

## **5. Diskussion**

### **5.1 Verdachtsdiagnosen**

Die Verdachtsdiagnosen einer persistierenden Myokarditis und einer dilatativen Kardiomyopathie wurden entsprechend der Anamnese, der klinischen Beschwerdesymptomatik und den Befunden der kardialen Zusatzdiagnostik gestellt. Dabei begründeten sich die Verdachtsdiagnosen auf Diagnosekriterien, die in früheren Studien erstellt wurden. Ein derartiges Vorgehen war notwendig, um die Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse mit Daten solcher Untersuchungen zu gewährleisten. Das klinische Bild der Myokarditis wurde im Rahmen vorangegangener Studien als sehr variabel und unspezifisch beschrieben (Anschütz 1975; Boewer et al. 1991; Burke 1990; Schölmerich 1975). An kardialen Beschwerden wurden häufig Dyspnoe und vor allem atypische Angina pectoris-Beschwerden angegeben (Schölmerich 1975; Kühl et al. 1997 b). Der Verdacht einer Myokarditis bestand bei akut aufgetretenen Beschwerden, deren Beginn oft in Zusammenhang mit einem Infekt stand (Anschütz 1975; Bolte 1984; Schölmerich 1975). Für eine akute Myokarditis sprachen zusätzlich ST-Streckenhebungen und eine erhöhte CK (Kishimoto et al. 1985). Die Symptomatik der dilatativen Kardiomyopathie war schweregradabhängig durch die Zeichen einer Herzinsuffizienz gekennzeichnet. (Edwards 1987; Fuster et al. 1981; Goodwin 1982; WHO 1995).

Die Auswertung der Ergebnisse der eigenen Arbeit führte bei 389 Patienten zu der Verdachtsdiagnose einer persistierenden Myokarditis und bei 134 Patienten zu der Verdachtsdiagnose einer dilatativen Kardiomyopathie. 90 Patienten mit anderen kardialen Erkrankungen (koronarer Herzerkrankung (n=22), hypertensiver Kardiomyopathie (n=24), hypertrophischer Kardiomyopathie (n=21), etc.) wurden in einer dritten Gruppe zusammengefasst.

### **5.2 Diagnosen auf der Basis der Biopsiediagnostik**

Ziel der Arbeit war es zu klären, inwieweit sich Rückschlüsse auf einen myokardialen Entzündungsprozess anhand von anamnestischen Daten, klinischen Befunden und möglichst nicht invasiven Untersuchungsmethoden ziehen lassen. Die klinische Präsentation von Patienten mit akuter Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie wurde als vielgestaltig beschrieben (D'Ambrosio et al. 2001). Da die Myokardbiopsie bisher als einzige Möglichkeit angesehen wird, eine entzündliche Myokarderkrankung zu diagnostizieren (Kühl et al. 1997 b; Noutsias et

al. 2002), wurden den klinischen Verdachtsdiagnosen, die auf der immunhistologischen Auswertung von Myokardbiopsien basierenden Diagnosen gegenübergestellt. Durch die immunhistologische Erfassung der Entzündungsreaktion ist eine spezifische Identifizierung und exakte Quantifizierung von immunkompetenten Infiltraten möglich (Noutsias et al. 2002), so dass Aussagen über die Pathogenese getroffen werden können. Folgende Diagnosen wurden in der eigenen Arbeit aufgrund der Immunhistologie gestellt:

*Myokarditis und Myokarditisausschluss:*

Im Rahmen der Abklärung eines Myokarditisverdachts fanden sich in der eigenen Arbeit nach immunhistologischer Analyse der Myokardbiopsien bei 33,9% der Patienten ein persistierender myokardialer Entzündungsprozess und bei 42,7% der Patienten war keine myokardiale Entzündung nachweisbar.

Eine Erklärung dafür ist, dass aufgrund der hohen Spontanheilungsrate der Myokarditis mit der Zeit die Wahrscheinlichkeit, einen myokardialen Entzündungsprozess bioptisch nachzuweisen, sinkt (Keogh et al. 1990; Pummerer et al. 1991; Riecker 1984; Seko et al. 1992). Darüber hinaus wird die Diagnose Myokarditis wegen der Variabilität der Symptome (Anschütz 1975; Burke 1990; Schölmerich 1975) häufig verspätet oder falsch gestellt. Auch frühere Studien wiesen, wie in der eigenen Arbeit, persistierende myokardiale Entzündungen nur bei einem Teil der Patienten mit Myokarditisverdacht nach. 1989 konnten Koga et al. in einer kleinen Patientengruppe mit der klinischen Verdachtsdiagnose Myokarditis in 60% eine Myokarditis diagnostizieren und Kühl et al. wiesen 1991 bei bis zu 55% der Patienten mit Myokarditisverdacht entzündliche Myokardveränderungen nach. Beide Studien basierten auf immunhistologischen Auswertungen.

*Entzündliche und dilatative Kardiomyopathie:*

In der eigenen Arbeit konnte bei 38,0% der Patienten eine dilatative Kardiomyopathie diagnostiziert werden, nachdem eine entzündliche Myokardveränderung nicht nachzuweisen war. Bei 33,6% der Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer dilatativen Kardiomyopathie konnte eine persistierende myokardiale Entzündungsreaktion festgestellt werden. Es ergab sich entsprechend die Diagnose einer entzündlichen Kardiomyopathie.

Hinweise für die Vermutung, dass bei dem klinischen Bild einer dilatativen Kardiomyopathie auch eine entzündliche Herzmuskelerkrankung vorliegen kann, lieferten Fenoglio et al. bereits in einer Arbeit von 1983. Es wurde bei 34 von 135 Patienten (25,2%) mit dilatativer Kardiomyopathie histologisch eine lymphozytäre Myokarditis nachgewiesen. Auch Zee-Cheng et al. fanden in einer Arbeit von 1984 bei 22 von 35 (62,8%) der Patienten mit der Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie bei der histologischen Auswertung der Myokardbiopsien lymphozytäre Infiltrate. Spätere Studien erhärteten den Verdacht, dass

dilatative Kardiomyopathien als Folge einer Myokarditis auftreten können (Bender 1991; Kandolf et al. 1996; Kawai et al. 1987; MacArthur 1984; Pisani et al. 1997). Die unterschiedliche Häufigkeit entzündlicher Myokardveränderungen im Vergleich der Arbeiten sind durch die geringe Sensitivität und Spezifität der Dallas-Kriterien mitbegründet (Billingham 1987; Shanes et al. 1987; Vasiljevic et al. 1990), die der histologischen Diagnostik einer Myokarditis dienen. Milei et al. zeigten 1990 in einer Arbeit die Unsicherheiten der histologischen Beurteilung auf. So konnte nur bei 14 von 27 Patienten mit der histologisch gestellten Diagnose einer Myokarditis die Diagnose aufgrund immunhistologischer Untersuchungen bestätigt werden.

2001 untersuchten D'Ambrosio et al. 26 verschiedene Studien, in denen im Zeitraum von 1966 bis 1997 insgesamt 719 Patienten histologisch und klinisch untersucht wurden. Die Analyse ergab, dass durchschnittlich 21% der Patienten mit Myokarditis eine entzündliche Kardiomyopathie entwickeln. Nach neueren Studien (Liu et al. 2001; Noutsias et al. 2002) waren es etwa 50% der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, und damit deutlich mehr als in der eigenen Arbeit, bei denen sich eine chronische Myokardentzündung nachweisen ließ. In diesen Arbeiten wurden allerdings teilweise weitere Entzündungsparameter (z.B. zusätzliche Adhäsionsmoleküle) bei der immunhistochemischen Diagnostik berücksichtigt (Noutsias et al. 2002).

## **5.3 Patienten**

### **5.3.1 Alter**

Das mittlere Alter der in dieser Arbeit untersuchten Patienten lag bei  $49,0 \pm 13,1$  Jahren. Bei Patienten mit Myokarditis betrug der Altersdurchschnitt  $40,0 \pm 12,3$  Jahre. Dieser entspricht Studien mit histologisch gesicherter Myokarditis von Boewer et al. 1991, Gear und Measroch 1975, sowie Herskowitz et al. 1990. Das Durchschnittsalter der Patienten mit entzündlicher Kardiomyopathie ( $50,9 \pm 11,0$  Jahre) unterschied sich in dieser Arbeit nicht signifikant von denen mit einer dilatativen Kardiomyopathie ( $51,4 \pm 12,0$  Jahre). Auch die Altersangaben bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie entsprachen denen früherer Studien (Arbustini et al. 1989; Mestroni et al. 1990), bei denen der Altersdurchschnitt bei 50 Jahren lag. Der spätere Erkrankungsbeginn bei der dilatativen Kardiomyopathie im Vergleich zur Myokarditis könnte unter anderem durch eine längere Anamnesedauer bedingt

sein (Goodwin 1982; Kuhn et al. 1982). Darüber hinaus wird das frühere Erkrankungsalter der Patienten mit Myokarditis durch zwei Altersgipfel bei der Infektion mit Coxsachie B3-Viren verursacht. Einerseits sind Neugeborene und Säuglinge, die in der eigenen Arbeit allerdings nicht untersucht wurden, andererseits junge Erwachsene häufig betroffen (Gear und Measroch 1975).

### **5.3.2 Geschlecht**

In der vorliegenden Arbeit wurden deutlich mehr Männer (n=425) als Frauen (n=188) untersucht. Der relative Anteil an Männern und Frauen war zwischen den Verdachtsdiagnosen nicht signifikant unterschiedlich. Bei entzündlichen Kardiomyopathien überwog der Männeranteil, wohingegen bei dilatativen Kardiomyopathien der relative Frauenanteil tendenziell dominierte. Zwischen den Patientengruppen Myokarditis und Myokarditisausschluss war die Geschlechterverteilung relativ ausgewogen. Demgegenüber war in früheren Studien das männliche Geschlecht häufiger an Myokarditis erkrankt, wobei die Daten auf histologischen Untersuchungsergebnissen basierten (Arbustini et al. 1989; Boewer et al. 1991; Chow et al. 1988; Tanganelli et al. 1989). Lediglich in einer Studie von Herskowitz et al. 1990 konnte keine Geschlechterspezifität bei der Untersuchung von Myokarditispatienten nachgewiesen werden, wobei hier die Diagnostik, wie in der eigenen Arbeit, auf immunhistochemischen Verfahren beruhte. Bei der dilatativen Kardiomyopathie waren nach früheren Studienergebnissen häufiger Männer betroffen (Arbustini et al. 1989; Chow et al. 1988; Tanganelli et al. 1989; Yonesaka und Becker 1987). Die unterschiedliche Geschlechterverteilung könnte unter anderem auch darin begründet sein, dass sowohl in den früheren Studien, als auch in der eigenen Arbeit, die Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie nicht weiter differenziert wurden. Spezifische Kardiomyopathien mit einer bestimmten Geschlechterhäufung, wie z.B. die äthyltoxische, von der häufiger Männer betroffen sind, wurden bei der Überprüfung der Geschlechterverteilung nicht besonders berücksichtigt.

## 5.4 Untersuchungsverfahren

### 5.4.1 Anamnese und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tab.47: Anamnese und kardiovaskuläre Risikofaktoren  
bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM

Diagnose	MC (n=132)	MC-Ausschluss (n=166)	p
Infekt und Fieber (%)	13	12,6	n.s
Alkoholkonsum (%)	19,7	23,5	n.s
arterielle Hypertonie (%)	22,7	24,1	n.s.
Nikotinabusus (%)	26,5	25,9	n.s
Diabetes mellitus (%)	3,8	7,2	n.s

  

Diagnose	DCMI (n=45)	DCM (n=51)	p
Infekt und Fieber (%)	11,1	11,8	n.s
Alkoholkonsum (%)	35,5	15,7	n.s
arterielle Hypertonie (%)	33,3	35,3	n.s
Nikotinabusus (%)	37,8	31,4	n.s
Diabetes mellitus (%)	4,4	3,9	n.s

n=Anzahl der untersuchten Patienten

Angabe in Prozent (Anzahl der Patienten mit einer Infektanamnese oder einem spezifischen kardiovaskulären Risikofaktor/Gesamtzahl der untersuchten Patienten der jeweiligen Diagnose)

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass anhand der Angaben eines Infektes oder von Fieber nicht zwischen einer Myokarditis bzw. entzündlichen Kardiomyopathie einerseits und einer entzündlichen bzw. nicht entzündlichen Herzmuskelerkrankung andererseits differenziert werden kann, siehe Tab.47. Ursächlich hierfür ist möglicherweise, dass stattgehabte Infekte oder Fieber aufgrund des längeren Krankheitsverlaufs oft nicht präzise erinnert werden. Obwohl die Virusätiologie sowohl für die Myokarditis als auch entzündliche Kardiomyopathie bewiesen ist (Abelmann 1989; Baboonian und Treasure 1997; Bowles et al. 2003; Kandolf 1998; Kühl et al. 2005; Pauschinger et al. 1999 a, b), kann die klinische Relevanz der Angaben eines Infektes anhand dieser Ergebnisse als gering eingestuft werden.

Auf histologischer Diagnostik basierende Studien belegten, dass ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Infekt und Beschwerden die Diagnose einer Myokarditis stützt (Anschütz 1975; Fenoglio et al. 1983; Schölmerich 1975). In früheren Studien war ein Zusammenhang zwischen Infekten und einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung unterschiedlich häufig nachweisbar. Laut einer Studie von Kuhn et al. 1982 berichteten 23% der

Patienten mit Myokarditis zu Beginn der kardialen Beschwerdesymptomatik über Fieber. In einer Untersuchung von Regitz et al. 1985 wiesen 22% der Patienten mit Myokarditisverdacht in Assoziation mit dem Erkrankungsbeginn einen Infekt auf. Untersuchungen von Kuhn 1984 bestätigten diese Beobachtungen. Kawai et al. wiesen in Untersuchungen von 1987 bei 68% der Patienten mit Myokarditisverdacht eine grippeähnliche Symptomatik zu Beginn der Erkrankung nach.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Alkohol auf die kardiale Pumpfunktion untersucht. Ein regelmäßiger Alkoholkonsum, ohne Berücksichtigung der Alkoholmenge, fand sich bei 32,1% der Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie, siehe Tab.47. Auch in früheren Studien fiel bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie häufig ein erhöhter Alkoholkonsum auf. In einer Arbeit von Fuster et al. 1981 wiesen 21% der Patienten mit Verdacht einer dilatativen Kardiomyopathie einen erheblichen Alkoholkonsum in der Vorgeschichte auf. In einer Vergleichsstudie von 100 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie fanden McKenna et al. 1998 einen signifikant höheren Alkoholmissbrauch als in einer Kontrollgruppe von 211 Patienten (27% vs. 16%). Darüber hinaus lagen 40% der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie gegenüber 24% der Kontrollgruppe über einer wöchentlich als unbedenklich festgelegten Alkoholmenge. Wilke et al. wiesen 1996 des Weiteren bei ca. 30% der Patienten mit Alkoholabusus und Kardiomyopathie histologisch entzündliche Myokardveränderungen nach. Diese führten sie auf eine Resistenzminderung durch Alkohol zurück, die möglicherweise prädisponierend für virale Infektionen sei. Auch in der eigenen Arbeit fielen bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum tendenziell mehr entzündliche Kardiomyopathien gegenüber dilatativen Kardiomyopathien auf (35,6% vs. 15,7%). Des Weiteren war bei einem Drittel aller Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum ein immunhistologischer Grenzbefund nachweisbar. Diese könnte aus einer unspezifischen Reaktion des Myokards auf die Alkoholschädigung resultieren. Alternativ erscheint auch eine in Abheilung befindliche myokardiale Entzündungsreaktion denkbar. Eine arterielle Hypertonie kann, wie auch in der eigenen Arbeit beschrieben, zu einer hypertensiven Kardiomyopathie führen (Kuhn 1984; WHO 1995). Obwohl es Hinweise gibt, dass Nikotinabusus mit der Entwicklung einiger Autoimmunerkrankungen assoziiert ist, (Costenbader und Karlson 2006) ergaben sich in der eigenen Arbeit keine Hinweise dafür, dass Raucher häufiger an entzündlichen Herzerkrankungen erkrankten als Nichtraucher.

## 5.4.2 Klinische Symptomatik zum Biopsiezeitpunkt

Tab.48: **Klinische Symptomatik bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM**

Diagnose	MC (n=132)	MC-Ausschluss (n=166)	p
Leistungsminderung (%)	28	30,7	n.s.
Dyspnoe (%)	42,4	44	n.s.
Herzrasen/stolpern (%)	50	44,6	n.s.
AP atypisch (%)	47	31,3	<0,05
AP bei Belastung (%)	30,3	32,5	n.s.
Embolien (%)	2,3	0,6	n.s.
Synkopen (%)	12,1	7,2	n.s.
Schwindel (%)	16,7	18,1	n.s.

  

Diagnose	DCMI (n=45)	DCM (n=51)	p
Leistungsminderung (%)	37,8	23,5	n.s.
Dyspnoe (%)	55,5	60,8	n.s.
Herzrasen/stolpern (%)	57,2	52,9	n.s.
AP atypisch (%)	35,5	29,4	n.s.
AP bei Belastung (%)	35,5	25,5	n.s.
Embolien (%)	8,9	5,9	n.s.
Synkopen (%)	13,3	21,6	n.s.
Schwindel (%)	22,2	19,6	n.s.

n=Anzahl der untersuchten Patienten

Angabe in Prozent (Anzahl der Patienten mit einer spezifischen klinischen Symptomatik/Gesamtzahl der untersuchten Patienten der jeweiligen Diagnose)

Als klinische Symptome standen bei der dilatativen Kardiomyopathie nach früheren Studien Schweregradabhängig die Zeichen der linksbetonten Myokardinsuffizienz im Vordergrund (Kuhn et al. 1982; Schultheiß et al. 1994; Strauer et al. 1994, 1995; Tanganelli et al. 1989; WHO 1995). Kawai et al. fanden 1987, dass eine Myokarditis einerseits häufig symptomlos verlief, andererseits aber auch zu schwerer Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod führen konnte.

In dieser Arbeit verspürten Patienten sowohl mit einer Myokarditis als auch mit Myokarditisausschluss oder dilatativer Kardiomyopathie ähnlich häufig eine Leistungsminderung (28,0%, 30,7% bzw. 23,5%), siehe Tab.48. Auch in früheren Studien fand sich eine Leistungsminderung als uncharakteristische Symptomatik bei Patienten sowohl mit einer Myokarditis (Schölmerich 1975) als auch bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (Kuhn et al. 1982; Schultheiß 1992).

Dyspnoe kann, wie auch in der eigenen Arbeit, mit einer Myokarditis assoziiert sein (Daly 1984; Schölmerich 1975). Es wurde allerdings beschrieben, dass eine zunehmende Dyspnoe, die durch

diastolische Funktionsstörungen bedingt war, vorwiegend bei fulminant verlaufenden Myokarditiden vorkam (Schölmerich 1975; Boewer 1991). Kuhn et al. bezeichneten bereits 1982 Dyspnoe als eine der häufigsten Beschwerden der dilatativen Kardiomyopathie. In der eigenen Arbeit war das Symptom Dyspnoe vorwiegend Ausdruck einer linksventrikulären Funktionsstörung. Sowohl Patienten mit einer entzündlichen als auch dilatativen Kardiomyopathie klagten tendenziell häufiger über Dyspnoe als Patienten mit einer persistierenden oder abgeklungenen Myokarditis, siehe Tab.48. Dyspnoe erwies sich in dieser Arbeit nicht als "Gradmesser" einer myokardialen Entzündung. Auch Hammond et al. fanden in ihrer Studie von 1987, in der 72 Patienten mit unklarer Herzinsuffizienz biopsiert wurden, keine Abhängigkeit zwischen dem histologischen Nachweis lymphozytärer Infiltrate und dem Symptom Dyspnoe.

Als weiteres häufiges Symptom der dilatativen Kardiomyopathie wurden subjektiv empfundene Herzrhythmusstörungen beschrieben (Boewer et al. 1989; Regitz et al. 1985; Schölmerich 1975; Strauer et al. 1994). Herzrasen und Palpitationen wurden jedoch auch von Patienten mit Myokarditisverdacht angegeben (Bolte et al. 1984; Schölmerich 1975). Auch in der eigenen Arbeit wurden Herzrasen und Herzstolpern sowohl häufig von Patienten mit Myokarditis als auch mit dilatativer Kardiomyopathie verspürt, allerdings ohne wesentlichen Unterschied zu den Patienten der anderen Diagnosegruppen, siehe Tab.48.

Die Ergebnisse der eigenen Arbeit deuten darauf hin, dass Angina pectoris-Beschwerden mit entzündlichen Myokardveränderungen korrelieren. Atypische, das heißt belastungsunabhängige thorakale Schmerzen, traten bei Patienten mit einer Myokarditis signifikant häufiger auf als bei Patienten, bei denen eine Myokarditis ausgeschlossen werden konnte. Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie klagten im Vergleich zu Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie tendenziell häufiger über belastungsabhängige Angina pectoris-Beschwerden, siehe Tab.48. Auffällig häufig fanden sich in Zusammenhang mit atypischen und belastungsabhängigen Beschwerden ein immunhistologischer Grenzbefund.

In früheren Studien wurden Angina pectoris-Beschwerden sowohl von Patienten mit histologisch gesicherter Myokarditis (Dec et al. 1992; Liebermann et al. 1993; Pinamonti et al. 1988) als auch von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie angegeben (Kuhn et al. 1982; Regitz et al. 1988; Strauer 1988). Atypische Angina pectoris-Beschwerden wurden sowohl bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Kuhn et al. 1982) als auch bei Patienten mit Myokarditis (Kühl et al. 1997 b) als charakteristisch beschrieben.

Ursächlich für Angina pectoris-Beschwerden bei dilatativer Kardiomyopathie kommen nach Strauer et al. (1995) unter anderem eine verminderte Dehnbarkeit der Koronargefäße, eine



erhöhte extravasale Komponente des Koronarwiderstands und eine veränderte endotheliale Vasotransmitteransprechbarkeit in Betracht. Eine Ursache für Angina pectoris-Beschwerden im Rahmen einer myokardialen Entzündung bei unauffälliger Koronarangiographie kann eine Endotheldysfunktion sein, die zu einer Veränderung der vasoprotektiven Eigenschaften des Endothels der Koronararterien führt (Sztajzel et al. 2000). Vallbracht et al. stellten 2005 fest, dass eine Endotheldysfunktion die koronare Mikrozirkulation bei Patienten mit einem myokardialen Entzündungsprozess weiter verschlechtert. Im Rahmen einer Myokarditis fanden sich darüber hinaus Vasospasmen kleiner Koronargefäße. Iwasaki beschrieb einen solchen Fall 1991 bei einer Patientin mit Myokarditis, wobei der Vasospasmus angiographisch nachgewiesen werden konnte. Mikrovaskuläre Veränderungen („small vessels“) im Sinne einer Vaskulitis waren ein weiterer Pathomechanismus beim Auftreten von Angina pectoris-Beschwerden im Rahmen einer myokardialen Entzündung (Arbustini et al. 1997).

In der eigenen Arbeit wurden Embolien tendenziell häufiger bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie als bei Myokarditispatienten beschrieben, wobei als mögliche Ursache in 37,5% der Fälle eine Absolute Arrhythmie bzw. Vorhofflattern vorlag. Eine entzündliche Kardiomyopathie war im Vergleich zur dilatativen Kardiomyopathie nicht signifikant mit einer Häufung von Embolien assoziiert (8,9% bzw. 5,9%), siehe Tab.48. Auch in früheren Arbeiten wurden als Komplikationen bei dilatativer Kardiomyopathie Embolien beschrieben (Edwards 1987). In Studien von Fuster et al. 1981 wiesen 4% der 104 untersuchten Patienten systemische Embolien auf. Diaz et al. fanden 1987 bei den von ihnen über einen Zeitraum von 5½ Jahren untersuchten 169 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie 10% pulmonale und 8,3% systemische Embolien. Auch bei Myokarditispatienten kann es zu thromboembolischen Ereignissen kommen. Wie Pinamonti et al. 1988 in einer Arbeit beschrieben, ließen sich Thromben bei Myokarditispatienten echokardiographisch darstellen.

In der eigenen Arbeit fielen Synkopen tendenziell häufiger bei Patienten mit einer dilatativen oder entzündlichen Kardiomyopathie auf als bei Patienten mit Myokarditis oder Myokarditis-ausschluss, siehe Tab.48. Synkopen wurden in früheren Studien, ohne genaue Angaben von Häufigkeiten, sowohl bei Myokarditispatienten (Kawai et al. 1987) als auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Boewer et al. 1989) beschrieben. Das vielgestaltige Symptom Schwindel erlangte in der eigenen Arbeit bei der Diagnostik einer spezifischen Myokarderkrankung keinen Stellenwert und wurde auch nicht in früheren Studien besonders hervorgehoben.

### 5.4.3. Auskultationsbefunde

Tab.49: Auskultationsbefunde bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM

Diagnose	MC (n=132)	MC-Ausschluss (n=166)	p
Galopprrhythmus (%)	6,1	6	n.s.
Perikardreiben (%)	0	0	n.s.
pulmonale Stauung (%)	13,6	4,8	n.s.

  

Diagnose	DCMI (n=45)	DCM (n=51)	p
Galopprrhythmus (%)	11,1	9,8	n.s.
Perikardreiben (%)	2,2	0	n.s.
pulmonale Stauung (%)	20	7,8	n.s.

n=Anzahl der untersuchten Patienten

Angabe in Prozent (Anzahl der Patienten mit einem spezifischen Auskultationsbefund/Gesamtzahl der untersuchten Patienten der jeweiligen Diagnose)

Ein Galopprrhythmus war als Zeichen einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion bei Patienten mit einer entzündlichen oder dilatativen Kardiomyopathie tendenziell häufiger als bei Patienten mit Nachweis oder Ausschluss einer Myokarditis auskultierbar, siehe Tab.49. Regitz et al. wiesen 1988 bei weitaus mehr Patienten als in der eigenen Arbeit, nämlich bei 44% der 102 Patienten mit dem Verdacht einer dilatativen Kardiomyopathie, einen Galopprrhythmus nach. Allerdings war die linksventrikuläre Funktion der Patienten im Durchschnitt schlechter als bei den Patienten der eigenen Arbeit mit Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie (EF  $35 \pm 11\%$  vs.  $44,1 \pm 19,9\%$ ). Außerdem wiesen Regitz et al. in einer früheren Untersuchung (1985) bei Patienten mit histologisch nachgewiesener Myokarditis und eingeschränkter linksventrikulären Funktion in 75% der Fälle einen Galopprrhythmus nach. In der eigenen Arbeit war ein Galopprrhythmus deutlich seltener und ohne Unterschiede in der Häufigkeit zwischen Patienten mit einer dilatativen und entzündlichen Kardiomyopathie auskultierbar. In dieser Arbeit wurde nur bei einem Patienten mit entzündlicher Kardiomyopathie der Auskultationsbefund Perikardreiben nachgewiesen. Da sich weitere Hinweise für eine Perikarditis echokardiographisch nicht ergaben, konnte bei keinem Patienten eine Perikarditis nachgewiesen werden. Auch in früheren Studien fiel nur gelegentlich bei Myokarditispatienten Perikardreiben auf (Kawai et al. 1987; Kishimoto et al. 1985). Reilly et al. konnten 1988 bei vier von 26 Aidspatienten mit Myokarditis Perikardreiben auskultieren.

Pulmonale Stauungszeichen wurden in Studien zu diesem Thema nicht gesondert dargestellt.

#### 5.4.4 Laborwerte

Tab.50: Laborwerte bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM

Diagnose	MC	n	MC-Ausschluss	n	p
BSG (mm/h)	19,4 ± 1,9	112	14 ± 11,9	112	n.s.
CRP mg/dl)	3,9 ± 6,8	67	2 ± 4,8	95	n.s.
Leukozyten (pro µl)	8747,7 ± 4620	127	7705 ± 3595,9	95	n.s.
Lymphozyten (pro µl)	3998 ± 1225	113	3809 ± 2541,8	85	n.s.
GOT (U/l)	14,8 ± 18,2	125	14,6 ± 16,8	112	n.s.
GPT (U/l)	16,5 ± 14,7	125	16,2 ± 4,3	113	n.s.
γ-GT (U/l)	36,6 ± 42,2	91	31,5 ± 42,6	100	n.s.
CD4 (pro µl)	440,3 ± 200,8	56	510,5 ± 130	36	n.s.
CD8 (pro µl)	200 ± 90,9	58	210,9 ± 70,6	65	n.s.
Hb (g/dl)	17,5 ± 2,8	126	14,9 ± 3,4	164	n.s.
RF (U/l)	19,4 ± 3,6	55	22,8 ± 3,8	79	n.s.

  

Diagnose	DCMI	n	DCM	n	p
BSG (mm/h)	20,6 ± 13,1	39	11 ± 8,9	47	n.s.
CRP (mg/dl)	0,9 ± 1,2	24	2,3 ± 5,7	34	n.s.
Leukozyten (pro µl)	8759 ± 2956	44	7076,5 ± 3123	34	n.s.
Lymphozyten (pro µl)	1933 ± 683,1	35	2117 ± 245	29	n.s.
GOT (U/l)	16,5 ± 14,7	40	16,2 ± 4,3	45	n.s.
GPT (U/l)	19 ± 16,9	40	20,7 ± 27,9	45	n.s.
γ-GT (U/l)	40,1 ± 36,7	45	32,9 ± 36,1	53	n.s.
CD4 (pro µl)	400,5 ± 220,3	15	490,5 ± 170,4	14	n.s.
CD8 (pro µl)	190,3 ± 90,3	15	200,5 ± 70,5	20	n.s.
Hb (g/dl)	18,5 ± 2,8	45	17,1 ± 2,4	53	n.s.
RF (U/L)	18,8 ± 4,9	18	20,8 ± 6	32	n.s.

n=Anzahl der untersuchten Patienten,  $x \pm SA$ ,  $\bar{x}$ -Mittelwert, SA-Standardabweichung

Entzündliche Laborparameter können nach Studienergebnissen ein Hinweis auf das Vorliegen einer Myokarditis sein (Kawai et al. 1987; Kishimoto et al. 1985; Regitz et al. 1985; Schölmerich 1975; Strauer et al. 1994). Frühere Studien (Vignola et al. 1984) zeigten jedoch auch, dass Entzündungsparameter bei Myokarditispatienten im Referenzbereich liegen können. Auch bei dieser Arbeit lagen Entzündungsparameter (BSG, CRP, Leukozyten) sowohl bei Patienten mit der Diagnose einer Myokarditis als auch bei denen mit einer entzündlichen Kardiomyopathie im Mittel nicht oberhalb des Referenzbereichs, siehe Tab.50. Die Ergebnisse sind schwierig zu interpretieren, da medikamentöse Effekte nicht berücksichtigt wurden und zum Untersuchungszeitpunkt erhöhte Entzündungsparameter, die möglicherweise bei akuten

Verläufen nachweisbar sind, nicht mehr erfasst wurden, da solche Patienten in dieser Arbeit nur selten untersucht wurden.

Serologische Untersuchungen von 31 Patienten mit Myokarditisverdacht wiesen in einer Studie von Kawai et al. 1987 häufig eine Erhöhung von GPT und LDH auf. Zusätzlich wiesen Kawai et al. in der Studie nach, dass ASL bei Myokarditispatienten nicht erhöht war. Dies stimmt mit Beobachtungen von Kishimoto 1985 überein. Korrelierend zu den dargestellten Studien war ASL auch in der eigenen Arbeit bei Myokarditispatienten nicht erhöht. Darüber hinaus lagen die Transaminasen GOT und GPT bei einer dilatativen oder entzündlichen Kardiomyopathie nur wenig höher als bei einer Myokarditis, siehe Tab.50. Es fiel lediglich eine leicht erhöhte  $\gamma$ -GT sowohl bei Patienten mit einer Myokarditis als auch bei denen mit einer entzündlichen Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten mit nicht entzündlichen Myokarderkrankungen auf. Ursächlich könnte eine Leberbeteiligung im Rahmen des viralen Infektes sein. Eine leichte Transaminasenerhöhung bei Patienten mit einer kardialen Pumpfunktionsstörung lässt sich generell am ehesten auf Stauungssymptome bei einer Rechtsherzinsuffizienz zurückführen.

Nach Studienergebnissen von Kishimoto et al. 1985 kann es bei Myokarditispatienten zu einem Anstieg muskelspezifischer Enzyme kommen. Auch Vignola et al. fanden 1984 bei zwei von sechs Patienten mit Myokarditis gegenüber sechs Patienten ohne Myokarditisnachweis eine erhöhte CK und CKMB. Pathogenetisch kann ein CK-Anstieg dadurch bedingt sein, dass es im Rahmen der Viruselimination zur Zerstörung der virusbefallenen Zellen kommt und/oder Viren direkt zytotoxisch wirken. CK-Werte waren in dieser Arbeit im Mittel nicht signifikant bei Myokarditispatienten gegenüber Patienten ohne myokardiale Entzündung erhöht. Dies liegt zum einen darin begründet, dass die CK nicht myokardspezifisch ist, zum anderen, dass nur in einem frühen Stadium der Viruselimination (Myokardverlust) die CK erhöht ist.

Anderson et al. zeigten 1985, dass sich die Gesamtheit der Lymphozyten und deren Subpopulationen (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, T-Helferzellen und T-Supressorzellen) zwischen 22 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und 22 Patienten aus einer Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden. Auch in der eigenen Arbeit waren Leukozyten- und Lymphozytenzahlen normwertig. Im Vergleich zu nicht entzündlichen Myokarderkrankungen lagen die Leukozytenzahlen bei entzündlichen Kardiomyopathien und Myokarditiden jedoch tendenziell etwas höher, ohne den Referenzbereich im Mittel zu überschreiten, siehe Tab.50.

T-Helferzellen (CD4) und T-Supressorzellen (CD8) lagen im Mittel ebenfalls bei allen Patienten im Normbereich, siehe Tab.50. Möglicherweise spielt bei entzündlichen Myokarderkrankungen nicht die Anzahl der Lymphozyten, sondern wie Bolte et al. 1984 in einer Arbeit untersuchten,

die Zellaktivität eine Rolle. Sie fanden die Supressor-Zellaktivität sowohl bei Patienten mit Myokarditis als auch bei denen mit daraus resultierender dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Sie folgerten daraus eine erhöhte Empfänglichkeit für eine Virusinfektion bei erniedrigter Supressor-Zellaktivität.

#### 5.4.5 Elektrokardiogramm

Tab.51: EKG-Veränderungen bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM

Diagnose	MC (n=132)	MC-Ausschluss (n=166)	p
Absolute Arrhythmie (%)	16,7	13,8	n.s.
Sinustachykardie (%)	12,9	4,8	<0,05
SVES und VES (%)	28	28,3	n.s.
LSB (%)	6,8	0,6	n.s.
RSB (%)	1,5	7,2	n.s.
AV-Block (%)	1,5	4,8	n.s.
ST-Streckenhebung (%)	19,7	1,2	<0,01
T-Negativierung (%)	28,8	31,3	n.s.
Linksherzhypertrophie (%)	1,5	3	n.s.

  

Diagnose	DCMI (n=45)	DCM (n=51)	p
Absolute Arrhythmie (%)	35,5	17,6	<0,05
Sinustachykardie (%)	28,9	13,7	<0,05
SVES und VES (%)	46,7	35,3	n.s.
LSB (%)	13,3	41,2	<0,01
RSB (%)	4,4	3,9	n.s.
AV-Block (%)	11,1	7,8	n.s.
ST-Streckenhebung (%)	0	0	n.s.
T-Negativierung (%)	48,9	21,6	<0,01
Linksherzhypertrophie (%)	8,9	7,8	n.s.

n=Anzahl der untersuchten Patienten

Angabe in Prozent (Anzahl der Patienten mit einer spezifischen Herzrhythmusstörung/Gesamtzahl der untersuchten Patienten der jeweiligen Diagnose)

Studien bei Patienten mit Myokarditis (Hayakawa et al. 1984; Kishimoto et al. 1983; Matsumori 1992; Vignola et al. 1984) und dilatativer Kardiomyopathie (Kishimoto et al. 1983; Kuhn et al. 1982; Mestroni et al. 1990; Matsumori 1992; Strauer et al. 1994) belegten das Auftreten aller Formen von Herzrhythmusstörungen.

Die Mehrzahl, der in dieser Arbeit nachgewiesenen Herzrhythmusstörungen, traten vorwiegend bei Patienten mit linksventrikulären Funktionsstörungen, also Patienten mit dilatativen oder entzündlichen Kardiomyopathien auf, siehe Tab.51 auf S.67. Tendenziell häufiger fand sich eine Absolute Arrhythmie oder Vorhofflattern bei Patienten mit einer entzündlichen und dilatativen Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten mit Myokarditis oder Myokarditisausschluss. Auch Kuhn et al. zeigten in einer Studie von 1982, dass Patienten mit vergrößertem Herzen häufiger schwere Herzrhythmusstörungen aufwiesen. Des Weiteren beschrieb Morgera 1992 einen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer zunehmender Vergrößerung des linken Vorhofs.

Aber neben hämodynamischen scheinen auch myokardiale entzündliche Ursachen eine Rolle zu spielen, da sowohl Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie als auch mit einer Myokarditis tendenziell häufiger eine Absolute Arrhythmie oder Vorhofflattern aufwiesen als Patienten ohne myokardialen Entzündungsprozess, siehe Tab.51. In einer Arbeit von Regitz et al. 1985 wiesen 30% der Patienten mit linksventrikulären Funktionsstörungen und Myokarditisnachweis Vorhofflimmern auf. Ähnlich häufig (35,5%) fanden sich in der eigenen Arbeit eine Absolute Arrhythmie oder Vorhofflattern bei Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie.

Auch Sinustachykardien waren in der eigenen Arbeit, wie in anderen Studien auch (Strauer et al. 1995), überwiegend hämodynamisch bedingt. Allerdings waren auch hier entzündliche Myokardveränderungen mit einem gehäuftem Auftreten assoziiert. Patienten mit einer Myokarditis und Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie wiesen signifikant häufiger Sinustachykardien auf als entsprechende Patienten ohne myokardiale Entzündung, siehe Tab.51. In der eigenen Arbeit traten supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen bei Patienten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung tendenziell häufiger auf, siehe Tab.51. Bei Patienten mit entzündlicher Kardiomyopathie fielen in 46,7% und bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in 35,3% der Fälle Extrasystolen auf. Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen fanden sich etwa gleich häufig bei Patienten mit und ohne Myokarditisnachweis (28,0% vs. 28,3%), siehe Tab.51. Auch in der Studie von Vignola et al. 1984 traten ventrikuläre Extrasystolen bei Patienten mit Myokarditis und denen mit Myokarditisausschluss gleich häufig auf, wobei Vignola ventrikuläre Extrasystolen häufig als einzige Manifestation einer sonst klinisch inapparenten Myokarditis beurteilte. In anderen Studien waren, wie in der eigenen Arbeit, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen bei Patienten mit Myokarditis (Dec et al. 1985; Hayakawa et al. 1984; Kawai et al. 1987; Kishimoto et al. 1983; Matsumori 1992, Morgera 1992; Vignola et al. 1984) und dilatativer Kardiomyopathie (Kuhn et al. 1982; Meinertz

et al. 1984; Mestroni et al. 1987, Strauer et al. 1994) nachweisbar, allerdings erfolgte in den Studien kein Vergleich zwischen den beiden Diagnosen.

An Blockbildern dominierten nach Ergebnissen früherer Studien bei der dilatativen Kardiomyopathie der Linksschenkelblock (Kuhn et al. 1982; Regitz et al. 1985; Taubert et al. 1994). Bei Patienten mit Myokarditis ließen sich ebenfalls Blockbilder nachweisen, wobei nach den bisherigen Untersuchungen kein bestimmtes Blockbild dominierte (Hayakawa et al. 1984; Kishimoto et al. 1983; Matsumori 1992; Schultheiß et al. 1996). Shin et al. zeigten 1989 in einer Studie die Vielfältigkeit der Reizleitungsstörungen bei Myokarditis in Abhängigkeit von der Lokalisation der entzündlichen Infiltration im Reizleitungssystem auf. In der Studie wurden myokardiale Autopsiebefunde mit prämortalen EKG-Veränderungen von 65 Patienten verglichen. Die Überleitungs- und Rückbildungsstörungen wurden nicht mit ischämischen, sondern lokalen oder diffusen entzündlichen Veränderungen im Bereich des Reizleitungssystems erklärt. Kam eine Entzündung des Perikards hinzu, so führte diese zu Leitungsstörungen des Sinus- und AV-Knotens, wohingegen Purkinjefasern und Tawara-Schenkel bei endomyokardialer Mitbeteiligung geschädigt wurden.

Die Ergebnisse von Shin et al. erklären die Ergebnisse der eigenen Arbeit jedoch nur zum Teil. In der eigenen Arbeit waren es, wie in den früheren Studien beschrieben, ebenfalls Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, bei denen Linksschenkelblöcke am häufigsten auffielen, siehe Tab.51. Die Häufigkeit von Linksschenkelblöcken scheint demzufolge mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion assoziiert zu sein. Dass Linksschenkelblöcke bei Patienten mit einer dilatativen gegenüber denen mit einer entzündlichen Kardiomyopathie signifikant häufiger auftraten, könnte darin begründet sein, dass der linke Tawara-Schenkel ausgespart, bzw. weniger sensibel auf eine myokardiale Entzündung reagiert. Des Weiteren könnten andere spezifische Ursachen einer dilatativen Kardiomyopathie, einschließlich postentzündlicher Veränderungen, den linken Tawara-Schenkel stärker schädigen als myokardiale Entzündungsreaktionen. Rechtsschenkelblöcke und AV-Blöcke traten bei Kardiomyopathien unabhängig von den myokardialen Entzündungsprozessen gleich häufig auf, siehe Tab.51. Im Gegensatz zu früheren Studien (Hasumi 1983; Kawai 1987; Morgera 1992) traten AV-Blöcke in dieser Arbeit selten bei Myokarditispatienten auf, siehe Tab.51. Morgera fand 1992 in einer Studie bei 45 Patienten mit Myokarditis AV-Blöcke und Repolarisationsstörungen als häufigste EKG-Veränderung. Auch Kawai fielen 1987 Adam-stokes Anfälle häufig als ein Frühsymptom einer Myokarditis auf. Hasumi fand 1983 bei zehn von elf Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen akuten Myokarditis einen kompletten AV-Block, wobei die

Ejektionsfraktion ( $57,5 \pm 10,8\%$ ) dieser Patienten im Vergleich zu den Patienten der hier vorliegenden Arbeit etwas stärker reduziert war.

ST-Streckenhebungen sind ein wichtiges Kriterium einer akuten Myokarditis (Kishimoto et al. 1985; Nakashima et al. 1994), entsprechend wiesen in der eigenen Arbeit signifikant mehr Patienten mit Myokarditis ST-Streckenhebungen auf als Patienten mit Myokarditisausschluss (19,7% vs. 1,2%), siehe Tab.51. Neben ST-Streckenhebungen fallen bei Myokarditiden T-Negativierungen und Q-Zacken auf (Kishimoto et al. 1985; Narula et al. 1990; Dec et al. 1985 und 1992). Die Differentialdiagnose zum Myokardinfarkt kann bei ähnlichen EKG-Veränderungen schwierig sein, insbesondere wenn Patienten zusätzlich über Angina pectoris-Beschwerden klagen und sich serologisch eine erhöhte CK oder CKMB nachweisen lässt.

T-Negativierungen wurden als häufige EKG-Veränderung bei Myokarditis beobachtet (Kishimoto et al. 1985). Allerdings fielen in der eigenen Arbeit T-Negativierungen am häufigsten bei Patienten mit entzündlicher Kardiomyopathie (48,9%) auf, tendenziell seltener bei Patienten mit Myokarditis (28,8%) und signifikant seltener bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (21,6%), siehe Tab. 51. Möglicherweise werden T-Negativierungen teilweise durch eine koronare Perfusionsstörung, wie sie bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathien beschrieben wurden (Strauer et al. 1995), verursacht. Hierbei kommt es über eine erhöhte Wandspannung des Ventrikels zu einer relativen koronaren Minderperfusion. Die hohe Inzidenz der T-Negativierungen bei entzündlichen Kardio-myopathien kann möglicherweise zusätzlich durch entzündliche myokardiale Veränderungen bedingt sein, die die koronare Durchblutung, wie oben bei Angina pectoris-Beschwerden beschrieben, durch Vasospasmen oder eine Endotheldysfunktion beeinträchtigen.

Wie auch in früheren Studien beschrieben (Strauer et al. 1995), fanden sich in der eigenen Arbeit bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose dilatative Kardiomyopathie häufiger elektrokardiographische Hinweise für eine Linksherzhypertrophie als bei Patienten mit Myokarditisverdacht. Wesentliche Unterschiede bei deren Auftreten zwischen Patienten mit einer entzündlichen oder dilatativen Kardiomyopathie ergaben sich nicht, siehe Tab.51.



## 5.4.6 Echokardiographie

Tab.52: Echokardiographische Parameter bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM

Diagnose:	MC	n	MC-Ausschluss	n	p
LVEDD (mm)	54,5 ± 11,6	56	54,3 ± 10,7	75	n.s.
LVESD (mm)	36,3 ± 10,5	43	35 ± 13,1	25	n.s.
IVS (mm)	10,5 ± 1,2	48	10,2 ± 1,0	32	n.s.
HW (mm)	10,2 ± 0,9	48	9,8 ± 1,0	30	n.s.
Diagnose:	DCMI	n	DCM	n	p
LVEDD (mm)	65,1 ± 8,6	27	62 ± 10,1	32	n.s.
LVESD (mm)	50,8 ± 11,6	17	48,1 ± 13,2	25	n.s.
IVS (mm)	10,3 ± 1,2	26	10,4 ± 1,9	32	n.s.
HW (mm)	9,5 ± 2,2	24	10 ± 1,0	30	n.s.

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

Echokardiographisch fanden sich in der eigenen Arbeit bei Patienten mit Myokarditis im Mittel normale Ventrikelgrößen, wie sie bereits in der Literatur beschrieben wurden (Pinamonti et al. 1988; Strauer et al. 1994), siehe Tab.52. Die Studienergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Auch eine Vergrößerung der Herzhöhlen, verbunden mit Dysfunktionen, können bei einem Teil der Patienten mit Myokarditis auftreten (Diaz et al. 1987; Kishimoto et al. 1985; Koga et al. 1989; Nieminen et al. 1984). Hayakawa et al. beschrieben 1984, dass sechs von sieben Myokarditispatienten eine Dilatation des linken Ventrikels aufwiesen. Bei Vergleich mit den letztgenannten Studien ist allerdings zu berücksichtigen, dass Patienten mit Dilatation der Herzhöhlen definitionsgemäß in der eigenen Arbeit vermutlich nicht zu der Gruppe der Myokarditis sondern der entzündlichen Kardiomyopathie zugeordnet worden wären. Daneben kann, bedingt durch ein kurzzeitiges Wandödem, jedoch auch eine Hypertrophie der Herzwand auftreten. In der hier vorliegenden Arbeit fanden sich, entsprechend zu Untersuchungen von James et al. (1994), Nieminen et al. (1984) und Pinamonti et al. (1988), keine charakteristischen Veränderungen bezüglich der Wanddicke. Im Gegensatz zu Studien von Maisch 1992 und Pinamonti et al. 1988 ließen sich in dieser Arbeit keine cavitären Thromben nachweisen. Pinamonti et al. wiesen in einer Studie bei 41 Patienten mit histologisch gesicherter Myokarditis in 15% echokardiographisch intrakardiale Thromben nach.

Ebenso waren Perikardergüsse nicht nachweisbar, die in anderen Arbeiten zusätzlich als Hinweis für ein entzündliches Geschehen eingestuft wurden (Kishimoto et al. 1985; Regitz et al. 1985).

Echokardiographisch charakteristisch für eine dilatative Kardiomyopathie sind eine Dilatation eines oder beider Ventrikel und bei relativer Mitralinsuffizienz auch des linken Vorhofs (WHO 1995). Darüber hinaus fand man in früheren Studien eine Einschränkung der systolischen Pumpfunktion (Bartel et al. 1996; Bonhour 1996; Ito et al. 1997; Modena et al. 1997; Pinamonti et al. 1997; Regitz et al. 1988; Strauer et al. 1994; Tanganelli et al. 1989). Es wurden diffuse und segmentale Hypokinesien der Ventrikelwand beschrieben (Tanganelli et al. 1989; Wallis et al. 1984). Die in den oben genannten Studien vorliegenden Ergebnisse für den linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameter bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie entsprachen denen in dieser Arbeit, siehe Tab.52.

In einer fünfjährigen Studie verglich Liebermann 1993 echokardiographische Befunde mit den Ergebnissen endomyokardial gewonnener Biopsien. Dabei wies die Mehrheit der Patienten mit aktiver Myokarditis dysfunktionelle Bewegungsstörungen des Myokards auf. Es lag eine Entwicklung von normal bis schwer dilatierten Ventrikeln mit hypokinetischen Funktionsstörungen in Abhängigkeit von dem Aktivitätsgrad der Entzündung vor. Schäfer et al. stellten 1991 in einer Verlaufsbeobachtung über drei Jahre von 51 Patienten mit Myokarditisverdacht fest, dass eine Zunahme der Vorhof- und Kammergröße für einen aktiven myokardialen Entzündungsprozess spricht. Im Unterschied zu den auf histologischen Untersuchungen basierenden Studien von Liebermann und Schäfer et al. zeigte sich in der eigenen Arbeit bezüglich echokardiographischer Befunde keine wesentliche Ventrikelvergrößerung bei Myokarditis und entzündlicher Kardiomyopathie gegenüber den entsprechenden nicht entzündlichen Myokarderkrankungen, siehe Tab.52.

### 5.4.7 Röntgenthorax

Tab.53: Radiologische Veränderungen bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM

Diagnose:	MC	n	MC-Ausschluss	n	p
Linksherzvergrößerung (%)	33,6	110	25,5	141	n.s.
pulmonale Stauung (%)	9,2	109	6,4	141	n.s.
Diagnose:	DCMI	n	DCM	n	p
Linksherzvergrößerung (%)	50	42	39	41	n.s.
pulmonale Stauung (%)	20,9	43	20	40	n.s.

n=Anzahl der untersuchten Patienten

Angabe in Prozent (Anzahl der Patienten mit einem spezifischen Röntgenthoraxbefund/Gesamtzahl der untersuchten Patienten der jeweiligen Diagnose)

Im Rahmen der Myokarditidiagnostik zeigten frühere Studien, entsprechend den eigenen Ergebnissen, dass sich radiologische Hinweise für eine Herzvergrößerung bei einem Teil der Patienten aufzeigen lassen können (Kawai et al. 1987; Schölmerich 1975; Tanganelli et al. 1989). Tanganelli et al. befanden 1989, dass diese Veränderungen oft sehr diskret seien. Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie waren entsprechend der Definition einer Kardiomegalie mit eingeschränkter Ejektionsfraktion in der eigenen Arbeit etwas häufiger durch radiologische Insuffizienzzeichen charakterisiert, siehe Tab.53 auf S.72. Entsprechend den eigenen Ergebnissen wiesen frühere Studien radiologisch bei der dilatativen Kardiomyopathie häufig eine pulmonale Stauung und eine Herzvergrößerung nach (Regitz et al. 1985; Tanganelli et al. 1989). Fuster et al. fanden 1981 bei 87% der 104 untersuchten Patienten mit dem Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie radiologische Zeichen der Herzvergrößerung.

Bei Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien ergaben sich in der eigenen Arbeit im Vergleich zu denen mit dilatativen Kardiomyopathien tendenziell häufiger Hinweise für eine Linksherzvergrößerung, siehe Tab.53. Dieses korreliert mit den Ergebnissen der Herzkatheteruntersuchung und lässt vermuten, dass autoimmunologische Entzündungsprozesse des Myokards zusätzlich die Pumpfunktion verschlechtern können. Patienten mit einer persistierenden Myokarditis wiesen radiologische Veränderungen im Sinne einer Links-herzvergrößerung und Zeichen einer pulmonalen Stauung tendenziell häufiger auf als Patienten, bei denen eine Myokarditis ausgeschlossen werden konnte. Auch hier spielen möglicherweise immunologische Mechanismen eine Rolle, die eine Verschlechterung der kardialen Funktion verursachen (Schultheiß 1992).

#### 5.4.8 Herzkatheter

Tab.54: Herzkatheterbefunde bei MC, MC-Ausschluss, DCMI und DCM

Diagnose:	MC	n	MC-Ausschluss	n	p
EF (%)	61,6 ± 20,9	89	60,1 ± 19,4	105	n.s.
SVI (%)	65,2 ± 20,7	89	64,5 ± 26,2	98	n.s.
HI (l/min m <sup>2</sup> )	3,1 ± 1,1	102	3,2 ± 1	114	n.s.
EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	115 ± 49,1	89	118,1 ± 62,2	102	n.s.
ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	50,8 ± 45,3	89	53,7 ± 53,1	100	n.s.
LVEDP (mmHg)	13,7 ± 7,4	103	12,6 ± 7,7	35	n.s.
Pa mean (mmHg)	16,5 ± 7,5	108	16 ± 8,4	129	n.s.
PC (mmHg)	10,1 ± 7,1	91	9,4 ± 6,7	109	n.s.

Diagnose:	DCMI	n	DCM	n	p
					n.s.
EF (%)	41,1 ± 20,4	35	48,3 ± 19,5	35	n.s.
SVI (%)	51,3 ± 18,6	35	60,6 ± 21,8	25	n.s.
HI (l/min m <sup>2</sup> )	2,6 ± 1,0	29	3,0 ± 0,8	38	n.s.
EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	142,1 ± 5,9	35	138,3 ± 64,2	30	n.s.
ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	79,6 ± 52,8	34	73,5 ± 65,8	34	n.s.
LVEDP (mmHg)	17,8 ± 10,3	35	13,2 ± 8,7	35	<0,05
Pa mean (mmHg)	15,9 ± 8,7	39	14,7 ± 6,4	39	n.s.
PC (mmHg)	11,9 ± 8,2	24	9,2 ± 6,8	33	n.s.

n=Anzahl der untersuchten Patienten,  $\bar{x} \pm SA$ ,  $\bar{x}$ -Mittelwert, SA-Standardabweichung

Im Unterschied zu einigen vorangegangenen Studien (Boewer et al. 1989, 1991; Dec et al. 1985; Fenoglio et al. 1983; Hasumi et al. 1983; Regitz et al. 1985; Reilly et al. 1988; Tanganelli et al. 1989) wiesen Patienten mit Myokarditis in der eigenen Arbeit, entsprechend der klinischen Definition der Myokarditis, keine wesentlichen kardialen Funktionsstörungen auf, siehe Tab.54. Die Ejektionsfraktion lag in dieser Gruppe durchschnittlich bei  $61,6 \pm 20,9\%$ . Demgegenüber fanden z. B. Reilly et al. (1988) und Bolte et al. (1984) bei Myokarditispatienten erniedrigte Ejektionsfraktionen. Dabei war bei den Untersuchungen von Bolte zusätzlich, ebenfalls unterschiedlich zu Ergebnissen der eigenen Arbeit, eine Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Drucks im Vergleich zur Kontrollgruppe zu verzeichnen. Wie bereits oben bei der Echokardiographie ausgeführt, ist allerdings bei Vergleich mit den letztgenannten Studien zu berücksichtigen, dass Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion definitionsgemäß in der eigenen Arbeit vermutlich nicht zu der Gruppe der Myokarditis sondern der entzündlichen Kardiomyopathie gerechnet worden wären. In Studien von Taubert et al. 1984 und Hasumi et al. 1983 hingegen lagen die Ejektionsfraktionen bei Patienten mit Myokarditis, wie in der eigenen Arbeit, im Normbereich. Hasumi fand bei den elf untersuchten Myokarditispatienten eine Ejektionsfraktion von durchschnittlich  $57,5 \pm 10,8\%$  und in nur drei Fällen von weniger als 50%. Die Schwere, der in früheren Studien nachgewiesenen Funktionseinschränkungen bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Schultheiß et al. 1994; Taubert et al. 1994) entsprach im Vergleich den hämodynamischen Parametern der eigenen Untersuchung, siehe Tab.54. In der eigenen Arbeit stellte sich des Weiteren bei Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie ein im Vergleich zu denen mit dilatativer Kardiomyopathie signifikant erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck dar. Bei den übrigen hämodynamischen Parameter fiel tendenziell auf, dass die kardiale Pumpfunktion bei Patienten mit einer entzündlichen gegenüber denen mit einer dilatativen Kardiomyopathie reduziert war, siehe Tab.54. Die Ergebnisse zeigen

erneut die Tendenz auf, die bereits bei den radiologischen Befunden beschrieben wurde. Entscheidend für die Dilatation der Herzhöhlen sind myokardiale Umbauprozesse mit interstitieller Fibrose, Myozytolyse und Hypertrophie, die sowohl bei entzündlichen als auch dilatativen Kardiomyopathien auftreten (Badorff et al. 1997). Bei Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien können zusätzlich immunologische Mechanismen (zytotoxische T-Zellen, kardiodepressive Antikörper) die Pumpfunktion beeinträchtigen (Kelly und Smith 1997; Schultheiß 1995). Zytotoxische T-Lymphozyten führen zu Myozytolysen und sind über den Verlust an kontraktilen Elementen für die Kontraktilitätseinschränkung mitverantwortlich. Autoantikörper, die die Funktion des ADP-ATP-Rezeptors im Mitochondrium beeinträchtigen und dadurch den kardialen Energieumsatz senken, wirken ebenfalls negativ inotrop (Schultheiß et al. 1995; Schulze und Schultheiß 1995). Eine Einschränkung der Kontraktilität erfolgt durch die immunologische Induktion von Zytokinen (Matsumori et al. 1994). Zytokine unterhalten die Kardiomyozyten-Hypertrophie und das Matrix Remodeling. Der Hauptanteil der extrazellulären Matrix besteht aus Kollagen. Das Matrix Remodeling, ein Zusammenspiel zwischen Kollagenaufbau und -abbau (Spinale 2002), scheint jedoch bei entzündlichen Herzerkrankungen eine Schlüsselfunktion zu spielen, die gestört ist und zum Zusammenbruch der strukturellen und funktionellen Integrität des Herzens führt (Pauschinger et al. 2002). Darüber hinaus wirken Zytokine einerseits direkt negativ inotrop (Kelly und Smith 1997; Matsumori et al. 1994) und andererseits indirekt negativ inotrop, indem sie die Migration von immunkompetenten Zellen, wie zytotoxischen T-Lymphozyten vermitteln (Noutsias et al. 1999).

In früheren Studien, die auf histologischen Untersuchungen der Myokardbiopsien basierten, konnte keine eindeutige Beeinflussung hämodynamischer Parameter durch entzündliche Myokardveränderungen aufgezeigt werden. 1982 zeigte Bolte in einer Studie, dass bei Patienten mit leicht reduzierter linksventrikulärer Funktionsstörung 14 von 40 Myokardbiopsien entzündliche Veränderungen, im Gegensatz zu 14 von 80 Biopsaten bei Patienten mit stark eingeschränkter Funktionsstörung, aufwiesen. 1987 registrierten Hammond et al. bei Patienten mit unklaren Pumpfunktionsstörungen, dass entzündliche Infiltrationen im Myokard keine nachhaltigen Auswirkungen auf hämodynamische Parameter haben. Boewer et al. konnten in einer mit 248 Patienten durchgeführten Studie von 1991, in der die Patienten einer Linksherzkatheteruntersuchung und mehreren Myokardbiopsien unterzogen wurden, keine Beziehung zwischen histologisch nachweisbarer Aktivität der Entzündung und hämodynamischen Parametern nachweisen. Es zeigte sich jedoch, dass zunehmende kardiale Pumpfunktionsstörungen eine deutlich schlechtere Prognose bei Nachweis von aktiven Entzündungsprozessen bedeuten.

Nieminen et al. (1984) und Fruhwald et al. (1974) stellten eine Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern und klinischer Beschwerdesymptomatik fest. Eine Diskrepanz zwischen pathologischen Herzkatheteruntersuchungen und klinischen Symptomen wurden bei dilatativer Kardiomyopathie jedoch ebenfalls beschrieben (Pachinger et al. 1982). Auch in der eigenen Arbeit zeigte sich mehrheitlich eine Korrelation zwischen klinischen Symptomen und hämodynamischen Parametern. Allerdings gab es auch Ergebnisse, die sich möglicherweise durch den therapeutischen Effekt der Medikamente erklären lassen, so fanden sich z.B. bei Patienten mit Myokarditis und bei denen mit dilatativer Kardiomyopathie ähnliche NYHA-Stadien.

#### **5.4.9 Bedeutung der Ergebnisse der eigenen Arbeit in Hinblick auf diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei entzündlichen Myokarderkrankungen**

In dieser Arbeit sollte auf der Grundlage immunhistologischer Verfahren untersucht werden, ob sich im Unterschied zur weniger verlässlichen histologischen Diagnostik früherer Studien, bereits durch Anamnese, klinische Befunde und kardiale Zusatzdiagnostik auch ohne Myokardbiopsie Hinweise für eine entzündliche Myokarderkrankung ergeben.

Unberücksichtigt blieb die MRT-Herz-Diagnostik, die nicht angewandt wurde, die jedoch nach neueren Studien auch in Hinblick auf die Diagnose einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung einen hohen Stellenwert erlangt hat (Mahrholdt et al. 2006, Stark et al.2007).

Die eigene Arbeit zeigte, dass es nur wenige klinische Parameter gibt, die auf eine Myokarditis oder entzündliche Kardiomyopathie hinweisen. Atypische Angina pectoris-Beschwerden, sowie ST-Streckenhebungen und T-Negativierungen im EKG traten signifikant häufiger bei Patienten mit Myokarditis als bei Patienten mit Myokarditisausschluss auf, siehe Tab.48 und 51. ST-Streckenhebungen und Absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern fanden sich signifikant häufiger bei Patienten mit entzündlicher als bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, siehe Tab.51. Der LVEDP war bei Patienten mit entzündlicher gegenüber Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie signifikant erhöht, siehe Tab.54. Zur Sicherung der Diagnose eines entzündlichen Myokardprozesses ist jedoch aufgrund der nur bei einem Teil der Patienten auftretenden klinischen Hinweise eine Myokardbiopsie und deren immunhistologische Auswertung weiterhin zwingend notwendig, insbesondere in Hinblick auf die bestehenden Therapieoptionen.

Die 10-Jahres-Überlebensrate einer akuten nicht fulminanten Myokarditis beträgt etwa 45% (McCarthy et al. 2000). Die 5-Jahres-Mortalität bei der dilatativen Kardiomyopathie liegt auch unter einer unspezifischen Herzinsuffizienzmedikation bei 20%. Herztransplantationen bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sind häufig die letzte therapeutische Option (Olbrich 2001). Zwar kann durch den Einsatz kardial entlastender Medikamente eine gewisse Verbesserung der Prognose, insbesondere die der dilatativen Kardiomyopathie, erreicht werden, aber insgesamt sind die Prognosen einer Myokarditis oder einer dilatativen bzw. entzündlichen Kardiomyopathie schlecht. Die Entscheidung zu einer differenzierten Therapie setzt einen eindeutigen Virusnachweis bzw. einen Entzündungsnachweis mit Virusausschluss durch molekularbiologische und immunhistologische Untersuchungen von Myokardbiopsien voraus (Frustaci et al. 2003; Kühl et al. 1997 b; Maisch et al. 2004).

Nach Studien von Kühl und Schultheiß 1995 profitierten ca. 64% der Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien nach Ausschluss einer Viruspersistenz von einer immunsuppressiven Therapie. Weitere Untersuchungen zeigten, dass es bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Herzerkrankung unter der Behandlung mit Immunsuppressiva zu einem Rückgang der myokardialen Entzündung kam (Frustaci et al. 2003; Wojnicz et al. 2001). Bei Nachweis einer Viruspersistenz (Kühl et al. 2003) führte die Therapie mit Interferon-beta zur Viruselimination mit nachfolgender Verbesserung der linksventrikulären Funktionsstörung. Unter Immunsuppression verschlechterte sich die Prognose der Patienten allerdings deutlich, wenn eine Viruspersistenz zuvor nicht ausgeschlossen wurde (Frustaci et al. 2003).

Bei den Patienten der eigenen Arbeit wurden die Myokardbiopsien mit molekularbiologischen Verfahren auf die klassischen kardiotropen Viren, nämlich Entero- und Adenoviren untersucht. Etwa 90 % der Biopsien waren bezüglich einer Viruspersistenz negativ. Der geringe Nachweis einer Viruspersistenz ist unter anderem damit begründet, dass Entero- und Adenoviren bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu anderen Viren, wie humanem Herpesvirus Typ 6, Epstein-Barr-Virus und Parvovirus B 19 nach neueren Erkenntnissen seltener nachweisbar sind (Kühl et al. 2005). Nach den Untersuchungen von Kühl et al. 2005 konnten unter Berücksichtigung der verschiedenen kardiotropen Viren bei 67,4% von 245 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie virales Genom detektiert werden. Adenoviren wurden mit 1,6% am seltensten und Parvoviren B19 mit 51,4% am häufigsten nachgewiesen. Das Vorliegen einer Viruspersistenz wurde in der Ergebnisdarstellung der eigenen Arbeit nicht berücksichtigt, weil einerseits, wie oben ausgeführt, heute relevante Viren nicht mituntersucht wurden, andererseits die Frage nach einer Viruspersistenz aber auch nicht Inhalt der eigene Aufgabenstellung war.