

1. Einleitung

1.1 Kardiomyopathien

Nach der WHO/ISFC-Klassifikation von 1995 definiert man Kardiomyopathien als Erkrankungen des Herzmuskels, die mit kardialen Funktionsstörungen einhergehen. Durch die in den letzten Jahren erlangten Erkenntnisse ist der Begriff der Kardiomyopathie nicht mehr nur auf die idiopathischen Formen beschränkt (Fuster et al. 1981; WHO 1980). Kardiomyopathien schließen spezifische Herzmuskelerkrankungen ein, die nach ätiologischen und pathogenetischen Gesichtspunkten unterteilt werden, siehe Tab.1 auf S.4.

Bei der Entstehung einer spezifischen Kardiomyopathie spielen unter anderem primäre, metabolische, toxische, entzündliche und autoimmunologische Faktoren eine Rolle (WHO 1995). Daneben gibt es nicht klassifizierbare Kardiomyopathien, die Merkmale aufweisen, die nicht ohne weiteres einer der oben genannten spezifischen Kardiomyopathien zugeordnet werden können. Es handelt sich dabei um seltene Herzmuskelerkrankungen, wie z.B. die Fibroelastose oder mitochondriale Kardiomyopathie (WHO 1995). Darüber hinaus werden Kardiomyopathien entsprechend hämodynamischen Kriterien eingeteilt, siehe Tab.2 auf S.5. Die dilatative Kardiomyopathie stellt dabei gegenüber der restriktiven, der hypertrophischen und der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie die häufigste Form dar.

1.2 Entzündliche Kardiomyopathien und Myokarditiden

Die dilatative Kardiomyopathie ist Endstadium zahlreicher kardialer Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Aufgrund experimenteller und klinischer Beobachtungen ergaben sich Hinweise, dass eine dilatative Kardiomyopathie als Folge einer Myokarditis auftreten kann (Bender 1991; Kandolf et al. 1996; Kawai et al. 1987; MacArthur 1984; Pisani et al. 1997). 21% der Patienten mit Myokarditis entwickelten in einer Untersuchung von D'Ambrosio et al. 2001 nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 33 Monaten eine chronische Herzinsuffizienz. Andere Untersuchungen zeigten, dass bei ca. 50% der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eine chronische Entzündung des Myokards vorliegt (Kühl et al. 1994 a; Noutsias et al. 2002). In der neuen Klassifikation der WHO/ISFC Task Force von 1995 findet sich für dieses Krankheitsbild erstmals der Begriff der entzündlichen Kardiomyopathie als Äquivalent einer chronischen Myokarditis mit Zeichen der myokardialen Dysfunktion.

Die Virusätiologie der Myokarditis war lange Zeit umstritten, da es mit den üblichen Nachweismethoden der Virusisolation nicht gelang, einen positiven Virusnachweis zu erbringen. Der spezifische Nachweis viralen Genoms in Myokardbiopsien ist erst durch die Einführung molekularbiologischer Techniken, wie der In-situ-Hybridisierung (Chapman et al. 1990; Tracy et al. 1992), Filterhybridisierung (Bowles et al. 1986) und Polymerase-Kettenreaktion (Archard et al. 1998; Bowles et al. 2003) möglich geworden. So konnte gezeigt werden, dass Viren als Erreger einer Myokarditis in Betracht kommen. Neben den klassischen kardiotropen Viren, wie Enteroviren (Baboonian und Treasure 1997; Editorials 1990; Pauschinger et al. 1999 a) und Adenoviren (Bowles et al. 2003; Pauschinger et al. 1999 b) spielen nach neueren Studien weitere Viren, wie humanes Herpesvirus Typ 6, Epstein-Barr-Virus und Parvovirus B 19 eine Rolle (Bowles et al. 2003; Kühl et al. 2005; Pankuweit et al. 2005).

Es ist allerdings nicht geklärt, ob für die Entwicklung einer entzündlichen Kardiomyopathie eine Viruspersistenz nach akuter Infektion Voraussetzung ist, oder ob es auch ohne Viruspersistenz zur Induktion autoimmunologischer Mechanismen kommen kann, die in der Folge zur fortschreitenden Myokardschädigung führen (Maisch et al. 1989; Pauschinger et al. 1999 a; Seko et al. 1992). Aufgrund der oben beschriebenen anzunehmenden Pathomechanismen lassen sich bei Patienten, deren klinisches Krankheitsbild einer dilatativen Kardiomyopathie entspricht, anhand von immunhistologischen und molekularbiologischen Verlaufsuntersuchungen vier verschiedene Krankheitsentitäten unterscheiden, siehe Tab.3 auf S.6.

Zur Myokardschädigung bei einer entzündlichen Kardiomyopathie kommt es durch die direkte zytotoxische Wirkung der Viren (Badorff et al. 1997; Kandolf et al. 1993) und/oder die infektgetriggerte autoimmunologische Entzündungsreaktion im Myokard (Fukuta et al. 1992; Herzum und Maisch 1992; Rose et al. 1993; Schwimmbeck et al. 1995), wobei antigenes, molekulares Mimikry als pathologisches Prinzip zur antikardialen Autoreaktivität führen dürfte. Die organspezifischen Autoantikörper sind gerichtet gegen kontraktile Proteine des Myokards (Cafario et al. 2001; Dec et al. 1990 a; Lauer et al. 1994), Epitope sarkoplasmatischer und mitochondrialer Antigene, z.B. ADP/ATP-Carrier (Schultheiß 1987 und 1992) sowie verschiedene Rezeptoren (Dorner et al. 1997; Jahns et al. 1999; Limas et al. 1990). Störungen des myokardialen Remodelings sind neben Myozytolysen und Veränderungen des kontraktilen Apparates darüber hinaus durch Umbauprozesse der extrazellulären Matrix bedingt. Die extrazelluläre Matrix ist für die Integrität und Funktion des Herzens wesentlich (Spinale 2002). Die entzündungsbedingte Induktion von Zytokinen könnte über ein Ungleichgewicht der matrixregulierenden Enzyme zu einem Zusammenbruch der strukturellen und funktionellen Integrität des Herzens führen (Pauschinger et al. 2002).

1.3 Diagnostik entzündlicher Herzmuskelerkrankungen

Die Aufarbeitung von Myokardbiopsien ist bisher die einzige Möglichkeit entzündliche Herzmuskelerkrankungen eindeutig zu identifizieren (Fenoglio et al. 1983; Kühl et al. 1997 b; Lins et al. 1997; Noutsias et al. 2002). Die Myokardbiopsie sollte bei einem entsprechenden klinischen Verdacht durchgeführt werden, nachdem eine mechanische Überlastung (kongenitale Vitien Erkrankungen der Herzklappen/ des Herzbeutels, systemische oder pulmonale Hypertonie, und andere sekundäre Myokarderkrankungen) und eine koronare Mangel-durchblutung als Ursache der kardialen Beschwerdesymptomatik ausgeschlossen worden sind (WHO 1980). Die Aufarbeitung von Myokardbiopsien mit histologischen Untersuchungstechniken zur Diagnostik von Myokarditiden erfolgt entsprechend der Dallas-Klassifikation (Aretz 1987). Nach den Dallas Kriterien wird eine aktive Myokarditis bei Nachweis lymphozytärer Infiltrate in Verbindung mit Myokardzellnekrosen diagnostiziert. Eine Borderline-Myokarditis ist durch lymphozytäre Infiltrate ohne Myokardzellnekrosen definiert. Verschiedene Autoren befanden die Dallas-Kriterien als nicht spezifisch und sensitiv genug (Billingham 1987; Vasiljevic et al. 1990). Eine wesentliche Verbesserung der Diagnostik entzündlicher Myokarderkrankungen wurde in den letzten Jahren durch immunhistologische Färbungen erreicht, die mit Hilfe spezieller Verfahren durchgeführt werden (Kühl et al. 1994 b, Noutsias et al. 1999). Verwendung finden Antikörper gegen verschiedene Lymphozytenpopulationen, Gewebsmakrophagen und Aktivierungsmarker. Als auffällig gelten Biopsate mit mehr als 2,0 CD3-positiven Lymphozyten pro Gesichtsfeld bei hoher Vergrößerung (400facher), entsprechend 7,0 Lymphozyten pro mm^2 , wenn gleichzeitig eine verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen als zusätzlicher zellenabhängiger Immunmarker auf ein immunologisch aktives Geschehen hinweist (Kühl et al. 1996; Noutsias et al. 1999, Schultheiß 1996).

Immunhistochemische Färbetechniken sind den rein histologischen überlegen. Aufgrund des meist subakuten Verlaufs der Myokarditis erfolgte in der Regel erst dann die Biopsie, wenn histologisch charakteristische Veränderungen, z.B. Myozytolysen, nicht mehr nachzuweisen sind. Weitere diagnostische Nachteile der histologischen Beurteilung sind die hohe „interobserver variability“, womit divergierende Ergebnisse der histologischen Begutachtung durch verschiedene Untersucher bezeichnet werden (Shanes et al. 1987). Des Weiteren besteht ein hoher „sampling error“ (Hauck 1989), da durch die Probengröße fokal vorkommende entzündliche Infiltrate nicht berücksichtigt werden. Die „interobserver variability“ entfällt bei der immunhistologischen Diagnostik (Anderson et al. 1985; Milei et al. 1990), da im Gegensatz zur rein histologischen Diagnostik die Möglichkeit der digitalen Bildanalyse zur

beurteilerunabhängigen quantitativen Evaluation besteht. Bei der immunhistologischen Diagnostik ist neben der Quantifizierung, eine Identifizierung der einzelnen Entzündungszellensubtypen möglich, so dass sich zusätzliche Hinweise auf die Aktivität der Entzündung ergeben (Koga et al. 1989; Kühl et al. 1994 b, 1996; Neu et al. 1993; Schnitt et al. 1987; Schultheiß et al. 1996). Darüber hinaus ermöglichen Adhäsionsmoleküle und Histo-kompatibilitätsantigene den Nachweis eines myokardialen Entzündungsprozesses auch bei nur fokal vorliegenden Infiltraten (Noutsias et al. 1999). Die verstärkte Expression von HLA-Antigenen ist ein Hinweis für eine Immunaktivierung (Carlquist et al. 1991; Lazano et al. 1997; McKenna et al. 1997). Zytokine induzieren Zelladhäsionsmoleküle (CAMs), die die transendotheliale Migration von immunkompetenten Infiltraten in das Myokard vermitteln (Noutsias et al. 1999). Der Nachweis von Zelladhäsionsmolekülen korreliert mit der Diagnose einer entzündlichen Kardiomyopathie (Hufnagel 1991; Noutsias et al. 1999; Pummerer et al. 1991).

Tabelle 1: Klassifikation der spezifischen dilatativen Kardiomyopathien (WHO 1995)

peripartale Kardiomyopathien

hyperergische und toxische Kardiomyopathien

alkoholtoxische Kardiomyopathien

Kardiomyopathien bei neuromuskulärer Erkrankungen

Kardiomyopathien bei Muskeldystrophien

Kardiomyopathien bei Kollagenosen

Kardiomyopathien bei Stoffwechsel- und endokrinen Erkrankungen

entzündliche Kardiomyopathien

hypertensive Kardiomyopathien

ischämische Kardiomyopathien (Remodeling-Prozess an nicht infarziertem Myokard)

valvuläre Kardiomyopathien

Tabelle 2: Klassifikation von Kardiomyopathien (WHO 1995)

dilatative Kardiomyopathie:

Hämodynamisches Charakteristikum:	Dilatation und verminderte Kontraktionskraft des linken und/oder beider Ventrikel
Genese:	idiopathisch, familiär/genetisch, toxisch/äthyltoxisch, viral, immunologisch
Klinische Symptomatik:	Herzinsuffizienz, oftmals fortschreitend, Herzrhythmusstörungen, Thromboembolien, plötzlicher Herztod
Histologie:	unspezifisch

hypertrophische Kardiomyopathie:

Hämodynamisches Charakteristikum:	Hypertrophie des linken und/oder rechten Ventrikels, oftmals asymmetrisch unter Einbeziehung des Septums, linksventrikuläres Volumen normal oder reduziert
Genese:	50% der Fälle autosomal dominant vererbare Myokarderkrankung, darüber hinaus Punktmutationen der kontraktilen Proteine
Klinische Symptomatik:	Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Dyspnoe, plötzlicher Herztod
Histologie:	myofibrilläre Hypertrophie und Texturstörung mit vermehrt lockeren Gewebeverbänden

restriktive Kardiomyopathie:

Hämodynamisches Charakteristikum:	Einflussstauung vor dem rechten Ventrikel, vermindertes diastolisches Volumen eines oder beider Ventrikel, normale systolische Funktion, normal breite oder verdickte Ventrikelwand
Genese:	idiopathisch, Vergesellschaftung mit anderen Erkrankungen (Amyloidose, Endomyokarderkrankung mit oder ohne Eosinophilie)
Klinische Symptomatik:	Herzinsuffizienz, Thromboembolien, Herzrhythmusstörungen
Histologie:	teilweise vermehrte Fibrose, Speichererkrankungen

arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie:

Hämodynamisches Charakteristikum: Dilatation des rechten Ventrikels

Genese: familiär, häufig autosomal dominanter Erbgang

Klinische Symptomatik: Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Herztod,
vor allem in jungen Jahren

Histologie: Ersatz des Myokardiums durch Fettzellen,
initial regional im Bereich des rechten Ventrikels,
später global, teilweise auch im Bereich
des linken Ventrikels unter Aussparung des Septums

Tabelle 3: Einteilung der dilatativen Kardiomyopathien anhand histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Analysen (Kühl 1997 a)

postmyokarditische Herzmuskelerkrankung

Histologie: Bild einer dilatativen Kardiomyopathie

Immunhistologie: chronisch entzündlicher Prozess nicht nachweisbar

Molekularbiologie: Viruspersistenz nicht nachweisbar

chronisch-virale Herzmuskelerkrankung

Histologie: Bild einer dilatativen Kardiomyopathie

Immunhistologie: chronisch entzündlicher Prozess nicht nachweisbar

Molekularbiologie: Viruspersistenz nachweisbar

entzündliche Kardiomyopathie (chronisch-persistierende Virusmyokarditis)

Histologie: Bild einer dilatativen Kardiomyopathie

Immunhistologie: aktiv entzündlicher Prozess nachweisbar

Molekularbiologie: Viruspersistenz nachweisbar

entzündliche Kardiomyopathie (chronisch-autoimmunologische Myokarditis)

Histologie: Bild einer dilatativen Kardiomyopathie

Immunhistologie: aktiv entzündlicher Prozess nachweisbar

Molekularbiologie: Viruspersistenz nicht nachweisbar

Abkürzungen:

AP	Angina pectoris
ASL	Antistreptolysintiter (U/ml)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren (mm)
CD2	PAN-T-Lymphozyten
CD3	Reife T-Lymphozyten
CD4	T-Helfer-Lymphozyten (pro μ l)
CD8	Zytotoxische-Lymphozyten (pro μ l)
CK	Creatininkinase (U/l)
CRP	C-reaktives-Protein (mg/dl)
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DCMI	entzündliche Kardiomyopathie
EDVI	linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (ml/m^2)
ESVI	linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex (ml/m^2)
EF	Ejektionsfraktion (%)
EKG	Elektrokardiogramm
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase (U/l)
GOT	Glutamyloxalat-Transferase (U/l)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transferase (U/l)
Hb	Hämoglobin (g/dl)
HCM	Hypertrophische Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
HI	Herzindex ($\text{l}/\text{min m}^2$)
HW	Hinterwand (mm)
HLA1-GE	Histokompatibilitätsantigene Klasse 1, Expression auf Gefäßen
HLA1-IN	Histokompatibilitätsantigene Klasse 1, Expression auf interstitiellen Zellen
HLA2-DR-GE	Histokompatibilitätsantigene Klasse 2, Expression auf Gefäßen
HLA2-DR-IN	Histokompatibilitätsantigene Klasse 2, Expression auf interstitiellen Zellen
Ig	Immunglobulin ($\mu\text{g}/\text{l}$)
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
IVS	Interventrikuläres Septum (mm)

LDH	Laktatdehydrogenase (U/l)
Leukos	Leukozyten (pro μ l)
Lymphos	Lymphozyten (pro μ l)
LSB	Linksschenkelblock
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (mmHg)
LVESD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (mm)
LVEDD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (mm)
MAKRO-102-27E 10	aktivierte Makrophagen
MAKRO-103-RM371	
MAKRO-100-27F9	
MC	Myokarditis
n.s.	nicht signifikant
NYHA-Stadien	New York Heart Association-Stadien
PA mean	Pulmonalarterienmitteldruck (mmHg)
PC	Pulmonalkapillar-Wedge-Druck (mmHg)
RF	Rheumafaktor (U/ml)
RR	Blutdruck (mmHg)
RSB	Rechtsschenkelblock
SA	Standardabweichung
SVI	Schlagvolumenindex (%)
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen
ST	Sinustachykardie
T200	Panleukozytenmarker
Uchl-1	aktivierte Lymphozyten/Memory-T-Zellen
VES	ventrikuläre Extrasystolen
WHO	World Health Organization

2. Aufgabenstellung

Es existieren keine auf immunhistologischer Diagnostik beruhende Daten, dass sich anhand klinischer Beschwerden oder nicht invasiver klinischer Untersuchungen Rückschlüsse auf einen myokardialen Entzündungsprozess ziehen lassen. Im Rahmen dieser Arbeit soll auf der Grundlage immunhistochemischer Verfahren untersucht werden, ob es charakteristische anamnestische Hinweise und klinische Befunde für eine myokardiale Entzündung bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Myokarditis oder dilatativen Kardiomyopathie gibt. Ziel der Arbeit ist es somit zu belegen, ob es Untersuchungsmethoden gibt, die die Biopsie ersetzen oder zumindest die Indikation zur weiterführenden Biopsiediagnostik erhärten können. Zu diesem Zweck wurden klinische Daten (Infektanamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren, klinische Symptome zum Biopsiezeitpunkt, Auskultationsbefunde, Laborwerte, Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Röntgenthorax, Herzkatheteruntersuchung) von Patienten mit einer Myokarditis und entzündlichen Kardiomyopathie mit denen von Patienten ohne persistierende entzündliche Myokardveränderungen verglichen. Bei Patienten ohne intramyokardialen Entzündungsprozess lag möglicherweise eine ausgeschlossene bzw. abgeheilte Myokarditis oder dilatative Kardiomyopathie vor, wobei die Diagnose dilatative Kardiomyopathie alle Patienten mit myokardialer Dysfunktion ohne myokardialen Entzündungsprozess einschloss. Aufgrund klinischer und anamnestischer Hinweise wurden den Patienten während des Krankenhausaufenthaltes die Verdachtsdiagnosen einer dilatativen Kardiomyopathie oder, da akute Verläufe zum Biopsiezeitpunkt selten waren, einer meist persistierenden Myokarditis zugeordnet. Die Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie beinhaltete, im Gegensatz zur endgültigen Diagnose, auch entzündliche Formen. Patienten mit anderen kardialen Grunderkrankungen wurden diesen Verdachtsdiagnosen gegenübergestellt. Bei jedem der untersuchten Patienten wurden im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung Myokardbiopsien entnommen. Anschließend erfolgten die immunhistologische Untersuchung und Auswertung. Die klinischen Diagnosen in Verbindung mit dem immunhistologischen Befund ergaben die endgültigen Diagnosen Myokarditis (MC), entzündliche Kardiomyopathie (DCMI), dilatative Kardiomyopathie (DCM) oder Myokarditisausschluss (MC-Ausschluss).