

3. Methoden

3.1 Patienten

Die Untersuchung berücksichtigte Patientendaten aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, die in einem Untersuchungszeitraum von Februar 1991 bis Oktober 1994 erfasst wurden. Für diese Studie wurden 425 Männer und 188 Frauen, also insgesamt 613 Patienten, untersucht, siehe Tab.4 auf S.11.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt einer jeweils durchgeführten Myokardbiopsie $49,7 \pm 13,1$ Jahre, wobei der älteste Patient 74 Jahre und der jüngste Patient 23 Jahre alt waren. Die Zuordnung der Patienten zu der jeweiligen Verdachtsdiagnose erfolgte aufgrund anamnestischer und klinischer Daten. Es wurde zwischen Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer persistierenden Myokarditis und einer dilatativen Kardiomyopathie unterschieden. 389 der Patienten (63,4%) wurden der Verdachtsdiagnose einer Myokarditis und 134 der Patienten (21,8%) der Verdachtsdiagnose einer dilatativen Kardiomyopathie zugeordnet, siehe Tab. 4. auf S.11. Des Weiteren wurden 90 Patienten (14,7%) mit unterschiedlichen kardialen oder systemischen Erkrankungen, die eine ähnliche Beschwerdesymptomatik und klinischen Befund hatten wie die Patienten mit der Verdachtsdiagnose Myokarditis oder dilatative Kardiomyopathie, zu der Gruppe der "anderen" zusammengefasst. Dieser sehr heterogenen Gruppe gehörten unter anderem Patienten mit hypertensiver Kardiomyopathie (n=24), hypertrophischer Kardiomyopathie (n=21) und koronarer Herzerkrankung (n=22) an.

Herzmuskelbiopsien wurden bei der klinischen Verdachtsdiagnose einer Myokarditis und dilatativen Kardiomyopathie zum Nachweis bzw. Ausschluss entzündlicher Myokardveränderungen entnommen. Patienten mit anderen kardialen Erkrankungen wurden biopsiert, da die Diagnosen nicht ausreichend durch die klinischen oder apparativen Befunde erklärt waren. Zum Beispiel wurden Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung biopsiert, wenn die nachgewiesene Kontraktionsstörung nicht sicher aus dem Befund der Koronarangiographie herzuleiten war. Außerdem wurden die Patienten biopsiert, wenn Speichererkrankungen oder andere seltene Erkrankungen, wie eine Amyloidose, ausgeschlossen werden sollten. Im Anschluss an die immunhistologische Aufarbeitung und Beurteilung der Myokardbiopsien wurde eine endgültige Diagnose gestellt. Je nach Verdachtsdiagnose wurde einerseits zwischen einer Myokarditis und einer ausgeheilten bzw. ausgeschlossenen Myokarditis, andererseits zwischen einer entzündlichen Kardiomyopathie und einer nicht entzündlichen dilatativen Kardiomyopathie differenziert.

Retrospektiv galt es zu prüfen, ob anamnestische Angaben, klinische Symptome zum Biopsiezeitpunkt, Auskultationsbefunde, Laborwerte, Elektrokardiogramm, Ergebnisse aus Echokardiographie, Röntgenthorax und Herzkatheteruntersuchung Hinweise für oder gegen einen entzündlichen Prozess des Myokards ergaben.

Tab.4: Verteilung der Patienten nach klinischen Verdachtsdiagnosen

Verdachts- diagnose	gesamt		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	n	%
MC	389	63,5	265	62,3	124	65,9
DCM	134	21,8	97	22,8	37	19,7
andere	90	14,7	63	14,8	27	14,4
gesamt	613	100	425	100	188	100

n=Anzahl der Patienten

3.2 Definition der klinischen Verdachtsdiagnosen

Neben anamnestischen Angaben und klinischen Symptomen waren für die Erstellung der Verdachtsdiagnose einer dilatativen Kardiomyopathie insbesondere echokardiographische Untersuchungsbefunde und hämodynamische Daten aus Herzkatheteruntersuchungen ausschlaggebend. Grundlage dieser Vorgehensweise war die Definition der dilatativen Kardiomyopathie als Herzmuskelerkrankung mit kardialer Funktionsstörung.

Die Mittelwerte der echokardiographisch gewonnenen Parameter (LVEDD, LVESD, HW, IVS) lagen bei Patienten der klinischen Verdachtsdiagnose Myokarditis und der Patientengruppe mit anderen kardialen Erkrankungen im Normbereich. Bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer dilatativen Kardiomyopathie wichen die Werte für das Interventrikuläre Septum (IVS) und die Hinterwand (HW) ebenfalls durchschnittlich nicht von der Norm ab. Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) und der linksventrikuläre endsystolische Diameter (LVESD) waren definitionsgemäß bei der Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie pathologisch vergrößert, siehe Tab.5 auf S.12.

Tab 5: Echokardiographische Daten von Patienten mit den klinischen Verdachtsdiagnosen Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie

klinische Verdachtsdiagnosen	MC	DCM	andere	gesamt
LVEDD (mm)				
n	160	75	21	256
x ± SA	54,4 ± 11,6	63,6 ± 12	55,8 ± 15,9	57,9 ± 10,6
LVESD (mm)				
n	126	52	11	189
x ± SA	36,3 ± 12,2	50 ± 12,1	34,7 ± 22,6	41 ± 12,8
IVS (mm)				
n	171	74	19	264
x ± SA	10,2 ± 2,1	10,2 ± 1,6	10 ± 3,4	10,3 ± 1,7
HW (mm)				
n	136	69	7	212
x ± SA	9,9 ± 1,1	9,6 ± 1,9	10,1 ± 1,1	9,9 ± 1,2

n=Anzahl der untersuchten Patienten, x-Mittelwert, SA-Standardabweichung

Mittels der Herzkatheteruntersuchung ergaben sich bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie für die Ejektionsfraktion (EF), den Schlagvolumenindex (SVI) und den Herzindex (HI) deutlich unter der Norm liegende Werte, siehe Tab.6 auf S.13 und Diagramm 1 auf S.14. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP), der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex (EDVI) und der linksventrikuläre endsystolische Volumenindex (ESVI) lagen bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie höher als bei Patienten der übrigen Verdachtsdiagnosen. Keine charakteristischen Veränderungen zeigten sich bei den im kleinen Kreislauf registrierten Werten. Die Referenzbereiche für den Pulmonalarterienmitteldruck (PA mean) und Pulmonalkapillar-Wedge-Druck (PC) wurden durchschnittlich nicht überschritten.

Ergaben sich bei Patienten aufgrund verschiedener anamnestischer Angaben und klinischer Befunde mehrere kardial ätiopathogenetisch bedeutsame Faktoren, wurde nur der klinisch relevante in der Untersuchung berücksichtigt, z.B. führte eine arterielle Hypertonie nicht zwangsläufig zur Verdachtsdiagnose einer hypertensiven Kardiomyopathie, da auch einige Patienten mit der Verdachtsdiagnose Myokarditis unter erhöhtem Blutdruck litten. Stand eine typische Anamnese mit subakutem Beginn der Beschwerden bei einem vorangegangenen Infekt,

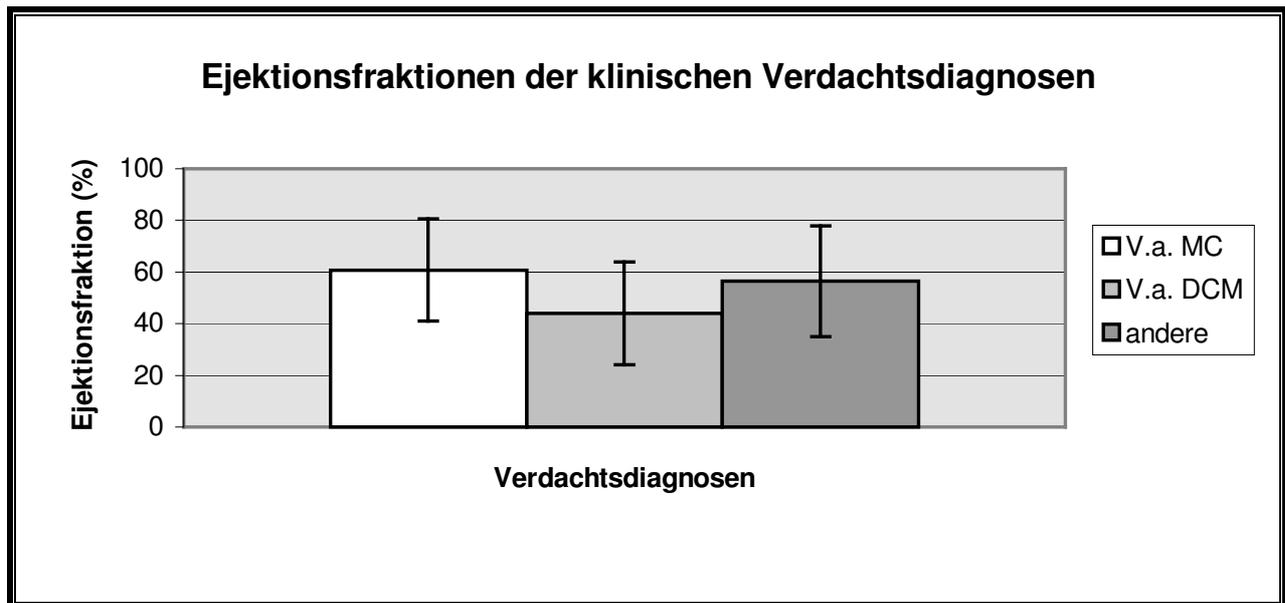
sowie eine unkomplizierte antihypertensive Einstellung im Vordergrund, wurde daher die Verdachtsdiagnose Myokarditis gestellt.

Tab. 6: Herzkatheterergebnisse von Patienten mit den klinischen Verdachtsdiagnosen Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie

klinische Verdachtsdiagnosen	MC	DCM	andere	gesamt
EF (%)				
n	201	74	90	365
x ± SA	60,8 ± 19,8	44,1 ± 19,9	56,5 ± 21,6	56,5 ± 21,1
SVI (%)				
n	249	84	35	368
x ± SA	64,3 ± 22,3	54,1 ± 19,5	66,4 ± 26,8	62,2 ± 22,6
HI (l/minm ²)				
n	276	87	61	424
x ± SA	3,2 ± 1	2,7 ± 0,9	3,1 ± 1,1	3,1 ± 1,1
EDVI (ml/m ²)				
n	254	90	35	379
x ± SA	117,1 ± 56	139,8 ± 63,6	117,9 ± 37,8	122,6 ± 57,1
ESVI (ml/m ²)				
n	250	94	35	379
x ± SA	52,8 ± 21,8	83,3 ± 60,8	51,5 ± 36,1	59,6 ± 24,2
LVEDP (mmHg)				
n	291	97	56	444
x ± SA	13,8 ± 8,0	17,5 ± 8,7	13,2 ± 7,2	14,2 ± 8,2
PAmean(mmHg)				
n	309	113	63	485
x ± SA	16,1 ± 7,9	16,8 ± 7,7	16,7 ± 8,5	16,3 ± 8,0
PC (mmHg)				
n	211	85	90	386
x ± SA	9,7 ± 5,9	11 ± 7,9	9,6 ± 6,4	9,9 ± 7,2

n=Anzahl der untersuchten Patienten, x-Mittelwert, SA-Standardabweichung

Diagramm 1



V.a. MC klinische Verdachtsdiagnose Myokarditis
V.a. DCM klinische Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie
andere klinische Verdachtsdiagnosen anderer kardialer Erkrankungen

3.2.1 Myokarditis

Der klinische Verdacht einer Myokarditis ergab sich immer dann, wenn es zu akuten kardialen Beschwerden gekommen war, die häufig im engen zeitlichen Zusammenhang zu einem viralen Infekt standen. Der Infekt war ein Hinweis für einen definiert zurückliegenden Erkrankungsbeginn. In dieser Arbeit kamen die allgemein anerkannten diagnostischen Kriterien der Myokarditis zur Anwendung. Der Zeitraum zwischen Beschwerdebeginn und vorangegangenem Infekt kann bis zu drei Monaten, in Einzelfällen auch länger betragen. Die Mehrzahl der Myokarditiden verläuft klinisch inapparent. Ein fulminanter Verlauf mit tödlichem Ausgang ist selten. Treten Symptome auf, sind diese meist unspezifisch und variabel. Es werden Beschwerden, wie Schwäche, Müdigkeit und Gliederschmerzen geklagt. Kardiale Symptome äußern sich häufig in Form von atypischen Angina pectoris-Beschwerden. Daneben werden noch Dyspnoe, Palpitationen oder Herzrasen beschrieben. Die Auskultationsbefunde sind uncharakteristisch. Bei einer vorliegenden Herzinsuffizienz lässt sich eventuell ein dritter Herzton, bei Perimyokarditis Perikardreiben auskultieren. Laborchemisch können sich bei einem akutem Verlauf Hinweise für eine Entzündung zeigen. Darüber hinaus kann bei akuten Verläufen die Creatinkinase erhöht sein (einschließlich CKMB). EKG-Veränderungen sind relativ häufig und meist passager. ST-Streckenhebungen liegen im Akutstadium vor. Des

Weiteren lassen sich häufig Sinustachykardien und Extrasystolen ableiten. Echokardiographisch ergibt sich oft ein normaler Befund, gelegentlich zeigen sich regionale oder globale Kontraktionsstörungen. Ein Perikarderguss kann sich bei einer Myokarditis oder Perikarditis darstellen. Radiologisch zeigt sich bei vorliegender Herzinsuffizienz eventuell eine Herzvergrößerung oder Lungenstauung.

3.2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Auch für die dilatative Kardiomyopathie wurden die bekannten klinischen und apparativen Kriterien in dieser Arbeit berücksichtigt. Im Vergleich zur Myokarditis war bei dem Verdacht einer dilatativen Kardiomyopathie ein Infekt bei Anamnesebeginn selten erinnerlich. Ein Infekt ist jedoch häufig mit den ersten ausgeprägten Symptomen korreliert oder führt zu einer Progression des Beschwerdebildes, z.B. Neuauftreten einer Absoluten Arrhythmie. Die Symptome sind verminderte Leistungsfähigkeit, Dyspnoe, Angina pectoris-Beschwerden und persistierende Herzrhythmusstörungen. Die Erkrankung geht progredient in eine systolische Herzinsuffizienz über. Als Komplikationen können aufgrund kardialer Thrombenbildung Embolien auftreten. Eine weitere Komplikation ist der plötzliche Herztod, meist infolge von Herzrhythmusstörungen. Radiologisch kann sich eine Kardiomegalie und später eine Lungenstauung darstellen. Echokardiographisch zeigt sich eine Dilatation des rechten oder linken, gegebenenfalls auch beider Ventrikel. Als Hinweis für eine systolische Ventrikel-funktionsstörung ist die Ejektionsfraktion deutlich vermindert. Laborparameter fallen unspezifisch aus.

3.2.3 Andere kardiale Erkrankungen

In dieser Gruppe wurden verschiedene kardiale und systemische Diagnosen mit kardialer Beteiligung zusammengefasst. Patienten mit koronarer Herzerkrankung (n=22), hypertrophischer (n=21) und hypertensiver Kardiomyopathie (n=24) machten den größten Anteil in dieser Gruppe aus. Neben den genannten Diagnosen fanden sich in dieser Gruppe Patienten mit Klappenvitien (n=7), Perikarderkrankungen (n=5), restriktiver Kardiomyopathie (n=3), Kollagenosen (n=2) und Cor pulmonale (n=6).

Koronare Herzerkrankung:

Leitsymptom der Koronarinsuffizienz sind Angina pectoris-Beschwerden, typischerweise in Form von belastungsabhängigen Präkordialschmerzen. Weitere Manifestationen sind Herz-

infarkt, Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod. Mittels der Herzkatheteruntersuchung lässt sich eine koronare Herzerkrankung nachweisen. Elektrokardiographisch können in Ruhe Hinweise für eine Ischämie fehlen. Echokardiographisch können regionale Kontraktionsstörungen nachweisbar sein.

Hypertrophische Kardiomyopathie:

Bei der hypertrophischen Kardiomyopathie (HCM) handelt es sich um eine asymmetrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Bei der HOCM liegt im Unterschied zur HCM eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn vor. Klinische Beschwerden sind uncharakteristisch und reichen von Angina pectoris-Beschwerden, Belastungsdyspnoe und Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Tod. Oft sind die Patienten jedoch beschwerdefrei und die Diagnose einer hypertrophischen Kardiomyopathie ist ein Zufallsbefund. Bei der HOCM lässt sich gelegentlich ein spätsystolisches Geräusch und oft ein 4. Herzton auskultieren. Elektrokardiographisch können sich Hinweise für eine Linksherzhypertrophie und Infarktzeichen ergeben. Echokardiographisch fällt bei der HOCM eine asymmetrische Septumhypertrophie mit Einengung des linken Ventrikellumens auf. Bei der HCM ist die Wanddicke im linken Ventrikel global und/oder im Bereich der Herzspitze verbreitert.

Hypertensive Kardiomyopathie:

Die hypertensive Kardiomyopathie ist Folge einer schlecht eingestellten arteriellen Hypertonie, die meist seit mehreren Jahren besteht. Beschwerden können lange Zeit fehlen. Im Verlauf der Erkrankung kann sich eine systolische oder diastolische Herzinsuffizienz entwickeln. Die Beschwerden von Patienten mit einer hypertensiven Kardiomyopathie basieren zum größten Teil auf der Entwicklung einer Linksherzinsuffizienz und umfassen Palpitationen, Schwindel, Dyspnoe, Angina pectoris-Beschwerden etc.. Elektrokardiographisch können Linksherzhypertrophiezeichen bestehen und sich im Verlauf Erregungsrückbildungsstörungen entwickeln. Echokardiographisch sind Wanddicken enddiastolisch oft verbreitert. Radiologisch zeigen sich erst im dekompensierten Stadium die typischen Zeichen der Herzinsuffizienz und eine Kardiomegalie.

3.3 Diagnosen auf der Basis der Biopsiediagnostik

Bei dieser Arbeit erfolgte die endgültige Diagnosestellung in Kenntnis aller klinischen Untersuchungsergebnisse unter Einbeziehung des immunhistologischen Befundes. Die Diagnose einer persistierenden myokardialen Entzündungsreaktion, entsprechend einer Myokarditis (MC) wurde nur dann gestellt, wenn neben dem klinischen Verdacht auch ein immunhistologisch

positiver Entzündungsbefund nachweisbar war. Lag ein immunhistologisch negativer Befund vor, konnte eine Myokarditis zum aktuellen Zeitpunkt nicht bestätigt werden (MC-Ausschluss). Ob eine Myokarditis vorgelegen hatte und diese mittlerweile ausgeheilt war, oder ob zu keinem Zeitpunkt eine Myokarditis bestanden hatte, ließ sich nicht mehr differenzieren. Die Diagnose einer entzündlichen Kardiomyopathie (DCMI) wurde bei Vorliegen einer immunhistologisch positiven Entzündungsreaktion in Kombination mit hämodynamischen Befunden einer kardialen Funktionsstörung gestellt. Eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) schloss alle anderen spezifischen und idiopathischen Formen einer dilatativen Kardiomyopathie ein. Die immunhistologische Färbung ergab einen negativen Befund. Immunhistologische Grenzbefunde wurden nicht weiter differenziert. Die bei diesen immunhistologischen Befunden nachgewiesenen geringen entzündlichen Myokardveränderungen können unspezifisch sein, schließen eine entzündliche Genese jedoch nicht sicher aus. Somit ergaben sich folgende endgültige Diagnosen:

Verdachtsdiagnose + Biopsieergebnis \Rightarrow Diagnose

Verdachtsdiagnose MC + positive Immunhistologie \Rightarrow MC

Verdachtsdiagnose DCM + positive Immunhistologie \Rightarrow DCMI

Verdachtsdiagnose MC + negative Immunhistologie \Rightarrow MC-Ausschluss (DD ausgeheilte MC)

Verdachtsdiagnose DCM + negative Immunhistologie \Rightarrow DCM

3.4 Untersuchungsverfahren

Es wurden die bei den jeweiligen Patienten vorliegenden Daten wie im Folgenden beschrieben ausgewertet und verglichen. Medikamenteneffekte wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Nicht bei allen Patienten wurden alle Untersuchungen durchgeführt, weswegen die kompletten Ergebnisse der insgesamt 613 untersuchten Patienten nicht bei jedem vorlagen.

3.4.1 Anamnese und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Für diese Studie wurden nach anamnestischen Angaben der Patienten als arteriosklerotische Risikofaktoren berücksichtigt: Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung wurde im Rahmen der Labordiagnostik

untersucht. Familiäre Dispositionen wurden aufgrund nur vereinzelter anamnestischer Angaben nicht bewertet. Nikotinabusus wurde nicht nach der Menge des Zigarettenkonsums differenziert. Der Alkoholkonsum wurde nach der Regelmäßigkeit des Trinkverhaltens bewertet. Bei regelmäßigem Konsum war die Menge insgesamt allerdings häufig auch erhöht. Die Blutdruckmessung erfolgte nach der Methode von Riva Rocci. Um zu klären, ob Hinweise für die Verdachtsdiagnose einer entzündlichen Myokarderkrankung vorlagen, wurde nach den Symptomen eines viralen Infektes in Assoziation mit dem Erkrankungsbeginn gefragt.

3.4.2 Klinische Symptomatik zum Biopsiezeitpunkt

Die Beurteilung der Beschwerdesymptomatik zum Zeitpunkt der Biopsie basierte auf den Symptomen: Leistungsminderung, Schwindel, Dyspnoe, Angina pectoris-Beschwerden, Herzrasen und -stolpern.

Angina pectoris-Beschwerden wurden nach atypischen (nicht belastungsabhängigen) und belastungsinduzierten oder bei Belastung verstärkt auftretenden Schmerzen unterschieden. Bei Dyspnoe wurden belastungsabhängige Beschwerden und Ruhebeschwerden beurteilt. Der klinische Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde entsprechend der NYHA-Stadien festgelegt:

NYHA-Stadien der New York Heart Association :

1=Beschwerden nur bei stärkster Belastung

2=Beschwerden bei starker/normaler körperlicher Belastung

3=Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung

4=Beschwerden in Ruhe oder bei einer minimalen Belastung

Des Weiteren wurden synkopale Ereignisse und Thromboembolien mitberücksichtigt. An pathologischen Auskultationsbefunden wurden pulmonale Stauungszeichen, Perikardreiben und ein Galopprrhythmus beurteilt. Bei den NYHA-Stadien wurden die Ergebnisse von 599 Patienten ausgewertet, bei den übrigen klinischen Befunden lagen Ergebnisse aller Patienten vor.

3.4.3 Laborwerte

Die Laboruntersuchungen beinhalteten unter anderem Entzündungsparameter, Rheumaserologie, Enzymaktivitäten, Hämatologie und Serumproteine. Nicht bei allen Patienten lag die komplette Labordiagnostik vor.

Es wurden die folgenden Normwerte berücksichtigt:

Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren (BSG)	< 30mm in der 1.Stunde
C-reaktives Protein (CRP)	< 5mg/dl
Leukozyten (Leukos)	< 10.000/ μ l
Lymphozyten (Lymphos)	< 4000/ μ l
Helfer (CD4)-Zellen	< 1600/ μ l
Suppressor (CD8)-Zellen	< 1300/ μ l
Hämoglobin (Hb)	< 18g/dl
Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)	< 30U/l
Glutamyloxalat-Transferase (GOT)	< 20U/l
Glutamat-Pyruvat-Transferase (GPT)	< 25U/l
Laktatdehydrogenase (LDH)	< 250U/l
Gesamt-Creatininkinase (CK)	< 90U/l
C3-Komplement	< 2g/l
C4-Komplement	< 0,5g/l
Rheumafaktor (RF)	< 20U/ml
Immunglobulin E (IgE)	< 240 μ g/l
α 1-Globuline	< 5%
β -Globuline	< 15%
Cholesterin	< 250mg/dl
Triglyzeride	< 200mg/dl

3.4.4 Elektrokardiogramm

Elektrokardiographische Aufzeichnungen, einschließlich Langzeit-EKG, lagen bei allen Patienten vor. Die Extremitätenableitungen erfolgten nach Einthoven und Goldberger, die Brustwandableitungen nach Wilson. Es galten die üblichen Auswertungskriterien. Beurteilt wurden Erregungsrückbildungsstörungen und Überleitungsstörungen.

3.4.5 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde als nicht invasive Methode der Herzdiagnostik zur Einschätzung der hämodynamischen kardialen Funktion bei insgesamt 256 Patienten durch-

geführt. Von 189 Patienten lagen die gesamten echokardiographischen Funktionsparameter vor. Die Untersuchungen erfolgten mit dem Gerät Toshiba Sonolayer SSH 65 A. Sämtliche Parameter wurden nach den Empfehlungen der American Society for Echocardiographie (Henry 1980) angegeben. Beurteilt wurden LVEDD, LVESD, IVS und HW [mm].

3.4.6 Röntgenthorax

Röntgenthoraxaufnahmen wurden bei insgesamt 520 Patienten durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten im anterior-posterioren und seitlichen Strahlengang. Zur Beurteilung der Herzinsuffizienz wurden pulmonale Stauungszeichen und die Linksherzvergrößerung herangezogen.

3.4.7 Herzkatheteruntersuchung

Die Daten der Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung wurden mit einer Röntgeneinheit von Siemens erfasst. Für den Rechtsherzkatheter erfolgte die Punktion der Vena femoralis in Lokalanästhesie mittels Seldinger-Technik, gefolgt von der Druckmessung im Lungenkreislauf und Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels eines Swan-Ganz-Thermoballonkatheters bzw. Courmand-Katheters. Der Rechtsherzkatheter diente zur Ermittlung folgender Parameter: PA mean [mmHg], PC [mmHg] und HI [$l/min\ m^2$].

Bei 386 Patienten lagen alle Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung vor.

Zur Abklärung einer entzündlichen Myokarderkrankung wurden im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei allen 613 Patienten mehrfach Myokardbiopsien entnommen. Neben dem Nachweis von entzündlichen Myokardveränderungen wurden Biopsien z.B. auch unter dem Verdacht einer arteriellen Hypertonie und Hypertrophie zum Nachweis charakteristischer histologischer Veränderungen entnommen.

Vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde eine koronare Herzerkrankung als Ursache der linksventrikulären Funktionsstörung bei allen Patienten durch die selektive Koronarangiographie nach Judkins ausgeschlossen. Dabei wurde nach Punktion der Arteria femoralis durch selektive Kontrastmittelinjektion die linke und die rechte Kranzarterie in mehreren Projektionen dargestellt. Im Rahmen der Linksherzkatheteruntersuchung wurde durch retrograde Sondierung des linken Ventrikels und Kontrastmittelinjektion die direkte Darstellung des linken Ventrikels durch einen Pigtailkatheter in rechtsschräger Position (RAO 40 Grad) mit $40\ cm^3$ Conray 70 bei einem Flow von 15ml/s durchgeführt. Die Laevokardiographie diente neben der Ventrikel-

darstellung der Ermittlung folgender Parameter: EF [%], SVI [%], EDVI [ml/m²], ESVI [ml/m²] und LVEDP [mmHg]

Die quantitative Auswertung der Ventrikelvolumina und die daraus resultierende Berechnung der Ejektionsfraktion erfolgte mit Hilfe des AVD-PC-Systems (Angiographic Ventricular Dynamics) der Firma Siemens. Eingestellt am Einzelbildvorschub wurde der Ventrikel in rechtsschräger (RAO 40 Grad) und linksschräger (LAO 70 Grad) Lage in systolischer und diastolischer Funktion abgezeichnet und die Volumina computergestützt errechnet (Dodge 1983). Bei 365 Patienten lagen alle Werte der Linksherzkatheteruntersuchung vor.

3.4.8 Immunhistologische Untersuchungen

Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden mehrere Myokardbiopsien aus dem rechtsventrikulären Septum entnommen, welche in Tissue-Tek-Blöcke eingebettet und anschließend bei -70°C tiefgefroren wurden. Nach Anfertigung 5 µm dicker Serienschnitte, acht bis zehn Schnitte pro verwendetem Antikörper, wurden diese von zwei erfahrenen Mitarbeitern der kardiologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität, im Mittel mit 10 bis 15 Gesichtsfeldern bei 400facher Vergrößerung mikroskopisch ausgewertet.

Lymphozytäre Infiltrate wurden durch gegen Lymphozytenantigene gerichtete selektive monoklonale Maus-anti-human-Antikörper CD2, CD3, CD4 und CD8 nachgewiesen. Makro 102-27E10, Makro 103-RM371 und Makro 100-27F9 identifizierten Antigene, gegen die aktivierte Makrophagen gerichtet waren. Des Weiteren wurden Antikörper gegen Histokompatibilitätsantigene (HLA-1 und HLA2-DR) des Interstitiums und der Gefäße eingesetzt. Die Bewertung einer verstärkten HLA-Antigenexpression erfolgte im Sinne ihres Färbeverhaltens, wobei die Intensität der Färbung auf interstitiellen Zellen und Gefäßen beurteilt wurde. T200 wurde als Panleukozytenmarker und Uchl-1 als Antikörper von Memory-T-Zellen genutzt. Eine Biopsie wurde als immunhistologisch positiv bewertet, wenn mehr als 2,0 Zellen/Gesichtsfeld durch die Lymphozytenmarker (CD2, CD3, CD4, CD8, Uchl-1) exprimiert wurden und eine verstärkte HLA-Antigenexpression vorlag.

Ein immunhistologischer Befund wurde als grenzwertig eingestuft, wenn zwischen 1,5-2,0 der durch oben genannten Lymphozytenmarker exprimierte Zellen/Gesichtsfeld in Verbindung mit einer verstärkten HLA-Antigenexpression zu sehen waren, oder bei niedriger Lymphozytenzahl vermehrt Makrophagenantigene identifiziert werden konnten.

Bei einem normalen, bzw. immunhistologisch negativen Myokardgewebe lag die Zellzahl bei weniger als 1,5 Lymphozyten/Gesichtsfeld ohne verstärkte HLA-Expression vor.

3.5 Statistik

Die Berechnung der Messergebnisse erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Works 3.0 für Windows. Die zur Beurteilung des Studienergebnisses maßgeblichen Parameter wurden biostatistisch mit Hilfe des Statistikprogramms SigmaStat für Windows Version 1.0 ausgewertet.

Nach Prüfung auf Normalverteilung wurde zur Unterscheidung quantitativer Merkmale der zweiseitige Student's T-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Wenn die Bedingungen für den T-Test (Normalverteilung und gleiche Varianz) nicht erfüllt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Zur Entscheidung über die Unabhängigkeit zweier qualitativer Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Vierfeldertest durchgeführt. Bei einem Erwartungswert < 5 wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Mit den oben beschriebenen Tests wurde geprüft, ob bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit "p" die Alternativhypothese angenommen werden darf oder verworfen werden muss und die Nullhypothese angenommen wird. Überschreitet der Erwartungswert einen bestimmten kritischen Wert, der aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit festgelegt wurde, so wurde die Alternativhypothese angenommen. Hier lag ein signifikanter Unterschied vor. Je kleiner "p" war, desto höher war die Signifikanz für den Unterschied. Ein Wert wurde als statistisch signifikant angesehen bei $p < 0,05$. In der vorliegenden Arbeit wurden Signifikanzen im Text und in den Tabellen als solche beschrieben, darüber hinaus wurden nicht signifikante Unterschiede als Tendenzen angegeben. Es wurden der Mittelwert und die Standardabweichung bei ausreichender Untersuchungszahl angegeben und tabellarisch dargestellt. Die prozentuale Berechnung, die in den Tabellen neben den absoluten Zahlen aufgeführt ist, bezeichnet den Anteil der Merkmalsträger, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten der jeweils definierten Gruppe.