

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin der
Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch
Schwerpunkt Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch**

Interleukin-6 und Interleukin-2 Rezeptor als Aktivitätsmarker bei infektiöser Endokarditis

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von
Jutta Höschen-Lihs
aus Paderborn**

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 05. Mai 1997
Promotionsprüfung am 07. April 2005
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Maisch
Referent: Professor Dr. med. Bernhard Maisch
Korreferent: Professor Dr. med. Gemsa

**Interleukin-6 und Interleukin-2 Rezeptor
als Aktivitätsmarker
bei infektiöser Endokarditis**

von

Jutta Höschen-Lihs

Meinen Eltern

INHALT

1. Einleitung	10
2. Patienten und Methoden	15
2.1. Patienten	
2.1.1. Patientenuntersuchung	16
2.1.2. Blutentnahme bei den Patienten	16
2.1.3. Gewinnung der Blutkulturen	17
2.1.4. Untersuchung der immunologischen Parameter	17
2.1.5. Körperliche Untersuchung der Patienten	17
2.2. Methoden	
2.2.1. Interleukin-6	18
2.2.2. Interleukin-6 ELISA	18
2.2.3. Interleukin-2 Rezeptor	19
2.2.4. Interleukin-2 Rezeptor ELISA	19
2.2.5. Immunfluoreszenztest	20
2.2.6. Vorbereitung der Reagenzien für Interleukin-6 ELISA	21

2.2.7. Durchführung des Interleukin-6 ELISA	21
2.2.8. Vorbereitung der Reagenzien für Interleukin-2 Rezeptor ELISA	22
2.2.9. Durchführung des Interleukin-2 Rezeptor ELISA	22
2.2.10. Antimyolemmale Antikörper	23
2.2.11. Durchführung des Immunfluoreszenztest	23
2.3. Statistik	23
3. Ergebnisse	
3.1. Erregernachweis durch Blutkulturen bei allen Patienten	25
3.2. Erfüllung der Duke-Kriterien bei Patienten mit positiven Blutkulturen	25
3.3. Erfüllung der Duke-Kriterien bei Patienten mit negativen Blutkulturen	26
3.4. Klappenbeteiligung bei allen Patienten mit infektiöser Endokarditis	26
3.5. Blutkulturen	27
3.6. Klappenbefall bei positiven Blutkulturen	27
3.6.1. Klappenbefall bei negativen Blutkulturen	28
3.7. Symptomatik der Endokarditis	29
3.8. Risikofaktoren bei allen Patienten	30
3.9. Eintrittspforten	31
3.10. Therapie	32

3.11. Entzündungsparameter bei allen Patienten	32
3.11.1. Unterschied der Entzündungsparameter bei Patienten mit positiven und negativen Blutkulturen	33
3.11.2. Entzündungsparameter bei negativen Blutkulturen	37
3.11.3. Entzündungsparameter bei positiven Blutkulturen	38
3.11.4. Entzündungsparameter bei Staphylokokkus aureus Infektion	40
3.11.5. Entzündungsparameter bei Streptokokken Infektion	41
3.11.6. Entzündungsparameter bei Enterokokken Infektion	42
3.12. Protein- und Immunchemie bei allen Patienten	43
3.12.1. Protein- und Immunchemie bei positiven Blutkulturen	43
3.13. Antimyolemmale Antikörper	44
3.13.1. Antimyolemmale Antikörper bei positiven Blutkulturen	44
3.13.2. Antimyolemmale Antikörper bei negativen Blutkulturen	44
3.13.3. Antimyolemmale Antikörper bei Nachweis von Staphylokokkus aureus	45
3.13.4. Antimyolemmale Antikörper bei Nachweis von Enterokokken	46
3.13.5. Antimyolemmale Antikörper bei Nachweis von	

Streptokokken	47
3.14. Nachweis des Antistreptolysintiters bei allen Patienten	47
3.14.1. Nachweis des Antistreptolysintiters bei positiven Blutkulturen	47
3.14.2. Nachweis des Antistreptolysintiters bei negativen Blutkulturen	47
3.14.3. Nachweis des Antistapholysintiters bei allen Patienten	48
3.14.4. Nachweis des Antistapholysintiters bei positiven Blutkulturen	48
3.14.5. Nachweis des Antistapholysintiters bei negativen Blutkulturen	48
4. DISKUSSION	49
5. ZUSAMMENFASSUNG	54
6. LITERATURVERZEICHNIS	56
7. BILDANHANG	62
8. PUBLIKATIONEN	65
9. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	
9.1. Universitätsprofessoren	66
9.2. Honorarprofessoren	69

9.3.	Außerplanmäßige Professoren	69
9.4.	Hochschuldozenten	70
9.5.	Privatdozenten	70
 <i>10. DANKSAGUNG</i>		 72

1. EINLEITUNG

Die infektiöse Endokarditis ist eine entzündliche Herzerkrankung, die das valvuläre und parietale Endokard sowie das Endothel der großen herznahen Gefäße befällt.

Sie entsteht entweder durch Besiedlung steriler, aus Thrombozyten und Fibrin bestehenden Endokardveränderungen, z.B. bei rheumatischem Fieber (Vegetationen) oder durch direkte des unbeschädigten Endokards durch aggressive Keime.

Die Endokarditiden werden je nach klinischem Verlauf in eine akute und subakute Endokarditis unterteilt (22, 42).

Die akute Endokarditis wird häufig durch hochvirulente Keime, am häufigsten durch *Staphylococcus aureus*, hervorgerufen. Sie befällt intakte Herzklappen und zerstört diese. Pathophysiologisch bedeutsam ist es, Staphylokokken nach ihrem Vermögen, Koagulase zu bilden, voneinander zu unterscheiden. *Staphylococcus aureus* bildet neben Koagulase zahlreiche andere Enzyme und Toxine, die den Bakterien Persistenz und Ausdehnung im infizierten Gewebe ermöglichen (40, 41).

Staphylococcus aureus Endokarditiden zeigen meist einen foudroyanten Verlauf und sind häufig durch intrakardiale Abszesse, Fistelbildungen, Sinus- Valsalvae- Aneurysmen und Perforationen kompliziert. Eine durch *Staphylococcus aureus* verursachte Endokarditis ist nicht selten Folge einer Primärinfektion (Hautverletzungen, primär lokale Infektion der Haut und ihrer Anhangsgebilde, Pneumonien, Otitis media, Osteomyelitis, Empyem, Septikämien bei infizierten Verweilkathetern und nach Implantation von Gelenk- und Gefäßprothesen). Insbesondere Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Alkoholabusus begünstigen die Entstehung einer Endokarditis. Daneben können *Staphylococcus aureus*-Endokarditiden nach kardiochirurgischen Eingriffen und bei intravenösem Drogenmissbrauch auftreten. Prädisponierende Herzfehler sind für eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* nicht erforderlich (40, 41, 42).

Weitere häufige Erreger der infektiösen Endokarditis sind koagulasenegative Staphylokokken, deren Erreger ein methicillinresistenter *Staphylococcus epidermis* ist. *Staphylococcus aureus* befällt auch prothetische Herzklappen (22, 41).

Die subakute Endokarditis ist die klinisch milde Form der infektiösen Endokarditis. Diese wird häufig durch *Streptococcus viridans* hervorgerufen und befällt bevorzugt vorgeschädigte Herzklappen. *Streptococcus viridans* ist Teil der menschlichen Mundflora und kann vorgeschädigtes Endokard leicht infizieren (22, 40, 42).

Charakteristische Veränderungen bei infektiöser Endokarditis sind nicht- bakterielle thrombotische Vegetationen (NBTV) an den Herzklappen oder an anderen Stellen des Endokards, sowie in Turbulenzbereichen. Diese Vegetationen begünstigen eine Adhäsion von Mikroorganismen, da das normale Oberflächenendothel der Herzklappen und seinen Sehnenfäden verändert ist. Durch die Adhäsionseigenschaften und die Virulenz der Keime werden an prädisponierten Herzklappen mit einer NBTV infizierte Vegetation induziert. Neben den NBTV spielen auch hämodynamische Faktoren für die Entstehung von Läsionen an den Klappen bei infektiöser Endokarditis eine Rolle. Solche Prädilektionsstellen sind die ventrikulären Seiten der Aortenklappe, Jetläsionen an den Chordae tendineae der Mitralklappe, turbulenzbedingte Läsionen und Vegetationen an der atrialen Seite der Mitralklappe (41, 42).

Auf die bakterielle Adhäsion folgt die Vegetation, die anfangs eine lokalisierte Agranulozytose darstellt und der Ausgangspunkt für eine permanente Bakteriämie ist. Diese Bakteriämie ihrerseits induziert eine humorale und zelluläre Immunantwort. Die humorale Antwort kann serologisch in der Produktion von antikardialen und antibakteriellen Antikörpern, sowie von Immunkomplexen nachgewiesen werden (3, 12, 41).

Die infektiöse Endokarditis findet man bevorzugt in Hochdruckbereichen des linken Herzens, ebenso unterhalb von Engstellen, wo eine laminare Strömung in eine turbulente Strömung übergeht (Ductus Botalli apertus, rheumatische Herzerkrankungen, Ventrikelseptumdefekt, bikuspidale Aortenklappe, Pulmonalstenose, arteriovenöse Fisteln) (22, 27, 40).

Eine Endokarditis im Bereich mit geringem Druckgefälle, wie z.B. beim Vorhofseptumdefekt ist ungewöhnlich. Sie ist häufiger bei Klappeninsuffizienz als bei reiner Stenose.

Für die Entstehung einer infektiösen Endokarditis ist die passagere Bakteriämie bei verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Eingriffen von Bedeutung. Selbst die tägliche Zahnreinigung führt zu einer kurzfristigen Bakteriämie, vorwiegend durch hämolysierende Streptokokken. Die Zahnextraktion führt in ca. 35 % zu einer Bakteriämie, urologische Eingriffe (z.B. externe Urethromie) können zu einer Bakteriämie bis zu 86 % führen (41). Kardiologische Eingriffe haben hingegen ein vernachlässigbares Bakteriämierisiko.

Zu den patienteneigenen prädisponierenden Faktoren, die zur Entstehung einer infektiösen Endokarditis führen können, gehören Diabetes mellitus, Hepatitiden und Leberzirrhose. Auch Erkrankungen, die zu einer Verminderung des Immunsystems führen (z.B. Kortikoidtherapie, AIDS) begünstigen die Entstehung einer Endokarditis. Ferner stellen

Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflicht und Neoplasma ein erhöhtes Risiko für eine Endokarditis dar (41).

Zu den prädisponierenden kardialen Faktoren für eine infektiöse Endokarditis gehört das rheumatische Fieber, allerdings in abnehmender Häufigkeit. Durch die allgemeine Zunahme des Patientenalters nehmen kalzifizierende Erkrankungen der Aortenklappe und der Mitralklappe zu (41). Ebenso kongenitale Vitien, sowie die hypertrophische Kardiomyopathie sind prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer Endokarditis.

Zu den Leitsymptomen der infektiösen Endokarditis gehören verschiedene Faktoren, die in ihrer Gesamtheit zur Diagnose der Endokarditis führen (41).

Nach Maisch (41) finden sich Temperaturen über 38 °C in 90 % des untersuchten Krankenguts, wobei diese erhöhten Temperaturen auch bei älteren Patienten mit klinisch subakuten Verlaufsformen, bei Dialysepatienten, oder bei gleichzeitiger Einnahme fiebersenkender Medikamente oder Antibiotika fehlen können.

Ein neu aufgetretendes Herzgeräusch ist keine obligate Voraussetzung für die Diagnose infektiöse Endokarditis (42, 54, 55).

Nach Horstkotte (22) treten bei ca. 30 % der Patienten Splenomegalien und Petechien, die man am häufigsten in der Bindehaut, am Gaumen, in der Mundschleimhaut und an den oberen Extremitäten findet. „Splinter hämorrhagien“ sind kleine strichförmige, dunkelrote Einblutungen unter den Nägeln, die bei infektiöser Endokarditis vorkommen können, allerdings auch durch Traumata verursacht sein können. „Osler- Knötchen“ sind schmerzhafte Knötchen an den Finger- und Zehenkuppen, die bei 10- 25 % der Patienten mit infektiöser Endokarditis zu finden sind (22).

Ein wichtiges diagnostisches Kriterium der infektiöser Endokarditis ist der Nachweis positiver Blutkulturen. Allerdings ist der Nachweis positiver Blutkulturen in den letzten Jahren zurückgegangen. Viele Patienten mit infektiöser Endokarditis sind antibiotisch vorbehandelt, sodass ein positiver Blutkulturnachweis nicht mehr gelingt. Dennoch ist ein negativer Blutkulturnachweis kein Ausschlusskriterium für eine infektiöse Endokarditis. Vielmehr müssen weitere diagnostische Parameter bestimmt werden, um die Diagnose infektiöse Endokarditis zu sichern (41).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Entzündungsparameter C- reaktives Protein und die Leukozytenzahl bestimmt. Neben diesen Parametern wurden auch die Zytokine Interleukin- 6 (IL-6) und Interleukin- 2 Rezeptor (IL-2R), Antistaphylolysin und Antistreptolyisin, sowie muskelassoziierte Antikörper (antimyolemmale Antikörper (AMLAs) und antifibrilläre Antikörper (AFA)) und organunspezifische Antikörper (antinukleäre Antikörper (ANA),

antiendotheliale Antikörper (AEA)) bestimmt. Im Serum von Patienten mit infektiöser Endokarditis werden neben den üblichen Entzündungsparametern, wie C-reaktives Protein und Leukozytenzahl auch erhöhte Konzentrationen von den Zytokinen IL-6 und IL-2R, sowie von den muskelspezifischen und organunspezifischen Antikörpern gefunden.

Interleukin-6 kann als Prognoseparameter bei Patienten mit Entzündungsreaktionen (hier bei infektiöser Endokarditis) bestimmt werden. Allerdings erlaubt eine erhöhte Interleukin-6 Konzentration keine differentialdiagnostische Schlussfolgerung. Eine erhöhte Interleukin-6 Konzentration dient lediglich als Marker für eine abgelaufene oder beginnende Entzündungsreaktion. Dennoch kann eine Bestimmung von Interleukin-6 und C-reaktivem Protein genutzt werden, um ein frühes Intervall der Entzündung zu erfassen und den therapeutischen Erfolg einer Antibiotikatherapie zu beurteilen. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion erreicht Interleukin-6 bereits nach 3-4 Stunden maximale Werte, wobei das C-reaktive Protein seine maximalen Werte erst nach ca. 12-24 Stunden erreicht. (26).

Interleukin-6 wird von Immunzellen, vor allem von Makrophagen und Monozyten, sowie von nicht-immunologischen Zellen, wie z.B. von Endothel und Epithel freigesetzt. Infolge einer Gewebehypoxie und eines Gewebetraumas wird aus nicht-immunologischen Zellen Interleukin-6 freigesetzt. Die Höhe der Interleukin-6 Freisetzung kann als Marker für die Organschädigung herangezogen werden, wobei die Verlaufsbeobachtung eine größere Aussagekraft hat als die Einzelbestimmung. (26).

Neben Interleukin-6 und den Entzündungsparametern C-reaktives Protein und Leukozytenzahl wurde in der vorliegenden Arbeit auch der Interleukin-2 Rezeptor bestimmt. Der Interleukin-2 Rezeptor dient als serologischer Marker im Rahmen einer Entzündungsreaktion. Der Nachweis des Interleukin-2 Rezeptors kann zur Aktivitätsdiagnostik bei zellvermittelten Immunprozessen, z.B. Sarkoidose und Entzündungsreaktionen dienen. Wie bei der Bestimmung von Interleukin-6 erlauben auch

erhöhte Konzentrationen vom Interleukin-2 Rezeptor keine differentialdiagnostische Aussage. (10, 26).

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den oben erwähnten Entzündungsparametern (C-reaktives Protein, Leukozytenzahl, Interleukin-6 und Interleukin-2 Rezeptor) auch Antikörper gegen bakterielle Antigene, sowie Antikörper gegen Autoantigene des Herzens untersucht.

Im Rahmen einer Entzündungsreaktion kommt es über einer Stimulation der polyklonalen Immunglobulinsynthese zu einer spezifischen Antikörperreaktion. Diese Antikörper richten sich gegen das verursachende Agens. Liegt ein negatives Blutkulturergebnis vor, kann ein positiver Antikörperbefund gegen Streptokokken, Staphylokokken oder gegen Pilze ein diagnostischer Hinweis auf die Ätiologie der infektiösen Endokarditis sein (47). Der positive Antikörpernachweis gegen Bakterien oder Pilze ist nicht nur ein diagnostischer Marker, sondern ist auch pathogenetisch bedeutsam. Diese Antikörper sollen Bakterien die Adhärenz an Endotheloberflächen erschweren und damit ihre Opsonierung erleichtern dürften (28, 65). Neben den Antikörpern gegen bakterielle Antigene, wie Antistreptolysin und Antistapholysin, wurden in der vorliegenden Arbeit auch Antikörper gegen Autoantigene des Herzens bestimmt. Die u. a. im indirekten Immunfluoreszenztest nachweisbaren Antikörper lassen sich in herzmuskel- bzw. muskelspezifische und in ubiquitär vorkommende organunspezifische Strukturen unterscheiden (23, 57, 69, 75). Zu diesen Strukturen gehören auch das Bindegewebe und das Endokard. Ihre Nomenklatur bezieht sich auf die korrespondierenden antigenen Determinanten. Zu den muskelassoziierten Antikörpern gehören die antisarkolemmalen Antikörper (ASAs), antifibrillären Antikörper (AFAs) und antimylemmalen Antikörper (AMLAs). Zu den organunspezifischen Antikörpern zählen die antinukleären Antikörper (ANAs), antiendothelialen Antikörper (AEAs) und die antimitochondrialen Antikörper (AMAs).

Die Kombination der einzelnen Parameter, wie C- reaktives Protein, Leukozytenzahl, Interleukin- 6, Interleukin- 2 Rezeptor und antimyolemmale Antikörper kann genutzt werden, um ein frühes Intervall einer Entzündungsreaktion zu erfassen und den therapeutischen Erfolg einer Antibiotikatherapie zu beurteilen.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. PATIENTEN

In dem Zeitraum von Januar 1997 bis September 1998 wurden am Zentrum für Innere Medizin – SP Kardiologie, der Philipps– Universität Marburg 55 Patienten mit infektiöser Endokarditis in diese prospektive Untersuchung eingeschlossen. Der Diagnose der infektiösen Endokarditis wurden die Dukes Kriterien zugrunde gelegt. Die Dukes Kriterien umfassen Major und Minor Kriterien (10, 11). (Tab.1)

23 (42 %) Patienten sind über den Notfallbereich und 32 (58 %) Patienten über die Medizinische Poliklinik des Zentrums für Innere Medizin Abteilung für Kardiologie aufgenommen worden.

Von den 55 Patienten waren 17 Frauen und 38 Männer. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 62,5 Jahre (Median 65 Jahre), wobei der älteste Patient 83 Jahre und der jüngste Patient 24 Jahre war. Bei den 17 weiblichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei 63,7 Jahre (Median 65 Jahre; jüngste Patientin 39, älteste Patientin 78 Jahre), während bei den männlichen Patienten das Durchschnittsalter bei 62,1 Jahren lag (Median 63 Jahre; jüngster Patient 24, ältester Patient 83 Jahre).

Tab.1 : Definitionen der infektiösen Endokarditis nach Duke

Zur Definition der infektiösen Endokarditis nach Duke gehören entweder 2 Majorkriterien; oder 1 Majorkriterium und 3 Minorkriterien; oder 5 Minorkriterien; oder wenn die Pathologie oder Mikrobiologie der Vegetationen, Embolien oder intrakardiale Abszesse eine infektiöse Endokarditis beweisen.

Majorkriterien

1. Positive Blutkultur:

- A. Nachweis von endokarditischtypischen Mikroorganismen in 2 separaten Blutkulturen z.B. Streptokokkus viridans o. bovis, HACEK Gruppe (Haemophilus, Actinobacter, Cardiobacter, Eicanella, Klingella) Staphylokokkus aureus, Enterokokken
- B. Persistenz der Mikroorganismen:

2 positive Blutkulturen, die mehr als 12 Stunden oder 3 Blutkulturen, die mehr als 1 Stunde auseinanderliegen.

2. Nachweis der endokardialen Beteiligung:

A. Positives Echokardiogramm

- flottierende Vegetationen auf den Klappen oder Anhangsstrukturen
- Abszeß

B. Neue Klappeninsuffizienzen

Minorkriterien

1. Prädisposition: Herzfehler oder i.v.-Drogenabusus
2. Fieber: Temperatur > 38,0°C
3. Gefäßbeteiligung: Embolie, septischer Pulmonalinfekt, mykotische Aneurysmen, intrakranielle und konjunktivale Hämorrhagie, Janeway Läsionen
4. Immunologische Phänomen: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Rheumafaktor
5. Mikrobiologischer Beweis: Nachweis von nicht endokarditistypischen Mikroorganismen

2.1.1. PATIENTENUNTERSUCHUNG

Bei der Aufnahme erhielten alle 55 Patienten eine körperliche Untersuchung, die eine Pulsmessung, eine Blutdruckmessung, eine Auskultation des Herzens, eine Palpation des Abdomens und eine neurologische Untersuchung umfasste. Ferner wurde bei den Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG), ein transthorakales Echokardiogramm (TTE) und ein transoesophageales Echokardiogramm (TEE) (10-14); (General Electric CFM 750) durchgeführt.

Diese Untersuchungen wurden am siebten Tag, sowie ein bzw. drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie wiederholt.

2.1.2. BLUTENTNAHME BEI PATIENTEN

Ferner wurde von jedem der 55 Patienten Serum und Blutkulturen an den vier verschiedenen Zeitpunkten gewonnen (Tag der Aufnahme, 1 Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie, sowie 1 bzw. 3 Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie).

Im Zentrallaboratorium des Universitätsklinikum Marburg wurden die gewonnenen Seren auf folgende Parameter untersucht: C – reaktives Protein (CRP) und Leukozytenanzahl.

Normwerte: C- reaktives Protein (CRP) < 5 mg/dl

Leukozyten <10000/dl

2.1.3. GEWINNUNG DER BLUTKULTUREN

Für die Entnahme der Blutkulturen wurde die Haut sorgfältig mit Cutasept F Hautdesinfizienz desinfiziert. Nach sorgfältiger Desinfizierung der Haut wurde eine periphere Vene mit einer Butterflykanüle punktiert. Es wurden jeweils 10 ml Blut in ein aerobes und in ein anaerobes Blutkulturfläschen gegeben (BacT/ALERT FN; BacT/ALERT FA; Organon Teknika Corp., Durham, NC 27704). Nach der Entnahme wurden die Blutkulturen auf dem schnellsten Weg in die Mikrobiologie verbracht. In der Mikrobiologie wurden die entnommenen Blutkulturen auf pathogene Keime untersucht, sowie bei positiven Blutkulturen Antibiogramme erstellt (15).

2.1.4. UNTERSUCHUNG DER IMMUNOLOGISCHEN PARAMETER

Im kardiologisch- immunologischen Labor des Universitätsklinikums Marburg erfolgte die Untersuchung auf folgende Parameter:

Antimyolemmale Antikörper (AMLAs), Interleukin- 6 (IL- 6), Interleukin- 2- Rezeptor (IL- 2R (10,11,60- 66). Auch hier wurden die einzelnen Parameter am Tag der Aufnahme, 1 Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie, sowie 1 bzw. 3 Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie bestimmt.

2.1.5. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG DER PATIENTEN

Bei stationärer Aufnahme erfolgte bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese, insbesondere auf die Vorerkrankung, unklares Fieber, Z.n. rheumatischem Fieber, Niereninsuffizienz, Drogenabusus, Z.n. Zahnextraktionen bzw. Z.n. invasiven Eingriffen. Ferner erfolgte eine sorgfältige Auskultation des Herzens und der Lunge und die Palpation des Abdomens. Außerdem wurde bei allen Patienten ein Neurostatus erhoben

2.2 METHODEN

2.2.1 INTERLEUKIN- 6

Interleukin- 6 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 26 kD, das nicht nur von immunkompetenten Zellen, wie Makrophagen oder Lymphozyten , sondern auch von endothelialen und mesenchymalen Zellen synthetisiert werden kann. Seine Produktion wird zum einen durch bakterielle Toxine wie Lipopolysaccharide oder durch Viren, zum anderen aber auch durch andere Zytokine wie TNF, Interleukin- 1 oder PDGF induziert. Die Interleukin- 6- Freisetzung führt im Rahmen einer Entzündungsreaktion neben der Aktivierung und Differenzierung von Immunzellen auch zur Induktion der Akutphase-Reaktion in der Leber. Die Freisetzung von Akutphase- Proteinen wie dem C- reaktiven Protein folgt der Interleukin- 6 Freisetzung mit einer Verzögerung von ca. 24- 48 Stunden.

2.2.2. INTERLEUKIN- 6 ELISA

REAGENZIEN

IL- 6 Polystyren Mikroplatte (Part 890045); 96 mit monoklonalen Antikörpern gegen IL- 6 beschichteten wells (12 Reihen a` 8 wells), R&D Systems Minnesota, USA ,

IL- 6 Konjugat (Part 890046); 21 ml eines polyklonalen Antikörpers gegen Meerrettich Peroxidase, R&D Systems Minnesota, USA ,

IL- 6 Standard (Part 890047); 1,5 ng eines rekombinanten humanen IL- 6 in einer Protein- Base- Lösung mit Konservierung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Assay Diluent RD 1A (895005); 11 ml einer Protein- Base- Lösung mit Konservierung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Calibrator Diluent RD 6F (895018); 21 ml einer tierischen Protein- Base- Lösung mit Konservierung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Wasch Puffer Konzentrat (Part 895003); 21 ml einer 25- fach konzentrierten Lösung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Farb- Reagenz A (Part 895000); 12,5 ml von stabilem Wasserstoffperoxid, R&D Systems Minnesota, USA ,

Farb- Reagenz B (Part 895001); 12,5 ml von stabilem Chromogen (Tetramethylbenzidin), R&D Systems Minnesota, USA ,

Stop- Solution (Part 895032); 6 ml von 2N Schwefelsäure,
R&D Systems Minnesota, USA .

2.2.3. INTERLEUKIN- 2- REZEPTOR

Der Rezeptor des Zytokins Interleukin- 2 (IL- 2) spielt eine wichtige Rolle bei der Immunantwort. Die Bindung des IL- 2 an seinen Rezeptor (IL-2R) auf der Oberfläche der T-Lymphozyten löst eine Serie von intrazellulären Signalen aus, die eine Aktivierung und Proliferation der T- Zellen und schließlich die Erzeugung von Helfer-, Suppressor- und Killerzellen bewirken, die die Immunreaktionen vermitteln.

Der Interleukin-2- Rezeptor besteht aus drei charakteristischen Membrankomponenten:

- a- Kette (IL- 2R a ; das sogenannte TAC- Antigen; MW 55 kDa)
- b- Kette (IL- 2R b; MW 70- 75 kDa)
- g- Kette (IL- 2R g; MW 64 kDa)

Verschiedene Kombinationen dieser Komponenten ergeben jeweils die Entstehung verschiedener Formen des IL- 2R. Jede Form zeigt verschiedene Bindungsaffinitäten zu IL- 2. Die meisten ruhenden T- Zellen, B- Zellen, LGL`s (large granular lymphocytes) und Monozyten bzw. Makrophagen exprimieren keine signifikanten Mengen dieser Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Nach Aktivierung werden Rezeptormoleküle auf der Oberfläche dieser Zellen exprimiert; es wird auch eine lösliche Form (sIL- 2R) der a- Kette freigesetzt, die ca. 10 kDa kleiner als das membrangebundene Molekül ist.

Da der sIL- 2R einen Marker für die T- Zell- Aktivierung darstellt, kann er als ein Indikator für ein weites Spektrum von Erkrankungen, in die das Immunsystem involviert ist, eingesetzt werden. Es hat sich gezeigt, daß der sIL- 2R in geringen Mengen im Serum von gesunden Individuen gefunden wird. In signifikant höheren Mengen kommt er bei verschiedenen Krankheiten wie Tumorerkrankungen, Entzündungsreaktionen, Autoimmunerkrankungen oder Organabstoßungen vor.

2.2.4. INTERLEUKIN- 2 REZEPTOR ELISA

REAGENZIEN

IL- 2 R Polystyren Mikroplatte (Part 890196); 96 mit monoklonalen Antikörpern gegen IL- 2 R beschichteten wells (12 Reihen a` 8 wells), R&D Systems Minnesota, USA,

IL- 2 R Konjugat (Part 890197); 21 ml eines polyklonalen Antikörpers gegen Meerrettich Peroxidase, R&D Systems Minnesota, USA ,

IL- 2 R Standard (Part 890198); 3 Fläschchen (5 ng/ Fläschchen) eines rekombinanten humanen IL- 2 R in einer Protein- Base- Lösung mit Konservierung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Assay Diluent RD 1-1 (Part 895143); 11 ml einer Protein- Base- Lösung mit Konservierung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Calibrator Diluent RD 6S (895142); 2 Fläschchen (21 ml/ Fläschchen) mit tierischem Serum mit Konservierung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Wasch Puffer Konzentrat (Part 895003); 21 ml einer 25- fach konzentrierten Lösung, R&D Systems Minnesota, USA ,

Farb- Reagenz A (Part 895000); 12,5 ml von stabilem Wasserstoffperoxid, R&D Systems Minnesota, USA ,

Farb- Reagenz B (Part 895001); 12,5 ml von stabilem Chromogen (Tetramethylbenzidin), R&D Systems Minnesota, USA ,

Stop- Solution (Part 895032); 6 ml von 2N Schwefelsäure, R&D Systems Minnesota, USA.

2.2.5. INDIREKTER IMMUNFLUORESZENZ TEST

benötigtes Material: mit Rattenkardiozyten beschichtete Objektträger;

jeweils 20 µl Patientenserum;

Eindeckmedium: Fluoprep Nr.: 75521 FA. Bio. Merieux incl.

375 mg DABCO (Sigma D- 2522) auf 15 ml Eindeckmedium.

Antikörper : Ziege F (ab) 2 Anti- Human Immunglobulin FITC- Konjugiert;

FA.: Medac; Bestell- Nr.: H17101, 1 ml (Polyvalent);

Ziege F (ab) 2 Anti- Human IgG FITC- Konjugiert,

FA.: Medac; Bestell- Nr.: H10101, 1 ml;

Ziege F (ab) 2 Anti- Human IgM FITC- Konjugiert,

FA.: Medac; Bestell- Nr.: H15101, 1 ml;

Ziege F (ab) 2 Anti- Human IgA FITC- Konjugiert,

FA.: Medac; Bestell- Nr.: H14101, 1 ml;

Fluorescein- Konj. Goat IgG fraction to rabbit

FA.: Organon Technika; Bestell- Nr.: 55652, 2 ml;

Kaninchen- Komplement,
FA.: Behring; Orax 196 90342 / 0084

Positivkontrolle (Patientenserum)
Negativkontrolle (TBS- Puffer)

2.2.6. VORBEREITUNG DER REAGENZIEN FÜR INTERLEUKIN- 6 ELISA

Die Reagenzien wurden vor Gebrauch auf Raumtemperatur gebracht.

Für die Herstellung des Waschpuffers werden 20 ml des Waschpuffers mit 480 ml deionisiertem Wasser verdünnt, sodass eine 500 ml verdünnte Waschpuffer- Lösung entsteht.

Der IL- 6- Standard wird mit 5 ml Calibrator Diluent RD 6 F hergestellt.

Diese Verdünnung ruft eine Stammlösung von 300 pg/ ml einer rekombinanten humanen IL- 6- Protein- Base- Lösung hervor. Diese Stammlösung muß für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren. Am Ende der Inkubationszeit wird eine Verdünnungsreihe des IL- 6- Standards mit 300 pg/ ml, 100 pg/ ml, 50 pg/ ml, 25 pg/ ml, 12,5 pg/ ml, 6,25 pg/ ml, 3,12 pg/ ml, 0 pg/ ml angesetzt.

Die Substrat-Lösung wird hergestellt, indem man die Farbreagenzien A und B miteinander mischt und innerhalb von 15 Minuten verwendet. Es werden jeweils 200 µl der daraus entstehenden Lösung in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte gefüllt.

2.2.7. DURCHFÜHRUNG DES IL- 6 ELISA

Zu Beginn füllt man jede Vertiefung der Mikrotiterplatte mit 100 µl des Assay Diluent RD 1 A. Anschließend werden 100 µl der angesetzten Standardlösung bzw. der Sera in jede Vertiefung gegeben. Die Mikrotiterplatte wird mit einer neutralen Klebefolie abgedeckt und für zwei Stunden inkubiert. Nach Abschluß der Inkubationszeit wird die Mikrotiterplatte viermal aspiriert und mit dem Waschpuffer gewaschen.

Danach füllt man jeweils 200µl Interleukin- 6 Konjugat in jede Vertiefung und inkubiert die Mikrotiterplatte bei Raumtemperatur für zwei Stunden. Anschließend wiederholt sich das Aspirieren und das Waschen mit dem zuvor angesetzten Waschpuffer.

Nach dem Waschen der Mikrotiterplatte, füllt man 200 µl des Farb-Reagenz in die Vertiefungen und inkubiert diese bei Raumtemperatur für 20 Minuten. Am Ende der Inkubationszeit gibt man jeweils 50 µl der Stop- Lösung in die Vertiefungen und mißt innerhalb von 30 Minuten bei 450 nm die Wellenlänge.

2.2.8. VORBEREITUNG DER REAGENZIEN FÜR INTERLEUKIN-2 REZEPTOR ELISA

Vor dem Gebrauch der Reagenzien müssen diese auf Raumtemperatur gebracht werden. Für die Herstellung des Waschpuffers werden 20 ml des Waschpuffers mit 480 ml deionisiertem Wasser so verdünnt, dass ein Mischungsverhältnis 1:25 des Waschpuffers entstehen. Der Interleukin- 2- Rezeptor- Standard wird mit 1 ml Calibrator Diluent RD 6 S hergestellt. Diese Verdünnung ruft eine Stammlösung von 5000 pg/ ml einer rekombinanten humanen Interleukin- 2- Rezeptor- Protein- Base- Lösung hervor.

Diese Stammlösung wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Am Ende der Inkubationszeit wird eine Verdünnungsreihe des Interleukin- 2- Rezeptor- Standards angesetzt. Es werden 200 µl der passenden Stammlösung in jedes der 7 Reagenzgläser gefüllt. Anschließend wird die angesetzte Stammlösung verwendet, um eine Verdünnungsreihe herzustellen. Somit erhält man eine Verdünnungsreihe mit 5000 pg/ ml, 2500 pg/ ml, 1250 pg/ ml, 625 pg/ ml, 312 pg/ ml, 156 pg/ ml, 78,1 pg/ ml und 0 pg/ ml.

Die Substrat-Lösung (Farblösung) wird hergestellt, indem man die Farbreagenzien A und B zu gleichen Teilen miteinander mischt und innerhalb von 15 Minuten gebraucht.

2.2.9. DURCHFÜHRUNG DES INTERLEUKIN- 2 REZEPTOR ELISA

Zu Beginn werden 100 µl des Assay Diluent RD 1-1 in jede der 96 Vertiefungen der Mikrotiterplatte (R & D Systems, Minnesota, USA) unter Auslassung der am Rand gelegenen Vertiefungen gegeben. Anschließend werden 50 µl der angesetzten Standardlösungen oder Serum in jede Vertiefung gegeben. Danach werden 100 µl des Interleukin- 2-Rezeptor Konjugats hinzugegeben. Die Mikrotiterplatte wird mit einer Klebefolie bedeckt und für drei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Nach dem Ende der Inkubationszeit aspiriert und wäscht man die Mikrotiterplatte mit dem angesetzten Waschpuffer.

Am Ende des Waschvorgangs müssen die Vertiefungen der Mikrotiterplatte leer sein. Anschließend gibt man 200 µl der Farblösung in jede Vertiefung und inkubiert die

Mikrotiterplatte für 20 Minuten bei Raumtemperatur. Nachdem das Ende der Inkubationszeit erreicht worden ist, fügt man 50 µl der Stop-Lösung in jede Vertiefung.

Innerhalb von 30 Minuten muß die Wellenlänge bei 450 nm gemessen werden.

2.2.10. ANTIMYOLEMMALE ANTIKÖRPER

Die Anwesenheit von Antimyolemmalen Antikörpern wird mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz (IFL) nachgewiesen.

2.2.11. DURCHFÜHRUNG DES INDIREKTEN IMMUNFLUORESZENZ TESTS

Das Serum von allen 55 Patienten wird zunächst mit dem TBS- Puffer im Verhältnis 1:10 verdünnt (20 µl Serum + 180 µl TBS- Puffer).

Anschließend werden 30 µl des verdünnten Serums auf die mit den Rattenkardiozyten beschichteten Objektträger gegeben. Diese Objektträger müssen für 30 Minuten bei Raumtemperatur (21 ° C) inkubieren.

Nach Ende der Inkubationszeit werden die Objektträger mit TBS- Puffer 20 Minuten lang gewaschen.

Nach Ende des Waschvorgangs werden 30 µl der Antikörper- Lösung auf die Objektträger gegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

Anschließend werden die Objektträger mit TBS- Puffer für 20 Minuten gewaschen.

Nach Abschluß des Waschvorgangs werden 30 µl von C 3 – Antikörper auf den Objektträger gegeben und wiederum bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert.

Nachdem das Ende der Inkubationszeit erreicht worden ist, werden die Objektträger mit TBS- Puffer für 20 Minuten gewaschen.

Anschließend werden die Objektträger mikroskopiert.

2.3. STATISTIK

Der nicht-parametrische Friedman Test wurde für die wiederholten Messungen verwendet, um die einzelnen Werte an den verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen

(stationäre Aufnahme = 0. Woche, 1. Woche, 2. Woche, 3. Woche).

Die *post hoc* Analyse wurde mit dem Dunn`s multiple comparison Test durchgeführt

(Statistica, Statsoft, Tulsa, OK)(16). Im Falle von gleichen Standardabweichungen wurde der unpaare t-Test verwendet, um die Werte von positiven und negativen Blutkulturen zu vergleichen. Wurden diese Anforderungen nicht erfüllt, überprüfte man die Welch Korrektur und die Gauß Normalverteilung mit den Methoden von Kolmogorov und Smirnov. Die Irrtumswahrscheinlichkeit mit $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3. ERGEBNISSE

3.1. ERREGERNACHWEIS DURCH BLUTKULTURENTNAHME BEI ALLEN PATIENTEN

Ein positiver Nachweis in den abgenommenen Blutkulturen fand sich bei 23 (42 %) Patienten. Bei 11 (48 %) Patienten ließ sich *Staphylokokkus aureus* nachweisen. 7 (30 %) Patienten hatten Streptokokken und 5 (22 %) Patienten hatten Enterokokken.

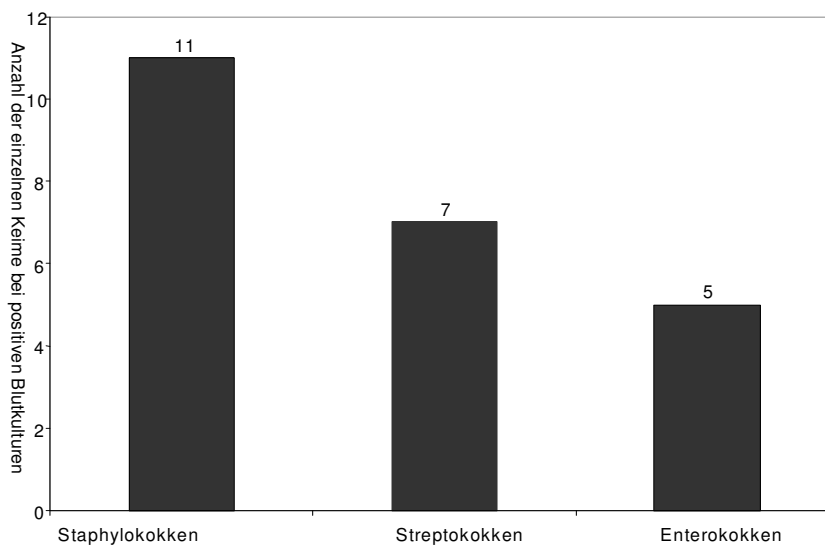


Abb. 3.1.: Erregernachweis bei positiven Blutkulturen

Unter Berücksichtigung der Duke Kriterien hatten 2 Patienten in allen 4 Blutkulturen einen Keimnachweis (Enterokokken bzw. Staphylokokken), 3 weitere Patienten hatten in den ersten 3 Blutkulturen einen Keimnachweis (3 x Staphylokokken). Bei 5 Patienten konnte in den ersten beiden Blutkulturen ein positiver Keimnachweis erbracht werden, während bei den restlichen 13 Patienten mit positiven Blutkulturen nur ein einmaliger Keimnachweis in der ersten Blutkultur erbracht wurde.

3.2. ERFÜLLUNG DER DUKE KRITERIEN BEI PATIENTEN MIT POSITIVEN BLUTKULTUREN

Von den 23 Patienten mit positiven Blutkulturen hatten alle Patienten die Majorkriterien

erfüllt. 2 Patienten hatten an allen 4 Zeitpunkten der Blutkulturentnahme einen Keimnachweis, wobei einer der beiden Patienten als 2. Major- Kriterium einen Vegetationsnachweis und als Minorkriterium eine arterielle Embolie hatte. Beide Patienten hatten noch als weiteres Minorkriterium Temperaturen über 38°C.

Bei 3 Patienten wurden in drei aufeinanderfolgenden Blutkulturentnahmen Keime nachgewiesen und 2 der Patienten hatten noch Vegetationen und Abszesse als weitere Major-Kriterien. Als Minorkriterien hatten alle Patienten Temperaturen von mehr als 38°C. Ein Patient hatte als ein weiteres Minorkriterium eine arterielle Embolie.

6 Patienten hatten als Majorkriterium 2 aufeinanderfolgende positive Blutkulturen, wobei noch 4 Patienten als zusätzliches Majorkriterium einen Vegetationsnachweis hatten und ein Patient einen Abszeß aufwies. Als zusätzliches Minorkriterium hatten alle 6 Patienten Temperaturen von mehr als 38°C und drei Patienten hatten zusätzlich einen Klappenfehler.

Bei den restlichen 11 Patienten konnte nur bei der ersten Blutkulturentnahme ein Keimnachweis erfolgen, wobei 3 Patienten noch als weitere Majorkriterien Vegetationen und Abszesse hatten, während ein Patient als weiteres Majorkriterium einen Vegetationsnachweis hatte. Als Minorkriterium hatten 10 Patienten Temperaturen über 38°C, wovon 5 Patienten zusätzlich einen Klappenfehler und 4 Patienten eine arterielle Embolie hatten. Jeweils ein Patient hatte Janeway- Läsionen und ein Patient war i.v. drogenabhängig. Fünf Patienten hatte als Minorkriterium eine Immunsuppression.

3.3. ERFÜLLUNG DER DUKE KRITERIEN BEI PATIENTEN MIT NEGATIVEN BLUTKULTUREN

Von den 32 Patienten mit negativen Blutkulturen hatten 22 Patienten als Majorkriterium einen Vegetationsnachweis, während 10 Patienten als Majorkriterium einen Abszeß hatten. Als Minorkriterium hatten alle der 32 Patienten Temperaturen von über 38°C und 25 Patienten einen Klappenfehler, während 25 Patienten unter Immunsuppression standen.

15 Patienten hatte eine arterielle Embolie.

3.4. KLAPPENBETEILIGUNG BEI ALLEN PATIENTEN MIT ENDOKARDITIS

An der Aortenklappe wurde in 20 (36 %) Fällen eine Endokarditis nachgewiesen.

Die Mitralklappe war bei 25 (45 %) Patienten befallen, die Trikuspidalklappe bei 1 (2 %) Patienten. Eine gleichzeitige Entzündung von Aorten- und Mitralklappe konnte bei 8 (15 %) Patienten, der Aorten- und Trikuspidalklappe bei 1 (2 %) Patienten nachgewiesen werden.

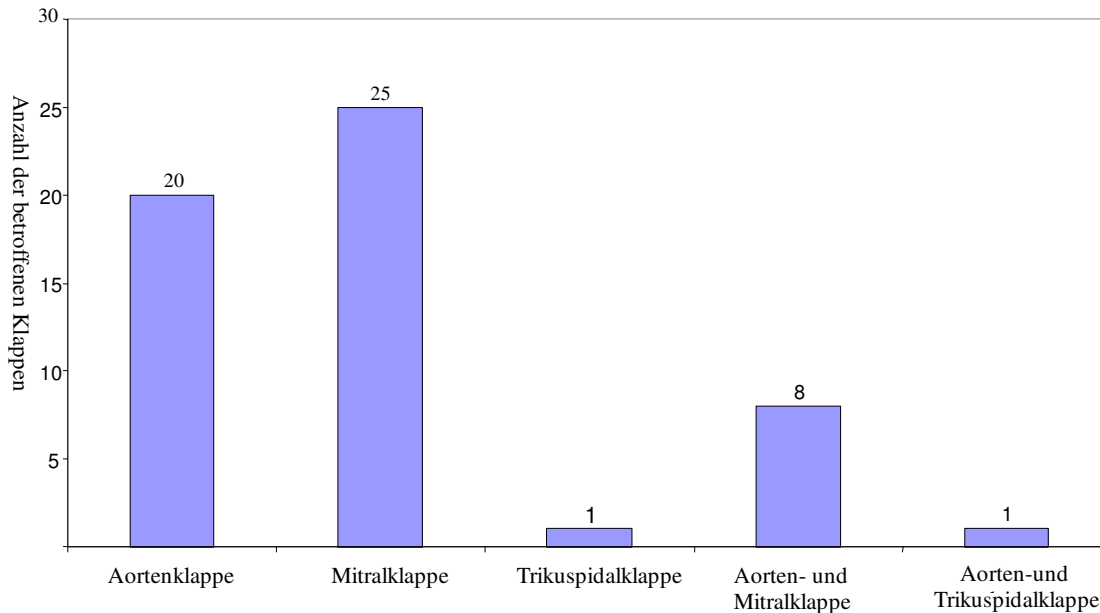


Abb.3.4.: Klappenbeteiligung bei allen Patienten

3.5. UNTERTEILUNG IN POSITIVE UND NEGATIVE BLUTBLUTKULTUREN

Die 55 Patienten wurden in 2 Patientengruppen mit positiven und negativen Blutkulturen eingeteilt.

3.6. KLAPPENBEFALL BEI POSITIVEN BLUTKULTUREN

Von den 23 Patienten mit positiven Blutkulturen hatten 9 (39 %) Patienten eine Entzündung der Aortenklappe, 10 (43 %) Patienten eine Entzündung der Mitralklappe, 1 (4 %) Patient der Trikuspidalklappe und 3 (13 %) Patienten eine kombinierte Entzündung der Mitralklappe und Aortenklappe.

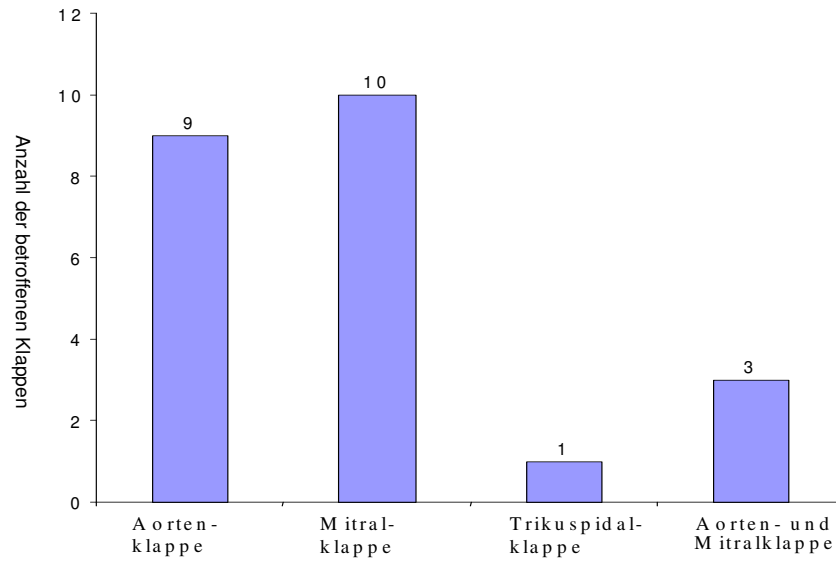


Abb.3.6.: Klappenbeteiligung bei positiven Blutkulturen

3.6.1. KLAPPENBEFALL BEI NEGATIVEN BLUTKULTUREN

In der Gruppe mit den 32 Patienten mit negativen Blutkulturen hatten 11 (34 %) Patienten eine Entzündung der Aortenklappe, 15 (47 %) Patienten eine Entzündung der Mitralklappe und 6 (19 %) Patienten eine kombinierte Entzündung von Aorten- und Mitralklappe bzw. Mitralklappe und Trikuspidalklappe.

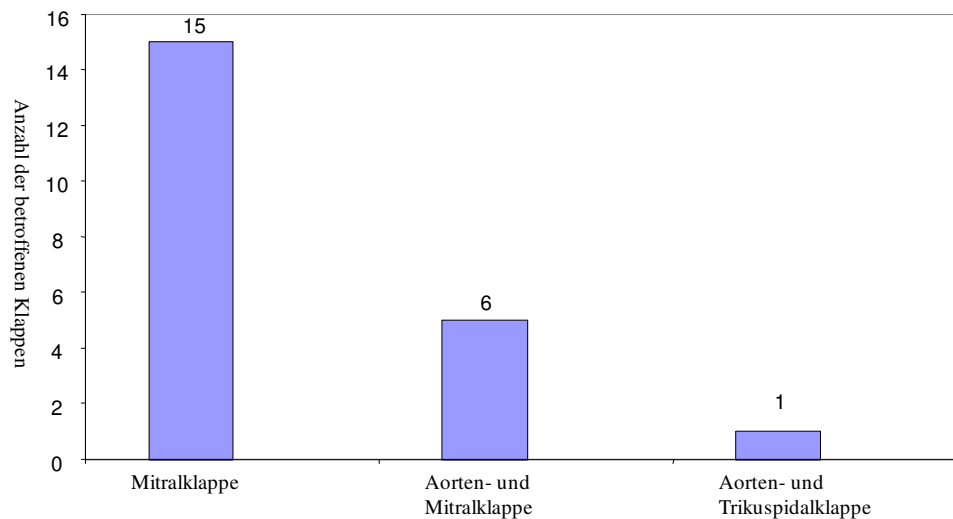


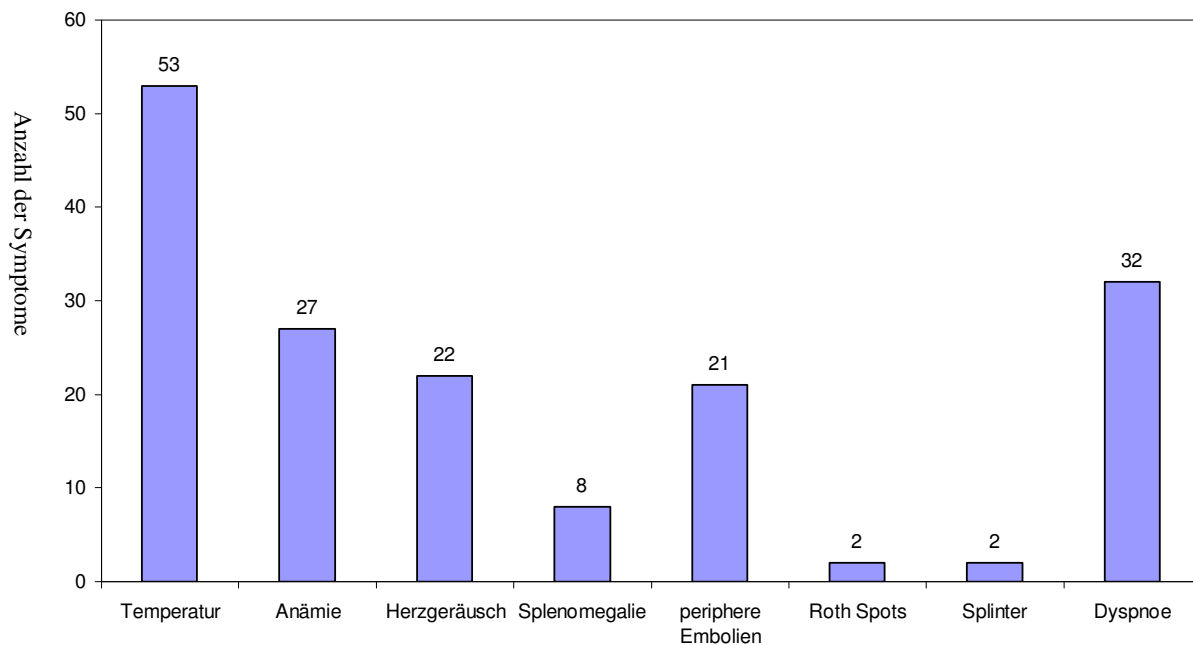
Abb.3.6.: Klappenbeteiligung bei negativen Blutkulturen

3.7. SYMPTOMATIK DER ENDOKARDITIS

Bei Aufnahme hatten 53 (96 %) Patienten Temperaturen von mehr als 38 C°. 27 (49 %) Patienten zeigten eine Anämie. Ein neu aufgetretenes Herzgeräusch wurde bei 22 Patienten festgestellt.

Eine Splenomegalie konnte bei 8 (15 %) Patienten nachgewiesen werden. Bei 21 (38 %) Patienten ließen sich periphere Embolien nachweisen.

In 2 (4 %) Fällen ließen sich Roth-Spots feststellen. Splinter hämorrhagien ließen sich bei 1 (2 %) Patienten feststellen. 32 (58 %) Patienten litten bei Aufnahme unter Dyspnoe.



3.7.: Symptomatik bei infektiöser Endokarditis

3.8. RISIKOFAKTOREN BEI ALLEN PATIENTEN

In der Anamnese gaben 33 (60 %) Patienten einen vorbestehenden Klappenfehler unterschiedlicher Genese an. 13 (24 %) Patienten hatten schon früher unter einer abgelaufenen Endokarditis gelitten. 8 (14 %) Patienten waren Träger einer Klappenprothese. 8 (14 %) Patienten litten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme unter einer Niereninsuffizienz. Einen Diabetes mellitus hatten 8 (14 %) Patienten. Ein Alkoholabusus konnte bei 8 (14 %) Patienten festgestellt werden. Eine Neoplasie wurde bei 4 (7 %) Patienten festgestellt.

Patienten festgestellt. 12 (22 %) Patienten standen unter einer Immunsuppression. Eine rheumatische Erkrankung konnte bei 18 (33 %) festgestellt werden.

Bei 1 (2 %) Patienten konnte als Risikofaktor ein i.v.-Drogenabusus nachgewiesen werden (m: 1 (2 %)).

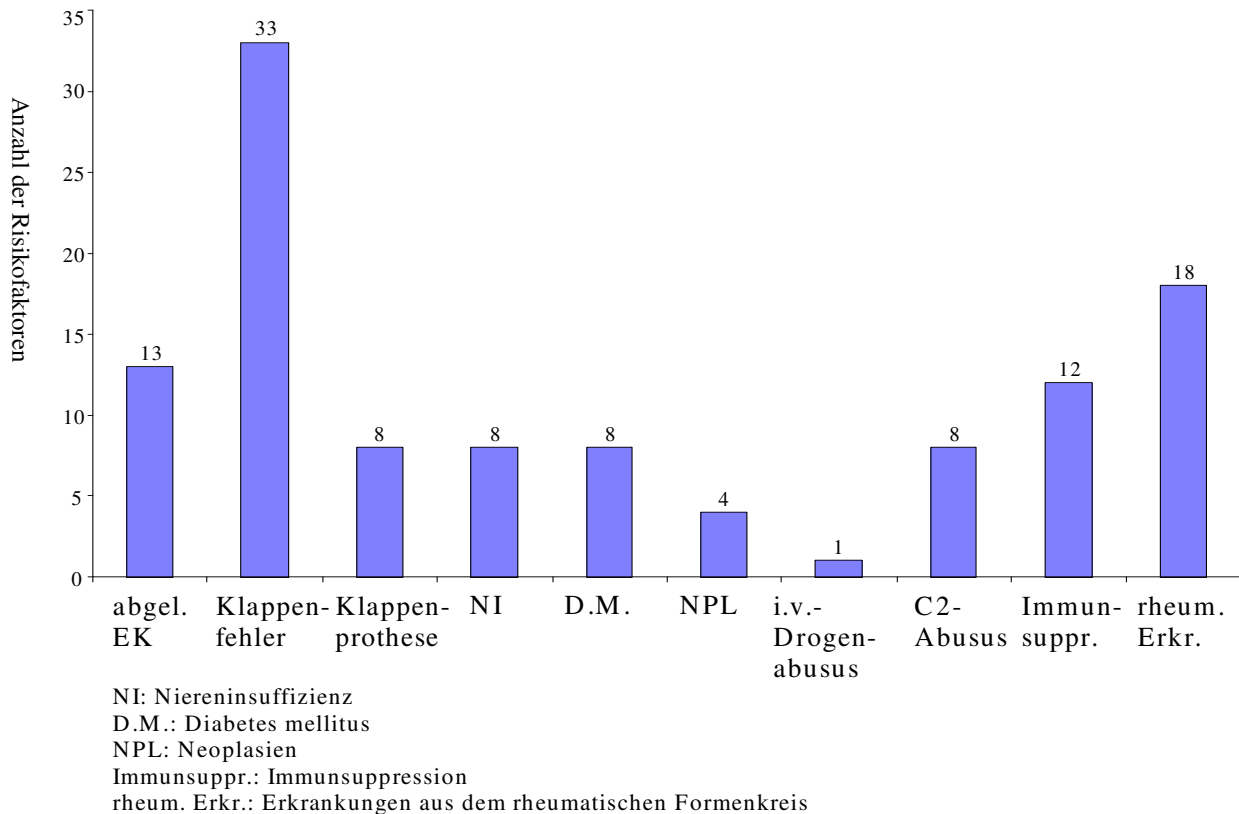


Abb.3.8.: Risikofaktoren bei allen Patienten

3.9. EINTRITTSFORTEN

Bei 45 von 55 (82 %) Patienten konnte eine mögliche Eintrittspforte für die Endokarditis eruiert werden. Von den 10 Patienten, bei denen keine eindeutige Eintrittspforte gefunden worden ist, litt 1 Patient an rheumatoider Arthritis und 1 Patient an rezidivierenden Osteomyelitiden.

1 Patientin war aufgrund einer Nierentransplantation immunsupprimiert.

28 (62 %) Patienten konnten eine vorhergehende Infektion des Respirationstraktes (Pneumonien, Bronchitiden) angeben.

7 (16 %) Patienten hatten vor Beginn der Endokarditis eine Infektion der Urogenitaltraktes . Eine vorher stattgehabte Zahnarztbehandlung ohne Antibiotika - Prophylaxe konnte bei 7 (16 %) Patienten eruiert werden. 5 (11 %) Patienten gaben eine zurückliegende Operation als mögliche Eintrittspforte für eine infektiöse Endokarditis an.

Infektionen, beziehungsweise Tumoren des Gastrointestinaltraktes waren bei 5 (11%) Patienten eruiert worden.

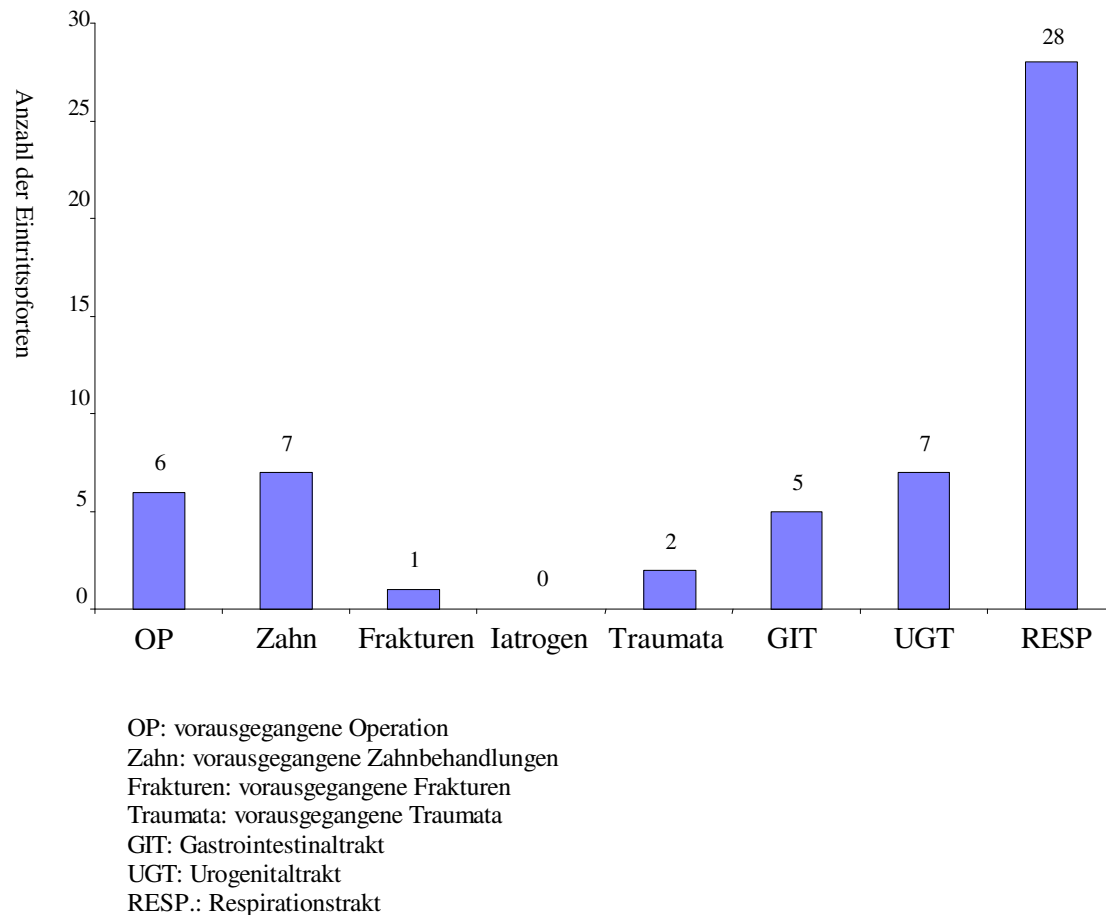


Abb.3.9.: Eintrittspforten der infektiösen Endokarditis

3.10. THERAPIE

Nach der Abnahme der Blutkulturen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und der Keimidentifikation wurde mit der Antibiotikatherapie begonnen. Infektionen mit Staphylokokkus aureus wurden mit Cefotaxim (2 g i.v.) und Gentamicin (120 mg i.v. angepasst an die Kreatinin – Clearance) behandelt. Im Falle einer Methicillin – Resistenz

wurde Vancomycin (1 g i.v.) eingesetzt. Infektionen mit Streptokokken und Enterokokken wurden mit Cefotaxim (2 g i.v.) und mit Gentamicin (120 mg i.v.) behandelt. Das gleiche Antibiotikaschema wurde auch bei Patienten mit negativen Blutkulturen angewendet. (17,18,19,20-27).

3.11. ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI ALLEN PATIENTEN

In der 1. Blutentnahme vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug bei allen Patienten der Mittelwert der Konzentration des C- Reaktiven- Proteins 71 mg/l (SD: 80 mg/ l). Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert des C- reaktiven Proteins aller Patienten 70 mg/l (SD: 48 mg/l). Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug die Konzentration des C- reaktiven Proteins im Mittelwert 44 mg/l (SD: 69 mg/l). In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag die Konzentration des C- reaktiven Proteins im Mittelwert 38 mg/l (SD 57 mg/l).

Der Mittelwert der Zahl der Leukozyten lag vor Beginn der Antibiotikatherapie bei 10,9 G/L (SD 4,9 G/L). Der Mittelwert der Leukozyten war 1 Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie 9,3 G/l (SD 3,6 G/l). Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert der Anzahl der Leukozyten 9,3 G / l (SD 4,2 G / l). Der Mittelwert der Leukozyten- Konzentration betrug in der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie 8,4 G/l (SD: 3,4 G/l).

Vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug die Konzentration des Interleukin-6 im Mittelwert 38,3 pg/dl (SD: 57,8 pg/dl). Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert der Interleukin-6- Konzentration bei 15 pg/dl.

(SD: 28,3 pg/dl). Der Mittelwert der Interleukin-6- Konzentration war eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie 12 pg/dl (SD: 8,5 pg/dl). In der 3. Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert der Interleukin-6 Konzentration 1 pg/l (SD: 2,6 pg/l).

In der 1. Blutentnahme vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug die Konzentration des Interleukin-2- Rezeptors im Mittelwert 3393 pg/dl (SD: 1845 pg/dl).

Der Mittelwert der Interleukin-2 Rezeptor-Konzentration war eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie bei 2221 pg/l (SD: 2304 pg/l).

Die Interleukin-2 Rezeptor- Konzentration betrug eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie im Mittelwert 1760 pg/dl (SD: 978 pg/dl).Drei Wochen nach Beendigung

der Antibiotikatherapie lag die Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors im Mittelwert bei 1213 pg/l (SD: 654 pg/l).

3.11.1. UNTERSCHIED DER ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI PATIENTEN MIT POSITIVEN UND NEGATIVEN BLUTKULTUREN

Patienten mit infektiöser Endokarditis und positiven Blutkulturen zeigten vor Beginn der Antibiotikatherapie im Mittelwert eine erhöhte Leukozytenanzahl am Tag ihrer stationären Aufnahme (13,0 G / L; SD: 5,03 G / L) . Verglichen mit den Leukozytenzahlen von Patienten mit negativen Blutkulturen gab es einen signifikanten Unterschied (MW: 9,4 G / l; SD: 4,06 G / L); $P < 0,01$).

Allerdings nahm die Leukozytenzahl in beiden Gruppen während der ersten Woche der Antibiotikatherapie nicht signifikant ab. Unterschiede zwischen den Gruppen mit positiven und negativen Blutkulturen waren am Ende der ersten Woche der Antibiotikatherapie signifikant zugunsten der positiven Blutkulturen (MW: 11,0 G / l; SD: 5,49 G / L, Patienten mit positiven Blutkulturen; MW: 8,2 G / l; SD: 4,18 G / L Patienten mit negativen Blutkulturen, $P < 0,01$).

Während der Antibiotikatherapie bzw. eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie hielt sich die Leukozytenzahl in beiden Gruppen nahezu konstant, wobei sie in der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie leicht abfiel (positive Blutkulturen: MW: 7,2 G / l; SD: 5,32 G / L; bzw. negative Blutkulturen: MW: 9,6 G / L; SD: 5,44 G / L).

Während der vierwöchigen Antibiotikatherapie fiel die Leukozytenzahl nur bei Patienten mit positiven Blutkulturen signifikant ab ($P < 0,01$). Keine Unterschiede fanden sich bei Patienten mit positiven und negativen Blutkulturen in der ersten Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie.

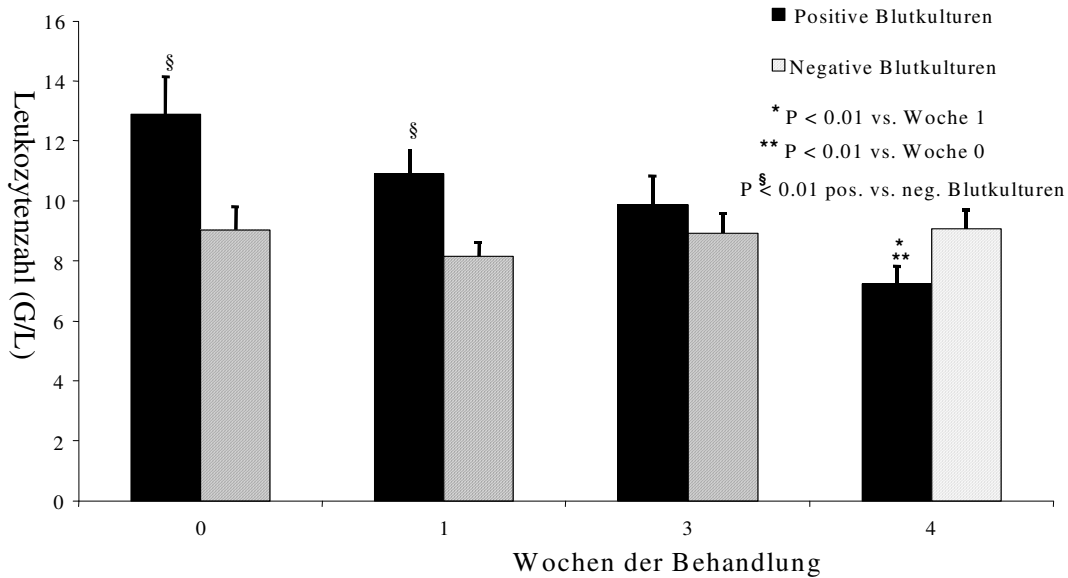


Abb.3.11.: Anzahl der Leukozyten bei positiven und negativen Blutkulturen

Die Konzentrationen des C – reaktiven Proteins (CRP) waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in beiden Patientengruppen mit und ohne Keimnachweis signifikant erhöht. Patienten mit positiven Blutkulturen hatten im Vergleich mit Patienten mit negativen Blutkulturen eine höhere Konzentration des CRP (MW: 97,8 mg / l; SD: 71,19 mg / l vs. MW: 51,3 mg / l; SD: 67,25 mg / l ; P < 0,05). Diese Unterschiede waren auch noch am Ende der ersten Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie signifikant (MW: 68,8 mg / l; SD: 63,29 mg / l vs. MW: 27,5 mg / l; SD: 21,35 mg / l; P < 0,005). Verglichen mit dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme war während der vierwöchigen Behandlung ein signifikanter Abfall des CRP in beiden Gruppen zu beobachten.

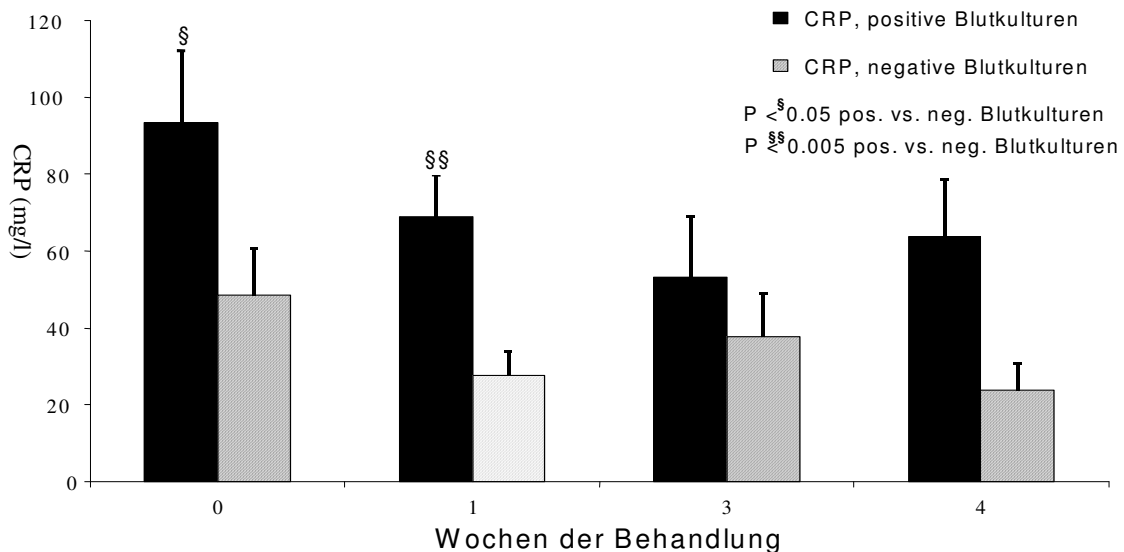


Abb.3.11.: C-reaktives Protein bei positiven und negativen Blutkulturen

Weder Interleukin-6 (IL-6) noch Interleukin-2 Rezeptor (IL-2R) zeigten zu allen vier Untersuchungszeitpunkten in den Gruppen mit positiven und negativen Blutkulturen signifikante Unterschiede. IL-6 und IL-2R sanken signifikant zu allen Zeitpunkten der Behandlung verglichen mit dem Status zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, unabhängig ob positive oder negative Blutkulturen (IL-6 positive Blutkulturen: 33,9 vs. 0,5 pg / ml, negative Blutkulturen: 41,5 vs. 1,2 pg / ml; IL-2R positive Blutkulturen: 3322 vs. 1236 pg / ml, negative Blutkulturen 3445 vs. 1200 pg / ml; $P < 0,001$ 3.Woche nach Antibiotika – Ende vs. stationäre Aufnahme).

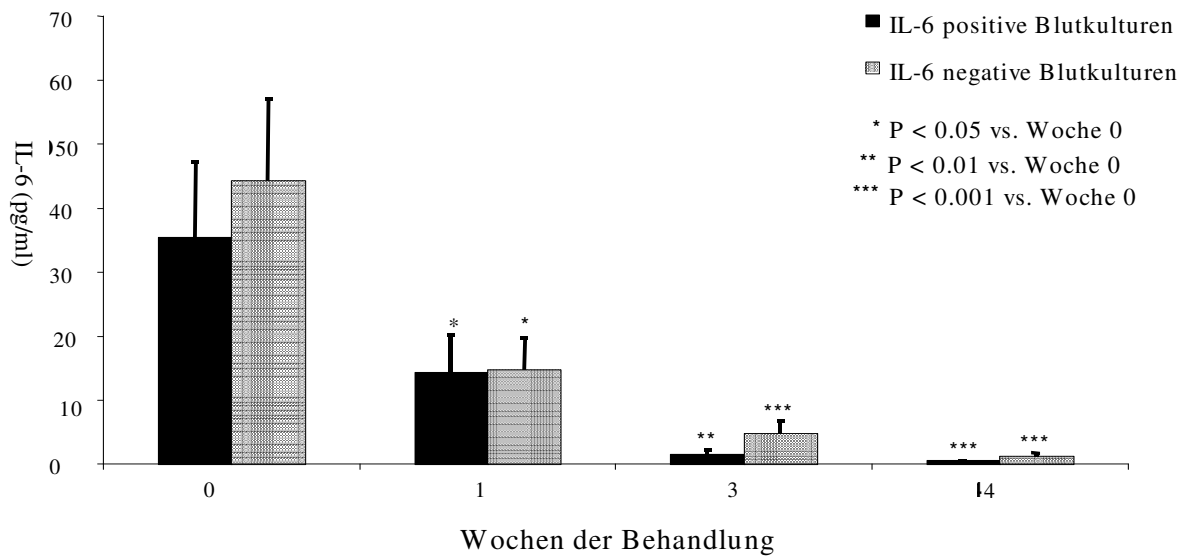


Abb.3.11.: IL-6 bei positiven und negativen Blutkulturen

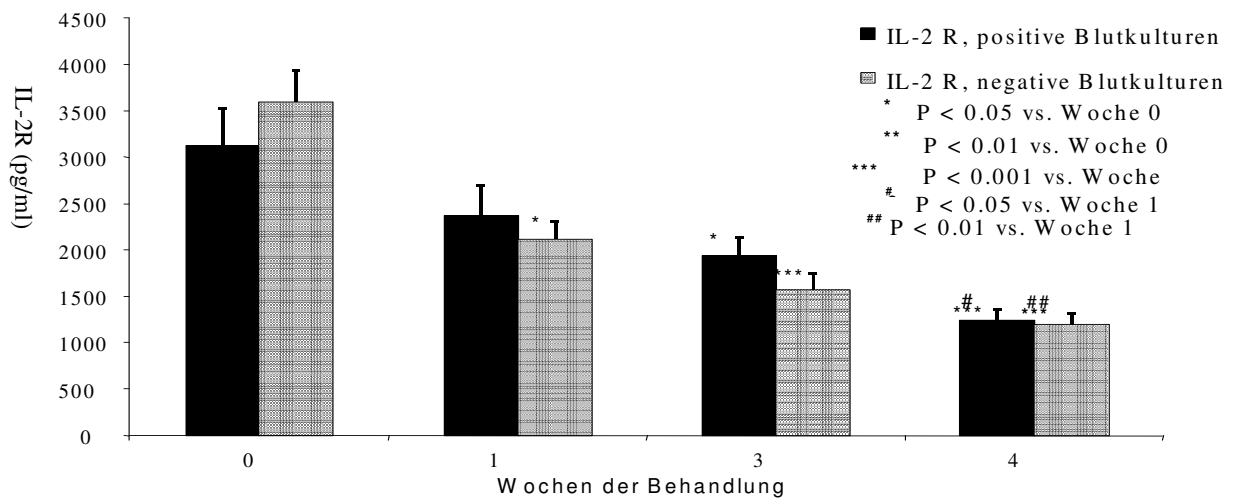


Abb.3.11.: IL-2R bei positiven und negativen Blutkulturen

3.11.2. ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI ALLEN PATIENTEN MIT NEGATIVEN BLUTKULTUREN (n = 32 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug bei allen Patienten mit negativen Blutkulturen der Mittelwert des C-reaktiven Proteins 51 mg / dl (SD:68,6 mg / dl). Der Mittelwert der Leukozytenzahl lag vor Beginn der Antibiotikatherapie bei 9,9 G / L (SD: 4,9 G / L). Die Konzentration des Interleukin-6 betrug im Mittelwert 41,5 pg / dl (SD: 62,8 pg / dl). Der Mittelwert des Interleukin-2 Rezeptors lag vor Beginn der Antibiotikatherapie bei 3445 pg / dl (SD: 1740 pg / dl).

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie war der Mittelwert des C-reaktiven Proteins 27,5 mg / l (SD: 35,9 mg / l).

Der Mittelwert der Leukozyten betrug zu diesem Zeitpunkt 8,2 G / L (SD: 2,7 G / L).

Die Konzentration des Interleukin-6 lag eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie bei 14,7 pg / l (SD: 28,8 pg / l).

Die Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors war zu diesem Zeitpunkt 2112 pg / l (SD: 1212 pg / l).

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert des C-reaktiven Proteins 36,7 mg / dl (SD: 62,7 mg / dl).

Die Anzahl der Leukozyten betrug zu diesem Zeitpunkt 8,9 G / L (SD: 3,8 G / L).

Die Konzentration des Interleukin-6 betrug eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie 4,8 pg / l (10,34 pg / l).

Der Mittelwert des Interleukin-2 Rezeptors lag zu diesem Zeitpunkt bei 1573 pg / l (SD: 979 pg / l).

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie war der Mittelwert des C-reaktiven Proteins 24,1 mg / dl (SD: 39,2 mg / l).

Die Anzahl der Leukozyten betrug zu diesem Zeitpunkt 8,8 G / L (SD: 3,8 G / L).

Die Konzentration des Interleukin-6 lag in der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei 1 pg / l (SD: 3,1 pg / l).

Bei der Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors betrug der Mittelwert zu diesem Zeitpunkt 1200 pg / l (SD: 673 pg / l).

3.11.3. ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI ALLEN PATIENTEN MIT POSIVEN BLUTKULTUREN (n = 23 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert des C-reaktiven Proteins bei allen Patienten mit positiven Blutkulturen 98 mg / L (SD: 87,5 mg / L).

Die Anzahl der Leukozyten lag zu diesem Zeitpunkt bei 13,0 G / L (SD: 5,2 G / L).

Der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 betrug vor Beginn der Antibiotikatherapie 34 pg / l (SD: 49,8 pg / l).

Der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors lag zu diesem Zeitpunkt bei 3322 pg / l (SD: 1979 pg / l).

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert der Konzentration des C-reaktiven Proteins 69 mg / L (SD: 53,2 mg / l).

Zu diesem Zeitpunkt lag der Mittelwert der Anzahl der Leukozyten bei 11 G / L (SD:4,0 G/L). Der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 betrug eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie 14,3 pg / l (SD: 27,6 pg / l).

Zu diesem Zeitpunkt lag der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors bei 3003 pg / l (3191 pg / l).

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert der Konzentration des C-reaktiven Proteins 53 mg / l (SD: 75,5 mg / l). Der Mittelwert der Anzahl der Leukozyten lag eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei 9,9 G / L (SD: 4,5 G / L). Die Konzentration des Interleukin-6 betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittelwert 2 pg / L (SD: 2,8 pg / L).

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors bei 1942 pg / l (SD: 934 pg / l).

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert der Konzentration des C-reaktiven Proteins bei 64 mg / L (SD: 71,7 mg / L) Zu diesem Zeitpunkt betrug der Mittelwert der Anzahl der Leukozyten 7,2 G / L (SD: 2,8 G / L).

Der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 lag drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie bei 1 pg / l (SD: 1,0 pg / l), während der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors bei 1236 pg / l (SD: 620 pg / l) lag.

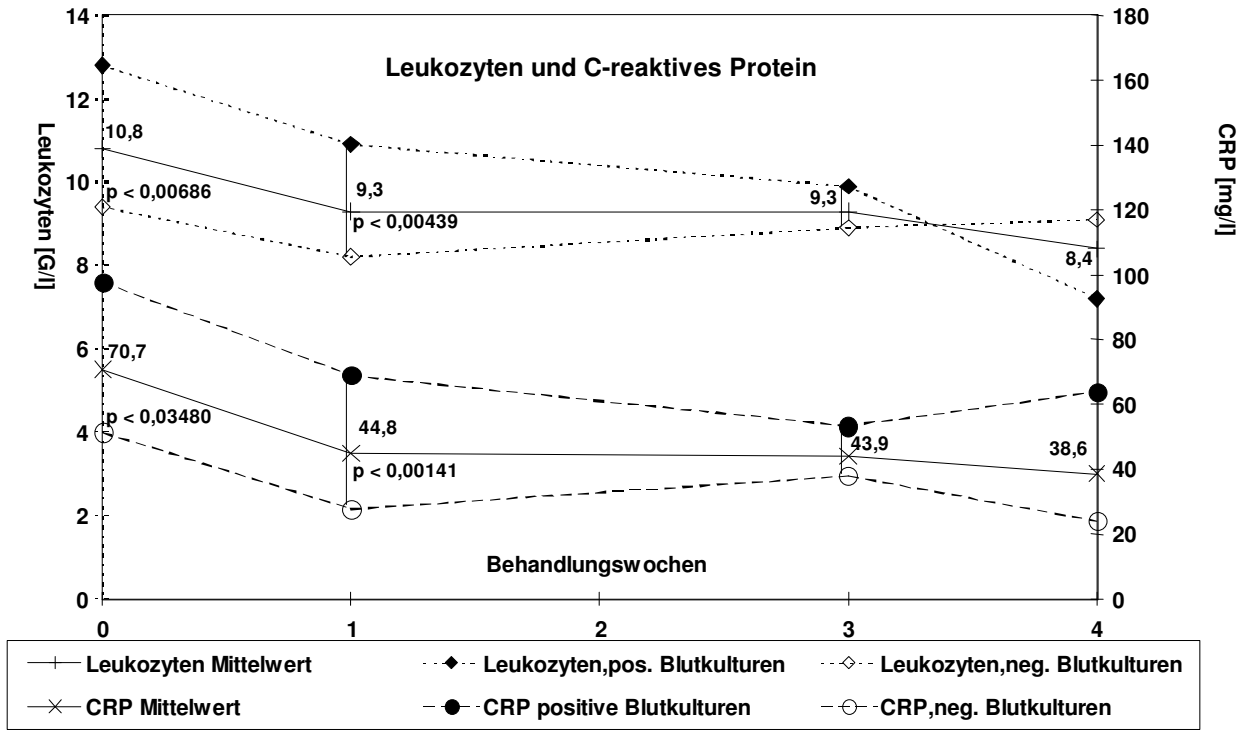


Abb.3.11.3: Leukozyten und C-reaktives Protein bei Patienten mit positiven und negativen Blutkulturen

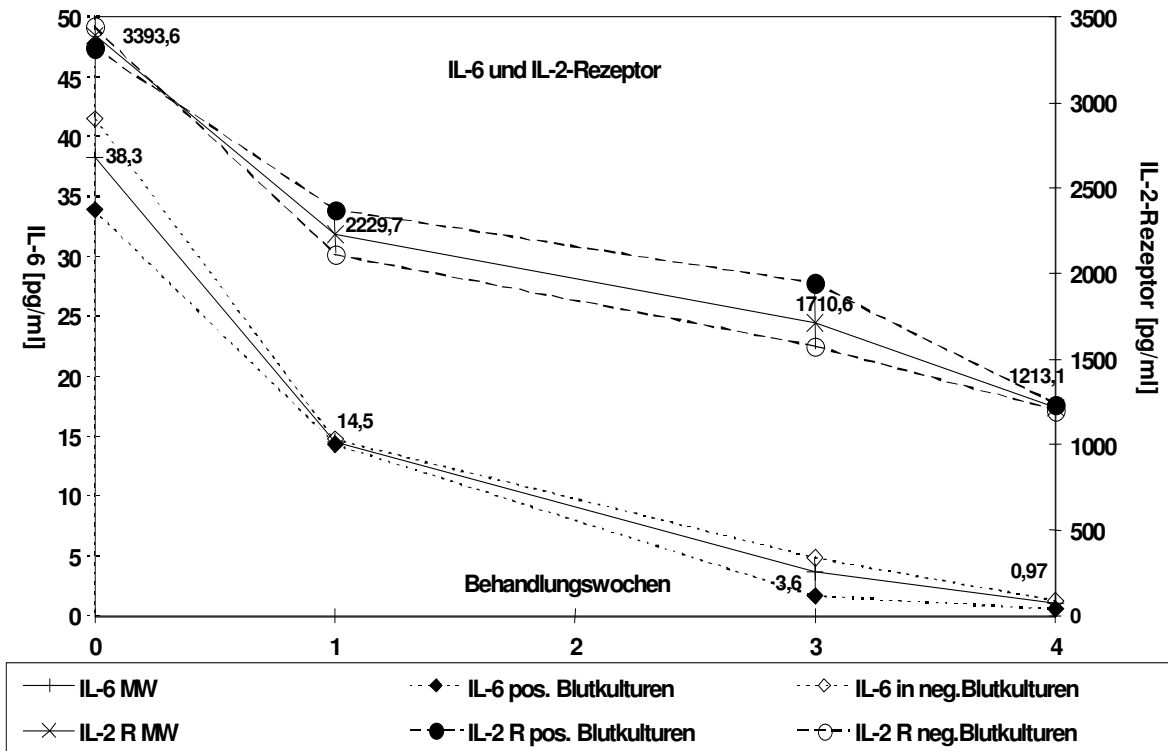


Abb.3.11.3: IL-6 und IL- 2 Rezeptor bei Patienten mit positiven und negativen Blutkulturen

3.11.4. ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI PATIENTEN MIT STAPHYLOKOKKUS AUREUS INFEKTION (n = 11 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert der Konzentration des C-reaktiven Proteins bei Patienten mit einer Staphylokokkus aureus Infektion bei 124 mg / L (SD: 91 mg / L). Der Mittelwert der Anzahl der Leukozyten betrug zu diesem Zeitpunkt 14,1 G / l (SD: 5,8 G / l). Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 bei 47 pg / L (SD: 60 pg / L), während der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors 3435 pg / L (SD: 2017 pg / L) betrug.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert der Konzentration des C-reaktiven Proteins bei 86 mg / L (SD: 55 mg / L).

Zu diesem Zeitpunkt betrug die Anzahl der Leukozyten im Mittelwert 11,3 G / L (SD: 4,1 G / L). Der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 lag eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie bei 18 pg / L (SD:36 pg / L), während sie beim Interleukin-2 Rezeptor bei 2639 pg / L (SD: 2018 pg / L) lag.

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert der Konzentration des C-reaktiven Proteins 59 pg / L (SD: 60 pg / L).

Zu diesem Zeitpunkt lag der Mittelwert der Anzahl der Leukozyten bei 10,1 G / L (SD: 5,0 G / L). Der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 betrug eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie 1 pg / L (SD: 1 pg / L), während der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors bei 1905 pg / L (SD:1061 pg / L) lag. In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert der Konzentration des C-reaktiven Proteins 79 mg / L (SD: 54 mg / L).

Der Mittelwert der Anzahl der Leukozyten lag zu diesem Zeitpunkt bei 6,9 G / L (SD: 2,6 G / L).

Drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 1 pg / L (SD: 1 pg / L), während die Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors zu diesem Zeitpunkt bei 1005 pg / L (SD: 446 og / L) lag.

3.11.5. ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI PATIENTEN MIT STREPTOKOKKEN –INFEKTION (n = 7 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug die Konzentration des C–reaktiven Proteins im Mittelwert bei Patienten mit einer Streptokokkeninfektion 45 mg / l (SD: 51 mg / L).

Zu diesem Zeitpunkt lag die Anzahl der Leukozyten im Mittelwert bei 10,5 G / L (SD: 4,9 G / L).

Die Konzentration des Interleukin–6 betrug vor Beginn der Antibiotikatherapie im Mittelwert 26 pg / L (SD: 38 pg / L), während die Konzentration des Interleukin–2 Rezeptors im Mittelwert zu diesem Zeitpunkt bei 2860 pg / L (SD. 1735 pg / L) lag.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert des C–reaktiven Proteins 68 mg / L (SD: 50 mg / L).

Zu diesem Zeitpunkt lag die Anzahl der Leukozyten im Mittelwert bei 11,1 G / L (SD: 4,6 G / L). Die Konzentration des Interleukin–6 betrug eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie im Mittelwert 14 pg / L (SD: 20 pg / L), während zu diesem Zeitpunkt die Konzentration des Interleukin–2 Rezeptors im Mittelwert bei 2269 pg / l (SD:1083 pg / L) lag.

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert der Konzentration des C–reaktiven Proteins 9 mg / L (SD: 4,1 mg / L).

Zu diesem Zeitpunkt lag die Anzahl der Leukozyten im Mittelwert bei 6,9 G / L (SD: 2,2 G / L). Die Konzentration des Interleukin–6 betrug eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie im Mittelwert 4 pg / L (SD: 4 pg / L), während der Mittelwert des Interleukin–2 Rezeptors zu diesem Zeitpunkt bei 1783 pg / L (SD: 715 pg / L) lag.

Drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug die Konzentration des C–reaktiven Proteins im Mittelwert 8 mg / L (SD: 4 mg / L).

Zu diesem Zeitpunkt lag die mittlere Anzahl der Leukozyten bei 5,9 G / L (SD: 1 G / L).

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug die mittlere Konzentration des Interleukin–6 1 pg / l (SD: 1 pg / L), während die mittlere Konzentration des Interleukin–2 Rezeptors zu diesem Zeitpunkt bei 1745 pg / L (SD: 862pg / L) lag.

3.11.6. ENTZÜNDUNGSPARAMETER BEI PATIENTEN MIT ENTEROKOKKEN – INFEKTION (n = 4 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug die Konzentration des C-reaktiven Proteins im Mittelwert 108 mg / l (SD: 97 mg / l).

Zu diesem Zeitpunkt lag die mittlere Anzahl der Leukozyten bei 13,8 G / L (SD: 3,1 G / L). Die Konzentration des Interleukin-6 betrug im Mittelwert vor Beginn der Antibiotikatherapie 18 pg / L (SD: 23 pg / L), während die mittlere Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors zu diesem Zeitpunkt bei 4220 pg / L (SD: 2052 pg / L) lag.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie sank die Konzentration des C – reaktiven Proteins im Mittelwert auf 25 mg / L (SD: 25 mg / L) ab.

Zu diesem Zeitpunkt fiel ebenso die mittlere Anzahl der Leukozyten auf 9,1 G / L (SD: 4 G / L). Die mittlere Konzentration des Interleukin-6 betrug eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie bei 7 pg / L (SD: 7 pg / L), während die mittlere Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors bei 2150 pg / L (SD: 218 pg / L) lag.

In der ersten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie stieg die mittlere Konzentration des C-reaktiven Proteins auf 138 mg / L (SD: 10 mg / L).

Ferner stieg auch die mittlere Anzahl der Leukozyten in der ersten Woche nach Beendigung der Antibiotika – Therapie auf 13 G / L (SD: 2 G / L).

Der Mittelwert der Konzentration des Interleukin-6 sank in der ersten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie auf 0 pg / L (SD: 1 pg / L), ebenso sank die mittlere Konzentration des Interleukin-2 Rezeptors auf 1975 pg / L (SD: 732 pg / L).

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie fiel die mittlere Konzentration des C-reaktiven Proteins im Vergleich zur ersten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie auf 124 mg / L (SD: 6 mg / L).

Ebenso sank die mittlere Anzahl der Leukozyten zu diesem Zeitpunkt wieder auf 11,2 G / L (SD: 1,7 G / L) ab.

Drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag die mittlere Konzentration des Interleukin- 6 bei 0 pg / L (SD: 0 pg / L), während die des Interleukin-2 Rezeptors im Mittelwert 1177 pg / L (SD: 233 pg / L) betrug.

3.12. PROTEIN – UND IMMUNCHEMIE BEI ALLEN PATIENTEN (n = 55 Patienten)

Im Zentrallabor wurden vor Beginn der Antibiotikatherapie, eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie sowie eine bzw. drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie die IgA -, IgG – und IgM – Werte bestimmt.

(Normwerte : IgA 0,7 – 4,0 g/l ; IgG 7 – 16 g/l ; IgM 0,4 – 2,3 g/l)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert des IgA 3,4 g/l

(SD: 1,7 g/l), der des IgG 13,1 g/l (SD: 4,7 g/l).

Der Mittelwert des IgM belief sich vor Beginn der Antibiotikatherapie auf 1,4 g/l

(SD: 0,8 g/l).

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie war der Mittelwert des IgA 3,5 g/l

(SD: 1,8 g/l). Der Mittelwert des IgG betrug eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie 13,1 g/l (SD: 4,7 g/l), der des IgM 1,4 g/l (SD: 0,7 g/l).

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des IgA bei 3,7 g/l (SD: 1,8 g/l). Der Mittelwert des IgG betrug zu diesem Zeitpunkt 12,7 g/l (SD: 3,7 g/l), der des IgM betrug 1,3 g/l (SD: 0,7 g/l).

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des IgA bei 3,1 g/l (SD: 1,7 g/l). Zu diesem Zeitpunkt betrug der Mittelwert des IgG 12,1 g/l

(SD: 3,0 g/l), der des IgM betrug 1,3 g/l (SD: 0,8 g/l).

3.12.1 PROTEIN – UND IMMUNCHEMIE BEI POSITIVEN BLUTKULTUREN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert des IgA 3,9 g / l (SD: 1,63 g / l), während der Mittelwert des IgG zu diesem Zeitpunkt bei 13,9 g / l (SD: 5,9 g / l) lag. Der Mittelwert des IgM betrug vor Beginn der Antibiotikatherapie 1,4 g / l (SD: 0,83 g / l).

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des IgA bei 3,7 g / l (SD: 1,53 g / l), der Mittelwert des IgG zu diesem Zeitpunkt bei 13,7 g / l (SD: 6,6 g / l), während der Mittelwert des IgM vor Beginn der Antibiotikatherapie bei 1,2 g / l (SD: 0,79 g / l) lag.

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug der Mittelwert des IgA 3,7 g / l (SD: 1,4 g / l), der des IgG 12,6 g / l (SD: 3,2 g / l) und der des IgM 1,3 g / l

(SD: 0,5 g / l).

Drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des IgA

2,7 g / l (SD: 1,0 g / l), während der des IgG zu diesem Zeitpunkt 11,7 g / l

(SD: 3,3 g / l) betrug. Der Mittelwert des IgM lag drei Wochen nach Beendigung bei 1,1 g / l

(SD: 0,6 g / l).

3.13. ANTIMYOLEMMALE ANTIKÖRPER

Im Kardiologisch- Immunologischen Labor wurden vor Beginn der Antibiotikatherapie, eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie und jeweils eine bzw. 3 Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie heterologe Antimyolemmale Antikörper (AMLAs) und antifibrilläre Antikörper untersucht.

Vor Beginn der Antibiotikatherapie wurden bei 33 (60 %) Patienten positive AMLA- IgM- Antikörper und bei 15 (27 %) Patienten positive AMLA-IgG-Antikörper nachgewiesen.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie sind bei 27 (49 %) Patienten positive AMLA-IgM-Antikörper und bei 10 (8 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper gefunden worden.

Im weiteren Verlauf, d.h. eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug die Anzahl der Patienten, bei denen positive AMLA-IgM-Antikörper nachgewiesen wurden, 28 (51 %). Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie konnten bei 13 (24 %) Patienten positive AMLA- IgG-Antikörper festgestellt werden.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA- IgM- bzw. positiven AMLA- IgG- Antikörpern auf 18 (33 %) bzw. 10 (18 %) Patienten.

3.13.1 ANTIMYOLEMMALE ANTIKÖRPER BEI POSITIVEN BLUTKULTUREN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie wurden bei 19 (82 %) Patienten positive AMLA- IgM- Antikörper und bei 14 (60 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper nachgewiesen.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie fanden sich bei 17 (74 %) Patienten positive AMLA- IgM- Antikörper und bei 6 (26 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper.

Im weiteren Verlauf, d.h. eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug die Anzahl der Patienten, bei denen positive AMLA- IgM- Antikörper nachgewiesen wurden, 14

(61 %). Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie konnten bei 3 (13 %) Patienten positive AMLA- IgG-Antikörper festgestellt werden.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA- IgM- bzw. positiven AMLA- IgG- Antikörpern auf 10

(43 %) bzw. 4 (17 %) Patienten.

3.13.2 ANTIMYOLEMMALE ANTIKÖRPER BEI NEGATIVEN BLUTKULTUREN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie wurden bei 14 (43 %) Patienten positive AMLA- IgM- Antikörper und bei 1 (3 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper nachgewiesen.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie sind bei 10 (31 %) Patienten positive AMLA- IgM- Antikörper und bei 4 (13 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper gefunden worden.

Im weiteren Verlauf, d.h. eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie betrug die Anzahl der Patienten, bei denen positive AMLA- IgM- Antikörper nachgewiesen wurden, 14 (44 %). Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie konnten bei 10 (31 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper festgestellt werden.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA- IgM- bzw. positiven AMLA- IgG- Antikörpern auf 8

(25 %) bzw. 6 (18 %) Patienten.

Vor Beginn der Antibiotikatherapie konnten bei 5 (71 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper und bei 4 (57 %) positive AMLA- IgM- Antikörper nachgewiesen werden.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie lag die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgG- Antikörpern bei ebenfalls 5 (71 %), während die Anzahl der positiven AMLA- IgM- Antikörpern auf 3 (43 %) Patienten sank.

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgG- Antikörpern bei 5 (71 %). Die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA- IgM- Antikörpern sank auf 1 (14 %) Patienten.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgG- Antikörpern bei 4 (57 %) und die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgM- Antikörpern bei 1 (14 %).

3.13.3. ANTIMYOLEMMALE ANTIKÖRPER BEI NACHWEIS VON STAPHYLOKOKKEN (n= 11 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA– IgG– Antikörpern bei 11 (100 %) Patienten und die der Patienten mit positiven AMLA– IgM– Antikörpern bei 7 (63 %) Patienten.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie sank die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA– IgG– Antikörpern leicht auf 10 (91 %) Patienten und die der positiven AMLA– IgM– Antikörper auf 6 (55 %) Patienten.

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA– IgG– Antikörpern weiter hin auf 8 (72 %) Patienten, während die der positiven AMLA– IgM– Antikörper bei 7 (63 %) lag.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA– IgG– Antikörper bei 5 (45 %) Patienten und die der positiven AMLA– IgM– Antikörper bei 2 (18 %).

3.13.4. ANTIMYOLEMMALE ANTIKÖRPER BEI NACHWEIS VON ENTEROKOKKEN (n = 5 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag die Zahl der Patienten mit positiven AMLA– IgG– Antikörpern bei 3 (60 %) Patienten und die der positiven AMLA– IgM– Antikörpern ebenfalls bei 3 (60 %) Patienten.

In der ersten Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie sank die Zahl der Patienten mit positiven AMLA– IgG– Antikörpern auf 2 (40 %) Patienten, während die Zahl der Patienten mit positiven AMLA– IgM– Antikörper mit 3 (60 %) Patienten gleich geblieben ist.

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank die Anzahl der positiven AMLA– IgG– Antikörper weiterhin auf 1 (20 %) Patienten und die der positiven AMLA– IgM– Antikörper auf 2 (40 %). In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie blieb die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA– IgG– Antikörpern im Vergleich zu vorher gleich, während die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA– IgM– Antikörpern ebenfalls auf 1 (20 %) Patienten sank.

3.13.5. ANTIMYOLEMMALE ANTIKÖRPER BEI NACHWEIS VON STREPTOKOKKEN (n = 7 Patienten)

Vor Beginn der Antibiotikatherapie konnten bei 5 (71 %) Patienten positive AMLA- IgG- Antikörper und bei 4 (57 %) Patienten positive AMLA- IgM- Antikörper nachgewiesen werden.

Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie lag die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgG- Antikörpern bei ebenfalls 5 (71 %) Patienten, während die Zahl der positiven AMLA- IgM- Antikörpern auf 3 (43 %) Patienten sank.

Eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgG- Antikörpern bei 5 (71 %). Die Anzahl der Patienten mit positiven AMLA- IgM- Antikörpern sank auf 1 (14 %) Patienten.

Drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgG- Antikörpern bei 4 (57 %) Patienten und die Zahl der Patienten mit positiven AMLA- IgM- Antikörpern bei 1 (14 %) Patienten.

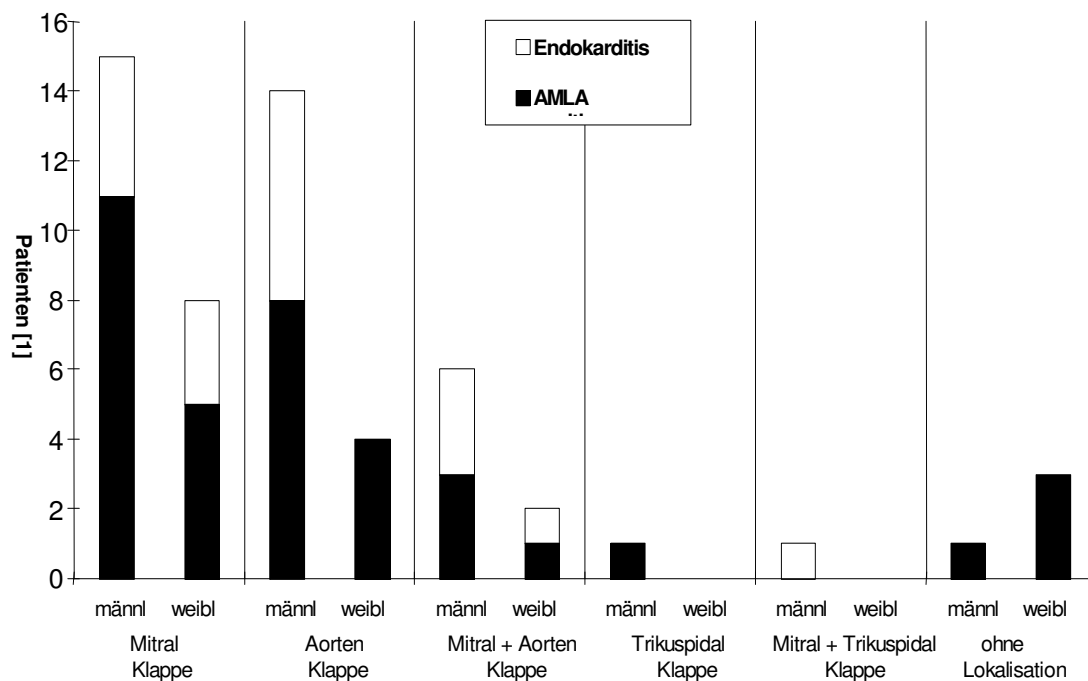


Abb. 3.13 : Befall verschiedener Klappen bei infektiöser Endokarditis und Nachweis von antimyolemmalen Antikörpern

3.14. NACHWEIS DES ANTISTREPTOLYSINTITERS BEI ALLEN PATIENTEN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des Antistreptolysintiters bei 209 kU/L. Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie fiel der Mittelwert des Antistreptolysintiters nicht ab, sondern lag noch bei 209 kU/L.

Im weiteren Verlauf, d.h. eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie fiel der Mittelwert des Antistreptolysintiters auf 204 kU/L ab.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank der Mittelwert des Antistreptolysintiters auf 200 kU/L ab.

3.14.1. NACHWEIS DES ANTISTREPTOLYSINTITERS BEI POSITIVEN BLUTKULTUREN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des Antistreptolysintiters mit positivem Keimnachweis bei 212 kU/L. Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie fiel der Mittelwert des Antistreptolysintiters ab und lag bei 208 kU/L.

Im weiteren Verlauf, d.h. eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie stagnierte der Mittelwert des Antistreptolysintiters und lag bei 208 kU/L.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank der Mittelwert des Antistreptolysintiters auf 200 kU/L ab.

3.14.2. NACHWEIS DES ANTISTREPTOLYSINTITERS BEI NEGATIVEN BLUTKULTUREN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des Antistreptolysintiters mit negativem Keimnachweis bei 206 kU/L. Eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie stieg der Mittelwert des Antistreptolysintiters an und lag bei 209 kU/L.

Im weiteren Verlauf, d.h. eine Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie sank der Mittelwert des Antistreptolysintiters und lag bei 200 kU/L.

In der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie stagnierte der Mittelwert des Antistreptolysintiters bei 200 kU/L ab.

3.14.3. NACHWEIS DES ANTISTAPHOLYSINTITERS BEI ALLEN PATIENTEN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des Antistapholysintiters bei 2,1 kU/L und stagnierte in der ersten Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie bei 2,1 kU/L. Eine Woche bzw. in der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Antistapholysintiter bei 2 kU/L.

3.14.4. NACHWEIS DES ANTISTAPHOLYSINTITERS BEI POSITIVEN BLUTKULTUREN

Vor Beginn der Antibiotikatherapie lag der Mittelwert des Antistapholysintiters bei 2,1 kU/L und stagnierte in der ersten Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie bei 2,1 kU/L. Eine Woche bzw. in der dritten Woche nach Beendigung der Antibiotikatherapie lag der Antistapholysintiter bei 2 kU/L.

3.14.5. NACHWEIS DES ANTISTAPHOLYSINTITERS BEI NEGATIVEN BLUTKULTUREN

An allen vier Untersuchungszeitpunkten lag der Antistapholysintiter bei negativen Blutkulturen bei 2 kU/L.

4. DISKUSSION

Die infektiöse Endokarditis ist eine durch pathogene Mikroorganismen hervorgerufene schwere Erkrankung des Herzens. Trotz des Fortschritts in der Therapie der infektiösen Endokarditis hat diese auch heute noch eine ernste Prognose (5, 29, 53, 59).

Das wichtigste diagnostische Kriterium ist der Nachweis von Mikroorganismen aus Blutkulturen. Der Nachweis von positiven Blutkulturen ist eines der „Major Kriterien“ nach Duke und ist neben der transthorakalen und / oder transoesophagealen Echokardiographie ein wichtiges Diagnostikum der infektiösen Endokarditis (13, 63).

Um die Diagnose Endokarditis stellen zu können, müssen einzelne Kriterien erfüllt werden. Entsprechend den Duke- Richtlinien zur Diagnostik der infektiösen Endokarditis muß eine Kombination von „Major“ – und „Minor“ – Kriterien erfüllt sein.

In den Untersuchungen von Werner et al. im Jahre 1967 konnten bei 789 Patienten mit infektiöser Endokarditis in 95 % positive Blutkulturen nachgewiesen werden, während in den letzten Jahren die Anzahl von positiven Blutkulturen abnahmen.

Nach Arbeiten von Maisch (46) aus dem Jahre 1983, sowie von Eichstädt et al. (17) von 1979 lag die Anzahl positiver Blutkulturen bei nur noch 56 % bzw. 60 % .

In den Untersuchungen von Tunkel et al. (1992), Blatter et al. (1994), Mainardi et al. (1998) und Breathnach et al. (1997) sind bis zu 35 % negativen Blutkulturen beschrieben worden (7, 9, 39, 41). Einer der Hauptgründe für den Rückgang der positiven Blutkulturen ist eine Behandlung mit Antibiotika ohne vorherige Abnahme von Blutkulturen, sowie eine unkontrollierte Antibiotikaphylaxe bei endokarditisgefährdeten Patienten (z.B: Z.n. Herzklappenersatz, bekannter Herzklappenfehler) (23). Dennoch ist ein negativer Blutkulturnachweis kein Ausschlusskriterium einer infektiösen Endokarditis (68).

Die Wahrscheinlichkeit nach Beginn der Antibiotikatherapie positive Blutkulturen nachweisen zu können ist gering (9 ,23). Untersuchungen von Maisch et al. aus dem Jahr 1987 (42) nennen als mögliche Gründe für eine kulturnegative Endokarditis die schon oben erwähnte vorausgegangene Antibiotikatherapie, aber auch Bakterien mit langer Generationszeit und / oder mit limitiertem Wachstum: anspruchsvolle gramnegative Stäbchen, Neisserien, Anaerobier, pyridoxin- abhängige Streptokokken, sowie einige grampositive Stäbchen (Laktobazillen, Erysipelothrix, Corynebakterien). Auch können sich nach Untersuchungen von Maisch et al. (4) Fungi, Coxiella burnetti, sowie Chlamydien dem Nachweis von positiven Blutkulturen entziehen.

Die Diagnose einer infektiösen Endokarditis ist bei negativen Blutkulturen schwierig zu stellen, ebenso bei immunsupprimierten Patienten und hämatologischen Erkrankungen, sowie bei medikamenteninduzierter Leukopenie (2).

In der vorliegenden Arbeit konnte auch ein Wandel des Erregerspektrums zugunsten der Staphylokokken verzeichnet werden. Während in den Arbeiten von Eichstädt et al. (1979) (17) und Maisch et al. (1983) (43, 44) noch in der Mehrzahl Streptokokken nachgewiesen wurden, gefolgt von Staphylokokken und Enterokokken, verhielt es sich in der vorliegenden Arbeit und in den Arbeiten von Morguet et al. (1995) (50) und Bayer et al.

(1993) (4), sowie von Dudkiewicz et al. (1996) (16) umgekehrt. Der Erregerwandel von Streptokokken zu Staphylokokken kann in der Zunahme der invasiven Untersuchungen, aber auch in der Zunahme des i.v.- Drogenabusus gesehen werden (4, 17, 50).

Der klinische Verlauf der infektiösen Endokarditis ist ernsthaft und die Rehabilitation schwer zu beurteilen (29, 30, 51). Deshalb sind neue, zusätzliche Kriterien zur Diagnostik der infektiösen Endokarditis erforderlich. In der vorliegenden Arbeit wurden neben den üblichen Entzündungsparametern C- reaktives Protein, Leukozytenzahl und Blutkulturen die Zytokine Interleukin- 6 und Interleukin- 2 Rezeptor, sowie Antistreptolysin, Antistapholysin und kardiale Antikörper bestimmt.

Das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) wird unter anderem von Monozyten, Fibroblasten und endothelialen Zellen synthetisiert. Während der akuten Phase Reaktion stimuliert IL-6 die Hepatozyten zur Synthese von Fibrinogen. In der zellulären Immunreaktion stimuliert IL-6 die Differenzierung der B-Lymphozyten. In Kombination mit Interleukin-1 (IL-1) ist IL-6 ein Koaktivator für T-Lymphozyten. Nach Soderquist et al. (65, 66) ist IL-6 während der akuten Phase Reaktion bei infektiöser Endokarditis signifikant erhöht.

T-Lymphozyten exprimieren transmembranale Rezeptoren für IL-2. Die hohe Bindungsaffinität des membrangebundenen IL-2R ermöglicht die Zelle zu proliferieren. Gleichzeitig werden lösliche IL-2 Rezeptoren synthetisiert.

Während der akuten Phase Reaktion bei bakterieller Endokarditis sind die Konzentrationen von IL-6 und IL-2R erhöht. Erhöhte Serumkonzentrationen von IL-2R sind ein serologischer Marker für die noch vorhandene Aktivität einer inflammatorischen Erkrankung, hervorgerufen durch die Aktivierung des Immunsystems.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren sowohl IL-6 als auch IL-2R signifikant erhöht. Diese hohen Konzentrationen von IL-6 und IL-2R waren unabhängig vom Status der Blutkulturen. Im Gegensatz zu den erhöhten Zytokinwerten war die Leukozytenzahl nur leicht

mit einer Sensitivität von weniger als 60 % erhöht (66). Allerdings gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Leukozyten und C-reaktivem Protein (CRP) bei Patienten mit positiven und negativen Blutkulturen. Im Falle von negativen Blutkulturen erlaubt der Leukozytenwert keine eindeutige Aussage für die Diagnose einer Endokarditis.

Im Gegensatz dazu fallen die Konzentrationen von IL-6 und IL-2R während der Therapie kontinuierlich, um die rückläufige Aktivität der Entzündung zu reflektieren (65, 66).

Die unerwartete Zunahme der IL-6 und IL-2R Konzentrationen läßt ein Wiederaufflammen der Entzündungsreaktion vermuten und kann eine Modifikation in der Antibiotika-Therapie veranlassen. Nach Untersuchungen von Engervall et al. (18) und Steinmetz et al. (67) kann die Konzentration von IL-6 auch die Aktivität einer Entzündungsreaktion bei Neutropenie widerspiegeln.

Andere Zytokine wie TNF- α und IL-1 haben keine ausreichende Aussagekraft bei infektiöser Endokarditis, wie man den Untersuchungen von Rawczynska-Englert (58) entnehmen kann. Zusammenfassend kann man sagen, daß der Nachweis von IL-6 und IL-2R bei Patienten mit infektiöser Endokarditis ein neuer diagnostischer Parameter zum Nachweis einer infektiösen Endokarditis ist. Die Dauer der Entzündungsaktivität während der Antibiotika-Therapie wird durch die Konzentrationen von IL-6 und IL-2R reflektiert. Der Nachweis von den Zytokinen IL-6 und IL-2R kann die Diagnosefindung der infektiösen Endokarditis gemeinsam mit der Leukozytenzahl und dem CRP unterstützen. Die Ineffektivität der Antibiotika-Therapie kann wiederum in ansteigenden Konzentrationen von IL-6 und IL-2R gesehen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den Zytokinen IL-6 und IL-2R auch die Antimyolemmalen Antikörper bestimmt. Verglichen mit der Arbeit von Maisch et al. (42), in der Antimyolemmale Antikörper (AMLA) in 69 % Komplement bei infektiöser Endokarditis fixierten, kam es mit 87 % in der vorliegenden Arbeit zu einem signifikanten Anstieg der komplementfixierten Antikörper. In der Arbeit von Maisch et al. (42) enthielten 81 % der AMLA-positiven Seren AMLA vom IgG-Typ, während in der vorliegenden Arbeit nur 27 % der positiven Seren AMLA vom IgG-Typ enthielten. Ein ähnlich signifikanter Unterschied ist auch bei positiven Seren vom IgM-Typ zu erkennen. Allerdings ist das Verhältnis genau umgekehrt. In der vorliegenden Arbeit enthielten 60 % der positiven Seren AMLA vom IgM-Typ, während in der Arbeit von Maisch et al. nur 31 % der positiven Seren AMLA vom IgM-Typ enthielten.

Im Vergleich der AMLA im Bezug auf die einzelnen Keime, so ist im Vergleich mit der Arbeit von Maisch et al. (42) ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Während dort nur

48 % der Patienten mit nachgewiesenen Streptokokken positive AMLA hatten, lag der prozentuale Anteil in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit nachgewiesenen Streptokokken bei 78 %.

Bei Nachweis von Staphylokokken lag der prozentuale Anteil bei Maisch et al. (42) bei 33 %, in der vorliegenden Arbeit bei 100 %.

Bei positivem Nachweis von Enterokokken lag der prozentuale Anteil mit positiven AMLA in der Arbeit von Maisch et al. bei 100 %, in der vorliegenden Arbeit bei 75 % (42).

Der Nachweis der Antimyolemmalen Antikörper bei infektiöser Endokarditis kann als Beweis für eine myokardiale Schädigung interpretiert werden.

Der klinische Beweis für diese Hypothese ist schwierig zu stellen, da bei einer EKG- Analyse die ST- Segment Veränderungen oder AV- Blockierungen keine Unterschiede zwischen AMLA- positiven und AMLA- negativen Patienten darstellen (43,44).

Ein Vergleich der vorliegenden Arbeit mit der Arbeit von Maisch et al. (42,43) zeigt auch einen Wandel in Bezug auf die Klappenhäufigkeit bzw. Klappenverteilung. Während in der vorliegenden Arbeit in der Mehrzahl die Mitralklappe (42 %), gefolgt von der Aortenklappe (35 %), betroffen war, verhielt sich der prozentuale Anteile in der Arbeit von Maisch et al. (41) nahezu umgekehrt. Hier waren bei 40 % der Patienten die Mitralklappe und bei 45 % die Aortenklappe beteiligt. Allerdings spiegeln die Arbeiten von Eichstädt et al. (17) und Niebel (52) eine ähnliche Häufigkeitsbeteiligung wieder wie in der vorliegenden Arbeit.

Zu den prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis werden in der vorliegenden Arbeit bei 17 (31 %) Patienten Klappenfehler in Form von Mitralklappenprolaps oder Kalzifizierungen der Aorten- oder Mitralklappe festgestellt. Im Vergleich mit der Arbeit von Eichstädt et al. (17) hat die Anzahl der Patienten mit einem Klappenfehler abgenommen.

Nach der Arbeit von Morguet et al. (50) lag der prozentuale Anteil von Prothesen-Endokarditiden bei 31 %, wobei in der vorliegenden Arbeit der Anteil der Patienten mit einer Klappenprothesen-Endokarditis nur bei 14,5 % liegt. Ein leichter Rückgang ist bei Patienten mit schon früher abgelaufenen rheumatischem Fieber zu erkennen, wenn man die vorliegende Arbeit mit den Aussagen von Maisch et al. (42) und von Yeh et al. (76) vergleicht.

Bei den möglichen Eintrittspforten für virulente Keime zeigen sich im Vergleich mit den Arbeiten von Maisch et al. (42), Eichstädt et al. (17) und Selton-Suty (64) nur wenig Unterschiede. Vorausgegangene Operationen, Zahnextraktionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zeigen keine wesentlichen Änderungen. Dennoch konnte eine

Zunahme der Infektionen des Respirationstraktes und Urogenitaltraktes in der vorliegenden Arbeit verzeichnet werden.

Im Vergleich der vorliegenden Arbeit mit Arbeiten von Maisch et al. (42), Eichstädt et al. (17), sowie Selton-Suty (64) dominieren Symptome, die in ihrer Einzahl unspezifisch sind, aber in der Mehrzahl den klinischen Verdacht einer infektiösen Endokarditis rechtfertigen können. Sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in den Arbeiten von Maisch (42), Eichstädt et al. (17), sowie Selton-Suty (64) dominiert an erster Stelle das Fieber. Allerdings kann das Fieber auch bei Patienten mit subakutem Verlauf fehlen, ebenso ist es auch bei Dialysepatienten nicht obligat (42). In der vorliegenden Arbeit hatten weniger Patienten ein neu aufgetretenes Herzgeräusch im Vergleich mit den Arbeiten von Maisch (42) und Eichstädt (17).

Eine Anämie ist nach Durack (14) sowie nach Gahl (20, 21) und Fuchs et al. (19) mit ca. 80 % nahezu obligat, aber in der vorliegenden Arbeit konnte nur bei 49 % der Patienten eine Anämie nachgewiesen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die infektiöse Endokarditis ist eine schwere Erkrankung des Herzens, die trotz des Fortschritts in der Therapie der infektiösen Endokarditis heute immer noch eine ernste Prognose hat. Die Diagnose der infektiösen Endokarditis wird anhand der Duke Kriterien gestellt, wobei der Nachweis von positiven Blutkulturen ein wichtiges Kriterium der infektiösen Endokarditis darstellt. Der Nachweis von positiven Blutkulturen gelingt heutzutage immer seltener, da viele Patienten mit infektiöser Endokarditis vor der Abnahme der Blutkulturen meistens schon ungezielt mit Antibiotika behandelt worden sind. Deshalb sind zusätzliche Parameter notwendig, um die Diagnose infektiöse Endokarditis zu stellen. In der vorliegenden Arbeit wurden 55 Patienten mit infektiöser Endokarditis untersucht. Bei der Aufnahme erhielten alle 55 Patienten eine körperliche Untersuchung, die eine Pulsmessung, eine Blutdruckmessung, eine Auskultation des Herzens, eine Palpation des Abdomens und eine neurologische Untersuchung umfasste. Ferner wurde bei den Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG), eine transthorakale Echokardiographie (TTE) und eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Diese Untersuchungen wiederholten sich eine Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie sowie eine Woche bzw. drei Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie.

Ferner wurde von jedem der 55 Patienten Serum und Blutkulturen an den vier Zeitpunkten gewonnen. Es wurden folgende Parameter bestimmt: C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl, Antistreptolysin, Antistapholysin, herzmuskelassoziierte Antikörper (antisarkolemmale Antikörper (ASAs), antimyolemmale Antikörper (AMLAs), antifibrilläre Antikörper (AFAs)), sowie organunspezifische Antikörper (antinukleäre Antikörper (ANAs), antiendotheliale Antikörper (AEAs)) bestimmt. Als weiterer Parameter wurden der Interleukin-6 und der Interleukin-2-Rezeptor gemessen.

Vor Beginn der Antibiotikatherapie waren die Konzentrationen des C-reaktiven Proteins und die Leukozytenzahl bei allen Patienten signifikant erhöht ($p < 0.05$). Beide Parameter (C-reaktives Protein und Leukozytenzahl) waren in der Patientengruppe mit den positiven Blutkulturen höher ($p < 0.01$) als in der Patientengruppe mit den negativen Blutkulturen. Während der vierwöchigen Antibiotikatherapie fiel die Leukozytenzahl nur bei Patienten mit positiven Blutkulturen signifikant ab. Keine Unterschiede fanden sich bei Patienten mit positiven und negativen Blutkulturen in der ersten Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie.

Die Konzentrationen des C-reaktiven Proteins waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in beiden Patientengruppen mit und ohne Keimnachweis signifikant erhöht. Patienten mit positiven Blutkulturen hatten im Vergleich mit Patienten mit negativen Blutkulturen eine höhere Konzentration des C-reaktiven Proteins. Diese Unterschiede waren auch noch am Ende der ersten Woche nach Beginn der Antibiotikatherapie signifikant ($p < 0.005$). Verglichen mit dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme war während der Antibiotikatherapie ein signifikanter Abfall des C-reaktiven Proteins zu beobachten.

Die Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R) waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme signifikant erhöht ($p < 0,001$). Weder IL-6 noch IL-2R zeigten zu allen vier Untersuchungszeitpunkten in den Gruppen mit positiven und negativen Blutkulturen signifikante Unterschiede. IL-6 und IL-2R sanken signifikant zu allen Zeitpunkten der Antibiotikatherapie verglichen mit dem Status zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme unabhängig ob positive oder negative Blutkulturen.

Der Nachweis der Zytokine IL-6 und IL-2R dient neben den üblichen Entzündungsparametern (CRP, Leukozyten, Blutkulturen) als zusätzlicher Parameter im Rahmen einer Entzündungsreaktion. Die Dauer der Entzündungsaktivität wird während der Antibiotikatherapie durch die Konzentrationen von IL-6 und IL-2R reflektiert und kann die Diagnosefindung gemeinsam mit dem C-reaktiven Protein, Leukozytenzahl und Blutkulturen unterstützen. Ebenso können ansteigende IL-6- und IL-2R-Werte eine Ineffektivität einer Antibiotikatherapie widerspiegeln. Auch kann IL-6 genutzt werden, um ein frühes Intervall einer Entzündungsreaktion zu erfassen. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion erreicht IL-6 bereits nach 3-4 Stunden seine maximalen Werte. Ebenso kann die Höhe der IL-6-Freisetzung als Marker für eine Organschädigung herangezogen und damit die Prognose bestimmt werden, wobei die Verlaufsbeobachtung eine höhere Aussagekraft hat als eine Einzelbestimmung. Dennoch lassen IL-6 und IL-2R keine differentialdiagnostische Schlussfolgerung zu, können aber in Kombination mit anderen Entzündungsparametern (CRP, Leukozytenzahl, Blutkulturen) genutzt werden, um eine beginnende oder abgelaufene Entzündungsreaktion zu reflektieren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Ali AS, Trivedi V, Lesch M. Culture- negative endocarditis- a historical review and 1990s update. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37 (3): 149- 160
- (2) Alter P, Schaefer JR, Maisch B. Impediment of cellular immune response under treatment with ticlopidine in a patient with staphylococcus aureus endocarditis *Z Kardiol* 2000; 89 (8): 691- 697
- (3) Bayer AS, Theophilopoulos AN, Eisenberger R (1977). Circulating immune complexes in Infective endocarditis. *N Engl J Med* 295: 1500- 1504
- (4) Bayer S. Infective endocarditis. *Clin Inf Dis.* 1993; 17: 313- 322
- (5) Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Karchmer AW, Kaye D et al. Treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, This statement was prepared by the ad hoc subcommittee on Treatment of bacterial endocarditis of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young *Circulation* 1981; 50 (6): 513- 519
- (6) Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, Kaplan EL, Karchmer AW, Kaye D et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci and staphylococci. *JAMA* 1989; 261 (10): 1471- 1477
Am J Med 1994 ; 96 (3): 200- 209
- (7) Blatter M, Frei R, Zimmerli W. Therapie der infektiösen Endokarditis. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 83, 48 (5): 502- 505
- (8) Boscia JA, Kobasa WD, Kaye D. Comparison of difloxacin, enoxacin und cefazolin for the treatment of experimental Staphylococcus aureus endocarditis. *Antimikrob Agents Chemother* 1988; 32 (2): 262- 264
- (9) Breathnach AS, Hoare JM, Eykyn SJ. Culture- negative endocarditis: contribution of bartonella infections. *Heart* 1997; 77: 474- 496
- (10) Campen DH, Horwitz DA, Quismorio FP, Jr., Ehresmann GR, Martin GJ. Serum levels of Interleukin- 2 Rezeptor and activity of rheumatic diseases characterized by immune system activation. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (11): 1358- 1364
- (11) Cannady PB, Jr., Sanford JP. Negative blood- cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J* 1976; 69 (11): 1420- 1424
- (12) Das SK, Cassidy JT, Willis PW (1971). The significance of heart antibodies in infective Endocarditis. *Circulation* 44 : 101- 106

- (13) Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994; 96 (3): 200- 209
- (14) Durack DT, Stambouliau D. Progress in diagnosis and management
- (15) Durack Dt, Lukes AS,Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis utilization of spezific echocardiographic findings Am J Med 1994 ; 96 (3): 200- 209
- (16) Dudkiewicz B, Mikucki B, Ostrowski S. Infective endocarditis- changes in the microbiological profile. Mater Med Pol 1996. Apr- Jun; 28 (2):49- 56
- (17) Eichstädt H, Maisch B, Wessely B, Kochsiek K. Untersuchungen zum Formenwandel der infektiösen Endokarditis. Med Welt 1979, Bd. 30, Heft 19, S. 727- 730
- (18) Engervall P, Granstrom M, Anderson B, Björkholm M. Monitoring of endotoxin, interleukin- 6 and C- reactive Protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. Eur. J Haematol 1995; 54 (4): 226- 234
- (19) Fuchs P, Siegenthaler W, Lüthy R. Infektiöse Endokarditis. In: Kardiologie in Klinik und Praxis Bd II, Kap. 47. Kragenbühl H, Kübler W. (Hrsg): Thieme, Stuttgart-New York 1981

- (20) Gahl K. Infektiöse Endokarditis: Klinik, Diagnostik und Therapie. Steinkopf, Darmstadt 1984
- (21) Gahl K, Muegge A, Nonnast- Daniel P, Daniel B. Changing clinical features in a changing time. Europ Heart J, Suppl. 1987
- (22) Horstkotte D. Endocarditis: Prevention in dental procedures. Zahnärztl. Mitt 1991 Dec; 81 (23): 2390- 2394
- (23) Habib G et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1999; jun; 33 (7): 2023- 2029
- (24) Hellgren U, Julander I. Are white blood cell count, platelet count, erythrocyte sedimentation rate and C- reactive Protein useful in the diagnosis of septicemia and endocarditis? Scand J Infect Dis 1986; 18 (5): 487- 488
- (25) Indrelie JA, Wilson WR, Matsumoto JY, Geraci JE, Washington JA. Synergy of Imipenem or Penicillin G and Aminoglycosides against enterococci isolated from patients with infective endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26 (6): 909- 912
- (26) Janeway CA, Travers P. Immunologie 2. Auflage 1997, Spektrum Akademischer

Verlag

- (27) Kaye D, Abrutyn E. Prevention of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1991 May 1; 114 (9): 803- 804
- (28) Kaye D. Changes in the spectrum, diagnosis and management of bacterial and fungal endocarditis. *Med Clin North Am* 1973; 57 (4): 941- 957
- (29) Kaye D. Infective endocarditis. An overview. *Am J Med* 1985; 78 (6B): 107- 109
- (30) Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 (6B): 157- 62
- (31) Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med* 1985;78 (6B): 157-162
- (32) Kaye D. Treatment of infective endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 124 (6): 606- 609

- (33) Kaye D. Enterococci. Biologic and epidemiologic characteristics and in vitro Susceptibility. *Arch Intern Med* 1982; 142 (11): 2006- 2009
- (34) Kaye D. Antibiotic treatment of streptococcal endocarditis. *Am J Med* 1980; 69 (5): 650- 652
- (35) Kaye D, Hewitt W, Remington JS, Turck M. Cefazolin and *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *JAMA* 1977; 23 (24): 2601
- (36) Kobasa WD, Kaye KL, Shapiro T, Kaye D. Therapy for experimental endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*. *Rev Infect Dis* 1983; 5 Suppl 3: 533- 537
- (37) Lukes AS, Bright DK, Durack DT. Diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7 (1): 1- 8
- (38) Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relationship between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis *Am Heart J* 1986; 112 (1): 107- 113
- (39) Mainardi IL. The microbiology of infectious endocarditis. *Rev Prot* 1998
- (40) Maisch B, Olsen E. Historische Aspekte, Terminologie und Epidemiologie der infektiösen Endokarditis. In: Maisch B (Hrsg.) *Infektiöse Endokarditis*. Perimed, Erlangen 1987, S. 11- 17
- (41) Maisch B. Klinik der infektiösen Endokarditis. *Der Internist* 1989; 30: 483- 491
- (42) Maisch B. Klinik der infektiösen Endokarditis. In Maisch B (Hrsg.) *Infektiöse Endokarditis*. Perimed, Erlangen 1987, S. 82- 118
- (43) Maisch B, Eichstädt H, Kochsiek K. Immune reactions in infective endocarditis I. Clinical data and diagnostic relevance of antimyocardial antibodies. *Am. Heart J.* 1983 (8) 106:329- 336
- (44) Maisch B, Mayer E, Schubert U, Berg PA, Kochsiek K. Immune reactions in infective

- Endocarditis II. Relevance of circulating immune complexes, serum inhibition factors, lymphocytotoxic reactions and antibody- dependent cellular cytotoxicity against cardiac- target cells. *Am. Heart J.* 1983; (8) 106:338- 344
- (45) Maisch B, Drude L. Value and limitations of transoesophageal echocardiography in infective Endocarditis. *Herz* 1993; 18 (6): 341- 360
- (46) Maisch B, Kochsiek K. Significance of immunologic effector mechanisms in infectious endocarditis. *Herz* 1983; Oct; 8(5): 280- 291
- (47) Maisch B. Pathogenese und Immunpathogenese der infektiösen Endokarditis. In Maisch B (Hrsg) *Infektiöse Endokarditis*, Perimed Erlangen S. 32- 69
- (48) Maisch B. Immunologische Parameter in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der infektiösen Endokarditis. *Z. Kardiol.* 74, Suppl. 5 (1985), 110
- (49) Maisch B, Bauer E, Thometzek P, Herzum M, Kochsiek K. Autoreactive immune mechanisms in infective endocarditis. *Eur. Heart J.* (1987)
- (50) Morguet AJ, Bökemeier M, Kreuzer H. Infektiöse Endokarditis nativer und Prothetischer Klappen. *Dtsch med Wschr.* 120 (1995): 1191- 1196
- (51) Nager F, Pfisterer M, Rothlin M, Kappenberger L. Epidemiology and clinical aspects of infectious endocarditis. *Schweiz Med Wochenschr* 1975; 105 (44): 1421- 1427
- (52) Niebel J. Empfehlungen zur Behandlung der infektiösen Endokarditis. *Dtsch med Wschr* 115 (1990): 1110- 1118
- (53) Oikawa JH, Kaye D. Endocarditis: epidemiology, pathophysiology, management and Prophylaxis. *Cardiovasc Clin* 1986; 16 (2): 335- 357
- (54) Pankey GA. Subacute bacterial endocarditis at University of Minnesota hospitals 1939- 1969. *Ann. Intern. Med.* 55 (1961); 550- 561
- (55) Pankey GA. Acute bacterial endocarditis at University of Minnesota hospitals 1939- 1959 *Ann. Intern. Med.* 36 (1962); 583- 591
- (56) Pazin GJ, Sul S, Thompson ME. Blood culture positivity: suppression by outpatient Antibiotic therapy in in patients with bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1982; 142 (2): 263- 268
- (57) Pesanti EL, Smitj IM. Infective endocarditis with negative blood- cultures. An analysis of 52 cases. *Am J Med* 1979; 66(1): 43- 50
- (58) Rawczynska- Englert I, Hryniewiecki T, Dzierzanowska D. Evaluation of serum Cytokine concentrations in patients with infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9 (5): 705- 709
- (59) Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three- year study of positive blood- cultures,

- with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (1): 34- 46
- (60) Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff, R, Thomas JD et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18 (5): 1191- 1199
- (61) Scheld WM, Calderone RA, Alliegro GM, Sande MA. Yeast adherence in the pathogenesis of *Candida* endocarditis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 168 (1981) 208- 213
- (62) Scheld WM, Calderone RA, Brodeur JP, Sande MA. Influence of preformed antibody on the pathogenesis of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect. Immunity* 40 (1983), 950- 955
- (63) Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, Kaye D, Kinman JL, Korzeniowski OM et al. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for the diagnosing active Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (6): 1185- 1190
- (64) Selton- Suty C, Hoen B, Grentzinger A et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997; 77: 260- 263
- (65) Soderquist B, Sundquist KG, Vikerfors T. Kinetics of serum levels of interleukin- 6 in staphylococcus aureus septicemia. *Scand J Infect Dis* 1992; 24 (5): 607- 612
- (66) Soderquist B, Sundquist KG, Jones I, Holmberg H, Vikerfors T. Interleukin- 6, C- reactive Protein, lactoferrin and white blood cell count in patients with *S. aureus* Septicemia. *Scand J Infect Dis* 1995; 27 (4):375- 380
- (67) Steinmetz HAT, Herberth A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin- 6 level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis *J Infect Dis* 1995; 171 (1): 225- 228
- (68) Tunkel AR, Kaye D. Endokarditis with negative blood- cultures. *N Engl J Med* 1992 326 (18): 1215- 1217
- (69) Von Graevenitz A. Mikrobiologie der Endokarditis. In Maisch B (Hrsg.) *Infektiöse Endokarditis*, Perimed, Erlangen, 1987: 18- 31
- (70) Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 1975; 50 (2): 91- 98
- (71) Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW. Studies on the bacteriemia of bacterial Endocarditis
- (72) Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK mikroorganisms. American Heart Association.

- JAMA 1995; 274 (21): 1706- 1713
- (73) Wilson WR, Martin WJ, Wilkowske CJ, Washington JA. Anaerobic bacteremia. Mayo Clin Proc 1972; 47 (9): 639- 646
- (74) Wilson WR, Gilbert DN, Bisno AL, Freedmann LR, Smith C, Drusano G et al. Evaluation of new anti- infective drugs for the treatment of infective endocarditis. Infectious Diseases Society of American and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992; 15 Suppl 1: 589- 595
- (75) Wilson WR, Van Scoty RE, Washington JA. Incidence of bacteremia in adults without Infection. J Clin Microbiol 1976; 2 (2): 94- 95
- (76) Yeh TJ, Anabtani IN, Cornett VE, White A, Stern WH, Ellison RG. Bacterial endocarditis following open- heart surgery. Ann thorac Surg 3 (1967); 29- 36
- (77) Zar JH. Biostatistical Analysis. Englewood- Cliffs, NJ: Prentice Hall 1984

7. BILDANHANG

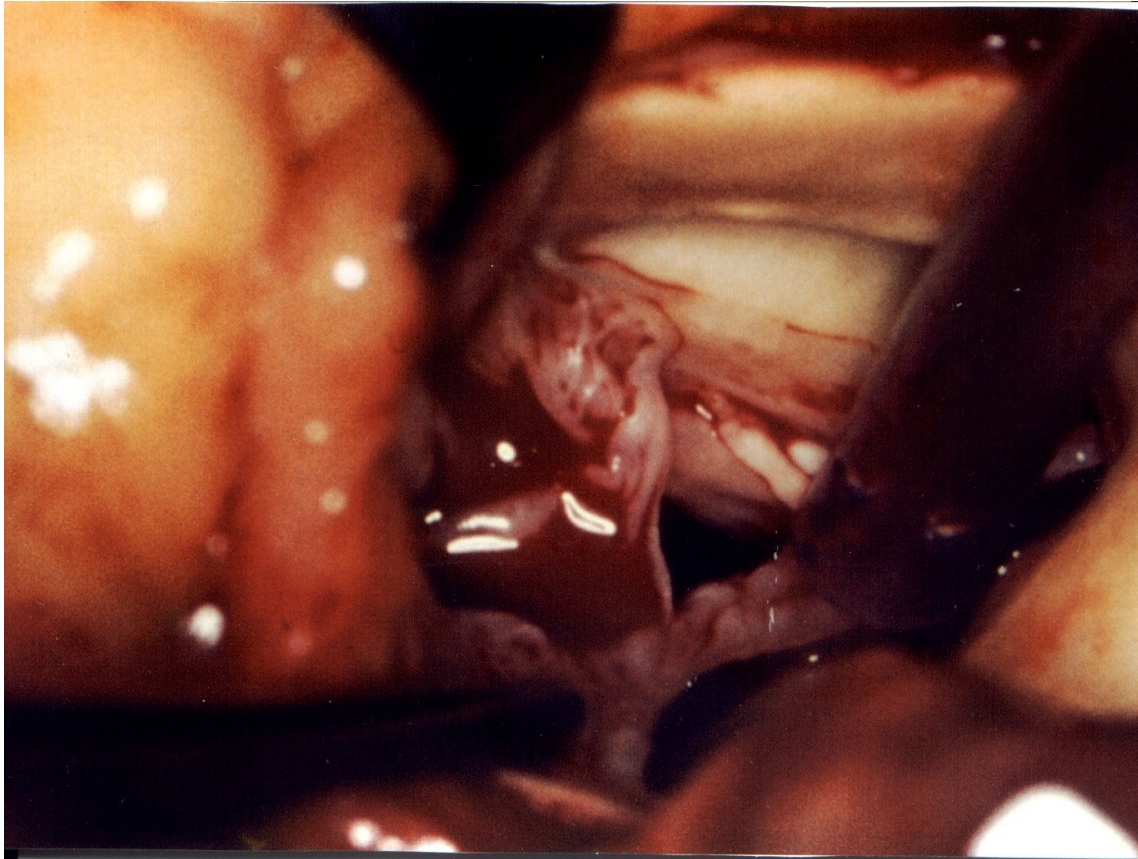


Bild 1: Aortenklappe in-situ nach Thorakotomie zum geplanten Aortenklappenersatz (aufgrund Aortenklappenendokarditis mit Abszessbildung und Aortenklappeninsuffizienz)

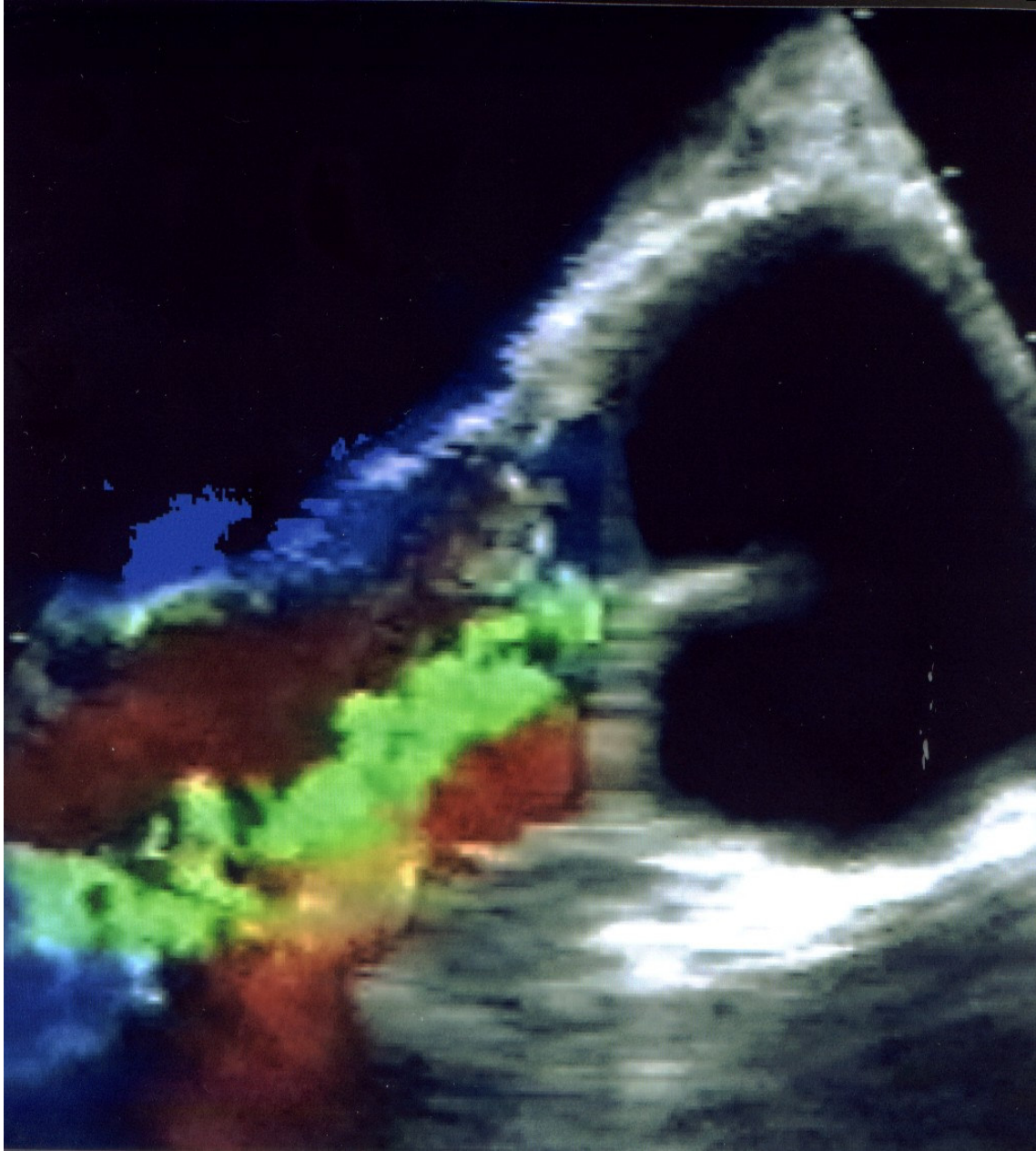


Bild 2: Farbdoppler mit Darstellung der Aortenklappeninsuffizienz

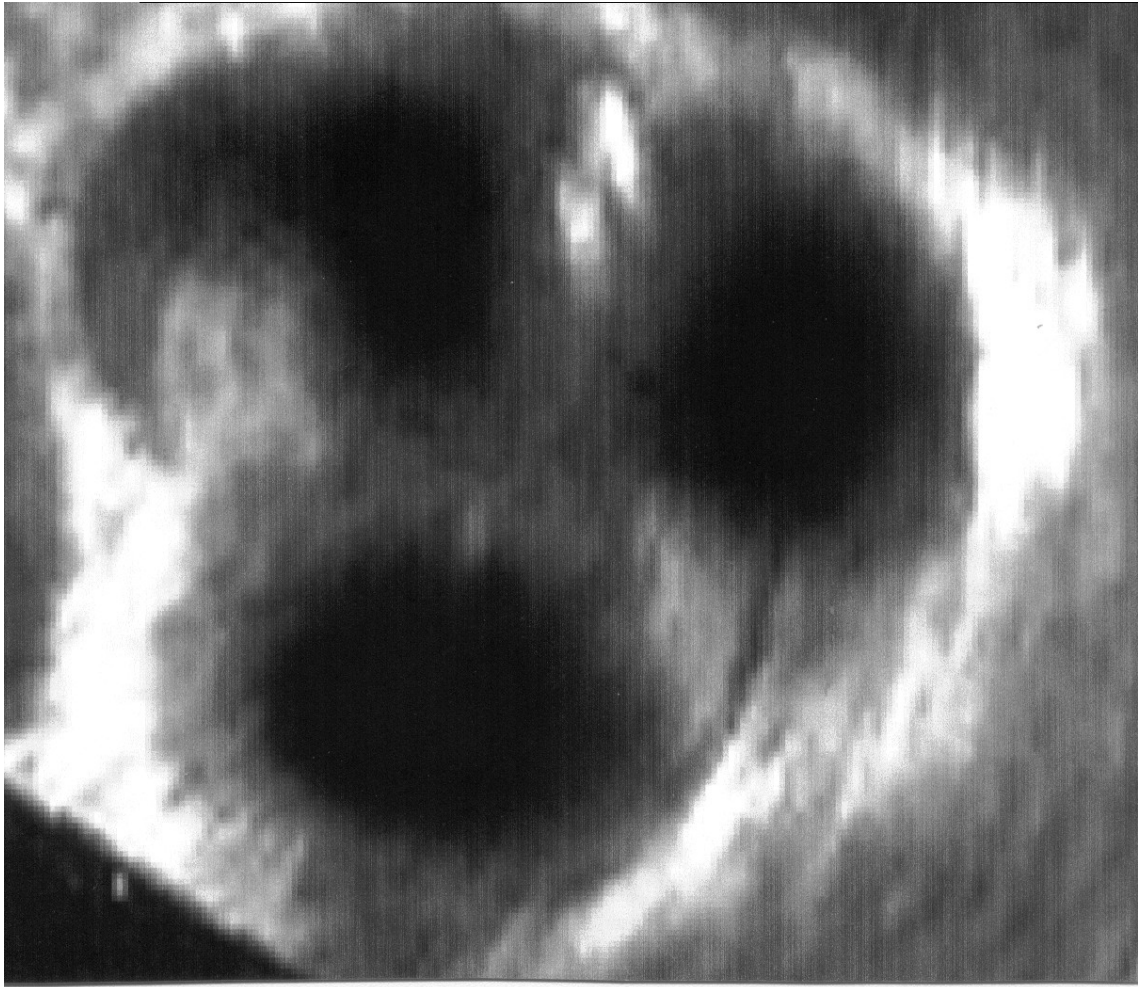


Bild 3: Aortenklappe mit Aufsicht von kranial mit Nachweis einer weichen Vegetation am Schließungsrand

8. PUBLIKATIONEN

Die vorliegende Arbeit bzw. Auszüge daraus wurden im folgenden Publikationsorgan veröffentlicht:

1. Alter P., Höschen J., Ritter M., Maisch B.:
Usefulness of Cytokines Interleukin-6 and Interleukin-2R Concentrations in
Diagnosing Active Infective Endocarditis Involving Native Valves.
The American Journal of Cardiology 2002;89:1400-1404

9. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren folgende Damen und Herren:

9.1. UNIVERSITÄTSPROFESSOREN

Arnold, Rudolf, Prof. Dr. med., Innere Medizin
 Aumüller, Gerhard, Prof. Dr. med., Anatomie und Zellbiologie
 Austermann, Karl Heinz, Prof. Dr. med. Dr. med. dent., Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Basler, Heinz- Dieter, Prof. Dr. phil. Dr. med., Medizinische Psychologie
 Baum, Erika, Prof. Dr. med., Allgemeinmedizin
 Beato, Miguel, Prof. Dr. med., Molekularbiologie und Tumorforschung
 Berger, Roswitha, Prof. Dr. med., Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
 Bertalanffy, Helmut, Prof. Dr. med., Neurochirurgie
 Bien, Siegfried, Prof. Dr. med., Neuroradiologie
 Cetin, Yalcin, Prof. Dr. med., Anatomie
 Daut, Jürgen, Prof. Dr. med. Dr. phil., Physiologie
 Doss, Manfred, Prof. Dr. med., Klinische Biochemie
 Eilers, Martin, Prof. Dr. med., Molekularbiologie und Tumorforschung
 Engel, Peter, Prof. Dr. med., Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung
 Fruhstorfer, Heinrich, Prof. Dr. med., Physiologie
 Fuhrmann, Günther Fred, Prof. Dr. med., Pharmakologie und Toxikologie
 Gemsa, Diethard, Prof. Dr. med., Immunologie
 Geus, Armin, Prof. Dr. med., Geschichte der Medizin und Geschichte der Biologie
 Göke, Burkhard, Prof. Dr. med., Innere Medizin
 Göke, Rüdiger, Prof. Dr. med., Innere Medizin
 Gotzen, Leo, Prof. Dr. med., Extremitäten- und Wiederherstellungs-(Unfall-)chirurgie
 Gressner, Axel M., Prof. Dr. med., Klinische Chemie
 Griss, Peter, Prof. Dr. med., Orthopädie
 Gröne, Hermann- Josef, Prof. Dr. med., Pathologie
 Grundner, Hans- Georg, Prof. Dr. med., Strahlenheilkunde
 Grzeschik, Karl- Heinz., Prof. Dr. med., Humangenetik
 Habermehl, Adolf, Prof. Dr. rer. Nat., Dipl. Phys., Medizinische Datenverarbeitung
 Happle, Rudolf, Prof. Dr. med., Dermatologie und Venerologie

Hartmann, Klaus- Ulrich, Prof. Dr. med., Dr. rer. Nat., Immunbiologie
Hasilik, Andrej, Prof. Dr. med., Physiologische Chemie
Havemann, Klaus, Prof. Dr. med., Innere Medizin
Hebebrandt, Johannes, Prof. Dr. med., Kinder- und Jugendpsychiatrie
Heeg, Klaus, Prof. Dr. med., Mikrobiologie
Hilgermann, Reinhard, Prof. Dr. med., Rechtsmedizin
Hofmann, Rainer, Prof. Dr. med., Urologie
Huffmann, Gerd, Prof. Dr. med., Neurologie und Psychiatrie
Ihm, Peter, Prof. Dr. rer. nat., Medizinisch- biologische Statistik und Dokumentation
Jones, David, Prof. Dr., Experimentelle Orthopädie und Biomechanik
Joseph, Klaus, Prof. Dr. med., Klinische und Experimentelle Nuklearmedizin
Kaffarnik, Hans, Prof. Dr. med., Innere Medizin
Kern, Horst- Franz, Prof. Dr. med., Zytobiologie und Zytopathologie
Kleine, Tilmann- Otto, Prof. Dr. med., Klinische Neurobiochemie und Klinische Medizin
Kleinsasser, Oskar, Prof. Dr. med., Hals- Nasen- Ohrenheilkunde
Klenk, Hans- Dieter, Prof. Dr. med., Virologie
Klose, Klaus- Jochen, Prof. Dr. med., Radiologie
Krause, Walter, Prof. Dr. med., Dermatologie und Andrologie
Kretschmer, Volker, Prof. Dr. med., Transfusionsmedizin
Krieg, Jürgen- Christian, Prof. Dr. med., Psychiatrie
Kroll, Peter, Prof. Dr. med., Augenheilkunde
Kuni, Horst, Prof. Dr. med., Klinische und Experimentelle Nuklearmedizin
Lang, Rudolf- Ernst, Prof. Dr. med., Normale und Pathologische Physiologie
Lange, Harald, Prof. Dr. med., Innere Medizin
Lennartz, Herbert, Prof. Dr. med., Anästhesiologie
Lill, Roland, Prof. Dr. rer. nat., Zytobiologie und Zytopathologie
Lohoff, Michael, Prof. Dr. med., Medizinische Mikrobiologie
Lorenz, Wilfried, Prof. Dr. med., Theoretische Chirurgie
Maisch, Bernhard, Prof. Dr. med., Kardiologie
Mannheim, Walter, Prof. Dr. med., Medizinische Mikrobiologie und Bakterienphysiologie
Mannherz, Hans- Georg, Prof. Dr. med., Anatomie und Zellbiologie
Mennel, Hans- Dieter, Prof. Dr. med., Neuropathologie
Moll, Roland, Prof. Dr. med., Pathologie
Moosdorf, Rainer, Prof. Dr. med., Kardiochirurgie

Mueller, Ulrich, Prof. Dr. Dr., Medizinische Soziologie
Müller, Rolf, Prof. Dr. rer. nat., Molekularbiologie
Neubauer, Andreas, Prof. Dr. med., Innere Medizin
Oepen, Irmgard, Prof. Dr. med., Rechtsmedizin
Oertel, Wolfgang Herbert, Prof. Dr. med., Neurologie
Radzak, Klaus, Prof. Dr. med., Mikrobiologie
Rehder, Helga, Prof. Dr. med., Pathologie
Remschmidt, Helmut, Prof. Dr. med., Kinder- und Jugendpsychiatrie
Riedmiller, Hubertus, Prof. Dr. med., Urologie
Renz, Harald, Prof. Dr. med., Interdisziplinäres Medizinisches Zentrum
Rosenow, Felix, Prof. Dr. med., Neurologie
Rothmund, Matthias, Prof. Dr. med., Allgemeine Chirurgie
Schachtschabel, Dietrich, Prof. Dr. med., Physiologische Chemie
Schäfer, Helmut, Prof. Dr. rer. nat., Medizinische Biometrie
Schmidt, Stephan, Prof. Dr. med., Geburtshilfe und Perinatalmedizin
Schüffel, Wolfram, Prof. Dr. med., Innere Medizin
Schulz, Klaus- Dieter, Prof. Dr. med., Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Schwarz, Ralph Thomas, Prof. Dr. rer. nat., Parasitologie
Seifart, Klaus, Prof. Dr. sc. Agr. Dr. phil., Physiologische Chemie und Molekularbiologie
Seitz, Jürgen, Prof. Dr. rer. nat., Anatomie und Zellbiologie
Seyberth, Hannsjörg, Prof. Dr. med., Kinderheilkunde, Klinische Pharmakologie
Slencska, Werner, Prof. Dr. med. Medizinische Virologie
Sommer, Norbert, Prof. Dr. med., Neurologie
Steiniger, Birte, Prof. Dr. med., Anatomie und Zellbiologie
Stempel, Ilse, Prof. Dr. med., Augenheilkunde
Sturm, Gerhard, Prof. Dr. rer. nat., Klinische Chemie und Mikroskopie
Thomas, Carlos, Prof. Dr. med., Pathologie
Voigt, Karl- Heinz, Prof. Dr. med., Physiologie
Weihe, Eberhard, Prof. Dr. med., Anatomie und Zellbiologie
Werner, Jochen A., Prof. Dr. med., Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Wichert, Peter v., Prof. Dr. med., Innere Medizin

9.2. HONORARPROFESSOREN

Koolmann, Jan, Prof. Dr. rer. nat., Physiologische Chemie

Pfab, Rüdiger, Prof. Dr. med., Radiologie

Röhm, Klaus- Heinrich, Prof. Dr. rer. nat., Physiologische Chemie

Schneider, Jürgen, Prof. Dr. med., Innere Medizin

Schwerk, Wolf- Burkhard, Prof. Dr. med., Innere Medizin

9.3. AUßERPLANMÄßIGE PROFESSOREN

Barth, Peter, Prof. Dr. med., Pathologie

Effendy, Isaak, Prof. Dr. med., Dermatologie

Eissele, Rolf, Prof. Dr. med., Innere Medizin

Elsässer, Hans- Peter, Prof. Dr. med., Zellbiologie

Görg, Christian, Prof. Dr. med., Innere Medizin

Hellwig, Dieter, Prof. Dr. med., Neurochirurgie

Heufelder, Armin, Prof., Dr. med. Innere Medizin

Hochban, Walter, Prof. Dr. med., Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Jungclas, Hartmut, Prof. Dr. rer. nat., Physikalische Chemie

Kälble, Tilmann, Prof. Dr. med., Urologie

Kroh, Udo, Prof. Dr. med., Anästhesiologie

Lammel, Ernst, Prof. Dr. med., Normale und Pathologische Physiologie

Lengsfeld, Markus, Prof. Dr. med., Orthopädie

Mutters, Reinier, Prof. Dr. rer. nat., Medizinische Mikrobiologie

Noll, Bernd, Prof. Dr. med., Innere Medizin

Penzel, Thomas, Prof. Dr. med., Innere Medizin

Peter, Herrmann- Jörg, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat., Innere Medizin

Rupp, Heinz, Prof. Dr.med., Innere Medizin

Schlegel, Jürgen, Prof. Dr. med., Pathologie

Schmidt- Rohde, Peter, Prof. Dr. med., Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Steinmetz, Armin, Prof. Dr. med., Innere Medizin

Stinner, Benno, Prof. Dr. med., Allgemeine Chirurgie

9.4. HOCHSCHULDOZENTEN

Beyer, Jörg, PD Dr. med., Innere Medizin
Brilla, Christian, PD Dr. med., Innere Medizin
Grimm, Wolfram, PD Dr. med., Innere Medizin
Herzum, Matthias, PD Dr. med., Innere Medizin
Hesse, Lutz, PD Dr. med., Augenheilkunde
Höffken, Helmut, PD Dr. med., Radiologie
Hoffmann, Rolf, PD Dr. med., Dermatologie
Kaiser, Ulrich, PD Dr. med., Innere Medizin
Katschinski, Martin, Prof. Dr. med., Innere Medizin
Kienapfel, Heino, Apl.- Prof. Dr. med., Orthopädie
Köhler, Ulrich, PD Dr. med., Innere Medizin
Kunz, Jürgen- Günther, PD Dr. med., Humangenetik
Pfeiffer, Michael, PD Dr. med., Orthopädie
Richter, Gerd, Apl.- Prof. Dr. med., Innere Medizin
Schäfer, Jürgen, PD Dr. med., Innere Medizin
Vogt, Sebastian, PD Dr. med., Herzchirurgie
Wagner, Hans- Joachim, PD Dr. med., Radiologie
Wagner, Ulrich, PD Dr. med., Innere Medizin

9.5. PRIVATDOZENTEN

Bartsch, Detlef, PD Dr. med., Allgemeine Chirurgie
Becker, Heinrich, PD Dr. med., Innere Medizin
Bierbrauer zu Brennstein, Axel v., PD Dr. med., Innere Medizin
Christ, Michael, PD Dr. med., Chirurgie
Christiansen, Holger, PD Dr. med., Kinderheilkunde
Ehlenz, Klaus, PD Dr. med., Innere Medizin
Eichhorn, Thomas, PD Dr. med., Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Ernst, Michael, PD Dr. med., Chirurgie
Fehmann, Hans- Christph, PD Dr. med., Innere Medizin
Fischer, Manfred, PD Dr. med., Chirurgie
Fröhlich, Jens, PD Dr. med., Radiologie

Greger, Bernhard, PD Dr. med., Chirurgie
Grote, Ludger, PD Dr. med., Innere Medizin
Hasse, Christian, PD Dr. med., Chirurgie
Heidenreich, Axel, PD Dr. med., Chirurgie
Hellinger, Achim, PD Dr. med., Chirurgie
Jacques, Gabriele, PD Dr. med., Experimentelle Medizin
Kaluza, Gerhard, PD Dr. med., Methodenwissenschaften und Gesundheitsforschung
Klaus, Günther, PD Dr. med., Kinderheilkunde
Lippert, Burkhard, PD Dr. med., Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Martin, Matthias, PD Dr. med., Kinder- und Jugendpsychiatrie
Müller, Bernd, PD Dr. med., Pathophysiologie
Nies, Christoph, PD Dr. med., Chirurgie
Printz, Hartmut, PD Dr. med., Innere Medizin
Rogausch, Heinz, PD Dr. med., Physiologie
Schlenzka, Reinhard, PD Dr. med., Unfallchirurgie
Schnabel, Michael, PD Dr. med., Unfallchirurgie
Schneider, Hartmut, PD Dr. med., Innere Medizin
Schreiber, Wolfgang; PD Dr. med., Psychiatrie und Psychotherapie
Simon, Babette, PD Dr. med., Innere Medizin
Stief, Thomas, PD Dr. med., Interdisziplinäres Zentrum
Stempel, Hartmut, PD Dr. med., Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung
Vohland, Horst- Wilhelm, PD Dr. med., Pharmakologie und Toxikologie
Wagner, Andreas, PD Dr. med., Innere Medizin
Weide, Hans- Rudolf, PD Dr. med., Innere Medizin
Westphal, Hannes, PD Dr. med., Physiologische Chemie
Wilke, Axel, PD Dr. Dr. med., Orthopädie
Wirth, Thomas, PD Dr. med., Orthopädie
Zelder, Oskar, PD Dr. med., Chirurgie
Zielke, Andreas, PD Dr. med., Chirurgie
Zugmaier, Gerd, PD Dr. med., Innere Medizin

10. DANKSAGUNG

Ich möchte mich an erster Stelle bei meinen Eltern, Winfried und Margret Höschen, sowie meiner Familie für ihre langjährige Unterstützung bedanken und ihnen diese Arbeit widmen.

Desweiteren möchte ich mich auch bei meinem Ehemann, Matthias Lihs, für seine Unterstützung bedanken.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Maisch , Leiter der Kardiologie der Philipps- Universität Marburg, für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung der materiellen Voraussetzungen in Form des gesamten Labors sowie seiner wissenschaftlichen Beratung.

Dem schließt sich ein Dank an Herrn Dr. med. Peter Alter an, der die Arbeit wissenschaftlich betreute, stets verfügbar war und damit diese Arbeit entscheidend unterstützte.

Ferner möchte ich mich auch bei Frau Dr. Sabine Pankuweit und ihren Mitarbeitern bedanken, die mich während des experimentellen Teils dieser Arbeit beraten haben.

