

Aus der Medizinischen Klinik II – Kardiologie und Pulmologie –
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Von der Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ilka Silbermann

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.-P. Schultheiß
 2. Prof. Dr. med. M. Pauschinger
 3. Prof. Dr. med. E. Fleck

Datum der Promotion: 20.11.2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	3
2. Literaturübersicht	5
2.1. Die Myokarditis (MC)	5
2.1.1. Definition	5
2.1.2. Epidemiologie	5
2.1.3. Ätiologie	5
2.1.4. Klinik	7
2.1.5. Diagnostik	8
2.1.6. Verlauf und Prognose	10
2.1.7. Therapie	11
2.2. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM)	12
2.2.1. Definition und Klassifizierung	12
2.2.2. Epidemiologie	12
2.2.3. Ätiologie	13
2.2.4. Klinik	15
2.2.5. Diagnostik	15
2.2.6. Verlauf und Prognose	16
2.2.7. Therapie	16
2.3. Die virale Infektion als Ursache der Myokarditis / dilatativen Kardiomyopathie	22
2.3.1. Virustypen	22
2.3.2. Virusnachweis	22
2.3.3. Pathogenese der Virusinfektion	23
2.3.4. Der Zusammenhang zwischen Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie	25
3. Fragestellung	27
4. Untersuchungsgut und Methoden	28
4.1. Untersuchungsgut	28
4.2. Methoden	28

5. Ergebnisse	31
5.1. Erstbiopsie	31
5.1.1. Allgemeine Ergebnisse	31
5.1.2. Klinische Beschwerden	38
5.1.3. Laborchemische Untersuchungen	43
5.1.4. EKG	47
5.2. Folgebiopsie	50
5.2.1. Allgemeine Ergebnisse	50
5.2.2. Verlauf der Hämodynamik	54
5.2.3. Entwicklung einer Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie	61
6. Diskussion	64
6.1. Die Erstbiopsie	64
6.1.1. Die Untersuchung der Endomyokardbiopsie nach histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Kriterien	64
6.1.2. Die virale Genese der Myokarditis und entzündlichen dilatativen Kardiomyopathie	65
6.1.3. Abhängigkeit allgemeiner Patientencharakteristika vom Entzündungs-und Virusbefund	66
6.1.4. Die klinische Symptomatik in Abhängigkeit vom Entzündungs-und Virusbefund	68
6.1.5. Die Laborbefunde in Abhängigkeit vom Entzündungs-und Virusbefund	71
6.1.6. Die EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom Entzündungs-und Virusbefund	72
6.2. Die Folgebiopsie	73
6.2.1. Entzündungs-und Virusbefund in der Folgebiopsie	73
6.2.2. Verlauf der linksventrikulären Funktion in Abhängigkeit vom Entzündungs-und Virusbefund	74
6.2.3. Verlauf der linksventrikulären Funktion in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem EKG	75
6.2.4. Entwicklung der Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie	76
6.2.5. Limitationen dieser Arbeit	78
7. Zusammenfassung	79
8. Literaturverzeichnis	81
9. Abkürzungen	89

1. Einleitung

Der Begriff Myokarditis tauchte erstmals in der medizinischen Literatur zu Beginn des 19. Jahrhunderts auf, er wurde anfänglich verwendet, um eine Erkrankung des Herzmuskels zu beschreiben, die nicht mit Klappenabnormalitäten assoziiert ist. Fallberichte zeigen, dass man zu dieser Zeit unter einer Karditis Erkrankungen wie die Myokarditis, Perikarditis, Pneumonie, Pleuritis und vermutlich auch das akute Koronarsyndrom verstand, unter der allgemeinen Vorstellung einer Entzündung des Brustkorbs.

Von Sobernheim wurde 1837 die Bezeichnung Myokarditis erstmalig für die alleinige Entzündung des Myokards verwendet.

Von infektiösen oder immunologischen pathogenetischen Vorstellungen war man damals noch weit entfernt, erst in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts mit der durch Rudolf Virchow eingeführten neuen Krankheitslehre, der Zellularpathologie und der durch Louis Pasteur und Robert Koch begründeten Bakteriologie wurde die Myokarditis mit Infektionskrankheiten in Zusammenhang gebracht (1, 2).

In der 1. Hälfte des 20. Jahrhunderts stand der Koronararterienverschluss als Ursache für Herzmuskelerkrankungen im Vordergrund, ab Mitte des 20. Jahrhunderts zeigte sich dann aufgrund von verschiedenen Beobachtungen ein erneutes Interesse für die Myokarditis (3). Gore und Saphir stellten 1947 in einer Untersuchung von 1402 Myokarditis-Fällen bei nur circa 10% der Fälle eine rheumatische und diphtherische Genese fest, damit erhöhte sich die Aufmerksamkeit für eine virale Genese (4).

Das Hauptinteresse galt den Enteroviren, speziell den Coxsackieviren der Gruppe B. Epidemiologische Studien in den 60-iger Jahren zeigten eine erhöhte Inzidenz von viralen Myokarditiden infolge von Endemien mit Coxsackie-B-Virus (5, 6).

Der serologische Nachweis von signifikant erhöhten Antikörper-Titern gegen Coxsackie-B-Virus bei Myokarditis-Patienten (7) und Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (8, 9) unterstützte die Vorstellung einer viralen Genese der Myokarditis.

Einen Durchbruch brachte die Anwendung molekularbiologischer Methoden. Durch In-Situ-Hybridisierung (10), Slot-Blot-Technik (11) und PCR (12) konnte der Nachweis enteroviraler RNA im menschlichen Myokard erbracht werden.

Es wird schon lange darüber spekuliert, dass die virale Myokarditis (MC) zu einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM), d.h. einer Erweiterung und Funktionseinschränkung des Herzmuskels, führen kann (13).

Folgende Überlegungen unterstützten diese Hypothese:

1. Bei Patienten mit einer Myokarditis als auch Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie erfolgte der serologische Nachweis signifikant erhöhter Antikörper gegen Coxsackie-B-Virus versus Kontrollgruppen (7, 8).

2. Bei Patienten mit einer Myokarditis und Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie wurden Enteroviren (11, 13) und Adenoviren (14, 15, 16) im menschlichen Myokard nachgewiesen. Es wurde gezeigt, dass die Viren nach einer akuten Myokarditis persistieren können.

3. Bei Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie wurden mit histologischen und immunhistologischen Untersuchungsmethoden entzündliche Veränderungen im Myokard nachgewiesen (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24) .

4. In klinischen Langzeitstudien zeigte sich, dass ein Teil der Patienten nach einer akuten Myokarditis im Verlauf eine dilatative Kardiomyopathie entwickelte, bei Quigley et al 1987 waren es 52% (25, 26, 27, 28).

5. In Studien am Tiermodell konnte die Entwicklung der viralen Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie dargestellt werden (29).

Die folgenden Ausführungen beschäftigen sich mit der näheren Charakterisierung der Myokarditis und der dilatativen Kardiomyopathie sowie mit der Vorstellung nach dem heutigen Wissenstand, wie sich aus der akuten Virusmyokarditis eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln kann.

2. Literaturübersicht

2.1. Die Myokarditis (MC)

2.1.1. Definition

Die Myokarditis (MC) ist nach der WHO-Definition 1995 eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die Diagnosestellung erfolgt nach histologischen, immunologischen und immunhistologischen Kriterien (30).

2.1.2. Epidemiologie

Hinsichtlich des Auftretens der Myokarditis in der Bevölkerung ist mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen, da die Erkrankung oft asymptomatisch verläuft und der Patient häufig erst später zum Beispiel wegen Rhythmusstörungen oder einer linksventrikulären Funktionsstörung auffällt.

Daneben bereitet die richtige Diagnosestellung vor allem im ambulanten Bereich oft Schwierigkeiten.

Gore und Saphir zeigten 1947 an unselektierten Autopsiefällen eine Prävalenz von 3,5% Myokarditis-Fällen (4).

Bei Autopsiefällen mit ungeklärtem Herztod zeigte sich eine höhere Prävalenz, in einer Studie bei unter 40-jährigen Erwachsenen von 20% (31), in einer Untersuchung an Kindern im Alter von 0 – 17 Jahren von 17%, in einer anderen Untersuchung von japanischen Schulkindern von 21% (32, 33).

2.1.3. Ätiologie

In den industrialisierten Ländern werden Virusinfektionen als die Hauptursache für die Entstehung einer Myokarditis angesehen.

Als häufigste kardiotope Viren gelten die Enteroviren, insbesondere die Coxsackieviren der Gruppe B (19). Weitere kardiotope Viren sind unter anderem die Adenoviren (14, 15), Coxsackieviren der Gruppe A, Hepatitis-C-Viren (34), Zytomegalie-Viren und Influenza-Viren.

Seit kurzem wird dem Parvovirus B19 eine bedeutende Rolle bei der Auslösung einer Myokarditis zugeschrieben (35).

Weltweit gesehen ist die durch das Protozoon *Trypanosoma cruzi* hervorgerufene Chagas-Krankheit in Mittel- und Südamerika die häufigste Myokarditis (3).

Eine Übersicht über die bekannten Auslöser einer Myokarditis findet sich in den folgenden beiden Tabellen. In Tabelle 1 sind die bekannten infektiösen Ursachen dargestellt, in Tabelle 2 die nichtinfektiösen Ursachen.

Viren:	Bakterien:	Parasiten:	Protozoen:
Adenovirus	Brucella	Ascaris	Amöben
Coxsackie-Virus	Corynebacterium diphtherie	Echinococcus granulosus	Leishmanien
Denguevirus	Gonococcus	Larva migrans visceralis	Plasmodien
ECHO-Virus	Hämophilus influenza	Paragonimus westermani	Toxoplasma gondii
Enzephalomyocarditis(EMC)-Virus	Meningococcus	Schistosoma	Trypanosoma cruzi
Epstein-Barr-Virus	Mycobacterium	Taenia solium	
Hepatitis-A-und-C-Virus	Mycoplasma pneumoniae	Trichinella spiralis	
Herpes-simplex-Virus	Pneumococcus	Wucheria bancrofti	
Herpes-zoster-Virus	Salmonella		
HIV	Serratia marcescens	Pilze:	Rickettsien:
Influenza-A-und-B-Virus	Staphylococcus	Actinomyces	Coxiella burnetii
Junin-Virus	Streptococcus pneumoniae	Aspergillus	Rickettsia rickettsii
Gelbfiebervirus	Streptococcus pyogenes	Blastomyces	Rickettsia tsutsugamushi
Lymphozytäre Choriomeningitis (LCM)-Virus	Treponema pallidum	Candida	
Masernvirus	Tropheryma whipplei	Coccidioides	
Mumpsvirus	Vibrio cholerae	Cryptococcus	
Parvovirus		Histoplasma	
Poliovirus		Mucor Mykosen	
Rabiesvirus		Nocardia	
Respiratory-synytial-virus			
Rötelnvirus			Spirochaeten:
Vacciniavirus			Borrelien
Varicella-zoster-Virus			Leptospiren
Variolavirus			

Tabelle 1: infektiöse Ursachen der Myokarditis, modifiziert nach Feldmann 2000 (3), Olbrich 2001 (19)

Immunologisch vermittelt		Toxische Ursachen	
Allergene:	Alloantigene:	Pharmaka:	Schwermetalle:
Azetazolamid	Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation	Amphetamine	Kupfer
Amitriptylin		Anthrazykline	Eisen
Cafaclor	Autoantigene:	Katecholamine	Blei
Colchizin	Chagas-Erkrankung	Kokain	
Furosemid	Chlamydia pneumoniae	Cyclophosphamid	Physikalische Reize:
Isoniazid	Churg-Strauss-Syndrom	Äthanol	Elektroschock
Lidocain	Morbus Crohn	Fluorouracil	Hyperpyrexie
Methyldopa	Colitis ulcerosa	Hemetin	Radiatio
Penicillin	Riesenzell-myokarditis	Interleukin-2	
Phenylbutazon	Diabetes mellitus Typ I	Lithium	Verschiedene andere Ursachen:
Phenytoin	Kawasaki	Trastuzumab	Arsen
Reserpin	Myasthenia gravis		Insektenstiche
Streptomycin	Plymyositis		Schlangenbisse
Tetanustoxid	Sarkoidose		Kohlenmonoxid
Tetrazyklin	System. Lupus erythematodes		Inhalantien
Thiazide	Thyreotoxikose		Phosphor
	Wegnersche Granulomatose		

Tabelle 2: Nichtinfektiöse Ursachen der Myokarditis, modifiziert nach Feldmann 2000 (3), Olbrich 2001 (19)

2.1.4. Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der Myokarditis ist sehr unterschiedlich. Es reicht vom asymptomatischen Patienten mit auffälligen EKG-Veränderungen bis zum Patienten mit fulminantem Herzversagen mit schwerster linksventrikulärer Dysfunktion (3).

Ein spezifisches Leitsymptom besteht nicht. Im Vordergrund stehende Beschwerden sind Dyspnoe, Angina pectoris, Ruhetachykardie und Palpitationen. Viele Patienten beschreiben einen Leistungsknick.

Anamnestisch werden oft vorausgehende Virusinfekte mit / ohne Fieber angegeben (36).

2.1.5. Diagnostik

Labor

Serologische Entzündungsparameter wie Leukozyten, C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit können erhöht sein.

Bei akuter Myokarditis mit infarktähnlicher Präsentation kommt es häufig zu Erhöhungen der Kreatinkinase und des Troponin-T.

Eine Virusserologie mit Ermittlung der Antikörper-Titer findet fakultativ statt, sie ist oft unspezifisch, selten aussagekräftig und zudem kostenintensiv (37).

EKG

Im Elektrokardiogramm können neben Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, seltener ventrikuläre Tachykardien, Schenkelblockbilder, AV-Blockierungen auch Endstreckenveränderungen mit infarktähnlicher Präsentation auftreten.

Das Langzeit-EKG dient vor allem dem Nachweis von Rhythmusstörungen.

Röntgen

In der Röntgenthoraxaufnahme können Zeichen einer links-oder biventrikulären Dilatation sowie Stauungszeichen sichtbar sein.

Echokardiographie

Hier lässt sich erkennen, ob globale oder regionale Wandbewegungsstörungen bestehen, die Herzhöhlen dilatiert sind und die Auswurfraction reduziert ist.

Links-und Rechtsherzkatheter

Mit der Koronarangiographie lässt sich eine Koronare Herzkrankheit ausschließen.

Die Ventrikulographie dient zum Nachweis der möglicherweise eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion. Sie erlaubt die Beurteilung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens sowie der Auswurfraction des linken Ventrikels. Sie dient der Druckmessung in den Ventrikeln, vor allem der Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP). Zudem lassen sich regionale Wandbewegungsstörungen und Klappenabnormitäten erkennen.

Endomyokardbiopsie

Bedeutung und Durchführung

Die Entnahme menschlichen myokardialen Gewebes ist erstmals bei Suttun et al 1956 beschrieben mittels einer Nadel durch einen transthorakalen Zugang (38).

Die Entnahme von Gewebe aus dem rechten Ventrikel durch einen transvaskulären Zugang mittels eines Konno Biopon ist erstmals bei Sakakibara und Konno 1962 erwähnt (39).

Die aktuell meist verwendete Methode ist die Entnahme aus dem rechten Ventrikel im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung oder durch die Vena jugularis interna (40).

Aufgrund der hohen diagnostischen Aussagekraft ist die Endomyokardbiopsie in der Diagnostik der Myokarditis / dilatativen Kardiomyopathie von entscheidender Bedeutung.

Grünig et al beschreiben bei der Endomyokardbiopsie eine Komplikationsrate von 1 - 6% und eine Letalität von 0,03 - 0,4 %. Anbetracht dessen sollte die Entnahme von Myokardgewebe auf Zentren mit entsprechender Erfahrung beschränkt bleiben (41).

Die Proben werden mit der Frage nach entzündlichen Veränderungen histologisch und immunhistologisch untersucht und molekularbiologisch auf Virusvorhandensein geprüft. Mit der Histologie lassen sich spezifische Herzerkrankungen wie die Amyloidose oder Sarkoidose identifizieren und von der Virusmyokarditis abgrenzen.

Auswertung der Biopsie

Histologie

Die Häufigkeit der histologisch nachgewiesenen Myokarditiden schwankt in früheren Untersuchungen zwischen 0 - 67% (42).

Eine der Ursachen für diese Diskrepanz wird darin gesehen, dass keine einheitlichen Kriterien zur histomorphologischen Beurteilung der Endomyokardbiopsie existierten. Deshalb wurden als Versuch einer Vereinheitlichung der diagnostischen Kriterien für eine Myokarditis auf dem Pathologen-Panel 1984 in Dallas / Texas die Dallas-Kriterien aufgestellt, die zunächst eine weltweite Akzeptanz gefunden haben (43). Inzwischen werden sie wegen ihrer geringen Spezifität und Sensitivität als alleinige Diagnostik der myokardialen Entzündung weitgehend abgelehnt.

Dallas-Kriterien:

Aktive Myokarditis: entzündliches (lymphozytäres) Infiltrat mit Myozytendegeneration oder Nekrose, mit / ohne Fibrose

Borderline-Myokarditis: entzündliches Infiltrat ohne Myozytenschaden, mit / ohne Fibrose

Keine Myokarditis: kein Infiltrat, keine Myozytennekrose

Andere Ursachen für die stark differente Häufigkeit der histologisch nachgewiesenen Häufigkeit können darauf zurückzuführen sein, dass die Untersuchung der Biopsie von den einzelnen Untersuchern praktisch verschiedentlich umgesetzt wurde. Es gab eine große Variabilität zum Beispiel zwischen der Größe der Probenentnahme, der Anzahl der Biopsieproben pro Patient, dem Zeitpunkt der Biopsieentnahme und den damit verbundenen „sampling error“ (44).

Der „sampling error“ kommt unter anderem dadurch zustande, dass die Myokarditis häufig fokal abläuft und der Entzündungsprozess in der Biopsieprobe nicht erfasst ist. Chow et al und Hauck et al fanden unabhängig voneinander, dass mit einer zunehmenden Probenanzahl die Treffsicherheit der lichtmikroskopischen Diagnose Myokarditis steigt, bei einer Probenanzahl von 4 - 5 Proben betrug die Sensitivität circa 50%, bei 17 Proben war die Sensitivität mit 79% am höchsten (45, 46).

Der Zeitpunkt der Biopsieentnahme ist deshalb von Bedeutung, weil die histologisch fassbare Phase der akuten Myokarditis meist nur sehr kurz ist, bis zum circa 10. Tag (36).

Ein weiterer Nachteil der rein lichtmikroskopischen Beurteilung der Biopsie besteht darin, dass eine Identifizierung und Quantifizierung der das Gewebe infiltrierenden Zellen (Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen u.s.w.) sehr schwierig ist.

Deshalb sind zusätzliche immunhistologische und molekularbiologische Untersuchungen unerlässlich (36).

Immunhistologie

Durch die immunhistologischen Methoden konnte die diagnostische Treffsicherheit der Myokarditis wesentlich verbessert werden (23).

Unter Verwendung monoklonaler Antikörper gegen zahlreiche am Entzündungsprozess beteiligte Antigene

(unter anderem Lymphozytenoberflächenantigene wie z.B. CD3, CD4, CD8, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen) können die beteiligten Zellen genau identifiziert, charakterisiert und quantifiziert werden (23).

Außerdem können zellunabhängige Immunmarker wie eine erhöhte Expression verschiedener Adhäsionsmoleküle des Gefäßendothels und von Histokompatibilitätsantigenen nachgewiesen werden. Diese Immunmarker sind von besonderer Bedeutung, da sich ihre Expression unabhängig von der Leukozytenverteilung (lokal oder diffus) im gesamten Gewebe nachweisen lässt.

Bei den verschiedenen Studiengruppen, welche mit immunhistologischen Methoden arbeiten, gibt es bisher gibt es noch keinen allgemein akzeptierten Konsensus hinsichtlich der methodischen Aufarbeitung und diagnostischen Kriterien.

Gemeinsam ist jedoch das Ergebnis der unterschiedlichen Gruppen, dass sich mit den im Vergleich zu den histologischen Methoden mehr sensitiven und spezifischen immunhistologischen Methoden vermehrt Entzündungsprozesse nachweisen lassen.

Bei Kühl et al hatten zum Beispiel nur 3% der Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis bzw. eine dilatative Kardiomyopathie histologische Zeichen einer Entzündung, dagegen jedoch 49% immunhistologische Entzündungszeichen (23). In anderen Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit ca. 30 - 43% immunhistologisch positiven Ergebnissen bei Patienten mit Verdacht auf eine Myokarditis bzw. eine dilatative Kardiomyopathie (44, 20, 80, 137).

Virusnachweis

Durch molekularbiologische Methoden wie Slot-Blot-Technik (11), In-situ-Hybridisierung (10), PCR (12) ist der Virusnachweis im Myokardgewebe möglich (siehe 2.3.2.).

Nuklearmedizinische Methoden

Mit der Radionuklidventrikulographie lassen sich die Ventrikelvolumina quantitativ bestimmen, es können Aussagen über regionale und globale Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels in Ruhe und unter Belastung getroffen werden (23).

Mit Hilfe der Antimyosinzintigraphie kann bei histologisch gesicherter Myokarditis das Ausmaß von Myokardzellnekrosen erfasst werden (47, 48).

2.1.6. Verlauf und Prognose

Der Verlauf der akuten Myokarditis ist häufig gutartig und das Krankheitsbild passager. Selten kommt es im akuten Stadium zu einem fulminanten Verlauf mit Pumpversagen des linken Ventrikels, höhergradigen AV-Blockierungen und tachykarden ventrikulären Arrhythmien (36).

Maisch et al bewerteten 1995 in einer Metaanalyse über 12 Studien, welche biopsierte und nicht biopsierte Myokarditis-Patienten einschlossen, den hämodynamischen Verlauf. Bei durchschnittlich 58% der Patienten kam es in einem Follow-up von 3 - 60 Monaten unter Standardtherapie und eingeschränkter körperlicher Aktivität zu einer

spontanen Verbesserung der linksventrikulären Funktion, 22% zeigten keine Änderung, 15% verschlechterten sich (49).

Bei Sinagra et al zeigte in einer Studie von 1997 die Hälfte der Patienten mit einer akuten Myokarditis im weiteren Verlauf eine spontane Besserung (50), bei 12,5% zeigte sich eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion.

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Myokarditis bei einigen Patienten in eine chronische Form übergehen und zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie führen kann (27, 28). Welche Vorgänge nach dem heutigen Wissensstand dabei eine Rolle spielen, ist unter 2.3.3. näher beschrieben.

2.1.7. Therapie

Allgemein

Bei einer akuten Myokarditis kommt neben einer strikten körperlichen Schonung bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz die entsprechende übliche Therapie zur Anwendung: Diuretika, ACE-Hemmer (oder Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten) und vorsichtig dosiert β -Blocker. Digitalis wird nicht mehr uneingeschränkt empfohlen, da es im tierexperimentellen Virusmyokarditismodell die Expression proinflammatorischer Zytokine und die Mortalität erhöht. Eine Anwendung sollte also abgewogen werden und nur niedrig dosiert erfolgen (51).

Außerdem sollte eine effektive Antikoagulation zur Thrombembolieprophylaxe durchgeführt werden.

Immunmodulatorisch

Ausgehend von der Vorstellung, dass sich in Folge einer akuten Virusmyokarditis durch Autoimmunprozesse und / oder Viruspersistenz eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln kann, wurden in Studien die Möglichkeiten einer immunsuppressiven bzw. antiviralen Therapie erprobt.

Die aktuellen Erkenntnisse sind unter 2.2.7. bei der Therapie der dilatativen Kardiomyopathie beschrieben.

Diese Therapieformen sollten vorerst spezialisierten Zentren vorbehalten werden.

2.2. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM)

2.2.1. Definition und Klassifizierung der DCM:

Die Kardiomyopathien (CM) werden nach der WHO 1995 als Erkrankungen des Myokards definiert, welche mit einer kardialen Dysfunktion assoziiert sind.

Ihre Klassifizierung erfolgt nach ihrer dominanten Pathophysiologie oder wenn möglich nach ätiologischen Gesichtspunkten.

Sie werden unterteilt in die dilatative CM, hypertrophische CM, restriktive CM und die arrhythmogene rechtsventrikuläre CM (30).

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist charakterisiert durch eine Dilatation und Kontraktionseinschränkung des linken oder beider Ventrikel.

Sie kann idiopathisch, familiär / genetisch, viral und / oder immunologisch, alkoholisch / toxisch verursacht sein oder mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung assoziiert sein, bei der der Grad der myokardialen Dysfunktion nicht durch die abnorme Vor- oder Nachlast oder das Ausmaß des ischämischen Schadens erklärbar ist (30).

Von den Kardiomyopathien werden nach der WHO 1995 die spezifischen Kardiomyopathien abgegrenzt als Herzmuskelerkrankungen, die mit spezifischen kardialen oder systemischen Erkrankungen assoziiert sind. Beispiele sind ischämische, valvuläre, hypertensive, entzündliche, metabolische und peripartale Kardiomyopathien.

Die American Heart Association hat 2006 aufgrund der rasanten wissenschaftlichen Entwicklung in der letzten Dekade eine neue Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien vorgeschlagen. Kardiomyopathien werden hier als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards definiert, welche mit einer mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktion assoziiert sind und meistens zu einer pathologischen Ventrikelhypertrophie-oder Dilatation führen. Die neue Klassifikation unterscheidet primäre Kardiomyopathien (genetisch bedingte, nicht genetisch bedingte und Mischformen) von sekundären Kardiomyopathien im Rahmen systemischer Erkrankungen. Die dilatative Kardiomyopathie wird als eine Mischform aus genetischer und erworbener Ursache eingeordnet, bei den erworbenen Ursachen wird an erster Stelle eine Virusinfektion des Myokards angeführt (141).

2.2.2. Epidemiologie

Die dilatative Kardiomyopathie stellt unter den Kardiomyopathien die häufigste Form dar (52).

Das Prädiktionsalter liegt bei 30 - 50 Jahren (36).

Die Prävalenz der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie wird in den Vereinigten Staaten mit 36,5 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben (52).

Die jährliche Inzidenz der idiopathischen DCM in westlichen Industrieländern beträgt 5 - 10 Fälle / 100.000 (52, 53, 54, 55).

Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen, das Verhältnis Frauen : Männer wird in der Literatur mit 1 : 2 bis fast 1 : 3 angegeben (52, 56, 57).

Laut einer Studie aus den Vereinigten Staaten sind Kardiomyopathien die Ursache für 5 von 100.000 Todesfällen jährlich, mehr als 89% davon durch eine dilatative Kardiomyopathie (56).

Die dilatative Kardiomyopathie stellt die häufigste Indikation für eine Herztransplantation dar (58).

2.2.3. Ätiologie

Der Begriff Kardiomyopathie wurde lange Zeit als Definition einer Herzerkrankung unklarer Ätiologie gebraucht, so auch noch nach der inzwischen überholten WHO-Klassifikation von 1980 (19, 59).

Zur Klärung der Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie hat es inzwischen viele Untersuchungen gegeben, die Ergebnisse zweier großer Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Bei Kasper et al 1994 wurden mit der Frage nach der Ursache der dilatativen Kardiomyopathie anhand der Labor-, EKG-, Herzkatheter- und Endomyokardbiopsie-Ergebnisse retrospektiv 673 Patienten beurteilt, bei denen im Zeitraum von 1982 - 1991 aufgrund einer ungeklärten DCM eine Endomyokardbiopsie durchgeführt wurde (57). Bei Felker et al 2000 wurde ähnlich verfahren mit einem Patientenkollektiv von 1230 Patienten (18).

Grunderkrankung	Kasper et al 1994 (57) [%]	Felker et al 2000 (18) [%]
Idiopathische DCM	46,5	50,1
Myokarditis	12,0	9,0
KHK	11,0	7,4
Infiltrative Kardiomyopathie		
Amyloidose	2,1	3,0
Sarkoidose	0,6	1,1
Hämochromatose	0,4	0,7
Peripartale Kardiomyopathie	4,9	4,1
Hypertensive Kardiomyopathie	2,1	4,0
HIV-Infektion	4,9	3,7
Kardiomyopathie bei Bindegewebserkrankung		
Sklerodermie	1,0	1,0
Syst. Lupus erythematodes	0,7	0,7
Marfansyndrom	k.A.	0,2
Panarteriitis nodosa	0,1	0,2
Dermatomyositis / Polymyositis	0,1	0,2
Nichtspezifische Bindegewebserkrankung	k.A.	0,2
Spondylitis ankylosans	k.A.	0,2
Rheumatoide Arthritis	k.A.	0,1
Polychondritis	k.A.	0,1
Wegnersche Granulomatose	k.A.	0,1
Sharp-Syndrom	k.A.	0,1
Toxische Kardiomyopathie		
Alkohol	3,4	2,3
Kokain	1,3	0,7
Doxorubicin	1,3	1,2
Leukotriene	k.A.	0,2
Interleukin-2	0,1	k.A.
Lithium	0,1	0,1
Prednison	0,1	0,1

Metabolische Kardiomyopatie		
Schilddrüsenerkrankung	0,9	0,6
Karzinoid	k.A.	0,2
Phäochromozytom	0,1	0,1
Akromegalie	k.A.	0,1
Andere Ursachen		
Restriktive Kardiomyopathie	k.A.	2,3
Familiäre Kardiomyopathie	1,8	2,0
Herzklappenerkrankung	1,5	1,5
Neuromuskuläre Erkrankung	0,6	0,6
Neoplastische Herzerkrankung	k.A.	0,5
Kongenitales Vitium	0,6	0,3
Komplikation nach koronarer Bypass-OP	0,6	0,3
Strahlentherapie	k.A.	0,2
Sepsis	k.A.	0,2
Endokardfibroelastose	0,1	0,1
Thrombozytisch thrombozytopenische Purpura	0,1	0,1
Rheumatische Karditis	0,1	0,1
Vorhofflimmern	0,1	k.A.
Histiozytose X	0,1	k.A.

Tabelle 3: Ursachen einer dilatativen Kardiomyopathie und ihre Häufigkeit in Prozent (19)

Neben einer idiopathischen Genese mit einem Anteil von circa 50% und der Koronaren Herzkrankheit mit einem Anteil von 7 - 11% zählt die Myokarditis demzufolge zu den Hauptursachen einer dilatativen Kardiomyopathie. Sie stellte in den beiden Studien einen Anteil von 9 - 12%.

Die Auswertung der Biopsien war allerdings hauptsächlich nach allein histologischen Methoden erfolgt.

In anderen Biopsie-Untersuchungen von Patienten mit unklarer dilatativer Kardiomyopathie konnte mit immunhistologischen Methoden ein weitaus höherer Anteil von Myokarditiden (30 - 43%) festgestellt werden (20, 21, 22, 23, 80, 137).

In den Studien von Kasper (57) und Felker (18) spielt die familiär bedingte dilatative Kardiomyopathie mit einem Anteil von 1,8 bzw. 2,0% eine untergeordnete Rolle. Andere epidemiologische Untersuchungen kommen zu einem weitaus höheren Anteil. In einer Untersuchung von Grünig et al weisen 28% der DCM-Patienten eine positive Familienanamnese auf, d.h. es wurden weitere Familienmitglieder mit einer DCM identifiziert (60). Laut Michels et al 1992 haben 20% der Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie einen Verwandten ersten Grades mit erniedrigter Ejektionsfraktion und Kardiomegalie (61). Diese unterschiedlichen Ergebnisse kommen vermutlich durch die jeweilige Definition einer familiär bedingten dilatativen Kardiomyopathie zustande. Kasper (57) definiert eine dilatative Kardiomyopathie als familiär bedingt, wenn der Patient mindestens einen Verwandten ersten Grades mit einer klinisch symptomatischen und anatomisch nachgewiesenen DCM hat. Grünig et al (60) und Michels et al (61) umfassen mit einer weitläufigeren Definition einen größeren Anteil von Betroffenen, d.h. bei Michels sind auch asymptomatische Verwandte

eingeschlossen, und bei Grünig neben asymptomatischen auch Verwandte anderer Grade.

Verschiedene Autoren gehen davon aus, dass genetische Faktoren unmittelbar zum Auftreten einer Herzinsuffizienz führen können, aber auch dazu prädisponieren können bei entsprechender Exposition gegenüber einem Agens (3, 19, 36, 138).

2.2.4. Klinik

Die dilatative Kardiomyopathie manifestiert sich initial am häufigsten mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, eventuell auch Orthopnoe oder nächtliche Dyspnoe und peripheren Ödemen. Weitere Symptome sind abnehmende körperliche Belastbarkeit, thorakale Schmerzen, Palpitationen und Rhythmusstörungen (62).

Mit systemischen Embolien kardialen Ursprungs ist vermehrt zu rechnen (36). Allerdings ist es auch möglich, dass Patienten mit hochgradiger Ventrikeldilatation und Funktionseinschränkung nahezu symptomlos sind (36). Bei diesen Patienten fällt dann zum Beispiel in Routineuntersuchungen oder im Rahmen der Abklärung anderer Erkrankungen ein pathologisches Elektrokardiogramm auf (z.B. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Linksschenkelblock) oder im Röntgenthorax eine Kardiomegalie, wodurch eine weitere kardiale Diagnostik erfolgt.

2.2.5. Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Neben einer Herzvergrößerung, verlagertem Herzspitzenstoß, diastolischen Extratönen und Herzklappeninsuffizienzen (Mitralis, Trikuspidalis) kann man die typischen Untersuchungsbefunde einer Herzinsuffizienz wie zum Beispiel pulmonale und periphere Stauungszeichen finden.

Thorax-Röntgen

Hier lassen sich eine Herzvergrößerung und pulmonale Stauungszeichen erkennen.

EKG

Im EKG zeigen sich häufig Sinustachykardien, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, ST-Streckenveränderungen und Zeichen der Linksherzhypertrophie. Oft ist ein Linksschenkelblock zu sehen.

Möglich ist auch das Auftreten (selbstlimitierender) ventrikulärer Tachykardien, hier ist die Inzidenz des plötzlichen Herztodes gesteigert (36).

Echokardiographie

Typisch sind eine Dilatation des linken Ventrikels, regionale und globale Kontraktionsstörungen, eine diastolische Dysfunktion und relative Klappeninsuffizienzen (36).

Herzkatheter

Hier zeigen sich u.a. eine Zunahme der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikeldurchmesser, eine Einschränkung der Ventrikelfunktion mit erniedrigter Auswurffraktion, erhöhte Füllungsdrücke und Klappeninsuffizienzen (36).

Endomyokardbiopsie

Sollte die Genese einer kardialen Funktionsstörung unklar sein, d.h. eine Koronare Herzerkrankung oder hämodynamisch relevante Klappenerkrankungen sind ausgeschlossen, ist die Durchführung einer Endomyokardbiopsie zu empfehlen. Hier lassen sich spezifische (z.B. Amyloidose, Sarkoidose) und entzündliche Herzerkrankungen identifizieren (36).

Für die histologische Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie gibt es keine eindeutigen morphologischen Kriterien (41).

Myozytenhypertrophie, Myofibrillenschwund, mitochondriale Veränderungen und eine Fibrose sind wichtige Merkmale (63).

Mittels histologischer und immunhistologischer Methoden lassen sich entzündliche Veränderungen erkennen, mit molekularbiologischen Methoden ist ein Virusnachweis möglich.

Nuklearmedizinische Techniken

Mit der Radionuklidventrikulographie (RNV) lassen sich Aussagen über Ventrikelgröße, Kontraktionseinschränkungen in Ruhe und unter Belastung und die Höhe der Auswurfraction treffen (36).

2.2.6. Verlauf und Prognose

Die Angaben in der Literatur zu Verlauf und Prognose sind unterschiedlich.

Es werden spontane hämodynamische Verbesserungen bei 25 - 40% der Patienten beschrieben (36, 64).

Die 1-Jahres-Mortalität wird in verschiedenen Studien mit 19 - 25% angegeben (18, 65, 66).

Die 5-Jahres-Mortalität variiert in den Studien von 20 - 50% (18, 19, 41, 67), wobei sich die Prognose in den neueren Studien verbessert hat, vermutlich wegen einer früheren Diagnosestellung und besseren therapeutischen Optionen (Medikation, Transplantation) (41).

Als häufigste Todesursachen bei DCM-Patienten werden eine terminale Herzinsuffizienz und ventrikuläre Rhythmusstörungen angegeben.

In einer Übersicht über 15 Studien waren 28% der Todesfälle bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie durch einen plötzlichen Herztod verursacht (62).

2.2.7. Therapie

Allgemein

Bei einer entzündlichen dilatativen Kardiomyopathie sollte insbesondere im frühen Krankheitsstadium eine körperliche Schonung erfolgen, bei anderen chronischen Formen der dilatativen Kardiomyopathie ist eine dosierte Bewegungstherapie zu erwägen, da sie die Lebensqualität zu verbessern scheint (35).

Empfohlen wird eine reduzierte Kochsalzaufnahme, Nikotin- und Alkoholverzicht und die Gewichtskontrolle (62).

Die medikamentöse Therapie sollte unabhängig vom Entzündungsbefund / Virusbefund der Biopsie nach den Richtlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz erfolgen mit Einsatz von ACE-Hemmern (oder Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten), β -Blockern

(niedrig dosiert einschleichen, vorsichtig steigern), Diuretika, bei Bedarf Aldosteron-Antagonisten und eventuell Digitalis (68).

Als Ultima ratio gilt die Herztransplantation. Da nicht genug Spenderorgane verfügbar sind, ist sie nur einer Minderheit von Patienten vorbehalten.

Immunmodulatorische Therapie

Aufgrund der Vorstellung, dass bei einem Teil der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eine abgelaufene Virusmyokarditis ursächlich ist und sich hier durch Autoimmunvorgänge und / oder Viruspersistenz eine chronische Myokardschädigung entwickelt hat, wurden in den letzten Jahren Untersuchungen zur Anwendung immunmodulatorischer Therapieformen bei Patienten mit einer Myokarditis oder dilatativen Kardiomyopathie durchgeführt.

Eine Auswahl wichtiger Studien, chronologisch nach Jahreszahlen angeordnet, ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Im Ergebnis wurde zumeist der hämodynamische Verlauf, der klinische Verlauf und die Mortalität in Abhängigkeit von der Therapie betrachtet. Als Mortalität wurden in den meisten Studien Tod und Transplantation definiert.

Autor	Studiendesign Patientenkollektiv	Therapieform	Ergebnis
Dec et al 1985 (69)	Kohortenstudie 18 DCMI-Pat.	<u>6 Mon. Predn. oder Predn.+Azath.</u> A: Kontr. (10) B: Predn. o. Predn.+Azath.(8)	-zwischen A und B keine Diff. in Mort. und EF-Verlauf
Parillo et al 1989 (70)	Prosp., random., kontr. Studie 102 DCM-Pat., prosp. Einteilung in reaktive (60) / nicht reaktive Pat (42)., Verteilung in A+B	<u>3 Mon. Predn.</u> A: Kontr. (52) B: Predn. (50)	-reaktive Pat. der Gr. B EF- verbess. nach 3 Mon. versus den nicht-reaktiven der Gr. B sowie aller Pat. der Gr. A -nach 9 Mon. keine Diff. mehr, d.h. unter Predn. kein LZ- Erfolg
Latham et al 1989 (17)	Prosp., random., kontr. Studie 52 DCM-oder- DCMI-Pat.	<u>12 Wo. Predn.</u> A: Kontr. (24 DCM, 5 DCMI) B: Predn. (16 DCM, 7 DCMI)	-zwischen A und B keine Diff. der Mort. nach 2 J. -Diagn. DCMI beeinflusste nicht 2-J.-Überleben -bei EF<20% höh. 2-J.-Mort. als bei EF>20% (p=0,07)
Schultheiß 1993 (20)	Nicht kontr. Studie 31 DCMI-Pat. (virusneg.)	<u>3 Monate Predn.</u>	-bei 23/31 Pat.signif. klin., hämodynam. und immunhistochem. Bess.
Drucker et al 1994 (71)	Retrosp., kontr. Studie 46 MC-Pat. Kinder	<u>Immunglobulin iv 1x für max. 24 h</u> A: Kontr. (25) B: IVIG (21)	-in Gr. B bess. Verlauf der EF nach 6-12 Mon. -in Gr. B bess. Tendenz des 1-J.-Überleben
Maisch et al 1994 (72)	Kontr. Studie 38 MC-Pat. (hist.o.immunhist.)	<u>3 Mon. Predn.+Azath.</u> A: Kontr. (21) B: Predn.+Azath. (17)	-signif. Bess. der klin. Beschw. und der EF in Gr. B -Mort. in Gr. A+B gleich
Camargo et al 1995 (73)	Studie 43 MC-Pat. (hist.) Kinder	Predn. o. Predn.+Azath. o. Predn+Cycl. für ca 36 Wo. A: Kontr. (9) B: Predn. (12) C: Predn.+Azath. (16) D: Predn.+Cycl. (13) (manche Kinder in mehr als einer Beh.gruppe)	-signif. EF-Verbess. in Gr. C und D vs A
Figulla et al 1995 (64)	Im Rahmen einer Vergleichsstudie 4 Enterovir.pos. DCM-Pat.	<u>6 Mon.Interferon-α</u>	-hämodyn. Bess. bei allen 4 Pat. 2/4 Viruseliminierung

Autor	Studiendesign Patientenkollektiv	Therapieform	Ergebnis
Maisch et al 1995,2004 (74, 75)	ESETCID <u>Studie läuft noch</u> Multizentr. Prosp. Placebo-kontrl. Doppelblindstudie bei DCMI-Pat.	1.)CMV-MC: <u>Hyperimmunglobulin high-dose vs Plac.</u> 2.)Adeno-oder Parvovirus B19-MC <u>Hyperimmunglobulin intermediate dose vs Plac.</u> 3).Enterovirus-MC: <u>Interferon-α vs Plac.</u> 4).Virusneg. MC (vermutl. Autoimmun): Predn.+Azath.vs Plac.	Endergebnisse stehen noch aus
Mason et al 1995 (76)	Myocarditis Treatment Trial 111 DCMI-Pat.	<u>24 Wo. Predn.+Azath. oder Predn.+Cycl.</u> A: Kontr. (64) B: Predn.+Azath. o. Predn.+Cyclosp. (47)	-keine Diff. der Mort. nach 1 J. -keine Diff. der EF-änd. nach 28 u.52 Wo. -LVEDD in B nach 28 Wo. höher als in A !!
Miric et al 1996 (77)	38 DCM-Pat. (4/38 histol. Entz.)	<u>Interferon / Thymomodulin</u> A: Kontr. (12) B: Interferon- α (13) C: Thymomodulin (13)	-signif. Verbess. der EF nach 6 Mon bei 81% in B oder C vs 66% in A
McNamara et al 1997 (78)	Nicht kontr. Pilot-studie 10 DCM-Pat. (histol. 2 unspesz. Entz.,1 Borderl.)	<u>Immunglobulin iv für 2-4 Tage</u>	1 Pat. verstorben 9 Pat. alle Verbess. der EF und klin. Beschwerden nach 1 J.
McNamara et al 1999 (79)	Rand., plac.kontrl. IMAC-Trial 62 DCM/DCMI-Pat.	<u>Immunglobulin iv</u> A: Kontr. B: IVIG	-nach 6 Mon. geringe EF- Verbess. in beiden Gr.
Wojnicz 2001 (80)	Rand., plac.kontr., Studie 84 DCM-Pat. mit erhöht. HLA 1- Expression.	<u>3 Mon. Predn.+Azath.</u> A: Kontr. (43) B: Predn.+Azath.(41)	-signif. Bess. von EF u. LVEDD in B nach 3 Mon. und 24 Mon. -keine signif. Diff. in Tod o. Herztranspl. nach 2 J.

Azath.=Azathioprin, Cycl.=Cyclosporin, IVIG=intravenöse Immunglobuline, Kontr.=Kontrollgruppe,
Plac.=Placebo, Predn.=Prednison

Tabelle 4: Studien zu immunmodulatorischen Therapieformen bei Patienten mit MC / DCM

Immunsuppressive Therapie

Hinsichtlich des Erfolges der immunsuppressiven Behandlung kamen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Das kann unter anderem an einem völlig verschiedenen Studiendesign liegen, einer verschiedenen Patientenauswahl und der kontroversen Definition der entzündlichen dilatativen Kardiomyopathie.

In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie von Parillo et al 1989 (70) wurde der Effekt einer dreimonatigen Kortisontherapie (60 mg/d oral) bei 102 DCM-Patienten untersucht. Diese wurden prospektiv in eine reaktive (60 Patienten) und in eine nichtreaktive (42 Patienten) Gruppe eingeteilt und dann der Placebo- bzw. Prednisongruppe zugeteilt. Reaktiv war definiert als eine zelluläre Myokardinfiltration in der Biopsie (36 Patienten, davon nur 2 Patienten lymphozytäre Infiltration), Immunglobulinerhöhung in der Biopsie (16 Patienten), erhöhte BSG (18 Patienten), positives Galliumscan (7 Patienten). Die nicht-reaktiven Patienten erfüllten keins der Kriterien.

Im Ergebnis zeigten die reaktiven Patienten unter Kortisontherapie nach 3 Monaten einen besseren hämodynamischen Verlauf als die anderen Gruppen, nach 9 Monaten war dieser Vorteil allerdings nicht mehr relevant und die Untersucher kamen zu dem Schluss, dass eine Kortisontherapie keinen Langzeiterfolg bringt.

Die Einteilung in reaktive / nicht reaktive in der beschriebenen Form ist allerdings unüblich, im Prinzip hatten möglicherweise nur 2 Patienten eine entzündliche dilatative Kardiomyopathie und die übrigen konnten aufgrund einer fehlenden Entzündung nicht von einer Immunsuppression profitieren (20).

Bei Mason et al 1995 wurden in der Myokarditis Treatment Trial (76) Patienten mit entzündlicher dilatativer Kardiomyopathie immunsuppressiv behandelt mit Prednison + Azathioprin bzw. Prednison + Cyclosporin. Die Behandelten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe weder im hämodynamischen Verlauf noch bezüglich der Mortalität einen Vorteil.

Die Diagnose einer Entzündung war histologisch gestellt worden, es lag also vermutlich eine akute Myokarditis vor. Die Immunsuppression ist somit wahrscheinlich in der akuten Phase der Erkrankung erfolgt ohne Berücksichtigung des Einflusses der Spontanremission und unabhängig von einer möglichen Viruspersistenz.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eine immunsuppressive Therapie im Stadium der akuten Virusreplikation nicht sinnvoll ist (81, 82, 83, 84).

Durch die Suppression der körpereigenen Immunabwehr im Frühstadium der akuten Virusmyokarditis kommt es zu einer verzögerten Viruselimination und die virusinduzierte Myokardschädigung wird begünstigt (24).

Frustaci et al kommen 2003 in ihrer Studie mit der Fragestellung einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer akuten Myokarditis zu einem ähnlichen Resultat. Die Patienten mit positivem Virusbefund in der Endomyokardbiopsie profitieren deutlich weniger von einer immunsuppressiven Therapie als die Patienten mit negativem Virusbefund (85).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie von Wojnicz et al 2001 (80) mit immunsuppressiver Behandlung (Kortikosteroide + Azathioprin) von DCM-Patienten mit immunhistologisch nachgewiesener HLA-I-Erhöhung profitierte die behandelte Gruppe hinsichtlich der Hämodynamik sowohl nach 3 Monaten als auch im Langzeitverlauf nach 2 Jahren. Nach 2 Jahren war es im Verlauf von Symptomatik und Ejektionsfraktion in der Behandlungsgruppe mit 71% versus 31% in der Kontrollgruppe zu einer

signifikanten Verbesserung gekommen. Hinsichtlich der Mortalität wurde keine Verbesserung erzielt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Immunglobulinen von McNamara et al 1999 (79) hatten die Behandelten gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich der Hämodynamik keinen signifikanten Vorteil.

Antivirale Immunmodulation

In der Therapie mit Interferon bei DCM-Patienten mit nachgewiesener Viruspersistenz liegt möglicherweise ein neuer Ansatz, die Ergebnisse laufender Studien sind abzuwarten (37).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bislang für die immunsuppressive Behandlung der Myokarditis / dilatativen Kardiomyopathie keine allgemeine Empfehlung gibt. Die Behandlung sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein. Weitere Studienergebnisse sind abzuwarten.

2.3. Die virale Infektion als Ursache der Myokarditis / dilatativen Kardiomyopathie

2.3.1. Virustypen

Enteroviren

Die Enteroviren gehören neben den Rhinoviren und Maul- und Klauen-Seuche-Viren zur Gruppe der Picornaviren, kleinen RNA-Viren von kugelförmiger Form. Der Name Enterovirus resultiert aus der Tatsache, dass sich die Viren dieser Gruppe vornehmlich in den Dünndarmzellen vermehren und mit der Faeces ausgeschieden werden. Zu den Enteroviren werden unter anderem die Coxsackieviren A und B, die Polio-Viren und die ECHO-Viren gezählt, wobei den Coxsackie-B-Viren als infektiöses Agens hinsichtlich der Myokarditis bzw. dilatativen Kardiomyopathie die Hauptbedeutung zukommt. Weitere durch Coxsackieviren verursachte Erkrankungen sind unter anderem Pharyngitiden, Meningitiden sowie die Pleurodynie („Bornholmer Krankheit“). Ihren Namen haben die Coxsackieviren nach dem Ort ihrer Erstisolierung im US-Staat New York erhalten. Die Übertragung des Virus erfolgt von Mensch zu Mensch fäkal-oral oder durch Tröpfcheninfektion (86).

Adenoviren

Die Adenoviren sind Doppelstrang-DNA-Viren. Ihre Bezeichnung ist auf den erstmaligen Nachweis in Tonsillengewebe zurückzuführen (Tonsillen = adenoides Gewebe). Die Übertragung findet von Mensch zu Mensch hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion statt, seltener fäkal-oral.

Die Replikation erfolgt vor allem auf den Schleimhäuten der Luftwege, im Gastrointestinal-Trakt sowie in den Meningen. Neben einer Myokarditis kann es zu einer Vielzahl von Krankheitsbildern kommen, unter anderem einer Pharyngitis, Keratokonjunktivitis, Meningitis und einer Pneumonie (87).

Andere Viren

Bei der Entstehung einer Myokarditis / dilatativen Kardiomyopathie haben auch andere Viren eine Bedeutung, zum Beispiel Zytomegalie-Viren (88), Hepatitis-C-Viren (34), Influenza-Viren, Mumpsviren, Humane Herpes Viren 6(HHV6) und Parvoviren B19 (89). Vor allem die beiden letzteren scheinen nach jüngsten Erkenntnissen in der Pathogenese eine große Bedeutung zu haben. Bei Patienten mit einer idiopathischen linksventrikulären Dysfunktion wurden bei 21,6% HHV6-Viren und bei 51,4% Parvoviren B19 in der Myokardbiopsie nachgewiesen (90, 91).

2.3.2. Virusnachweis

Jin et al zeigten 1990 Enterovirus-RNA erstmalig in der PCR bei 10,8% der Patienten mit Myokarditis oder dilatativer Kardiomyopathie (12), in weiteren Studien unterschiedlicher Untersucher zeigte sich eine differierende Virus-Häufigkeit von circa

2 - 40% (92, 93, 94, 95, 96, 97). Diese Differenzen sind unter anderem möglicherweise durch eine unterschiedliche Anzahl von Biopsieproben bedingt (97).

Der Adenovirusnachweis erfolgte bei Kindern mit Myokarditis zu 39,5% (14), Erwachsenen mit Myokarditis zu 3 - 20% (15, 88) sowie Erwachsenen mit dilatativer Kardiomyopathie zu 11 - 23% (16, 98).

2.3.3. Pathogenese der Virusmyokarditis am Tiermodell und beim Menschen

Pathogenese der Virusinfektion am Tiermodell

Welche Mechanismen bei der viralen Infektion des Myokards genau eine Rolle spielen, ist noch nicht vollständig geklärt. Besonders die Frage, wie sich pathophysiologisch aus einer Virusmyokarditis eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt, ist noch weitgehend unbeantwortet.

In den letzten Jahren ist es gelungen, sich anhand von Tiermodellen einige Vorstellungen von diesen Prozessen zu machen.

Man nimmt an, dass neben direkt virustoxischen Effekten humorale und zelluläre Immunmechanismen mit Entwicklung einer Autoimmunität eine Rolle spielen.

Kawai 1999 und Feldmann et al 2000 beschreiben die Virusinfektion des Myokards am Tiermodell in 3 Phasen (3, 99).

1. akute Phase der Virusmyokarditis (Tage 0 - 3)

Die Mäuse werden intraperitonell mit einem kardiotropen Virus infiziert, zum Beispiel Coxsackie-B-Virus oder Encephalomyokarditis-Virus.

Die Viren gelangen auf hämatogenem Weg durch eine rezeptorvermittelte Endozytose in die Myokardzelle, die Replikation des Virus findet im Zytoplasma der Myozyten statt (3).

Von Bergelson wurde ein gemeinsamer Virus-Rezeptor für Entero- und Adeno-Viren entdeckt, der CAR-Rezeptor (coxsackie-adenoviral-receptor) (100).

Die Viren wirken direkt zytotoxisch, es kommt zu einer fokalen Nekrose der Myozyten, ohne Vorhandensein von Entzündungsinfiltraten (99).

2. Subakute Phase der Virusmyokarditis (Tage 4 - 14)

Diese Phase ist gekennzeichnet durch die Infiltration von Entzündungszellen einschließlich Natürlicher-Killer-Zellen (NK-Zellen) und Makrophagen. Außerdem kommt es zur Expression verschiedener Zytokine wie TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-1 β . Durch die Zytokine werden verschiedene Vorgänge induziert, unter anderem die Bildung von Stickstoffmonoxid, einem wichtigen Modulator im immunologischen Abwehrprozess. Die NK-Zellen, die den Hauptteil der ersten Welle der infiltrierenden Zellen bilden, werden durch IL-2 aktiviert, sie limitieren die Virus-Replikation.

Neben dem zellulären wird das humorale Immunsystem aktiviert. Durch die B-Lymphozyten kommt es zur Bildung neutralisierender Antikörper, welche ihren „peak“ um den 14. Tag erreichen.

Mittels der neutralisierenden Antikörper, NK-Zellen und Makrophagen beginnt das „virusclearing“.

Die zweite Welle der infiltrierenden Zellen wird durch T-Lymphozyten gebildet, mit einem „peak“ vom 7 - 14. Tag (99). Die viralen Peptidfragmente, die im Golgiapparat der Wirtszelle produziert wurden, werden innerhalb der Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexe auf der Zelloberfläche der Myozyten präsentiert.

Die T-Lymphozyten erkennen dadurch die virusinfizierten Zellen und zerstören sie durch ihre Zytokinproduktion oder Perforin-vermittelte Zytolyse (29).

Die T-Lymphozyten spielen somit eine wichtige Rolle in der Limitierung der Virusreplikation und Eliminierung der infizierten Kardiomyozyten (99).

In einer weit verbreiteten Hypothese zur Erklärung der Entstehung eines chronischen Myokardschadens geht man davon aus, dass es zu einer pathologischen Reaktion im Abwehrmechanismus kommen kann, nämlich zu einer überschießenden persistierenden Aktivierung des T-Zell-Systems. Diese erklärt man durch die Auslösung eines molekularen Mimikry, d.h. durch eine Kreuzreaktion zwischen viralen Peptiden und myokardialen Autoantigenen im Sinne einer Autoimmunreaktion.

Der Myozytenschaden findet also auf zweierlei Wegen statt, einmal durch die Zerstörung der virusinfizierten Zellen und andererseits durch die Zerstörung nicht infizierter Zellen durch autoreaktive Mechanismen (101).

Durch den Myozytenschaden vermindert sich die Anzahl der kontraktile Einheiten und es kommt zur Verschlechterung der kontraktile Funktion des Herzmuskels (29).

3.Chronische Phase der Virusmyokarditis (Tage 15 - 90)

Zur Erklärung der Entstehung des chronischen Myokardschadens gibt es verschiedene Vorstellungen.

Autoimmunhypothese

Bei Mäusen konnte man nach der Phase der Viruseliminierung nach 90 Tagen einen Anstieg des Herzgewichtes und eine Erweiterung des linken Ventrikels feststellen. Histologisch war im Myokard eine ausgeprägte Fibrose nachweisbar. Es waren weder Entzündungszeichen noch Virus nachweisbar. Die Mäuse hatten ein Bild der chronischen Herzinsuffizienz entwickelt, welches der menschlichen dilatativen Kardiomyopathie ähnelt (99).

Da sich in dieser Phase bei den Mäusen ein Virus nicht mehr nachweisen ließ, könnten autoimmun-bedingte Mechanismen bei der Entwicklung der myokardialen Dysfunktion eine Rolle spielen (99). Die Hypothese des molekularen Mimikry ist in Phase 2 beschrieben.

Im Tierversuch konnte die Entstehung einer chronischen Myokarditis durch Injektion von modifiziertem kardialen Myosin induziert werden (99).

Hypothese der Viruspersistenz

Hier geht man davon aus, dass es zu einer direkten Virusschädigung der Kardiomyozyten nicht nur in der akuten Phase der Virusmyokarditis kommt, sondern durch eine Viruspersistenz auch im weiteren Verlauf (99). Dies könnte zum Beispiel durch ein ineffizientes Virusclearing zustande kommen (3).

In verschiedenen Tierversuchen konnte nach einer Virusmyokarditis mit molekularbiologischen Methoden eine Viruspersistenz im Myokard nachgewiesen werden (102, 103, 104, 105).

Badorff et al zeigten, dass eine Coxsackie-Virus-Protease direkt den Sarkoglykankomplex in Myozyten modifizieren kann (106). Dies könnte ein wesentlicher Mechanismus bei der Erklärung der linksventrikulären Dilatation sein (23).

Auch den Zytokinen wird eine mögliche Rolle bei der Entwicklung der dilatativen Kardiomyopathie zugeschrieben. Tierexperimentell konnte durch Zytokine eine Aktivierung von Metalloproteinasen wie Gelatinase, Kollagenase, Elastase nachgewiesen werden (107).

Pathogenese beim Menschen

Man kann nicht davon ausgehen, dass sich alle Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen.

Doch auch beim Menschen gibt es einige Hinweise, die die Erklärungen des tierexperimentellen Modells unterstützen.

Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie konnte eine Viruspersistenz im Myokard nachgewiesen werden (11).

Daneben konnten im Serum von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie Auto-Antikörper gegen myokardiale Proteine wie kardiales Mitochondrien (108), Adenin-Nukleotid-Translokator (109), Muskarin-Rezeptor (110), kardiales Myosin (111), Laminin (112) und β -Rezeptoren (113) nachgewiesen werden. Bei einer Untersuchung von Limas et al zeigte sich im Serum von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine Erhöhung löslicher Interleukin-2-Rezeptor-Titer, Vergleichskollektiv waren Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und ähnlichem Ausmaß einer linksventrikulären Dysfunktion (114).

Ebenso wurde über eine Korrelation zwischen der IgG3-Fraktion der Anti-Myosin-Antikörper und der linksventrikulären Dysfunktion bei DCM-Patienten publiziert (115).

2.3.4. Der Zusammenhang zwischen Myokarditis und Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie wurde lange als eine Herzmuskelerkrankung unbekannter Genese definiert, so auch noch in der inzwischen überholten WHO-Definition von 1980 (59).

Mit dem Verdacht, dass der dilatativen Kardiomyopathie ätiologisch eine Virusmyokarditis zugrunde liegen könnte, haben sich in den vergangenen Jahrzehnten viele Forschungsgruppen beschäftigt.

Bereits 1964 wurden von Burch et al und Bridgen die Überlegung eines Zusammenhanges zwischen beiden Erkrankungen formuliert (116, 117).

Klinische und experimentelle Untersuchungen unterstützten diese Hypothese:

-Bei Patienten mit einer Myokarditis als auch Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie erfolgte der Nachweis von signifikant erhöhten Antikörper-Titern gegen Coxsackie-B-Virus (7, 8, 9), der Nachweis von Auto-Antikörpern gegen kardiales Gewebe (108, 109, 110, 111, 112, 113) sowie der molekularbiologische Nachweis von enteroviraler RNA in myokardialen Gewebe (10, 11, 12).

-Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie unklarer Genese zeigten in der Myokardbiopsie zu 9 - 12% histologische Entzündungszeichen (18, 57), mit immunhistologischen Untersuchungsmethoden ergab sich in anderen Studien ein höherer Entzündungsanteil von 37 - 49% (20, 21, 22, 23).

-In tierexperimentellen Modellen konnte die Entwicklung einer Virusmyokarditis zu einer chronischen linksventrikulären Dysfunktion dargestellt werden (3, 99).

-In klinischen Untersuchungen entwickelte ein Teil der Patienten nach einer akuten Virusmyokarditis eine dilatative Kardiomyopathie (27, 28).

Die WHO-Definition der dilatativen Kardiomyopathie wurde daraufhin 1995 modifiziert (30).

Neben der idiopathischen Genese wird nun auch eine virale und / oder immunologische Genese aufgeführt, des Weiteren eine familiäre / genetische, alkoholische / toxische und eine mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen assoziierte Genese, bei welcher das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion nicht mit der abnormen Vorlast / Nachlast oder dem Ausmaß des ischämischen Schadens zu erklären ist.

Damit konnte sich die Erkenntnis etablieren, dass die Virusmyokarditis zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen kann.

Nicht geklärt ist die Frage, was eigentlich der hohen Zahl der idiopathischen Genese (50% der DCM-Fälle) zugrunde liegt.

In einer neueren Klassifikation der Kardiomyopathien der American Heart Association von 2006 wird der Stellenwert einer viralen Infektion für die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie noch deutlicher hervorgehoben. Die dilatative Kardiomyopathie wird hier ätiologisch als eine Mischform aus genetisch bedingter und erworbener Ursache eingeordnet. An erster Stelle der erworbenen Ursachen werden infektiöse Agenzien, vor allem Viren wie Coxsackieviren, Adeno- und Parvoviren aufgeführt. In der neuen Klassifikation wird die Möglichkeit der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie in Folge einer Myokarditis beschrieben durch Autoimmunprozesse und/oder Entzündungs- bzw. Viruspersistenz (141).

3. Fragestellung

Eine Herzbeteiligung läuft im Rahmen vieler systemischer Virusinfektionen ab und viele Patienten sind bezüglich des Herzens symptomarm. Nicht wenige Patienten werden erst durch EKG-Veränderungen oder später durch linksventrikuläre Funktionsstörungen auffällig. Wenn dann im Rahmen der Diagnostik eine Endomyokardbiopsie durchgeführt wird, ist die Myokarditis möglicherweise nicht mehr nachweisbar und die Genese der dilatativen Kardiomyopathie wird als idiopathisch eingestuft.

Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt in zwei Punkten:

1. Gibt es bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Myokarditis/ dilatative Kardiomyopathie anhand der klinischen Beschwerden, der Labor- oder elektrographischen Untersuchungen einen Anhalt dafür, ob eine Entzündung bzw. Virusinfektion des Herzens vorliegt?

2. Gibt es einen Anhalt dafür, dass ein Teil der vermeintlich idiopathischen dilatativen Kardiomyopathien ursächlich auf eine Entzündung/Virusinfektion des Herzens zurückzuführen sind?

Um diese Fragestellungen zu bearbeiten, wurden die Daten eines Patientenkollektives analysiert, welches vom 01.01.1989 bis zum 01.01.2002 mit dem Verdacht auf eine Myokarditis / dilatative Kardiomyopathie im Universitätsklinikum Düsseldorf bzw. im Universitätsklinikum Benjamin Franklin - Berlin myokardbiopsiert wurde.

Auswertung der Erst-Myokardbiopsie

Es wurde untersucht, bei wie vielen Patienten, bei denen mit dem Verdacht auf eine Herzmuskelentzündung oder eine dilatative Kardiomyopathie erstmalig eine Endomyokardbiopsie durchgeführt wurde, mit histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Methoden eine Entzündung bzw. Virusinfektion (Entero- oder Adenoviren) des Herzens nachgewiesen wurde.

Die Daten wurden auf eine Korrelation zwischen einer Entzündung bzw. Virusinfektion des Myokards und der klinischen Symptomatik, den Laboruntersuchungen und EKG-Veränderungen zum Biopsiezeitpunkt analysiert.

Auswertung der Folge-Myokardbiopsie

Bei Patienten mit einer in der Erstbiopsie nachgewiesenen Entzündung / grenzwertigen Entzündung und / oder Virusnachweis wurde eine Folgebiopsie durchgeführt. Hier wurde der Verlauf der Entzündung bzw. des Virusnachweises ausgewertet und auf eine Korrelation zum hämodynamischen Verlauf untersucht.

Es wurde analysiert, bei wie vielen der Patienten mit einer in der Erstbiopsie nachgewiesenen entzündlichen Herzerkrankung (Myokarditis oder entzündliche dilatative Kardiomyopathie) in der Folgebiopsie die Zeichen einer dilatativen Kardiomyopathie zeigen und ob bei einem Teil dieser Patienten zu diesem späteren Zeitpunkt keine Entzündung-bzw. Virusinfektion mehr nachweisbar ist.

4. Untersuchungsgut und Methoden

4.1. Untersuchungsgut

Im Zeitraum 01.01.1989 - 01.01.2002 wurde an 4792 Patienten eine Endomyokardbiopsie vorgenommen.

Die Daten stammen vom 01.01.1989 - 31.08.1995 aus der Kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf und vom 01.09.1995 - 01.01.2002 aus der Kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikum Benjamin Franklin - Berlin.

Die Datenbank enthält zu circa 75% Daten von Patienten mit einer Erstbiopsie, der übrige Anteil wird von Patienten mit Folgebiopsien gebildet.

4.2. Methoden

Durch die Auswertung der Krankenunterlagen konnten folgende Fakten erfasst werden:

-Altersverteilung, Geschlechterverteilung der biopsierten Patienten mit dem Verdacht auf eine Myokarditis / dilatative Kardiomyopathie

-Anamnesedauer bis zum Zeitpunkt der Biopsie

-Häufigkeit eines fieberhaften Infektes in der Anamnese

-Art und Verteilung der klinischen Beschwerden, EKG-Veränderungen und Laborauffälligkeiten zum Biopsiezeitpunkt

-Einschätzung der linksventrikulären Funktion zum Biopsiezeitpunkt durch echokardiographische und koronarangiographische Untersuchungen

-Ergebnisse der Endomyokardbiopsie: Auswertung der histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Untersuchungsergebnisse

-Dauer bis zur Folgebiopsie

Definierung der pathologischen Veränderungen bei den angewendeten Untersuchungsmethoden

Zu Anamnese, klinischen Beschwerden, Verdachtsdiagnose

Die Angaben zur Anamnese und den klinischen Beschwerden wurde den Krankenakten entnommen. Die Verdachtsdiagnose, welche zu der Durchführung einer Endomyokardbiopsie führte, ergab sich aus der Einweisungsdiagnose des behandelnden Hausarztes / Internisten oder aus dem Verdacht der klinisch tätigen Kollegen.

Laborchemische Untersuchungen

Das Serum wurde auf das Vorhandensein erhöhter Entzündungsparameter zum Biopsiezeitpunkt untersucht.

Eine Leukozytose wurde bei einem Leukozytennachweis $> 10.000/\text{mcl}$, eine CRP-Erhöhung bei einem Wert $> 6 \text{ mg/dl}$, eine BSG-Erhöhung bei $> 20 \text{ mm}$ nach der 1. Stunde definiert.

EKG

Das EKG wurde vor allem auf das Vorhandensein von Rhythmusstörungen, eines Links-oder Rechtsschenkelblockes, AV-Blockierungen und Endstreckenveränderungen untersucht.

Links- und Rechtsherzkatheter mit Endomyokardbiopsie

Mit Hilfe der Links-und Rechtsherzkatheteruntersuchung inklusive Endomyokardbiopsie kann die Myokarditis bzw. dilatative Kardiomyopathie von anderen Herzerkrankungen wie zum Beispiel einer Koronaren Herzerkrankung oder hämodynamisch bedeutsamen Klappenvitien und systemischen Erkrankungen, die zu einer linksventrikulären Funktionsstörung führen können, abgegrenzt werden.

Beurteilung der Ejektionsfraktion (EF)

Anhand der Höhe des Wertes der linksventrikulären Auswurfraction, der Ejektionsfraktion (EF), lässt sich das Ausmaß einer systolischen Kontraktionsstörung erkennen.

Die EF(%) errechnet sich aus der Dividenz von Schlagvolumen und enddiastolischem Ventrikelvolumen $\times 100$.

In der hier vorliegenden Beurteilung der Daten wurde ein EF-Wert $< 55\%$ als pathologisch gewertet und damit als linksventrikuläre Kontraktionsstörung interpretiert.

Beurteilung des EF-Verlaufes 1. versus 2. Biopsie

EF-Verschlechterung: Differenz 1. versus 2. Biopsie $> (5\%)$

EF unverändert: Differenz 1. versus 2. Biopsie: (-5%) bis (5%)

EF-Verbesserung: Differenz 1. versus 2. Biopsie $< (-5\%)$

Endomyokardbiopsie

Die Endomyokardbiopsie wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung aus dem rechten Ventrikel entnommen (circa 6 - 10 Proben) und mit histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Methoden untersucht.

Histologie

Die Definierung einer Myokarditis bzw. Borderline-Myokarditis erfolgte nach den Dallas-Kriterien (siehe 2.1.5.).

Immunhistologie

Als entzündungspositiv wurden Biopsate mit einem Nachweis vermehrter lymphozytärer Infiltrate (CD2, CD3, CD4 und / oder CD8) $> 2,0$ Zellen / Gesichtsfeld (GF) bei 400-facher Vergrößerung entsprechend 7,0 Lymphozyten / mm^2 gewertet.

Als grenzwertig entzündungspositiv wurden Biopsate bei einem Infiltratnachweis 1,5 - 2,0 Zellen / GF gewertet.

Entzündungsnegativ wurde die Biopsie eingestuft bei Infiltraten $< 1,5$ Zellen / GF.

Daneben wurde die Biopsie auf das gleichzeitige Vorliegen einer verstärkten Expression zusätzlicher Immunmarker (Histokompatibilitätsantigene, Adhäsionsmoleküle) untersucht.

Da die immunhistologische Methode eine weitaus sensitivere Methode als die histologische Methode ist und auch chronische Entzündungen erfassen kann, ist in der Datenauswertung die Einteilung der Patienten in entzündungspositive, grenzwertig entzündungspositive und entzündungsnegative Patienten allein nach dem immunhistologischen Ergebnis erfolgt.

Virusnachweis

Der Virusnachweis erfolgte anhand einer PCR.

In der vorliegenden Arbeit bezieht sich die Frage vor allem auf das Vorhandensein von Entero- oder Adenoviren, da praktisch alle Biopsieproben, die einer molekularbiologischen Untersuchung unterzogen worden sind, auf diese beiden Virustypen geprüft wurden. Aktuelle Untersuchungen ergeben, dass andere Viren wie Parvoviren B19 oder HHV6-Viren ebenfalls eine große Bedeutung in der Pathogenese der Myokarditis besitzen (90). Eine Möglichkeit des Nachweises von Parvoviren ergab sich jedoch erst ab dem 01.07.2000. Deshalb wird die Rolle des Parvovirus in dieser Arbeit nicht weiter thematisiert.

Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der JMP Statistical Discovery Software, Version 3.2.5. (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Als Lagemaße für die empirische Verteilung wurden der empirische Median oder der arithmetische Mittelwert verwendet. Als Maß für die Variabilität der empirischen Verteilung wird der Rang verwendet.

Quantitative Daten werden bei Normalverteilung und gleicher Varianz mit dem zweiseitigen Student's t-Test, bei ungleicher Varianz oder keiner Normalverteilung mit dem Test nach Wilcoxon / Kruskal Wallis verglichen. Der Vergleich qualitativer Daten erfolgt mit dem Chi-Quadrat-Test. Ein Wahrscheinlichkeitswert $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

5. Ergebnisse

5.1. Erstbiopsie

5.1.1. Allgemeine Ergebnisse

Bei 2683 Patienten wurde aufgrund des klinischen Verdachts auf eine Myokarditis / dilatative Kardiomyopathie erstmalig eine Endomyokardbiopsie durchgeführt (63% der Patienten Verdacht auf eine Myokarditis, 37% der Patienten Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie).

Bei allen Patienten wurde angiographisch eine Koronare Herzkrankheit ausgeschlossen.

Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 48,6 Jahren \pm 15, das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug 1,0 : 2,1.

Die mittlere Anamnesedauer vom erstmaligen Auftreten kardialer Beschwerden bis zum Zeitpunkt der ersten Biopsie betrug 39,9 Monate \pm 83,2.

32% der Patienten hatten zu Anamnesebeginn einen grippalen Infekt.

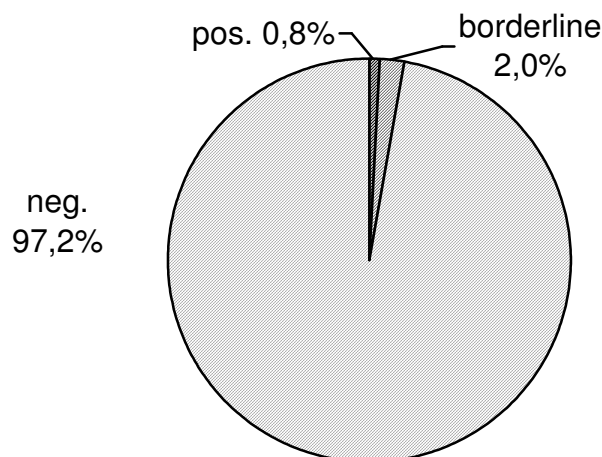
52% aller untersuchten Patienten zeigten zum Biopsiezeitpunkt in der Herzkatheteruntersuchung eine erniedrigte Ejektionsfraktion (EF) $<$ 55% als Zeichen einer linksventrikulären Funktionsstörung.

Des Weiteren boten 50,1% der Patienten echokardiographisch eine enddiastolische Erweiterung des linken Ventrikels \geq 57 mm (siehe Tabelle 6).

Entzündungsnachweis und Virusnachweis in der Endomyokardbiopsie

Histologischer Entzündungsnachweis

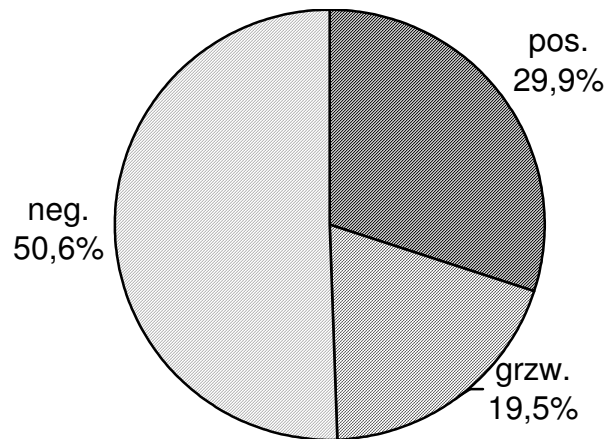
Bei 1640 der 2683 Patienten wurde eine histologische Untersuchung des Myokards durchgeführt. Von diesen 1640 Patienten wurden 13 Patienten (0,8%) nach den Dallas-Kriterien einer Myokarditis zugeordnet, 33 Patienten (2,0%) einer Borderline-Myokarditis und 1594 Patienten (97,2%) einer entzündungsnegativen Biopsie.



Kreisdiagramm 1: histologischer Befund bei 1640 Patienten

Immunhistologischer Entzündungsnachweis

Bei jedem der 2683 Patienten wurde das Myokardgewebe immunhistologisch untersucht. 802 Patienten (29,9%) hatten eine nach immunhistologischen Kriterien entzündungspositive Biopsie, 523 Patienten (19,5%) eine grenzwertig entzündungspositive und 1358 Patienten (50,6%) eine entzündungsnegative Biopsie.



Kreisdiagramm 2: immunhistologischer Befund bei 2683 Patienten

Virusnachweis

Bei 834 der 2683 Patienten wurde eine molekularbiologische Untersuchung des Endomyokards durchgeführt.

Die Verteilung der nachgewiesenen Viren ist in Tabelle 5 aufgezeigt.

Virusnachweis	Verteilung der untersuchten Patienten n	Verteilung der untersuchten Patienten [%]
Virusnegativ	560	67,1
Enteroviren	144	17,3
Adenoviren	27	3,2
Andere Viren wie Parvovirus B19, EBV, HHV 6, Hepatitis-C-Viren	103	12,4
gesamt	834	100

Tabelle 5: 834 Patienten mit molekularbiologischer Untersuchung in der Erstbiopsie

Diese Arbeit beschränkt sich auf die im Zeitraum der Auswertung vom 01.01.1989 - 01.01.2002 am häufigsten in der Endomyokardbiopsie nachgewiesenen Virustypen, die Entero- und Adenoviren.

Wie in Tabelle 5 ersichtlich ließen sich diese Virustypen bei 20,5% der Patienten mit dem Verdacht auf eine Myokarditis / dilatative Kardiomyopathie nachweisen (17,3% Enteroviren, 3,2% Adenoviren).

Diese 171 Patienten werden im weiteren als viruspositiv bezeichnet, ihnen gegenübergestellt werden die 560 virusnegativen Patienten (insgesamt 731 Patienten).

Medikamentöse Therapie

59,1% der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der ersten Biopsie einen ACE-Hemmer, 44,5% ein Diuretikum, 31,8% einen β -Blocker und 43,4% Digitalis. 21,8% der Patienten wurden marcumarisiert.

Abhängigkeit allgemeiner Patientencharakteristika vom Entzündungsbefund

Anhand des immunhistologischen Entzündungsbefundes des Endomyokards lassen sich die Patienten in drei Gruppen einteilen:

1. entzündungsnegative Patienten
2. entzündungspositive Patienten
3. grenzwertig entzündungspositive Patienten

Wie sich diese drei Gruppen in ihren Charakteristika abhängig vom Entzündungsbefund unterscheiden, lässt sich aus Tabelle 6 ersehen.

Charakteristika	bei allen Patienten n=Anzahl der untersuchten Patienten	in Abhängigkeit vom immunhistologischen Entzündungsbefund			Signifikanz
		neg.=0	pos.=1	grzw.=2	
viruspositiv [%]	23,4 (n=731)	18,8 (n=58/309)	26,5 (n=68/257)	27,3 (n=45/165)	p=0,04
m : w [% : %]	68 : 32 (n=2.648)	67 : 33	69 : 31	67 : 33	n.s.
Alter mean [Jahre]	48,6 ± 15,0 (n=2.648)	50,0 ± 14,4	47,0 ± 16,0	47,6 ± 14,4	p<0,0001
Alter: < 40 J. 40 - 59 J. ≥ 60 J. [%]	26,0 52,0 22,0 (n=2.648)	22,0 53,0 25,0	30,0 52,0 18,0	29,0 52,0 19,0	p<0,0001
Anamnesedauer mean [Monate]	39,9 ± 83,2 (n=1.015)	48,2 ±109,7 (n=379)	32,4 ± 59,1 (n=392)	39,1 ±66,0 (n=244)	p=0,03
Anamnesedauer< 0,5 Monate [%]	9,78 (n=100/1022)	9,42 (n=36/382)	10,89 (n=43/395)	8,57 (n=21/245)	n.s.
Grippaler Infekt [%]	32,0 (n=948)	31,4	30,0	34,2	n.s.
EF mean [%]	50,3 ±19,2 (n=1.496)	49,0 ±19,5	50,5 ±19,0	52,7 ± 18,6	p=0,016
EF < 55% [%]	52,0 (n=1.496)	55,0	53,0	45,0	p=0,01
LVEDD mean (mm)	57,6 ± 12,4 (n=1.304)	58,0 ± 13,1	56,9 ± 12,3	57,6 ± 10,7	n.s.
LVEDD ≥ 57mm [%]	50,1 (n=1.304)	53,0	46,0	48,0	p=0,066

Tabelle 6: Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom immunhistologischen Entzündungsbefund der Myokardbiopsie

Signifikanztabelle zu Tabelle 6

Patientencharakteristika	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
viruspositiv	p=0,0325	p=0,0286	p=0,8539
Alter mean	p=0,0014	p<0,0001	p=0,4882
Anamnesedauer mean	p=0,0128	p=0,2421	p=0,1887
EF mean	p=0,1804	p=0,0044	p=0,1057
EF<55%	p=0,4490	p=0,0032	p=0,0310
LVEED ≥ 57mm	p= 0,0251	p=0,1598	p=0,6316

Virusnachweis

Unter den Patienten mit einer immunhistologisch nachgewiesenen Entzündung bzw. grenzwertigen Entzündung im Myokard gibt es signifikant mehr Viruspositive (26,5% bzw. 27,3%) als bei den Patienten ohne Entzündungsnachweis (18,8%).

Alters-und Geschlechtsverteilung

Der Entzündungsbefund ist unabhängig vom Geschlecht, das Verhältnis Frauen : Männer variiert in den Gruppen nur minimal von 1,0 : 2,0 bis 1,0 : 2,2.

Die mittlere Altersverteilung aller untersuchten Patienten ist 48,6 Jahre.

Betrachtet man verschiedene Altersklassen, zeigt sich, dass sich abhängig vom Entzündungsbefund ein signifikanter Unterschied ergibt.

In der Gruppe der entzündungsnegativen Patienten befinden sich weitaus mehr ältere Patienten > 60 Jahre und weniger Jüngere < 40 Jahre als in den Gruppen mit Entzündung bzw. grenzwertig positiver Entzündung (p<0,0001).

Dies könnte darauf hinweisen, dass bei jüngeren Patienten < 40 Jahre, bei denen wegen klinischer Beschwerden oder EKG-Auffälligkeiten der Verdacht auf eine Myokarditis / dilatative Kardiomyopathie vorliegt, eine höhere Wahrscheinlichkeit einer entzündlichen Herzerkrankung besteht als bei älteren Patienten > 60 Jahre.

Anamnesedauer (vom Zeitpunkt der ersten Beschwerden bis zum Biopsiezeitpunkt)

Patienten mit einer nachgewiesenen Myokardentzündung haben im Mittel eine signifikant kürzere Anamnesedauer als die Patienten mit negativem Entzündungsnachweis (32,4 Monate ± 59,1 versus 48,2 Monate ± 109,7), p=0,0128.

Grippaler Infekt

Der Entzündungsbefund im Myokard ist unabhängig von der Häufigkeit eines in der Anamnese angegebenen Infektes.

EF

Bei Patienten ohne Entzündungsnachweis liegt häufiger eine linksventrikuläre Funktionsstörung mit einer erniedrigten EF < 55% vor (55% der Patienten) als bei Patienten mit Entzündungsnachweis (53% der Patienten) und vor allem als bei Patienten mit grenzwertigen Entzündung (45% der Patienten).

LVEDD

Bei Patienten ohne Entzündungsnachweis liegt häufiger eine Vergrößerung des LVEDD ≥ 57 mm vor (53%) als bei Patienten mit Entzündungsnachweis (46% der Patienten) und vor allem als bei Patienten mit grenzwertig positiver Entzündung (48% der Patienten).

Anhand des Virusbefundes wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Virusnachweis negativ
2. Virusnachweis positiv (Nachweis von Entero-oder Adenovirus)

Die Unterscheidung in den Charakteristika in diesen beiden Gruppen zeigt Tabelle 7:

Charakteristika	Gesamtanzahl der untersuchten Patienten (davon Virusnegative/ Viruspositive)	Virusneg.	Viruspos.	Signifikanz
m : w [%:%]	730 (559/171)	69:31	66:34	n.s.
Alter mean (Jahre)	730 (559/171)	48,3 $\pm 13,6$	47,3 $\pm 12,8$	n.s.
Alter: < 40 J. 40 - 59 J. ≥ 60 J. [%]	730 (559/171)	29,7 50,3 20,0	26,9 62,6 10,5	p<0,005
Anamnesedauer mean [Monate] (Rang)	405 (282/123)	27,8 $\pm 53,1$ (0 - 465)	46,3 $\pm 97,9$ (0 - 671)	p=0,014
Grippaler Infekt [%]	391 (275/116)	44,7	31,9	p<0,02
EF mean [%]	552 (417/135)	50,9 $\pm 18,8$	50,8 $\pm 20,1$	n.s.
EF < 55% [%]	552 417/135)	51,8	49,6	n.s.
LVEDD mean (mm)	552 (429/123)	58,4 $\pm 10,4$	58,7 $\pm 10,6$	n.s.
LVEDD ≥ 57 mm [%]	552 (429/123)	50,6	53,7	n.s.

Tabelle 7: Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom Virusbefund der Myokardbiopsie

Alters-und Geschlechtsverteilung

Der Virusbefund zeigt in Abhängigkeit von der mittleren Alters-und Geschlechtsverteilung keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man jedoch verschiedene Altersklassen, ergeben sich signifikante Unterschiede. In der Gruppe der viruspositiven Patienten befinden sich weniger ältere Patienten als in der Gruppe der Virusnegativen.

Anamnesedauer

Die viruspositiven Patienten weisen eine wesentlich längere mittlere Anamnesedauer auf als die virusnegativen Patienten, dieser Unterschied ist signifikant.

Grippaler Infekt

Die Gruppe der virusnegativen Patienten hat einen signifikant höheren Anteil von Patienten mit einer anamnestischen Virusgrippe zu Anamnesebeginn als die Gruppe der Viruspositiven.

EF und LVEDD

Bei viruspositiven und virusnegativen Patienten zeigen sich keine Unterschiede der Häufigkeit linksventrikulärer Funktionsstörungen mit einer erniedrigten EF < 55% bzw. einer Vergrößerung des LVEDD.

5.1.2. Ergebnisse klinische Beschwerden

Leitsymptom zu Anamnesebeginn

Die zu Anamnesebeginn klinisch symptomatischen Patienten wurden nach dem führenden Symptom befragt, Mehrfachnennungen waren möglich, siehe Tabelle 8.

<u>Leitsymptom</u> (auch Mehrfachnennungen möglich)	Anzahl der untersuchten Patienten n	Anzahl der untersuchten Patienten [%]
Dyspnoe	252	40,1
Angina pectoris	172	27,7
Rhythmusstörungen	115	18,5
Leistungsknick	83	13,4
Palpitationen	23	3,7
Synkope	15	2,4

Tabelle 8: Leitsymptom von 620 symptomatischen Patienten zu Anamnesebeginn

Das am häufigsten angegebene Leitsymptom war bei über 40% der Patienten eine Dyspnoe, des Weiteren folgten mit 27,7% eine Angina pectoris (atypisch oder bei Belastung).

Rhythmusstörungen wurden zu 18,5%, ein Leistungsknick zu 13,5 %, Palpitationen zu 3,7% als führendes Symptom zu Anamnesebeginn angegeben. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten (2,4%) führte das erstmalige Auftreten einer Synkope zu einer weiteren Diagnostik.

Klinische Beschwerden zum Biopsiezeitpunkt

Von den mit Verdacht auf eine Myokarditis / dilatative Kardiomyopathie biopsierten Patienten hatten zum Zeitpunkt der Biopsie 65% eine Belastungsdyspnoe, 11% eine Ruhedyspnoe, 34% eine atypische Angina pectoris, 25% eine Belastungs-Angina, 28% Palpitationen und 25% Herzrasen. Ein Leistungsknick wurde von über der Hälfte der Patienten beschrieben (52,1%), siehe Tabelle 9.

Abhängigkeit der klinischen Beschwerden vom Entzündungsbefund im Myokard

Wie sich die Beschwerden abhängig vom Entzündungsbefund unterscheiden ist in Tabelle 9 ersichtlich.

Klinische Beschwerden	Anzahl der untersuchten Patienten	Häufigkeit bei allen Patienten [%]	Häufigkeit in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund			Signifikanz
			neg.=0 [%]	pos.=1 [%]	grzw.=2 [%]	
Bel.dyspnoe	878	65,3	66,9	64,0	64,9	n.s.
Ruhedyspnoe	879	10,6	11,0	11,2	9,5	n.s.
Atypische AP	884	34,3	30,4	32,8	42,0	p<0,02
Belastungs-AP	872	25,3	19,9	24,1	34,8	p= 0,0004
Palpitationen	852	28,3	31,3	26,8	26,3	n.s.
Herzrasen	855	25,0	28,4	22,0	24,9	n.s.
Ödeme	782	11,4	12,5	11,9	9,0	n.s.
Leistungsknick	872	52,1	52,9	51,2	52,2	n.s.

Tabelle 9: Abhängigkeit der klinischen Beschwerden zum Biopsiezeitpunkt vom Entzündungsbefund im Myokard

Signifikanztabelle zu Tabelle 9

	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
Atypische AP	p=0,5012	p=0,0055	p=0,0276
Belastungs-AP	p=0,1939	p=0,0001	p=0,0059

Patienten mit einer grenzwertig positiven Myokardentzündung leiden häufiger an einer Angina pectoris (atypisch oder bei Belastung) als Patienten ohne Entzündung oder bei positivem Entzündungsbefund. Dieser Unterschied ist signifikant.

Bei den anderen Beschwerden besteht keine Korrelation zu dem Entzündungsbefund.

Abhängigkeit der klinischen Beschwerden vom Virusbefund im Myokard

In Tabelle 10 wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter klinischer Beschwerden in Abhängigkeit vom Virusbefund besteht.

Klinische Beschwerden	Anzahl der untersuchten Patienten	Häufigkeit in Abhängigkeit vom Virusbefund		Signifikanz
		neg. [%]	pos. [%]	
Bel.dyspnoe	385	68,8	69,8	n.s.
Ruhedyspnoe	389	8,9	7,6	n.s.
Atypische AP	390	32,8	30,2	n.s.
Belastungs-AP	385	17,3	22,7	n.s.
Palpitationen	376	28,6	23,9	n.s.
Herzrasen	374	20,2	26,7	n.s.
Ödeme	346	9,4	10,6	n.s.
Leistungsknick	381	60,4	52,2	n.s.

Tabelle 10: Abhängigkeit der klinischen Beschwerden zum Biopsiezeitpunkt vom Virusbefund im Myokard

Patienten mit positivem Virusnachweis weisen hinsichtlich der klinischen Symptomatik keine signifikanten Unterschiede zu den Patienten mit negativem Virusbefund auf.

Abhängigkeit der klinischen Beschwerden zum Biopsiezeitpunkt von der LV-Funktion

In Tabelle 11 wird untersucht, ob eine Korrelation zwischen den klinischen Beschwerden zum Biopsiezeitpunkt und der linksventrikulären Funktion (EF) besteht. Verglichen werden Patienten mit einer normalen LV-Funktion (EF ≥ 55) und einer verminderten LV-Funktion (EF < 55).

Klinische Beschwerden n=Gesamtanzahl der untersuchten Patienten	Häufigkeit bei Pat. mit EF ≥ 55 [%]	Häufigkeit bei Pat. mit EF < 55 [%]	Signifikanz
Bel.dyspnoe n=670	52,5	81,6	p<0,0001
Ruhedyspnoe n=674	4,6	13,9	p<0,0001
AAP n=676	44,2	23,8	p<0,0001
Bel.AP n=664	28,8	19,8	p=0,0065
Palpitationen n=649	30,6	28,5	n.s.
Herzrasen n=652	26,3	20,5	n.s.
Ödeme n=591	5,3	16,2	p<0,0001
Leist.knick n=662	49,6	58,7	p=0,0188

Tabelle 11: Häufigkeit der klinischen Beschwerden zum Biopsiezeitpunkt in Abhängigkeit von der LV-Funktion (EF ≥ 55% versus EF < 55%)

Patienten mit einer verminderten LV-Funktion leiden signifikant häufiger an einer Ruhe- oder Belastungsdyspnoe als die Patienten mit einer normalen LV-Funktion. Außerdem haben sie signifikant häufiger Ödeme und einen Leistungsknick.

Dagegen werden von den Patienten mit einer normalen linksventrikulären Funktion signifikant häufiger Angina-pectoris-Beschwerden (atypisch oder bei Belastung) angegeben.

Palpitationen und Herzrasen werden in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit beschrieben.

Abhängigkeit der klinischen Beschwerden von der Anamnesedauer

In Tabelle 12 wird das Auftreten klinischer Beschwerden in Abhängigkeit von der Anamnesedauer untersucht.

Klinische Beschwerden	Anzahl der untersuchten Patienten	Anamnesedauer		Signifikanz
		< 0,5 Monate [%]	≥ 0,5 Monate [%]	
Bel.dyspnoe	807	28,4 n=23/81	69,2 n=502/726	p<0,0001
Ruhedyspnoe	808	14,8 n=12/81	10,7 n=78/727	n.s.
AAP	813	63,0 n=51/81	31,8 n=233/732	p<0,0001
Bel.AP	806	28,4 n=23/81	25,4 n=184/725	n.s.
Palpitationen	788	15,0 n=12/80	29,0 n=205/708	p<0,008
Herzrasen	790	17,7 n=14/79	25,6 n=182/711	n.s.
Ödeme	720	2,9 n=2/68	11,4 n=74/652	p<0,04
Leist.knick	804	38,1 n=32/84	52,8 n=380/720	p<0,02

Tabelle 12: Klinische Beschwerden in Abhängigkeit von der Anamnesedauer

Bei einer kurzen Anamnesedauer (weniger 0,5 Monate) steht zum Zeitpunkt der Biopsie als klinisches Symptom eine atypische Angina pectoris im Vordergrund. Bei längerer Anamnesedauer (länger 0,5 Monate) wird die AAP weitaus weniger angegeben. Möglicherweise ist die atypische Angina pectoris damit ein typisches frühes Symptom bei Patienten mit Verdacht auf eine entzündliche Herzmuskelerkrankung und lässt sich deshalb bei einer Biopsie zu einem frühen Zeitpunkt häufiger nachweisen und ist zu einem späterem Biopsiezeitpunkt weniger vorhanden.

Bei einer längeren Anamnesedauer werden von den Patienten zum Biopsiezeitpunkt signifikant häufiger Beschwerden wie eine Belastungsdyspnoe, Ödeme, ein Leistungsknick und Palpitationen angegeben.

5.1.3. Laborchemische Untersuchungen

Abhängigkeit der serologischen Entzündungsparameter und anderer Laborbefunde vom immunhistologischen Entzündungsbefund

Tabelle 13 zeigt die Häufigkeit pathologischer Entzündungsparameter (Leukozytose, Erhöhung von CRP, BSG, CK, C3, C4) in Abhängigkeit vom immunhistologischen Befund.

Laborparameter n=Anzahl der untersuchten Patienten	Häufigkeit bei allen Patienten [%]	Häufigkeit in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund			Signifikanz
		neg.=0 [%]	pos.=1 [%]	grzw.=2 [%]	
Leukozytose n=899	14,9	14,0	14,9	16,4	n.s.
CRP-Erhöh. n=669	23,2	23,2	25,8	19,2	n.s.
BSG-Erhöh. n=784	17,7	12,5	24,5	21,9	p=0,0002
CK-Erhöh. n=684	12,3	10,5	14,8	11,0	n.s.
C3-Erhöh. n=352	64,8	62,6	74,0	56,4	p=0,02
C4-Erhöh. n=349	51,6	44,2	58,8	53,3	p=0,06

pos.: positiv neg.: negativ grzw.: grenzwertig

Tabelle 13: Häufigkeit pathologischer Laborbefunde in Abhängigkeit vom immunhistologischen Biopsiebefund

Signifikanztabelle zu Tabelle 13:

Laborparameter	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
BSG-Erhöhung	p<0,0001	p=0,0091	p=0,5745
C3-Erhöhung	p=0,0515	p=0,3426	p=0,0071
C4-Erhöhung	p=0,0194	p=0,1779	p=0,4191

Bei Patienten mit einer in der Myokardbiopsie nachgewiesenen Entzündung lassen sich im Vergleich zu den in der Myokardbiopsie negativen Patienten im Serum mehr erhöhte Entzündungsparameter (Leukozytose, CRP- und BSG-Erhöhung) nachweisen. Bei der BSG-Erhöhung ist der Unterschied signifikant.

Außerdem wird bei den Patienten mit einem positiven Entzündungsbefund häufiger eine Erhöhung der CK nachgewiesen (nicht signifikant) und eine Erhöhung der Komplementfaktoren C3 und C4, welche ebenfalls Zeichen für eine Entzündungsreaktion sind. Bei der C4-Erhöhung ist der Unterschied signifikant (p=0,0194), bei der C3-Erhöhung ist die Signifikanz knapp verfehlt (p=0,0515).

Abhängigkeit der serologischen Entzündungsparameter und anderer Laborbefunde vom immunhistologischen Befund

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeit pathologischer Laborbefunde in Abhängigkeit vom Virusnachweis im Myokard.

Labor- parameter n=Anzahl der untersuchten Patienten	Häufigkeit bei allen Patienten mit Virusuntersuchung [%]	Häufigkeit in Abhängigkeit vom Virusbefund		Signifikanz
		neg. [%]	pos. [%]	
Leuko- zytose n=361	11,9	10,8	14,3	n.s.
CRP-Erhöhung n=271	29,2	32,4	21,7	p=0,07
BSG-Erhöhung n=179	26,3	27,0	25,0	n.s.
CK- Erhöhung n=288	14,2	13,9	15,1	n.s.
C3- Erhöhung n=164	52,4	46,6	67,4	p=0,017
C4- Erhöhung n=163	32,5	22,0	60,0	p<0,0001

pos.: positiv neg.: negativ grzw.:grenzwertig

Tabelle 14:Häufigkeit pathologischer Laborbefunde in Abhängigkeit vom Virusbefund

In der Gruppe der Patienten mit positivem Virusnachweis besteht eine signifikante Erhöhung der C3 -und C4-Werte gegenüber den Patienten mit negativem Virusnachweis.

Die anderen Entzündungsparameter wie Leukozytose, CRP-, BSG-, CK-Erhöhung zeigen in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Abhängigkeit der pathologischen laborchemischen Befunde von der Anamnesedauer

In Tabelle 15 ist die Häufigkeit der pathologischen laborchemischen Befunde in Abhängigkeit von der Anamnesedauer (Zeitraum vom Beginn der klinischen Beschwerden bis zum Zeitpunkt der ersten Myokardbiopsie) dargestellt.

Laborbefunde n=Anzahl der untersuchten Patienten	Häufigkeit der pathologischen Laborbefunde bei		Signifikanz
	Anamnesedauer < 0,5 Monate [%] n=	Anamnesedauer ≥ 0,5 Monate [%] n=	
Leukozytose n=745	21,9 n=14/64	14,4 n=98/681	n.s.
CRP-Erhöhung n=542	61,8 n=34/55	20,3 n=99/487	p<0,0001
BSG-Erhöhung n=434	44,7 n=17/38	25,5 n=97/396	p=0,006
CK-Erhöhung n=625	43,3 n=29/67	9,1 n=51/558	p<0,0001
C3-Erhöhung n=324	85,7 n=30/35	64,3 n=186/289	p=0,011
C4-Erhöhung n=323	52,8 n=19/36	53,7 n=154/287	n.s.

Tabelle 15: Häufigkeit pathologischer Laborergebnisse in Abhängigkeit von der Anamnesedauer

Bei einer Anamnesedauer weniger als 0,5 Monate wurde signifikant häufiger eine CRP-, CK-, BSG- und C3-Erhöhung nachgewiesen als bei längerer Anamnesedauer. Mehr als 61% der Patienten mit einem kurzen Anamneseverlauf hatten eine CRP-Erhöhung, bei einer längeren Anamnesedauer waren es nur noch 20,3%. Ein ähnlich ausgeprägter Unterschied ergibt sich bei der CK-Bestimmung, hier hatten über 43% der Patienten mit einer kurzen Anamnesedauer eine CK-Erhöhung und nur circa 9% mit einer längeren Anamnesedauer.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei einer kurzen Anamnesedauer unter 0,5 Monate deutlich häufiger eine Erhöhung der serologischen Entzündungsparameter und Herzenzyme nachgewiesen wird als bei einer längerem Anamnesedauer.

Zusammenhang zwischen Angina pectoris und CK-Erhöhungen im Labor

Haben Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden (AAP oder Bel.AP) zum Biopsiezeitpunkt auch häufiger CK-Erhöhungen im Labor als die Patienten ohne diese Beschwerden? Ein möglicher Zusammenhang wird in den Tabellen 16 und 17 untersucht.

Klinische Beschwerden n=Anzahl der untersuchten Patienten	CK > 80 [%]
Bel.AP n=182	11,0
keine Bel.AP n=463	12,3
Signifikanz	n.s.

Tabelle 16: Zusammenhang Bel.AP / keine Bel.AP und CK-Erhöhung

Klinische Beschwerden N=Anzahl der untersuchten Patienten	CK > 80 [%]
AAP n=222	18,5
keine AAP n=427	8,9
Signifikanz	p=0,0004

Tabelle 17: Zusammenhang AAP / keine AAP und CK-Erhöhung

Patienten mit einer atypischen Angina pectoris haben signifikant häufiger eine CK-Erhöhung als Patienten, die nicht dieses Symptom aufweisen (18,5% versus 8,9%). Bezüglich der Belastungs-AP ergibt sich kein Zusammenhang.

5.1.4. EKG

Abhängigkeit der EKG-Veränderungen vom Entzündungsbefund

Tabelle 18 zeigt die Häufigkeit pathologischer EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund im Myokard.

EKG- verände- rungen	Anzahl der unter- suchten Patienten	Häufigkeit bei allen Patienten [%]	Häufigkeit bei Entzündungsbefund			Signifikanz
			neg.=0 [%]	pos.=1 [%]	grzw.=2 [%]	
Sinustachy- kardie	829	8,3	9,0	8,2	7,6	n.s.
AA bei VHF	864	17,5	15,5	20,0	16,5	n.s.
SVES	843	8,2	5,6	8,7	11,1	p=0,069
VES	845	16,8	16,7	16,2	17,9	n.s.
ST-Hebung	719	7,8	8,8	9,4	4,2	p=0,09
ST-Senkung	717	16,9	19	14,6	17,3	n.s.
AV-Block 1-3	819	5,1	4,1	8,3	1,9	p=0,0029
LSB	828	13,0	15,5	12,0	11,2	n.s.
RSB	830	5,4	4,7	7,6	3,3	p=0,074
Linksherz- hypertrophie	544	12,9	15,5	12,2	11	n.s.

Tabelle 18: Häufigkeit pathologischer EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom immunhistologischen Entzündungsbefund in der Myokardbiopsie

Signifikanztabelle zu Tabelle 18:

	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
SVES	p=0,1301	p=0,0207	p=0,3527
ST-Hebung	p=0,8368	p=0,0535	p=0,0329
AV-Block	p=0,0343	p=0,1574	p=0,0019
RSB	p=0,1338	p=0,5203	p=0,0363

Bei positivem Entzündungsbefund besteht ein signifikant erhöhtes Auftreten von AV-Blockierungen gegenüber den Patienten mit negativem oder grenzwertig positivem Entzündungsbefund (p=0,0343 bzw. p=0,0019).

Bei den übrigen EKG-Veränderungen gibt es keine wesentlichen signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund.

Abhängigkeit der EKG-Veränderungen vom Virusnachweis

Tabelle 19 zeigt die Häufigkeit pathologischer EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom Virusnachweis im Myokard.

EKG- verände- rungen	Anzahl der untersuchten Patienten	Häufigkeit bei		Signifikanz
		Virusneg. [%]	Viruspos. [%]	
Sinustachy- kardie	355	9,1	8,8	n.s.
AA bei VHF	373	17,1	22,4	n.s.
SVES	359	4,9	10,6	p=0,043
VES	358	13,5	20,2	n.s.
ST-Hebung	306	8,3	5,9	n.s.
ST-Senkung	305	19,1	20,8	n.s.
AV-Block 1-3	348	4,2	10,8	p<0,02
LSB	353	13,1	9,3	n.s.
RSB	353	3,7	6,3	n.s.
Linksherz- hypertrophie	194	19,7	18,2	n.s.

Tabelle 19: Häufigkeit pathologischer EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom Virusbefund

Bei den viruspositiven Patienten ließen sich im EKG signifikant häufiger SVES und AV-Blockierungen nachweisen als bei den virusnegativen Patienten. Bei anderen EKG-Veränderungen bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Häufigkeit des Auftretens von ST-Hebungen in Abhängigkeit der Symptome atypische Angina pectoris/ Belastungsangina

Es wird die Frage untersucht, ob bei Patienten mit atypischer Angina pectoris oder Belastungsangina häufiger eine ST-Hebung im EKG festgestellt wird als bei Patienten ohne diese Symptome.

	ST-Hebung	keine ST-Hebung	Anzahl der Patienten	Signifikanz
Atypische Angina pectoris	27 (11,9%)	200 (88,1%)	n=227	
keine atyische Angina pectoris	26 (5,5%)	446 (94,5%)	n=472	
Anzahl der Patienten	n=53	n=646	n=699	p=0,028

Tabelle 20:Zusammenhang zwischen atypischer Angina pectoris und ST-Hebung

Bei den Patienten mit atypischer Angina pectoris tritt signifikant häufiger eine ST-Hebung im EKG auf (11,9%) als bei Patienten ohne dieses Symptom (5,5%).

	ST-Hebung	Keine ST-Hebung	Anzahl der Patienten	Signifikanz
Belastungsangina	17 (8,6%)	180 (91,4%)	n=197	
keine Belastungsangina	37 (7,4%)	460 (92,6%)	n=497	
Anzahl der Patienten	n=54	n=640	n=694	p=0,5993

Tabelle 21:Zusammenhang zwischen Belastungsangina und ST-Hebung

Patienten mit Belastungsangina weisen im EKG nicht häufiger ST-Hebungen auf als die Patienten ohne dieses Symptom.

5.2. Folgebiopsie

5.2.1. Allgemeine Ergebnisse

Bei 543 Patienten wurde im Mittel nach 7,9 Monaten \pm 6,7 eine Folgebiopsie durchgeführt.

Diese Patienten hatten in der 1. Biopsie eine immunhistologisch positive bzw. grenzwertig positive Entzündung mit / ohne Virus oder einen negativen Entzündungsnachweis mit positivem Virusbefund.

Verlauf des Entzündungsbefundes 1. versus 2. Biopsie

Die folgende Tabelle 22 zeigt, bei wie vielen Patienten es in der Folgebiopsie zur Ausheilung der Entzündung gekommen ist und bei wie vielen Patienten die Entzündung fortbesteht.

Kommt es bei den Patienten mit einem grenzwertig positivem Entzündungsbefund im Myokard eher zu einer Ausheilung als bei den Patienten mit einem positivem Entzündungsbefund?

Entzündungsbefund der 1. Biopsie n=Anzahl der untersuchten Patienten	Entzündungsbefund der 2. Biopsie		
	neg.	pos.	grzw.
neg. n=25	17 (68,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)
pos. n=369	152 (41,2%)	149 (40,4%)	68 (18,4%)
grzw. n=149	78 (52,4%)	41 (27,5%)	30 (20,1%)

Tabelle 22: Verlauf des Entzündungsbefundes bei 543 Patienten 1. versus 2. Biopsie

Signifikanztabelle zu Tabelle 22:

	Pat. mit I.H.=pos. in 1.Biopsie	Pat. mit I.H.=grzw. in 1. Biopsie	Signifikanz
Ausheilung der Entzündung in 2.Biopsie, I.H.= neg.	152/369 (41,19%)	78/149 (52,35%)	p=0,019

Bei 25 Patienten mit einem negativen immunhistologischen Entzündungsbefund wurde aufgrund eines positiven Virusnachweis eine Folgebiopsie durchgeführt.

68,0% dieser Patienten sind auch in der Folgebiopsie ohne Entzündungszeichen, 32,0% zeigen nun eine positive bzw. grenzwertig positive Entzündung.

41,2% der in der 1. Biopsie entzündungspositiven Patienten haben in der 2. Biopsie eine ausgeheilte Entzündung, 40,4% sind anhaltend entzündungspositiv und 18,4% zeigen nun einen grenzwertig positiven Befund.

Von den in der 1. Biopsie grenzwertig entzündungspositiven Patienten kommt es bei 52,4% zu einer Ausheilung in der 2. Biopsie, eine positive Entzündung zeigen nun 27,5%, eine anhaltend grenzwertig positive Entzündung 20,1%.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es in der Gruppe der Patienten mit einem grenzwertig positiven Entzündungsbefund in der Folgebiopsie zu einem höheren Anteil von Ausheilungen (52,4%) gekommen ist als in der Gruppe der Patienten mit einem positiven Entzündungsbefund (41,2%). Dieses Ergebnis ist signifikant ($p < 0,02$).

Verlauf des Virusbefundes 1. versus 2. Biopsie

Bei 140 der 543 Patienten mit einer Folgebiopsie liegen Daten über eine Virusbestimmung im Myokard vor. Tabelle 23 zeigt den Verlauf des Virusbefundes von der 1. zur 2. Biopsie.

Virusbefund der 1. Biopsie n=Anzahl der untersuchten Patienten	Virusbefund der 2. Biopsie	
	neg.	pos.
neg. n=66	66 (100%)	0 (0%)
pos. n=74	26 (35%)	48 (65%)

Tabelle 23: Virusbefunde von 140 Patienten 1. versus 2. Biopsie

Die 66 Patienten, welche in der ersten Biopsie einen negativen Virusbefund hatten, sind auch in der zweiten Biopsie virusnegativ.

Von den 74 Patienten mit einem positiven Virusbefund in der Erstbiopsie sind 29 Patienten (35%) nun virusnegativ, 48 Patienten (65%) sind in der Zweitbiopsie anhaltend viruspositiv.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 35% der Patienten mit positivem Virusbefund in der Erstbiopsie das Virus in der Folgebiopsie eliminiert haben und 65% der Patienten viruspersistent sind.

Verlauf des Virusbefundes in der Folgebiopsie in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund der 1.Biopsie

Es wird untersucht, wie sich bei den 74 Virus-positiven Patienten der Erstbiopsie der Virusbefund in der Folgebiopsie darstellt in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund der Erstbiopsie. Kommt es bei den Viruspositiven ohne Entzündungsnachweis in der Erstbiopsie eher zu einer Viruseliminierung als bei den Viruspositiven mit Entzündungsnachweis?

Entzündungsbefund in 1.Biopsie	Virusneg. in 2.Biopsie	Viruspos. in 2. Biopsie	gesamt
neg=0	9 (50,0%)	9 (50,0%)	n=18
pos=1	11 (29,0%)	27 (71,0%)	n=38
grzw=2	6 (33,3%)	12 (66,7%)	n=18
gesamt	26 (35,1%)	48 (64,9%)	n=74

Tabelle 24: Virusverlauf von 74 Patienten mit positivem Virusbefund in der Erstbiopsie in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund in der Erstbiopsie, Darstellung des Virusbefundes in der Folgebiopsie

Signifikanztabelle zu Tabelle 24:

	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
Virusbefund 2.Biopsie	p=0,12	p=0,74	p=0,18

Von den 18 Patienten mit positivem Virusbefund und negativem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie haben 50,0% das Virus in der Folgebiopsie eliminiert. Von den Patienten mit positivem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie haben nur 29,0% das Virus eliminiert, von den Patienten mit grenzwertig positivem Entzündungsbefund 33,3%.

Bei der relativ geringen Patientenzahl (nur 18 Patienten in der Gruppe der Patienten mit negativem Entzündungsbefund) ergibt sich hier keine Signifikanz. Das Ergebnis könnte jedoch eine Tendenz andeuten, dass die Patienten mit negativem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie eher das Virus eliminieren als die Patienten mit positivem bzw. grenzwertig positivem Entzündungsbefund.

Verlauf des Virusbefundes der Folgebiopsie in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund der Folgebiopsie

Von den 74 Patienten mit positivem Virusbefund in der Erstbiopsie haben 38 Patienten einen immunhistologisch positiven Befund (siehe Tabelle 24). Wie verhält sich die Viruseliminierung in Abhängigkeit von der Ausheilung der Entzündung? Haben die Patienten mit einer ausgeheilten Entzündung in der Folgebiopsie auch eine vermehrte Viruseliminierung?

Entzündungsbefund der 2. Biopsie	Virusneg. in 2. Biopsie	Viruspos. in 2. Biopsie	gesamt
neg.=0	4 (40,0%)	6 (60,0%)	n=10
pos. =1	2 (10,0%)	18 (90,0%)	n=20
grzw. =2	5 (62,5%)	3 (37,5%)	n=8
gesamt	11 (29,0%)	27 (71,0%)	n=38

Tabelle 25: 38 Patienten mit positivem Virusbefund und positivem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie, Abhängigkeit des Virusbefundes in der Folgebiopsie vom Entzündungsbefund der Folgebiopsie

Signifikanztabelle zu Tabelle 25:

	0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
Virusbefund 2. Biopsie	p=0,0528	p=0,3428	p=0,0038

Die Patienten, bei denen es zu einer Ausheilung der Entzündung gekommen ist, haben zu 40% das Virus eliminiert. Bei den Patienten mit weiterhin positivem Entzündungsbefund in der Folgebiopsie sind es nur 10% mit Viruseliminierung. Von den Patienten, bei denen sich der positive Entzündungsbefund der ersten Biopsie in einen grenzwertig positiven Befund in der 2. Biopsie verändert hat, haben 62,5% das Virus eliminiert. Diese Gruppe hat also am häufigsten das Virus eliminiert, im Vergleich zu der Gruppe mit anhaltend positivem Entzündungsbefund ist das Ergebnis signifikant (p=0,0038).

Das heißt, die Patienten mit positivem Virusbefund und positivem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie, welche in der Folgebiopsie ebenfalls einen positiven Entzündungsbefund aufweisen, weisen am häufigsten eine Viruspersistenz auf.

5.2.2. Verlauf der Hämodynamik

EF-Verlauf 1. versus 2. Biopsie allgemein

Bei 329 Patienten mit Folgebiopsie sind Daten über die Ejektionsfraktion (EF) in Erst- und Zweitbiopsie vorhanden.

In Tabelle 27 ist der EF-Verlauf dargestellt.

Eine EF-Verschlechterung ist hier definiert, wenn die EF-Differenz der 2. Biopsie zur 1. Biopsie $< (-5)$ ist, eine unveränderte EF ist, wenn die Differenz (-5) bis $(+5)$ beträgt, eine EF-Verbesserung besteht, wenn die Differenz $> (+5)$ beträgt.

EF-Verlauf von 329 Patienten	Verteilung n	Verteilung [%]
EF-Verschlechterung	91	28
EF-unverändert	132	40
EF-Verbesserung	106	32
gesamt	329	100

Tabelle 27: EF-Verlauf von 329 Patienten mit Erst- und Zweitbiopsie

Bei 28% der Patienten tritt im Verlauf der 1. zur 2. Biopsie eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion auf, bei 32% kommt es zu einer Verbesserung, bei 40% der Patienten ist die linksventrikuläre Funktion unverändert.

EF-Verlauf 1. versus 2. Biopsie in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund in der 1. Biopsie

Tabelle 28 zeigt den EF-Verlauf in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund.

Haben die Patienten mit einer positiven / grenzwertig positiven Entzündung in der Erstbiopsie einen schlechteren EF-Verlauf als die entzündungsnegativen Patienten?

Entzündungsbefund 1. Biopsie n=Anzahl der untersuchten Patienten	EF-Verlauf			Signifikanz
	verschlech- -tert [%]	unverändert [%]	verbessert [%]	
neg. n=20	20	50	30	n.s.
pos. n=215	29	37	34	n.s.
grzw. n=94	26	46	29	n.s.

Tabelle 28: EF-Verlauf von 329 Patienten in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund in der Erstbiopsie

Der EF-Verlauf verhält sich unabhängig vom Entzündungsbefund in der 1. Biopsie.

EF- Verlauf 1. versus 2. Biopsie in Abhängigkeit vom Entzündungsbefund in der 2. Biopsie

In Tabelle 29 werden die 215 Patienten betrachtet, welche in der 1. Biopsie eine positive Entzündung aufweisen. Es wird untersucht, ob die Patienten, bei denen es in der 2. Biopsie zu einer Ausheilung der Entzündung gekommen ist, einen besseren EF-Verlauf haben als die Patienten mit einem anhaltend positiven bzw. grenzwertig positivem Entzündungsbefund.

Entzündungsbefund der 2. Biopsie bei 215 Pat. mit pos. Entz. in der 1. Biopsie n=Anzahl der untersuchten Patienten	EF-Verlauf 1. vs 2. Biopsie			Signifikanz
	verschlech-tert [%]	unverändert [%]	verbessert [%]	
neg. n=91	30	36	34	n.s.
pos. n=80	25	36	39	n.s.
grzw. n=44	36	39	25	n.s.

Tabelle 29: 215 Patienten mit positivem Entzündungsbefund in der 1. Biopsie, Abhängigkeit des EF-Verlaufes vom Entzündungsbefund der 2. Biopsie

Die höchste Rate einer EF-Verbesserung (39%) zeigen die Patienten mit einer gleich bleibend positiven Entzündung im Biopsieverlauf. Diese Gruppe hat auch den niedrigsten Anteil mit EF-Verschlechterungen (25%). Diese Ergebnisse sind nicht signifikant.

EF-Verlauf 1. versus 2. Biopsie in Abhängigkeit vom Virusbefund der 1. Biopsie

Bei 172 Patienten mit einer molekularbiologischen Untersuchung auf Virusvorhandensein in der Erstbiopsie liegen Daten über den EF-Verlauf 1. versus 2. Biopsie vor.

In Tabelle 30 ist die Abhängigkeit des EF-Verlaufes vom Virusbefund in der Erstbiopsie dargestellt.

Haben die Patienten mit positivem Virusbefund in der Erstbiopsie einen schlechteren EF-Verlauf als die Patienten mit negativem Virusbefund?

Virusbefund 1. Biopsie n=Anzahl der untersuchten Patienten	EF-Verlauf			Signifikanz
	verschlech- tert [%]	unverändert [%]	verbessert [%]	
neg. n=95	27	37	36	n.s.
pos. n=77	26	47	27	n.s.

Tabelle 30: Abhängigkeit des EF-Verlaufes vom Virusbefund in der 1. Biopsie bei 172 Patienten

Die virusnegativen Patienten zeigen eine Tendenz zu einer häufigeren EF-Verbesserung (36%) als die Viruspositiven (27%). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

EF-Verlauf 1. versus 2. Biopsie in Abhängigkeit vom Virusbefund in der 2. Biopsie

In Tabelle 31 wird der EF-Verlauf von 57 Patienten mit positivem Virusbefund in der Erstbiopsie untersucht in Abhängigkeit vom Virusbefund der Folgebiopsie.

Haben die Patienten mit einer Viruseliminierung in der 2. Biopsie einen besseren EF-Verlauf als die Patienten mit einer Viruspersistenz?

Virusbefund 2. Biopsie n=Anzahl der untersuchten Patienten	EF-Verlauf			Signifikanz
	verschlech- tert [%]	unverändert [%]	verbessert [%]	
neg. n=21	19	52	29	n.s.
pos. n=36	30	42	28	n.s.

Tabelle 31: Abhängigkeit des EF-Verlaufes vom Virusbefund in der Folgebiopsie bei 57 Patienten mit positivem Virusbefund in Erstbiopsie

Eine EF-Verbesserung ist unabhängig vom Virusbefund in der Folgebiopsie. Viruspersistente zeigen eine Tendenz zu einer häufigeren EF-Verschlechterung als die Patienten mit Viruseliminierung (30% versus 19%). Bei der relativ niedrigen Zahl der insgesamt Untersuchten (57 Patienten) ist das Ergebnis nicht signifikant.

Zusammenhang zwischen klinischen Beschwerden zum Zeitpunkt der 1. Biopsie und EF-Verlauf

Haben Patienten mit bestimmten klinischen Beschwerden zum Zeitpunkt der 1. Biopsie einen ungünstigeren EF-Verlauf als Patienten ohne diese Beschwerden? Mögliche Zusammenhänge werden in Tabelle 32 untersucht.

Klinische Beschwerden n=Anzahl der untersuchten Patienten	EF-Verlauf			Signifikanz
	verschlech- tert [%] =A	unverändert [%] =B	verbessert [%] =C	
Bel.dyspnoe				
Ja (n=158)	22,8	43,0	34,2	p<0,02
Nein (n=65)	38,5	43,1	18,5	
Ruhedyspnoe				
Ja (n=20)	20,0	50,0	30,0	n.s.
Nein (n=208)	28,4	42,3	29,3	
AAP				
Ja (n=71)	33,8	47,9	18,3	p=0,06
Nein (n=152)	25,7	40,8	33,6	
Bel.AP				
Ja (n=57)	24,6	43,9	31,6	n.s.
Nein (n=169)	27,8	43,2	30,0	
Leist.knick				
Ja (n=125)	26,4	46,4	27,2	n.s.
Nein (n=98)	28,6	36,8	34,7	

Tabelle 32: Zusammenhang zwischen klinischen Beschwerden zum Zeitpunkt der 1. Biopsie und EF-Verlauf

Signifikanztabelle zu Tabelle 32

klin.Beschwerden	A vs B	A vs C	B vs C
Bel.dyspnoe	p=0,1270	p=0,0047	p=0,1111
AAP	p=0,7315	p=0,0274	p=0,0399

Die Patienten mit EF-Verbesserung haben zum Zeitpunkt der ersten Biopsie häufiger eine Belastungsdyspnoe angegeben als die Patienten mit EF-Verschlechterung. Möglicherweise sind diejenigen mit einer Belastungsdyspnoe zum Zeitpunkt der Erstbiopsie vermehrt jene mit einer spontan ausheilenden akuten Myokarditis und haben zu Beginn eine schlechte LV-Funktion, die sich im Verlauf bessert. Anders verhält es sich bei dem Symptom atypische Angina pectoris. Hier sind es vermehrt die Patienten mit EF-Verschlechterung, die zum Zeitpunkt der Erstbiopsie eine atypische Angina pectoris aufweisen. Daraus könnte man ableiten, dass bei Vorhandensein einer atypischen Angina pectoris zum Zeitpunkt der Erstbiopsie mit einem eher ungünstigen EF-Verlaufes zu rechnen ist.

Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen zum Zeitpunkt der 1. Biopsie und EF-Verlauf

Haben Patienten mit bestimmten EKG-Veränderungen zum Zeitpunkt der 1. Biopsie einen ungünstigeren EF-Verlauf als Patienten ohne diese EKG-Veränderungen? In Tabelle 33 werden mögliche Zusammenhänge betrachtet.

EKG-Veränderungen n=Anzahl der untersuchten Patienten	EF-Verlauf			Signifikanz
	verschlech- tert [%] =A	unverändert [%] =B	verbessert [%] =C	
Sinustachyk.				
Ja (n=11)	54,5	9,1	36,4	p=0,038
Nein (n=200)	25,0	44,0	31,0	
AA				
Ja (n=49)	27,1	44,1	28,8	n.s.
Nein (n=170)	24,5	38,8	36,7	
ST-Hebung				
Ja (n=15)	26,7	33,3	40,0	n.s.
Nein (n=167)	27,6	41,9	30,5	
ST-Senkung				
Ja (n=35)	34,3	34,3	31,4	n.s.
Nein (n=146)	26,0	42,5	31,5	
AV-Block				
Ja (n=20)	25,0	60,0	15,0	n.s.
Nein (n=189)	27,0	41,3	31,7	
LSB				
Ja (n=29)	31,0	48,3	20,7	n.s.
Nein (n=182)	25,8	42,3	31,9	
RSB				
Ja (n=14)	35,7	50,0	14,3	n.s.
Nein (n=196)	26,0	42,9	31,1	
LHH				
Ja (n=23)	43,5	21,7	34,8	p=0,023
Nein (n=127)	19,7	46,4	33,9	

Tabelle 33: Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen zum Zeitpunkt der 1. Biopsie und EF-Verlauf

Signifikanztabelle zu Tabelle 33:

EKG-Veränd.	A vs B	A vs C	B vs C
Sinustachykardie	p=0,0087	p=0,3504	p=0,0854
LHH	p=0,0059	p=0,1490	p=0,1853

Bei Patienten mit einer Sinustachykardie im EKG zum Zeitpunkt der 1. Biopsie kommt es zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit einer EF-Verschlechterung als bei Patienten ohne Sinustachykardie (54,5% versus 25,0%).

Ähnliches gilt für Patienten mit den Zeichen einer Linksherzhypertrophie (LHH) im EKG, auch hier besteht eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer EF-Verschlechterung (43,5% versus 19,7%).

Andere EKG-Veränderungen wie eine Absolute Arrhythmie (AA), ST-Veränderungen, ein AV-Block, ein Links-oder Rechtsschenkelblock haben keinen relevanten Einfluss auf den EF-Verlauf.

EF-Verlauf in Abhängigkeit von der Dauer bis zur Folgebiopsie

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem EF-Verlauf und der Dauer bis zur Folgebiopsie?

In Tabelle 34 werden Patienten mit einer Dauer von weniger 6 Monaten und Patienten mit einer Dauer von 6 Monaten und mehr bis zur Folgebiopsie verglichen.

Tabelle 35 zeigt den Zusammenhang zwischen mittlerer Dauer bis zur Folgebiopsie und EF-verlauf.

Dauer bis zur Folgebiopsie n=Anzahl der untersuchten Patienten	EF-Verlauf			Signifikanz
	verschlechtert [%]	unverändert [%]	verbessert [%]	
<6 Monate n=135	28,2	40,0	31,8	n.s.
≥6 Monate n=193	27,5	40,4	32,1	n.s.
Gesamt, n=328				

Tabelle 34: Zusammenhang zwischen der Dauer von der Erstbiopsie bis zur Folgebiopsie und dem EF-Verlauf

	EF-Verlauf verschlechtert	EF-Verlauf unverändert	EF-Verlauf verbessert	Signifikanz
Mittlere Dauer bis zur Folgebiopsie (Monate)	8,5	7,8	8,0	n.s.
Anzahl der untersuchten Patienten, n=328	91	132	105	

Tabelle 35: Zusammenhang zwischen EF-Verlauf und mittlerer Dauer bis zur Folgebiopsie

Der EF-Verlauf ist unabhängig von der Dauer bis zur Folgebiopsie. Patienten mit einer kürzeren Dauer bis zur Folgebiopsie (<6 Monate) haben einen ähnlichen EF-Verlauf wie die Patienten mit einer längeren Dauer ≥ 6 Monate. Auch in der mittleren Dauer unterscheiden sich die Gruppen nicht.

EF-Verlauf in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

In Tabelle 36 wird der EF-Verlauf in Abhängigkeit vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstbiopsie betrachtet.

Sind es vor allem die Älteren unter den Patienten, welche sich im EF-Verlauf verschlechtern?

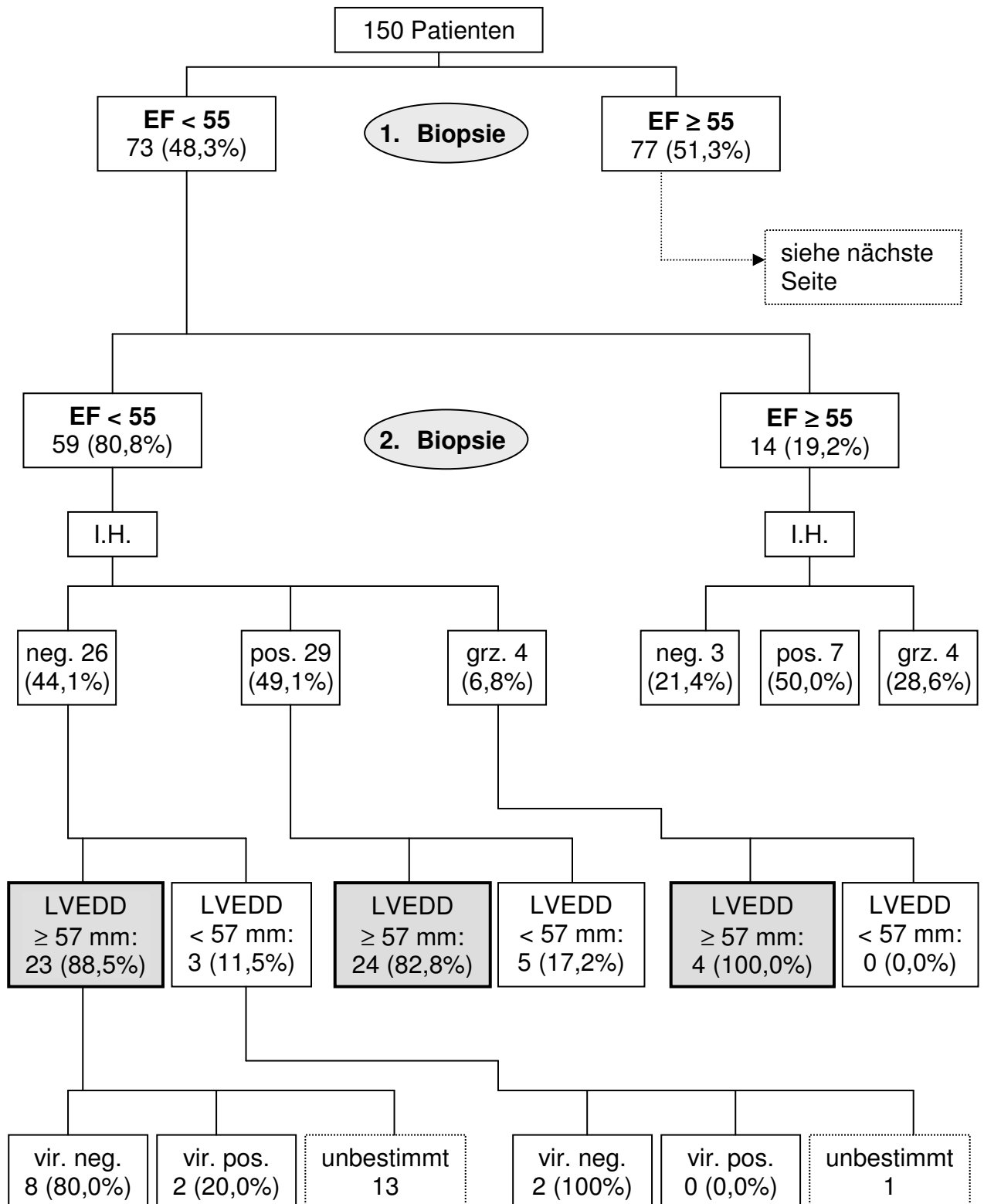
Alter n=Anzahl der Patienten	EF-Verlauf			Signifikanz
	Verschlecht. [%]	unveränd. [%]	Verbess. [%]	
< 40 Jahre n=93	28,0	39,8	32,2	n.s.
40 - 59 Jahre n=196	28,1	39,3	32,6	n.s.
≥ 60 Jahre n=39	25,6	46,2	28,2	n.s.

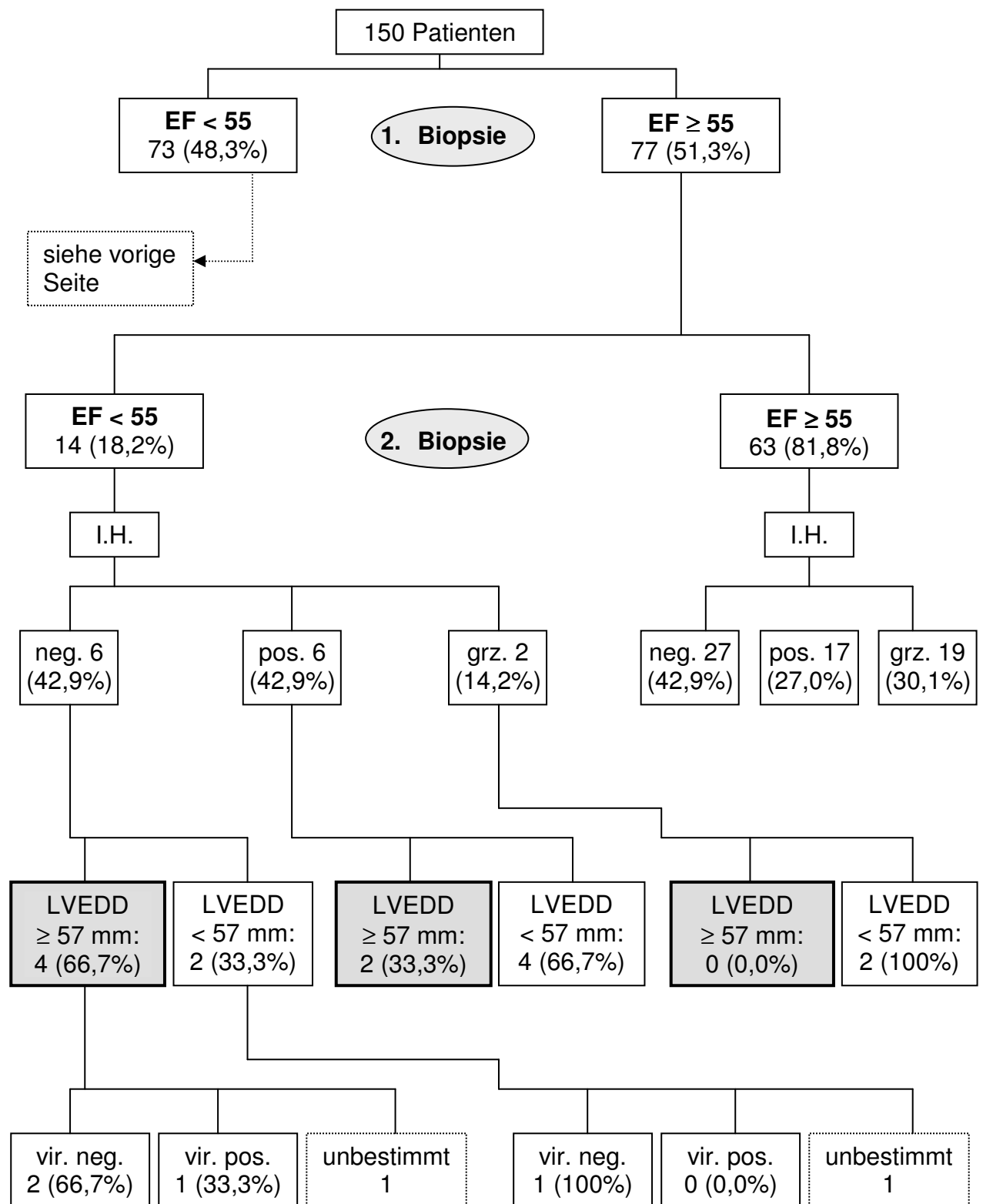
Tabelle 36: EF-Verlauf in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

Der EF-Verlauf ist unabhängig vom Alter der Patienten.

5.2.3. Entwicklung einer Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie

Im Folgenden wird untersucht, wie viele Patienten mit einem positiven immunhistologischen Befund in der Erstbiopsie zum Zeitpunkt der Folgebiopsie die Zeichen einer dilatativen Kardiomyopathie aufweisen mit nun negativem Entzündungsbefund bzw. mit weiterhin positivem Entzündungsbefund.





Immunhistologie:

neg.: negativ

pos.: positiv

grz.: grenzwertig

27 von 150 (18,0%) Patienten mit einem positiven immunhistologischen Entzündungsbefund in der 1. Myokardbiopsie ($EF \geq 55$ bzw. $EF < 55$) haben in der Folgebiopsie eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt ($EF < 55$ und $LVEDD > 57$ mm) mit einem negativen immunhistologischen Entzündungsbefund. 23 von 27 Patienten hatten in der 1. Biopsie eine $EF < 55$ und 4 von 27 Patienten eine $EF \geq 55$.

Somit haben 18,0% der Patienten in Folge einer bioptisch nachgewiesenen Herzmuskelentzündung eine dilatative Kardiomyopathie (mit negativem Entzündungsnachweis in der Folgebiopsie) entwickelt .

30 von 150 (20,0%) Patienten mit einem positivem immunhistologischen Entzündungsnachweis in der 1. Myokardbiopsie haben in der Folgebiopsie eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt bzw. beibehalten mit weiterhin positivem immunhistologischen bzw. jetzt grenzwertig positivem Entzündungsnachweis. 28 von 30 Patienten hatten in der 1. Biopsie eine $EF < 55$. 2 von 30 Patienten hatten in der 1. Biopsie eine $EF \geq 55$.

Somit haben 20,0% der Patienten in Folge einer bioptisch nachgewiesenen Herzmuskelentzündung eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt bei weiterhin positivem bzw. jetzt grenzwertig positivem Entzündungsnachweis.

Insgesamt weisen damit 57 von 150 (38,0%) Patienten mit einer entzündlichen Herzerkrankung zum Zeitpunkt der Folgebiopsie die Zeichen einer dilatativen Kardiomyopathie (n=27) bzw. einer entzündlichen Kardiomyopathie (n=30) auf.

6. Diskussion

6.1. Die Erstbiopsie

6.1.1. Die Untersuchung der Endomyokardbiopsie nach histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Kriterien

Mit der Durchführung einer Endomyokardbiopsie ist es heutzutage möglich, nach histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Kriterien die Diagnose einer entzündlichen Herzmuskelerkrankung zu stellen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 2683 Patienten mit dem Verdacht auf eine Myokarditis oder eine dilatative Kardiomyopathie erstmalig eine Endomyokardbiopsie durchgeführt.

Mit histologischen Untersuchungsmethoden stellte sich bei nur 0,8% der Patienten nach den Dallas-Kriterien (43) die Diagnose einer Myokarditis und bei nur 2% eine Borderline-Myokarditis.

In der Literatur gibt es über die Häufigkeit des histologischen Nachweises einer Entzündung in der Myokardbiopsie sehr differierende Angaben von 0 - 67%, was unter anderem auf den „sampling error“ (siehe 2.1.5.) zurückzuführen ist.

Die histologische Untersuchung gestaltete sich bei den einzelnen Untersuchern sehr variabel mit z.B. Unterschieden in der Probengröße, in der Anzahl der Proben und anderem. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden mindestens sechs Proben Endomyokardgewebe untersucht. Dass der Anteil der histologisch nachweisbaren Entzündung hier so gering ausfällt, liegt möglicherweise daran, dass ein langer Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der ersten Biopsie besteht. Die mittlere Anamnesedauer aller untersuchten Patienten mit Erstbiopsie beträgt 39,9 Monate ($\pm 83,2$). Mit histologischen Methoden lassen sich die Entzündungszeichen jedoch nur in einem sehr kurzen Zeitraum erfassen, bis zum ca. 10. Tag nach Infektion (36).

Deshalb ist die immunhistologische Untersuchung des Gewebes von besonderer Bedeutung. Hiermit lässt sich eine Entzündung des Myokardgewebes in einem längeren Zeitraum erfassen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 802 Patienten (29,9%) eine Myokarditis diagnostiziert.

Erfahrungen mit immunhistologischen Untersuchungsmethoden liegen erst seit den 90-er Jahren des 20. Jahrhunderts vor und wurden bisher von anderen Untersuchern wenig verwendet. Deshalb gibt es kaum Vergleichsmöglichkeiten zu anderen

Forschungsgruppen. In unserer Untersuchung wurde ein Biopsat als positive Entzündung eingestuft, wenn sich ein vermehrter Nachweis lymphozytärer Infiltrate (CD2, CD3, CD4 und / oder CD8) $> 2,0$ Zellen / GF bei 400-facher Vergrößerung ergab (siehe 4.2.). Da ein Biopsat bei einem Nachweis von einem lymphozytärem Infiltrat $< 1,5$ Zellen / GF als negativ eingestuft wurde, wurden die Biopsate bei einem Infiltrat mit 1,5 - 2,0 Zellen / GF von unserer Forschungsgruppe als grenzwertig definiert.

523 der 2683 Patienten (19,5%) zeigten einen grenzwertig positiven immunhistologischen Befund. Die Bedeutung des grenzwertigen Befundes ist unklar. Auf eine mögliche Einordnung wird später eingegangen.

Unser Ergebnis bestätigt, dass mit der Immunhistologie ein weitaus höherer Anteil von entzündlichen Herzmuskelveränderungen erfasst werden kann als mit der Histologie. Es zeigt sich vor allem, dass eine größere Anzahl an Myokarditiden besteht als mit histologischen Methoden erfasst werden kann.

Bei 834 Patienten der insgesamt 2683 Patienten mit Erstbiopsie wurde das Myokard molekularbiologisch auf das Vorhandensein von Viren untersucht.

17,3% der Patienten zeigten hier einen positiven Nachweis von Enteroviren, 3,2% von Adenoviren, 12,4% von anderen Viren wie Parvoviren B19, EBV, HHV 6 und Hepatitis C-Viren.

Bei 67,1% der Patienten war der Virusnachweis negativ.

Enteroviren waren in dieser Arbeit damit am häufigsten vertreten. Sie gelten bislang auch in anderen Untersuchungen als die häufigsten Verursacher einer viralen Myokarditis / dilatativen Kardiomyopathie. Im Gegensatz zu den wenigen Erfahrungen der immunhistologischen Untersuchung bei anderen Forschungsgruppen gibt es bezüglich des Virusnachweises im Myokardgewebe viele Untersuchungen. In der Literatur wird eine differierende Häufigkeit von 2 - 40% eines positiven Enterovirusnachweises angegeben (92, 93, 94, 95, 96, 97), unser Anteil von 17,3% von enteroviruspositiven Patienten liegt damit in einer ähnlichen Größenordnung.

Bezüglich des Nachweises von Adenoviren bei Patienten mit Myokarditis / dilatativer Kardiomyopathie gibt es im Vergleich zu den Enteroviren in der Literatur nur eine kleine Auswahl von Untersuchungen. Adenoviren wurden bislang bei Kindern mit Myokarditis bei 39,5% der Patienten (14), Erwachsenen mit Myokarditis zu 3 - 20% (15, 98) und Erwachsenen mit dilatativer Kardiomyopathie bei 11 - 23% (16, 98) nachgewiesen.

In unserer Untersuchung nahmen die Adenoviren mit einem Anteil von 3,2% nach den Enteroviren die zweithöchste Häufigkeit ein.

Parvoviren spielen vermutlich ebenfalls eine große Rolle in der Pathogenese der Myokarditis / dilatativen Kardiomyopathie (35). Da der Nachweis bei unseren Patienten jedoch erst ab dem 01.07.2000 durchgeführt wurde, wird die Rolle dieser Virusspezies in dieser Arbeit nicht weiter thematisiert.

6.1.2. Die virale Genese der Myokarditis und der entzündlichen dilatativen Kardiomyopathie

Die Vorstellung, dass eine virale Infektion die Ursache einer Myokarditis und / oder einer dilatativen Kardiomyopathie ist, entwickelte sich in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts aufgrund verschiedener Untersuchungen. Epidemiologische Studien ließen in den 60-iger Jahren des 20. Jahrhunderts eine erhöhte Inzidenz von Myokarditiden erkennen infolge von Endemien mit Coxsackie-B-Viren (5, 6). Bei Patienten mit Myokarditis und / oder dilatativer Kardiomyopathie fanden sich serologisch erhöhte Antikörper-Titer gegen Coxsackie-B-Virus (7, 8) und später erfolgte mit molekularbiologischen Methoden der Nachweis von Entero- und Adenoviren im menschlichen Myokard (11, 13, 14, 15, 16).

In unserer Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem immunhistologischen Entzündungsbefund und dem Virusbefund der Endomyokardbiopsie gibt.

Hier zeigt sich, dass bei Patienten mit positivem bzw. grenzwertig positivem immunhistologischen Entzündungsbefund signifikant häufiger ein positiver Virusbefund vorliegt als bei den Patienten mit negativem Entzündungsbefund (26,5 bzw. 27,3% versus 18,8%, siehe 5.1.1., Tabelle 6).

Dieses Ergebnis unterstützt die Vermutung, dass eine Virusinfektion des Herzens zu einer myokardialen Entzündung führen kann.

Bei den Patienten mit positivem Entzündungsbefund, bei denen der Virusnachweis hier negativ verlief, könnte die entzündliche Herzerkrankung trotzdem viral bedingt sein. Am Tiermodell (siehe 2.3.3.) wird in der zweiten Phase der Virusmyokarditis das Virusclearing beschrieben. Durch Aktivierung des zellulären und humoralen Immunsystems wird bei der Maus die Viruseliminierung ausgelöst. Das Clearing kann erfolgreich verlaufen oder aber ineffizient, wobei sich im weiteren Verlauf eine Myozytenschädigung durch Viruspersistenz ergeben kann. Auf den Menschen übertragen, könnte es somit sein, dass bei den Patienten mit positivem Entzündungsbefund zum Biopsiezeitpunkt bereits das Virusclearing erfolgt ist und deshalb kein Virus mehr nachweisbar ist.

Außerdem ist zu beachten, dass ein so genannter negativer Virusbefund nur als negativ zu bezeichnen ist nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand der infrage kommenden Viren und der verwendeten Methoden. Die Auswertung dieser Arbeit konzentriert sich auf den Nachweis von Entero- und Adenoviren. Möglicherweise ist ein Teil der hier als virusnegativ bezeichneten Patienten z.B. parvoviruspositiv.

Bei 58 von 309 Patienten (18,8%), siehe 5.1.1. Tabelle 6, fand ein positiver Virusnachweis bei negativem Entzündungsbefund statt.

Bei einer viralen Infektion wird das Interferonsystem als ein entscheidender Mechanismus zur Initiierung der viralen Abwehr angesehen. Typischerweise kommt es durch die Synthese und Sekretion von Interferon in den virusinfizierten Zellen zur Auslösung der Abwehrkaskade mit Mobilisierung von Natürlichen Killerzellen und Makrophagen mit dem Ziel der Viruseliminierung. Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass viele Viren durch unterschiedlichste Mechanismen in der Lage sind, die Immunantwort ihres Wirtes und damit das Auslösen einer Entzündung zu unterdrücken. Adenoviren können zum Beispiel durch das virale E1A-Protein das Interferon-„Signaling“ blockieren und damit ihre Eliminierung verhindern (139, 140). Möglicherweise spielen solche Phänomene bei diesen 58 Patienten eine Rolle, bei denen sich bei positivem Virusnachweis in der Biopsie keine Entzündungszeichen befanden.

6.1.3. Abhängigkeit allgemeiner Patientencharakteristika vom Entzündungs- und Virusbefund

Es stellt sich die Frage, ob sich die Patienten hinsichtlich verschiedener Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Anamnesedauer in Abhängigkeit des jeweiligen Entzündungsbefundes oder Virusbefundes voneinander unterscheiden.

In der immunhistologischen Untersuchung zeigt sich bezüglich des mittleren Patientenalters zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied. Patienten mit einem negativen Befund in der immunhistologischen Untersuchung sind im Durchschnitt älter (50,0 Jahre) als die Patienten mit positivem (47,0 Jahre) oder grenzwertig positivem (47,6 Jahre) Entzündungsbefund ($p < 0,0001$; siehe 5.1.1. Tabelle 6).

Betrachtet man in den drei Gruppen die unterschiedlichen Altersklassen, d.h. Patienten < 40 Jahre, Patienten mit einem Alter von 40 - 59 Jahren und Patienten mit einem Alter > 60 Jahre, sieht man, dass bei den Entzündungsnegativen wesentlich mehr Ältere > 60 Jahre (25,0%) als bei den Entzündungspositiven (18%) und den grenzwertig Positiven (19%) sind. Dagegen sind unter den Entzündungsnegativen weniger Jüngere < 40 Jahre (22%) als unter den Patienten mit positiver (30%) oder grenzwertig positiver (29%) Entzündung ($p < 0,0001$, siehe 5.1.1. Tabelle 6).

Damit zeigt sich, dass bei Patienten, welche mit dem Verdacht auf eine entzündliche Herzerkrankung myokardbiopsiert werden, bei den Jüngeren < 40 Jahren eine weitaus höhere Wahrscheinlichkeit eines Entzündungsnachweises (positiv / grenzwertig positiv) besteht als bei Älteren > 60 Jahre.

Auch hinsichtlich des Virusbefundes sind in der Gruppe der Viruspositiven weniger ältere Patienten (10,5%) als in der Gruppe der Virusnegativen (20,0%), siehe 5.1.1. Tabelle 7.

Bei älteren Patienten > 60 Jahre scheint somit eine niedrigere Wahrscheinlichkeit eines positiven Entzündungs- und eines positiven Virusnachweises zu bestehen als bei den jüngeren Patienten.

Es könnte sein, dass bei den älteren Patienten, welche aufgrund einer ungeklärten dilatativen Kardiomyopathie biopsiert werden, die auslösende virale Infektion des Herzen und damit die Entzündung länger zurückliegt und zum Zeitpunkt der Biopsie keine Entzündungszeichen mehr nachweisbar sind. Es besteht mit der dilatativen Kardiomyopathie sozusagen ein Restzustand nach „Defekt“-Heilung.

Dafür spricht, dass die Patienten mit einem negativen Befund in der immunhistologischen Untersuchung des Myokards eine signifikant längere mittlere Anamnesedauer (48,2 Monate) aufweisen als die Patienten mit positivem Entzündungsbefund (32,4 Monate), siehe 5.1.1. Tabelle 5. Möglicherweise ist bei den Patienten mit sehr langer Anamnesedauer zum Zeitpunkt der Biopsie keine Entzündung mehr nachweisbar, obwohl eine solche vorher bestand.

32% aller untersuchten Patienten geben in der Anamnese einen grippalen Infekt an. Dies ist unabhängig vom immunhistologischen Entzündungsbefund. Bei Patienten mit negativem Entzündungsbefund wird ein anamnestischer grippaler Infekt von 31,4% der Patienten, bei positivem Entzündungsbefund von 30,0% der Patienten, bei grenzwertig positiven Patienten von 34,2% angegeben, siehe 5.5.1. Tabelle 6.

Dass sich hier in der Gruppe mit positivem oder grenzwertig positivem Befund keine höhere Rate an anamnestischen grippalen Infekt zeigt, könnte auf verschiedenen Ursachen beruhen. Einerseits ist die Anamnesedauer aller Patienten wie oben erläutert mit einer mittleren Anamnesedauer von 39,9 Monaten ($\pm 83,2$) sehr lang. Viele Patienten können sich zum Zeitpunkt der ersten Biopsie womöglich nicht mehr daran erinnern, ob sie vor dem Auftreten der ersten Symptome an einem Infekt litten. Zudem entwickeln sich die klinischen Symptome wie eine Dyspnoe oder ein Leistungsknick oft schleichend und für die Patienten nicht unbedingt in einen zeitlichen Zusammenhang mit einem Infekt gestellt.

6.1.4. Die klinische Symptomatik in Abhängigkeit vom Entzündungs- und Virusbefund

Es stellte sich die Frage, an welchen Symptomen die Patienten zum Anamnesebeginn und dann zum Zeitpunkt der ersten Biopsie leiden und ob hier ein Zusammenhang zum Entzündungs- oder Virusbefund vorliegt.

Sowohl zu Anamnesebeginn als auch zum Zeitpunkt der ersten Biopsie standen als klinische Symptome eine Dyspnoe und eine Angina pectoris im Vordergrund.

Die Dyspnoe zeigte sich als Leitsymptom zu Anamnesebeginn bei 40,2% aller untersuchten Patienten, eine Angina pectoris in Ruhe oder bei Belastung wurde bei 27,7% der Patienten als Leitsymptom angegeben. Weitere Symptome waren Rhythmusstörungen (18,5%), ein Leistungsknick (13,4%), Palpitationen sowie ein oder mehrere Synkopen, siehe 5.1.2. Tabelle 8.

Zum Zeitpunkt der ersten Biopsie nahm die Dyspnoe wiederum die führende Stellung ein, eine Belastungsdyspnoe wurde mit 65,3% als häufigstes angegeben, eine Ruhedyspnoe trat bei 10,6% der Patienten auf, siehe 5.1.2. Tabelle 9.

Auch hier zeigte sich an zweiter Stelle die Angina pectoris mit einer atypischen Angina pectoris bei 34,3% aller Patienten und einer Belastungs-Angina bei 25,3% aller Patienten.

Palpitationen (28,3%), Herzrasen (25,0%), Ödeme (11,4%) waren weitere Symptome. Ein Leistungsknick wurde zum Zeitpunkt der ersten Biopsie nun bereits bei mehr als der Hälfte der Patienten (52,1%) angegeben.

Die Beschwerden lassen sich zum Teil mit der eingeschränkten linksventrikulären Funktion erklären. Die verschlechterte linksventrikuläre Funktion führt zur Dyspnoe, durch den damit verbundenen Sauerstoffmangel kommt es zum Leistungsknick.

Andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen mit einer Dyspnoe und einer Angina pectoris als führenden Symptomen. In einer Studie von Grünig 1995 an 493 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde eine Belastungsdyspnoe von 70% der Patienten angegeben, eine Angina pectoris von 20% (41). Auch bei Dec und Fuster werden in einem Review zur klinischen Symptomatik bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie als Hauptsymptome eine Belastungsdyspnoe bei 86% der Patienten und eine Angina pectoris bei 36% angegeben. Palpitationen werden hier bei 30% der Patienten, periphere Ödeme bei 29% beschrieben (62).

Bei Angelini et al findet sich eine ähnliche prozentuale Verteilung mit einer Angina pectoris bei 31% der Myokarditis-Patienten (118).

Die klinische Symptomatik der Patienten besteht in unserer Untersuchung weitgehend unabhängig vom Entzündungs- und Virusbefund des Myokards.

Nur bei dem klinischen Symptom Angina pectoris zeigt sich eine Abhängigkeit vom immunhistologischen Entzündungsbefund, siehe 5.1.2. Tabelle 9.

Patienten mit einem grenzwertig positivem Entzündungsbefund gaben signifikant häufiger eine atypische Angina pectoris (42,0%) zum Zeitpunkt der ersten Biopsie an als die Patienten mit positivem (32,8%) oder negativem (30,4%) Entzündungsbefund. Ähnliches gilt für eine Belastungsangina. Auch hier zeigte sich ein signifikant vermehrtes Auftreten in der Gruppe mit grenzwertig positivem immunhistologischem Befund (34,8% der Patienten) gegenüber den Patienten mit positivem Befund (24,1% der Patienten) oder negativem Befund (19,9% der Patienten).

Angina pectoris (lat. für Brustenge) ist definiert als eine thorakale Missempfindung, die durch eine Myokardischämie ausgelöst wird und zu einer myokardialen Dysfunktion

führt. Typisch ist die Belastungsangina, sie wird durch Faktoren ausgelöst, welche den myokardialen Sauerstoffverbrauch steigern wie körperliche Belastung, Kälte, ausgiebige Mahlzeiten, psychische Erregung. Davon abgegrenzt wird die atypische Angina, welche auch in Ruhe auftritt (119).

Über den Mechanismus der kardialen Nociception ist bislang wenig bekannt. Am Tiermodell wurden jedoch gerade in den letzten Jahren einige wegweisende Beobachtungen gemacht. Albutaihi et al untersuchten 2004 die kardiale Nociception bei Ratten, wobei Fos-Protein als neuronaler Marker diente. Die perikardiale Injektion von Bradykinin führte bei den Ratten zu einer Fos-Expression im oberen thorakalen und zervikalen Rückenmarksanteil, in diesen Segmenten enden die kardialen sympathischen Fasern. Verschiedene cerebrale Areale zeigten ebenfalls eine Erhöhung der Fos-Aktivität, klinisch zeigten die Ratten Schmerzsymptome mit Veränderungen in Blutdruck und Herzfrequenz. Man geht davon aus, dass ischämische Episoden zu einer Freigabe chemischer Substanzen führen, welche chemorezeptive und mechanorezeptive Rezeptoren im Herzen aktivieren, welche wiederum Rezeptoren des sympathischen afferenten Systems aktivieren (120).

Die kardiale Ischämie entsteht hauptsächlich durch eine koronare Thrombose in den arteriosklerotisch veränderten stenosierten Herzkranzgefäßen, welche sich nach neuesten Erkenntnissen meist infolge einer Plaque-Ruptur mit nachfolgender Plaque-Erosion bildet (121).

Diese Überlegungen gehen von einer myokardialen Ischämie als auslösende Ursache für eine Angina pectoris aus.

In unserem Patientenkollektiv wurde jedoch eine Koronare Herzkrankheit ausgeschlossen. Ungeklärt ist, auf welche Art und Weise hier eine Angina pectoris ausgelöst wird. Vorstellbar wäre es, dass bei einigen Patienten mit ausgeprägter dilatativer Kardiomyopathie und besonders verdickter Myokardwand eine relative Koronarinsuffizienz besteht bei sonst intakten Koronarien. Allerdings ist gerade bei diesen Patienten mit ausgeprägter DCM von einer schlechten Pumpfunktion des Herzens auszugehen, in unserer Untersuchung zeigte sich jedoch, dass die Angina pectoris vor allem bei Patienten mit guter LV-Funktion anzutreffen ist.

Eine atypische Angina pectoris wurde von 44,2% der Patienten mit einer EF \geq 55 und nur von 23,8% der Patienten mit einer EF $<$ 55 angegeben ($p < 0,0001$; siehe 5.1.2. Tabelle 11).

Auch die Belastungsangina zeigt ein signifikant vermehrtes Auftreten in der Gruppe der Patienten mit einer EF \geq 55 (28,8%) im Gegensatz zu den Patienten mit einer EF $<$ 55. (19,8%), $p < 0,0065$, siehe 5.1.2. Tabelle 11.

Somit findet der Erklärungsversuch der verdickten Herzwand zumindest in unserer Untersuchung kein Korrelat.

Viele Forschungsgruppen haben sich bereits mit dem Phänomen Angina pectoris – Symptomatik bei normalen Koronararterien beschäftigt. Bei 10 - 30% der Patienten mit Angina pectoris finden sich in der Koronarangiographie normale Koronarien (122, 123) Eine mikrovaskuläre und epikardiale endotheliale Dysfunktion scheint hier eine wichtige Rolle zu spielen(124). Klein et al wiesen 1998 nach, dass Patienten mit einer immunhistologisch nachgewiesenen Myokarditis eine endotheliale Dysfunktion der kleinen epikardialen Koronararterien aufweisen. Es wird hier vermutet, dass es bei einer Myokarditis zu einer Entzündung des Endothels kommt und der Verlust der Endothel-vermittelten Vasodilatation zu einer myokardialen Ischämie führt (125).

Tschöpe et al zeigen in einer Untersuchung von 2005 eine enge Assoziation des Auftretens einer endothelialen Dysfunktion mit Parvovirus B 19- Infektionen des

Myokards (142). Neuere Untersuchungen sehen koronare Vasospasmen als eine der Hauptursachen für das Auftreten atypischer Angina pectoris bei Parvovirus-B19-Myokarditis an (143).

In einer älteren Theorie von 1986 wird bei einer akuten Myokarditis eine durch die Virämie induzierte Plättchenalteration vermutet mit nachfolgender Bildung einer koronaren Thrombose (126).

Unsere Laborergebnisse lassen ebenfalls auf eine mit einem Myozytenzerfall zusammenhängende Angina pectoris schließen. Die serologische Erhöhung der Kreatinkinase gilt als laborchemisches Zeichen für eine Myozytolyse. In unserer Untersuchung fiel auf, dass die Patienten mit atypischer Angina pectoris signifikant häufiger eine Erhöhung der Kreatinkinase im Serum aufwiesen als die Patienten ohne Angina pectoris (18,5% versus 8,9%, $p=0,0004$, siehe 5.1.3. Tabelle 17). Für eine Belastungsangina konnte ein solcher Zusammenhang dagegen nicht festgestellt werden, siehe 5.1.3. Tabelle 16.

Das Ergebnis der elektrokardiographischen Untersuchungen stellt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer möglichen Myozytolyse und einer atypischen Angina pectoris dar. Im Elektrokardiogramm gilt eine ST-Hebung bekanntermaßen als Zeichen für einen Myokardinfarkt. In unserer Untersuchung zeigten die Patienten mit atypischer Angina pectoris im EKG signifikant häufiger eine ST-Hebung (11,9%) als die Patienten ohne diese Symptom (5,5%), siehe 5.1.4. Tabelle 21. Auch hier konnte dieser Zusammenhang für die Belastungsangina nicht dargestellt werden, siehe 5.1.4. Tabelle 20.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen und der EKG-Untersuchungen unterstützen damit die Theorie einer durch eine Entzündung ausgelösten ischämiebedingten Schädigung der Myozyten (bei Patienten mit sonst normalen Koronarien) und einer somit initiierten atypischen Angina pectoris.

Hiermit finden sich Erklärungsansätze für das Auftreten einer Angina pectoris bei einer myokardialen Entzündung. Weshalb es nun gerade in der Gruppe der Patienten mit grenzwertig positivem immunhistologischem Befund zu einem signifikant erhöhten Auftreten kommt, ist unklar.

In unserer Untersuchung hat sich gezeigt, dass bei einer kurzen Anamnesedauer (weniger 0,5 Monate) zum Zeitpunkt der Biopsie eine atypische Angina pectoris im Vordergrund steht. Bei einer Anamnesedauer $< 0,5$ Monate geben 63,0% der Patienten eine AAP an, bei einer Anamnesedauer $\geq 0,5$ Monate dagegen nur 31,8% ($p<0,0001$, siehe 5.1.2. Tabelle 12). Bezüglich der Belastungsangina gibt es allerdings keinen signifikanten Unterschied.

Es ist generell schwer einzuschätzen, wie der Befund grenzwertig positive immunhistologische Entzündung einzuordnen ist, da es bisher keine Verlaufsdaten hierzu gibt.

Eine Überlegung könnte sein, dass die grenzwertig positive immunhistologische Entzündung das Anfangsstadium der Entzündung darstellt und da die atypische Angina pectoris ein typisches Symptom bei kurzer Anamnesedauer ist, in dieser Gruppe deshalb besonders häufig eine Angina pectoris angegeben wird. Dieser Möglichkeit widersprechen jedoch unsere Ergebnisse, wonach Patienten mit einem grenzwertig positivem immunhistologischen Befund im Vergleich zu den Patienten mit negativem oder positivem Entzündungsbefund am seltensten eine kurze Anamnesedauer aufweisen (nur 8,6% versus 9,4% bzw. 10,9%, n.s., siehe 5.1.1. Tabelle 6).

Auch in der mittleren Anamnesedauer treten die Patienten mit grenzwertig positivem Biopsiebefund nicht durch eine kurze Anamnesedauer hervor. Die Anamnesedauer ist

hier mit 39,1 Monaten gegenüber den Patienten mit positivem Befund (32,4 Monate) sogar erhöht (n.s., siehe 5.1.1. Tabelle 6). Es gibt demnach in unseren Ergebnissen keinen Hinweis darauf, dass die grenzwertig positive Entzündung das Anfangsstadium einer Entzündung darstellt.

6.1.5. Die Laborbefunde in Abhängigkeit vom Entzündungs- und Virusbefund

Patienten mit einem positiven und grenzwertig positiven myokardialen Entzündungsbefund wiesen zum Zeitpunkt der Biopsie signifikant häufiger eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit auf als die Patienten mit einem negativen Entzündungsbefund (24,5% bzw. 21,9% versus 12,5%, siehe 5.1.3. Tabelle 13). Bei den anderen laborchemischen Entzündungszeichen wie Leukozytose und CRP-Erhöhung zeigt sich keine diesbezügliche Korrelation.

Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, dass bei einer akuten Entzündung die Leukozyten und das C-reaktive Protein im Serum nur kurzzeitig erhöht sind, viele Patienten jedoch erst nach längerer Anamnesedauer biopsiert werden (mittlere Anamnesedauer aller biopsierten Patienten von 39,9 Monaten, siehe 5.1.1. Tabelle 6). Die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit scheint hier ein Ausdruck für eine chronisch persistierende Entzündung zu sein.

Betrachtet man die serologischen Entzündungszeichen dagegen in Abhängigkeit von der Anamnesedauer, zeigt sich, dass bei einer kurzen Anamnesedauer weniger als zwei Wochen signifikant häufiger eine Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP, CK, BSG, C3) nachweisbar ist als bei einer längeren Anamnesedauer (siehe 5.1.3. Tabelle 15). Die CRP-Erhöhung ist bekannterweise Parameter einer hochakuten Entzündung, die Erhöhung der Kreatinkinase spricht für einen akuten Myozytenzerfall.

Des Weiteren wurden bei Patienten mit einem positiven myokardialen Entzündungsbefund im Serum signifikant vermehrt C4 nachgewiesen im Vergleich zu den Patienten mit negativem Entzündungsbefund ($p=0,0194$, siehe 5.1.3. Tabelle 13). Von C3 erfolgte ebenfalls ein vermehrter Nachweis, hier ist die Signifikanz knapp verfehlt ($p=0,0515$). Viruspositive Patienten zeigten ebenfalls eine signifikante Erhöhung von C3 und C4 gegenüber den Virusnegativen (siehe 5.1.3. Tabelle 14). Die Komplementfaktoren C3 und C4 sind als Bestandteile des Komplementsystems an der Inaktivierung von Antigenen beteiligt. Dies geschieht einerseits auf dem klassischen Aktivierungsweg, d.h. einer Komplementaktivierung über Antigen-Antikörper-Komplexe (C3 und C4), als auch über den alternativen Aktivierungsweg, d.h. einer unspezifischen Aktivierung an der Antigenoberfläche (C3).

Am Tiermodell konnte über eine Interaktion von Coxsackie-B-Viren (CBV) mit C3 der alternative Aktivierungsweg nachgewiesen werden. In mit CBV inkubiertem Mäuseserum zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Aufspaltung von nativem C3 in C3-Spaltprodukte (127).

Ein signifikant erhöhtes C4 wurde bei Patienten mit Herzerkrankungen nachgewiesen (128).

6.1.6. Die EKG-Veränderungen in Abhängigkeit vom Entzündungs- und Virusbefund

Typische Veränderungen im Ruhe-EKG bei allen untersuchten Patienten waren eine Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern (17,5%), ST-Senkungen (16,9%), ventrikuläre Extrasystolen (16,8%), ein Linksschenkelblock (13,0%) und Zeichen einer Linksherzhypertrophie (12,9%), siehe 5.1.4. Tabelle 18.

Seltener anzutreffen waren eine Sinustachykardie (8,3%), supraventrikuläre Extrasystolen (8,2%), ST-Hebungen (7,8%), ein Rechtsschenkelblock (5,4%) und ein AV-Block 1., 2. oder 3. Grades (5,1%).

Grünig et al beschreiben in einer Studie (41), welche Patienten mit gesicherter dilatativer Kardiomyopathie einschließt, ebenfalls als am häufigsten aufgetretene EKG-Veränderungen einen Linksschenkelblock (hier 33%) und eine Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern (hier bei 29%). Auch in einem Review von Dec und Fuster wird als typische EKG-Veränderung bei 25% der Patienten mit DCM ein Vorhofflimmern angegeben (62). Die Zahlen liegen hier in einer anderen Größenordnung. Möglicherweise liegt es daran, dass in diesen Studien nur Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eingeschlossen sind und in unserer Untersuchung alle Patienten mit dem Verdacht auf eine Myokarditis oder dilatative Kardiomyopathie eingeschlossen wurden, also auch Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion und Ventrikelweite.

In unserem Kollektiv weisen Patienten mit einem positiven immunhistologischen Untersuchungsbefund signifikant mehr AV-Blockierungen auf als Patienten mit negativer bzw. grenzwertig positiver Entzündung, bei den Viruspositiven Patienten fällt ebenfalls ein signifikant erhöhtes Auftreten von AV-Blockierungen im Ruhe-EKG gegenüber den Virusnegativen auf. Die übrigen EKG-Veränderungen sind unabhängig vom Entzündungsbefund- und Virusbefund.

Dies zeigt, dass aus den EKG-Veränderungen zum Biopsiezeitpunkt keine Rückschlüsse auf die eventuelle Diagnose einer Herzmuskelentzündung bzw. viralen Infektion des Herzens gezogen werden können.

Weshalb es zu einem vermehrten Auftreten von AV-Blockierungen kommt ist unklar. Vermutlich scheint durch die myokardiale Entzündung vor allem die Reizleitung gestört zu werden. Möglicherweise treten auch reaktiv Matrixänderungen auf (durch Entzündungsreiz oder Narben nach Viruselimination), die das Reizleitungssystem in Mitleidenschaft ziehen.

6.2. Die Folgebiopsie

6.2.1. Entzündungs-und Virusbefund in der Folgebiopsie

Bei 534 Patienten wurde nach einer mittleren Dauer von 7,9 Monaten \pm 6,7 Monaten eine Folgebiopsie durchgeführt. Das Patientenkollektiv umfasst Patienten, welche in der Erstbiopsie eine immunhistologisch positive oder grenzwertig positive Entzündung aufwiesen mit oder ohne Virusnachweis sowie Patienten mit positivem Virusnachweis bei negativem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie.

In der Gruppe der Patienten mit einem grenzwertigen Entzündungsbefund in der Erstbiopsie ist es zum Zeitpunkt der Folgebiopsie zu einem höheren Anteil von Ausheilungen (immunhistologische Untersuchung jetzt negativ) gekommen als in der Gruppe der Patienten mit einem positiven Entzündungsbefund (52,4% versus 41,2%). Das Ergebnis ist signifikant ($p < 0,02$).

Bezüglich der Frage nach der Bedeutung des grenzwertig positiven immunhistologischen Befundes, spricht der höhere Anteil von Ausheilungen in dieser Gruppe für die Überlegung, dass der grenzwertig positive Entzündungsbefund möglicherweise entweder ein Zeichen für eine generell schwach ausgeprägte Entzündung ist oder ein Zeichen für eine Entzündung ist, die sich gerade in der Abheilung befindet. Für Letzteres sprächen unsere Untersuchungsergebnisse, dass bei Patienten mit grenzwertig positivem Entzündungsbefund eine längere mittlere Anamnesedauer besteht als bei positivem Entzündungsbefund (siehe 5.1.1. Tabelle 6). Im Rahmen der Ausheilung kommt es möglicherweise zu einem „Restschaden“ am Myokard, der sich in der klinischen Symptomatik Angina pectoris widerspiegelt (siehe vermehrte Angina pectoris bei grenzwertig positivem Entzündungsbefund).

Der überwiegende Teil der in der Erstbiopsie viruspositiven Patienten ist in der Folgebiopsie viruspersistent (65%), 35% haben das Virus eliminiert, siehe 5.2.1. Tabelle 23.

Es zeigt sich eine Tendenz, dass die viruspositiven Patienten mit negativem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie in der Folgebiopsie eher das Virus eliminieren (50,0%) als die viruspositiven Patienten mit positivem oder grenzwertig positivem Entzündungsbefund (29,0 bzw. 33,3%), siehe 5.2.1. Tabelle 24. Aufgrund der relativ geringen Patientenanzahl (nur 18 Patienten in der Gruppe der in der Erstbiopsie Viruspositiven mit negativem Entzündungsbefund) ist das Ergebnis nicht signifikant. Dagegen zeigt sich ein signifikantes Ergebnis im Virusverlauf in Abhängigkeit vom Entzündungsverlauf. Die Patienten mit anhaltend positivem Entzündungsbefund in der Folgebiopsie weisen eher eine Viruspersistenz auf (90%) als die Patienten mit Ausheilung der Entzündung (hier Viruspersistenz bei 60% der Patienten) und als die Patienten mit jetzt grenzwertig positivem Entzündungsbefund in der Folgebiopsie (Viruspersistenz nur bei 37,5% der Patienten, siehe 5.1.2. Tabelle 25).

Unter der Annahme, dass eine Virusinfektion des Herzens eine myokardiale Entzündungsreaktion induziert, zeigt sich hier, dass eine Viruspersistenz im Myokard auch zu einer Entzündungspersistenz führen kann.

6.2.2. Verlauf der linksventrikulären Funktion in Abhängigkeit vom Entzündungs- und Virusbefund

28% der Patienten zeigten in der Folgebiopsie eine Verschlechterung ihrer linksventrikulären Funktion, 40% hatten eine unveränderte Funktion und 32% der Patienten verbesserten sich.

In der Literatur ist nach histologisch gesicherter Myokarditis eine spontane Verbesserung der linksventrikulären Funktion in 40 - 50% der Fälle beschrieben (69, 129, 130).

Maisch 1995 beschreibt in einer Metaanalyse von 12 Studien, in welche Patienten mit und ohne Endomyokardbiopsie eingeschlossen wurden, eine spontane Besserung bei 57% der Patienten (49).

In unseren Untersuchungen liegt der Anteil einer Verbesserung bei 32% der Patienten etwas niedriger, allerdings bestehen in der Klassifizierung einer Verbesserung / Verschlechterung in allen Studien Unterschiede. Außerdem besteht bei einem großen Anteil der Patienten unserer Untersuchungsgruppe ein unveränderter linksventrikulärer Befund, eingeschlossen die Patienten, bei denen die Ejektionsfraktion bereits bei Erstbiopsie normal war und in diesem Fall keine Verbesserung zu erwarten war. Demgegenüber waren in vielen Studien nur Patienten eingeschlossen, die in der Erstbiopsie eine verminderte Ejektionsfraktion aufwiesen, so dass es hier eine höhere Wahrscheinlichkeit der Verbesserung gab.

Der Verlauf der linksventrikulären Funktion zeigte sich in unserer Untersuchung unabhängig sowohl vom Entzündungsbefund in der Erstbiopsie und der Folgebiopsie als auch dem Virusbefund der Erst- und Folgebiopsie.

Patienten mit einem positiven bzw. grenzwertigen Entzündungsbefund zeigten keinen ungünstigeren EF-Verlauf als die Patienten ohne Entzündungsnachweis in der Erstbiopsie. Zu beachten ist allerdings, dass die Folgebiopsie durchgeführt wurde bei Patienten mit Entzündungs- und/oder Virusnachweis in der Erstbiopsie. Das heißt, alle Patienten ohne Entzündungsnachweis in der Erstbiopsie, welche zweibiopsiert wurden, waren zumindest in der Erstbiopsie viruspositiv. Deshalb wurde gesondert untersucht, ob sich ein positiver Virusbefund in der Erstbiopsie nachteilig auf den späteren EF-Verlauf auswirkt. Doch auch hier konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Ebenso zeigten die Patienten mit anhaltendem positivem / grenzwertig positivem Entzündungsbefund keinen ungünstigeren EF-Verlauf als die Patienten mit Ausheilung der Entzündung. Bei der Frage, ob es bei Viruspersistenz einen ungünstigeren EF-Verlauf gibt als bei Viruseliminierung, zeigt sich lediglich eine Tendenz, dass die Viruspersistenten eher eine EF-Verschlechterung aufwiesen (30 versus 19%, n.s., siehe 5.2.2. Tabelle 31).

In der Literatur gibt es zu diesem Thema bisher nur wenige Untersuchungsergebnisse. Figulla beschreibt 1995 in einer Studie, in welche 77 Patienten mit immunhistologisch positivem Entzündungsbefund und linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen wurden, dass die Enteroviruspositiven einen besseren hämodynamischen Verlauf zeigten als die Enterovirusnegativen (64).

Bei Why et al 1994 und Angelini et al 2002 wird dagegen bei den Viruspositiven eine schlechtere Prognose beschrieben (131, 118), die Ergebnisse lassen sich allerdings nicht mit unseren Ergebnissen vergleichen, denn es gibt in den zitierten Studien keine Angaben zum hämodynamischen Verlauf. Die Prognose beinhaltet lediglich die Endpunkte Tod/Transplantation. In der Studie von Why et al zeigten die Viruspositiven

(Enterovirus) nach einem mittleren Follow-up von 25 Monaten eine signifikant höhere Mortalität von 25% (10 von 41) als die Virusnegativen mit einer Mortalität von nur 4% (3 von 79) (131). Bei Angelini et al kam es nach einem mittleren Follow-up von 20 Monaten bei 37,5% (3 von 8) der viruspositiven Patienten (Entero,-Adeno, -Herpes- bzw.-Influenza-Viren) zu Tod / Transplantation, im Gegensatz zu nur 7% (1 von 15) bei den Virusnegativen (118). Allerdings ist hier das Patientenkollektiv sehr klein. Auch in der Studie von Fujioka et al 2000 zeigt sich eine höhere Mortalität bei den enteroviruspositiven Patienten im Vergleich zu den enterovirusnegativen Patienten (96). Zu beachten ist in unserer Untersuchung, dass hier als viruspositiv nur diejenigen Patienten bezeichnet wurden, bei denen ein Nachweis von Entero-oder Adenoviren erfolgte und als virusnegativ diejenigen, bei denen mit den derzeitigen Methoden kein Virusnachweis erfolgte. Da der Untersuchungszeitraum die Zeitspanne vom 01.01.1989 bis zum 01.01.2002 umfasst und eine Untersuchung auf Parvoviren zum Beispiel erst ab dem 01.07.2000 durchgeführt wurde, ist es durchaus möglich, dass Patienten, die vor dem 01.07.2000 untersucht wurden und als virusnegativ bezeichnet wurden möglicherweise parvoviruspositiv sind.

Ein Zusammenhang zwischen einem Virusbefund in der Myokardbiopsie und dem linksventrikulären Verlauf könnte sich dann ganz anders darstellen.

Betrachtet man die in der Erstbiopsie viruspositiven Patienten, welche in der Folgebiopsie das Virus eliminiert haben, zeigt sich hier eine Tendenz zu einer weniger auftretenden EF-Verschlechterung (19%) als bei den in der Folgebiopsie Viruspersistenten (30%). Das Ergebnis ist nicht signifikant, die Gesamtanzahl der Patienten von 57 Patienten auch zu gering für eine statistisch signifikante Aussage.

6.2.3. Verlauf der linksventrikulären Funktion in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und dem EKG

Patienten mit einer Belastungsdyspnoe zum Zeitpunkt der ersten Biopsie zeigten signifikant häufiger eine EF-Verbesserung (43,2%) als die Patienten ohne eine Belastungsdyspnoe (18,5%), siehe 5.2.2. Tabelle 32.

Patienten mit einer atypischen Angina pectoris zum Zeitpunkt der Erstbiopsie zeigen dagegen signifikant seltener eine EF-Verbesserung (18,3%) im Verlauf als Patienten ohne diese klinische Symptomatik (33,6%), siehe 5.2.2. Tabelle 32.

Möglicherweise ist dies dadurch erklärbar, dass eine symptomatische Belastungsdyspnoe auf eine eingeschränkte linksventrikuläre myokardiale Funktion zurückzuführen ist und dies oft medikamentös gut beeinflussbar ist (ACE-Hemmer, Diuretika, β -Blocker). Eine Angina pectoris dagegen hat vermutlich eine andere Pathogenese (siehe 6.1.4.) und ist nicht auf eine eingeschränkte LV-Funktion zurückzuführen. Patienten mit einer atypischen Angina pectoris haben wie oben beschrieben zum Zeitpunkt der Erstbiopsie häufig eine normale EF > 55%, weisen jedoch signifikant häufiger akute Entzündungsmerkmale (CK-Erhöhung im Labor, ST-Hebung im EKG, kurze Anamnesedauer) auf als die Patienten ohne diese Symptom. Möglicherweise ist die atypische Angina pectoris ein Ausdruck eines größeren Myokardschadens, der langfristig zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion führt.

Die meisten EKG-Veränderungen wie eine Absolute Arrhythmie, Veränderungen des ST-Strecken-Verlaufes, Schenkelblockbilder zum Zeitpunkt der Erstbiopsie zeigen keinen Einfluss auf den EF-Verlauf.

Patienten mit einer Sinustachykardie zum Zeitpunkt der ersten Biopsie als auch Patienten mit Linksherzhypertrophiezeichen im EKG haben eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion als die Patienten ohne diese EKG-Zeichen (siehe 5.2.2. Tabelle 33). Linkshypertrophiezeichen im EKG weisen auf eine chronische Myokardschädigung hin und nicht auf eine Schädigung bei einer akuten Myokarditis. Vermutlich ist deshalb die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der LV-Funktion in dieser Gruppe gering.

In anderen Studien finden sich bislang nur wenige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen bestimmten klinischen Symptomen bzw. EKG-Veränderungen bei einer Kardiomyopathie und dem linksventrikulären Verlauf.

Es gibt lediglich Untersuchungen zur Prognose, wobei eine schlechte Prognose beschrieben wird bei Patienten mit Synkopen (132), mit AV-Blockierungen (133) oder Linksschenkelblockierungen im Elektrokardiogramm(134).

6.2.4. Entwicklung der Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie

Eines der Hauptanliegen dieser Arbeit ist es, die Frage zu klären, wie viele Patienten mit einer entzündlichen Herzerkrankung in der Folge eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln.

Verschiedene Studien haben eine unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens einer dilatativen Kardiomyopathie nach einer Myokarditis gezeigt, rangierend von 14 - 52% (27, 50, 69, 135, 136). Die Studien zeigten erhebliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Patientenauswahl und der Kriterien für die Diagnosestellung einer Myokarditis und dilatativen Kardiomyopathie. Der Entzündungsnachweis erfolgte nur histologisch und nur teilweise nach den Dallas-Kriterien. Immunhistologische Methoden, wie in unseren Untersuchungen, wurden nicht verwendet.

Bei der Auswertung unserer Patientendaten wurde untersucht, wie viele Patienten mit einer entzündlichen Herzerkrankung (Myokarditis oder entzündliche dilatative Kardiomyopathie) in der myokardialen Erstbiopsie zum Zeitpunkt der Folgebiopsie eine dilatative Kardiomyopathie aufweisen (mit oder ohne immunhistologischen Entzündungsnachweis).

Beobachtet wurde der Verlauf von 150 Patienten mit einem immunhistologisch positiven Entzündungsbefund in der Erstbiopsie.

Geklärt wurde einerseits, wie viele Patienten in der Folge eine dilatative Kardiomyopathie ohne Entzündungszeichen entwickelt haben und andererseits, wie viele Patienten eine dilatative Kardiomyopathie mit anhaltenden Entzündungszeichen aufwiesen.

Die Diagnose dilatative Kardiomyopathie wurde hier bei einer Ejektionsfraktion (EF) < 55% und einem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) \geq 57mm gestellt.

Von den 150 Patienten mit einem positiven Entzündungsbefund in der Erstbiopsie entwickelten 27 Patienten (18,0%) in der Folge eine dilatative Kardiomyopathie mit negativem Entzündungsbefund (siehe 5.2.3.).

23 dieser 27 Patienten hatten bereits zum Zeitpunkt der Erstbiopsie eine erniedrigte EF < 55%, dagegen hatten die anderen 4 der 27 Patienten zum Zeitpunkt der Erstbiopsie eine normale linksventrikuläre Funktion.

Wären diese 27 Patienten zum Zeitpunkt der Folgebiopsie erstmalig biopsiert worden mit dem Verdacht auf eine ungeklärte dilatative Kardiomyopathie, wäre eine Entzündung ausgeschlossen worden und bei Ausschluss anderer Ursachen vermutlich die Diagnose „idiopathische“ dilatative Kardiomyopathie gestellt worden.

Viele der heutzutage diagnostizierten dilatativen Kardiomyopathien werden bezüglich ihrer Ätiologie als idiopathisch eingestuft.

In den beiden großen Studien von Kasper et al 1994 und Felker et al 2000 zur Abklärung der Genese der dilatativen Kardiomyopathie ist die idiopathische Genese mit einem Anteil von 46,5 bis 50,1% der führende Anteil (18, 57).

Der Anteil einer entzündlichen Genese (in diesen beiden Studien nur mit histologischer Methodik untersucht) beträgt nur 9 - 12%. Wäre in diesen Untersuchungen eine immunhistologische Diagnostik erfolgt und hätte die Biopsie zu einem anderen (früheren) Zeitpunkt stattgefunden, hätte die entzündliche Genese vermutlich einen viel größeren Stellenwert eingenommen.

Es ist somit anzunehmen, dass ein Großteil der vermeintlich „idiopathischen“ dilatativen Kardiomyopathien ursächlich auf eine Entzündung des Herzmuskels zurückzuführen ist.

Zur Bestimmung der Genese der dilatativen Kardiomyopathie gehört auch die Virusbestimmung im Myokard. Da diese nur bei einem Teil unserer Patienten durchgeführt wurde, ist der Virusbefund in dieser Analyse nicht berücksichtigt worden. Bei 3 der 27 Patienten mit negativem Entzündungsbefund und Zeichen einer DCM in der Folgebiopsie war der Virusbefund positiv, bei 10 Patienten war der Virusbefund negativ, bei den übrigen wurde keine Bestimmung durchgeführt. Das heißt also, dass in diesem Fall prinzipiell bei nur 24 der 27 Patienten die Diagnose idiopathische DCM gestellt worden wäre und bei den anderen drei Patienten die Diagnose virale Herzerkrankung. In den oben genannten Studien von Felker und Kasper wurde zur Klärung der Genese der dilatativen Kardiomyopathie ebenfalls keine Virusbestimmung durchgeführt. Es handelt sich um retrospektive Studien mit Beginn ab 1982, der erstmalige Nachweis von Coxsackieviren im Myokard bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gelang erst 1986 durch Slot Blot durch Bowles et al, mittels PCR dann 1990 durch Jin et al, eine Anwendung des Virusnachweises zur Diagnostik erfolgte demzufolge erst Jahre später (11, 12).

Von den 150 Patienten mit immunhistologisch positivem Entzündungsbefund in der Erstbiopsie erfüllte eine andere Gruppe von 30 Patienten (20,0%) in der Folgebiopsie die Kriterien einer dilatativen Kardiomyopathie mit anhaltend positivem bzw. nun grenzwertig positivem Entzündungsbefund, d.h. einer entzündlichen Kardiomyopathie. 28 dieser 30 Patienten hatten bereits zum Zeitpunkt der Erstbiopsie eine verminderte linksventrikuläre Funktion mit einer EF < 55%, dagegen wiesen 2 der 30 Patienten zum Zeitpunkt der Erstbiopsie eine normale EF \geq 55% auf.

Dies ist somit ein Patientenkollektiv, bei welchem es auch zu einem Nachweis einer Herzmuskelentzündung bei späterem Erstbiopsiezeitpunkt gekommen wäre.

Bezüglich der Frage, wie viele Patienten mit einer entzündlichen Herzerkrankung eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln, zeigen somit in unserer Untersuchung insgesamt 38% der Patienten (57 von 150) mit einer Herzmuskelentzündung in der Erstbiopsie zum Zeitpunkt der Folgebiopsie nach einer mittleren Dauer von 7,9 Monaten (\pm 6,7) die Zeichen einer dilatativen Kardiomyopathie (mit bzw. ohne Entzündungsnachweis). Die meisten der Patienten (51 von 57) hatten bereits zum Zeitpunkt der Erstbiopsie eine verminderte EF < 55%, nur 6 von den 57 hatten eine normale EF > 55%.

Das bedeutet, dass bei circa einem Drittel der Patienten mit einer entzündlichen Herzerkrankung als Folge mit der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie zu rechnen ist. Dies liegt damit in der Größenordnung der oben erwähnten anderen Studien, hier zeigte sich die Häufigkeit des Auftretens einer DCM nach einer Myokarditis bei 14 - 52% der Patienten (27, 50, 69, 135, 136). Damit übereinstimmend ist auch unser Ergebnis, dass bei ebenfalls knapp einem Drittel (29%) der Patienten mit einem positiven Entzündungsbefund in der Erstbiopsie im Verlauf eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion eintritt (siehe 5.2.2., Tabelle 28).

6.2.5. Limitationen dieser Arbeit

Eine Limitation dieser Arbeit sind die variierenden Patientenzahlen in den unterschiedlichen Auswertungen. Es wurden die Daten von 4792 Patienten analysiert, welche in der Zeit von 1989 bis 2001 myokardbiopsiert wurden. Nur von einem Teil der Patienten wurden Daten wie Anamnesedauer, klinische Beschwerden, Labor- und EKG-Ergebnisse in der Datenbank dokumentiert. Es gab zu Beginn der Erstellung dieser Arbeit eine Überlegung, die Patienten auf ein Kollektiv einzugrenzen, in der alle Daten vorhanden sind, um so die qualitative Aussagekraft zu erhöhen. Der Gedanke musste verworfen werden, weil die Gruppe so klein geworden wäre, dass eine signifikante statistische Aussage nicht möglich geworden wäre. Für die Beantwortung der beiden Hauptfragestellungen der Arbeit erwies es sich als sinnvoller, mit den Daten eines großen Patientenkollektives zu arbeiten. Dafür wurde aufgrund der Patientenzahlvariabilität auf eine Korrelationsuntersuchung zwischen den einzelnen Parametern verzichtet. In vielen Teilaspekten konnte allerdings mit einer annähernd zahlenhomogenen Gruppe gearbeitet werden, zum Beispiel beziehen sich die Aussagen über die Abhängigkeit der klinischen Beschwerden vom Entzündungsbefund auf eine Variation von 782 bis 884 Patienten (siehe Tabelle 9), die Abhängigkeit der klinischen Beschwerden vom Virusbefund auf eine Variation von 346 bis 390 Patienten (Tabelle 10).

Eine bedeutungsvolle Limitation dieser Arbeit stellt die inkomplette Virusdiagnostik dar. Die Arbeit beschränkt sich auf den Nachweis von Entero- und Adenoviren und definiert als viruspositiv diejenigen, bei denen dieses Virus nachgewiesen wurde und als negativ, bei denen es nicht nachgewiesen wurde. Mittlerweile deuten aktuelle Untersuchungen darauf hin, dass auch andere Viren ebenfalls eine große Bedeutung bei der myokardialen Entzündung spielen, insbesondere Humane Herpes Viren 6 und Parvoviren B19 (90). Möglicherweise ist ein Teil der in unserer Untersuchung vermeintlich Virusnegativen doch viruspositiv, z.B. parvoviruspositiv. Die Daten wurden von 1989 beginnend bis 2001 analysiert, die Untersuchung auf Parvoviren zum Beispiel erfolgte jedoch erst ab 01.07.2000, d.h. erst zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Die Bedeutung des Parvovirusbefalles ist allerdings noch völlig unklar. Aktuelle, noch nicht publizierte Daten zeigen, dass Parvoviren eine niedrige Viruslast besitzen und aufgrund ihres Befalles des Endothels statt der Kardiomyozyten die Myokardfunktion mutmaßlich weniger beeinflussen als Entero- und Adenoviren.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit sich bei Patienten mit dem Verdacht auf eine entzündliche Herzerkrankung anhand klinischer Beschwerden, Laborveränderungen und EKG-Veränderungen eine Aussage über eine Entzündung und / oder Virusinfektion des Herzens treffen lässt. Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass diese Parameter kaum eine diagnostische Zuordnung erlauben. Sie können allenfalls unterstützend herangezogen werden.

Hinsichtlich bestehender klinischer Beschwerden gibt es lediglich beim Vorhandensein einer Angina pectoris (in Ruhe oder bei Belastung) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines immunhistologisch grenzwertig positiven Entzündungsbefundes.

In den laborchemischen Untersuchungen weist eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf eine größere Wahrscheinlichkeit einer myokardialen Entzündung hin. Da die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit bekanntermaßen ein unspezifischer Entzündungsparameter ist, ist er für eine wegweisende Diagnosestellung einer myokardialen Entzündung nicht zu empfehlen.

Eine Erhöhung der Komplementfaktoren C3 und C4 konnte vermehrt sowohl bei Patienten mit myokardialer Entzündung als auch unabhängig davon bei Vorliegen eines positiven Virusbefundes nachgewiesen werden.

Eine Erhöhung dieser Komplementfaktoren scheint damit ein möglicher serologischer Wegweiser für eine viral bedingte Entzündung des Myokards zu sein.

Anhand von Veränderungen im Ruhe-EKG lassen sich keine Rückschlüsse auf das Vorliegen einer myokardialen Entzündung ziehen. Lediglich eine AV-Blockierung 1., 2. oder 3. Grades weist auf die höhere Wahrscheinlichkeit einer Entzündung hin.

Eine weitere Frage ist, inwiefern eine Entzündung des Herzens zu einer dilatativen Kardiomyopathie führen kann und ob diese Entzündung möglicherweise später nicht mehr nachweisbar ist.

Bei 29,0% unserer Patienten mit einer in der Erstbiopsie immunhistologisch nachgewiesenen Herzmuskelentzündung zeigte sich zum Zeitpunkt der Folgebiopsie eine anhand der Herzkatheterisierung verifizierte Verschlechterung der linksventrikulären myokardialen Funktion. Eine Abhängigkeit zu einer Entzündungs- und/oder Viruspersistenz ließ sich anhand unserer Daten nicht darstellen.

38,0% der Patienten mit einer in der Erstbiopsie nachgewiesenen myokardialen Entzündung zeigten zum Zeitpunkt der Folgebiopsie die Zeichen einer dilatativen Kardiomyopathie. Bei knapp der Hälfte dieser Patienten (18,0% aller Patienten mit myokardialer Entzündung in der Erstbiopsie) ließ sich zum Zeitpunkt der Folgebiopsie keine Entzündung mehr nachweisen.

Wären diese Patienten erst zu einem späteren Zeitpunkt einer Erstbiopsie zugeführt worden, wäre der Entzündungsbefund der Biopsie negativ gewesen und die bestehende dilatative Kardiomyopathie wäre bezüglich ihrer Genese vermutlich als idiopathisch eingeordnet worden.

Es ist somit anzunehmen, dass ein hoher Anteil der in der Bevölkerung vorliegenden vermeintlich idiopathischen Kardiomyopathien ursächlich auf eine Entzündung des Myokards zurückzuführen ist, die sich später nicht mehr nachweisen lässt.

Da sich bei Patienten mit dem Verdacht auf eine entzündliche Herzerkrankung allein anhand ihrer klinischen Beschwerden, laborchemischen Befunde und Veränderungen im Elektrokardiogramm keine Diagnose einer Herzmuskelentzündung stellen lässt, ist

zu einer weiterführenden Diagnostik mit einer Herzkatheterisierung einschließlich Herzmuskelbiopsie zu raten.

Nur hiermit lässt sich mit histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Methoden eine Aussage über das Vorliegen einer Entzündung / Virusinfektion des Myokards treffen. Diese Aussage ist wichtig für die therapeutische Konsequenz.

Eine konservative medikamentöse Therapie wird auch unabhängig vom Biopsiebefund durchgeführt, orientiert an den klinischen Beschwerden des Patienten.

Therapeutische Optionen ergeben sich jedoch abhängig vom Entzündungs- bzw. Virusbefund durch mögliche immunmodulatorische Therapieformen.

Es gibt dazu noch keine gesicherten Empfehlungen, verschiedene immunsuppressive Behandlungsformen sind derzeit in spezialisierten Zentren im Rahmen von Studien in Erprobung. Möglicherweise kann sich eine dieser Therapieformen etablieren und so das Fortschreiten einer entzündlichen Herzerkrankung in eine dilatative Kardiomyopathie verhindert werden.

8. Literaturverzeichnis

1.	Mattingly TW. Changing concepts of myocardial diseases. JAMA 1965;191/1: 33-37
2.	Eckart WU. Geschichte der Medizin. Springer-Verlag. 2. Auflage 1994:224-239
3.	Feldmann AM, McNamara D. Myocarditis. Review Article. N Engl J Med 2000; 343/19:1388-1398
4.	Gore I, Saphir O. Myocarditis. A classification of 1402 cases. Am Heart J 1947; 34:827-830
5.	Coxsackie B5 virus infections during 1965. A report to the director of the public health laboratory service from various laboratories in the United Kingdom. Br Med J. 1967; 4:575-577
6.	Helin M, Savola J, Lapinleimu K. Cardiac manifestations during a Coxsackie B5 epidemic. Br Med J 1968; 3:97-99
7.	Abelman WH. Virus and the heart. Circulation 1971; 44:950-956
8.	Cambridge G, McArthur CGC, Waterson AP, et al. Antibodies to coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1979; 41:692-696
9.	Muir P, Tilzey AJ, English TAH, et al. Chronic relapsing pericarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enteroviral infection. Lancet 1989;804-807
10.	Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, et al. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: An approach to the diagnosis of viral heart disease. Pro. Natl Acad Sc USA 1987; 84:6272-6276
11.	Bowles NE, Richardson PJ, Olsen GJ, et al. Detection of Coxsackie B virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Lancet 1986; 1:1120-1123
12.	Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. Circulation 1990; 82:8-16
13.	Archardt LC, Bowles NE, Olsen EGJ, et al. Detection of persistent coxsackie B virus RNA in dilated cardiomyopathy and myocarditis. Eur Heart J 1987; 8/Suppl J:437-440
14.	Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. Circulation 1994; 90/1:330-339
15.	McCarthy RE, Hare JM, Chen CL, et al. Adenovirus may play a significant role as a primary or co-infectious agent in adult myocarditis. Circulation 1997; 96/Suppl. I:I-321, abstract
16.	Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. Circulation 1999; 99:1348-1354
17.	Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, et al. Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy : Incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. Am Heart J 1989; 117:876-882
18.	Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342:1077-1084
19.	Olbrich HG. Epidemiologie - Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie. Z Kardiol 2001; 90:12-19

20.	Schultheiss HP. Die dilatative Kardiomyopathie - eine chronische Myokarditis? Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie. Z Kardiol 1993; 8/Suppl.4:25-33
21.	Kühl U, Noutsias M, Schultheiss HP. Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 1995; 16/Suppl.O:100-106
22.	Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, et al. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. Heart 1996; 75:295-300
23.	Kühl U, Pauschinger M, Schultheiss HP. Neue Konzepte zur Diagnostik der entzündlichen Herzerkrankung. DMW 1997;122:690-698
24.	Kühl U, Pauschinger M, Schultheiss HP. Ätiopathogenetische Differenzierung der entzündlichen Kardiomyopathie. Internist 1997; 38:590-601
25.	Smith WG. Cocksackie B myocarditis in adults. Am Heart J 1970; 80:34-46
26.	Sommerville W. Postcarditic myocardopathy. Postgrad med J 1972; 48:746-749
27.	Quigley PJ, Richardson PJ, Meany BT, et al. Long-term follow-up of acute myocarditis. Correlation of ventricular function and outcome. Eur Heart J 1987; 8/Suppl.J:39-42
28.	Levi G, Scalvini S, Volterrani M, et al. Cocksackie virus heart disease: 15 years after. Eur Heart J 1988; 9:1303-1307
29.	Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001; 104:1076-1090
30.	Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 world health organization / International Society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996; 93:841-842
31.	Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. Am J Cardiol 1991; 68 1388-1392
32.	Bandt CM, Staley NA, Noren GR. Acute viral myocarditis: Clinical and histologic changes. Minn Med 1979; 62:234-237
33.	Okuni M, Yamada T, Mochizuki S, et al. Studies on myocarditis in childhood with special reference to the possible role of immunological process and the thymus in the chronicity of the disease. Jpn Circ J 1975; 39:463-470
34.	Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with Hepatitis C Virus infection. Circulation 1995; 92:2519-2525
35.	Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, et al. Dilated cardiomyopathies as a cause of congestive heart failure. Herz 2002; 27:113-134
36.	Strauer BE, Kandolf R, Mall G, et al. Myokarditis - Kardiomyopathie. Med Klin 1994; 89/Suppl.I:23-38
37.	Noutsias M, Pauschinger M, Kühl U, et al. Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie. Neue Wege in Diagnostik und Therapie. MMW 2002; 14: 36-40
38.	Sutton D, Sutton Q, Kent G. Needle biopsy of human ventricular myocardium. Q Bull Northwest Univ Med Sch 1956; 30:213-214
39.	Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. Jpn Heart J 1962; 3:537-543
40.	Wu LA, Lapeyre AC, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. Mayo Clin Proc 2001; 76:1030-1038
41.	Grünig E, Brown B, Franz W et al. Klinik und Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie. Z Kardiol 1995; 84 Suppl.4:39-48

42.	Shanes JG, Ghali J, Billingham ME et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. <i>Circulation</i> 1987; 75: 401-405
43.	Aretz HAT. Myocarditis, the Dallas criteria. <i>Hum Pathol</i> 1987; 18:619-624
44.	Schultheiss HP. Die akute Virusmyokarditis. <i>Fortschr Med</i> 1991; 3:45-48
45.	Chow LH, Radio SJ, Sears TD, et al. Insensitivity of right ventricular biopsy in the diagnosis of myocarditis. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1989; 14:915-920
46.	Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. <i>Mayo Clin Proc</i> 1989; 64: 1235-1245
47.	Obrador D, Ballester M, Carrio I, et al. High prevalence of myocardial monoclonal antimyosin antibody uptake in patients with chronic idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>J Amer Coll Cardiol</i> 1989; 13:1289-1293
48.	Dec WG, Palacios I, Yasuda T, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging. Its role in the diagnosis of myocarditis. <i>J Amer Coll Cardiol</i> 1990; 16:97-104
49.	Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. <i>Eur Heart J</i> 1995; 16/Suppl.O:153-161
50.	Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A, et al. Polimorfismo clinico di presentazione e storia naturale della miocardite attiva: esperienza su 60 casi. <i>G Ital Cardio.</i> 1997; 27:758-774
51.	Matsumori A, Igata H, Ono K. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. <i>Jpn Circ J</i> 1999; 63:934-940
52.	Codd MB, Sugrue DD, Gersh B, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 1989; 80: 564-572
53.	Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, et al. Cardiomyopathy in Western Denmark. <i>Br Heart J</i> 1984; 52:327-331
54.	Williams DG, Olsen EGJ. Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. <i>Br Heart J</i> 1985; 54:153-155
55.	Report of a WHO Expert Committee: Cardiomyopathies. Techn. Rep. Series 697, World Health Organization, Geneva 1984
56.	Gillum RF. Idiopathic cardiomyopathy in the United States, 1970 - 1982. <i>Am Heart J</i> 1986; 111:752-755
57.	Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM, et al. The causes of dilated cardiomyopathy: A clinicopathologic review of 673 consecutive patients. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1994; 23:586-590
58.	Evans RW. Economic and social costs of heart transplantation. <i>Heart Transplant</i> 1982; 1:243
59.	Report of the WHO/ISFC Task force on the definition and classification of cardiomyopathies. <i>Br Heart J</i> 1980; 44:672-673
60.	Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1998; 31:186-194
61.	Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>N Engl J Med</i> 1992; 326:77-82
62.	Dec W, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Review Article. <i>N Engl J Med</i> 1994; 8:1564-1575

63.	Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>Am J Cardiol</i> 1992; 69:1458-1466
64.	Figulla HR, Stille-Siegener M, Mall G, et al. Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: A benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995; 25:1170-1175
65.	Kuhn H, Becker R, Fischer J, et al. Untersuchungen zur Ätiologie, zum Verlauf und zur Prognose der dilatativen Kardiomyopathie. <i>Z Kardiol</i> 1982, 71:497-508
66.	Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. <i>Am J Cardiol</i> 1987; 60:1340-1355
67.	Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: Comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995; 26:80-84
68.	Hoppe UC, Erdmann E für die Kommission Klinische Kardiologie. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. <i>Z Kardiol</i> 2001; 90:218-237
69.	Dec WG, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. <i>N Engl J Med</i> 1985; 312:885-890
70.	Parillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. <i>N Engl J Med</i> 1989; 321:1061-1068
71.	Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. γ -Globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. <i>Circulation</i> 1994; 89:252-257
72.	Maisch B, Schönian U, Hengstenberg C, et al. Immunosuppressive treatment in autoreactive myocarditis-results from a controlled trial. <i>Postgrad Med J</i> 1994; 70/Suppl1:S29-S34
73.	Camargo PR, Snitcowsky R, da Luce PL, et al: Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. <i>Pediatr Cardiol</i> 1995; 16:61-68
74.	Maisch B, Hufnagel G, Schönian U, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory disease (ESETCID). <i>Eur Heart J</i> 1995; 16/SupplO:173-175
75.	Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. <i>Herz</i> 2004; 6:624-636
76.	Mason JW, O`Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. <i>N Engl J Med</i> 1995; 333:269-275
77.	Miric M, Vasiljevic J, Bojic M, et al. Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucozytic interferon alpha or thymic hormones. <i>Heart</i> 1996; 75:596-601
78.	McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 1997; 95:2476-2478
79.	McNamara DM, Starling RC, Dec GW, et al. Intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy with immune globulin: Results from a randomized placebo controlled IMAC trial. <i>Circulation</i> 1999; 100/suppl.I:abstract 104
80.	Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 2001; 104:39 pp
81.	Herzum M, Huber SA, Weller R, et al. Treatment of experimental murine coxsackie B3 myocarditis. <i>Eur Heart J</i> 1991; 12/suppl.D:200-201

82.	O`Connel JB, Reap EA, Robinson JA. The effects of cyclosporin on acute murine Coxsackie B3 myocarditis. <i>Circulation</i> 1986; 73:353-359
83.	Rager-Zisman B, Allison C. Effects of immunosuppression on coxsackie B3 virus infection in mice, and passive protection by circulating antibody. <i>J Gen Virol</i> 1979; 119:339-342
84.	Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A, et al. Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. <i>Am Coll Cardiol</i> 1986; 7:868
85.	Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. <i>Circulation</i> 2005; 107(6):9010-9011
86.	Hahn H, Falke D, Klein P. <i>Medizinische Mikrobiologie</i> . Springer-Verlag. 1991;1. Auflage. 705-713
87.	Hahn H, Falke D, Klein P. <i>Medizinische Mikrobiologie</i> . Springer-Verlag. 1991;1. Auflage. 788-790
88.	Shonian U, Crombach M, Master S, et al. Cytomegalovirus-associated heart muscle disease. <i>Eur Heart J</i> 1995; 16/suppl.O:46-49
89.	Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection. <i>Circulation</i> 1997; 96:3549-3554
90.	Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with „idiopathic“ left ventricular dysfunction. <i>Circulation</i> 2005; 11(7):887-893
91.	Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. <i>Circulation</i> 2005; 112(13): 1965-1970
92.	Grasso M, Arbustini E, Silini E, et al. Search for coxsackievirus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. <i>Am J Cardiol</i> 1992; 69:658-664
93.	Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, et al. Genomic detection of enteroviruses in the myocardium: studies on animal hearts with coxsackievirus B3 myocarditis and endomyocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. <i>Jpn Circ J</i> 1992; 52:1081-1093
94.	Fujioka S, Koide H, Kitaura Y, et al. Molecular detection and differentiation of enteroviruses in endomyocardial biopsies and pericardial effusions from dilated cardiomyopathy and myocarditis. <i>Am Heart J</i> 1996; 131:760-765
95.	Pauschinger M, Dörner A, Kühl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. <i>Circulation</i> 1999; 99:889-895
96.	Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2000; 36:1920-1926
97.	Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). <i>Herz</i> 2000; 25: 279-285
98.	Pankuweit S, Portig I, Eckhardt H, et al. Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease. <i>Herz</i> 2000; 25:221-226
99.	Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. <i>Circulation</i> 1999; 99:1091-1100
100.	Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, et al. Isolation of a common

	receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. <i>Science</i> 1997; 275/5304:1320-1323
101.	Chow LH. Pathology of myocarditis: from mouse to man. <i>Heart Failure</i> 1992; 8: 5-15
102.	Cronin ME, Love LA, Miller FW, et al. The natural history of encephalomyocarditis virus-induced myositis and myocarditis in mice: viral persistence demonstrated by in situ hybridization. <i>J Exp Med</i> 1988; 168:1639-1648
103.	Klingel K, Hohenadl C, Canu A, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage and inflammation. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1992; 89:314-318
104.	Kyu B, Matsumori A, Sato Y, et al. Cardiac persistence of cardioviral RNA detected by polymerase chain reaction in a murine model of dilated cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 1992; 86:522-530
105.	Wee L, Liu P, Penn L, et al. Persistence of viral genome into late stage of murine myocarditis detected by polymerase chain reaction. <i>Circulation</i> 1992; 86:1605-1614
106.	Badorff C, Knowlton K. Role of CVB protease 2A in dystrophin Destruction. <i>Nat Med</i> 1999; 5:320-326
107.	Ono K, Matsumori A, Shioi, et al. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling. <i>Circulation</i> 1998; 98:149-156
108.	Klein R, Maisch B, Kochsiek K, et al. Demonstration of organ specific antibodies against heart mitochondria (anti-M7) in sera from patients with some forms of heart diseases. <i>Clin Exp Immuno.</i> 1984; 58:283-92
109.	Schultheiss HP, Bolte HD. Immunological analysis of auto-antibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy. <i>J Mol Cell Cardio.</i> 1985; 17:603-617
110.	Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>J Clin Invest</i> 1993; 91:1964-1968
111.	Rose NR, Beisel KW, Herskowitz A. Cardiac myosin and autoimmune myocarditis. <i>Ciba Found Symp</i> 1987; 129:3-24
112.	Maisch B, Wedeking U, Kochsiek K. Quantitative assessment of antilaminin antibodies in myocarditis and perimyocarditis. <i>Eur Heart J</i> 1987; 8:suppl.J: 233-235
113.	Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C. Autoantibodies against β -adrenoceptors in idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>Circ Res</i> 1989; 64:97-103
114.	Limas CJ, Hasikidis C, Lakovou J, et al: Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. <i>Eur J Clin Invest</i> 2003; 33(11):1020-21
115.	Warraich RS, Noutsias M, Kasac I, et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: Immunoglobulin G3 and clinical correlates. <i>Am Heart J</i> 2002;143:1076-1084
116.	Burch GE, De Pasquale NP. <i>Cardiomyopathies. Viral myocarditis.</i> London: J.A. Churchill, Ltd, 1964:376-407
117.	Brigden W. <i>Cardiomyopathies. Other forms of cardiomyopathy.</i> London: J.A. churchill, Ltd,1964:318-321

118.	Angelini A, Crosato M, Boffa GM, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. <i>Heart</i> 2002; 87:210-212
119.	Classen M, Diehl V, Kochsiek K. <i>Innere Medizin. Urban&Schwarzenberg.3.Auflage.1088-1089</i>
120.	Albutaihi IA, DeJongste MJ; Ter Horst GJ. An integrated study of heart pain and behavior in freely moving rats (using fos as a marker for neuronal activation). <i>Neurosignals</i> 2004; 13(5):207-226
121.	Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2006; 47(8 suppl):C13-18
122.	Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long term prognosis of patients with angina-like chest pain and normal coronary angiographic findings. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995; 25:1013-1018
123.	Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, et al. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. <i>J Am Coll Cardio.</i> 1986; 7 479-483
124.	Szajzel J, Mach F, Righetti A. Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries. <i>Postgrad Med J</i> 2000; 76:16-21
125.	Klein RM, Schwartzkopff B, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in patients with immunohistochemically proven myocarditis. <i>Am Heart J</i> 1998; 136(3):389-397
126.	Spodick DH. Infection and infarction. Acute viral (and other) infection in the onset, pathogenesis and mimicry of acute myocardial infarction. <i>Am J Med</i> 1986; 81:661
127.	Anderson DR, Carthy CM, Wilson JE, et al. Complement Component 3 interactions with Coxsackievirus B3 Capsid Proteins: Innate Immunity and the Rapid Formation of Splenic Antiviral Germinal Centers. <i>J Virol</i> 1997; 71/11: 8841-8845
128.	Cristea A, Rus H, Niculescu F, et al. Characterization of circulating immune complexes in heart disease. <i>Immunol Lett</i> 1986; 13:45-49
129.	Olsen EGJ, Meany BT, Richardson PJ. The role of biopsy in the diagnosis and follow up of myocarditis: a critical review. Schultheiss, ed: <i>New concepts in viral heart disease.</i> Berlin: Springer Verlag. 1988; 285-294
130.	D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. <i>Heart</i> 2001; 85 499-504
131.	Why HJF, Brendan TM, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of Enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. <i>Circulation</i> 1994; 89:2582-2589
132.	Komadja M, Jais JP, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>Eur Heart J</i> 1990; 11:824-831
133.	Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, et al. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. <i>Am J Cardiol</i> 1984; 54:147-152
134.	Schoeller R, Andersen D, Buttner D, et al. First-or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. <i>Am J Cardiol</i> 1993; 71:720-726
135.	Sekiguchi M, Nunoda S, Hiroe M, et al. Prognosis of patients with acute viral myocarditis in whom endomyocardial biopsies and / or autopsies were performed: an ISFC survey. In: Sekiguchi M, Richardson PJ, eds. <i>Prognosis</i>

	and treatment of cardiomyopathies and myocarditis. Tokyo: University of Tokyo Press. 1994:189-200
136.	Billingham ME, Tazelaar HD. The morphological progression of viral myocarditis. <i>Postgrad Med J</i> 1986; 62:581-584
137.	Prochorec-Sobieszek M, Bilinska ZT, Grzybowski J, et al: Assessment of the inflammatory process by endomyocardial biopsy in patients with dilated cardiomyopathy based on pathological and immunohistochemical methods. <i>Kardiol Pol</i> 2006; 64(5):479-487
138.	Portig I, Wilke A, Freyland M, et al: Familial inflammatory dilated cardiomyopathy. <i>Eur J Heart Fail</i> 2006, 8(8):816-825
139.	Sen GC: Viruses and interferons. <i>Annu Rev Microbiol</i> 2001; 55:255-281
140.	Garcia-Sastre A: Mechanisms of inhibition of the host interferon α/β mediated antiviral responses by viruses. <i>Microbes and infection</i> 2002; 4:647-655
141.	Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al: Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. <i>Circulation</i> 2006; 113:1807-1816
142.	Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. <i>Circulation</i> 2005; 111: 879-886
143.	Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. <i>Heart</i> 2008; 94: 1456-1463

9. Abkürzungen

AA	Absolute Arrhythmie
AP	Angina pectoris
AAP	Atypische Angina pectoris
Bel.dyspnoe	Belastungsdyspnoe
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CK	Kreatinkinase
CM	Kardiomyopathie
CRP	C-reaktives Protein
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DCMI	entzündliche Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
grzw.	grenzwertig
KHK	Koronare Herzkrankheit
LHH	Linksherzhypertrophie
LSB	Linksschenkelblock
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
MC	Myokarditis
neg.	negativ
n.s.	nicht signifikant
pos.	positiv
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen
RSB	Rechtsschenkelblock
VES	ventrikuläre Extrasystolen
VHF	Vorhofflimmern

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Schultheiß für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Köhl für die freundliche und hilfreiche Betreuung der Arbeit.

Besonders möchte ich meiner Familie für die Unterstützung danken.

Erklärung

„Ich, Ilka Silbermann, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Von der Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 06.06.2009

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.