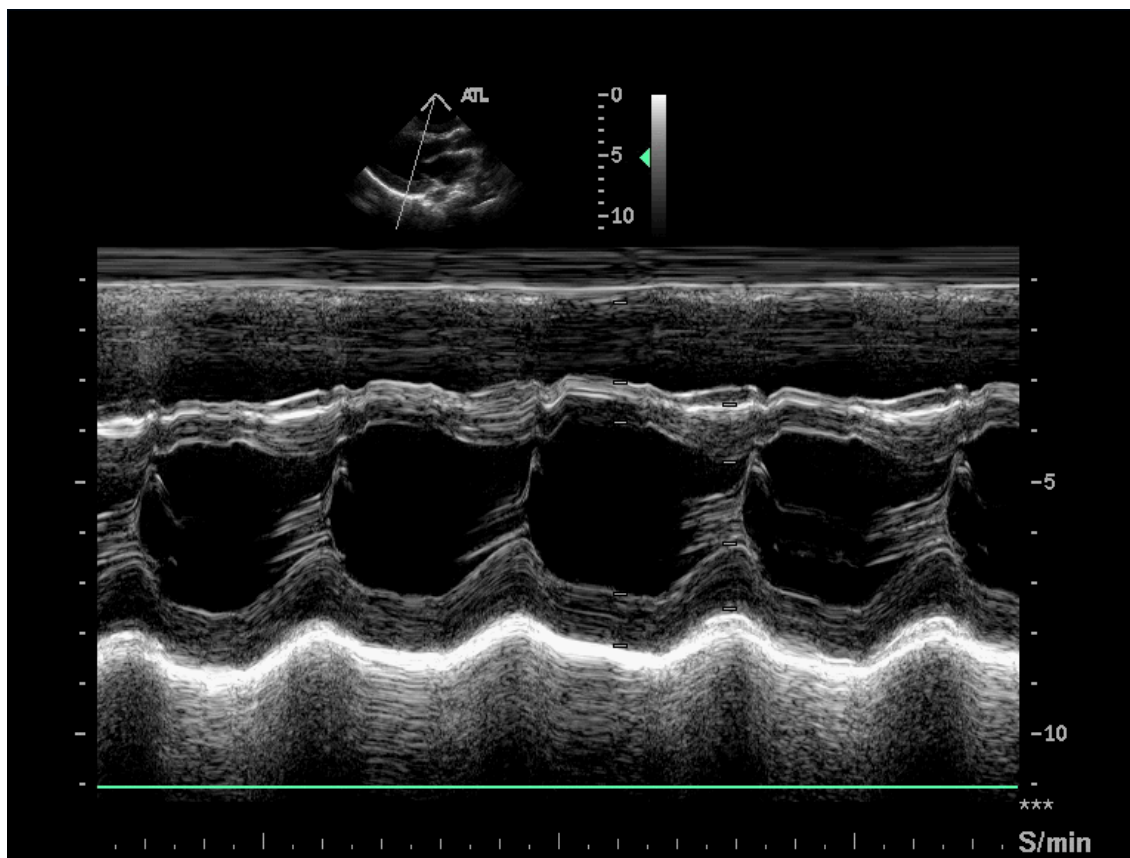


Abb.4: Echokardiographie M- Mode eines herzgesunden Patienten

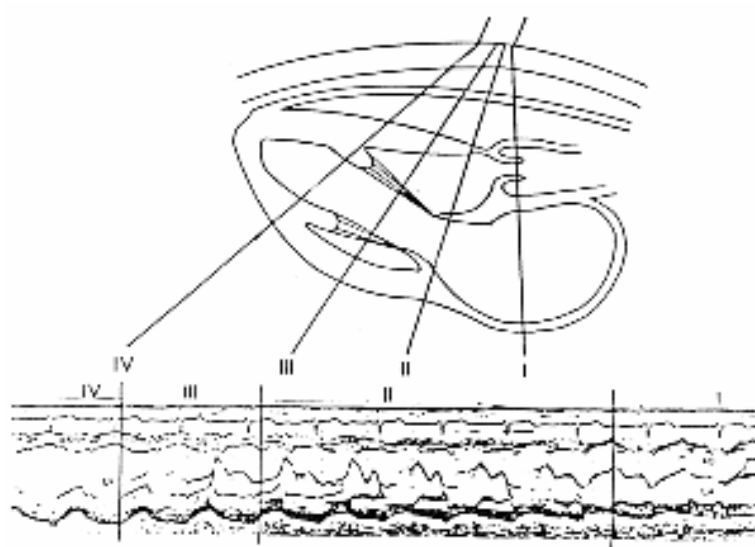


Abb.5: Schema M-Mode

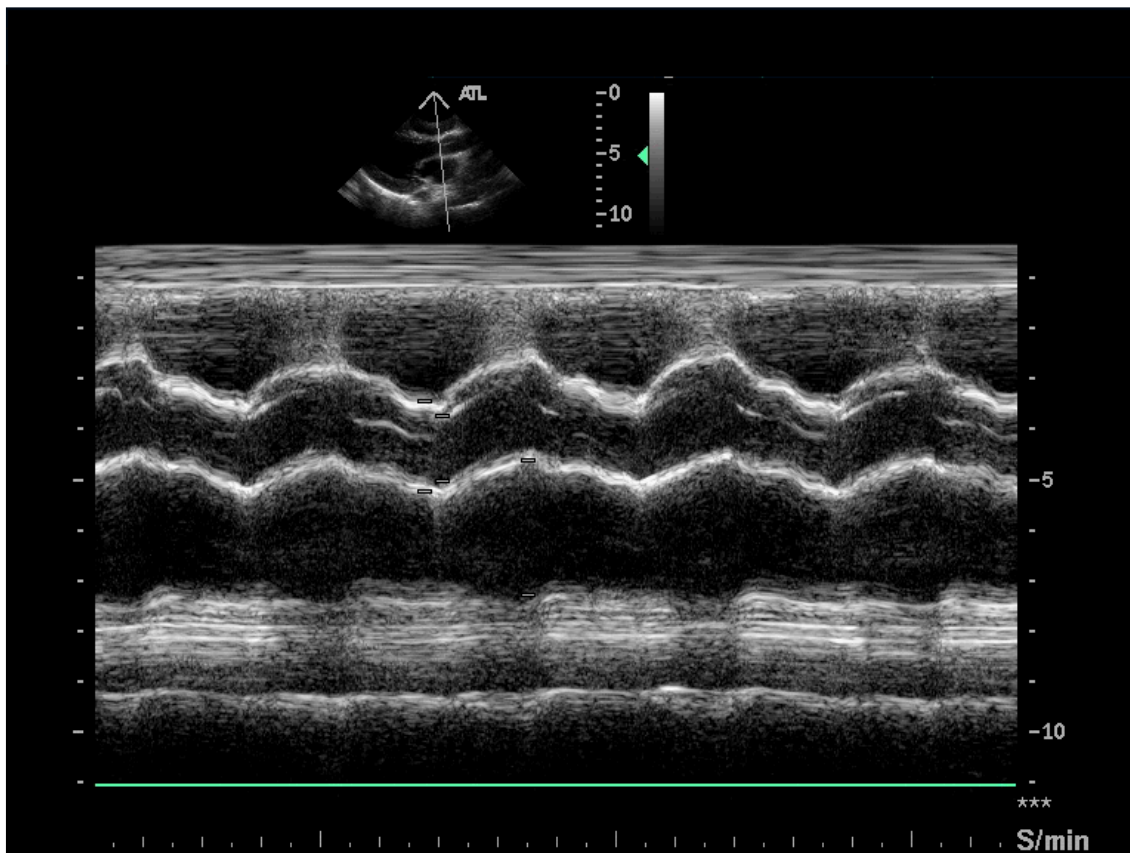


Abb.6: Echokardiographie M-Mode eines herzgesunden Patienten

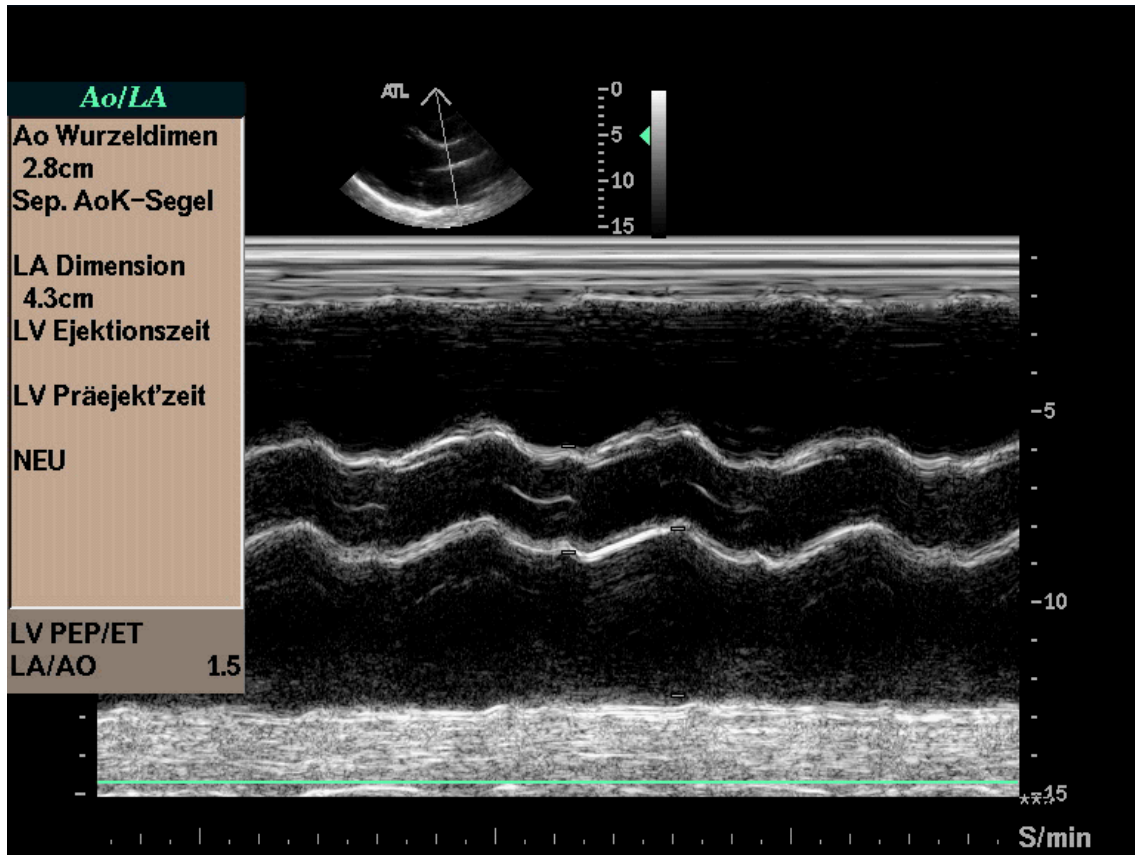


Abb.7: Echokardiographie M- Mode LA eines Patienten mit DCMP

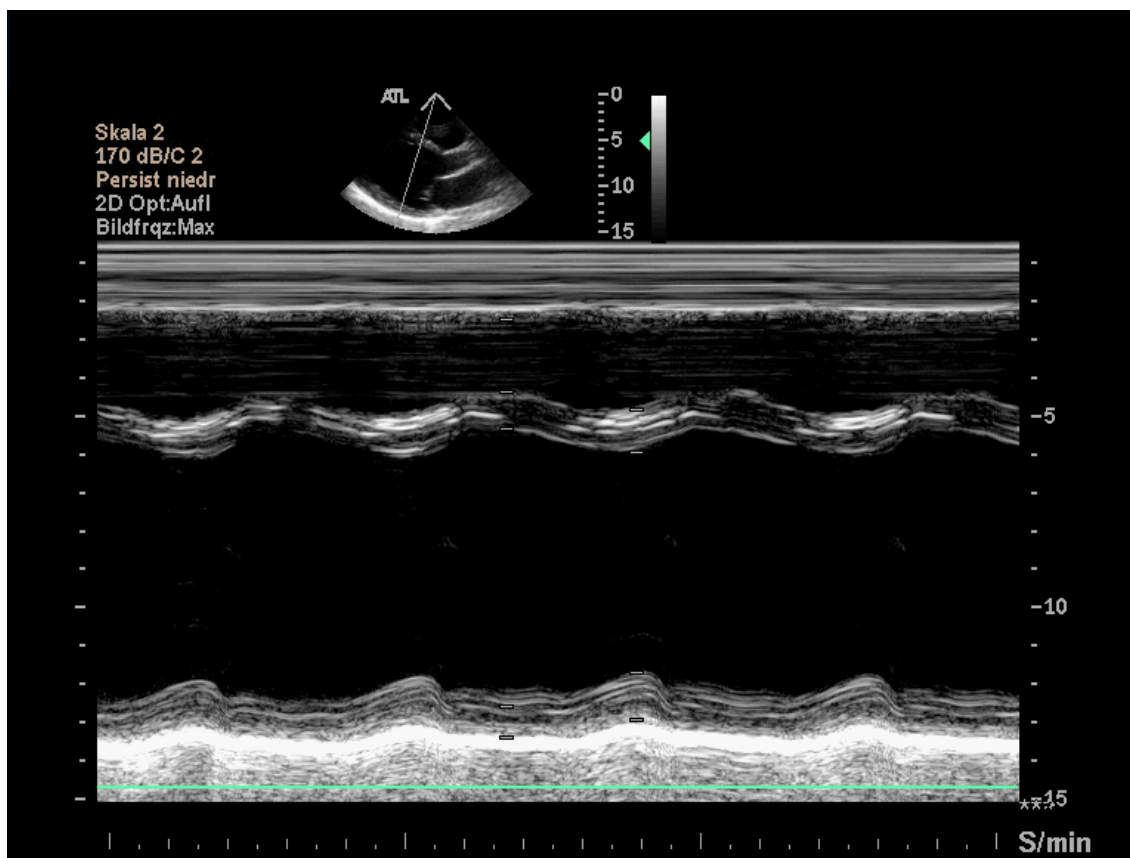


Abb.8: Echokardiographie M-Mode LV eines Patienten mit DCMP

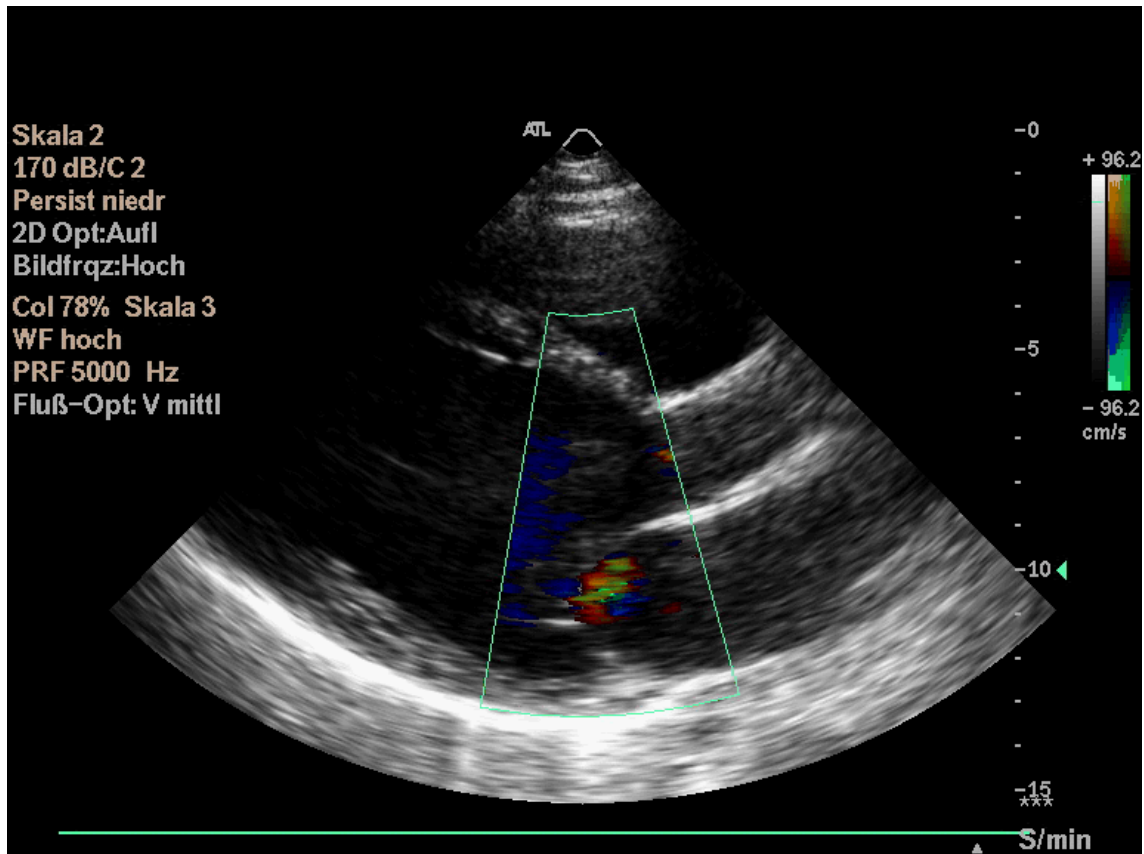


Abb.9: Echokardiographie PSLA eines Patienten mit DCMP

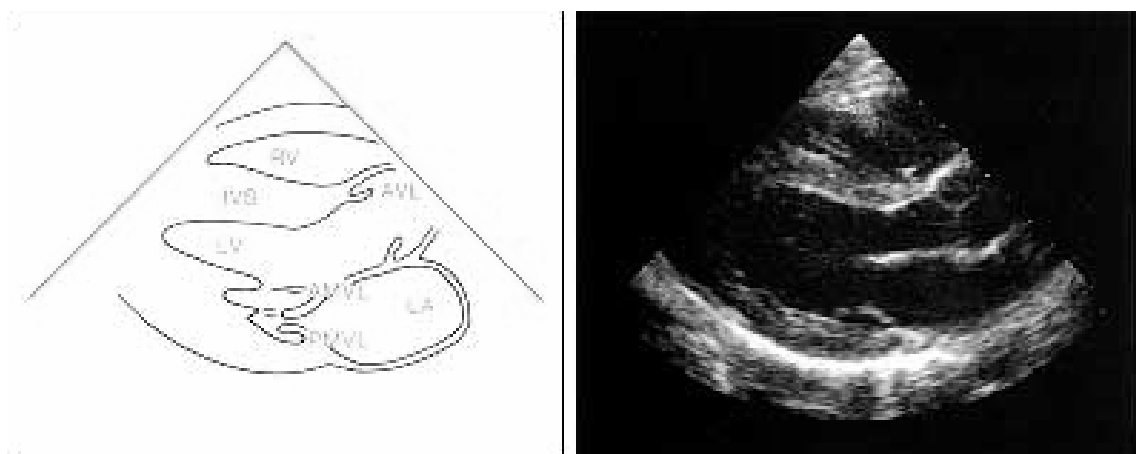


Abb.10: Schema PSLA

3.3 Herzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchung ist eine invasive Methode zur quantitativen Erfassung von physikalischen Größen, die zur exakten Beurteilung von angeborenen wie erworbenen Herzfehlern, Koronarinsuffizienzen sowie Kardiomyopathien herangezogen werden. Eine Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung besteht, wenn durch keine der nicht-invasiven Methoden eine quantitative zuverlässige Aussage zu erhalten ist.

Die Untersuchung erfolgte an einem Herzkatheter-Gerät (Philips Integris BH 3000), die Aufzeichnung und Auswertung der Befunde erfolgte mit Marquette Mac-Lab Cardiac, die Kontrastmittelinjektion erfolgte mittels Angiomat 6000.

Die jungen Patienten wurden präoperativ mit einem Benzodiazepin i.v. (Midazolam 0,1-0,4 mg/kg/h) sediert. Bei Bedarf erhielten sie eine weitere intraoperative Sedierung mit Etomidate i.v. .

Die Untersuchung erfolgte unter den bei operativen Eingriffen üblichen Desinfektions- und Sterilisationsbedingungen. Die Einführung des Katheters erfolgte nach der Seldinger-Technik transkutan in Lokalanästhesie. Bei dem Krankheitsbild der DCMP ist eine venöse und eine retrograd arterielle Herzkatheteruntersuchung indiziert.

Bei der venösen Untersuchung (Rechtsherzkatheter-Untersuchung) wird der Katheter über die Vena saphena magna kurz unterhalb des Leistenbandes unter Röntgenbildkontrolle eingeführt. Der Katheter ist kontrastgebend und kann so gut röntgenologisch verfolgt werden. Über die V.cava inferior erreicht der Katheter den rechten Vorhof und wird dann über den rechten Ventrikel in die A.pulmonalis vorgeschoben. Gemessen werden die Sauerstoffsättigung, das phasische Druckverhalten und der Mitteldruck der Vena cava inferior, des rechten Vorhofs, rechten Ventrikels und der A.pulmonalis.

Bei der retrograd-arteriellen Herzkatheteruntersuchung (Linksherzkatheter-Untersuchung) wird der Katheter transkutan über die rechte oder linke A.femoralis eingeführt. Die Vorführung des kontrastgebenden Katheters erfolgt unter Röntgenkontrolle über die A.iliaca und die Aorta retrograd durch die Aortenklappe bis in den linken Ventrikel. Der linksventrikuläre Druck wird entsprechend dem rechtsventrikulären Druck systolisch, frühdiastolisch und enddiastolisch gemessen. In der Aorta ascendens registriert man das phasische Druckverhalten mit dem Mitteldruck.

Die Abbildungen 11 A und B zeigen die systolische sowie diastolische Herzaktion mit verringerter Wandkontraktilität bei einer reduzierten Auswurfraction von LVEF 18 %.

In 11 C und D ist die physiologische Durchblutung der rechten bzw. linken Koronararterie zu sehen.

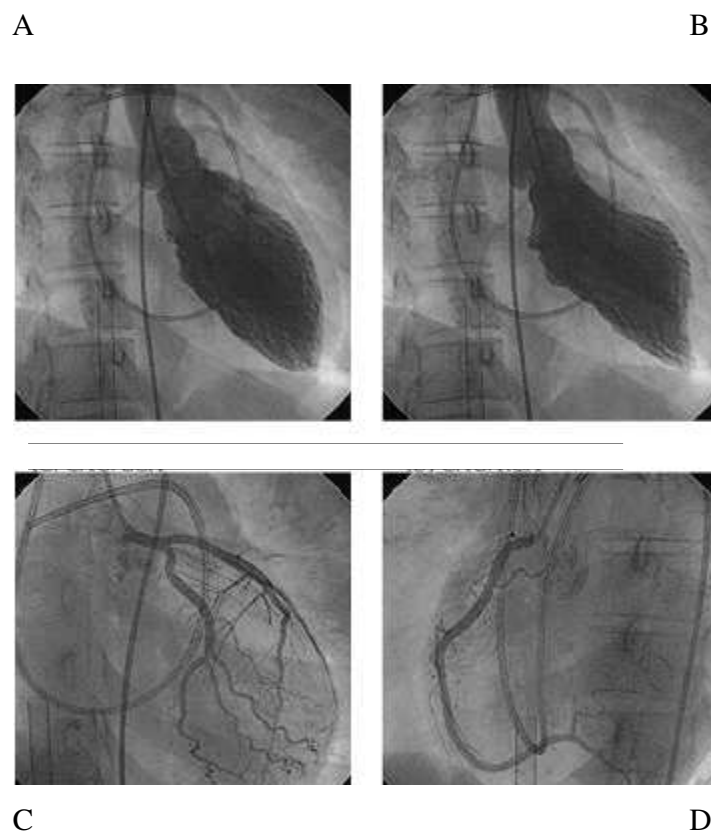


Abb.11: Herzkatheter

3.4 Histologie

Die histologische Beurteilung des Herzmuskelbiopsats beinhaltet eine immunhistologische Differenzierung der beteiligten Lymphozyten zur Charakterisierung der Entzündungsreaktion. Hiermit erfolgt eine Einteilung in eine akute oder chronische Myokarditis. Mittels neuer Nachweismethoden wie In-situ-Hybridisierung und Polymerase-Kettenreaktion ist auch ein direkter Erregernachweis im Biopsat möglich geworden.

Der mikrobielle Nachweis von Mikroorganismen beruht auf der Kenntnis erregerspezifischer Nukleotidsequenzen.

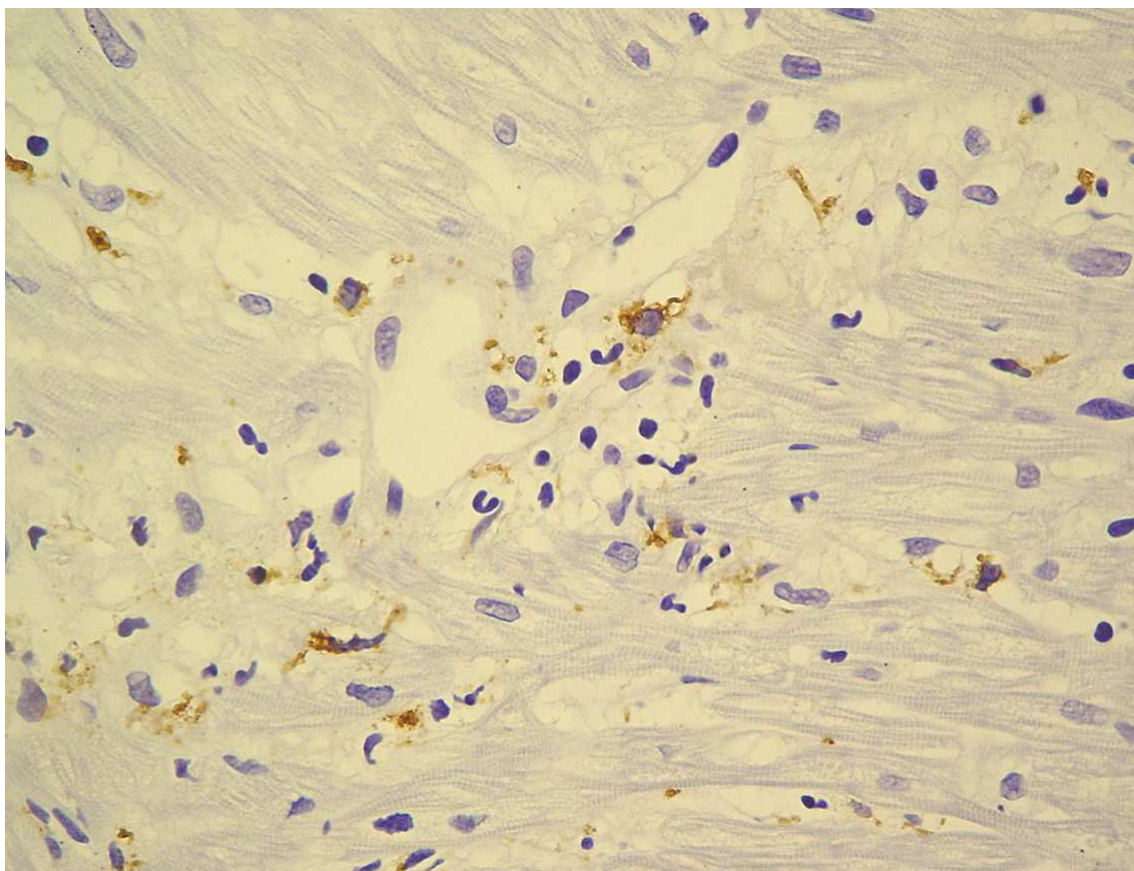
Bei der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird ein bekannter erregerspezifischer DNS-Abschnitt in-vitro amplifiziert. Die Spezifität der Reaktion basiert auf der Verwendung von zwei bekannten Startsequenzen (Primer), die den erregerspezifischen DNS-Abschnitt flankieren.

Die Reaktion besteht aus der mehrfachen Wiederholung von Zyklen, die sich jeweils in drei charakteristische Schritte untergliedern. Zuerst wird der DNS-Doppelstrang bei 94°C denaturiert. Es folgt die Anlagerung der Primer, welche eine doppelsträngige Startsequenz für die Resynthese des Doppelstrangs schaffen. Im nächsten Schritt komplettiert die thermostabile Taq-Polymerase den Doppelstrang von den Startabschnitten aus. Die Abschnitte vor den Startsequenzen werden nicht komplettiert. Nach dem dritten Zyklus sind erstmals kurze Doppelstränge entstanden, die nur aus dem spezifischen Abschnitt und den flankierenden Primersequenzen bestehen. Durch weitere Zyklen werden diese Stücke viel stärker vermehrt als Produkte, die zusätzliche DNS-Abschnitte enthalten. Die Bevorzugung ist so groß, dass nur von dem spezifischen Abschnitt genug produziert wird, um in der gelelektrophoretischen Auftrennung des Reaktionsgemischs als Bande sichtbar zu werden. Die Beurteilung der Reaktion erfolgt vorläufig anhand der Bandenlaufweite und kann mit einer molekularbiologischen Untersuchung des Produkts verifiziert werden.

Beim enzymgekoppelten Immunosorbent-Assay (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay, kurz ELISA) wird das Antigen an eine Festphase kovalent gebunden, anschließend wird der primäre Antikörper zugegeben. Die entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe bleiben an die Festphase gebunden, die überschüssigen Antikörper werden abgewaschen. Da an die sekundären Antikörper vorher ein geeignetes Enzym gekoppelt wurde, kommt es nach Zugabe des entsprechenden Testsubstrats zur Umsetzung in ein farbiges Produkt, dessen Menge mit Hilfe eines Photometers bestimmt werden kann. Die Produktmenge steht in direkter Beziehung zur Menge des nachzuweisenden Antigens.

Die folgenden Abbildungen 12 bis 15 zeigen die mikroskopische Darstellung einer Biopsie des linksventrikulären Myokards eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie verursacht durch Parvo-Virus-B19. Auffällig ist eine Infiltration durch zahlreiche T-Lymphozyten an multiplen Stellen des Myokards. Zum Teil kommt es zu begleitenden Myozytendegenerationen. In diesen Arealen ist eine verstärkte Infiltration des Interstitiums in Begleitung einer deutlich verstärkten Expression von HLA-DR, sowohl im Bereich der Entzündungszellen, als auch in angrenzenden Kapillarendothelien zu erkennen.

Alle pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde wurden im Institut für Pathologie der Universitätsklinik Tübingen erhoben.



*Abb.12: Linksventrikuläre Myokardbiopsie eines Patienten mit DCMP.
Übersicht. Immunhistochemische Nachweis von T- Lymphozyten und
Makrophagen.*

aus dem Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen

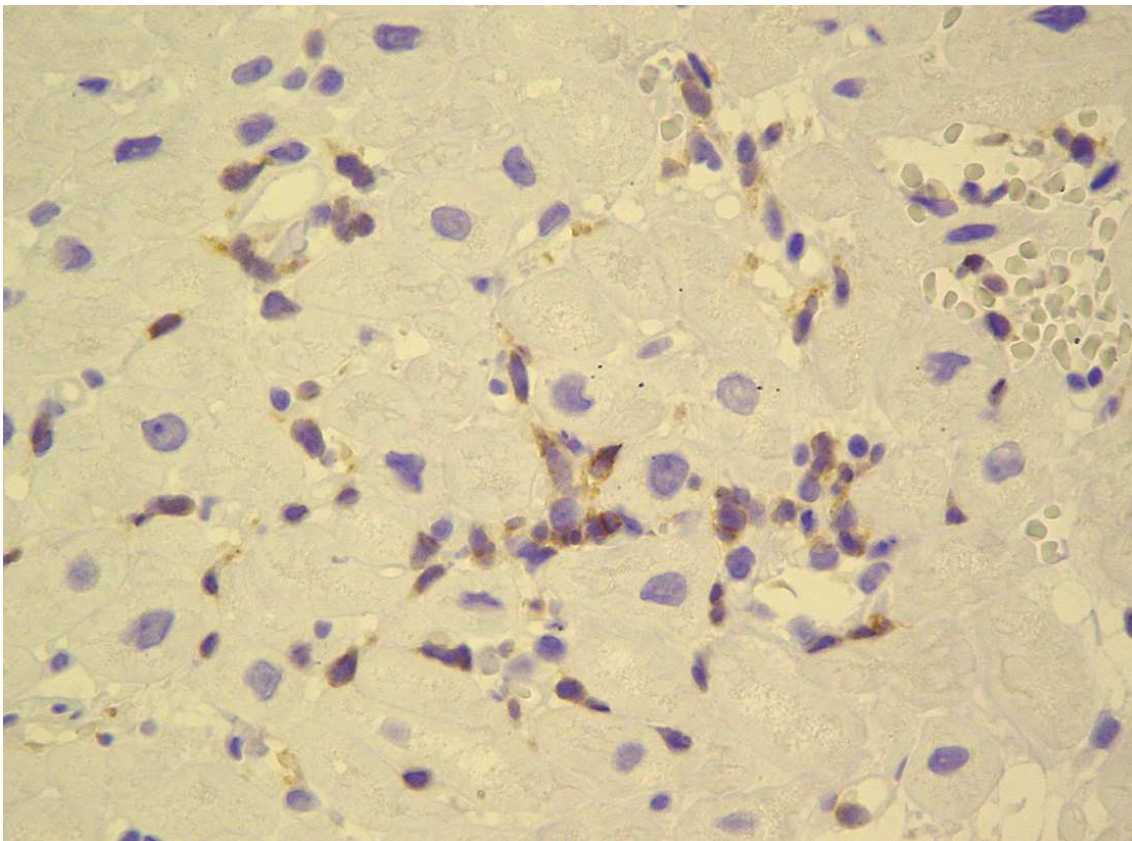


Abb.13: Linksventrikuläre Myokardbiopsie eines Patienten mit DCMP. Ausschnittsvergrößerung. Immunhistochemische Nachweis von T- Lymphozyten und Makrophagen.

aus dem Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen

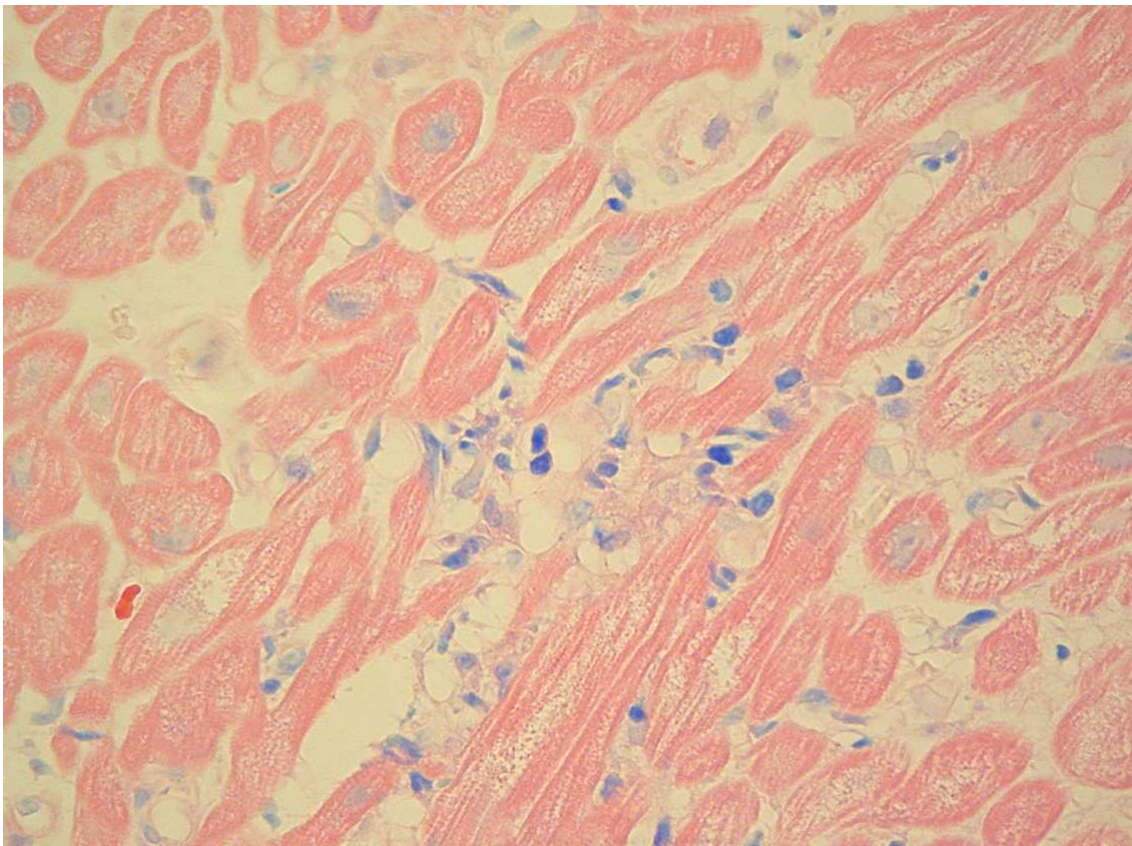


Abb.14: Linksventrikuläre Myokardbiopsie eines Patienten mit DCMP in Giemsa Färbung. Übersicht. Infiltration von zahlreichen T- Lymphozyten sowie Myozytendegenerationen.

aus dem Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen

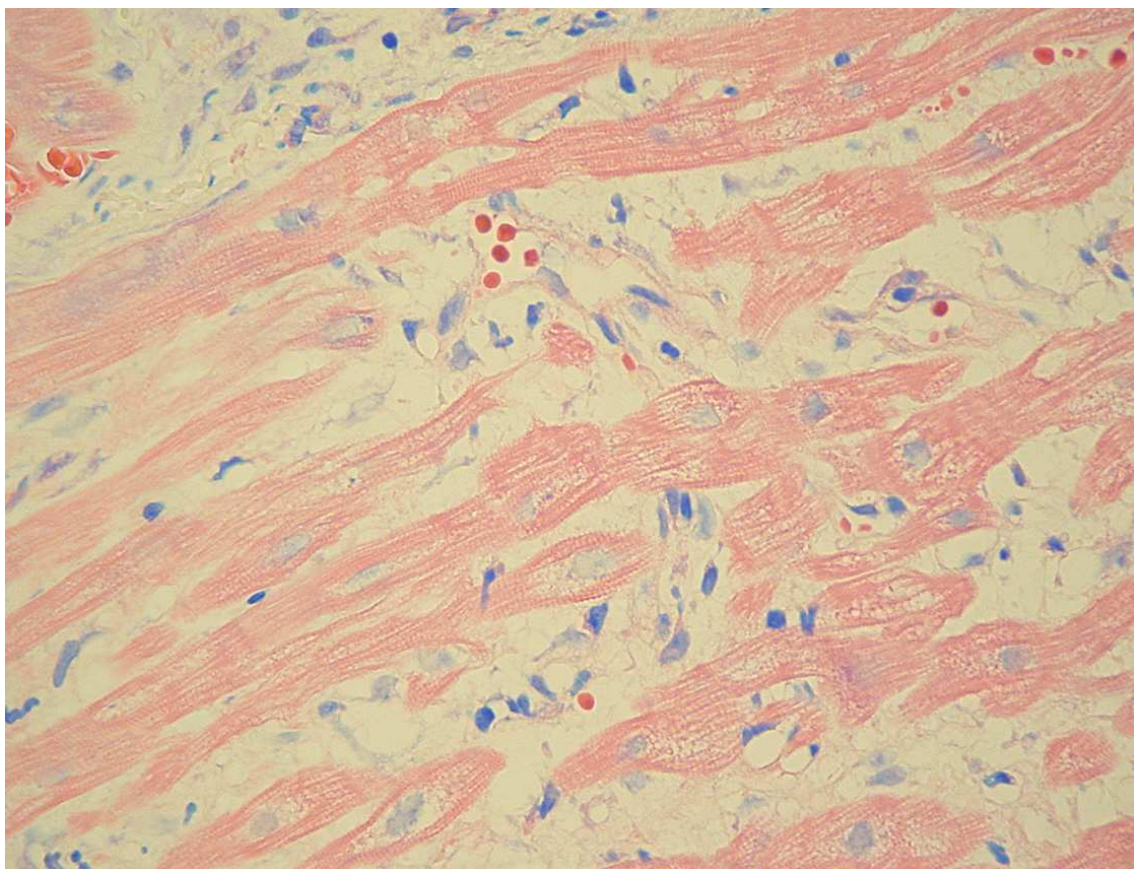


Abb.15: Linksventrikuläre Myokardbiopsie eines Patienten mit DCMP in Giemsa Färbung. Ausschnittsvergrößerung. Infiltration von zahlreichen T- Lymphozyten sowie Myozytendegenerationen.

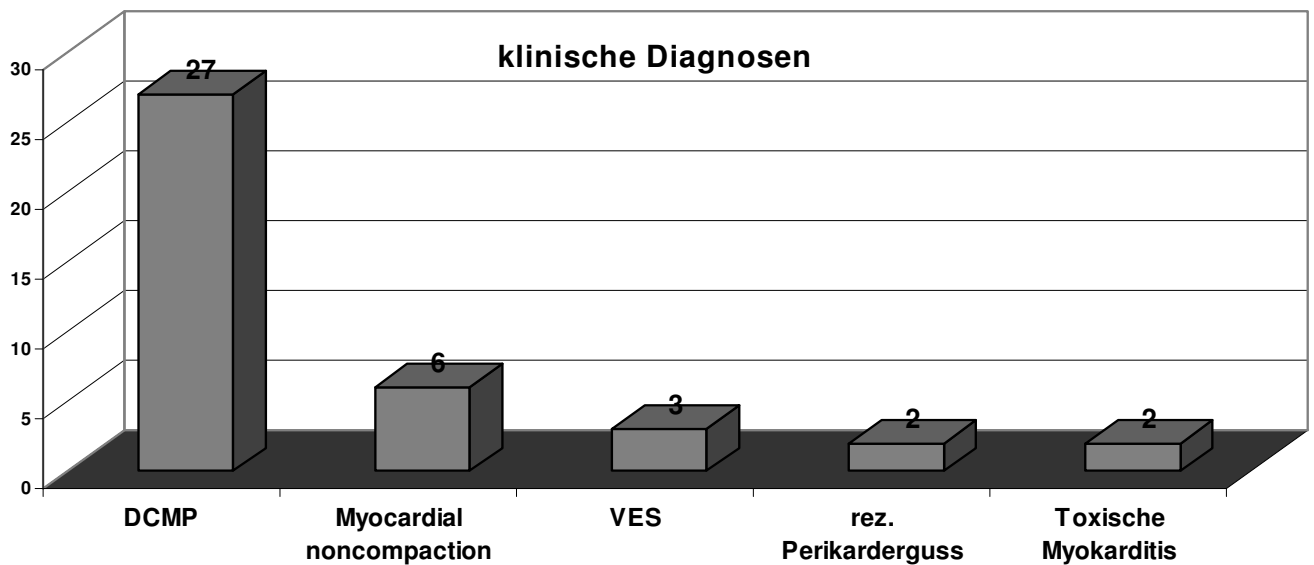
aus dem Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen

4. Ergebnisse

4.1 Klinisches Bild

Im Folgenden werden die Krankheitsbilder der 40 untersuchten Kinder anhand einer Abbildung veranschaulicht.

Abb.16: Klinische Diagnosen



Bei 27 Patienten des Kollektivs wird die Diagnose dilatative Kardiomyopathie gestellt. Bei sechs Patienten handelt es sich um eine myokardiale Noncompaction. In drei Fällen äußert sich das Krankheitsbild primär in ventrikulären Extrasystolen. Bei zwei der jungen Patienten stehen rezidivierende Perikardergüsse im Vordergrund. In zwei Fällen handelt es sich um onkologische Patienten, die postchemotherapeutisch eine toxische Kardiomyopathie entwickelten.

Die initialen Symptome der 13 Patienten mit Virusmyokarditis werden in der folgenden Abbildung zusammengefasst.

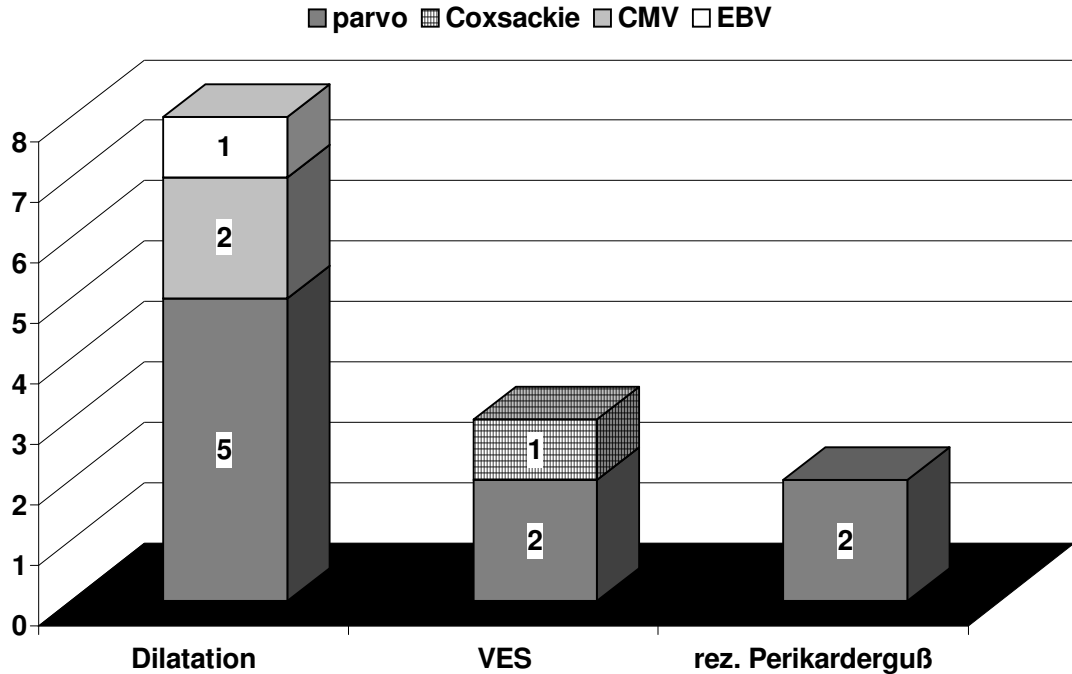


Abb.17: Symptome der Patienten mit Virusmyokarditis

Hierbei wird ersichtlich, dass sich die Virusmyokarditis in der Mehrzahl der Fälle durch eine Dilatation des Herzens bemerkbar macht. Bei fünf Patienten mit Parvo-Virus-B19 Nachweis im Myokardbiopsat, sowie bei zwei Fällen mit CMV Nachweis und einem Patienten in der EBV Gruppe zeigt sich eine Dilatation des linken Ventrikels. In zwei Fällen mit Parvo-Virus-B19 Nachweis im Biopsat und bei einem Patienten mit Coxsackie-Virus Nachweis kommt es zu ventrikulären Extrasystolen. In zwei Fällen der Parvo-B19 Gruppe werden rezidivierende Perikardergüsse beschrieben.

Die nachstehende Graphik veranschaulicht die Symptomatik der Patienten mit Virusmyokarditis im Verlauf nach Therapie mit Immunglobulinen.

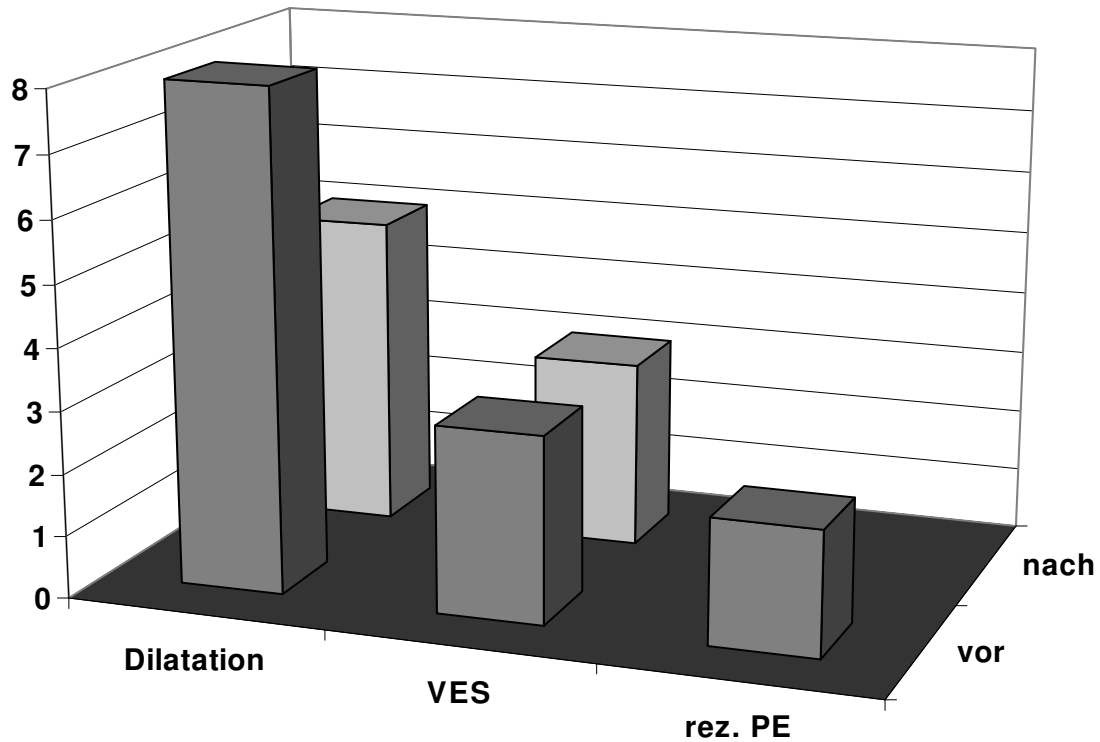


Abb.18: Symptomatik der Patienten mit Virusmyokarditis im Verlauf

Wie Abbildung 18 verdeutlicht, kann durch die Behandlung mit Immunglobulinen bei drei von acht Patienten ein Rückgang der ventrikulären Dilatation verzeichnet werden. In Bezug auf die ventrikulären Extrasystolen kann keine Verbesserung gezeigt werden. Bei dem Kollektiv von zwei Patienten mit rezidivierenden Perikardergüssen treten nach Therapie mit Immunglobulinen keine erneuten Perikardergüsse auf.

4.2 Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung

Eine Herzkatheteruntersuchung wird bei 38 der jungen Patienten durchgeführt. In nachfolgender Tabelle sind die routinemäßig bestimmten Parameter für jeden einzelnen Patienten zum Zeitpunkt der kardiologischen Untersuchung aufgeführt.

Tab.1: Herzkatheteruntersuchung

Patient	Lad/ PCW (mmHg)	LVd (mmHg)	RVd (mmHg)	HMV (l/min/m ²)	Biopsie	Virusnachweis Biopsie
1	17	0-14	0-8	5,32	Ja	-
2	20	0-24	0-8	3,88	Ja	-
3	17	0-9	0-7	4,27	Ja	+
4		0-15	0-6	4,88	Ja	-
5		0-7			Ja	+
6	32	0-32	0-20	5,74	Ja	+
7	13	0-8	0-7	4,25	Ja	-
8	11	9-15	8-14	1,96	Ja	-
9	17	4-12	3-9	2,39	Ja	-
10		0-10	0-4		Ja	-
11			0-4		Ja	-
12	12	0-15	0-5	3,79	Ja	+
13	9	0-8	0-4	4,47	Ja	-
14		0-10			Ja	-
15	7	0-9	0-4		Ja	+
16		0-20	0-5	3,6	Ja	-
17	4	0-10	0-5	5,08	Ja	-
18		0-19	0-4	3,7	Ja	-
19		0-15	0-8	3,32	Ja	+
20	21	0-28		5,7	Ja	-
21	5	0-7	0-2		Ja	-
22	22	0-22	0-11	2,9	Ja	-
23	6	0-10	0-3	4,14	Ja	-
24	5	0-7	0-3	3,47	Ja	+
25		0-9	0-3	2,7	Ja	-
26	7	0-13	0-3		Ja	+
27	37	0-30	0-19	2,15	Ja	-
28	7	0-10	0-6	3,53	Ja	+
29	13	0-10	0-4	4,34	Ja	+
30	9	0-14	0-5	5,39	Ja	-
31	9	0-15	0-3	4,36	Ja	+
32	12	0-12	0-5	3,7	Ja	-
33		0-15	0-13		Ja	+
34	21	0-22	0-7	3,95	Ja	-
35	22	0-19	0-9	2,82	Ja	-
36	20	0-17	0-11	0,69	Ja	-
37		0-5	0-2	4,39	Ja	-
38		0-11	0-4	3,47	Ja	+

Bei 38 Patienten mit der Erstdiagnose dilatative Kardiomyopathie bzw. akute Myokarditis wird im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung das Myokardbiopsat aus der linken Kammer histologisch, immunhistologisch und molekularbiologisch untersucht.

In zwei Fällen (5%) besteht keine hinreichende Indikation für eine Biopsie. Es handelt sich um eine postchemotherapeutisch erworbene toxische Kardiomyopathie bei onkologischen Patienten.

Anhand Abbildung 19 sollen die Ergebnisse der Untersuchung der Myokardbiopsien aufgezeigt werden.

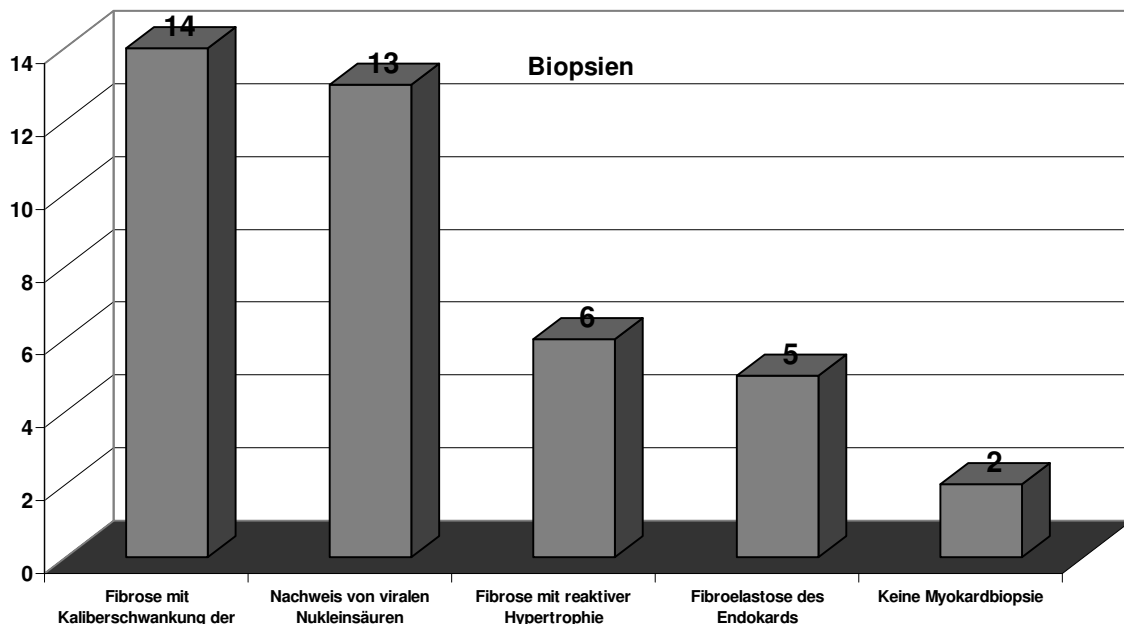


Abb.19: Verteilung der bioptisch gesicherten Diagnosen

Bei 13 (32,5%) der 38 biopsierten Patienten kann durch Polymerase-Kettenreaktion der Nachweis viraler Nukleinsäure erbracht werden. In 14 Fällen wird histologisch eine Fibrose mit Kaliberschwankung der Myozyten diagnostiziert. Bei sechs Untersuchungen des Myokardbiopsats kann eine Fibrose mit reaktiver Hypertrophie festgestellt werden. In fünf Fällen handelt es sich histologisch um eine Fibroelastose des Endokards.

4.2.1 Virusnachweis im Myokard

Bei 13 der 40 Patienten ist die Ursache der DCMP auf eine Virusinfektion im Myokard zurückzuführen. Hierbei handelt es sich bei neun Patienten um eine Parvo-Virus-B19 Erkrankung, bei zwei Patienten um eine Cytomegalie-Virusinfektion und bei jeweils einem Patienten um eine Cocksackie-Virusinfektion bzw. eine Epstein-Barr-Virusinfektion.

Bei allen Patienten mit einem positiven Virusnachweis im Myokardbiopsat wird im Anschluss eine hochdosierte Immunglobulintherapie durchgeführt.

Nach Beendigung der Immunglobulintherapie wird bei den Patienten erneut eine Myokardbiopsie mittels Herzkatheter zur histologischen Untersuchung entnommen.

Die Verteilung der Viren im Myokardbiopsat vor und nach Therapie mit Immunglobulinen wird in der folgenden Graphik veranschaulicht.

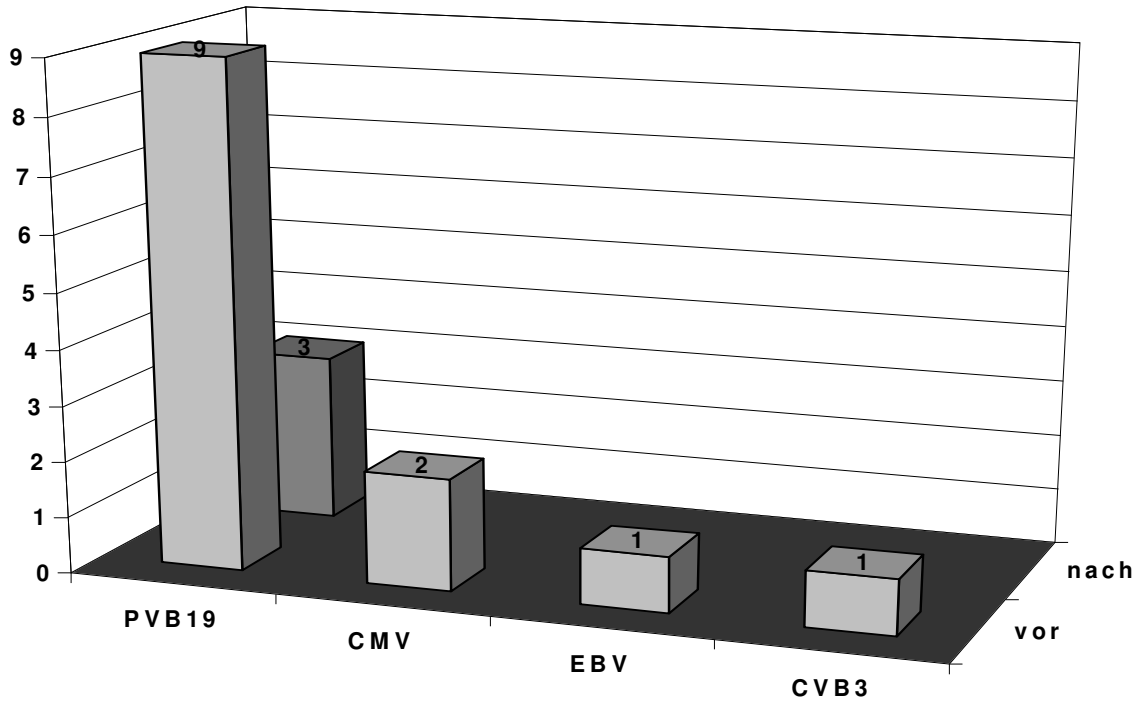


Abb.20: Virusverteilung vor und nach Behandlung mit Immunglobulin

In der Parvo-Virus-B19 Gruppe kann nach der Therapie in sechs Fällen (66%) eine Viruselimination erreicht werden. Des weiteren sind bei zwei CMV-Myokarditiden und einem Fall von Cocksackievirus-B3, sowie einem Fall von Epstein-Barr-Virus Myokarditis eine Elimination der Viren im Myokard zu verzeichnen.

Folgende Graphik zeigt das Ergebnis der serologischen Untersuchung im Vergleich zu den molekularbiologischen Untersuchungen aus dem Myokardbiopsat.

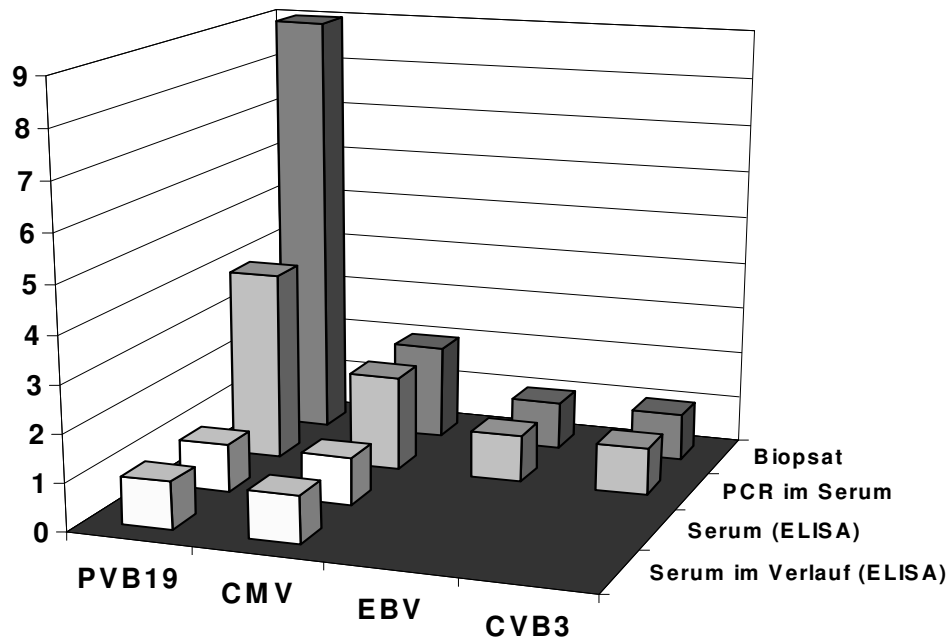


Abb.21: Korrelation zwischen Virusnachweis im Myokard, positiver Virusserologie und PCR im Serum vor Therapie

Bei den Patienten mit einer bioptisch nachweisbaren Parvo-Virus-B19 Myokarditis kann lediglich in einem Fall (11%) eine positive Serologie mittels ELISA nachgewiesen werden. Ebenfalls ist nur bei einem der beiden CMV-Myokarditiden eine positive Serologie möglich. Bei den EBV und CVB3 induzierten Myokarditiden kann kein Erregernachweis mittels ELISA im Serum erbracht werden.

Mittels PCR kann im Serum in vier der neun bioptisch gesicherten Fälle eine Parvo-B19 Infektion festgestellt werden. Bei den CMV induzierten, sowie bei den EBV und CVB3 induzierten Myokarditiden kann in 100% der bioptisch gesicherten Infektion eine positive PCR auch im Serum nachgewiesen werden.

Anhand nachfolgender Graphik soll die Korrelation zwischen Virusnachweis im Myokard, positiver Virusserologie und PCR im Serum nach Therapie veranschaulicht werden.

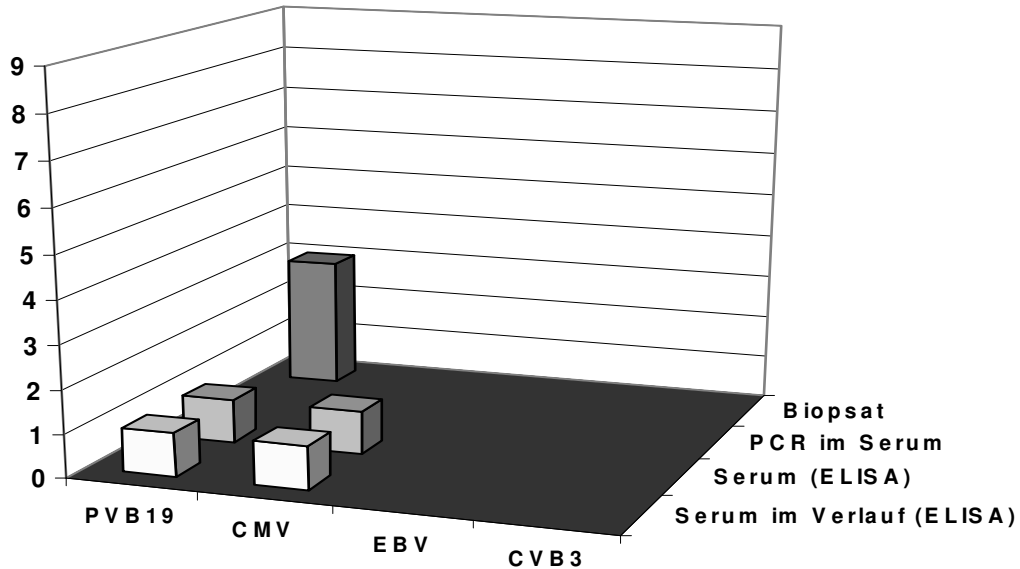


Abb.22: Korrelation zwischen Virusnachweis im Myokard und positiver Virusserologie und PCR im Serum nach Therapie

In dem Patientenkollektiv der Parvo-B19 induzierten Myokarditiden kann nach Therapie mit Immunglobulinen bei drei Patienten eine Viruspersistenz im Kammermyokard nachgewiesen werden. Das serologische Korrelat zeigt in nur einem Fall einen Virusnachweis. Bei den CMV Infektionen zeigt sich eine positive Virusserologie bei negativer Myokardbiopsie.

4.3 Echokardiographische Untersuchungsergebnisse

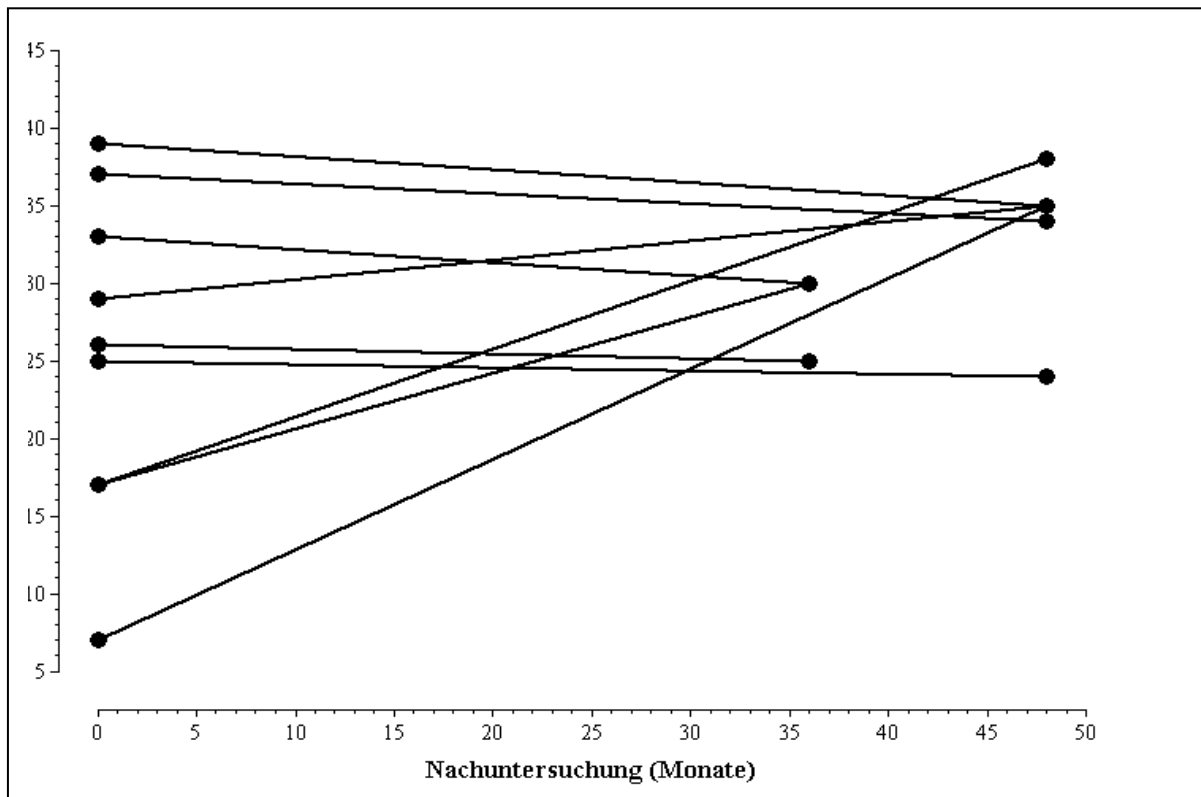


Abb.23: Verlauf Verkürzungsfraction bei allen Patienten mit Virusmyokarditis

Vorstehende Graphik zeigt die linksventrikuläre Verkürzungsfraction bei Patienten mit Virusmyokarditis im Verlauf. Geht man von einer unteren Normgrenze der Verkürzungsfraction von 27% aus, so ist feststellbar, dass bei sechs Patienten eine initial eingeschränkte Kontraktilität nachweisbar ist und bei zwei Patienten auch im weiteren Verlauf keine Verbesserung der Kontraktilität erzielt werden kann. Bei vier Patienten kann jedoch eine Normalisierung der Verkürzungsfraction erreicht werden.

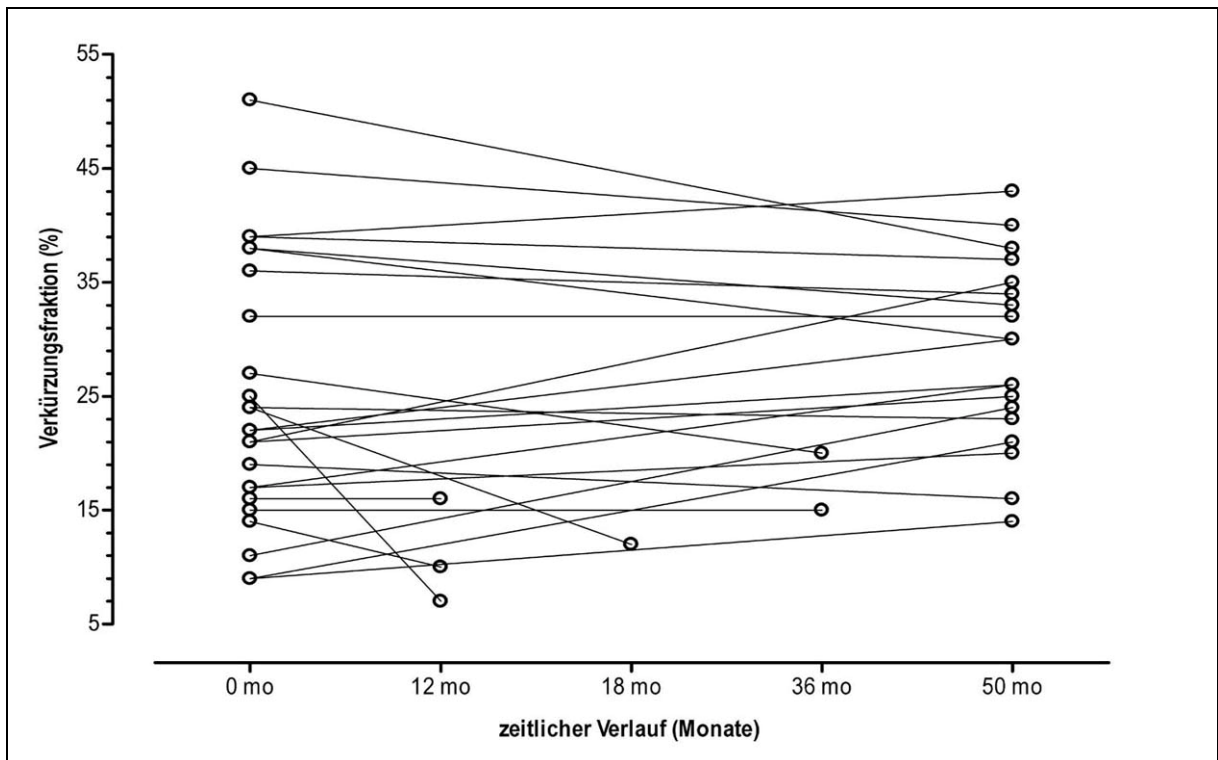


Abb.24: Verlauf Verkürzungsfraktion bei allen Patienten ohne Virusmyokarditis

Vorstehende Graphik zeigt die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion bei Patienten ohne Virusmyokarditis im Verlauf. Geht man auch hier von einer unteren Normgrenze der Verkürzungsfraktion von 27% aus, so ist feststellbar, dass bei 17 Patienten eine initial eingeschränkte Kontraktilität nachweisbar ist. Bei neun Patienten kann auch im weiteren Verlauf keine Verbesserung der Kontraktilität erzielt werden kann. Sechs Patienten sind im Verlauf der Nachuntersuchungen gestorben. Bei zwei Patiente kann eine Normalisierung der Verkürzungsfraktion erreicht werden.

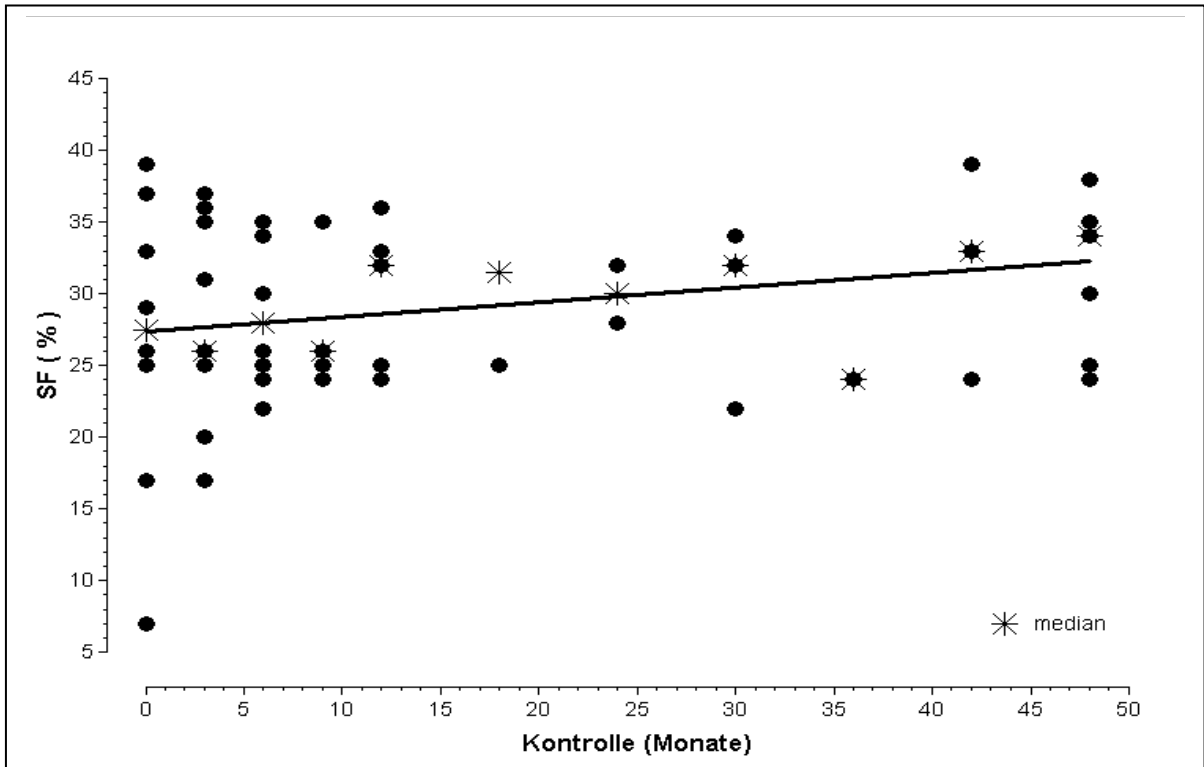


Abb.25: Median der Verkürzungsfraction bei allen Patienten mit Virusmyokarditis

In der vorangehenden Graphik ist der Median der linksventrikulären Verkürzungsfraction bei allen Patienten mit Virusmyokarditis im Verlauf aufgezeichnet. Bei den Kontrolluntersuchungen kann eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion beschrieben werden.

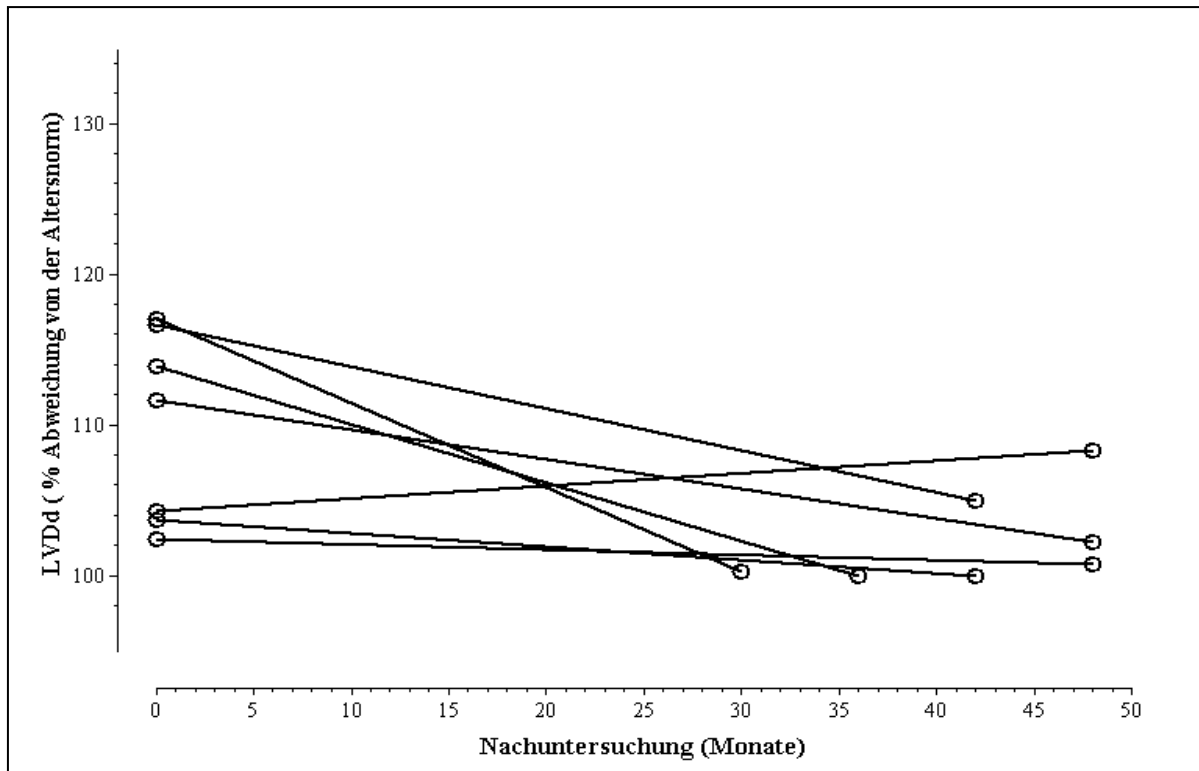


Abb.26: Verlauf des linksventrikulären Innendurchmesser bei allen Patienten mit Virusmyokarditis

In Abbildung 26 wird der linksventrikuläre Durchmesser bei Patienten mit Dilatation des linken Ventrikels im Verlauf dargestellt. Hierbei wird ersichtlich, dass es bei drei der acht Patienten mit initial dilatiertem linken Ventrikel nach Applikation von Immunglobulin zu einer Normalisierung des linksventrikulären Innendurchmessers gekommen ist. Bei weiteren vier Patienten kann eine Verkleinerung der linken Kammer erzielt werden, während bei einem Patienten kein eindeutiger Verlauf nachweisbar ist.

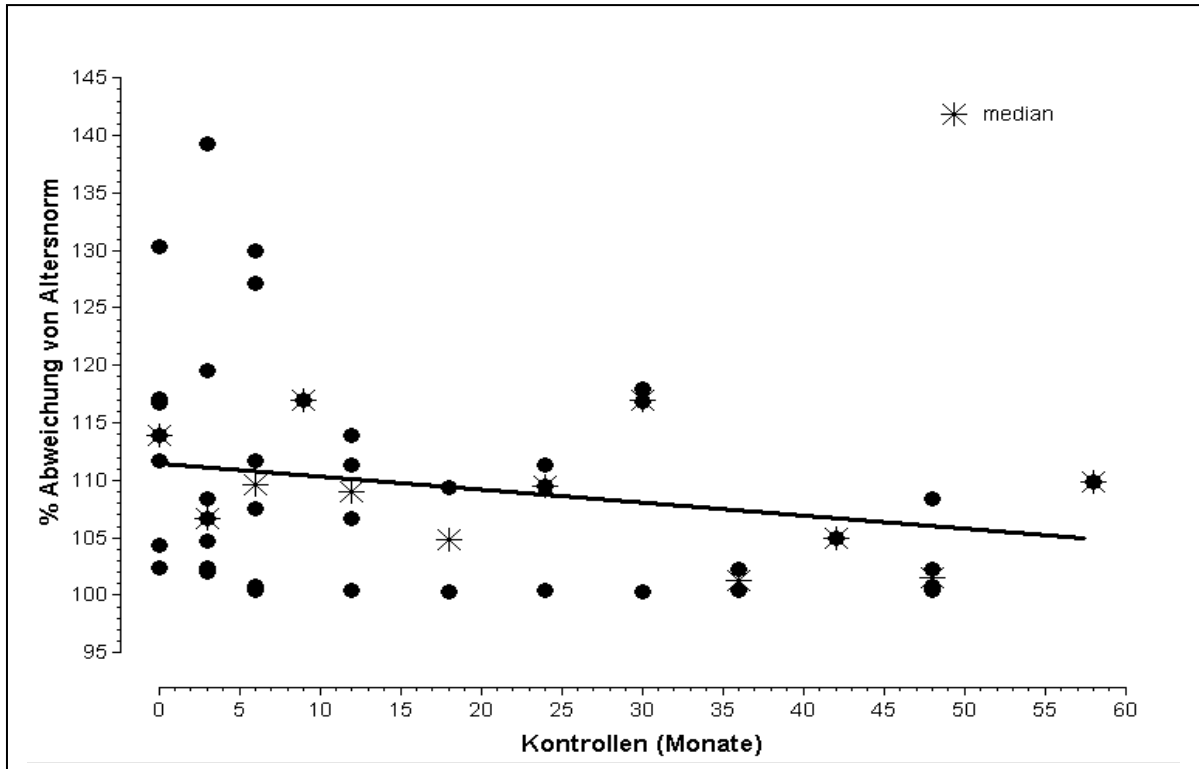


Abb.27: Median des linksventrikulären Durchmessers bei allen Patienten mit Virusmyokarditis

Zur besseren Übersicht stellt die vorangehende Graphik den Median der Ergebnisse des linksventrikulären Durchmessers bei dem Patientenkollektiv der virusinduzierten Kardiomyopathien dar.

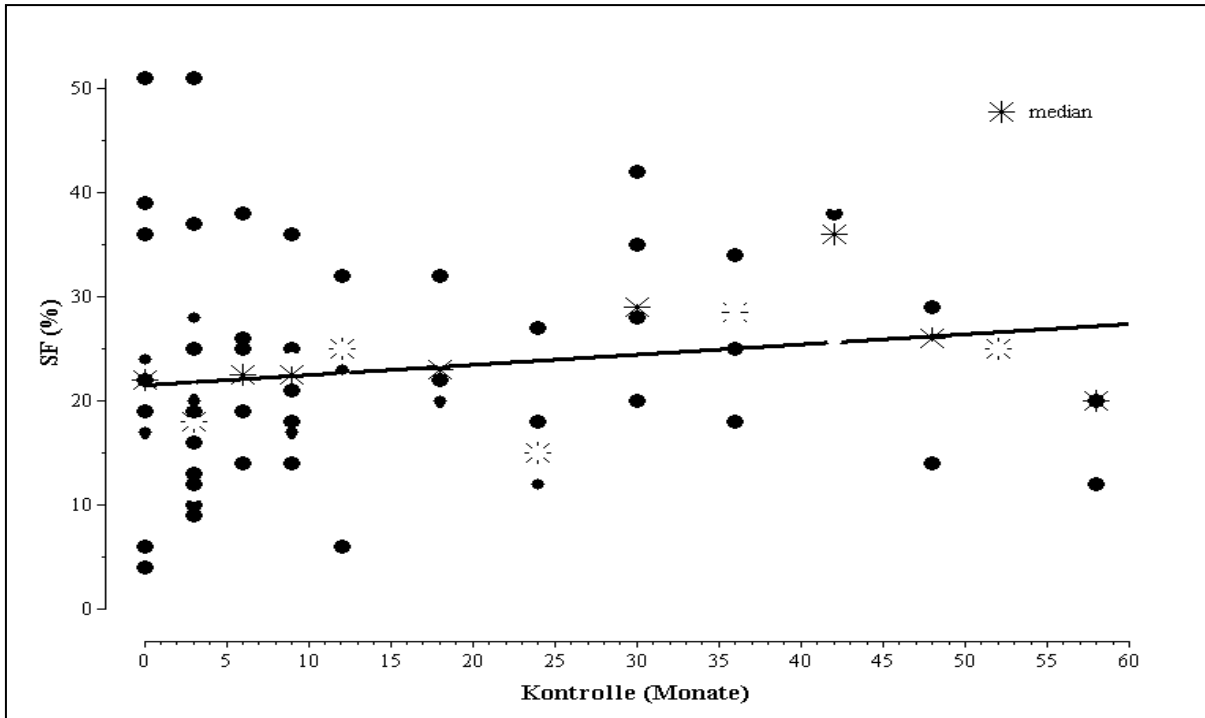


Abb.28: Verlauf der linksventrikulären Verkürzungsfraction bei allen Patienten mit Kardiomyopathie

In Abbildung 28 sind die echokardiographischen Untersuchungsergebnisse der linksventrikulären Verkürzungsfraction aller Patienten mit Kardiomyopathie graphisch dargestellt. Zur besseren Übersicht ist der Median aller Ergebnisse aufgetragen.

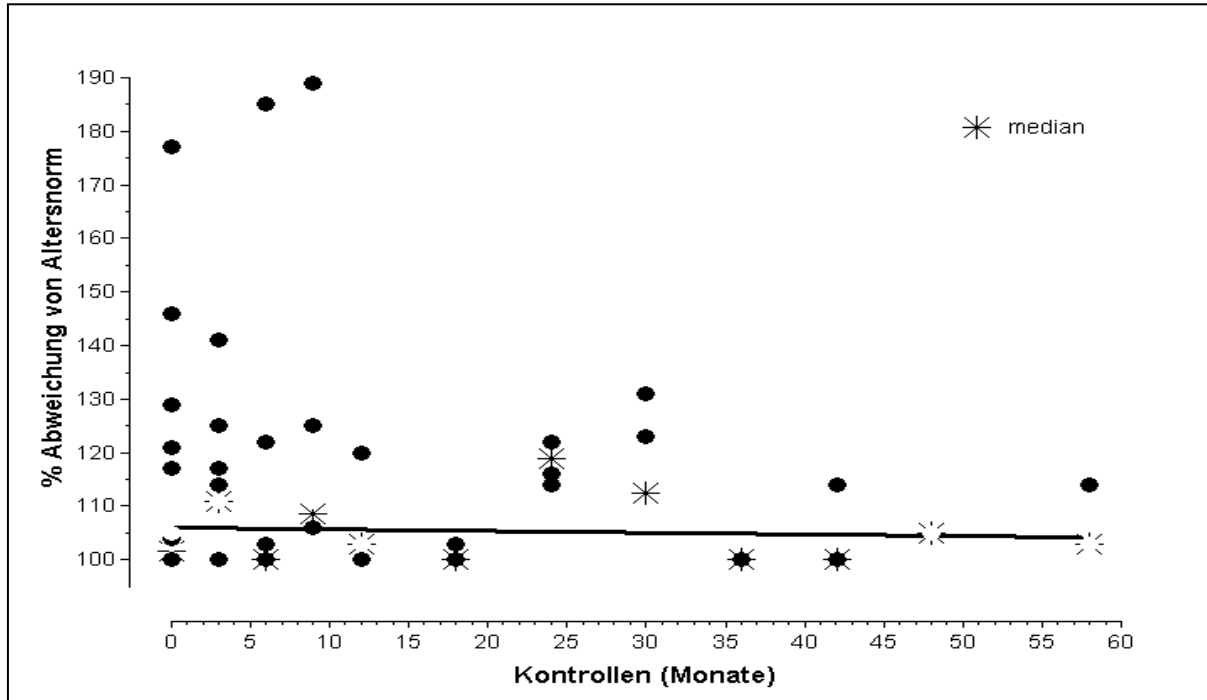


Abb.29: Verlauf des linksventrikulären Innendurchmessers bei allen Patienten mit Kardiomyopathie

Abbildung 29 veranschaulicht den Verlauf des linksventrikulären Innendurchmessers bei dem untersuchten Patientenkollektiv der Kardiomyopathien. Es sind die einzelnen Kontrolluntersuchungen gegen die prozentuale Abweichung der Altersnorm aufgetragen.

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Fragestellung behandelt, ob es einen Unterschied im klinischen Verlauf zwischen Patienten mit DCMP und positivem Virusnachweis im Myokardbiopsat und Patienten mit DCMP ohne Virusnachweis gibt. Die untersuchten Parameter sind der klinische Verlauf und die Veränderung der echokardiographisch ermittelten linksventrikulären Dilatation sowie Verkürzungsfraction. Des Weiteren soll untersucht werden, ob bei dieser Patientengruppe eine Immuntherapie einen positiven Einfluss auf die Progredienz der virusinduzierten DCMP haben kann.

Eine generelle Übereinkunft über die Therapie virusinduzierter Myokarditiden gibt es bisher noch nicht. Der Einfluss von β -Blockern, ACE-Hemmern und anderen medikamentösen Therapien auf die Herzinsuffizienz wird bereits in mehreren Studien diskutiert (**Jessup, Brozena, 2003**). Der Nutzen einer Therapie mit Immunglobulinen ist hingegen noch nicht hinreichend erforscht.

Bei der Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen wird die Therapie mit intravenöser Immunglobulinapplikation bereits erfolgreich eingesetzt (**Bygren et al., 1985; Palmer et al., 1988; Shibuya et al., 1994; Suzuki et al., 1991**).

Für einen positiven Effekt einer intravenösen Immunglobulingabe bei bestimmten Herzmuskelerkrankungen gibt es in der Literatur ebenfalls Hinweise.

Dörffel et al. konnten erstmals nachweisen, dass die Therapie mittels Immunadsorption auch bei der DCMP vielversprechend ist. Bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz infolge einer DCMP induziert die Immunadsorption eine akute hämodynamische Besserung, die sich in einem signifikanten Anstieg des Herzindex und des Schlagvolumens manifestiert (**Dörffel et al., 1997**).

Der Einsatz von IVIG in der Therapie der Myokarditiden wird kontrovers diskutiert. Es werden sowohl nützliche als auch destruktive Effekte beschrieben (**Chan et al., 1991; Parillo et al., 1989; Salvi et al., 1989**). Parillo et al. zeigen eine initiale Verbesserung der ventrikulären Funktion bei Patienten mit DCMP, die mit Immunglobulinen behandelt wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Standardtherapie. Im Verlauf zeigt sich jedoch nach sechs Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (**Parillo et al., 1989**).

In einer Untersuchung von Chan et al. wird bei Kindern mit Myokarditis und positivem Virusnachweis in der Myokardbiopsie ebenfalls über einen Nutzen der Therapie mit Immunglobulinen berichtet. Bei den 13 jungen Patienten wurden Nachuntersuchungen bis zu 42 Monate nach Therapiebeginn durchgeführt (**Chan et al., 1991**).

McNamara et al. beschreiben positive Effekte einer alleinigen Immunglobulingabe bei einer Myokarditis und akuten Kardiomyopathie bei einer Studie mit 10 Erwachsenen (**McNamara et al., 1997**).

In weiteren Studien wird auf eine positive Wirkung von intravenös verabreichten Immunglobulinen bei der akuten Myokarditis von Kindern, sowie der peripartalen Kardiomyopathie hingewiesen (**Bozkurt et al., 1999; Drucker et al., 1994**).

Verschiedene experimentelle Untersuchungen zeigen, dass eine Therapie mit IVIG myokardiale Schäden bei Patienten mit akuter Myokarditis oder DCMP unterdrücken kann (**Hour et al., 1995; Weller et al., 1992**).

In einem Murin-Modell mit viraler Myokarditis zeigen Kishimoto und Abelmann, dass sich die myokardialen Nekrosen und interstitiellen Fibrosen erheblich reduzieren (**Kishimoto, Abelmann, 2000**).

In einer weiteren Studie 2001 zeigen Kishimoto und Abelmann, dass eine IVIG-Therapie bei Patienten mit viraler Myokarditis eine erfolgreiche Reduzierung der Herzinsuffizienz bewirkt. Die Verbesserung der kardialen Situation beruht auf einer Reduktion der inflammatorischen Zytokine. Die Produktion von Zytokinen in virusinfizierten Makrophagen kann durch die Therapie mit hochdosierten Immunglobulinen erheblich reduziert werden (**Kishimoto, Abelmann, 2001**).

Eine kontrollierte Studie von Gullestad et al. zeigt einen kleinen, aber signifikanten Anstieg in der LVEF bei Patienten mit chronischen Symptomen der Herzinsuffizienz unter hochdosierter IVIG-Therapie (**Gullestad et al., 2001**). Sie zeigen, dass eine hochdosierte IVIG-Therapie eine „Downregulation“ des proinflammatorischen Tumor-Nekrose-Faktor- α bewirkt. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion des antiinflammatorischen IL-10 und IL-1 Rezeptor Antagonisten.

Im Folgenden soll auf die Frage eingegangen werden, warum Immunglobuline in der Therapie der virusinduzierten dilatativen Kardiomyopathie wirken.

Die akute dilatative Kardiomyopathie ist eine Folge der Myozytenschädigung, die durch unterschiedliche Faktoren verursacht werden kann. Eine der Hauptursachen im Kindesalter ist die infektiöse Myokarditis.

Gewöhnlich wird die entzündliche Myokarditis durch Viren, insbesondere durch Adeno- und Enteroviren verursacht, wobei es sich hierbei um eine akute Inflammation des Myokards handelt, die mit der Nekrose der Myozyten und einer entzündlichen Infiltration des Myokards einhergeht.

Der Myokardschaden wird aber auch zum Teil durch immunologische Vorgänge verursacht (**Kishimoto, Abelmann, 1989, 1990**). Bei der hochdosierten intravenösen Gammaglobulin-Applikation handelt es sich um eine immunmodulatorische Therapie, deren Effektivität aber bei der Behandlung der akuten Myokarditis noch umstritten ist (**Anderson et al, 1983, 1987; O'Connell et al., 1981, 1986**).

Grundlage einer kausalen Therapie der DCMP stellt das pathophysiologische Konzept über einen Zusammenhang zwischen einer Virusinfektion und einer autoreaktiven Kardiomyopathie dar (**Volk, 2000**).

Eine akute Myokarditis durch kardiotope Viren verläuft oft gutartig als Gewebeschädigung mit effektiver Eliminierung der Infektion aus dem Herzmuskel und Beseitigung der infizierten Zellen und viralen Proteine durch eine virale Immunantwort mit zellulären und humoralen Mechanismen. Selten verläuft eine solche Infektion fulminant und mit letalem Ausgang. Bei schweren Verläufen sieht man histologische Veränderungen wie streifenförmige Gruppenzellnekrosen, ein massives interstitielles Ödem des Myokards, mononukleäre Infiltrate durch Lymphozyten und Makrophagen sowie Hämorrhagien.

Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich durch gestörte Immunregulation eine Autoimmunreaktion gegen das eigene Herz. Wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus dürfte ein sogenanntes antigenes Mimikry durch gemeinsame molekulare Strukturmerkmale von Virusproteinen und Zellbestandteilen sein. Nach anfänglicher Toleranz des Organismus wird eine Autoimmunreaktion hervorgerufen, wenn durch Zytokininduktion eine verstärkte HLA-Expression zur Antigenpräsentation führt.

Bei Patienten mit DCMP wurden in den letzten Jahren Befunde erhoben, die auf Störungen der zellulären und humoralen Immunität hinweisen (**Limas et al., 1995; Schwimmbeck et al., 1994**). So wurden hohe IL-2-Rezeptortiter als Maßstab für pathologische T-Lymphozyten-Aktivierung gefunden, die mit dem Ausmaß der Erkrankung korrelierten. Im Rahmen gestörter Immunregulation werden als spezifische Reaktionen auch kardiale Autoantikörper nachgewiesen.

Eine Vielzahl von Antikörpern, u.a. gegen mitochondriale Proteine, kontraktile Proteine, den kardialen β -Rezeptor, den muskarinergen Rezeptor oder gegen den Kalziumkanal werden bei DCMP Patienten nachgewiesen (**Caforio et al., 1992; Limas et al., 1989; Magnusson et al., 1994; Schulze et al., 1990**). Die funktionale Bedeutung dieser Antikörper ist noch nicht geklärt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass diese Antikörper eine kausale Rolle in der Pathogenese und Progression der Erkrankung spielen. Als Hinweis darauf konnte nachgewiesen werden, dass einige dieser Antikörper eine kardiodepressive Wirkung aufweisen (**Fu et al., 1996; Schulze et al., 1990**).

Als Wirkungsmechanismen sind der antiidiotypische Effekt gegenüber Autoantikörpern und die Blockade von Fc-Rezeptoren der Makrophagen durch die Immunglobuline zu diskutieren. Eine Suppression der Synthese von kardiotropen Antikörpern durch die Immunglobulingabe erscheint möglich. Gleichzeitig werden das zelluläre Immunsystem und das Zytokin-Netzwerk durch die verabreichten Immunglobuline beeinflusst (**Staudt et al., 2000**).

Wenn kardiale Antikörper die Herzfunktion beeinträchtigen, müsste ihre Entfernung oder die Hemmung ihrer Wirkung bzw. Synthese zu einer Verbesserung der hämodynamischen Situation führen. Neben der Verbesserung der Pumpfunktion wird eine Beeinflussung der Progredienz der immunologischen Prozesse bei Patienten mit DCMP vermutet.

Diese Wirkprinzipien werden in der vorliegenden Arbeit durch eine intravenöse Immunglobulingabe verfolgt.

In einer Population von 38 Patienten mit der Erstdiagnose dilatative Kardiomyopathie bzw. Myokarditis wurde das Myokardbiopsat aus der linken Kammer histologisch und molekularbiologisch untersucht. Die Patienten boten histologisch das Bild einer DCMP in verschiedenen Stadien. Bei 13 Patienten (34%) konnte durch Polymerase-Kettenreaktion ein Virusnachweis im Myokard erbracht werden. Dieses Patientenkollektiv wurde mit Immunglobulinen therapiert. Im Anschluss an die Therapie wurde erneut eine Biopsie aus der linken Kammer entnommen und untersucht. Hierbei kann gezeigt werden, dass durch die Applikation von Immunglobulinen eine Elimination der Viren in 77% der Fälle (10 von 13 Patienten) erreicht werden konnte.

Des Weiteren wird ein Vergleich der serologischen mit den molekularbiologischen Untersuchungen aus dem Myokardbiopsat durchgeführt. Dabei wird ersichtlich, dass zwischen diesen Ergebnissen weder initial noch im weiteren Verlauf eine Korrelation besteht.

Die Wertigkeit des rein qualitativen Virusnachweises muss jedoch skeptisch behandelt werden, da eine Persistenz der viralen Nukleinsäuren auch wie eine „Seronarbe“ interpretiert werden kann.

Die Quantifizierung viraler Genome im Herzmuskel im Zusammenhang mit der Histologie und PCR im peripheren Blut erscheint daher wichtig, um mögliche latente Infektionen bzw. klinisch irrelevante Befunde von fulminanten Virus-Myokarditiden abzugrenzen.

Als Kriterien für eine Verbesserung der Symptomatik beziehen wir uns auf die Klinik der Patienten, sowie auf die echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Funktion und die Verkürzungsfraction.

Die nicht-invasive Analyse der linksventrikulären Funktion liefert wertvolle Daten zur Prognoseabschätzung von Patienten mit DCMP. So können Patienten mit einer günstigen Prognose bereits frühzeitig erkannt werden (**Schannwell et al., 2001**).

Die Klinik der Patienten mit positivem Virusnachweis zeichnet sich bei acht von 13 Patienten durch eine Ventrikeldilatation und die dadurch bedingten Symptome der Herzinsuffizienz aus. Bei 38% der Patienten kommt es zu einem Rückgang der initial bestehenden Ventrikeldilatation.

Zwei Patienten litten vor der Therapie an rezidivierenden Perikardergüssen bedingt durch die DCMP. In beiden Fällen kann nach der Therapie mit Immunglobulinen ein Perikarderguss nicht mehr nachgewiesen werden. In Bezug auf die ventrikuläre Extrasystolie, die bei zwei Patienten diagnostiziert wurde, zeigt die Behandlung mit Immunglobulinen keinen Erfolg. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Beseitigung der Symptomatik in 38% möglich ist.

Der Median der echokardiographisch gemessenen LVDd unseres Patientenkollektivs mit DCMP zeigt einen Abfall des LVDd von initial 6% auf 2% über dem oberen Normwert im Verlauf nach 50 Monaten. Die ermittelten Funktionsparameter werden den Werten eines Normkollektivs gegenübergestellt. Bei diesen Normwerten handelt es sich um gewichtsbezogene Werte eines Normkollektivs (**Biamino et al. 1983**). Zur besseren Übersicht wurde die Abweichung in Bezug auf den Normwert in Prozent dargestellt.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse müssen die Patienten mit Virusnachweis im Myokardbiopsat nochmals gesondert untersucht werden. Bei dem Patientenkollektiv der virusinduzierten DCMP zeigt sich ein Abfall des LVDd von initial 12% (vor Therapiebeginn) auf 5% über dem oberen Normwert (50 Monate nach Ig Gabe).

In der Gruppe der virusinduzierten DCMP ist der Rückgang der linksventrikulären Dilatation, echokardiographisch gemessen in LVDD, deutlicher im Vergleich zum Kollektiv aller Patienten mit Kardiomyopathie. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass ein diastolisch „restriktives“ Füllungsmuster bei dilatativer Kardiomyopathie mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist (**Packer, 1990; Pinamonti et al., 1993; Schannwell et al., 2001; Werner et al., 1992**). Bezogen auf die Ergebnisse in unserem Patientenkollektiv ist daher von einer günstigeren Prognose für alle Patienten mit virusinduzierter DCMP auszugehen. Da alle Patienten der Virusgruppe mit Immunglobulinen therapiert wurden, ist ein positiver Einfluss wahrscheinlich.

Als weiterer Parameter dient die Verkürzungsfraction. Die hierzu gemessenen Werte aller untersuchten Patienten ergeben eine Verbesserung der anfänglich reduzierten Verkürzungsfraction. Im Median zeigt sich eine Zunahme der FS von initial 21% auf 27% in dem Kollektiv aller Patienten mit DCMP. Auch hierbei muss gesondert auf die Patienten mit viruspositivem Myokardbiopsat eingegangen werden. Im Median zeigt sich ein Anstieg der FS von 27% auf 33%.

Hierbei wird deutlich, dass es bei der Gruppe der virusinduzierten DCMP gemessen an allen Patienten zu einer proportional deutlicheren Verbesserung der linksventrikulären Funktion kommt. Ob dies auf die unterschiedliche Ätiologie der DCMP oder auf die IVIG Therapie zurückzuführen ist muss diskutiert werden.

Sieht man diese Untersuchung im Kontext bereits früherer Studien zu diesem Thema (**Drucker et al., 1994; Staudt et al., 2000; Volk, 2000**), kann vermutet werden, dass die Immunglobulintherapie bei Patienten mit DCMP einen positiven Einfluss auf die Progredienz der Erkrankung hat. Die Symptome der Herzinsuffizienz konnten, wie bereits in anderen Studien (**Bozkurt et al., 1999; Dörffel et al., 1997; Drucker et al., 1994; Gullestad et al., 2001**), auch in unseren Untersuchungen positiv beeinflusst werden.

Inwieweit die Art des Virus einen Einfluss auf die Prognose der dilatativen Kardiomyopathie hat, bleibt offen. In der vorliegenden Untersuchung zeigt die Typenzugehörigkeit der Viren keine unterschiedliche Auswirkung auf die Ergebnisse. Es ist jedoch anzumerken, dass auf dieses Kriterium nicht gesondert eingegangen wurde.

Auf eine Doppelstudie wurde verzichtet. Bei einer Wahlmöglichkeit der Eltern zwischen einer Therapie mit Immunglobulinen oder einer alternativen Therapie würde die Entscheidung der Eltern zugunsten der Immunglobulin Therapie ausfallen. Eine Vorenthaltung dieser Therapie wäre aufgrund bereits multipler Hinweise für den Nutzen von Immunglobulinen in der Literatur unethisch und somit nicht möglich.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Immunglobulin-Substitution eine ergänzende Therapie für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie darstellt. Dieser Therapieansatz verbessert nicht nur die Pumpfunktion des Herzens, sondern beeinflusst den Entzündungsprozess als mögliche Ursache der ventrikulären Dysfunktion bei der DCMP.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit werden Patienten mit DCMP einer Myokardbiopsie mit histologischer und molekularbiologischer Analyse der Biopsate unterzogen. Es soll die Korrelation zwischen den histologisch-molekularbiologischen Befunden, sowie den klinischen Verläufen und echokardiographischen Befunden gezeigt werden. Die Arbeit ist Teil einer nationalen Multizenterstudie.

Bei 38 Patienten mit der Diagnose DCMP bzw. Myokarditis wurde das Myokardbiopsat aus der linken Kammer histologisch untersucht. Dabei wurde bei den Biopsaten auch der direkte Nachweis von kardiotropen Viren mittels PCR veranlasst. Bei 13 Patienten (34%) konnte eine Viruspersistenz nachgewiesen werden. Diese Patienten boten histologisch das Bild einer DCMP in verschiedenen Stadien. Bei den nachgewiesenen Viren handelte es sich in neun Fällen um Parvo-Virus-B19 (69,2%), in zwei Fällen um CMV (15,4%) und jeweils in einem Fall um EBV und CVB3 (7,7%). Bei 25 Patienten lag histologisch das Bild einer DCMP bzw. Endokardfibroelastose vor.

Außerdem sind alle Patienten mit einer Virusmyokarditis einem Eradikationsversuch mit hochdosierter Immunglobulin-Therapie unterzogen worden. Dadurch konnte eine Viruselimination in 11 Fällen erreicht werden. Beim Vergleich der klinischen und echokardiographischen Daten der Patienten mit und ohne Viruspersistenz kann bezüglich des klinischen Verlaufs ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Das Kollektiv der Patienten mit Virusnachweis zeigt im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bessere Erholung der linksventrikulären Funktion.

Damit war eine diagnostische, therapeutische und prognostische Bedeutung in unserer Kohorte sowohl für den Virusnachweis, als auch für die Therapie mit Immunglobulinen nachweisbar.

Summary

In the context of this work patients with dilated Cardiomyopathy, bioptically proven in cardiac biopsy, with histological and molecular-biological analysis of the biopsy are submitted. The correlation between the histological-molecular-biological findings, as well as the clinical processes and echocardiographical findings are to be demonstrated.

This work is part of a national multi- center- clinical trial.

Among 38 patients with the diagnosis DCMP and/ or myocarditis the biopsy of the myocard from the left ventricle was histologically examined. With the biopsy also the direct proof of cardiotrop viruses was arranged by means of PCR. In 13 patients (32%) a virus persistence could be proven. These patients offered histologically the picture of a DCMP in different stages. In each case with the proven viruses it concerned in nine cases Parvo-Virus-B19 (69.2%), in two cases CMV (15.4%) and in one case EBV and CVB3 (7.7%) respectively. Among 25 patients histologically the picture of a DCMP and/or endocardfibroelastosis was present.

In addition all patients with a virus myocarditis were submitted to an experimental eradication with high-dose immunglobulin therapy. Thus a viruselimination in 11 cases could be achieved. With the comparison of the clinical and echocardiographical data of the patients with and without virus persistence a difference between the two groups can be determined concerning the clinical process. The collective of the patients with virus proof shows a better recovery of the left ventricular function in comparison to the control's group.

Thus a diagnostic, therapeutic and prognostic meaning was provable in our cohort both for the virus proof, and for the therapy with immunglobulin.

7. Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ALCAPA	Anomalous left coronary artery from pulmonary artery
AV	atrioventrikulär
bzgl	bezüglich
bzw	beziehungsweise
β	Beta
ca	circa
cm	Zentimeter
CMP	Kardiomyopathie
CMV	Cytomegalie-Virus
CO ₂	Kohlendioxid
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
CVB	Cocksackie-Virus B
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DCMP	dilatative Kardiomyopathie
2D	zweidimensional
DIG	Digitalis Investigation Group
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDD	enddiastolische Durchmesser
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzym-Linked-Immunsorbent-Assay
ESD	Endsystolische Durchmesser
FS	Verkürzungsfraktion
g	Gramm
geb	geboren
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
Hg	Quecksilber
HHV	Humanes-Herpes-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMV	Herz-Minuten-Volumen

HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ISFC	International society and federation of cardiology
IVIG	intravenös Immunglobulin
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVDd	Linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
µg	Mikrogramm
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
n bzw. N	Fallzahl
Na	Natrium
NB	Normbereich
nm	Nanometer
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
PCR	Polymerasekettenreaktion
Ph	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PSLA	Parasternal lange Achse
PVB 19	Parvo-Virus-B19
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Radiance	Randomized Assessment of the effect of Digoxin on inhibitors of the Angiotensin Converting Enzym study
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study
RNS	Ribonukleinsäure

RV	Rechter Ventrikel
RVDd	Rechtsventrikulärer Durchmesser in der Diastole
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SOLVD	Studies of left ventricular dysfunction
TGF	transforming (tumor) growth factor
u.a.	unter anderem
V	Vene
Vs	Versus
WHO	Weltgesundheitsordnung
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

8. Literaturangaben

1. Adams KF, Gheorghiade M, Oretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB (2002) Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 39: 946-53
2. Anderson JL, Fowles RE, Unverferth DV, Mason JW (1987) Immunosuppressive therapy of myocardial inflammatory disease: initial experience and future trials to define indications for therapy. *Eur Heart J*. 8(suppl):263-266
3. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP et al. (1983) Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (Fifth disease). *Lancet* 1:1278
4. Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, Moller M, Vesterlund T (1984) Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J*; 52: 327-331
5. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R et al (1999) Intravenous immunoglobulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *JACC*; 34: 177- 180
6. Brater DC (1998) Diuretic therapy. *N Engl J Med*; 339: 387-395
7. Bristow MR et al. (1996) Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*; 94: 2807- 2816
8. Bristow M (2000) Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, 101: 558-69
9. Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T et al (1985) Goodpasture`s syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet*; 2: 1295-1296
10. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM et al (1992) Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathie. *Circulation* 85: 1734-1742
11. Chan KY, Iwahara M, Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM (1991) Immunosuppressive therapy in the management of acute myocarditis in children: a clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 17:458-460
12. Coats AJ (1999) Exercise training for heart failure: coming of age. *Circulation*, 99:1138-40
13. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ (1989) Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population- based study in Olmsted Country, Minnesota, 1975- 1984. *Circulation*, 80: 564-572

14. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman B, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes V, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Eng J Med*; 325: 303-310
15. Cohn JN, Tognoni G (2001) A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Eng J Med*; 345: 1667-75
16. Dörffel WV, Felix SB, Wallukat G et al (1997) Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 95: 1994- 1997
17. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS et al (1994) Gammaglobulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 89: 252- 257
18. Edwards WD, Holmes DR, Reeder GS (1982) Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc*; 57: 419-425
19. Ellison D (1994) Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *Am J Kidney Dis*, 23: 623-43
20. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK (2000) Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Eng J Med* 342 (15): 1077-1084
21. Ferencz CH, Neill CA (1992) Cardiomyopathy in infancy: observation in an epidemiologic study. *Pediatr Cardiol*; 13: 65-71
22. Fu ML, Schulz W, Wallukat G; Hjalmarsen A, Hoebeke J (1996) A synthetic Peptide corresponding to the second extracellular loop of the human M2 acetylcholine receptor induces pharmacological and morphological changes in cardiomyocytes by active immunization after 6 month in rabbits. *Clin Immunol Immunopathol*; 78: 203- 207
23. Garg R, Yusuf S (1995) Overview of randomized trials of angiotensin-Converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 273: 1450-6
24. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz- Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR (2000) Antiremodeling effects on the left ventricle during betablockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 36: 2072-80
25. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA (1998) Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 31: 186-194

26. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, et al. (1999) Effect of high versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 34: 2061-7
27. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G (1995) Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol*; 25:1239-1249
28. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al (2000) Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA*, 238:3095-101
29. Havranek EP, Thomas I, Smith WB, et al. (1999) Dose- related beneficial long-term hemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 33. 1174-81
30. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. (2001) ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and the Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 38:2101-13
31. Ikram H, Williamson HG, Won M, Crozier IG, Wells EJ (1987) The course of idiopathic cardiomyopathy in New Zealand. *Br Heart J*, 57:521-527
32. Jessup M, Brozena S (2003) Heart Failure. *N Eng J Med*, 348: 2007-18
33. Junker U (1999) Therapie mit Immunglobulinen. *Z ärztl Fortbild Qual sich*; 93: 105-109
34. Kandolf R (1995) Molekulare Pathogenese der Enterovirusmyokarditis. *Internist*; 36:430-438
35. Kandolf R (1998) Enterovirale Myokarditis and dilatative Kardiomyopathie. *Med Klein* 93:215-222
36. Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM, Deckers JW, Hare JM, Baughman KL (1994) The cause of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*; 23: 586-590
37. Kekow J, Reinhold D, Ansorge S et al (1998) Intravenous Immunglobuline and transforming growth factors. *Lancet*; 351: 184-185
38. Khali ME, Basher AW, Brown EJ Jr, Alhaddad IA (2001) A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol*, 37: 1757-64

39. Kishimoto C, Abelmann WH (1989) Absence of effects of cyclosporine on myocardial lymphocyte subsets in cocksackievirus B3 myocarditis in the aviremic stage. *Circ. Res.* 65:934-945
40. Kishimoto C, Abelmann WH (1990) In vivo significance of T cells in the developmental of cocksackievirus B3 myocarditis in mice: immature but antigen-specific T cells aggravate cardiac injury. *Circ. Res.* 67:589-598
41. Koch WC (1996) Parvovirus B19. *Nelson textbook of pediatrics*, 15th edn. Saunders, Philadelphia, pp883-885
42. Komajda M, Jais JP, Reeves F, et al. (1990) Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 11: 824-831
43. Kühl U, Seeberg B, Schultheiss H-P, Strauer BE (1994) Immunohistological characterisation of infiltrating lymphocytes in biopsies of patient with clinically suspect dilated cardiomyopathy. *Europ Heart J*; 15:62-67
44. Limas CJ, Goldberg IF, Limas C (1989) Autoantibodies against beta-adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res*; 64: 97- 103
45. Limas CJ, Goldberg IF, Limas C (1995) Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. Correlation with disease severity and cardiac autoantibodies. *Circulation* 91: 631- 634
46. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F et al (1994) Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Charaterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 89: 2760-2767
47. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK et al. (1997) Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 95; 11: 2476-78
48. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, Burnett JC, Rodeheffer RJ, Chesebro JH, Tazelaar HD (1992) The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 326: 77-82
49. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, et al. (2000) Outcome with patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 36: 2090-5
50. O`Connell JB, Reap EA, Robinson JA (1986) The effects of cyclosporine on acute murine cocksackie B3 myocarditis. *Circulation* 73:1058
51. O`Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, Gunnar RM (1981) Immunosuppressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of gallium-67. *Circulation*; 64:780-786

52. Osterziel KJ; Dietz R (1997) Therapie der Herzinsuffizienz mit β -Blockern. *Z Kardiol*; 86:1-8
53. Packer M, Bristow MR, Cohn J, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*; 334: 1349-1355
54. Packer M, Georghiade M, Young JB, Constantini PJ, Adams K, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, Jolly K and for the RADIANCE study (1993) Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med*; 329:1-7
55. Packer M, Lee WH, Kessler PD (1986) Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. *Circulation*; 74: 766-774
56. Packer M (1990) Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 8, Suppl III, 78
57. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets D (1996) Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*; 335: 1107-1114
58. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*, 100: 2312-8
59. Palmer A, Gjorstrup P, Severn A, Welsh K, Taube D (1988) Treatment of systemic lupus erythematoses by extracorporeal immunoadsorption. *Lancet*; 2: 272
60. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, Brenner M, Schoer GL, Palmeri ST, Cannon RO, Alling D, Witles JT, Ferrans V, Rodriguez ER, Fauci AS (1989) A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 321:1061-1068
61. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F (1993) Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by doppler echocardiography: Clinical echocardiograph and hemodynamic correlation's and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*, 22: 808-815
62. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley A, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) *Lancet*; 349: 747-752

63. Pitt B, Zannad R, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*; 341: 709-717
64. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. (2000) Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 355: 1582-7
65. Report of the WHO/ ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies (1980) *Br Heart J*; 44: 672-673
66. Richardson O, McKenna W, Bristow M et al (1996) Report of the 1995 World Heart Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*; 93: 841- 842
67. Roitt IM (1996): *Leitfaden der Immunologie*. Berlin Blackwell; 380
68. Salvi A, DiLenardo A, Dreas L, Silvestri F; Camerini F (1989) Immunosuppressive treatment in myocarditis. *Int J Cardiol*, 22:329-338
69. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E (2002) Effects of long-term biventricular stimulation for rechronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*, 105:1304-10
70. Schanwell CM, Schoebel FC, Marx R, Plehn G, Leschke M, Strauer BE (2001) Prognostische Relevanz linksventrikulärer diastolischer Funktionsparameter bei dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol*, 90: 269-279
71. Schmaltz AA (1990) Diagnostik der Kardiomyopathien im Kindesalter. *Zbl Kind*; 140: 1-10
72. Schmaltz AA (1991) Die Myokarditis im Kindesalter. *Klein Pädiatr*; 203: 1-7
73. Schmaltz AA, Apitz J, Hort W (1987) Dilated cardiomyopathy in childhood: Problems of diagnosis and long-term follow-up. *Eur Heart J*; 8: 100-105
74. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP (1990) Antibodies to ADP-ATP carrier an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy-impair cardiac function. *Circulation*; 81: 959- 969
75. Schwartz TF, Roggendorf M, Deinhardt F (1987) Häufigkeit der Parvo-B19-Infektionen. Seroepidemiologische Untersuchungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 112; 40: 1526-31
76. Schwimmbeck PL, Badorff C, Schultheiss HP, Strauer BE (1994) Transfer of human myocarditis into severe combined immunodeficiency mice. *Circ Res*; 75: 156- 164

77. Shibuya N, Sato T, Osame M et al (1994) Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 57: 578- 581
78. Skansen- Saphir U, Andersson J, Bjork L et al. (1998) Down-regulation of lymphokine synthesis by intravenous gammaglobulin is dependent upon accessory cells. *Scand J Immunol*; 229-235
79. Staudt A, Baumann G, Felix S (2000) Immunadsorptionstherapie und Immunglobulingabe bei dilatativer Kardiomyopathie. *Immunmodulation mit Ig bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen*; 47-49
80. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, Ballard DJ, Fuster V, Gersh BJ (1992) The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: a population-based study. *Ann Intern Med* 117: 117-123
81. Suzuki K, Hara M, Harigari M (1991) Continuous removal of anti- DNA antibody, using a new extracorporeal immunoabsorption system, in patients with systemic lupus erythematoses. *Arthritis Rheum*; 34: 1546- 1552
82. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG, et al. (2002) Neurohormonal and clinical response to high-versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 70-8
83. The Consensus Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Eng J Med*; 316:1429-1435
84. The Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digitoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*; 336: 525-533
85. The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Eng J Med*; 325: 293-302
86. The SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Eng J Med*; 327: 685-691
87. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology (1997) The treatment of heart failure. *Eur Heart J*; 18: 736-753
88. Volk HD (2000) Immunglobuline- Mögliche Wirkmechanismen bei Autoimmunität und Entzündung. *Immunmodulation mit Ig bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen*; 1-5
89. Waagstein F (1995) The role of β -blockers in dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*; 10:322-331
90. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnso MR, Goss FG, Hjalmarson A (1993) Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*; 342: 1441-1446

91. Weber KT (1999) Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med*; 341: 753-755
92. Weber KT (2001) Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*; 345: 1689-97
93. Weller AH, Hall M, Huber SA (1992) Polyclonal immunoglobulin therapy protects against cardiac damage in experimental cocksackievirus-induced myocarditis. *Eur Heart J.*; 13:115-119
94. Werner GS, Schaefer C, Dirks R, Figulla HR (1992) Clinical and prognostic implications of left ventricular filling abnormalities in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 86: Suppl I 446
95. Williams DG, Olsen EGJ (1985) Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. *Br Heart J*; 54: 153-155

9. Lebenslauf

Claudia Dinkelmann
geb.: 20.06.1977 in Frankfurt / Main
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Fischerstr. 2
D- 63450 Hanau
06181/5079629
0178/6107778 mobil
cdinkelmann@web.de

Ausbildung

1983 - 1987	Limesschule 63457 Hanau
1987 - 1996	Hohe Landesschule 63450 Hanau
06/ 1996	ABITUR
WS 1997–SS 2004	Medizinstudium an der J.-W.-Goethe Universität 60590 Frankfurt
04/ 2000	PHYSIKUM
04/ 2001	1. STAATSEXAMEN
04/ 2003	2. STAATSEXAMEN
06/ 2004	3. STAATSEXAMEN
10 /2004	Approbation als Ärztin
seit 10/ 2004	Weiterbildungsassistentin Allgemeinmedizin Praxis für Allgemeinmedizin W. Dinkelmann, 63457 Hanau

Auslandsaufenthalte

1990 - 1991	Schulaufenthalt in Washington DC
1996 - 1997	Sprachschule Institut Parisien in Paris
12/ 2003- 03/ 2004	Unterassistentin Innere Medizin Kantonsspital Sursee, Schweiz

Frankfurt am Main, den 22.11.2004

Claudia Dinkelmann

10. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Korrelation zwischen klinischen, histologischen und apparativen Befunden bei 40 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

im

Zentrum der Kinderheilkunde des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. med. R. Hofstetter

Mit Unterstützung von

Herrn Dr. med. A. Esmaeili
Herrn Dr. med. C. Bastanier
Herrn Dr. rer. med. H. Ackermann

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 22.11.2004

Claudia Dinkelmann