

## 1. Einleitung

Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Erkrankung des Herzmuskels. Sie wird über die eingeschränkte systolische Pumpleistung des Herzens definiert und mündet in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Strukturelle Grundlage der verminderten kardialen Ejektionsfraktion ist das myokardiale Remodeling.

Lange Zeit wurden ausschließlich die kardialen Myozyten und der kontraktile Apparat als Träger für das im Rahmen der Herzinsuffizienz auftretende myokardiale Remodeling angesehen. Neuere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass auch Umbauprozesse der extrazellulären Matrix (EZM) an der Entwicklung der Herzinsuffizienz beteiligt sind. Synthese und Degradation der EZM wird durch ein System von proteolytisch wirksamen Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases, TIMPs) reguliert. Dieses multifaktoriell gesteuerte System der matrixregulierenden Enzyme ist im Rahmen der Herzinsuffizienz dysreguliert. Der Zusammenhang zwischen der Dysbalance des MMP/TIMP-Systems und einer linksventrikulären Funktionsstörung mit eingeschränkter diastolischer und systolischer Pumpleistung des Herzens ist wiederholt dokumentiert worden. Dabei wurde der Einfluss einer myokardialen Entzündungsreaktion auf die Aktivität der MMPs für akut entzündliche Herzmuskelerkrankungen vielfach gezeigt. Die Bedeutung einer chronisch entzündlichen myokardialen Reaktion für den vermehrten Umbau der EZM und das myokardiale Remodeling konnte allerdings noch nicht eindeutig geklärt werden, obwohl bei etwa 50% der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eine chronische myokardiale Entzündungsreaktion nachweisbar ist. Diese spezifische Kardiomyopathie wurde erstmals in der WHO-Klassifikation der Kardiomyopathien von 1995 als inflammatorische Kardiomyopathie definiert und bezeichnet eine chronisch entzündliche myokardiale Reaktion begleitet von einer kardialen Dysfunktion.

Bei bis heute unvollständig aufgeklärter Pathogenese der DCM wird die sich durch myokardiales Vorwärts- und Rückwärtsversagen manifestierende Herzinsuffizienz vorrangig symptomatisch mittels Pharmakotherapie behandelt. Diese medikamentöse Therapie soll vor allem solche pathophysiologisch gesteuerten Kompensationsmechanismen durchbrechen, die sonst langfristig zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz beitragen.

Eine kausale Therapie setzt die Aufklärung der Ätiopathogenese der Erkrankung voraus. Aus dem verbesserten Verständnis der spezifischen Aktivierung der MMPs bei der inflammatorischen Kardiomyopathie kann sich demnach ein möglicher kausaler Therapieansatz ergeben, mit dem das myokardiale extrazelluläre Remodeling und damit die Progression der Herzinsuffizienz aufgehalten werden könnte.

### 1.1 Die Kardiomyopathie

Das Verständnis des Krankheitsbildes der Kardiomyopathie hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten dramatisch gewandelt. Nach der alten WHO Klassifikation wurde die Kardiomyopathie noch als eine Herzmuskelerkrankung unbekannter Ursache definiert und somit den spezifischen Herzmuskelerkrankung bekannter Ätiologie gegenüber gestellt. Die Kardiomyopathie wurde als klinischer Begriff für alle Erkrankungen des Herzmuskels benutzt, die nicht durch eine Koronarsklerose, Erkrankungen des Perikards, eine arterielle oder pulmonale Hypertonie oder angeborene bzw. erworbene Herzfehler bedingt waren. Die Einteilung erfolgte nach der Ätiologie in idiopathische (primäre) Kardiomyopathien unbekannter Ursache und in sekundäre Kardiomyopathien, die im Rahmen einer meist generalisierten Grunderkrankung auftraten (WHO, 1980). Die Anwendung histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Techniken erlaubte ein tieferes Verständnis von Pathogenese und Ätiologie der Kardiomyopathie. Die ursprüngliche Differenzierung in primäre und sekundäre Kardiomyopathien unbekannter Ursache und spezifischen Herzmuskelerkrankung wurde damit obsolet. Heute werden nach der neuen WHO/ISFC Klassifikation von 1995 alle Erkrankungen des Herzmuskels als Kardiomyopathie bezeichnet, die mit einer kardialen Funktionsstörung einhergehen (Richardson et al., 1995). Hierunter fallen die folgenden fünf Kardiomyopathieformen:

- **Dilatative Kardiomyopathie (DCM):** Die dilatative Kardiomyopathie ist durch eine Erweiterung sowie eine verminderte Kontraktionskraft des linken oder beider Ventrikel charakterisiert. Unter dem Begriff der DCM wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards subsumiert. Histologisch lässt sich kein spezifischer Befund erheben. Die Patienten werden meist durch eine progressive Herzinsuffizienz symptomatisch. Herzrhythmusstörungen, Thromembolien und der plötzliche Herztod sind häufig und können in jedem Stadium auftreten.

- **Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM, HOCM):** Die hypertrophe Kardiomyopathie ist durch eine links- und/oder rechtsventrikuläre Hypertrophie charakterisiert, die meist asymmetrisch und unter Bevorzugung des Kammerseptums auftritt (Wigle et al., 1985). Typischerweise ist das Volumen des linken Ventrikels normal oder sogar vermindert. Man unterscheidet eine Form mit Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn (HOCM) von einer Form ohne Obstruktion (HCM). Familiäre Häufung mit autosomal-dominantem Erbgang lassen sich in über 50 % der Fälle nachweisen. Hier konnten Mutationen der kontraktilen Elemente im Bereich der Sarkomere nachgewiesen werden (Seidman et al., 1992). Typische morphologische Veränderungen beinhalten Myozytenhypertrophie sowie eine Regellosigkeit der extrazellulären Matrix.
- **Restriktive Kardiomyopathie (RCM):** Die restriktive Kardiomyopathie ist durch eine verringerte diastolische Dehnbarkeit mit vermindertem diastolischen Volumen einer oder beider Ventrikel bei normaler systolischer Funktion und normaler Ventrikelgröße gekennzeichnet. Sie manifestiert sich als idiopathische Form in Europa als Endokarditis fibroplastica Löffler und in Afrika als Endomyokardfibrose. Histologisch fällt hier eine erhöhte interstitielle Fibrose mit oder ohne Eosinophilie auf. Die restriktive Kardiomyopathie kann allerdings auch im Rahmen von Grunderkrankungen wie der Amyloidose auftreten.
- **Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVCM):** Typisch für die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist eine progressive segmentale Verdünnung der rechtsventrikulären Muskulatur mit Einlagerung von Bindegewebe und Fett. Initial ist eine regionale, später eine globale Beteiligung des rechten Ventrikels, meist unter Aussparung des Septums festzustellen (McKenna, 1994). Ein Übergreifen auf den linken Ventrikel ist selten. Die Erkrankung tritt vielfach familiär gehäuft auf und weist meist einen autosomal-dominanten Erbgang mit inkompletter Penetranz auf. Die Patienten werden mit Arrhythmien und dem plötzlichen Herztod symptomatisch (Thiene, 1988).
- **Nichtklassifizierbare Kardiomyopathien (NKCM):** Zu der Gruppe der nichtklassifizierbaren Kardiomyopathien werden solche Fälle gerechnet, die sich weder als eine der bereits erläuterten vier Kardiomyopathieformen noch als eine der spezifischen Kardiomyopathien klassifizieren lassen. Hierzu gehören die Fibroelastose,

die systolische Dysfunktion mit minimaler Dilatation oder Herzmuskelerkrankung auf dem Boden mitochondriale Störungen.

Von diesen fünf Kardiomyopathieformen sind die spezifischen Kardiomyopathien abzugrenzen, die mit einer spezifischen kardialen oder systemischen Erkrankung assoziiert sind. Sie wurden früher als spezifische Herzmuskelerkrankungen bezeichnet.

- **Ischämische Kardiomyopathie:** Sie präsentiert sich als dilatative Kardiomyopathie mit eingeschränkter kontraktile Funktion, die sich nicht allein aus dem Ausmaß der koronaren Herzerkrankung oder dem ischämischen Schaden erklären lässt.
- **Valvuläre Kardiomyopathie:** Sie ist charakterisiert durch eine ventrikuläre Dysfunktion, die in keinem Verhältnis zu den valvulär bedingten veränderten hämodynamischen Bedingungen steht.
- **Hypertensive Kardiomyopathie:** Die hypertensive Kardiomyopathie manifestiert sich mit einer linksventrikulären Kardiomyopathie, die mit Zeichen einer dilatativen oder restriktiven Kardiomyopathie assoziiert ist.
- **Inflammatorische Kardiomyopathie:** Die Entität der inflammatorischen Kardiomyopathie wurde 1995 erstmalig von der WHO als eine chronische myokardiale Entzündungsreaktion mit einer kardialen Dysfunktion beschrieben. Diese chronische Entzündung ist eine inflammatorische Erkrankung des Myokards, welche nach etablierten histologischen, immunologischen und immunhistologischen Kriterien diagnostiziert wird. Idiopathische, autoimmune und infektiöse Formen der inflammatorischen Kardiomyopathie sind bekannt. Die inflammatorische Kardiomyopathie ist an der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie, aber auch an anderen Kardiomyopathieformen beteiligt, wie sie im Rahmen der Chagas Erkrankung, der HIV Infektion oder der Infektion mit Enteroviren, Adenoviren und Cytomegalieviren auftreten können (Martino, 1995).
- **Metabolische Kardiomyopathie:** Sie umfasst Kardiomyopathien, die im Rahmen endokriner Erkrankungen (z.B.: Hypothyreose), Speicherkrankheiten (z.B.: Hämochromatose), Elektrolytveränderungen (z.B.: Störung des Calciummetabolismus) oder Mangelernährung (z.B.: Beri-Beri) auftreten können.
- **Kardiomyopathie im Rahmen von Systemerkrankungen:** Hierunter fallen Kardiomyopathien, die bei Erkrankung an einem systemischen Lupus erythematodes,

einer Polyarthritis nodosa, einer rheumatoiden Arthritis, einer Sklerodermie oder einer Dermatomyositis manifest werden können.

- **Kardiomyopathie bei muskulärer Dystrophie:** Diese Gruppe beinhaltet Kardiomyopathien, die bei Erkrankung an einer muskulären Dystrophie (Typ Duchenne, Typ Becker) oder an einer myotonen Dystrophie auftreten können.
- **Kardiomyopathien bei neuromuskulären Erkrankungen:** Hierunter fallen Kardiomyopathien, die im Rahmen einer Friedreich's Ataxie oder einem Noonan's Syndrom vorkommen können.
- **Medikamentös-toxisch bedingte Kardiomyopathie:** Sie tritt nach Aufnahme kardiotoxischen Substanzen wie Alkohol, trizyklische Antidepressiva, Catecholamine, oder Doxorubicin auf.
- **Peripartale Kardiomyopathie:** Sie manifestiert sich erstmalig in der peripartalen Periode und umfasst eine heterogene Gruppe an Kardiomyopathien.

Im Folgenden soll die Entität der dilatativen Kardiomyopathie näher betrachtet werden. Nach einer kurzen Einführung in die Epidemiologie, Ätiologie und die typische klinische Beschwerdesymptomatik werden die entzündlichen Herzmuskelerkrankungen als Ursache einer DCM vorgestellt. Anschließend soll die Relevanz des myokardialen Remodelings der extrazellulären Matrix für die Entstehung einer DCM dargestellt werden. Das Kapitel schließt mit einem Überblick über die pathophysiologischen Grundlagen, den daraus resultierenden therapeutischen Ansätze sowie Prognose und Verlauf der DCM.

## **1.2 Die dilatative Kardiomyopathie (DCM)**

Die DCM wird hämodynamisch als systolischer Pumpfehler mit Kardiomegalie des linken oder beider Ventrikel und eingeschränkter Ejektionsfraktion (s. Tab. 1) definiert (Richardson et al., 1995). Im Verlauf treten Störungen der diastolischen Funktion in der Regel hinzu. Interstitielle Fibrose und strukturelle Alterationen der extrazellulären Matrix mit konsekutiver Herabsetzung der Lusitropie (Relaxation) bedingen die diastolische Funktionsstörung. Auch die meisten spezifischen Kardiomyopathien imponieren klinisch als dilatative Kardiomyopathie.

**Tab. 1:** Hämodynamische Stadieneinteilung der DCM.

Stadium	Ejektionsfraktion	Charakteristikum
I	EF 50 – 65 %	Leichte Kontraktionsstörung
II	EF 30 – 49 %	Mittelgradige Kontraktionsstörung
III	EF < 30 %	Hochgradige Kontraktionsstörung

### 1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die DCM ist mit einer Inzidenz von 6 pro 100.000 Einwohner und einer Prävalenz von 36 pro 100.000 Einwohner die häufigste Herzmuskelerkrankung (Dec & Fuster, 1994) und ist neben der koronaren Herzerkrankung die bedeutendste Indikation für eine Herztransplantation. Männer sind mit einem Verhältnis von 2:1 bevorzugt betroffen. Ein 2,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht für afroamerikanische Rassen (Mestroni et al., 1990).

Ätiologisch lassen sich idiopathische, virale (Kandolf & Hofschneider, 1989; Pauschinger, Bowles et al., 1999; Pauschinger, Knopf et al., 1999; Schönian, Crombach & Maisch, 1993; Why et al., 1994), autoimmunologische (Caforio et al., 1994; Kühl et al., 1996), alkoholtoxische und familiär-hereditäre Formen unterscheiden. Eine familiäre Häufung lässt sich in 15 – 20 % der Fälle bei unterschiedlichen Gendefekten finden (Towbin et al., 1993). Die DCM kann auch mit einer bekannten kardiovaskulären Herzerkrankung assoziiert sein, wobei sich dabei das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion nicht alleine durch den Umfang der ischämischen Schädigung oder durch die pathologischen Bedingungen der Hämodynamik erklären lässt.

### 1.2.2 Klinik der DCM

Durch die Dilatation und die herabgesetzte Kontraktilität des linken oder beider Ventrikel ist das klinische Erscheinungsbild Ausdruck des Vorwärts- und Rückwärtsversagens des linken Ventrikels. Die Linksherzinsuffizienz kann mit weiterer Progression der Erkrankung in einer Globalinsuffizienz münden und wird dann mit Zeichen der Rechtsherzbelastung symptomatisch. Als Leitsymptom besteht eine belastungsabhängige Dyspnoe und körperliche

Schwäche. Der Ausprägungsgrad dieser Symptome erlaubt eine Zuordnung zu den NYHA Stadien der Herzinsuffizienz (s. Tab. 2). Als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz können sich eine Leberstauung, eine Stauungsgastritis und eine Stauungsniere entwickeln. Zusätzlich treten Ödeme in den abhängigen Körperpartien auf. Dyspnoe und präkardiales Oppressionsgefühl treten bei 25 – 50 % der Patienten infolge der erhöhten Wandspannung des Ventrikels und einer relativen koronaren Minderperfusion der kleinen Gefäße als Angina pectoris auf. Rhythmusstörungen werden bei zunehmender Einschränkung der Ejektionsfraktion gehäuft beobachtet und gehen mit der Gefahr des plötzlichen Herztodes einher. Ebenso können sich aufgrund der Rhythmusstörungen kardiale Thromben bilden mit der möglichen Folge arterieller und pulmonaler Embolien. Die klinische Untersuchung kann eine Verbreiterung des Herzens, einen dritten Herzton (Galopprrhythmus), einen erhöhten zentralvenösen Druck, Pleuraergüsse, eine Lungenstauung, eine Hepatomegalie, Aszites und Ödeme zeigen. Letztlich unterscheidet sich die Klinik der dilatativen Kardiomyopathie nicht von der jeder anderen sekundären Herzinsuffizienz.

**Tab. 2:** Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA).

NYHA Stadium	Subjektive Beschwerden
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastung
II	Beschwerden bei starker körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperliche Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

### 1.2.3 Entzündliche Herzmuskelerkrankungen als Ursache einer DCM

Das Krankheitsbild der entzündlichen Herzmuskelerkrankung ist seit über 350 Jahren bekannt (Hufnagel, 1998). Inflammatorische Erkrankungen des Myokards wurden lange Zeit ausschließlich unter dem Begriff der Myokarditis abgehandelt, den Sobernheim bereits 1873 einführte (Sobernheim, 1873). Unter einer Myokarditis wird ein sich herdförmig oder diffus

im Herzmuskel ausbreitender, akut oder chronisch rezidivierend verlaufender Entzündungsprozess verstanden, der durch direkte oder indirekte Einwirkung von Erregern, von toxischen, chemischen oder physikalischen Agenzien oder bisher unbekanntem Ursachen hervorgerufen wird (Schultheiss, 1998). Kardiotrope Viren sind heute die häufigsten Erreger einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung (Feldmann, 2000; Pauschinger, Bowles et al., 1999; Why, 1994). Die Diagnose der Myokarditis ist nur durch histologische, immunhistochemische und molekularbiologisch-virologische Untersuchung einer Endomyokardbiopsie zu stellen (Maisch, 1998). Zur Diagnostik wurde bisher die Dallas-Klassifikation angewandt, welche je nach konventionell histologischem Befund eine aktive (Infiltrat, Myozytolyse und interstitielles Ödem), eine fortbestehende (zweite Biopsie mit identischen Kriterien), eine abheilende (rückläufiges Infiltrat, fakultative Myozytolyse und reparative Fibrose) und eine Borderline-Myokarditis (eingestreute Lymphozyten ohne Myozytolyse) unterschied (Aretz et al., 1987). Trotz dieser eindeutigen Kriterien gelingt die histologische Diagnose einer akuten Herzmuskelentzündung in diesem Erkrankungsstadium nur selten. Die histologische Diagnose einer aktiven oder einer Borderline-Myokarditis wird in weniger als 5% der Fälle bei klinischem Verdacht einer Myokarditis gestellt (Billingham, 1987; Kühl et al., 1994; Olsen, 1985). Chronisch entzündliche Prozesse im Myokard werden durch die alleinige Histologie entsprechend der Dallas Klassifikation nicht erfasst. Erst durch die Einführung immunhistologischer Verfahren gelang es auch chronische Entzündungsprozesse im Myokard bei Patienten mit DCM in einem relevanten Prozentsatz von etwa 50% nachzuweisen (Kühl et al., 1996). Durch die Kombination von molekulargenetischen, immunhistologischen, immunhistochemischen, molekularbiologischen und virologischen Techniken zur Untersuchung der Endomyokardbiopsien von Patienten mit einer DCM haben sich die diagnostischen und differentialdiagnostischen Möglichkeiten entschieden verbessert und konnten so zu einer Erweiterung des Verständnis über Pathophysiologie und Pathomechanismen der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen beitragen. Dieser Entwicklung trägt die neuen Klassifikation der Kardiomyopathien der WHO/ISFC Task Force von 1995 Rechnung. Hier ist der Begriff der inflammatorischen Kardiomyopathie erstmalig als Äquivalent einer (chronischen) Myokarditis mit Zeichen der kardialen Dysfunktion beschrieben (Richardson, 1995). Wie bei der akuten Myokarditis werden idiopathische, autoimmune und infektiöse Formen der entzündlichen Kardiomyopathie unterschieden (Maisch, 1998).



### **1.2.3.1 Klinik und Verlauf entzündlicher Herzmuskelerkrankungen**

Patienten mit einer Myokarditis leiden meist lediglich unter unspezifischen und diskreten Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Infektzeichen und verringerter körperlicher Belastbarkeit (Grünig et al., 1995). Eine progrediente Belastungsdyspnoe, Palpitationen und atypische kardiale Beschwerden können hinzutreten (Schultheiss, Pauschinger & Kühl, 1998; Schwartzkopff et al., 1995; Strauer, 1995). Hinweise für eine neu aufgetretene Einschränkung der myokardialen Kontraktilität mit und ohne Kardiomegalie oder Störung des Erregungsleitungs- bzw. Reizbildungssystems im Rahmen eines Infekts bei zuvor gesunden Patienten, sollten stets den Verdacht auf eine entzündliche Herzmuskelerkrankung lenken. Vorwiegend verläuft die Erkrankung allerdings inapparent oder unspezifisch und bleibt daher in der Mehrzahl der Fälle unbemerkt (Kandolf, 1996; Mall, 1996). Falls sich eine manifeste akute Myokarditis entwickelt, ist der Verlauf meist gutartig und passager (Friman und Karjalainen, 1994; Mall, 1995; Torres et al., 1996). In der Regel heilen akute Myokarditiden innerhalb von vier bis zwölf Wochen aus (Kühl et al., 1996). Eine fulminant verlaufende Myokarditis ist selten, wobei das Beschwerdebild dann durch plötzliches Linksherzversagen, atrioventrikuläre Blockierung und ventrikuläre Tachykardien geprägt sein kann (Klein et al., 1995; Strauer, 1995). Eine persistierende klinische Symptomatik mit positiven Befunden kann Ausdruck einer Chronifizierung der Erkrankung im Sinne einer chronischen inflammatorischen Kardiomyopathie sein (Kühl, Pauschinger & Schultheiss, 1997a; Schultheiss et al., 1998; Schwartzkopff et al., 1995), die sich dann durch weitere Progression der Erkrankung klinisch als dilatative Kardiomyopathie manifestiert (Kühl et al., 1992).

### **1.2.3.2 Pathogenese**

Lange Zeit war die Virusätiologie der Myokarditis umstritten, da mit Hilfe der üblichen virologischen Methoden ein positiver Virusnachweis selten zu führen war. Erst durch die Einführung sensitiver und spezifischer molekularbiologischer Techniken wie Slot-Blot, In-situ-Hybridisierung und Polymerasekettenreaktion konnten auch geringe Mengen von viralem Genom im Myokard detektiert werden (Bowles et al., 1986; Jin et al., 1990; Kandolf et al., 1991; Kühl et al., 2003; Pauschinger, Bowles et al., 1999; Pauschinger, Doerner et al., 1999). Neben Parvovirus B 19, Enteroviren, Adenoviren und Zytomegalieviren konnten Herpes-simplex-Typ-2-Viren, Epstein-Barr-Viren und Inflenzaviren nachgewiesen werden, wobei

Coxsackieviren der Gruppe B die größte Bedeutung zukommt (Feldman und McNamara, 2000; Kandolf und Hofschneider, 1989; Kühl et al., 2003; Maisch et al., 2003). Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass die Myokarditis in zwei Phasen verläuft (Kawai, 1988). Zunächst führt die Virusinfektion sowohl durch die lytische Virusaktivität als auch durch die antivirale Immunantwort zu einem direkt zytotoxischen Effekt begleitet vom Untergang kardialer Zellen (Myozytolyse) und konsekutiver myokardialer Funktionsstörung. Dabei soll das aktivierte Monozyten-Makrophagen-System zur Viruselimination beitragen (Kandolf et al., 1987; Maisch et al., 1993, Martin et al., 1994; Schönian et al., 1993). Anschließend wandern aktivierte T-Lymphozyten ein, die mit viralem und myokardialem Antigen reagieren (Hengstenberg et al., 1991; Kühl et al., 1992; Schultheiss, 1993). Der infektgetriggerten Immunantwort folgt also eine autoimmunologische Reaktion, welche die Chronifizierung der Erkrankung vorantreiben kann (Schultheiss, 1998). Histologisch ist dieses Stadium durch diffus verteilte zelluläre Infiltrate und Veränderungen der extrazellulären Matrix (EZM) im Sinne reparativer fibrotischer Prozessen des Herzmuskelgewebes charakterisiert (Huber et al., 1985; Leslie et al., 1990). Typische Myozytolysen lassen sich in der Regel nicht mehr nachweisen. Da meist erst in diesem (chronischen) Stadium der Erkrankung eine invasive Diagnostik mittels Endomyokardbiopsie erfolgt, sind akut entzündliche Veränderungen nach der Dallas Klassifikation (Aretz et al., 1987) selten zu erheben. Neben der geringen Sensitivität und Spezifität besteht der wesentliche Nachteil der histologischen Aufarbeitung von Myokardbiopsien in dem Fehlen sensitiver Marker für ein aktives immunologisches Geschehen. Eine immunhistologische Aufarbeitung erlaubt daher eine genauere Beurteilung des myokardialen Entzündungsprozesses (Badorff et al., 1997; Kühl et al., 1996; Noutsias et al., 1999).

### **1.2.3.3 Diagnostik und immunhistologische Kriterien**

Die Anamnese ist ebenso wie EKG, Langzeit-EKG, die Echokardiographie, radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen und die Koronarangiographie uncharakteristisch und unterscheidet sich nicht grundsätzlich von den Befunden einer eingeschränkten Herzleistung bei anderen kardialen Erkrankungen. Eine Myokarditis kann zwar anhand der genannten Kriterien vermutet, aber nur histologisch durch Endomyokardbiopsie gesichert werden.

Zur diagnostischen Abklärung entzündlicher Herzmuskelerkrankungen werden endomyokardiale Herzbiopsien immunhistologisch sowohl auf die Präsenz zellulärer Infiltrate als auch hinsichtlich der Expression von Adhäsionsmolekülen (HLA-1 und HLA-DR) untersucht. Dabei werden nach Kühl et al. (1995, 1996) mehr als zwei CD3-positive Lymphozyten/HPF (=high power field) bei hoher Vergrößerung (x 400), entsprechend 7,0 Lymphozyten/mm<sup>3</sup>, als pathologisch im Sinne einer inflammatorischen Kardiomyopathie gewertet. Zusätzlich gelten mehr als zwei CD2-, CD4-, CD8-positive Lymphozyten/HPF und mehr als zwei aktivierte Makrophagen/HPF als auffälliger Befund.

#### **1.2.3.4 Einteilung der chronisch entzündlichen Herzmuskelerkrankungen**

Eine ätiopathogenetische Differenzierung der chronisch entzündlichen Herzmuskelerkrankungen ist durch die verbesserten diagnostischen Mittel möglich geworden und Grundlage einer kausalen Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie.

Bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Herzmuskelerkrankung, deren Krankheitsbild sich klinisch als dilatative Kardiomyopathie ausdrückt, können vier Krankheitsentitäten differenziert werden (Kühl et al., 1997a; Kühl et al., 1997b).

- Postmyokarditische Herzmuskelerkrankung: Histologisch zeigt sich lediglich das typische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie. Immunhistologisch ist kein chronisch entzündliches Geschehen nachzuweisen. Für eine Viruspersistenz ergibt sich molekularbiologisch kein Hinweis. Ohne Kenntnis einer durchgemachten Myokarditis entspricht dieser Befund einer dilatativen Kardiomyopathie.
- Chronisch virale Herzmuskelerkrankung: Histologisch und immunhistologisch entsprechen die Befunde denjenigen der postmyokarditischen Herzmuskelerkrankung. Jedoch lässt sich molekularbiologisch eine Viruspersistenz im Myokard nachweisen.
- Chronisch persistierende Virusmyokarditis: Immunhistologisch zeigt sich ein aktiver immunologischer Prozess mit einer molekularbiologisch nachweisbaren Viruspersistenz. Zusätzlich lässt sich histologisch ein mit einer dilatativen Kardiomyopathie zu vereinbarender Befund erheben.

- Chronisch autoimmunologische Myokarditis: Immunhistologisch kann der Nachweis eines aktiven immunologischen Prozesses im Myokard erbracht werden. Allerdings lässt sich molekularbiologisch kein Virusnachweis in der Myokardbiopsie führen. Der histologische Befund ist wiederum mit einer dilatativen Kardiomyopathie vereinbar.

#### **1.2.3.5 Die inflammatorische Kardiomyopathie als postmyokardiale Spätform**

Tierexperimentelle Studien unterstützen die Annahme, dass sich eine akute virale Myokarditis zu einer inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie entwickeln kann. So konnte bei chronischer, viraler Myokarditis die Progression der ventrikulären Dilatation und Dysfunktion beobachtet werden (Matsumori, Kawai, 1982). Beim Menschen ließ sich die Entwicklung einer akuten Myokarditis zu einer dilatativen Kardiomyopathie je nach Studie zwischen 14% und 52% der Fälle nachweisen (Sekiguchi et al., 1994; Quigley, 1987). In einer Metaanalyse von D'Ambrosio et al. (2001) wurde der Übergang von einer akuten Myokarditis in eine DCM bei 21% der Patienten nachgewiesen. Insgesamt scheint die Inzidenz der viralen Myokarditis bei dilatativer Kardiomyopathie zwischen 10 – 20 % zu liegen (Sole & Liu, 1993), chronisch entzündliche Veränderungen lassen sich allerdings bei etwa 50% der Patienten mit DCM finden (Pauschinger et al., 2002).

Allerdings bleibt die Bedeutung der Virusinfektion für den Pathomechanismus weiterhin ungeklärt (Sigusch et al., 1998). Denn inwieweit die myokardiale Persistenz von viralem Genom eine Konversion der Myokarditis zur Kardiomyopathie verursacht und welche Bedingungen die Konversion begünstigen, ist immer noch unklar (Caforio et al., 1997; Heim et al., 1994). So kann einerseits die Virusinfektion bzw. -persistenz für die Krankheitsentstehung und -progression von unabhängiger Bedeutung sein, andererseits ist eine Induktion autoimmunologischer Prozesse im Rahmen der akuten Virusinfektion ohne Viruspersistenz möglich, die dann sekundär für die Progression der Erkrankung verantwortlich sind (Schultheiss, 1998). Unterstützung findet die These der inflammatorischen Kardiomyopathie als postmyokardiale Spätform im immunologischen Nachweis der myokardialen zellulären Infiltration, im Auftreten von Autoantikörpern gegen kardiales Antigen, in der Detektion viralen Genoms und in den fibrotischen Gewebeveränderungen (Bowles et al., 1986; Kawai et al., 1987 & 1988; Kühl et al., 1992;

Levi et al., 1988; Pankuweit et al., 2002; Pauschinger, Bowles et al., 1999; Pauschinger, Doerner et al., 1999; Why et al., 1994).

#### **1.2.4 Idiopathische dilatative Kardiomyopathie**

Bei der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie (idDCM) ist per definitionem die Pathogenese ungeklärt. Vermutlich handelt es sich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern um den Endzustand verschiedener Herzmuskelerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. So wird bei einem großen Teil der Patienten eine entzündliche Genese als Ursache der Erkrankung vermutet (Camerini et al., 1988; Dec et al., 1985), aber auch noch unbekannte genetische Faktoren werden als Krankheitsursache diskutiert (Hufnagel et al., 1998). Die Diagnose ist nur bei Ausschluss aller bekannten Ursachen einer dilatativen Kardiomyopathie zulässig und erfordert eine invasive Diagnostik. Histologisch können keine spezifischen Veränderungen festgestellt werden. Neben Zellhypertrophie und degenerativen Zellveränderungen mit Myozytenreduktion lässt sich eine Vermehrung des Bindegewebes in Form reparativer fibrotischer Veränderungen des myokardialen Gewebes nachweisen (Kunkel et al., 1982).

#### **1.2.5 Veränderungen der extrazellulären Matrix bei der DCM**

Integrität und Funktion des Herzens werden wesentlich von der extrazellulären Matrix (EZM) des Myokards bestimmt. Die EZM beeinflusst neben dem kontraktilen Apparat erheblich die myokardiale Dehnbarkeit und Elastizität und damit die systolische und diastolische Funktion des Herzens.

Die EZM bildet eine Verbindung zwischen den verschiedenen Zelltypen und kann so einen strukturellen Halt gewährleisten, um die myokardiale Geometrie während der Herzaktion aufrechtzuerhalten (Ross & Borg, 2001). Die Verkürzung der einzelnen Myozyten kann sich so auf die myokardiale Pumpfunktion des gesamten Ventrikels übertragen. Störungen oder Unterbrechungen in diesem fibrillärem Netzwerk führen zu einem Verlust des üblichen strukturellen Halts und der Kontinuität, wodurch die Myozyten wiederum einen erhöhten pathologischen Stress während der Herzaktion ausgesetzt sind. Dann kann eine normale Herzgeometrie und -funktion nicht mehr aufrechterhalten werden (Woodiwiss et al., 2001).

Synthese und Degradation dieses komplexen Netzwerkes der EZM sind fein reguliert. So ist die Kollagensynthese durch kardiale Fibroblasten auf zellulärer Ebene reguliert. Die Degradation der Matrixbestandteile hingegen wird von der Aktivität der Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren (TIMPs) kontrolliert (Spinale, 2002). Diese Kollagenasen werden im Wesentlichen von infiltrierenden Entzündungszellen synthetisiert.

### **1.2.5.1 Bedeutung der EZM für die linksventrikuläre Funktion**

Bei verschiedenen Erkrankungen des Herzmuskels kommt es zu einer Veränderung der extrazellulären Matrix (Bishop et al., 1990; Chello et al., 1996; Marijjanowski et al., 1995; Pauschinger et al., 1998; Pauschinger, Knopf et al., 1999; Pickering & Boughner, 1990; Schaper & Speiser, 1992; Yoshikane et al., 1992). Diese Modifikationen werden durch ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Wachstumsfaktoren, Zytokine und Proteasen bestimmt, deren Regulation bis heute nur unvollständig charakterisiert werden konnte.

In verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten MMP-Aktivität und dem myokardialen Remodeling der extrazellulären Matrix festgestellt werden (Li et al., 2002). Darüber hinaus ließ sich eine Verbindung zwischen einer erhöhten kardialen MMP-Aktivität und der Progression einer linksventrikulären Funktionsstörung nachweisen, die von strukturellen Veränderungen der extrazellulären Matrix begleitet war (Spinale et al., 1999). Dieser Umbau der extrazellulären Matrix und die konsekutive Entwicklung einer linksventrikulären Funktionsstörung, welche klinisch in einer Herzinsuffizienzsymptomatik mündet, konnte durch spezifische MMP-Inhibitoren verhindert werden (Chancey et al., 2002).

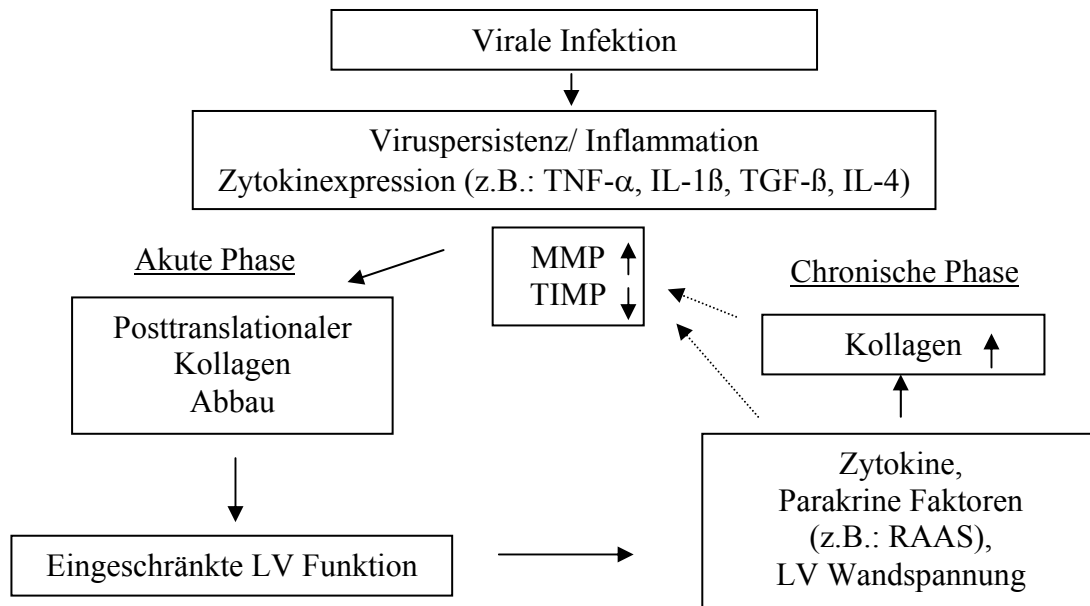
Ein wichtiger Grund für das klinische Erscheinungsbild der Herzinsuffizienz ist die sich aus der linksventrikulären Hypertrophie ergebende diastolische Dysfunktion (Little & Applegate, 1993). Die linksventrikuläre Hypertrophie führt zu einer verminderten Compliance und verhindert so eine adäquate Füllung des Ventrikels während der Diastole. Abweichungen in der Struktur und der Zusammensetzung der EZM können die myokardiale Compliance und damit die diastolische Funktion beeinflussen (Spinale et al., 1991; Woodiwiss et al., 2001). Über eine Induktion der myokardialen MMP Aktivität verändert sich der extrazelluläre Zusammenhalt der Myozyten. Diese Veränderungen der extrazellulären Architektur

erleichtern einen Umbau der Myozytengröße und -geometrie, was der strukturellen Basis der linksventrikulären Hypertrophie entspricht (Nagatomo et al., 2000).

Dieser Prozess des linksventrikulären myokardialen Remodelings, der im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftritt, wurde lange Zeit ausschließlich durch Veränderungen in den kardialen Myozyten erklärt (Weber et al., 1995). Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass wichtige Veränderungen auch in der extrazellulären Matrix auftreten, die das myokardiale Remodeling beeinflussen (Burlew & Weber, 2000; Cohn, Ferrari & Sharpe, 2000; Pauschinger et al., 1999). Die extrazelluläre Matrix ist eine dynamische Einheit, die eine entscheidende Rolle in der Anpassung an erhöhten myokardialen Stress spielt und so das Remodeling begünstigt. Sowohl in tierexperimentellen Untersuchungen als auch in Studien am Menschen konnte gezeigt werden, dass Veränderungen von Struktur und Funktion der EZM zu Veränderungen der Herzgeometrie und damit zu Störungen der Myokardfunktion führen (Spinale, 2002; Wilson & Spinale, 2001). Die Ergebnisse dieser Studien belegen, dass eine Störung der Interaktion zwischen den Matrixproteinen zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Myokardfunktion führen kann (Pauschinger et al, 2002).

#### **1.2.5.2 Aufbau und Synthese der EZM**

Die myokardiale EZM besteht aus einem komplexen Netzwerk aus fibrillärem Kollagen, einer Basalmembran, Glykoproteinen wie Laminin und Fibronectin, aus Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen und biologisch aktiven Signalproteinen (Bishop & Laurent, 1995). Weiterhin dient die EZM als Substrat für Zelladhäsionen und kann durch Bindung an Integrinrezeptoren die zelluläre Funktion von Kardiomyozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Immunzellen beeinflussen (Aplin, Howe & Juliano, 1999).



**Abb. 1:** Regulation der myokardialen Expression von MMP und TIMP.

TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor alpha.

IL-1 $\beta$  = Interleukin 1 beta.

TGF- $\beta$  = Transforming Growth Factor beta.

IL-4 = Interleukin 4.

MMP = Matrixmetalloproteinase.

TIMP = Tissue Inhibitor of Matrixmetalloproteinase.

RAAS = Renin Angiotensin Aldosteron System

LV = linksventrikulär.

Von den verschiedenen Subtypen des Kollagen macht das steife Kollagen Typ I 80 % und das elastische Kollagen Typ III 10 % des gesamten Kollagengehalts im Myokard aus. Der Rest fällt auf die Kollagensubtypen Typ IV, V und VI (Weber et al., 1994). Fibrilläres Kollagen wird als Prokollagen mit einem N-terminalen und einem C-terminalen Propeptid synthetisiert und nach Sekretion in den extrazellulären Raum durch spezifische Proteinase gespalten



(Eghbali, 1992; Prockop & Kivirikko, 1995). Das myokardiale fibrilläres Kollagen, insbesondere Kollagen Typ I und Typ III, sind die Hauptkomponenten der EZM und gewährleisten durch Einbindung der benachbarten Myozyten in ein zytoskeletales Netzwerk die strukturelle und funktionelle Integrität des Herzens (Weber et al., 1994).

Die Kollagensynthese in den myokardialen Fibroblasten kann über verschiedene Mechanismen induziert werden. So ist bekannt, dass neben Zytokinen, wie Interleukin 1- $\beta$  (Siwik, Chang & Colucci, 2000), Wachstumsfaktoren wie Platelet-Derived Growth Factor PDGF (Simm, Nestler & Hoppe, 1998) und Transforming Growth Factor  $\beta$  (Eghbali et al., 1991) auch Angiotensin II (Lijnen, Petrov & Fagard, 2001), Aldosteron (Neumann et al., 2002) und mechanischer Stretch (Lee et al., 1999) zu einer erhöhten Kollagensynthese führen. Die mRNA Expression der MMPs kann demnach durch eine Vielzahl von chemischen Substanzen, Zytokinen, Neurohormonen und Corticosteroiden induziert werden (Vincenti, 2001).

### **1.2.5.3 Die Matrixmetalloproteinasen**

Der Kollagenabbau wird über das proteolytische System der Matrixmetalloproteinasen gesteuert. Dabei wird die Degradation der extrazellulären Matrix über das MMP/TIMP-System reguliert, wobei MMPs das myokardiale Kollagengerüst abbauen und dabei von den TIMPs spezifisch inhibiert werden.

MMPs spielen eine wesentliche Rolle im Prozess der Umgestaltung von normalen Geweben. Dieses proteolytische System kann ein weites Spektrum an Proteinen der EZM abbauen und wird in einer Vielzahl von Zellen expremiert (McDonnell, Morgan & Lynch, 1999). Die MMPs gehören zu der Familie der zinkabhängigen Enzyme, von denen mittlerweile mehr als 20 verschiedene Subtypen bekannt sind (Gomis-Ruth et al., 1997; Woessner & Nagase, 2000b). Prinzipiell können zwei Typen von MMPs differenziert werden: Der größte Teil der MMPs wird in einer inaktiven Vorstufe als Proenzyme in den extrazellulären Raum sezerniert. Durch Abspaltung einer Propeptidomäne werden die Proenzyme aktiviert. Serinproteasen, aber auch andere MMPs können die Proenzyme in aktivierte Enzyme umwandeln (Eghbali et al., 1992; Murphy et al., 1992; Murphy & Knauper, 1997). Die Abspaltung der Propeptidomäne führt zu einer Veränderung der Konformation und legt so die katalytische Domäne für das Substrat der EZM frei. Die Spezifität wird weniger über die

katalytische Domäne selbst gewährleistet, die eine starke Homologie zwischen den einzelnen MMP-Subtypen aufweist, sondern eher durch die große extrazelluläre Bindungsstelle am C-Terminus der Enzyme (Woessner, 1998). Die MMPs binden also schon in ihrer nicht aktiven Form an Proteine der EZM und werden erst durch Abspaltung der Propeptidomäne aktiv. So ist eine rasche Aktivierung der MMPs sichergestellt. Die aktivierten MMPs können dann diffus im gesamten Extrazellulärraum enzymatisch wirksam werden. Ein kleinerer Teil der MMPs liegt membrangebunden vor (MT-MMPs) und ist deshalb nur an einer lokalen Degradation von Matrixproteinen beteiligt (Edwards et al., 1996).

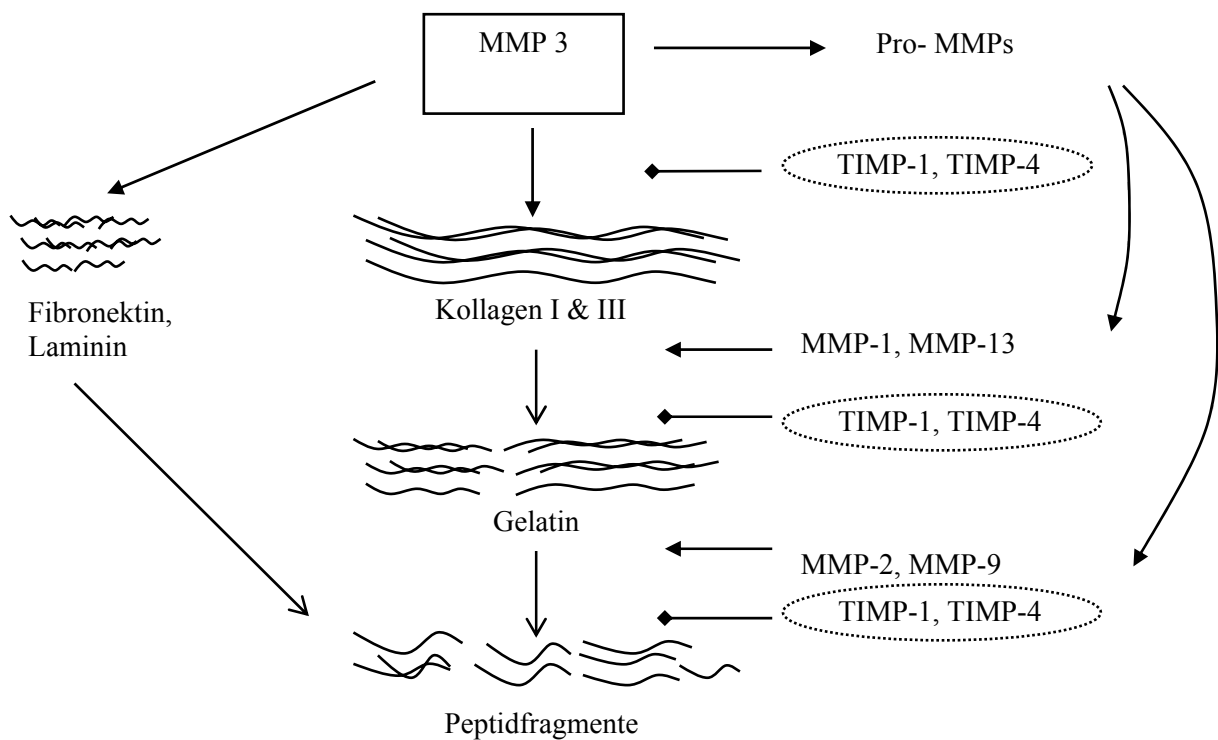
#### **1.2.5.3.1 Myokardiale MMPs**

Die Klassifikation der MMPs erfolgte zunächst nach ihrem jeweiligen spezifischen Substrat. Mit zunehmend genauerer Charakterisierung der MMPs wurde eine starke Überlappung der Substrate deutlich. Trotzdem wurde an der Klassifikation in Kollagenasen Stromelysine und Gelatinasen festgehalten (Woessner, 1998; Woessner & Nagase, 2000b). So können die Kollagenasen, wie MMP-1, MMP-8 und MMP-13, dreifach helikale Kollagenfibrillen in Gelatinfragmente spalten. Diese Gelatinfragmente wiederum können von den Gelatinasen, zu denen MMP-2 und MMP-9 gehören, weiter aufgespaltet werden (Spinale, 2002). MMP-3 gehört zur Klasse der Stromelysine, welche in der Lage sind verschiedene Matrixkomponenten wie Kollagen Typ I, Kollagen Typ IV und Proteoglykane zu degradieren (He et al., 1989). Zusätzlich kann MMP-3 andere MMPs direkt aktivieren (Okada et al., 1992).

#### **1.2.5.3.2 Endogene Inhibition der MMPs**

Die aktivierten MMPs werden zum einen durch Autokatalyse in kleinere und damit nicht mehr aktive Proteinfragmente gespalten. Zum anderen wird die Aktivität der MMPs durch TIMPs kontrolliert (Edwards et al., 1991; Greene et al., 1996). Es konnten vier verschiedenen Subtypen von TIMPs identifiziert werden, die an aktivierte MMPs in einem 1:1 stochiometrischen Verhältnis binden (Murphy & Knauper, 1997; Woessner & Nagase, 2000a). Dabei erfolgt die spezifische Inhibition der MMPs durch eine N-terminale Domäne

der TIMPs, die mit der zinkbindenden Region der MMPs interagiert und dadurch zu einer direkten Hemmung der MMP-Aktivität führt.



**Abb. 2:** Das MMP/TIMP-System und die Kollagen-degradation

MMP = Matrixmetalloproteinase.

TIMP = Tissue Inhibitor of Matrixmetalloproteinase.

( $\rightarrow$  fördernde Wirkung;  $\blacklozenge$  hemmende Wirkung).

Die vier verschiedenen Subtypen der TIMPs (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4) können jeweils spezifische MMPs blockieren. So kann TIMP-4 beispielsweise MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 und MMP-9 inhibieren (Li, McTiernan & Feldman, 2000). Darüber hinaus dominiert TIMP-4 in der myokardialen Verteilung der MMP-Inhibitoren (Li et al., 1998) und ist der einzige bekannte MMP-Inhibitor, der eine kardiale Spezifität aufweist (Greene et al., 1996).

#### **1.2.5.4 Bedeutung der MMPs für das linksventrikuläre Remodeling**

Matrixmetalloproteinasen (MMPs) sind eine Familie von proteolytischen Enzymen, die für die myokardiale extrazelluläre Proteindegradation verantwortlich sind. Im menschlichen Myokard konnten verschiedene Subtypen der MMPs identifiziert werden, die im Rahmen einer Herzinsuffizienz dysreguliert sind (Sackner-Bernstein, 2002). Die spezifischen Inhibitoren der MMPs (TIMPs) binden an aktivierte MMPs, um so deren proteolytische Aktivität zu regulieren. Dieses matrixregulierende System aus Aktivatoren (MMPs) und Inhibitoren (TIMPs) der Proteolyse der EZM ist im Rahmen einer Herzinsuffizienz dysreguliert.

##### **1.2.5.4.1 MMP-Expression und linksventrikuläre Funktion**

Eine kausale Beziehung zwischen der MMP-Expression und dem linksventrikulären Remodeling wurde in verschiedenen Tiermodellen zur Herzinsuffizienz (Coker et al., 1998; Spinale et al., 1998), in Knock-Out Versuchen (Roten et al., 2000) und durch Studien zu MMP-Inhibitoren (Peterson et al., 2001) dokumentiert. So ließ sich eindeutig nachweisen, dass eine Erhöhung der myokardialen MMP-Expression zu einer Progression der linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion führt. Diese Veränderungen der myokardialen MMP Expression waren von einem Umbau der extrazellulären Matrix begleitet (Spinale et al., 1998).

Eine zentrale Rolle spielen dabei solche MMPs, die die Fähigkeit besitzen, ein großes Spektrum der Komponenten innerhalb der EZM zu degradieren, wie beispielsweise MMP-3. So ließ sich eine erhöhte Aktivität von MMP-3 bei Patienten mit einer Kardiomyopathie

feststellen (Thomas et al., 1998). MMP-3 ist nicht nur in der Lage, unterschiedliche Kollagene und Membrankomponenten zu degradieren, sondern kann auch andere MMP-Subgruppen aktivieren und induziert damit eine erhöhte proteolytische Aktivität innerhalb des Myokards (Spinale et al., 2002). Diese biochemischen Veränderungen unterstützen die Degradation der EZM im kardiomyopathischen Herzen. Dabei werden die kollagenen Fasern durch aktivierte MMPs degradiert, um anschließend durch die interstitielle Ablagerung von schlecht vernetztem Kollagen ersetzt zu werden. Dieser Prozess führt zu einer ventrikulären Dysfunktion und mündet langfristig in einer linksventrikulären Dilatation (Gunja-Smith et al., 1996). Somit ist die myokardiale Fibrose nicht nur durch eine Erhöhung des Kollagengehaltes im Interstitium des Myokards charakterisiert, sondern umfasst auch eine Veränderung in der Verteilung der Kollagentypen, der Vernetzung der Kollagene und der Matrixorganisation (Li et al., 2000).

#### **1.2.5.4.2 Dysbalance des myokardialen MMP/TIMP Quotienten**

In verschiedenen transgenetischen Modellen wurde eine Dysbalance der MMP/TIMP Expression provoziert, um deren Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion zu untersuchen. Im Mausmodell ließ sich über Deletion des TIMP-1 Gen ein Verlust der Kontrolle über die MMP Regulation induzieren, welche von einer linksventrikulären Dilatation begleitet war (Roten et al., 2000). In einer anderen Studie führte eine Überexpression der myokardialen Kollagenase MMP-1 zu eine Alteration der linksventrikulären Funktion (Kim et al., 2000). Eine Dysbalance des myokardialen MMP/TIMP-Levels führt somit zu einem linksventrikulären Remodeling mit konsekutiv eingeschränkter LV-Funktion.

Verschiedene Patientenstudien untermauern die tierexperimentellen Befunde und konnten eine Dysregulation des MMP/TIMP-Systems im Endstadium der Herzinsuffizienz nachweisen. So war bei Patienten mit progredienter Herzinsuffizienz eine relevante Zunahme der MMP-Aktivität von einer Abnahme der Quervernetzung zwischen fibrillären Kollagenen begleitet (Gunja-Smith et al., 1996). Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie konnten neben einer gesteigerte myokardiale MMP-3 Expression eine verminderte TIMP-Expression und damit das Missverhältnis des Quotienten MMP/TIMP dokumentiert werden (Li et al., 2000; Thomas et al., 1998). Ein Verlust der TIMP-vermittelten Inhibition der MMP-Aktivität ist für die dilatative Kardiomyopathie häufig beschrieben worden. Bei diesen

Patienten konnte eine relative Reduktion der TIMP-Level und eine Veränderung des Bindungsverhaltens von MMP und TIMP dokumentiert werden (Spinale et al., 2000). Insbesondere stochiometrische Veränderungen der Ratio von MMP/TIMP scheinen im Stadium der manifesten Kardiomyopathie aufzutreten (Li et al., 1998). Diese Imbalance in der Induktion von MMPs und TIMPs führt zu einer persistierenden Aktivität der MMPs. Die daraus resultierende erhöhte Proteolyse der EZM hat ein kontinuierliches myokardiales Remodeling zur Folge, welches wiederum die Progression der linksventrikulären Dysfunktion begünstigt.

#### **1.2.5.4.3 Exogene MMP Inhibition**

Die pharmakologische Inhibition der MMP-Expression wurde in verschiedenen Studien zur linksventrikulären Dysfunktion untersucht (Peterson et al., 2001). So konnte die Verwendung von MMP-Inhibitoren, dem Effekt einer tachykardieinduzierten linksventrikulären Dilatation entgegen wirken (Spinale et al., 1999). Insgesamt konnte der modulierende Einfluss von MMP-Inhibitoren auf das im Tiermodell induzierte linksventrikuläre Remodeling vielfach nachgewiesen werden.

#### **1.2.5.5 Bedeutung einer myokardialen Entzündung für das Remodeling der EZM**

Die Regulation der extrazellulären Matrix durch das MMP/TIMP-System wird, wie bereits erläutert durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Dabei konnte die Bedeutung einer chronischen myokardialen Entzündung für die Regulation der kollagendegradierenden Enzyme noch nicht eindeutig geklärt werden, obwohl bei etwa 50% der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eine chronische myokardiale Entzündungsreaktion nachweisbar ist (Kühl et al., 1994; Noutsias et al., 2002). Die entzündungsbedingte Induktion von Zytokinen könnte über einen parakrinen/autokrinen Mechanismus zu einem Ungleichgewicht der matrixdegradierenden Enzyme (MMP/TIMP-Ratio) führen. Folge dieses Ungleichgewichts ist dann ein relevanter Umbauprozess der EZM mit konsekutiver Störung der myokardialen Funktion.

In einigen tierexperimentellen Studien an Mäusen wurde bei einer virusinduzierten Myokarditis eine Dysregulation des MMP/TIMP-Systems nachgewiesen. So konnten Li et al.

(2002) zeigen, dass die myokardiale Entzündungsreaktion mit einer lymphozellulären Infiltration, einer verstärkten Expression inflammatorischer Zytokine und einer Viruspersistenz assoziiert war. Das Expressionsmuster matrixregulierender Enzyme war zu Gunsten der proteolytisch wirksamen Enzyme (MMP-3 und MMP-9) bei einer Down-Regulation von TIMP-1 und TIMP-4 verschoben.

Auch an endomyokardialen Biopsien von Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie konnte der Zusammenhang zwischen einer myokardialen Entzündungsreaktion und dem Umbau der extrazellulären Matrix nachgewiesen werden. So konnten Pauschinger et al. (1998, 1999) zeigen, dass der Quotient Kollagen Typ I/Kollagen Typ III zu Gunsten einer verstärkten Kollagen Typ I Expression verschoben ist. Diese Veränderung der Kollagene war mit einer chronischen myokardialen Entzündung assoziiert und unabhängig von dem Ausmaß der linksventrikulären Funktionsstörung.

Im Rahmen einer solchen entzündlichen Reaktion des Myokards werden diverse Zytokine expremiert, die einen regulierenden Einfluss auf das MMP/TIMP-System haben, wobei die genauen Interaktionsmechanismen noch nicht vollständig geklärt werden konnten. Ein Zytokin mit entscheidender regulierender Funktion für die Degradation der EZM ist TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha), welches von diversen Zelltypen produziert wird. Hierzu gehören auch solche Zellen, die bei einer myokardialen Entzündungsreaktion in das Herzmuskelgewebe migrieren, wie B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen (Kapadia et al., 1995). Die erhöhte Expression von TNF- $\alpha$  wird dabei von IL-1 (Interleukin 1), IL-2 (Interleukin 2), INF- $\gamma$  (Interferon  $\gamma$ ) sowie durch eine virale Infektion des Myokards induziert (Moss et al., 1997). Sowohl in verschiedenen Versuchen im Tiermodell (Bozkurt, 1998) als auch in in vitro Studien mit kardialen und dermalen Fibroblasten (Rezzonico, 1998) ließ sich zeigen, dass inflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  zu einer verstärkten Expression von MMPs und gleichzeitig zu einer reduzierten Kollagensynthese führen. TNF- $\alpha$  wird wiederum von MMPs selber aktiviert, wobei diese Aktivierung durch die Gabe von MMP-Inhibitoren gehemmt werden kann (McGeehan et al., 1994). Weiterhin ist für TNF- $\alpha$  ein negativ-inotroper Effekt auf die myokardiale Kontraktilität beschrieben, wobei bei Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz TNF- $\alpha$  im Serum erhöht nachgewiesen werden konnte, was auf einen modulatorischen Effekt von TNF- $\alpha$  auf die EZM schließen lässt (Katz et al., 1994). Ein weiteres wichtiges Zytokin ist INF- $\gamma$ , was neben antiviralen und immunmodulatorischen Eigenschaften auch einen regulierenden

Einfluss auf die EZM hat.  $\text{INF-}\gamma$  induziert über eine Aktivierung der MMPs eine verstärkte Degradation der EZM und führt gleichzeitig zu einer Abnahme der Expression kollagener Bestandteile der EZM (Mauviel, 1993; Varga et al., 1996). Somit wird die Dysbalance des MMP/TIMP-Systems über diverse Zytokine reguliert und über die Dominanz proteolytischer Enzyme vermittelt, was zu einer relevanten Degradation der EZM führt.

## **1.2.6 Pathophysiologische Grundlagen der DCM**

### **1.2.6.1 Hämodynamische Veränderungen**

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist ein wichtiger Indikator für die Pumpfunktion des Herzens und lässt sich aus dem Produkt von Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) nach der Formel  $\text{HZV [l/min]} = \text{SV [l]} \times \text{HF [min}^{-1}\text{]}$  berechnen. Dabei ist die Pumpfunktion des Herzens abhängig von der Kontraktilität (Inotropie), der Nachlast und der Herzfrequenz.

Die Inotropie des Herzens wiederum ist abhängig von der Vorlast (Frank-Starling-Mechanismus), der Frequenz (Bowditch-Effekt) und der sympathoadrenergen Aktivierung. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt die Beziehung zwischen dem linksventrikulärem enddiastolischen Füllungsdruck (LVEDD) und dem Schlagvolumen (SV). Nach dieser Kraft-Spannungs-Beziehung führt ein Anstieg des Füllungsdrucks über eine vermehrte Vordehnung des Ventrikels zu einer Zunahme der Muskelfaserverkürzung und damit zu einer Anhebung des Schlagvolumens (Busse, 1995). Im Rahmen der Herzinsuffizienz ist die Frank-Starling-Kurve allerdings nach unten verschoben, so dass eine Zunahme des Schlagvolumens nur durch einen stärkeren Anstieg des Füllungsdrucks erreicht werden kann.

Der Zusammenhang zwischen der verringerten Pumpleistung des Herzens und der Kardiomegalie, zwei typischen Merkmalen der dilatativen Kardiomyopathie, lässt sich aus dem Laplace Gesetz ableiten. Zwischen der muskulären Wandspannung  $K$  (Kraft pro Querschnitt der Wand) und dem Innendruck  $P$  eines kugelförmigen Hohlkörpers vom Radius  $r$  und der Wanddicke  $d$  gilt:  $K = (P \times r) / 2d$ . Demnach muss zur Erzeugung eines bestimmten intraventrikulären Druckes, umso mehr Kraft aufgewendet werden, je größer der Innendurchmesser des Ventrikels ist. Gleichzeitig nimmt die muskuläre Wandspannung in Abhängigkeit vom ventrikulären Radius zu. Mit zunehmender ventrikulärer Dilatation steigt demnach die benötigte Kraft für eine suffiziente Pumpleistung bei zugleich zunehmender



muskulärer Wandspannung. Das Schlagvolumen und damit auch das Herzzeitvolumen als Indikatoren der ventrikulären Förderleistung des Herzens nehmen ab (Antonio, 1995).

Der Bowditch-Effekt beschreibt die Kraft-Frequenz-Beziehung am Herzen. Mit zunehmender Herzfrequenz steigt am gesunden Herzen die Kontraktionskraft. Am insuffizienten Herzen ist führt dieser Mechanismus allerdings nicht zu einer gesteigerten Inotropie, sondern eher zu einer Abnahme der Pumpleistung.

Über eine sympathoadrenerge Aktivierung führt Noradrenalin durch Stimulation der Betarezeptoren am Herzen zu einer kardialen Kontraktionszunahme. Wegen einer Down-Regulation der Betarezeptoren infolge Abnahme der Rezeptordichte lässt dieser Effekt am insuffizienten Herzen jedoch nach.

Weiterhin ist das Schlagvolumen vom peripheren Gefäßwiderstand, also der Nachlast abhängig. Die Nachlast des Herzens bestimmt den Auswurfwiderstand, gegen den der Ventrikel arbeiten muss. Von ihr ist die maximale ventrikuläre systolische Wandspannung abhängig. Die Nachlast repräsentiert also im Wesentlichen den arteriellen Blutdruck, der vom Herzzeitvolumen (HZV) und dem totalen peripheren Widerstand (TPR) nach der Formel  $RR = HZV \times TPR$  abhängig ist. Nach dem Frank-Starling-Gesetz kann ein gesundes Herz auch bei Zunahme der Nachlast das Schlagvolumen in einem breitem Rahmen konstant halten. Bei einem insuffizienten Herzen führt allerdings schon ein geringer Anstieg des peripheren Widerstandes zu einem drastischen Abfall des Schlagvolumens.

### **1.2.6.2 Kompensationsmechanismen**

Durch zunehmende Reduktion der Pumpleistung des insuffizienten Herzens kann eine ausreichende Perfusion lebenswichtiger Organe nicht mehr gewährleistet werden. Da die Perfusion weitgehend vom arteriellen Blutdruck abhängig ist, wird kompensatorisch versucht, durch Anhebung des Herzzeitvolumens und des totalen peripheren Widerstands, eine suffiziente Perfusion aufrecht zu erhalten. Hier greifen neurohumorale Gegenregulationsmechanismen und morphologische Anpassungsvorgänge (Packer, 1992).

Der Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Blutdrucks führt über Stimulation von Barorezeptoren zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Die hieraus folgende erhöhte Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin führt zu einer Stimulation kardialer Betarezeptoren mit positiv chronotropen Effekt (Felix, 1996). Der intrazelluläre Anstieg von

cAMP wiederum führt zu einem erhöhten Gehalt an Calcium im Zytosol der Myokardzellen mit positiv inotropen Effekt. Infolge Dauerstimulation der Betarezeptoren verringert sich die Betarezeptorendichte (Felix & Baumann, 1996). Diese Down-Regulation führt zu einer Abschwächung der Katecholaminwirkung am Herzen. Die alpha-adrenerge Wirkung des Noradrenalins an den peripheren Gefäßen ist von dieser Down-Regulation allerdings nicht betroffen. Dies hat einen Anstieg des totalen peripheren Widerstandes zu Folge, was zwar für die Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks von Vorteil ist, andererseits aber zu einer Erhöhung der Nachlast und damit zu einer Abnahme der Pumpfunktion führt. Gleichzeitig vermehrt sich durch einen erhöhten Venentonus das Blutangebot an das Herz. Diese Steigerung der Vorlast bedingt einen erhöhten enddiastolischen Ventrikeldruck, der bei zunehmender Herzinsuffizienz nicht mehr zu einer gesteigerten Inotropie im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus führt (Francis, 2001).

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird ebenso zur Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks aktiviert. Die Reninfreisetzung wird zum einen durch die Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens und daraus folgender Abnahme des arteriellen Blutdrucks, zum anderen durch die Reduktion des Glomerulumfiltrats getriggert. Angiotensin II erhöht durch seine stark vasokonstriktive Wirkung die Nachlast und induziert die Freisetzung von Aldosteron. Aldosteron steigert die renale Wasserretention und hebt damit das Plasmavolumen an, wodurch wiederum die Vorlast steigt. Neben der systemischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde eine lokale Synthese von Angiotensin II mit auto- und parakrinen Wirkungen des Hormons am Herzen dokumentiert. Aldosteron hat neben der bekannten mineralokortikoiden Aktivität direkte Effekte auf das Myokard und fördert hier das kardiale Remodeling der EZM (Cohn et al., 2000).

Die Freisetzung von ADH (Antidiuretisches Hormon, Vasopressin) wird durch Dehnungsrezeptoren der Vorhöfe reguliert. Eine Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens führt durch die verminderte Erregung der Vorhofrezeptoren zu einer verstärkten ADH-Freisetzung und damit zu einer Einschränkung der renalen Flüssigkeitsausscheidung (Busse, 2000). Gleichzeitig hat ADH vasopressorische Eigenschaften, so dass die erhöhte Freisetzung von ADH sowohl zu einer Zunahme der Vorlast als auch der Nachlast führt.

Wichtige Gegenspieler des RAAS und des sympathoadrenergen Systems sind die kardialen Gewebshormone ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP (brain natriuretic peptide). Diese werden bei zunehmender Vorlast durch Dehnung der Myozyten in den Vorhöfen (ANP)

und den Kammern (BNP) freigesetzt (Antoni, 2000). Beide Hormone wirken vasodilatatorisch und natriuretisch-diuretisch durch direkte Wirkung an der Niere sowie durch eine zentrale Hemmung des RAAS und des sympathischen Nervensystems (Schrier & Abraham, 1999). In milden Stadien der Herzinsuffizienz liegen daher Plasmavolumen und peripherer Widerstand nur gering über der Norm. In höheren Stadien nimmt jedoch die Sekretion der kardialen Gewebshormone aufgrund der chronischen Vorhofdehnung deutlich ab. Außerdem werden die renalen Rezeptoren für ANP und BNP herunter reguliert. Die vasokonstriktorisch und wasserretinierend wirkenden Hormone (Noradrenalin, Angiotensin II, ADH) überspielen daher den gegenregulatorischen Effekt von ANP und BNP.

Diese ursprünglich sinnvollen neurohumoralen Kompensationsmechanismen, die im Dienst der Aufrechterhaltung einer suffizienten Perfusion die reduzierte Pumpfunktion kompensieren sollen, führen im weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation. Die Zunahme der Vorlast (Volumenzunahme und gesteigerter Venentonus) ist begleitet von einer gesteigerten Nachlast (Zunahme des totalen peripheren Widerstandes). Diese hämodynamisch ungünstige Konstellation wird auch „Afterloadmismatch“ genannt (Felix, 1996). Das insuffiziente Herz erfährt weitere Schädigung und es entsteht ein sich selbst induzierender Kreislauf. Wird dieser Circulus vitiosus nicht durch therapeutische Maßnahmen durchbrochen, droht eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz.

Der Herzmuskel reagiert auf die permanent erhöhte funktionelle Belastung im Sinne einer Leistungsanpassung mit einer kompensatorischen Herzmuskelhypertrophie, die durch eine volumetrische Vergrößerung der Myokardzellen hervorgerufen wird (Riede, Füzesi und Radzun, 1999). Ab dem so genannten kritischen Herzgewicht von 500g kommt es zu einer relativen Koronarinsuffizienz, da die Koronarien ab einer bestimmten Wanddicke die Sauerstoffversorgung subendokardialer Wandschichten nicht mehr gewährleisten können. Durch Untergang einzelner Myokardzellen und Ersatz durch narbiges Bindegewebe entwickelt sich eine myogene Gefügedilatation des Herzens (Riede und Drexler, 1999).

### **1.2.7 Therapie der DCM**

Die Therapie der dilatativen Kardiomyopathie wurde lange Zeit von symptomatischen Behandlungsstrategien geprägt. Insbesondere bei Patienten mit einer idiopathischen DCM

beschränken sich die therapeutischen Maßnahmen auf die symptomatische Therapie, die sich nach dem Ausmaß der Herzinsuffizienz richtet. Mit zunehmendem pathophysiologischen Verständnis und verbesserten diagnostischen Verfahren stehen heute aber auch kausale Therapiekonzepte zur Verfügung.

### **1.2.7.1 Allgemeinmaßnahmen**

Neben einer Gewichtsnormalisierung ist eine leichte kaliumreiche, kochsalzarme Diät (<3g/d) mit kleinen Mahlzeiten anzuraten. Eine regelmäßige moderate körperliche Belastung ist bei kompensierten Stadien der Herzinsuffizienz sinnvoll, da so die Belastungstoleranz, die maximale Sauerstoffaufnahme und die oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur erhöht werden kann (Hambrecht, 1995; Kiilavuori, 1999; Meyer, 1999). Bei akuter oder dekompensierter Herzinsuffizienz ist hingegen körperliche und seelische Entlastung zu empfehlen. Die Flüssigkeitszufuhr sollte auf 2 l/d, bei schwerer Herzinsuffizienz auf 1-1,5 l/d limitiert werden. Des Weiteren ist ein begrenzter Alkoholkonsum zu befürworten (Hoppe, 1998).

### **1.2.7.2 Symptomatische Pharmakotherapie**

Für die medikamentöse Therapie steht die Behandlung der Herzinsuffizienz im Vordergrund. Nach den derzeitigen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (2001) wird mit einer den Stadien der Herzinsuffizienz angepassten Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern, Diuretika, Herzglykosiden und Betablockern behandelt.

ACE-Hemmer greifen durch die Inhibition der Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II in das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) ein. Hierdurch unterbrechen sie direkt mehrere Pathomechanismen der Herzinsuffizienz. Durch Hemmung der Angiotensin II Wirkung reduziert sich die Nachlast. Gleichzeitig vermindert sich bei herabgesetzter Aldosteronwirkung die Natrium- und Wasserretention und damit die Vorlast. Zusätzlich wird das aldosteroninduzierte myokardiale Remodeling und dadurch die Progredienz der Myokardschädigung gehemmt (Brilla et al., 1995; Grimm et al., 1998). Unabhängig von Schweregrad und Ätiologie kann eine ACE-Hemmer Therapie zu einer Reduktion von

Mortalität und Morbidität sowie zu einer Prognoseverbesserung beitragen (CONSENSUS, SOLVD)

AT<sub>1</sub>-Rezeptor Blocker können die Angiotensin II Wirkung direkt am Erfolgsorgan unterbrechen. Da sie aber keine Vorteile gegenüber ACE-Hemmern aufweisen, wird der Einsatz von AT<sub>1</sub>-Antagonisten nur bei Unverträglichkeit gegenüber ACE-Hemmern empfohlen (ELITE II, Pitt et al., 1999).

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems kann effizient durch den Einsatz von Betablockern unterdrückt werden. Eine verbesserte Myokardfunktion ließ sich bei langfristiger Anwendung in mehreren Studien nachweisen (MDC, Waagstein et al., 1993; CIBIS I). Ebenso ist eine hochsignifikante Reduktion der Letalität mehrfach beschrieben worden (MERIT-HF, CIBIS-II), sogar in NYHA Stadium IV (COPERNIKUS).

Diuretika sind bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention indiziert (Brater, 2000), führen allerdings lediglich zu einer symptomatischen Besserung (Patterson, 1994). Placebokontrollierte Studien zu klinischen Endpunkten wie Letalität oder Morbidität liegen nicht vor.

Da ACE-Hemmer die Aldosteronsynthese nur inkomplett hemmen, ist der Einsatz von Aldosteron-Antagonisten pathophysiologisch sinnvoll. Eine deutlich verbesserte Beschwerdesymptomatik und eine Reduktion der Gesamtmortalität konnte in der RALES-Studie nachgewiesen werden (RALES, Pitt et al., 1999; Weber, 1999).

Herzglykoside wirken über eine Hemmung der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase positiv inotrop, negativ chronotrop und vermindern die neurohumorale Aktivierung (Gheorghide, 1995). Ihr Einsatz führt zu einer Verbesserung von Symptomatik und Belastbarkeit sowie zu einer reduzierten Hospitalisierung (RADIANCE, Packer et al., 1993; PROVED, Uretsky, 1993). Ein Einfluss auf die Gesamtmortalität konnte nicht nachgewiesen werden (DIG).

### **1.2.7.3 Neuere pharmakologische Therapien und weitere therapeutische Aspekte**

Neuere pharmakologische Therapieansätze versuchen direkt in die Pathogenese der Herzinsuffizienz einzugreifen, die sich im Rahmen der dilatativen Kardiomyopathie entwickelt. Positive Resultate wurden für den Einsatz von Vasopressin-Antagonisten (Udelson, 2001), synthetisiertem BNP (Hobbes, 2003) und von Endopeptidase Inhibitoren (Northridge, 1999) berichtet.

Zur Prävention hochgradiger ventrikulärer Herzrhythmusstörungen sollte bei entsprechender Symptomatik die Implantation eines automatischen Defibrillators (AICD) erfolgen. Bei einer Ejektionsfraktion unter 40% ist eine orale Antikoagulation anzuraten, um das Risiko systemischer Embolie zu reduzieren (Betkowski und Hauptman, 2000). Bei einer symptomatischen Bradykardie ist eine Schrittmacherimplantation indiziert. Ventrikuläre Resynchronisationsverfahren können zur symptomatischen Therapie erwogen werden (Auricchio et al., 2002). Chirurgische Maßnahmen sind im Terminal- und Präterminalstadium notwendig und umfassen Herztransplantation, Assist-Device, Kunstherz und dynamische Kardiomyoplastie. Der prognostische Wert der Ventrikelreduktionsplastik nach Battista ist umstritten (Maisch, 1998).

#### **1.2.7.4 Kausale Therapieansätze für die inflammatorische Kardiomyopathie**

Die Basistherapie für die inflammatorische Kardiomyopathie richtet sich nach dem Ausmaß der eingeschränkten Ejektionsfraktion und folgt den Richtlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz. Als kausale Therapie stehen spezifische immunsuppressive und immunmodulatorische bzw. antivirale Therapieschemata zur Verfügung, setzen jedoch eine exakte Charakterisierung der inflammatorischen Kardiomyopathie nach der ätiopathogenetischen Klassifikation voraus (Hufnagel et al., 1998; Hufnagel et al., 2000). Findet sich in der Endomyokardbiopsie eine entzündliche Kardiomyopathie ohne Viruspersistenz, sollte eine immunsuppressive Therapie zum Beispiel mit einer Kombination aus Kortikosteroiden und Azathioprin erfolgen (Woynicz et al., 2001). Bei molekularbiologisch eindeutigem Virusnachweis ist eine antivirale Therapie mit Interferon- $\beta$  möglich (Kuhl et al., 2003; Noutsias et al., 2003).

#### **1.2.8 Prognose und Verlauf der DCM**

Die Prognose ist wesentlich vom Grad der systolischen Funktionseinschränkung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig. Je schlechter die Pumpleistung, desto ungünstiger ist die Prognose (Kienzle, et al. 1992). Indikatoren für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium sind eine Hyponatriämie (Keogh et al., 1990), eine erhöhte Plasmakonzentration von Noradrenalin (Anker et al., 1999), Renin, Aldosteron und

Angiotensin-Converting-Enzym (Roig et al., 2000). Als weitere unabhängige Faktoren von Mortalität und Morbidität der Herzinsuffizienz wurde die Konzentration von ANP und BNP beschrieben (Maeda et al., 2000). Auch für proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 und TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) konnte eine ungünstige prognostische Bedeutung nachgewiesen werden (Maeda et al., 2000; Parissis et al., 1999; Torre-Amione et al., 2000). Aber auch spiroergometrische Parameter wie die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität und die anaerobe Schwelle können zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden (Janicki et al., 1988; Winter, 1994). Des Weiteren werden hämodynamische Parameter zur Einschätzung des Krankheitsstadiums verwendet. Ein erhöhter pulmonal-kapillärer Verschlussdruck ( $> 20\text{mmHg}$ ), ein erniedrigter Herzindex ( $<2,5 \text{ l/min/m}^2 \text{ BSA}$ ), eine systolische Hypotension, eine pulmonale Hypertonie sowie ein erhöhter zentraler Venendruck sprechen für eine schlechte Prognose.

Eine kontinuierliche Progression der Erkrankung kennzeichnet in den meisten Fällen den Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie. Klinisch stabile Phasen oder spontane Remissionen sind sehr selten (Dec & Fuster, 1994). Die Prognose einer symptomatischen DCM ist mit einer 1-Jahres Überlebensrate von 67% und einer 10-Jahres Überlebensrate von 30% ungünstig (Manolio et al., 1992). Die Folgen der progredienten, therapierefraktären Herzinsuffizienz sind neben ventrikulären Herzrhythmusstörungen die häufigste Todesursache. In 20 – 30% sind Fälle von plötzlichem Herztod zu beobachten (Hellige, 1997).

### **1.3 Herleitung der Fragestellung und Formulierung der Hypothesen**

Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Form der Herzmuskelerkrankung. Trotzdem ist ihre Ätiopathogenese bis heute nur unvollständig verstanden. Insbesondere die Relevanz einer chronisch entzündlichen Myokardreaktion ist noch unzureichend untersucht, obwohl eine inflammatorische Reaktion des myokardialen Gewebes bei bis zu 50% der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie nachgewiesen werden kann.

Veränderungen der extrazellulären Matrix, welche wesentlich die strukturelle und funktionelle Integrität des Herzens bestimmt, sind für die dilatative Kardiomyopathie zahlreich belegt worden. Durch eine Dysbalance in der Aktivierung von MMPs und TIMPs resultiert eine ständige Aktivierung der proteolytisch wirksamen MMPs, was zu einer

vermehrten Degradation der EZM und damit zu einer Progression der linksventrikulären Funktionsstörung führt. Das MMP/TIMP-System wird durch eine Vielzahl von Zytokinen, Neurohormonen und mechanischen Einflussfaktoren reguliert. Die Bedeutung einer Inflammation für das myokardiale Remodeling der EZM wurde dabei anhand der akuten Myokarditis im Tiermodell mehrfach untersucht. Hier zeigte sich, dass eine myokardiale Entzündung die Disparität in der Aktivierung von MMPs und TIMPs induziert und damit einen relevanten Einfluss auf das myokardiale Remodeling der EZM hat.

Fraglich bleibt bis heute, ob eine chronische inflammatorische Reaktion des Myokards, wie sie im Rahmen einer inflammatorische Kardiomyopathie auftritt, ebenfalls zu einer Dysbalance der matrixdegradierenden Enzyme führt und somit die progrediente linksventrikuläre Dysfunktion einer DCM nicht auch wesentlich von der chronischen Entzündung des Myokards abhängig ist.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Bedeutung der chronischen myokardialen Inflammation für den Umbau der extrazellulären Matrix und die Induktion der MMP/TIMP-Expression bei Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie zu untersuchen. Dazu wurden rechtsventrikuläre endomyokardiale Biopsien aufgearbeitet.

Die vorliegende Studie versucht dabei folgende Fragen zu klären:

- Welchen Einfluss hat die chronische inflammatorische Reaktion des Myokards, operationalisiert anhand der Anzahl von CD3 T-Lymphozyten im myokardialen Gewebe, auf die mRNA Menge an matrixregulierenden Enzymen als Indikator für das myokardiale Remodeling der extrazellulären Matrix?
- Lassen sich Unterschiede in der Menge an matrixregulierenden Enzymen zwischen Gruppen feststellen, die sich bezüglich ihrer linksventrikulären Funktion und der chronisch inflammatorischen Reaktion des Myokards unterscheiden?
- Ist die Menge an matrixregulierenden Enzymen vom Ausmaß der chronischen inflammatorischen Reaktion des Myokards abhängig?



Diese Fragen lassen sich in folgende statistische Hypothesen umsetzen:

- Die Menge von myokardialer mRNA von MMP-3 ist in einer Gruppe mit normaler linksventrikulärer Funktion (Kontrollgruppe, KG) geringer als bei Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion. Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ohne chronisch inflammatorische Myokardreaktion (idDCM) ist die Menge an myokardialer mRNA von MMP-3 geringer als wenn eine chronischen inflammatorischen Myokardreaktion vorliegt (infDCM):

$$H_1: \text{MMP-3}_{\text{KG}} < \text{MMP-3}_{\text{idDCM}} < \text{MMP-3}_{\text{infDCM}}.$$

$$H_0: \text{MMP-3}_{\text{KG}} \geq \text{MMP-3}_{\text{idDCM}} \geq \text{MMP-3}_{\text{infDCM}}.$$

- Die Menge an myokardialer mRNA von TIMP-4 ist in einer Gruppe mit normaler linksventrikulärer Funktion (KG) größer als bei Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion. Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ohne chronische inflammatorische Myokardreaktion (idDCM) ist die Menge an myokardialer mRNA von TIMP-4 größer als wenn eine chronische inflammatorische Myokardreaktion vorliegt (infDCM):

$$H_1: \text{TIMP-4}_{\text{KG}} > \text{TIMP-4}_{\text{idDCM}} > \text{TIMP-4}_{\text{infDCM}}.$$

$$H_0: \text{TIMP-4}_{\text{KG}} \geq \text{TIMP-4}_{\text{idDCM}} \geq \text{TIMP-4}_{\text{infDCM}}$$

- Je stärker die chronische inflammatorische Myokardreaktion ausgeprägt ist, desto größer ist die Menge an myokardialer mRNA von MMP-3.

$$H_1: \rho > 0.$$

$$H_0: \rho \leq 0.$$

- Umgekehrt verhält sich TIMP-4. Je stärker die chronische inflammatorische Myokardreaktion ausgeprägt ist, desto geringer ist die Menge an myokardialer mRNA von TIMP-4.

$$H_1: \rho < 0.$$

$$H_0: \rho \geq 0.$$