

Aus der Med. Klinik II, Kardiologie/ Pulmologie des  
Universitätsklinikums Benjamin Franklin  
Der Freien Universität Berlin  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. H.-P. Schultheiss

„Die Bedeutung der enteroviralen Replikation im Myokard für den  
klinischen Verlauf von Patienten mit viraler Herzerkrankung“

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Corinna Webering

aus: Köln

Referent : Herr PD Dr. med. M. Pauschinger

Koreferent : Frau Professor Dr. med. R. Heilbronn

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der Freien  
Universität Berlin

Promoviert am: 13.12.2002

# INHALTSVERZEICHNIS:

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1. ALLGEMEIN .....	1
1.2. COXSACKIEVIREN .....	1
1.3. BEDEUTUNG DES VIRUSNACHWEISES FÜR DEN KRANKHEITSVERLAUF .....	3
1.4. WAS IST EINE MYOKARDITIS ? .....	5
1.4.1. Historischer Überblick und Entwicklung der Myokarditis .....	7
1.5. WAS IST EINE KARDIOMYOPATHIE?.....	8
1.5.1. Dilatative Kardiomyopathie .....	9
1.5.2. Inflammatorische Kardiomyopathie.....	11
1.6. ZUSAMMENHÄNGE DER MC/ DCM .....	11
1.7. THERAPIE DER CHRONISCHEN HERZMUSKELERKRANKUNGEN.....	12
1.7.1. Basistherapie .....	12
1.7.2. Immunmodulatorische Therapie .....	13
1.8. PROBLEMSTELLUNG .....	14
<b>2. METHODEN .....</b>	<b>15</b>
2.1. PATIENTEN UND ALLGEMEINE ANGABEN .....	15
2.1.1. Patienten.....	15
2.1.2. Gruppeneinteilung.....	15
2.2. ANAMNESE.....	16
2.3. KLINISCH-KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG .....	16
2.4. TECHNISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	16
2.4.1. Laboruntersuchungen.....	17
2.4.2. Elektrokardiogramm in Ruhe.....	17
2.4.3. Elektrokardiogramm unter Belastung .....	18
2.4.4. Echokardiographie .....	18
2.4.5. Radionuklidventrikulographie .....	19
2.4.6. Linksherzkatheter.....	20
2.4.7. Rechtsherzkatheter .....	20
2.4.8. Molekularbiologie.....	21
2.4.9. Histologie.....	23
2.4.10. Immunhistologie .....	23
2.5. STATISTIK.....	24
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
3.1. ANAMNESE & SYMPTOME.....	26
3.1.1. Anamnestische Parameter .....	27

3.1.2. Symptome und klinische Angaben.....	28
3.2. TECHNISCHE UNTERSUCHUNGEN .....	38
3.2.1. Labor.....	38
3.2.2. Elektrokardiogramm .....	39
3.2.3. Belastungs-EKG .....	48
3.2.4. Echokardiographie .....	52
3.2.5. Radionuklidventrikulographie .....	57
3.2.6. Linksherzkatheter und Rechtsherzkatheter .....	61
3.2.7. Histologie.....	64
3.2.8. Immunhistologie .....	66
3.3. VERSTORBENE/ HERZTRANSPLANTATION .....	68
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>70</b>
4.1. DISKUSSION IM ZUSAMMENHANG .....	72
4.2. RELEVANZ DER SUBJEKTIVEN EINSCHÄTZUNG DES KRANKHEITSVERLAUFES DURCH DEN PATIENTEN UND DEN ARZT.....	73
4.3. PROGNOSTISCHE FAKTOREN.....	75
4.3.1. Hämodynamik.....	75
4.3.2. Histologie/ Immunhistologie/ Molekularbiologie .....	76
4.4. KRITIK.....	78
4.4.1. Diskussion der eigenen Fehlermöglichkeiten/ Studie .....	78
4.4.2. Kritik an der histologischen Untersuchung .....	78
4.5. WAS WURDE ERREICHT?.....	79
4.6. ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE .....	80
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>81</b>
<b>6. ANHANG .....</b>	<b>92</b>
<b>7. DANKSAGUNG.....</b>	<b>105</b>
<b>8. LEBENS LAUF .....</b>	<b>106</b>

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS:**

<b>Abbildung 1:</b> Replikationsmodus der EV .....	3
<b>Abbildung 2:</b> Wenn die Kreise sich nur wenig oder gar nicht überschneiden oder der Winkel des Schnittpunktes der Tangenten $<90^\circ$ war, war der Gruppenunterschied statistisch signifikant ( $p<0,05$ ). .....	25
<b>Abbildung 3:</b> Wenn die Kreise sich bedeutend oder ganz überschneiden oder der Schnittwinkel der Tangenten $>90^\circ$ war, war der Unterschied der beiden Gruppen statistisch unsignifikant ( $p>0,05$ ). .....	25
<b>Abbildung 4:</b> Farbpalette der Gruppenvergleiche und des zeitlichen Verlaufs .....	26
<b>Abbildung 5:</b> Gruppenaufteilung.....	28
<b>Abbildung 6:</b> Zum ZP 1 war der Anteil der viruspositiven Patienten mit reduzierter Belastbarkeit geringer als bei den Virusnegativen ( $p>0,05$ ).....	30
<b>Abbildung 7:</b> Die Belastbarkeit der Viruspositiven unterschied sich auch nicht zum ZP 2 signifikant von der Belastbarkeit der Virusnegativen ( $p>0,05$ ). .....	30
<b>Abbildung 8:</b> Die NYHA-Verbesserung der Viruspositiven war geringer ( $p>0,05$ ). .....	34
<b>Abbildung 9:</b> Die geringste NYHA-Verbesserung fand in Gruppe B statt ( $p>0,05$ ).....	35
<b>Abbildung 10:</b> Zum ZP 1 hatten die Viruspositiven signifikant mehr VES als die virusnegativen Patienten ( $p<0,05$ ). .....	41
<b>Abbildung 11:</b> Die viruspositiven Patienten hatten zum ZP 1 signifikant mehr VES ( $p<0,05$ ). .....	41
<b>Abbildung 12:</b> Ausschließlich viruspositive Patienten litten zum ZP 1 unter Kammerflimmern/-flattern ( $p<0,05$ ). .....	42
<b>Abbildung 13:</b> Die Patienten der Gruppe C hatten zum ZP 1 signifikant häufiger Kammerflimmern/-flattern als die virusnegativen Patienten ( $p<0,05$ ). .....	43
<b>Abbildung 14:</b> Zum ZP 2 hatten die viruspositiven Patienten signifikant mehr VT als die Virusnegativen ( $p<0,05$ ). .....	44
<b>Abbildung 15:</b> Zum Biopsiezeitpunkt hatten fast ausschließlich die viruspositiven Patienten einen implantierten SM/ ICD.....	45
<b>Abbildung 16:</b> Die Viruspositiven hatten zum ZP 1 signifikant mehr SM/ ICD als die virusnegativen Patienten ( $p<0,05$ ). .....	45
<b>Abbildung 17:</b> Der überwiegende Anteil der Patienten der Gruppe C mußte die Belastungsphase der Ergometrie vorzeitig beenden ( $p>0,05$ ). .....	52
<b>Abbildung 18:</b> Das FS der virusnegativen Patienten nahm deutlich mehr zu als bei den viruspositiven Patienten ( $p>0,05$ ). .....	56
<b>Abbildung 19:</b> Nur das FS der Patienten der Gruppe C nahm im Verlauf ab ( $p>0,05$ ).....	56
<b>Abbildung 20:</b> Während sich die Ruhe-EF der Gruppe A verbesserte, verschlechterte sich die Ruhe-EF der Viruspositiven ( $p>0,05$ ).....	59
<b>Abbildung 21:</b> Nur die Ruhe-EF der Patienten der Gruppe C nahm im Verlauf ab ( $p>0,05$ ). .....	60

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

Verwendete Abkürzung	Bedeutung
A.p.	Angina Pectoris
AA	Arrhythmia Absoluta
AV	Atrioventrikulär
Belastungs-HF	Belastungsherzfrequenz
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CK	Creatinkinase
CM	Kardiomyopathie
CRP	C-reaktives Protein
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
Diast.	Diastolisch
DNA	Desoxiribonucleid acid
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EV	Enteroviren
FS	Fractional shortening
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HLA	Human leucocyte antigen
HPF	High power field
HRST	Herzrhythmusstörung
HW	Hinterwand
HZV	Herzzeitvolumen
I°	Grad 1
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
III°	Grad 3
IVS	Interventrikularseptum
Kafli/-fla	Kammerflimmern/-flattern
KHK	Koronare Herzkrankheit
KO	Körperoberfläche
l	Liter
LA	Left atrium
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel/ linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
MC	Myokarditis
mg	Milligramm = Kilogramm x 10 <sup>-3</sup>
MHC	Major histocompatibility complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
m-RNA	Messenger-RNA
MSS-Abstand	Mitralsegel-Septumabstand

<b>Verwendete Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
nl	Nanoliter = Liter x 10 <sup>-9</sup>
NYHA	New York Heart Association
PA diast.	Pulmonal-arterieller diastolischer Blutdruck
PA mean	Pulmonal-arterieller mittlerer Blutdruck
PA syst.	Pulmonal-arterieller systolischer Blutdruck
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PCR	Polymerase chain reaction
RNA	Ribonucleid acid
RNV	Radionuklidventrikulographie
RSB	Rechtsschenkelblock
RT-PCR	Reverse-Transkriptase Polymerase-Chain-Reaction
Ruhe-HF	Ruheherzfrequenz
RVEDP	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
SA	Sinus-atrial
SM	Schrittmacher
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolie
SVI	Schlagvolumenindex
Syst.	Systolisch
U/l	Units pro Liter
VES	Ventrikuläre Extrasystolie
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization
ZP 1	Zeitpunkt 1
ZP 2	Zeitpunkt 2
ZVD	Zentral-venöser Druck
µm	Mikrometer = Meter x 10 <sup>-6</sup>