

Ruth Uhlmann

Dr. med.

Das inflammatorische Gewebsinfiltrat bei der dilatativen Kardiomyopathie

Geboren am 01.06.1960 in Gräfenhausen

Reifeprüfung am 19.08.1979 in Darmstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/1990 bis SS 1996

Physikum am 26.03.1992 an der Universität Frankfurt/Main

Klinisches Studium in Frankfurt/Main

Praktisches Jahr in Darmstadt und Lausanne

Staatsexamen am 28.10.1996

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Mall

In dieser Studie wurden zwei Krankheitsbilder, nämlich die dilatative Kardiomyopathie (DCM) und die ischämische Kardiomyopathie (ICM), bezüglich der Dichte inflammatorischer Zellinfiltrate und der Menge und Verteilung von Fibrosebereichen im Myokard ausgewertet und verglichen.

Die ischämische Kardiomyopathie, die nach der engen Definition nicht als Kardiomyopathie, sondern als Myokardschädigung zu bezeichnen ist, wird durch atherosklerotische Stenosen der Koronargefäße verursacht.

Die Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie hingegen ist noch immer weitgehend ungeklärt.

Beide Erkrankungen zeigen im fortgeschrittenen Stadium dieselben klinischen Merkmale: eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und Herzrhythmusstörungen.

Da eine Persistenz kardiotroper Viren und autoimmunologischer Vorgänge als mögliche Ursachen dilatativer Kardiomyopathien diskutiert werden, die DCM also das Endstadium einer Virusmyokarditis sein könnte (KATSURAGI et al. 1993), war es Ziel der vorliegenden Untersuchung, die inflammatorischen Infiltrate im Myokard von DCM - Patienten

nachzuweisen. Da es sich bei der ICM sicher um keine virale oder autoimmunologische Herzerkrankung handelt, wurden diese beiden Krankheitsbilder verglichen. Vermehrte Fibrosebildung im Myokard ist bei beiden Erkrankungen beschrieben worden, wobei die DCM besonders interstitiell eine Fibrosevermehrung zeigt (BELTRANI et al. 1994, ARETZ 1987).

Unter Anwendung immunhistochemischer Färbemethoden wurden zunächst alle lymphatischen Zellen, alle T-Lymphozyten, aber auch deren Untergruppe der T - Helferzellen, B-Zellen und Makrophagen mit den entsprechenden Antikörpern markiert und gefärbt. Die Auswertung der B-Zellen wurde jedoch im Verlauf der Untersuchung wegen zu geringer Zellzahlen aufgegeben.

Für die Untersuchung der Fibroseverteilung wurden das Gewebe mit der nach Ladewig modifizierten Masson`schen Trichromfärbung behandelt.

Da in dieser Studie ganze explantierte, formolfixierte Herzen untersucht werden konnten, standen große Flächen für die Auszählung der Einzelzellen und der Zellherde zur Verfügung. Es wurden zufällig ausgewählte Gesichtsfelder von insgesamt 6,25 bzw. sogar 20 Quadratmillimetern ausgewertet. In der vorliegenden Untersuchung wurden Zellherde unterschiedlicher Größe, nämlich Foci von 5 bis 10 Zellen und Foci von 10 bis 20 Zellen getrennt ausgezählt, und zwar auf einer Fläche von 20 Quadratmillimetern. Kleinere Zellherde wurden den Einzelzellen zugerechnet, größere Herde wurden nur in zwei Fällen beobachtet und deshalb nicht ausgewertet.

Zur Bestimmung des Ausmaßes der Fibrosierung wurden 50 zufällig ausgewählte Gesichtsfelder bei 160facher Vergrößerung mit einem Zählgitterokular, auf dem 100 Testpunkte eingeschliffen waren, ausgezählt. Insgesamt wurde auf diese Weise eine Fläche von 10 mm² untersucht.

Es wurde bei der Auswertung zwischen interstitieller und perivaskulärer Fibrosierung unterschieden.

Im folgenden werden die Ergebnisse nochmals kurz zusammengefaßt.

MT 1 (CD 43)

Mit diesem Antikörper wurden die T- Lymphozyten markiert, wobei dieser Antikörper auch Zellen der Myelopoese und gelegentlich Granulozyten erkennt. Bei den Einzelzellinfiltraten

fanden sich zwar bei allen DCM-Herzen höhere Zellzahlen pro Quadratmillimeter als bei den ICM-Herzen, statistische Signifikanz ergab sich jedoch nur für den rechten Ventrikel. Es fand sich weder eine floride noch eine Borderline- Myokarditis unter den untersuchten Proben. Bezüglich der Häufigkeit der Zellherde fand sich lediglich bei den kleineren Foci, und zwar im Septum ein signifikanter Unterschied. Auch hier zeigte sich in der Gruppe der DCM - Herzen die höhere Dichte.

Bei den größeren Foci, die aus 10 bis 20 Zellen bestanden, ergab sich keinerlei Unterschied zwischen beiden Gruppen.

UCHL (CD 45 RO)

Die Untergruppe der CD4+-Lymphozyten, also der aktivierten Helferzellen, zeigte ein gleiches Verhalten wie MT1. Signifikant höhere Einzelzellzahlen bei DCM fanden sich lediglich im rechten Ventrikel, bei den kleineren Foci ergab sich für das Septum ein signifikant höherer Wert.

Größere Herde waren so selten, daß keine statistische Auswertung erfolgen konnte.

OPD4 (CD 45 RO)

Mit diesem Antikörper wurde die gleiche T -Zellensubpopulation ausgewertet wie mit UCHL, jedoch reagiert er im Gegensatz zu diesem nicht mit anderen Monozyten.

Bei den Einzelzellinfiltraten fanden sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den beiden untersuchten Krankheitsbildern. Bei den kleineren Zellherden zeigte sich das gleiche Ergebnis, auch hier gab es keine relevante Differenz.

Größere Foci waren, wie bei UCHL, in so geringer Anzahl vorhanden, daß keine statistische Auswertung erfolgte.

LCA (CD 45)

Hiermit wurden alle lymphatischen Zellen markiert. Die Auswertung der Einzelzellen erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen DCM und ICM.

Bei den kleinen, 5 bis 10 Zellen enthaltenden Foci zeigte sich ein signifikant höheres Aufkommen bei den DCM -Herzen, jedoch nur im Bereich des Septums. Bei den großen, aus 10 bis 20 Zellen bestehenden Herden fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

KP1 (CD 68)

Dieser Antikörper markiert ein Molekül, das im Zytoplasma von Makrophagen gefunden wird. Bei der Auswertung fiel zunächst die im Vergleich zu den übrigen ausgewerteten Zellen hohe Zahl der Makrophagen auf. Diese hohe Dichte fand sich bei allen Herzen, einschließlich der beiden Explantate der Kontrollgruppe.

Bei der statistischen Auswertung ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Zelldichte zwischen den beiden untersuchten Krankheitsbildern.

Zellherde, die mehr als 5 Zellen enthielten, wurden bei den Makrophagen trotz genauer Untersuchung nicht beobachtet, daher wurde auch keine statistische Auswertung vorgenommen.

L 26 (CD 20)

Mit diesem Antikörper wurden B-Lymphozyten angefärbt, die jedoch in extrem geringer Anzahl auftraten (0 bis max. 1 Zelle / mm²). Aus diesem Grund wurde auf eine weitere Auswertung verzichtet.

Fibroseeverteilung

Die quantitative Analyse und statistische Auswertung der so erhaltenen Daten zeigte lediglich im linken Ventrikel eine signifikant stärkere interstitielle Fibrose in der Gruppe der DCM - Herzen. Im Bereich des rechten Ventrikels und des Septums, sowie perivaskulär fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Beim Vergleich der interstitiellen und perivaskulären Fibrose innerhalb der jeweiligen Gruppe ergab sich bei der DCM im linken Ventrikel ein höherer Anteil der interstitiellen gegenüber der perivaskulären Fibrose. Bei den ICM - Herzen fand sich im linken Ventrikel und im Septum ein signifikant höherer Anteil perivaskulärer Fibrosierung.

Zum Nachweis der chronischen Virusmyokarditis als ursächlicher Faktor für das Auftreten der dilatativen Kardiomyopathie wurden verschiedene Untersuchungsmethoden angewendet. Der Versuch, die Anwesenheit kardiotroper Viren nachzuweisen, gelang sowohl in Tierversuchen als auch an humanen sequentiellen Myokardbiopsien mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion oder der in situ-Hybridisierung. Die Häufigkeit viruspositiver Myokardproben bei Myokarditis und Kardiomyopathie zeigt in den bisher veröffentlichten Untersuchungen große Unterschiede, wie bereits in Abschnitt 2.1.2. beschrieben. Die erhaltenen Zahlen liegen zwischen 0% (LILJEQVIST et al. 1993) und 66,7% (PETITJEAN

et al. 1992), bei beiden Untersuchungen wurde als Virusnachweis eine Polymerasekettenreaktion (PCR) an Endomyokardbiopsien bei bekannter DCM durchgeführt.

Eine 1996 von ANDREOLETTI et al. veröffentlichte Studie untersucht die gleichen Krankheitsbilder wie die hier vorliegende Arbeit, nämlich ICM und DCM hinsichtlich der Viruspersistenz. Auch in diesem Fall wurde eine PCR zum Nachweis kardiotroper Enteroviren durchgeführt, der Prozentsatz viruspositiver Proben lag bei der ICM bei 57.1%, bei den DCM - Herzen bei 57.9% (in der Kontrollgruppe wurden keine Viren nachgewiesen). Daraus könnte man auf eine generelle Häufung chronischer myokardialer Virusinfekte bei beiden Formen der Kardiomyopathie schließen.

Auch im Hinblick auf die lymphozytären Infiltrate gibt es deutliche Differenzen.

Beachtenswert ist hier, daß viele Studien die Anzahl der Lymphozyten pro mikroskopischem Gesichtsfeld in einer bestimmten Vergrößerung angeben. Dies sind jedoch, da auch bei gleicher Vergrößerung zweier Mikroskope die Gesichtsfelder nicht unbedingt die gleiche Fläche haben, keine absoluten und vergleichbaren Werte.

In dieser Untersuchung ist dies vermieden worden, indem die Zellzahlen pro Quadratmillimeter bestimmt worden sind.

Auch wurden in den meisten bisher veröffentlichten Studien Biopsien (die natürlich insgesamt in größerer Zahl zur Verfügung stehen) untersucht, und die ausgezählten Zellen dann auf die Fläche eines Gesichtsfeldes in entsprechender Vergrößerung bezogen, angegeben. In dieser Untersuchung konnten jedoch weit größere Myokardflächen ausgewertet werden, da als Material ganze, explantierte Herzen zur Verfügung standen, die sofort nach der Organentnahme fixiert wurden. Somit konnten auch autolytische Vorgänge, wie sie beim bei der Autopsie entnommenen Herzen auftreten können, ausgeschlossen werden.

Es definiert beispielsweise eine 1982 von EDWARDS et al. herausgegebene Untersuchung, in der inflammatorische Zellinfiltrate in Endomyokardbiopsien durch HE - Färbung nachgewiesen wurden, eine akute Myokarditis quantitativ durch, neben den bekannten histomorphologischen, nämlich qualitativen Dallas-Kriterien, eine Anzahl von mehr als 5 Lymphozyten pro Gesichtsfeld in 400facher Vergrößerung. Die chronische Form der Myokarditis wurde 1983 von FENOGLIO et al. in Biopsien mit fokaler Zellschädigung und einem begleitenden inflammatorischen Infiltrat beschrieben, jedoch ohne exakte

Quantifizierung. Eine Zunahme interstitiellen Bindegewebes war beobachtet worden, und wurde ebenfalls semiquantitativ ausgewertet.

Sowohl die von EDWARDS erhobenen Kriterien als auch die Dallas-Kriterien wendeten KATSURAGI et al. 1993 auf u. a. eine Gruppe von zehn bei Autopsien entnommener Herzen mit DCM an. Auch hier ging es um die Frage einer DCM zugrunde liegenden Myokarditis, und zum Nachweis der enteroviralen Infektion wurde eine PCR durchgeführt. Nach den Dallas-Kriterien fanden sich zwei Fälle von Myokarditis, nach den Edwards-Kriterien drei Fälle unter den zehn DCM-Hezen - allerdings handelte es sich um verschiedene Fälle. Die PCR erbrachte zwei positive Virusnachweise, von denen jeweils einer zu der Edwards- bzw. Dallas-Gruppe gehörte. In einer Kontrollgruppe von zehn weiteren Herzen, mit rechts- oder linksventrikulärer Hypertrophie sowie hypertrophischer Kardiomyopathie fanden sich nach den Edwards-Kriterien ebenfalls drei Myokarditis-Fälle, ein andere Herz ohne DCM oder Myokarditiszeichen zeigte eine positive PCR.

Neuere Untersuchungen wenden immunhistochemische Färbemethoden an, um zelluläre Infiltrate genau zu charakterisieren, denn interstitielle Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen können in der Hämatoxylin-Eosin - Färbung wie Lymphozyten erscheinen (LINDER et al. 1985).

So konnte durch die Immunhistochemie in mehreren Fällen der nach der histologischen Beurteilung geäußerte Verdacht einer Myokarditis ausgeschlossen werden (MILEI et al. 1990).

1989 veröffentlichten CHOW et al. eine Studie, in der 18 bei Autopsien entnommene Herzen mit histologisch (Dallas-Kriterien) bewiesener Myokarditis immunhistochemisch untersucht wurden, wobei es sich in nur einem Fall um eine chronische Myokarditis handelte. Zur Anwendung kamen die ebenfalls in der vorliegenden Arbeit benutzten Antikörper UCHL, LCA und L 26. Für die Identifikation der Makrophagen wurde ein anderer Marker, Mac-387 eingesetzt. Zur Färbung wurde die Avidin-Biotin-Immunoperoxidase - Methode verwendet, im Gegensatz zu der hier angewendeten, sensibleren APAAP -Methode (BOENISCH 1987). Die semiquantitative Analyse zeigte die Dominanz der Makrophagen und T-Lymphozyten, B-Zellen dagegen waren nur spurenweise oder garnicht nachweisbar. Bei den akuten Erkrankungsfällen fand man ein moderates bis schweres Infiltrationsmuster, die chronische Myokarditis zeigte erwartungsgemäß eine geringe Dichte inflammatorischer Zellen.

Wenn auch die ermittelte Dichte der Lymphozyten und Makrophagen nicht mit den in dieser Arbeit erhaltenen Daten verglichen werden kann, so bestätigte sich doch die Beobachtung der im Myokard extrem seltenen B-Zellen.

Eine quantitative Auswertung von Lymphozyten in nicht entzündlich verändertem Myokard, an zehn bei Autopsien entnommenen Herzen, die kein Anzeichen für eine Kardiomyopathie hatten, wurde 1985 von LINDER et al. veröffentlicht. Für die immunhistochemische Färbung der hier untersuchten gesamten lymphatischen Zellen, der T- und B-Lymphozyten wurde ebenfalls die weniger sensible Avidin-Biotin - Methode eingesetzt. Proben wurden aus dem rechten und linken Ventrikel entnommen. Die so erhaltenen Zahlenwerte liegen im Mittel etwas niedriger als die in der vorliegenden Studie gefundenen Werte, z. B. fand man für die gesamten T-Lymphozyten Durchschnittswerte zwischen 3,1 und 3,9 Zellen / mm² im Gegensatz hier ermittelten 3,3 bis 4,2 Zellen / mm². Dieser nicht signifikante Unterschied läßt sich jedoch durch die Anwendung eines neueren Antikörpers (MT1) sowie der sensibleren APAAP-Färbung erklären.

Die Werte für T4-Helferzellen sind vergleichbar mit den hier erhaltenen Zahlen. Für B-Lymphozyten bestätigt sich erneut die Beobachtung, daß diese Zellen im Myokard sehr selten auftreten. Die von LINDER ermittelten Werte für die gesamten lymphatischen Zellen liegen höher als die in dieser Untersuchung erhaltenen Zahlen, allerdings wurde auch hier ein anderer Antikörper verwendet. Ein Vergleich mit den Lymphozytenzahlen im letzten prämortalen Blutbild der Patienten zeigte, daß keine Korrelation zu der im Myokard gefundenen Zellzahl besteht.

Eine Auswertung von Makrophagen war nicht erfolgt, so daß hier keine Vergleichswerte vorliegen .

Mit dem Nachweis von Makrophagen beschäftigt sich dagegen eine 1990 von MUES et al. vorgelegte Studie. Endomyokardbiopsien von an Myokarditis erkrankten Patienten wurden immunhistochemisch untersucht, wobei verschiedene Antikörper gegen Makrophagen sowie T- und B-Lymphozyten verwendet wurden. Mit den unterschiedlichen Makrophagenmarkern wurden drei verschiedene Stadien der Myokarditis, nämlich frühes, intermediäres und spätes Stadium ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte jedoch semiquantitativ, die Zelldichte wurde pro Gesichtsfeld in 200facher Vergrößerung ermittelt (von 1-4 bis zu 10-20 Zellen pro GF), so daß die Werte mit den in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Zahlen nicht vergleichbar sind.

Obwohl unterschiedliche Makrophagensubpopulationen ausgewertet wurden, war die Gesamtdichte in allen drei Stadien annähernd gleich.

Eine Korrelation zur Dichte des lymphozytären Infiltrats bestand nicht, dies bestätigt sich in der vorliegenden Arbeit. Erneut bestätigte sich die minimale Zahl der B-Lymphozyten im Myokard.

Eine weitere mit der Fragestellung dieser Untersuchung vergleichbare Studie wurde von KÜHL et al. 1996 veröffentlicht. Endomyokardbiopsien von 170 DCM-Patienten wurden immunhistochemisch bezüglich der Dichte von T-lymphozytären Infiltraten untersucht. In 48 % der Fälle fanden sich T-Zellen, in 72 % von diesen waren 7 bis 50 Zellen pro Quadratmillimeter enthalten. In 85 Kontrollbiopsien mit anderen kardialen Erkrankungen hatten sich nur 2 bis 5 T-Lymphozyten pro mm² nachweisen lassen.

Beachtet man aber neben den Einzelzellen die in der vorliegenden Studie aufgefallene unregelmäßige Verteilung der Zellherde, so erklärt dies die großen Unterschiede in den hier ermittelten Lymphozytenzahlen bei den DCM-Herzen.

Eine 1998 von PAUSCHINGER und KÜHL durchgeführte Untersuchung unterscheidet zwischen der sekundären Form der inflammatorischen Kardiomyopathie und primärer, idiopathischer Kardiomyopathie, wobei die inflammatorische Form (die nach der WHO – Klassifikation eine Myokarditis mit kardialer Dysfunktion ist) mehr als 7 T-Lymphozyten pro Quadratmillimeter zeigte.

Außer den inflammatorischen Zellinfiltraten wurde jedoch in der hier vorliegenden Arbeit auch Ausprägung der Fibrose im Myokard von DCM- und ICM-Herzen, sowohl interstitiell als auch perivaskulär verglichen.

Eine Zunahme der Fibrose im Rahmen der DCM war in früheren Untersuchungen (BELTRAMI et al. 1995, ARETZ 1987, SCHWARZ et al. 1982) häufig beschrieben worden, und damit zusammenhängend die charakteristische kontraktile Dysfunktion, die besonders zur Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung führt, erklärt (SCHWARZ et al. 1983, MALL et al. 1982). Eine 1993 am Rattenmyokard vorgenommene quantitative Untersuchung dieses als Remodeling bezeichneten Prozesses von ANVERSA et al. zeigte, daß mit der Zunahme des Bindegewebes um einen Kubikmillimeter ein Verlust von 124.000 Myozytenuclei einhergeht.

Auch bei der ICM wurden im Myokard lokalisierte Fibrosebereiche beschrieben (GERDES et al. 1992).

Eine quantitative Bestimmung des Ausmaßes der myokardialen Fibrosierung von bei Autopsien entnommener DCM-Herzen wurde 1995 von OHTANI et al. durchgeführt. Untersucht wurden linkes Atrium und linker Ventrikel, die Ergebnisse lagen zwischen 3,9 % und 23,6 % (Mittelwert 13,1 %) für den Vorhof und zwischen 0,6 % und 31,6 % (Mittelwert 8,6 %) für die Kammer. Eine Unterscheidung zwischen interstitieller und perivaskulärer Fibrose war bei OHTANI et al. nicht erfolgt.

Die Durchschnittswerte für den linken Ventrikel liegen in der hier vorliegenden Arbeit höher, die Standardabweichung ist allerdings deutlich geringer (Tabelle 8.a).

Bei neun Fällen chronischer Myokarditis wurde von FENOGLIO et al. 1983 (in semiquantitativer Auswertung) eine leichte Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes beschrieben, in nachfolgenden Myokardbiopsien dieser Patienten wurde eine Zunahme dieser Bereiche gesehen.

Eine Differenzierung zwischen perivaskulärer und interstitieller Fibrose wurde von MILEI et al. 1990 vorgenommen, es wurden Endomyokardbiopsien von 14 Patienten mit immunhistochemisch bestätigter Myokarditis untersucht. In der semiquantitativen Auswertung der mit der Masson`schen Trichromfärbung behandelten Gewebeschnitte zeigten sich beträchtliche Unterschiede bezüglich der Fibroseanteile. Während bei 7 Herzen keine oder nur minimal vermehrte (+) Bindegewebszonen beobachtet wurden, zeigten 6 Fälle deutlich vermehrte (++) und nur ein Herz extensive Fibrosierung.

Dennoch war die Ausprägung der myokardialen Fibrose, auch bei den Herzen mit deutlich vermehrten Bindegewebsanteilen im interstitiellen Bereich deutlich höher als perivaskulär.

Zusammenfassend lassen sich in der Gegenüberstellung mit den oben angeführten Untersuchungen für die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit folgende Aussagen treffen:

1. Bei der Beurteilung der Gewebeschnitte sowohl nach den Dallas- als auch nach den Edwards-Kriterien ließ sich in keinem Fall eine aktive Myokarditis oder eine Borderline-Myokarditis feststellen.
2. Da die Dichte inflammatorischer Zellinfiltrate (T-Lymphozyten) im rechten Ventrikel bei DCM signifikant höher ist als bei ICM scheint bei diesen - wahrscheinlich in einem Teil der Fälle - eine chronische myokardiale Entzündungsreaktion eine Rolle zu spielen. Die Variation zwischen den Fällen ist jedoch relativ groß, so daß eine Signifikanz im linken Ventrikel nicht gefunden wurde.

Nach KANDOLF et al. (1991) zeigt sich bei einer persistierenden enteroviralen Infektion ein Untergang von Myozyten in Verbindung mit vermehrter interstitieller Fibrose. Dieses Muster findet sich jedoch generell auch in DCM-Herzen, so daß es kein spezifisches Kriterium für die Diagnose einer chronischen Myokarditis darstellt.

Eine 1991 von MALL et al. durchgeführte Untersuchung des natürlichen Verlaufs der Myokarditis bei Mäusen zeigte bei der persistierenden Infektion einen deutlichen Rückgang des lymphozytären Infiltrats. Infizierte Myozyten wurden mittels in Situ-Hybridisierung noch in geringer Zahl nachgewiesen.

Zum Nachweis einer eventuellen chronischen enteroviralen Infektion bei einigen der hier bearbeiteten Fälle wird eine gesonderte PCR-Untersuchung aller Herzen dieser Studie durchgeführt werden.

3. Die immunhistochemischen Untersuchungen mit dem Makrophagen-Antikörper KP1 zeigte bei allen Herzen eine so hohe Dichte von Makrophagen, wie sie bisher nur im Rahmen einer Studie an Mäusen in der Akutphase der Infektion beschrieben worden war (SEEMANN 1993).

Da auch die beiden Herzen der Kontrollgruppe diesen Befund zeigten und die bei den einzelnen Färbevorgängen jeweils durchgeführten Kontrollen regelhaft waren, stellt sich die Frage, ob durch die doppelte Vorbehandlung der Gewebeschnitte durch Mikrowelle und Pronase die Sensitivität dieser immunhistochemischen Färbung so stark erhöht wurde, daß wahrscheinlich Kreuzreaktionen mit nicht - inflammatorischen interstitiellen Zellen auftraten.

4. Die Auswertung der Zellfoci in beiden untersuchten Gruppen, bei der sich im Septum der DCM-Herzen für Zellherde von 5 bis 10 Zellen eine signifikant höhere Anzahl von lymphatischen Zellen, T-Lymphozyten und aktivierten Helferzellen feststellen ließ, erklärt sie bei einigen Studien auffallenden Unterschiede in der Dichte inflammatorischer Infiltrate. Es steht außer Frage, daß in einer kleinen Fläche, wie sie eine Myokardbiopsie darstellt, nicht unbedingt einer der verstreut liegenden Foci erfaßt wird. Ist dies hingegen der Fall, so ergibt sich für diese Biopsie eine extrem hohe Zelldichte, im Sinne einer akuten Infektion.

5. In der histologischen Untersuchung der mit der nach Ladewig modifizierten Masson`schen Trichromfärbung behandelten Gewebeschnitte aus rechtem und linkem Ventrikel sowie dem

Septum wurde der Anteil der myokardialen Fibrose, unterschieden in interstitielle und perivaskuläre Fibrose, bestimmt.

In der Gegenüberstellung der beiden Erkrankungen findet sich ein signifikantes Überwiegen der interstitiellen Fibrose bei der DCM nur im linken Ventrikel. Dies war bereits als Ursache der insbesondere bei der DCM beschriebenen verminderten Ejektionsfraktion erkannt worden (SCHWARZ et al 1982). In rechtem Ventrikel und Septum besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des prozentualen Anteils interstitieller und perivaskulärer Fibrose bei DCM und ICM.

Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden die Anteile interstitieller und perivaskulärer Fibrose ebenfalls verglichen. Bei der DCM ergab sich für den linken Ventrikel ein signifikant höherer Anteil interstitieller Fibrose, was mit den oben angeführten Beobachtungen übereinstimmt. Bei der ICM fand sich im linken Ventrikel und im Septum ein deutliches Überwiegen der perivaskulären Fibrose. Dies kann durch die Ätiologie der ICM, nämlich die Stenosierung der Koronargefäße, erklärt werden.

Kritische Anmerkungen zur Methodik der vorliegenden Arbeit beinhalten zunächst die geringe Anzahl untersuchter Herzen.

Die für die Studie verwendeten explantierten Herzen stammen von Patienten mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie, bei denen in der Universitätsklinik Heidelberg eine Herztransplantation durchgeführt wurde. Die erkrankten explantierten Herzen wurden sofort mit Formol perfusionsfixiert, wodurch keine autolytischen Vorgänge eintreten konnten. Somit handelt es sich hier um optimales Untersuchungsgut, das jedoch nur in begrenzter Zahl zur Verfügung steht.

Gerade im Hinblick auf die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen, wo bei den absoluten Zahlen bei der DCM ein Überwiegen des inflammatorischen Infiltrates aufzufallen schien, welches sich jedoch statistisch nicht bestätigen ließ, wäre es wünschenswert, weitere Studien mit höheren Fallzahlen anzuschließen. Da jedoch bei der DCM sowohl degenerative wie inflammatorische Fälle auftreten können, ist auch dann eine statistische Signifikanz nicht sicher gewährleistet.

Ein weiterer Vorteil zeigte sich in Bezug auf die zu untersuchende Fläche, die im Vergleich zu den in großer Zahl zur Verfügung stehenden Endomyokardbiopsien ungleich größer war. So ist es bei der kleinen Schnittfläche einer Biopsie in Bezug auf die Verstreut auftretenden Foci schwieriger, die Zelldichte eines Infiltrats verlässlich zu bestimmen. Die Diagnose einer

chronischen Myokarditis ist allein durch immunhistochemische Untersuchung einer Biopsie schwierig zu stellen.

Ein weiteres Problem zeigt sich bei der Erstellung einer Kontrollgruppe. Nur in seltenen Fällen gelangt ein als Transplantat vorgesehenes, gesundes Herz nicht zur Transplantation. Ist dies der Fall, so liegen in der Regel Schädigungen des Myokards zum Beispiel durch die Katecholamintherapie im Rahmen der Intensivtherapie vor. Auch in dieser Studie zeigte eines der beiden Kontrollherzen ein dichtes lymphozytäres Infiltrat, das hier als Ausdruck einer myokardialen Streßsituation zu deuten ist.

Bei Herzen, die im Rahmen von Autopsien entnommen werden, sind jedoch Autolysevorgänge nicht sicher auszuschließen, so daß sie als Kontrollgruppe für explantierte und sofort perfusionsfixierte Herzen kaum geeignet sein dürften.