

Aus der Klinik für Innere Medizin-Kardiologie  
der Philipps-Universität Marburg  
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

**Wertigkeit pathologischer EKG - und Szintigraphie-Befunde bei Patienten mit  
inflammatorischer Kardiomyopathie**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Irina Vlachopoulos  
aus Lüdenscheid

Marburg, 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am

*12.06.2003*

(Tag der Disputation)

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan:** Prof. Dr. B. Maisch

**Referent:** (Name des Betreuers) Prof. Dr. B. Maisch

**Korreferentin:** Frau Prof. L. Flores-de-Jacoby

Gewidmet meinen Eltern  
sowie  
meinem Lieblingsonkel Fritz  
† 14.08.1993

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACVB	aorto-coronarer Venenbypass
ADV	Adeno-Virus
AP	Angina pectoris
Bel.-EKG	Belastungs-EKG
CM	chronische Myokarditis
CMV	Zytomegalie-Virus
DCMi	Dilatative Kardiomyopathie mit Inflammation
DP	Dyspnoe
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EMB	Endomyokardbiopsie
entzdl.	entzündlich
F	Fibrose
H	Hypertrophie
HF	Herzfrequenz
HRST	Herzrhythmusstörungen
IR	Ischämiereaktion
ISH	In-situ-Hybridisierung
KHK	koronare Herzkrankheit
KMP	Kardiomyopathie
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	links-ventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDVI	links-ventrikulärer enddiastolischer Volumenindex
m	männlich
M.-Szinti.	Myokardszintigramm
NYHA	New York Heart Association
Pat.	Patient
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	percutane transluminale coronare Angioplastie
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RSB	Rechtsschenkelblock
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SVES	supraventrikuläre Extrasystolen
Szinti.	Szintigraphie/Szintigramm
Tab.	Tabelle
VES	ventrikuläre Extrasystolen
VG	Vergleichsgruppe
w	weiblich
WHF	World Heart Federation
WHO	World Health Organisation

# Inhalt

1.	<b>Einleitung</b>	1
2.	<b>Methodik</b>	8
2.1	<i>Patienten</i>	8
2.2	<i>Definition der Erkrankungen</i>	9
2.2.1	<i>Myokarditis</i>	10
2.2.2	<i>Perikarditis</i>	11
2.3	<i>Vergleichsgruppen</i>	11
2.3.1	<i>Koronare Herzkrankheit</i>	11
2.3.2	<i>Cor hypertensivum, koronare Mikroangiopathie</i>	12
2.3.3	<i>Unklare Thoraxbeschwerden</i>	12
2.4	<i>Untersuchungsmethoden</i>	13
2.4.1	<i>Belastungs-EKG</i>	13
2.4.2	<i>Myokardszintigraphie</i>	21
2.4.3	<i>Endomyokardbiopsie</i>	27
2.4.3.1	<i>Immunhistochemische Untersuchung</i>	28
2.4.3.2	<i>Molekularbiologische Untersuchung</i>	29
2.5	<i>Statistische Auswertung</i>	31
3.	<b>Ergebnisse</b>	36
3.1	<i>Verteilung der Patienten</i>	36
3.2	<i>Klinische Charakteristika der Patienten</i>	38
3.3	<i>Pathologische Belastungs-Elektrokardiogramme und Myokardszintigraphien</i>	42
3.3.1	<i>Ischämiezeichen im Belastungs-EKG und in der Myokardszintigraphie</i>	44
3.3.2	<i>Rechts- und Linksschenkelblöcke im Belastungs-EKG</i>	47
3.3.3	<i>Herzrhythmusstörungen im Belastungs-EKG</i>	47
3.3.4	<i>Angina pectoris und Dyspnoe als Abbruchkriterien</i>	50
3.3.5	<i>Myokardnarben im Myokardszintigramm</i>	51
3.3.6	<i>Inhomogene Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm</i>	52
3.3.7	<i>Ischämiereaktionen im Belastungs-EKG und inhomogene Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm</i>	53

3.3.8	<i>Inhomogenität und Körpergewicht</i>	53
3.3.9	<i>Sensitivität und Spezifität der Belastungs-Elektrokardiogramme und Myokardszintigramme</i>	54
3.4	<i>Viren und pathologische Befunde</i>	56
3.5	<i>Immunhistochemischer und konventioneller Nachweis einer Entzündung</i>	58
3.6	<i>Fibrose und pathologische Befunde</i>	59
3.7	<i>Hypertrophie und pathologische Befunde</i>	66
4.	<b><i>Diskussion</i></b>	74
4.1	<i>Diskussion der Methode</i>	74
4.1.1	<i>Aktenrecherche</i>	74
4.1.2	<i>Untersuchungsmethoden</i>	74
4.1.2.1	<i>Belastungs-Elektrokardiographie</i>	75
4.1.2.2	<i>Myokardszintigraphie</i>	76
4.1.2.3	<i>Endomyokardbiopsie</i>	79
4.1.3	<i>Statistik</i>	79
4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	81
5.	<b><i>Zusammenfassung</i></b>	94
6.	<b><i>Literatur</i></b>	96
7.	<b><i>Lebenslauf</i></b>	104
8.	<b><i>Verzeichnis der akademischen Lehrer</i></b>	105
9.	<b><i>Danksagung</i></b>	106
10.	<b><i>Ehrenwörtliche Erklärung</i></b>	107

## 1. Einleitung

Um teure Untersuchungsmethoden möglichst zu vermeiden und um den Patienten zunächst keiner invasiven Belastung auszusetzen, werden Herzerkrankungen im Rahmen einer Stufendiagnostik abgeklärt.

Folgende Befunderhebungen sind mit steigender Invasivität für den Patienten verbunden:

- Auskultation, Blutdruckmessung
- Elektrokardiographie in Form von Standard-, Langzeit- oder Belastungs-EKG
- Echokardiographie
- Myokardszintigraphie
- Angiographie
- Herzkatheter-Untersuchung mit Entnahme von Endomyokardbiopsien und deren pathologischer, immunhistochemischer und immunzytologischer Befunderhebung.

Der Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) nimmt dabei einen zentralen Stellenwert ein.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Vergleich von Belastungs-Elektrokardiographien, Myokardszintigraphien sowie Endomyokardbiopsien.

Befunde von Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien, also akuter oder chronischer Myokarditis, Perikarditis und dilatativer Kardiomyopathie mit Inflammation wurden ausgewertet. Ihnen gegenübergestellt wurden Befunde von Patienten aus drei Vergleichsgruppen: koronare Herzkrankheit, Cor hypertensivum und unklare Thoraxbeschwerden. Auf diese Weise sollte der Stellenwert der einzelnen Untersuchungsmethoden, bezogen auf die jeweiligen Diagnosen, evaluiert werden.

Die Untersuchung beinhaltet zwei Teile. M. Schmidt beleuchtete in seinem Part die gleiche Thematik im Hinblick auf Patienten ohne entzündliche Kardiomyopathien. Die Vergleichsgruppen waren für beide Untersuchungen identisch [Schmidt, M.: Wertigkeit pathologischer EKG- und Szintigraphie-Befunde bei Patienten ohne inflammatorische Kardiomyopathie. Marburg: Dissertation (2003)].

Kardiomyopathien sind definiert als Erkrankungen des Myokards, die mit einer kardialen Dysfunktion einhergehen. Die Definition und Klassifizierung der World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology (WHO/ISFC) Task Force unterscheidet die:

- dilatative Kardiomyopathie
- hypertrophische Kardiomyopathie
- restriktive Kardiomyopathie
- arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- nicht klassifizierbaren Kardiomyopathien [67].

Die entzündlichen Herzmuskelerkrankungen wurden 1995 in die autoreaktive, die auto-immune und die infektiöse Form der Kardiomyopathie weiter gegliedert [76].

Die Kardiomyopathien mit Inflammation sind durch eine Entzündungsreaktion im Myokard charakterisiert, die zu verschiedenen Symptomen, wie z. B. Herzrhythmusstörungen, Schmerzen im Bereich des Thorax, Dyspnoe und Fieber führen kann.

Die Mehrzahl aller Myokarditiden wird auf die Infektion durch Viren zurückgeführt. Überwiegend verläuft die Erkrankung blande oder gar asymptomatisch. Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist in 10-70 % der Erkrankungen von einer viralen Pathogenese auszugehen. Ein anderer Teil ist durch eine genetische Prädisposition zu begründen [41].

Enteroviren [32, 65] aus der Familie der Picornaviridae, insbesondere Coxsackie-B-Viren, wurden in der Vergangenheit als häufigste Erreger einer viralen Myokarditis betrachtet [2, 13, 28, 36, 65]. Coxsackie B3-Infektionen führen im Tiermodell zu einer akuten Myokarditis [29, 31, 96]. Heute wird angenommen, dass in erster Linie das Parvovirus B19 die Erkrankung verursacht [68]. Weitere Erreger einer Myokarditis sind Zytomegalie-, Adeno-, Herpes-Simplex- und Hepatitis-C-Viren [64, 66, 75, 92, 96]. Spirochäten, darunter in erster Linie *Borrelia burgdorferi* und *Chlamydia pneumoniae*-Bakterien, sind für eine bakterielle Form der Kardiomyopathie mit Inflammation verantwortlich [51, 53].

Als mögliche pathogenetische Prinzipien kommen zwei Mechanismen in Frage:

Die virale Infektion des myokardialen Gewebes kann direkt die Myozyten schädigen. Dies geschieht, indem sich die Viruspartikel mit MHC-Klasse-1-Molekülen, die sich auf der Oberfläche der Kardiozyten befinden, verbinden [75]. Somit regen sie zum einen die Bildung von zytotoxischen T-Lymphozyten an [43]. Zum anderen induziert dieser Komplex kreuzreagierende Antikörper [47]. Wenn die Reaktion persistiert und

chronifiziert, rufen die Antikörper eine sekundäre Immunpathogenese hervor [57]. Der Freisetzung intrakardialer Antigene nach der viralen Infektion folgt ein zweites pathogenetisches Prinzip: MHC-Klasse-2-Moleküle kommen mit den Antigenen in Kontakt und induzieren eine Immunantwort in Form von spezifischen T-Zellen, die ihrerseits eine Autoimmun-Reaktion bewirken [92]. Beiden Mechanismen folgt eine Gewebezerrstörung. Diese Autoimmunität gegenüber Antigenen, die normalerweise körpereigenes myokardiales Gewebe ausmachen, nennt man „antigenes oder molekulares Mimikri“ [27, 47, 59, 75, 77, 78, 82, 80]. Des weiteren ist eine durch Zytokine vermittelte Kardiodepression sehr wahrscheinlich [58].

Klinisch verlaufen viele Kardiomyopathien mit Inflammation stumm. Ansonsten wird die Symptomatik durch die Ausdehnung und Lokalisation der myokardialen Infiltration bestimmt [84]. Oft überwiegen die Symptome der Grunderkrankung, die einem grippalen Infekt ähneln. Leichte Myokarditiden werden aufgrund der geringen Beschwerden selten diagnostiziert. Sie können ausheilen, ohne bleibende Schäden zu hinterlassen. Als Symptome einer Myokarditis kommen auch präkordiale Beschwerden in Frage, die sich von einer klassischen Angina pectoris nicht unterscheiden lassen [50]. Im Gegensatz zu einer typischen Angina pectoris treten die Beschwerden bei der Myokarditis unabhängig von einer Belastung auf [75]. Sie sind dann häufig mit einer Perikarditis oder Perimyokarditis assoziiert. Bei viralen und auch bei autoreaktiven Myokarditiden sind Angina pectoris-ähnliche Beschwerden nicht ungewöhnlich [46, 50]. Diskutiert werden zytokin-, immunkomplexmedierte und direkt virusinduzierte Ursachen, die aber nur in Einzelfällen histomorphologisch gut dokumentiert sind [50]. Auffallend dabei ist, dass die hämodynamische Dysfunktion und die präkordiale Beschwerdesymptomatik oft nicht miteinander korrelieren [32]. So findet sich eine starke Angina pectoris-Symptomatik bei Patienten mit Myokarditis, die meist lediglich eine segmentale Kontraktionsstörung aufweisen, bei denen also nur eine geringe oder gar keine eingeschränkte Ejektionsfraktion vorliegt. Dagegen korreliert die Dyspnoe (NYHA-Klassifikation, Tab. 1) bei DCM besser mit der Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Nicht selten fehlen, trotz vorliegender Ischämie, Angina pectoris-artige Beschwerden. Wegen einer Änderung der Anginaschwelle oder einer Denervierung des Herzens, z.B. bei Diabetes mellitus, verläuft sie dann stumm. Auch kann die Angina pectoris durch eine Dyspnoe als Leitsymptom nach bereits abgelaufenem Infarkt oder bei Herzinsuffizienz überlagert werden [50]. Herzklopfen, Rhythmusstörungen, Herzdruck oder ein unbestimmtes „Organgefühl“ in der Herzgegend können auf eine Myokarditis hinweisen [57]. Unspezifi-

sche Symptome sind Müdigkeit, Palpitationen, Übelkeit, Dyspnoe oder Leistungsmin-  
derung.

*Tab 1: Herzinsuffizienzsymptomatik nach Kriterien der New York Heart Association*

<b>Schweregrad</b>	<b>Definition</b>
I	<b>Beschwerdefreiheit</b> , normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei <b>stärkerer</b> körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei <b>leichter</b> körperlicher Belastung
IV	Beschwerden <b>in Ruhe</b>

Im Elektrokardiogramm finden sich bei einer Myokarditis Kammerendteilveränderungen, wie terminal negative T-Wellen, vor allem in den Brustwandableitungen V2-V6, ST-Streckensenkungen und ST-Streckenhebungen (wie bei Perikarditis), Sinus-Tachykardien und AV-Blockierungen.

Die Echokardiographie, als die am häufigsten eingesetzte nicht invasive Untersuchungsmethode, ermöglicht den Nachweis einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion und eines Perikardergusses. Sie eignet sich zwar als Verlaufsuntersuchung, kann jedoch ebenfalls nicht eindeutig die Diagnose Myokarditis beweisen. Perikarderguss und segmentale oder globale linksventrikuläre Pumpfunktionsstörungen legen eine Perimyokarditis nahe.

Im Myokardszintigramm werden oft Ischämie-typische Veränderungen beschrieben, obwohl die epikardialen Gefäße häufig nicht stenotisch sind.

Wird bei einem Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden ein pathologisches Belastungs-EKG oder ein positives Myokardszintigramm aufgezeichnet, so muss durch eine Entnahme von Endomyokardbiopsien abgeklärt werden, ob die Ursache in einer koronaren Makroangiopathie, einer Mikroangiopathie (z.B. Vaskulitis) oder in einer Kardiomyopathie mit Inflammation liegt.

Bei der Herzkatheterisierung eines Patienten mit einer Myokarditis fallen regionale Kontraktionsstörungen oder eine eingeschränkte Ejektionsfraktion auf. Der linke Ventrikel kann eine normale Größe aufweisen oder vergrößert sein [88]. Den sichersten Beweis für das Vorliegen einer Myokarditis liefert die Endomyokardbiopsie, die immunhistologisch und molekularbiologisch untersucht wird. Dabei kann man kardiotope Erreger als wahrscheinliche Ursache der inflammatorischen Kardiomyopathie verifizie-

ren [39, 42, 59, 80]. In den laborchemischen Untersuchungen können die Entzündungsparameter und die myokardspezifischen Enzyme, Kreatinkinase, Troponin I und Myoglobin, erhöht sein [21]. Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) [36], der Southern-Blot-Hybridisierung [53] oder der In-situ-Hybridisierung lässt sich das Genom pathogener Erreger, wie Enteroviren [39] oder Zytomegalie-Viren [81] sequenzieren.

Die exakte Befundung ist ausschlaggebend für die Therapie. Sie sollte ätiologisch begründet angewandt werden. Die Wahl der geeigneten Behandlung, z.B. die Gabe von Virustatika, Interferon oder Immunglobulinen bei viruspositiver Myokarditis oder eine immunsuppressive Therapie bei autoreaktiver Myokarditis, ist Gegenstand der aktuellen Forschung [33, 57]. Als Basistherapie dient die konventionelle Herzinsuffizienztherapie mit Digitalis, Dilatantien, ACE-Hemmern, beta-Blockern, Diuretika und körperlicher Schonung.

Die Folgen einer akuten und chronischen Entzündung des Herzens sind meist strukturelle Veränderungen, wie Fibrose, Myozytolyse und Hypertrophie [57].

Eine akute Myokarditis kann entweder mit zum Teil regionalen Funktionsstörungen ausheilen, persistieren oder über eine chronische Myokarditis in eine dilatative Kardiomyopathie übergehen [5, 20]. Die dazu gehörigen molekularpathologischen Zusammenhänge sind bis dato noch nicht geklärt. Auch bei der chronischen Myokarditis muss es sich nicht notwendigerweise um eine persistierende virale Infektion handeln. Klinische Befunde belegen eine postvirale sekundäre immune Pathogenese der Myokardschädigung ohne Viruspersistenz [41]. Kommt es zu einer erheblichen Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, so ist die Prognose, bei einer acht-Jahres-Überlebensrate von weniger als 50 %, schlecht [61].

Falls eine entzündliche Mitbeteiligung des Perikards eintritt, kann sich eine Perikarditis, eine entzündliche Erkrankung des Perikards entwickeln. Sie tritt oft in Kombination mit einem Perikarderguss, einem Exsudat und mit einer Entzündung der subepikardialen Myokardschichten auf. Ein typisches Symptom der Perikarditis oder Perimyokarditis ist die belastungsunabhängige präkordiale Oppression [50, 75]. Bei Ergussbildung können die Angina pectoris ähnlichen Beschwerden persistieren oder sich zurückbilden. Für eine Tamponade bei einer Zunahme des Ergusses sprechen gestaute Halsvenen. Bei Chronifizierung kann es über eine Hepatomegalie mit Aszitesbildung zur Stauungszirrhose der Leber kommen.

Ähnlich wie bei der Myokarditis sind die Erreger der viralen Perikarditis: Coxsackieviren Typ A und B, Epstein-Barr-, Zytomegalie-, Echo-, Masern, Parvo B19-, Röteln- und Mumpsviren. Ätiologische Hinweise liefern die PCR und die In-situ-Hybridisierung

[48, 79]. Die autoreaktive Perikarditis ist durch eine Vermehrung lymphozytärer und mononukleärer Zellen in der Perikardflüssigkeit gekennzeichnet. Ferner finden sich Antikörper gegen Myokardgewebe. Mikrobielle Erreger können als Ursache hier nicht nachgewiesen werden.

Bei der Diagnostik der Perikarditis sind die Inspektion und Auskultation die ersten Untersuchungsmethoden. Im EKG spricht eine ST-Streckenhebung entweder für einen akuten Infarkt oder für eine Entzündung des Epi- und Perikards (Außenschichtschaden). Im Verlauf der Perikarditis können verschiedene Stadien der Endstreckenalteration durchlaufen werden [10]. Sie reichen von der sich rückbildenden ST-Hebung bis hin zur ST-Streckensenkung und T-Inversion. Die Echokardiographie stellt die Standard-Untersuchungsmethode dar. Sie liefert Hinweise für das Vorliegen einer Perikarderkrankung, eines Perikardergusses und einer möglicherweise myokardialen Beteiligung durch segmentale Kontraktionsstörungen. Ätiologische Hinweise kann die Echokardiographie nicht liefern. Dies ist nur durch Punktion des Perikards und die Untersuchung der Perikardflüssigkeit möglich.

Nur eine exakte Diagnostik ermöglicht eine pathogenetisch begründbare kausale statt einer symptomatischen Therapie, was nicht zuletzt die Prognose optimiert.

### Folgende Hypothesen wurden überprüft und erörtert:

1. Die Belastungs-Elektrokardiographie und das Myokardszintigramm besitzen einen richtungsweisenden Stellenwert in der Diagnostik der Kardiomyopathien mit Inflammation. Das heißt, es soll im Vergleich zur koronaren Herzkrankheit, Cor hypertensivum oder unklaren Thoraxbeschwerden vermehrt pathologische Veränderungen geben. Dazu zählen im Belastungs-Elektrokardiogramm Erregungsrückbildungsstörungen oder Herzrhythmusstörungen, in der Myokardszintigraphie Ischämiereaktionen, Myokardnarben oder inhomogene Nuklidanreicherungen.
2. Das Belastungs-Elektrokardiogramm weist zwar auf Herzrhythmusstörungen und Ischämiereaktionen hin, mit ausreichender Sensitivität/Spezifität lässt sich aber nicht auf strukturelle Veränderungen, wie Fibrose oder Hypertrophie schließen.
3. Patienten mit Viruspersistenz zeigen häufiger Veränderungen im Myokardszintigramm und/oder im Belastungs-Elektrokardiogramm als Patienten ohne Viruspersistenz.

4. Entzündliche Kardiomyopathien zeigen ein charakteristisches Ischämie-Muster im Myokardszintigramm.
5. Es besteht ein Zusammenhang zwischen inhomogenen Nuklidanreicherungen im Myokardszintigramm und elektrokardiographisch nachgewiesenen Zeichen einer Ischämie.
6. Eine inhomogene Nuklidanreicherung deutet auf strukturelle Veränderungen des Herzens, wie Hypertrophie oder Fibrose hin.

## 2. Methodik

### 2.1 Patienten

Aus dem Zeitraum vom 01.01.1989 bis 31.12.1999 wurden Befunde und Diagnosen aus Krankenakten der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie (Prof. Dr. B. Maisch) und der nuklearmedizinischen Abteilung (Prof. Dr. T.M. Behr) des Klinikums der Philipps-Universität Marburg ausgewertet.

Alle Endomyokardbiopsien wurden prospektiv auf das Vorliegen einer Entzündungsreaktion befundet. Persistierendes Virusgenom wurde mittels PCR nachgewiesen. Serologisch wurden bei den Patienten Virustiter für gängige kardiotope Viren untersucht. Daraus ergibt sich die prospektive Marburger Endomyokardbiopsie-Datenbank.

Alle Befunde der Patienten, die ein Myokardszintigramm und ein Belastungs-EKG in engem zeitlichem Rahmen (sechs Monate) mit einer Endomyokardbiopsie hatten, wurden retrospektiv ausgewertet. Innerhalb dieser Zeitspanne ist zu erwarten, dass chronisch-entzündliche Kardiomyopathien nicht bereits spontan ausgeheilt sind und bei den verschiedenen diagnostischen Methoden noch pathologische Ergebnisse liefern können.

Aus den untersuchten Akten ergibt sich folgende Patientenverteilung (Abb.1):

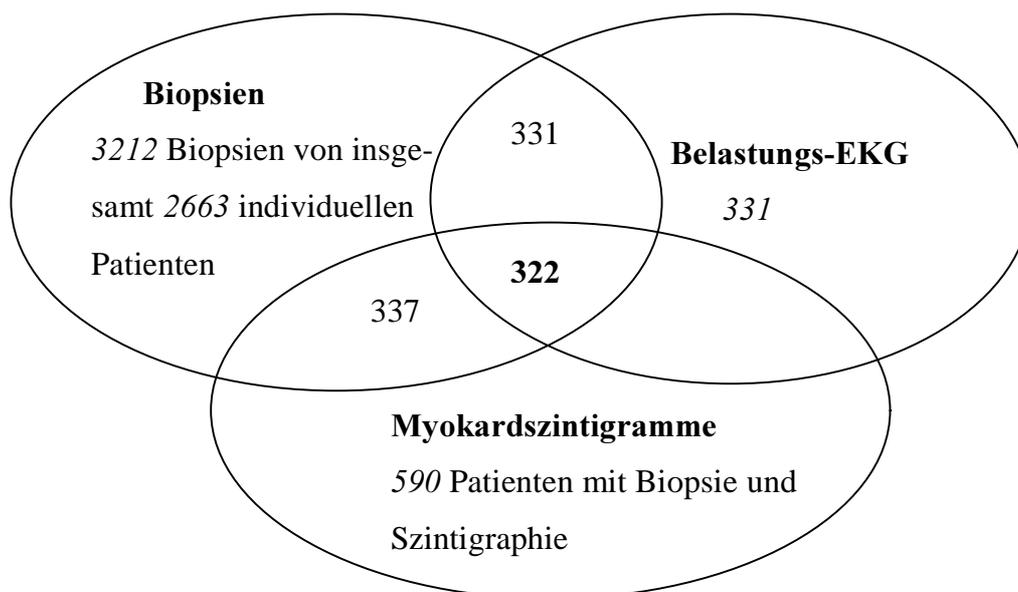


Abb. 1: Anzahl aller Biopsien, Belastungs-Elektrokardiogramme und Myokardszintigramme, auf die sich diese Untersuchung bezieht (einige Patienten wurden mehrmals untersucht, waren aber nicht in der Schnittmenge und gingen somit nicht in diese Arbeit ein).

Insgesamt wurden 3212 Endomyokard-Biopsien im Verlauf von Herzkatheter-Untersuchungen entnommen. Einige Patienten unterzogen sich zur Verlaufskontrolle mehrerer Endomyokardbiopsien, so dass daraus 2663 individuelle biopsierte Personen resultierten.

Im selben Zeitraum erhielten 590 der biopsierten Patienten der Klinik für Kardiologie in der Nuklearmedizinischen Station eine Myokardszintigraphie, von denen bei 337 Patienten beide Untersuchungen innerhalb eines halben Jahres angefertigt wurden. Passende Belastungs-Elektrokardiogramme ließen sich schließlich für **322** Untersuchte ermitteln. Sie gingen in die vorliegende Arbeit ein. Die Differenz von 15 (337-322) ergibt sich durch eine Überschreitung der Zeitvorgabe (in acht Fällen); bei sieben Patienten wurde statt des Belastungs-Elektrokardiogramms eine Standard- oder Langzeit-Elektrokardiographie durchgeführt.

## 2. 2 Definition der Erkrankungen

Um von einer Kardiomyopathie mit Inflammation sprechen zu können, müssen endomyokardbiopsisch mehr als 14 Entzündungszellen/mm<sup>2</sup> nachgewiesen werden.

Für diese Untersuchung wurden Krankenakten von Patienten mit folgenden Krankheitsbildern herangezogen:

- chronische Myokarditis
- akute Myokarditis
- CMV positive Myokarditis
- ADV positive Myokarditis
- chronische Perimyokarditis
- Perimyokarditis mit Borrelien
- Perikarditis
- DCMi = dilatative Kardiomyopathie mit Inflammation

Zusätzlich wurden in Form von drei Vergleichsgruppen Befunde von Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden, koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Cor hypertensivum ausgewertet.

### 2.2.1 Myokarditis

Die Myokarditis ist eine umschriebene oder diffuse entzündliche Erkrankung des Herzmuskels [2]. Eine weiter reichende Beschreibung der Myokarditis ist „Kardiomyopathie mit Inflammation“. Dabei handelt es sich um eine akute oder chronische Myokarditis mit kardialer Dysfunktion [10] und Dilatation des linken Ventrikels.

Die Diagnose der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen wurde nach Entnahme von sieben Endomyokardbiopsien nach histopathologischer, immunhistologischer, und molekularbiologischer Untersuchung gestellt. Die histologischen Kriterien orientierten sich an den „Dallas-Kriterien“. Nach ihnen wurden die Myokarditiden erstmals 1987 eingeteilt [3].

Hiernach unterschied man bei der ersten Biopsie die akute (mit Myozytolyse) von der „Borderline-Myokarditis“ (ohne Myozytolyse), bzw. keine Myokarditis. Wurden konsequente Biopsien entnommen, konnte man eine persistierende (=akute) Myokarditis von einer abheilenden und abgeheilten Myokarditis unterscheiden [54]. Problematisch bei dieser Einteilung war die sehr hohe Interobserver-Variabilität [98], also die Subjektivität beim Betrachten der Schnitte durch die unterschiedlichen Pathologen.

Die immunhistologischen Diagnosen wurden nach den Kriterien der WHF (1997) gestellt. Der immunhistochemische Nachweis eines entzündlichen Infiltrates ( $\geq 14$  Lymphozyten/Makrophagen/mm<sup>2</sup>) bewies dabei eine entzündliche Herzmuskelerkrankung [75].

In Tabelle 2 sind die Dallas-Kriterien den Definitionen der WHF und den Befunden der Echokardiographie im Herzkatheter für die akute und chronische Myokarditis sowie für die DCMi gegenübergestellt. (EF = Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser)

Tab. 2: Gegenüberstellung der Klassifizierung akuter und chronischer Myokarditis sowie dilatativer Kardiomyopathie mit Inflammation; nach [49, 58]

	Dallas-Kriterien	WHF	Echokardiographie im Herzkatheter
Akute Myokarditis	Myozytolyse und Infiltrat	Myozytolyse und Infiltrat	unabhängig von EF unabhängig des LVEDD
Chronische Myokarditis	Lymphozyten ohne Myozytolyse	$\geq 14$ Lymphozyten/ Makrophagen / mm <sup>2</sup>	EF > 55 % LVEDD < 56 mm
DCMi	Lymphozyten ohne Myozytolyse	$\geq 14$ Lymphozyten/ Makrophagen / mm <sup>2</sup>	EF < 55 % LVEDD > 56 mm

### **2.2.2 Perikarditis**

Die Perikarditis tritt oft in Kombination mit einem Perikarderguss (Exsudat) und einer Entzündung subepikardialer Myokardschichten (Perimyokarditis) auf. Man unterscheidet eine infektiöse von einer sterilen Perikarditis, die auf einer autoimmunen oder einer metabolischen Ursache beruht. Infektiöse Perikarditiden können durch Infiltration der Erreger aus benachbarten Organen auf lymphogenem oder hämatogenem Weg hervorgerufen werden.

Die Bestimmung einer Perikarditis entstand durch den Nachweis eines Perikardergusses in der Echokardiographie. Wurde in der Endomyokardbiopsie auch eine Entzündungsreaktion festgestellt, erfüllten die Patienten die Kriterien einer Perimyokarditis.

### **2.3. Vergleichsgruppen**

Zur Vergleichsgruppe gehörten Patienten mit einer pathologischen Vordiagnostik. Zur Abklärung wurde bei ihnen eine Endomyokardbiopsie vorgenommen. Aber es konnte auf diese Weise keine endgültige Diagnose gestellt werden. Hierzu zählten :

- Vergleichsgruppe I: unklare Thoraxbeschwerden
- Vergleichsgruppe II: koronare Herzkrankheit (KHK)
- Vergleichsgruppe III: Cor hypertensivum (V.a. Mikroangiopathie)

Sie alle dienten beiden Teilen dieser Untersuchung (Arbeit M. Schmidt und dem vorliegende Part) als gemeinsame Vergleichsgruppen. Der Zweck war es festzustellen, ob es ein spezifisches Muster in der Befunderhebung für die jeweiligen Diagnosen gab.

#### **2.3.1 Koronare Herzkrankheit**

Die koronare Herzkrankheit ist durch eine Ischämiereaktion, also durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Herzmuskels gekennzeichnet. Als Ursachen kommen Arteriosklerose, Koronarspasmen oder Vaskulitiden in Frage. Ihr Leitsymptom ist die Angina pectoris. Bei der stummen Ischämie fehlen Beschwerden. Die Diagnose lässt sich aber angiographisch oder myokardszintigraphisch nachweisen.

Die Diagnostik erfolgte durch EKG (Langzeit-, Standard-, Belastungs-), Echokardiographie, Myokardszintigraphie sowie durch Koronarangiographie [60]. Bei Patienten mit einer Stenose von mehr als 50 % nach angiographischen Kriterien in mindestens einem der drei großen Herzkranzgefäße wurde die Diagnose „koronare Herzkrankheit“ bekräftigt. Eine Biopsie entnahm man diesen Patienten, wenn das Ausmaß der Erkrankung nicht mit der Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion korrelierte.

### **2.3.2 Cor hypertensivum, koronare Mikroangiopathie**

Als Cor hypertensivum bezeichnet man das Herz, das durch eine langjährige, unzureichend behandelte arterielle Hypertonie geschädigt wurde. Aus der Hypertonie können Hypertrophien des Myokards und der Widerstandsgefäße, arteriosklerotische Veränderungen der arteriellen Gefäße, perivaskuläre Fibrosen oder hormonelle Störungen resultieren. Die Schädigung der kleinen Gefäße führt schließlich zur Ischämie bis hin zum Infarkt von Myokard, Gehirn, Niere, Mesenterialbereich oder der Beine [69]. Die koronare Mikroangiopathie und die Makroangiopathie sind ursächlich für eine Herzinsuffizienz [17].

Die Diagnose Cor hypertensivum wurde bei Patienten mit Ausschluss einer koronaren Makroangiopathie und einem Hypertonus im Zeitraum von mehr als fünf Jahren gestellt. Des weiteren wurde eine Ischämie festgestellt und mit invasiven Methoden eine eingeschränkte Koronarreserve nachgewiesen.

### **2.3.3 Unklare Thoraxbeschwerden**

Diese Patienten wurden aufgrund einer kardialen Symptomatik, eines auffälligen Belastungs-Elektrokardiogramms oder Myokardszintigramms biopsiert. Bei ihnen ließen sich aber weder virale oder bakterielle Entzündungen, noch eine pathologische Veränderung der Ejektionsfraktion oder des linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (LVEDVI) feststellen, so dass eine organische Herzerkrankung, aufgrund der pathologischen Vorbefunde zwar vermutet, aber nicht gesichert werden konnte.

## 2.4 Untersuchungsmethoden

### 2.4.1 Belastungs-EKG

Ein Belastungs-Elektrokardiogramm wird durchgeführt, um:

- einen Verdacht auf eine kardiale Ischämiereaktion nachzuweisen,
- belastungsabhängige Herzrhythmusstörungen zu provozieren,
- die Belastbarkeit des Patienten zu testen oder um
- belastungsabhängige Veränderungen bei Kardiomyopathien zu vergleichen.

Dies geschieht bei rezidivierenden Stenokardien, bei Risikofaktoren oder bei verdächtigen Veränderungen im Ruhe-Elektrokardiogramm. Eine weitere Indikation stellt der Verdacht auf eine Belastungshypertonie dar sowie die Beurteilung von Herzrhythmusstörungen unter körperlicher Belastung. Es dient ferner der Erfolgskontrolle einer medikamentösen Therapie sowie zur prä- und postoperativen Diagnostik. Ausdehnung und Lokalisation einer vorliegenden myokardialen Ischämiereaktion können aus dem Belastungs-EKG abgelesen werden [72].

Bewertet wird das Belastungs-Elektrokardiogramm auf Hinweise für eine Ischämie: Dazu zählt man horizontale und deszendierende ST-Streckensenkungen in den Extremitätenableitungen von  $> 0,1$  mV ( $> 1$  mm) oder in den Brustwandableitungen von  $> 0,2$  mV ( $> 2$  mm), ST-Hebungen von  $> 0,1$  mV ( $> 1$  mm), während der Belastung auftretende Schenkelblöcke, die in Ruhe noch nicht vorlagen, neu verzeichnete oder progrediente Herzrhythmusstörungen, EKG-Veränderungen, die im Zusammenhang mit kardialen Beschwerden stehen sowie Angina pectoris.

In der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg wurde die Fahrradergometrie angewendet. Eine Belastungssteigerung wurde alle zwei Minuten um 25 bis 50 Watt vorgenommen. Die Ausbelastung war erreicht, sobald die Herzfrequenz HF  $180 - \text{Lebensalter}$  betrug. Sechs bis zehn Minuten nach Ende der Belastung blieb der Patient weiterhin unter medizinischer Beobachtung. Der Blutdruck wurde zu Beginn, mindestens am Ende jeder Belastungsstufe, zweiminütig in der Erholungsphase und zusätzlich bei Beschwerden oder sonstigen Auffälligkeiten kontrolliert. Bei einigen Patienten musste die Untersuchung frühzeitig abgebrochen werden. Dies war unter anderem der Fall beim Auftreten von Angina pectoris, Dyspnoe, Schwindel, Schweißausbruch, Zyanose, Erschöpfungserscheinungen, oder bei neu verzeichneten EKG-Veränderungen: Horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkungen im Sinne der oben beschriebenen Ischämiereaktionen, ST-Strecken-

hebungen, Arrhythmia absoluta, zunehmende Arrhythmien oder Schenkelblöcke. Beendet wurde die Untersuchung bei einem Blutdruckanstieg auf über 240 mm Hg systolisch oder 120 mm Hg diastolisch.

Die Sensitivität beträgt bei einer signifikanten Koronarstenose 70 – 90 %, die Spezifität liegt bei ca. 75 %. Eine falsch positive Reaktion ergibt die Einnahme von Digitalis oder eine Hypokaliämie. Eine falsch negative Reaktion kann auf Beta-Blocker oder auf Nitrate erfolgen [21].

Ein Belastungs-EKG galt als pathologisch, wenn ein oder mehrere dieser Punkte während der Belastung aufgezeichnet wurden:

- ST-Streckensenkung als Ischämiezeichen von  $> 0,1$  mV in den Extremitäten-Ableitungen I, II, III und  $aV_F$  bzw. von  $> 0,2$  mV in den Brustwandableitungen
- ST-Streckenhebungen
- Zunahme bereits in Ruhe bestehender Herzrhythmusstörungen
- Einsetzen von Herzrhythmusstörungen
- Angina pectoris
- bei einer, dem Alter des Patienten inadäquaten Belastungs-Dyspnoe. Dabei gelten als mindestens zu erreichende Leistungen für Patienten dieser Altersgruppen:  
40 Jahre  $> 150$  Watt  
40 - 60 Jahre  $> 100$  Watt  
über 60 Jahre  $> 75$  Watt

Zur einfachen Übersicht werden, schematisch dargestellt, Normalwerte für das Elektrokardiogramm (Abb. 2; S. 15) gegeben. Es folgen Beispiele für eine physiologische Belastungs-Elektrokardiographie (Abb. 3, 4; S. 18) sowie für die am häufigsten verzeichneten pathologischen Befunde (Abb. 5 - 9; 19 - 21).

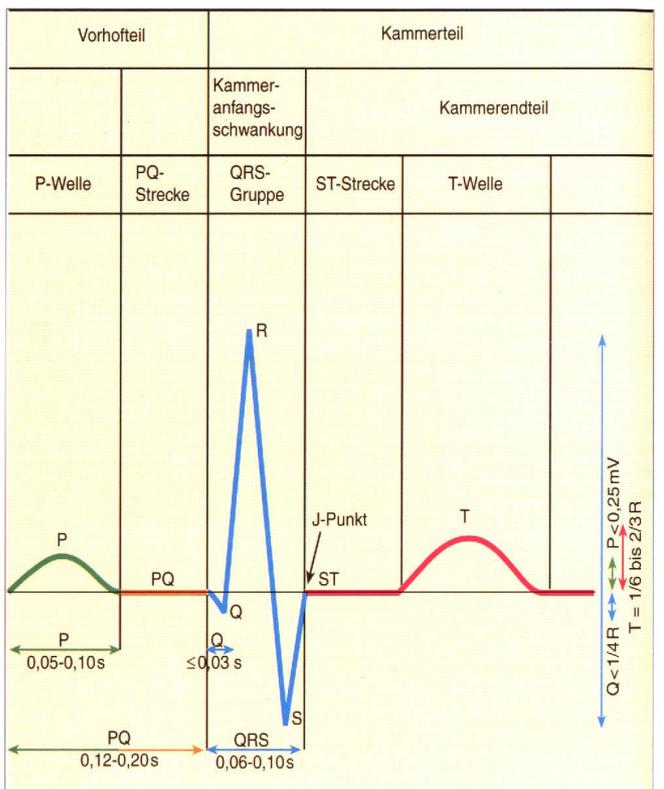


Abb. 2: Normalwerte für das Elektrokardiogramm

Bedingung für das Vorliegen eines Sinusrhythmus sind:

- abgrenzbare P-Wellen
- ein annähernd normaler P-Wellen-Vektor sowie eine normale Konfiguration der P-Wellen
- regelmäßige Intervalle zwischen den P-Wellen
- jeder P-Welle folgt ein QRS-Komplex
- ein normal konfiguriertes PQ-Intervall

An dieser Stelle werden kurz die häufigsten pathologischen Befunde der für diese Untersuchung hinzugezogenen Patienten vorgestellt und anhand der Abbildungen 5 - 9 (S. 19 - 21) erklärt.

Erregungsrückbildungsstörungen sind Ausdruck einer fehlerhaften Repolarisation der Kammern. ST-Streckensenkungen verlaufen horizontal (Abb. 5), ascendierend (Abb. 6), descendierend oder muldenförmig. Ihre Ätiologie ist mannigfaltig. In Frage kommen Ischämie, Hypertrophie, Schenkelblöcke, medikamentöse Gründe (z.B. Artefakte durch Digitalis) oder unspezifische Ursachen. ST-Streckenhebungen sprechen für eine trans-

murale myokardiale Ischämie oder einen akuten Myokardinfarkt. Sie finden sich in den, das entsprechende Areal repräsentierenden Ableitungen. Bei einer Perimyokarditis liegen die ST-Streckenhebungen häufig ubiquitär vor.

Auch Veränderungen der T-Welle sind nur zum Teil spezifisch. Eine hoch positive T-Welle wird bei einer vagotonen Kreislaufregulation beobachtet, während T-Negativierungen in Folge eines Myokardinfarktes und als Endstadium einer Peri-/Myokarditis sowie bei Kammerhypertrophie auftreten. Folgende Brustwand- und Extremitätenableitungen repräsentieren die jeweiligen Myokardareale (Tab. 3):

*Tab. 3 : Repräsentation der Myokardareale in den entsprechenden Brustwand- und Extremitätenableitungen*

<b>Ableitung</b>	<b>Myokardareal</b>
I, aV <sub>L</sub> , V <sub>5</sub> , V <sub>6</sub>	lateral
I, aV <sub>L</sub> , V <sub>2</sub> -V <sub>6</sub>	anterolateral
V <sub>1</sub> -V <sub>4</sub> (I, aV <sub>L</sub> )	anteroseptal
II, III, aV <sub>F</sub>	inferior
I, II, III, aV <sub>L</sub> , aV <sub>F</sub> , V <sub>5</sub> , V <sub>6</sub>	inferolateral
I, aV <sub>L</sub> , V <sub>6</sub>	posterolateral

Eine Blockbildung im Bereich der Tawara-Schenkel führt zu einem Rechts (RSB)- bzw. Linksschenkelblock (LSB). Die Ventrikel werden nacheinander erregt. Dabei ist der QRS-Komplex verbreitert (110-120 msec. bei inkomplettem Block, oder  $\geq 120$  msec. bei kompletter Blockierung). Beim RSB wird der rechte Ventrikel später depolarisiert. Im EKG liegen eine M-förmige Konfiguration des QRS-Komplexes mit klassischer rSR'-Form in V<sub>1</sub> und eine tiefe S-Zacke in I, aV<sub>L</sub> und V<sub>6</sub> vor. Beim Linksschenkelblock (Abb. 7) wird ein breites plumpes Q in V<sub>1</sub>, eine breite deformierte R-Zacke in V<sub>6</sub> sowie eine M-förmige Deformierung in mindestens einer der Ableitungen I, aV<sub>L</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>.

Ventrikuläre Extrasystolen (Abb. 8) können in jedem Teil der Kammern entstehen und breiten sich auf abnormalen Wegen im Ventrikelmyokard aus. Sie werden nach dem Ort der Erregungsbildung und nach ihrem Auftreten eingeteilt. Zugrunde liegt die Klassifizierung nach Lown und Wolf [71] (Tab. 4, S. 17):

Tab. 4: Lown-Klassifikation der Ventrikulären Extrasystolen

Klasse	Art
0	keine VES
I	< 30 VES/Std.
II	> 30 VES/Std.
IIIa	multiforme VES
IIIb	Bigeminus
IVa	Couplet
IVb	Salve
V	RT-VES (VES als R-auf-T-Phänomen)

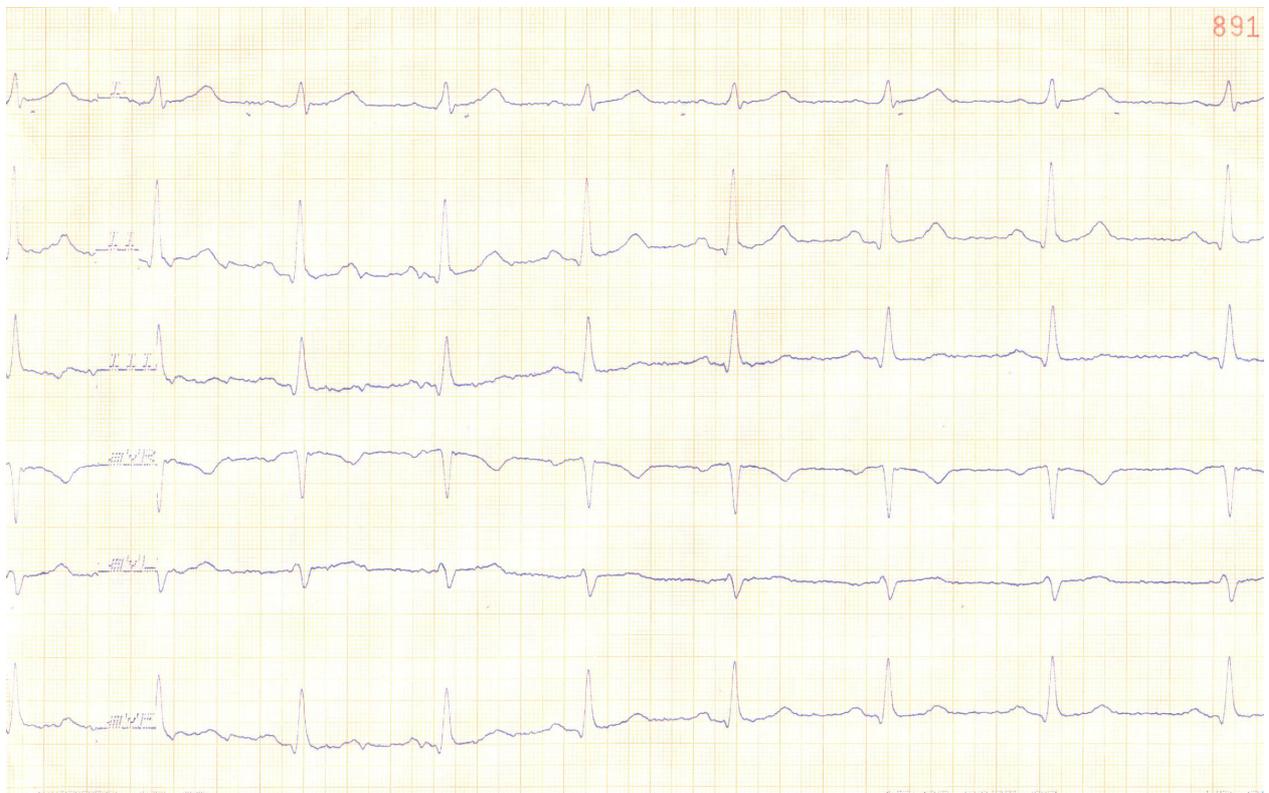
Supraventrikuläre Rhythmusstörungen kommen in Form von Extrasystolen, supra-ventrikulären Tachykardien, Vorhofflimmern (Abb. 9), Vorhofflattern oder als tachykarder AV-junktionaler Rhythmus vor. Sie entstehen oberhalb des AV-Knotens. So fällt die P-Welle, als Zeichen der Vorhoferregung vorzeitig ein und ist häufig deformiert. Das spezifische Erregungsleitungssystem überträgt die Erregung auf die Kammern. Somit bleibt der QRS-Komplex unauffällig.

Bei atrioventrikulären Überleitungsstörungen (AV-Block) ist die Weiterleitung der atrialen Erregung auf die Ventrikel behindert. Die Blockaden entstehen im AV-Knoten oder im Bereich des His-Bündels. Beim AV-Block I° werden die Sinusimpulse verzögert übergeleitet. Beim AV-Block II° Typ I (Wenckebach) verlängert sich das PQ-Intervall kontinuierlich, bis ein QRS-Komplex schließlich ausfällt. Fallen QRS-Komplexe, die zuvor deformiert oder verbreitert sein können, inkonstant aus, liegt ein AV-Block II° Typ II (Mobitz) vor. Durch eine totale Blockierung in der Weiterleitung der Impulse von den Vorhöfen auf die Kammern ist der AV-Block III° charakterisiert.



*Abb. 3: Patient mit unklaren Thoraxbeschwerden. Das Belastungs-EKG ist nicht pathologisch. Dargestellt sind hier die Brustwandableitungen, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>.*

-----



*Abb. 4: Extremitäten-Ableitungen, I, II, III, aV<sub>R</sub>, aV<sub>L</sub>, aV<sub>F</sub>, bei demselben Patienten.*



Abb. 5: Patient mit chronischer Myokarditis. Horizontal-deszendierende ST-Streckensenkungen von bis zu 0,3 mV in den Ableitungen II, III, aV<sub>F</sub>, nach einer Belastungsdauer von einer Minute bei 125 Watt.

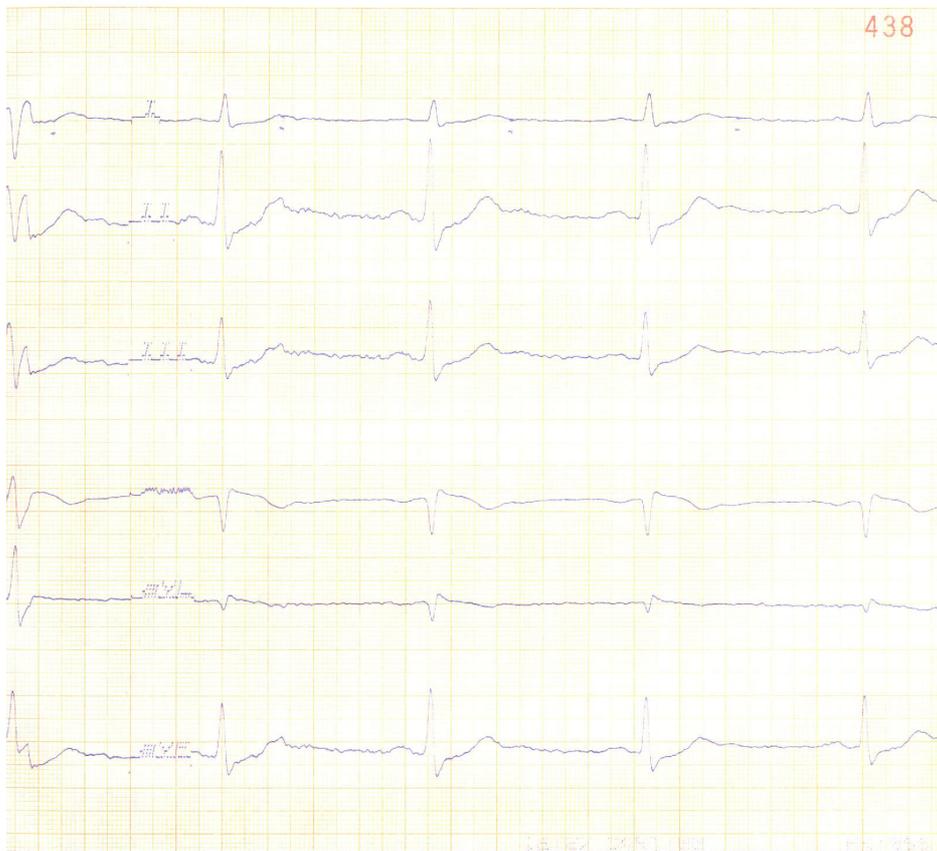


Abb. 6: Patient mit Koronarer Herzkrankheit. Geringe ascendierende ST-Streckensenkungen in den Ableitungen I, II, aV<sub>F</sub> bei einer Belastungsdauer von 2 Minuten bei 100 Watt.

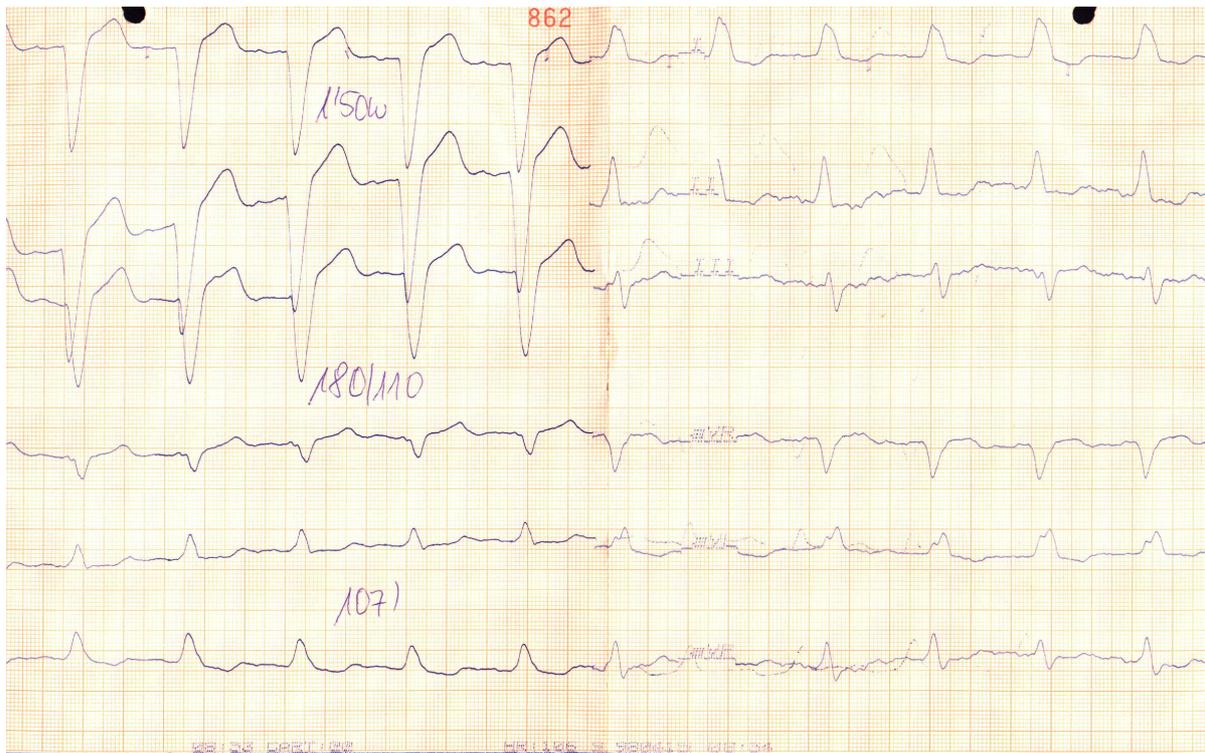


Abb. 7 : Patient mit DCMi. Es besteht ein kompletter Linksschenkelblock. Auf der linken Hälfte sind die Brustwandableitungen  $V_1$ - $V_6$  dargestellt, auf der rechten Hälfte die Extremitätenableitungen. Die Belastung beträgt hier eine Minute bei 50 Watt.

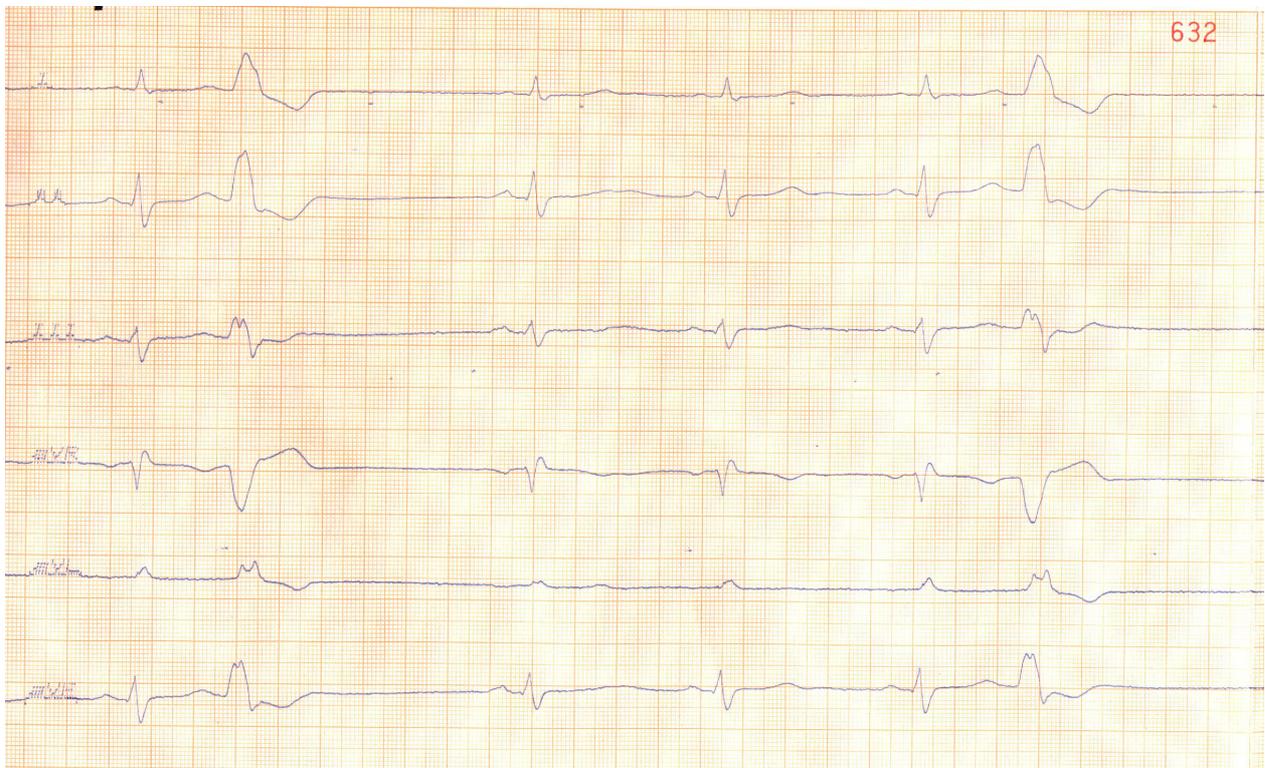


Abb. 8: Patientin mit unklaren Thoraxbeschwerden. Bereits in Ruhe bestehen monotop ventrikuläre Extrasystolen.

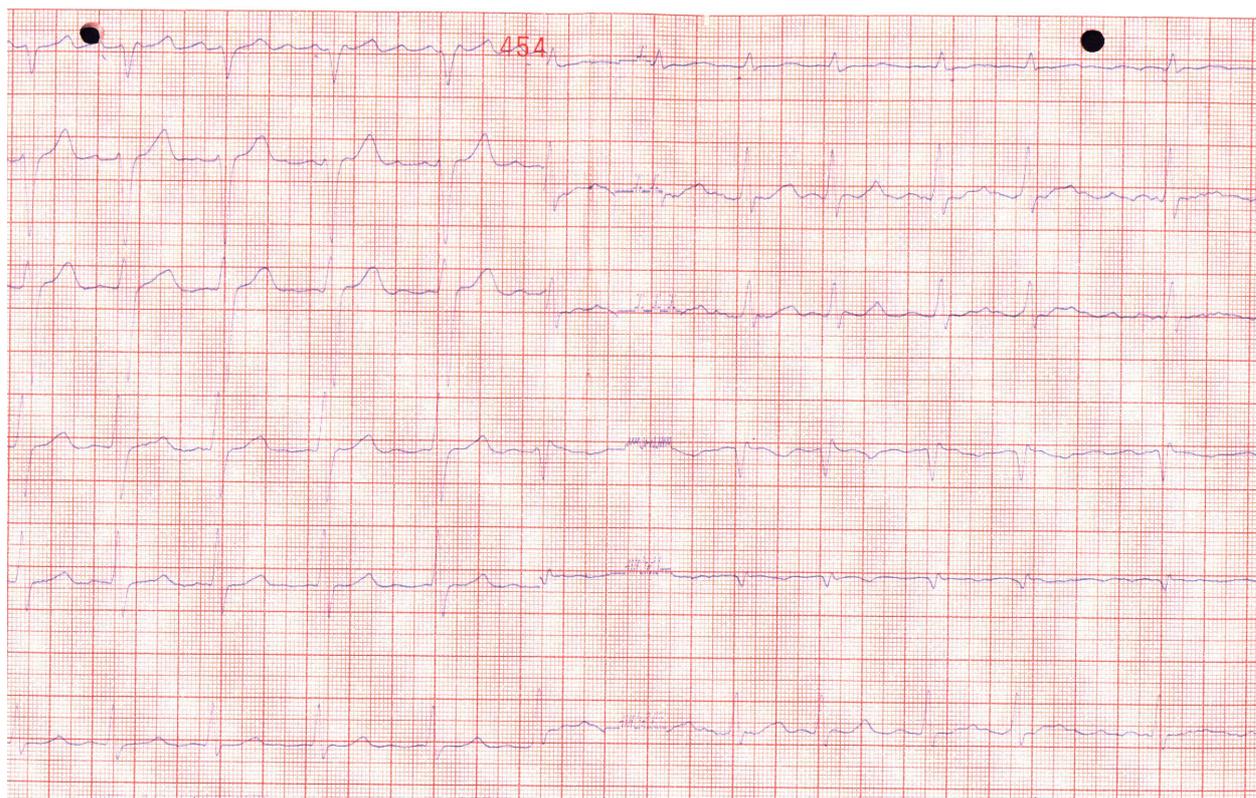


Abb. 9 : Patient mit Perimyokarditis. Sowohl in den Brustwandableitungen (links) als auch in den Extremitätenableitungen (rechts) liegt eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern vor.

[Quellen der Abb. 3-9: Krankenakten der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie; Philipps-Universität Marburg, Direktor: Prof. Dr. B. Maisch]

### 2.4.2 Myokardszintigraphie

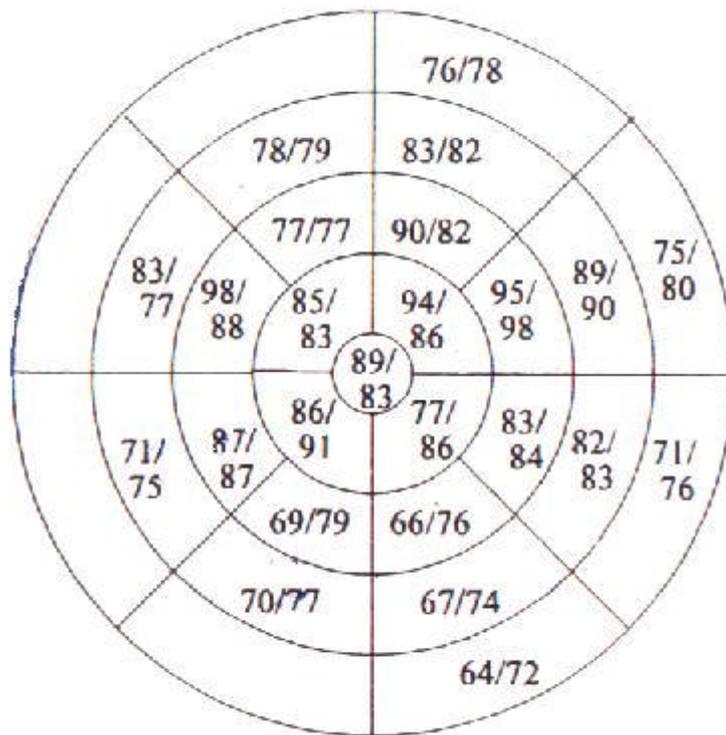
Im Rahmen der Stufendiagnostik wurde bei den Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit, deren Belastungs-EKG pathologische oder unklare Befunde zeigte, eine Myokardszintigraphie durchgeführt. Auf diese Weise lassen sich generell Infarkt-narben und minder durchblutete Myokardareale nachweisen, ferner dient die Untersuchung der Erfolgskontrolle nach perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) oder nach einer aortocoronaren Venenbypass-Operation (ACVB). Die Myokardszintigraphie kann bereits Perfusionsunterschiede erkennen, bevor eine Ischämie ausgelöst wird. Perfusion und Vitalität können in einer einzigen Untersuchung abgeklärt werden [89]. Die Unterscheidung zwischen Narbe und vitalem Herzmuskelgewebe bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit ist für die Therapiestrategie von großer Bedeutung. Dies gilt insbesondere für das „hibernating myocardium“ (vitale Zone dysfunktionellen Myokards), wo eine möglichst frühe Revaskularisation zur Verbesserung einer reduzierten Linksventrikelfunktion führen kann [15].

Bei den Patienten wurde eine Myokardszintigraphie in SPECT-Technik (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) veranlasst. Injiziert wurden ihnen die Radiotracer Tl-201-Chlorid,  $^{99m}\text{Tc}$  MIB-Isonitrit (MIBI) oder  $^{99m}\text{Tc}$  Tetrafosmin.

Bis in die frühen 90er Jahre erfolgte die Untersuchung mit 1-Kopf-Kameras. Anfang bis Mitte der 90er Jahre wurden die Aufnahmen durch 2-Kopf-Kameras angefertigt. Seit 1998 sind in der Klinik für Nuklearmedizin 3-Kopf-Gamma-Kameras im Einsatz. Die Köpfe des Gerätes liegen außerhalb des Untersuchungsbereichs. Sie drehen sich in kleinen Schritten um den Oberkörper des Patienten.

Beurteilt wird die Myokardszintigraphie mit Hilfe des Polarbildes (Abb. 10; S. 23). Es zeigt einen Schnitt durch das Herz. Je nach Konstitution des Myokards variiert die Dicke der vier Schnitte, die zwischen Herzspitze und Apex visualisiert werden. Numerisch dargestellt sind die Normalwerte der relativen Nuklidanreicherung in der Vorderwand, Hinterwand, Lateralwand sowie im Septum. Bei der Auswertung beurteilt man das Polarbild nach der prozentualen Aktivitätsanreicherung im jeweiligen Segment, bezogen auf das Maximum [6]. Dies sind objektive, quantifizierbare Kriterien. Eine Unterschreitung der Normalwerte zweier benachbarter Segmente deutet auf eine Perfusionsstörung. Die computertomographische Rekonstruktion der Schnittbilder des Herzens aus den SPECT-Daten liefert drei aufeinander senkrecht stehende Ebenen entlang der individuellen Herzachse. Im Myokardszintigramm dominiert der linke Ventrikel aufgrund seiner größeren Muskelmasse. In der transversalen Schnittebene stellt er sich ringförmig, in den Longitudinalschichtungen hufeisenförmig dar. Der Vergleich zwischen den Myokardszintigrammen in Ruhe und in Belastung dient der Bestimmung, ob die Minderdurchblutung auch noch in Ruhe persistiert, oder ob eine Redistribution stattgefunden hat. So lässt sich feststellen, ob es sich bei der Minderdurchblutung um eine Ischämie oder um eine Myokardnarbe handelt. Die farblichen Veränderungen sind in Pixeln (picture elements) dargestellt. Dabei ist die prozentuale Differenz der Pixel zwischen den Szintigrammen in Ruhe und Belastung bis dato noch nicht definiert. Die Bewertung des Farbumschlages obliegt somit subjektiven Kriterien.

Während des Beobachtungszeitraums (1988-1999) blieben die Bewertungskriterien in der Abteilung für Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg unverändert.



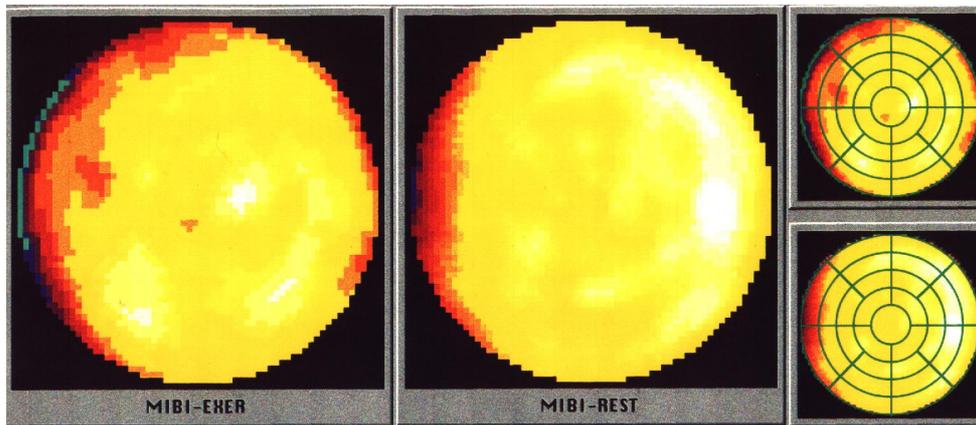
10 i  
 tiv u i i  
 h u ä u  
 i i  
 S t itt t  
 h G s h ht  
 t t ti t  
 it i <sup>99mT</sup>  
 S st i i  
 s i ti hi  
 j S t u  
 i tiv  
 u i u h u t  
 stu h t  
  
 it u i h G  
 h i u v  
 H H t i u  
 u i i hi  
 i s iv sität  
 u ]

Für einen Stenosegrad von  $\geq 50\%$  und einem pathologischen Befund in mindestens einem Sektor ( $i = 1$ ) wurde für die  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-Myokardszintigraphie als optimale Entscheidungsschwelle  $x = \text{Median} - 24$  gefunden (Werte  $x$  s. Abb. 10). Sektoren mit einer relativen Nuklidanreicherung  $< x$  galten als pathologisch. Bei dieser Schwelle wurde eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 75,9 % erzielt.

Folgende Befunde ergaben sich für die Myokardszintigraphie:

- Myokardszintigramm ohne pathologischen Befund (Abb. 11, S. 24)
- reversible Minderanreicherung oder reversibler Defekt im Sinne einer Ischämie (Abb. 12, S. 25)
- konstante Minderanreicherung oder konstanter Defekt im Sinne einer transmuralen oder einer nicht transmuralen Narbe (Abb. 13, S. 25)
- Myokardszintigramm ohne pathologischen Befund, mit Inhomogenität (Abb. 14 a, 14 b, S. 26)

Das gesunde Herzmuskelgewebe ist unter Belastung und in Ruhe gleichmäßig durchblutet. Die Aktivität reichert sich sowohl in Ruhe als auch unter Belastung im gesamten Herzmuskel gut an (Abb. 14 a, b, S. 26).



11 u l Ruh u stu i s s t  
 i h ä i u h i s h ä u u h ut t  
 s s i ti st tv i jäh i ti ti it u  
 Th s h

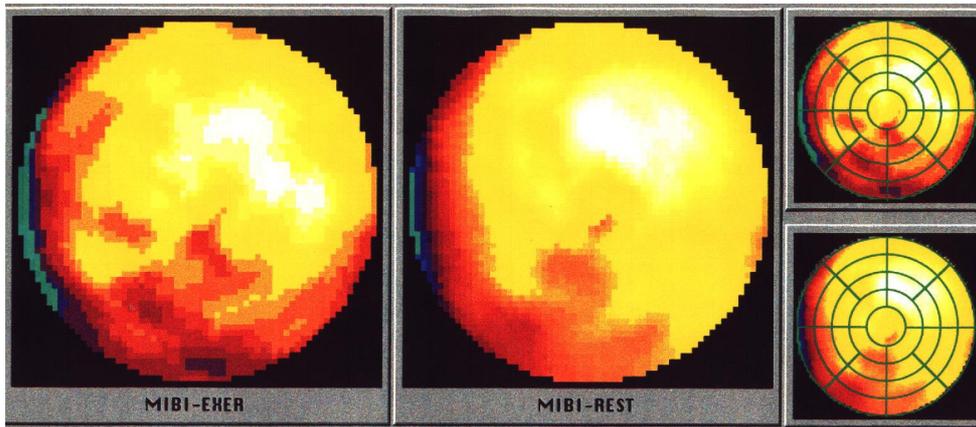
Grundsätzlich kann eine myokardiale Perfusionsstörung an der Herzmuskelzelle folgende Zustände verursachen:

1. „Necrosis“: irreversibel geschädigtes Myokard, Narbe
2. „Stunning“: verminderte Linksventrikelfunktion als Resultat einer akuten, nur vorübergehenden Ischämie
3. „Hibernating“: reduzierte Linksventrikelfunktion ausgehend von einer chronischen Sauerstoffminderversorgung, noch genug, um den basalen zellulären Metabolismus am Überleben zu erhalten, aber zu wenig zur Funktionserhaltung.

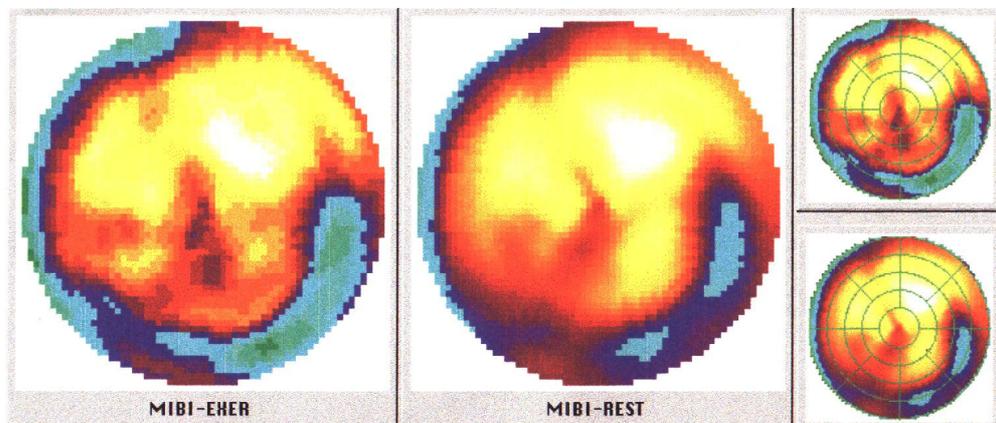
Das vitale chronisch-ischämische Myokard (Hibernating myocardium) hat ein Speichermuster ähnlich dem der Narbe, füllt sich jedoch nach Reinjektion ganz oder teilweise auf.

Beim Hibernating myocardium wird der Ruhe-Stoffwechsel des Herzens noch gewährleistet, was den Eindruck einer Myokardnarbe erwecken kann. Exakt ist die Darstellung unter PET-FDG zu erkennen.

Insbesondere bei Mehrgefäßerkrankungen, bei denen aufgrund fehlender gesunder Vergleichsareale die Speichermuster in Ruhe- und Belastungsuntersuchung homogen und damit unauffällig erscheinen, kann durch eine quantitative Sektorenanalyse von Speicherung und Washout die Treffsicherheit erhöht werden.

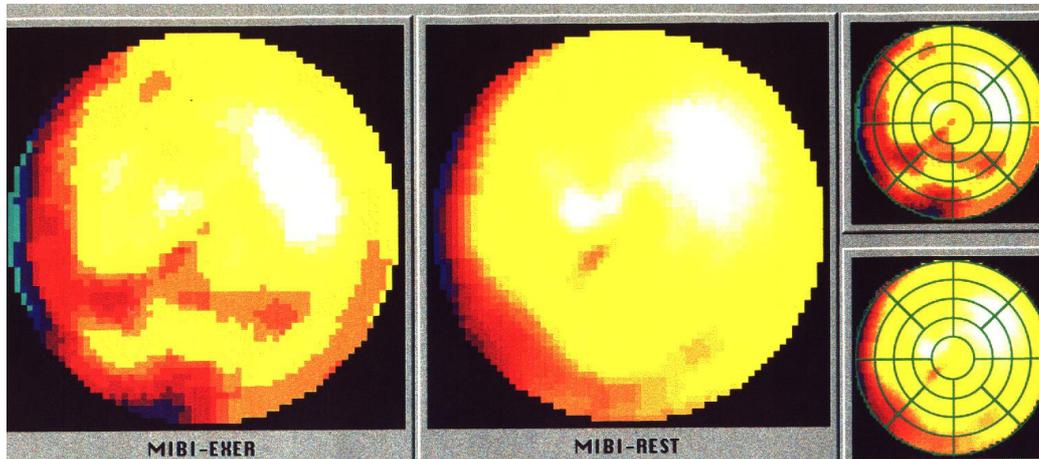


12    s t u    s    h ä    i                    u    h    u t u  
i    s t u    s i s    h ä    i    s t    t s i    h    u    h    i    i                    i    h    u    s u  
i            u    h    u t u            s            s i                    s t u    s u    t    s u    h u            i    s    i    h  
ä h    i            R u h                    t    i            u s            ä    t    s    h    i    t                    v    s    h    i  
t    i    u    h    u t u                    i    s    t    R i                    s i s u            s            i s t h i    u    t  
s t u            u    i    t    ä h    i    R u h    i    h    u            i    t    i t t  
u    i    h    t    u            i    s    s                    s    i    t i                    i    i            2    j ä h    i            t i    t    i t  
i                    H                    h    i t

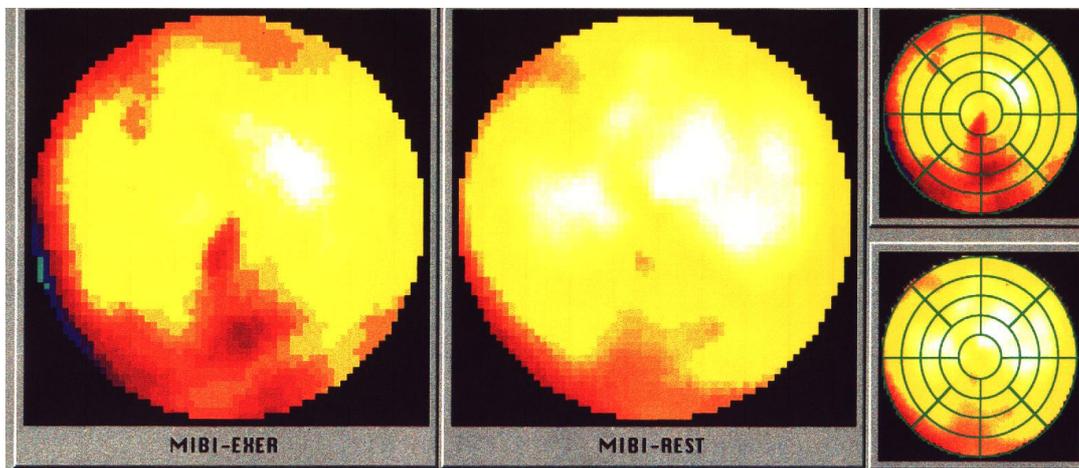


13    H    i            t    i t    u s  
l    v    s i            t    i    l    t                    s t            s i    h    i            i            t    s u    h u                    i    h  
i    s    i    h                    s    H            u s                    i s t    i    i    s                    i s    i    i    i    i  
H            i    h    s t    i            s t    t    u    i            s i s    i    h            s t                    s    i  
i    s t u                    h i    R u h    u    h    u t    t  
s t    t    i s t                    s    i    t i            h i s    h            u    i    s            j ä h    i            t i    t    i t  
i                    H                    h    i t

Noch nicht völlig geklärt ist die Ursache einer diffusen, inhomogenen Nuklidanreicherung im Myokard [25]. Die Beurteilung einer Inhomogenität wurde rein subjektiv unter Betrachtung des Farbumschlages, ohne quantifizierbare Kriterien vorgenommen. Theoretisch könnte die Festlegung objektiv erfolgen. Dann müssten die Segmente des Polarbildes geviertelt werden, was in praxi nicht befriedigend exakt funktionieren würde.



1 l h u i i h u i s t i 2 h  
 t t i t u i H i s t i t



1 i s i i t i s h i h u i i h u i s  
 t i i j ä h i t i t

[Quellen der Abbildungen 11-14: Krankenakten, mit freundlicher Genehmigung PD Dr. H. Höfken, Nuklearmedizinische Abteilung, Philipps-Universität Marburg]

Vor und nach der Belastung werden dem Patienten myokardaffine Substanzen, Tl-201-Chlorid (wird heute aufgrund der langen Halbwertszeit eher selten verwendet),  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin [1, 35, 70, 85] oder  $^{99m}\text{Tc}$  MIB-Isonitrit intravenös verabreicht. Beide flussanzeigende Radiotracer in der myokardialen Perfusionsszintigraphie sind lipophile Kationen, die sich nach der Injektion wegen des großen negativen transmembranalen Potentials und über das  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter-System vorwiegend in den Mitochondrien anlagern. Das Verteilungsmuster ist hierbei proportional zum regionalen Blutfluss [73]. Inwieweit Tc-99m-Sestamibi für die Vitalitätsdiagnostik bedeutend sein kann, ist noch nicht gänzlich geklärt. Sowohl die Aufnahme als auch die Speicherung der Substanz hängen von der Zellmembranintegrität ab [15].

Bei den mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten Tracern sind wegen fehlender Redistribution für die Untersuchung in Ruhe und unter Belastung getrennte Injektionen notwendig, zwischen denen zum Abklingen der Aktivität der ersten Injektion 24 Stunden liegen sollten. Jeweils etwa eine Stunde nach Applikation erfolgt eine Myokardszintigraphie in SPECT-Technik (Single-Photon-Emissions-Computertomographie). Dafür muss der Patient nüchtern und die antiischämische Therapie abgesetzt sein.

In der Erholungsphase, unmittelbar nach der Ergometrie, werden 200 - 250 MBq und etwa das doppelte nach dreistündiger Ruheredistributionszeit injiziert.

So werden, für die Myokardszintigraphien in Belastung und in Ruhe, insgesamt bis zu 800 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin bzw.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI verabreicht.

Das derzeit sensitivste Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik ist die Cardio-PET (Positronenemissionstomographie) mit der Darstellung des myokardialen Zellmetabolismus. SPECT-Untersuchungen mit Tl-201-Chlorid oder Tc-99m-Sestamibi, haben vor allem aus Kostengründen große Bedeutung im klinischen Routineeinsatz. Ihre Spezifität konnte durch Reinjektionstechniken und Abschwächungskorrektur deutlich optimiert werden, ohne dabei die Sensitivität zu beeinträchtigen [18].

### 2.4.3 Endomyokardbiopsie

Die untersuchten Biopsien wurden im Rahmen von Herzkatheter-Untersuchungen nach klinischer Indikationsstellung entnommen. Dabei wurde mit Hilfe eines Führungskatheters ein Biopptom über die rechte Arteria femoralis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die Biopsie erfolgte bei den untersuchten Patienten ausschließlich aus dem linken Ventrikel. Die Proben wurden bei - 80 °C in flüssigem Stickstoff eingefroren.

Im Regelfall belief sich die Entnahme bei den Patienten auf je sieben Biopsien, die parallel in drei verschiedenen Instituten untersucht wurden. Dies diente zur Minimierung des „sampling errors“ [83]. Nach Hämatoxylin-Eosin Färbung wurden die Proben histopathologisch untersucht. Zum einen wurden sie im medizinischen Zentrum der Pathologie der Universität Marburg (Prof. Dr. R. Moll), zum anderen im Department of Histopathology des Royal Brompton Hospital, London (Prof. Dr. E.G.J. Olsen) analysiert. Dies geschah jeweils nach den gleichen Bewertungskriterien. Mit der konventionellen HE-Färbung in der Pathologie ließen sich die Art (diffus oder fokal) einer vorliegenden Fibrose, Hypertrophie, eines Infiltrates sowie das Ausmaß einer eventuell vorhandenen Myozytolyse feststellen. Die immunhistologische Befundung infiltrierender Zellen erreichte man durch die LCA- (Leukozyten, engl.: leukocyte common antigen) und MAK 387- (Makrophagen) Färbung.

## **Untersuchungen im kardiologisch-immunologischen Labor**

### **2.4.3.1 Immunhistochemische Untersuchung**

Mindestens eine Biopsie wurde im kardiologisch-immunologischen Labor der Universität Marburg (Prof. Dr. B. Maisch) immunhistochemisch gefärbt und beurteilt. Dabei wurden Endomyokardbiopsien durch folgende monoklonale Antikörper mit infiltrierenden Zellen untersucht:

- Anti-CD 2 (an peripheren Lymphozyten, Thymozyten)
- Anti-CD 4 (an T-Helferzellen)
- Anti-CD 8 (an T-Suppressor-Zellen)
- Anti-CD 14 (an Monozyten und phagozytierten Zellen)
- Anti-CD 45 (früher T200 genannt; an Lymphozyten, Monozyten, polymorphkernigen und eosinophilen Granulozyten; hervorragend geeignet als Partner eines Panleukozytenantikörpers in der Differentialdiagnose Lymphom/Karzinom)
- Anti-CD 11c ( an Monozyten, Makrophagen und phagozytierten Zellen).

Es wurde die Anzahl der Zellen pro mm<sup>2</sup> bestimmt. Bei einer Zellzahl von  $\geq 14$  Zellen/mm<sup>2</sup> waren die immunhistochemischen Kriterien für eine entzündliche Herzerkrankung erfüllt. Bestärkt wurde dies durch eine vermehrte MHC Klasse I und II Expression im Myokard.

### 2.4.3.2 Molekularbiologische Untersuchung

Darüber hinaus wurde mindestens eine der Biopsien der Patienten auf die Persistenz kardialer Erreger untersucht.

Mittels Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction PCR) wurde das Genom von

- Enteroviren (Coxsackieviren)
- Adenoviren (ADV)
- Zytomegalieviren (CMV)
- Borrelien
- Hepatitisviren
- HIV

sequenziert. Im Zeitraum von 1991 bis 1993 wurde der Nachweis von CMV auf Grundlage der In-situ-Hybridisierung (ISH) statt PCR durchgeführt. Zusätzlich wurden im Blut der Patienten im Virologischen Institut die Titer gegen die gängigsten kardiotropen Viren bestimmt.

Abbildung 15 zeigt eine negative Immunzytochemie, in Abb. 16 ist, bei einer positiven immunzytochemischen Untersuchung ein Infiltrat (rot) dargestellt.

In Abbildung 17 (S. 30) sind die Ergebnisse der molekularbiologischen Untersuchung mittels PCR dargestellt. Auf der linken Seite ist die DNA von Zytomegalieviren abgebildet, die rechte Seite zeigt Enterovirus-RNA.

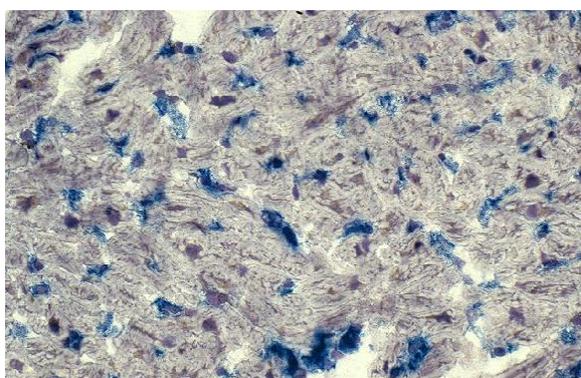


Abb. 15: Negative Immunzytochemie

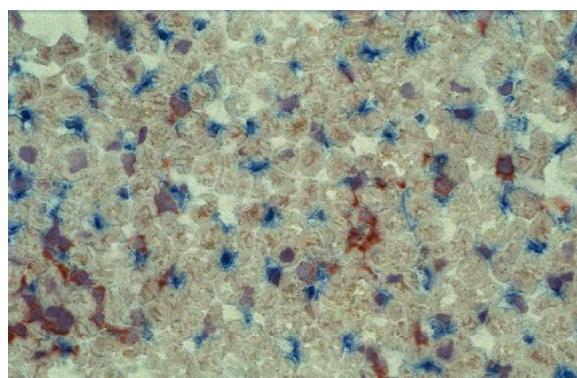


Abb. 16: Positive Immunzytochemie  
Das Infiltrat ist rot dargestellt.

[Quellen der Abb. 15-17: Kardiologisch-Immunologisches Spezialroutine-Labor der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie, Philipps-Universität Marburg, Prof. Dr. B. Maisch]

*Cytomegalie-Virus-DNA*

*Enterovirus-RNA*

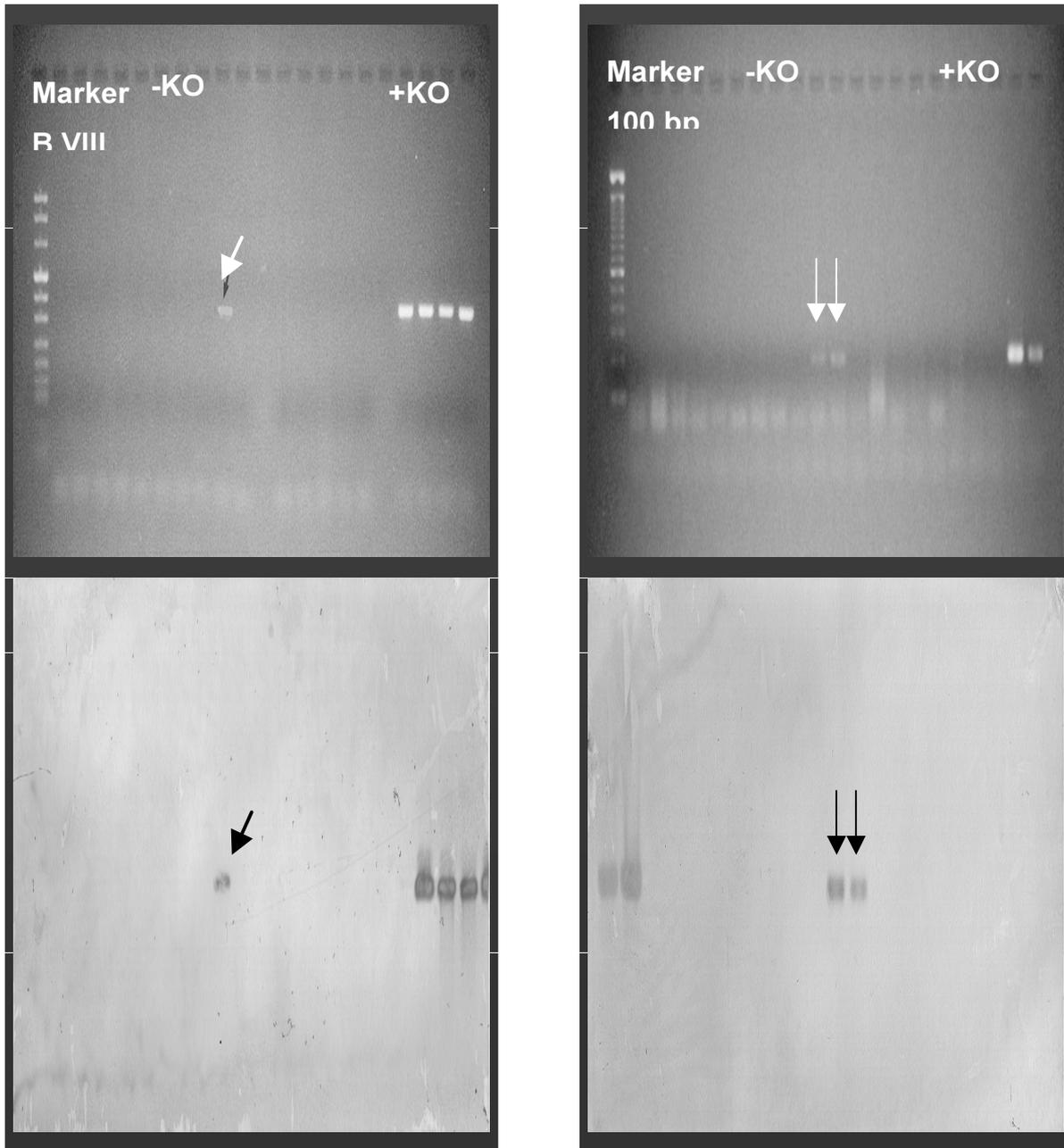


Abb. 17: Ergebnisse der molekularbiologischen Untersuchung

## 2.5 Statistische Auswertung

Zur Speicherung und Auswertung der Daten sowie zur Erstellung der Graphen und Tabellen diente das Programm Microsoft Excel<sup>®</sup>.

Die Auswertungstabelle bestand aus 267 Zeilen (Überschrift, 74 Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie, 192 Patienten der Vergleichsgruppe) und 171 Spalten, mit einer Auflistung der einzelnen Untersuchungsparameter in verschlüsselter Form. Die Auswertungstabelle gliederte sich in drei Hauptabschnitte: die Befunde der Endomyokardbiopsie, des Belastungs-Elektrokardiogramms sowie der Myokardszintigraphie. Die Codierung der einzelnen Befunde verlief nach dichotomen (vorhanden/nicht vorhanden) oder nach quantitativen Merkmalen (klinische Charakteristika).

Die Tabelle enthielt die allgemeinen Kriterien:

- PID (Patienten-Identifikations)-Nummer
- Diagnose
- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Körpergröße

Als quantitative Merkmale der Endomyokardbiopsie wurden folgende Werte aufgelistet:

- Herzfrequenz
- Blutdruck
- enddiastolischer Volumenindex
- Ejektionsfraktion
- Schweregrad der Hypertrophie, aufgeteilt nach den beiden untersuchenden Instituten
- Schweregrad der Fibrose, aufgeteilt nach den beiden untersuchenden Instituten
- NYHA-Klassifikation
- Nachweis der CD-Antikörper
- Nachweis von Virusgenom der unterschiedlichen Viren
- Ergebnisse der polymerase chain reaction (PCR)
- Ergebnisse der In-situ-Hybridisierung (ISH)

Bezüglich dieser Parameter wurden die Ergebnisse der Belastungs-Elektrokardiogramme eingetragen:

- Blutdruck zu Beginn und Ende der Belastung
- Herzfrequenz zu Beginn und Ende der Belastung

- erreichte Herzfrequenz
- Dauer der Belastung
- Abbruchkriterium
- Ischämiereaktion (aufgeteilt nach Art der Erregungsrückbildungsstörungen, mit Angabe der entsprechenden Spannung, die in den einzelnen Brustwand- und Extremitätenableitungen gemessen wurden)
- Herzrhythmusstörungen (aufgeteilt nach Stärke der supraventrikulären und/oder extraventrikulären Extrasystolen vor/während/nach der Belastung sowie Veränderungen zwischen Ruhe-, Belastungs-, und Erholungsphase)
- Art des Herzrhythmus

Nach diesen Aspekten ließ sich die Tabelle mit den Ergebnissen der Myokardszintigraphie komplettieren:

- Blutdruck zu Beginn und Ende der Belastung
- Herzfrequenz zu Beginn und Ende der Belastung
- erreichte Frequenz
- Dauer der Belastung
- Abbruchkriterium
- Ischämiereaktion (Ausmaß, Art und Lokalisation)
- Myokardnarben (Ausmaß, Art und Lokalisation)
- Inhomogenitäten (Ausmaß und Lokalisation)
- Technik der Aufnahmen (1-, 2-, 3-Kopf-Kamera)

Berechnet wurden der arithmetische Mittelwert  $\mu$ , und die Standardabweichung  $s$  oder  $\sigma$ . Der Mittelwert ist das Ergebnis aus der Summe der Komponenten ( $\sum X_i$ ) dividiert durch deren Anzahl  $n$ .  $\mu = \sum X_i / n$

Die Standardabweichung  $s$  errechnet sich als Wurzel der Varianz [23]:

$$s^2 = \sum (X_i - \mu)^2 / n - 1$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

Die für die Hypothesengenerierung wichtigen Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz mit Hilfe des  $\chi^2$ -Testes berechnet. Als signifikant gilt das Ergebnis eines Hypothesentests, des Signifikanztests, wenn die Annahme berechtigt ist, dass ein theoretisch angenommener und in den Daten vorgefundener Zusammenhang zwischen Merkmalen

oder Unterschied zweier oder mehrerer Gruppen nicht alleine durch die Unschärfe erklärt werden kann, die mit der Stichprobenziehung verbunden ist. Die Berechtigung dieser Annahme kann nie mit Sicherheit erwiesen werden, sondern nur mit einer gewissen, vorab festzulegenden Wahrscheinlichkeit. Diese bezeichnet man als Signifikanzniveau  $p$ . Ein Signifikanzniveau von 0,05 bedeutet, dass man ein Ergebnis als signifikant akzeptiert, welches rein zufällig nur in 5 % aller Stichprobenziehungen auftreten würde. Der kritische Wert von  $\chi^2$  für  $\alpha = 0,05$  beträgt bei einem Freiheitsgrad  $\chi^2 = 3,84$ . Die Nullhypothese  $H_0$  wird verworfen, wenn  $\chi^2 \geq 3,84$  und  $\alpha \leq 0,05$  ist. Damit gilt ein Testergebnis als signifikant. Die Alternativhypothese  $H_1$  wird dann bestätigt. Hoch signifikant ist eine Hypothese bei  $p \leq 0,01$ , was besagt, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Irrtum 1 % beträgt [23].

Mit Hilfe des Vierfeldertestes oder  $\chi^2$ -Testes für zwei unverbundene Stichproben mit einer dichotomen Zielgröße lässt sich abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein beobachteter Unterschied zufällig ist oder ob er eher auf einer Gesetzmäßigkeit beruht. Daraus wird die Signifikanz einer Aussage abgeleitet und die Nullhypothese verworfen oder bestätigt. Unverbundene Stichproben sind die Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie auf der einen Seite und die Patienten der Vergleichsgruppen auf der anderen Seite. Dichotome Merkmale liegen in nur zwei Ausprägungen vor, z.B. pathologisch oder nicht pathologisch.

Nach folgendem Schema (Tab. 5) ist über die Hypothese  $p(\text{Ja}/\text{Pop1}) = p(\text{Ja}/\text{Pop2})$   $p$  zu berechnen:

Tab. 5: Berechnungsschema zur Bestimmung von Signifikanzen durch den  $\chi^2$ -Test

	positives Ergebnis	negatives Ergebnis	Zeilensumme
Stichprobe 1	a	b	a + b
Stichprobe 2	c	d	c + d
Spaltensumme	a + c	b + d	n

Als Berechnungsgrundlage gilt:

$$\chi^2 = \frac{(a \cdot d - b \cdot c)^2 n}{(a+c)(b+d)(a+b)(c+d)}$$

Die Berechnung des  $\chi^2$ -Testes mit der „Kontinuitäts“- oder „Yates-Korrektur“ ist laut Blalock nötig, wenn die erwartete Häufigkeit ( $f_t$ )  $\leq 10$  ist. ( $f_t$  = Zeilensumme der Zelle mal Spaltensumme dieser Zelle, dividiert durch n) [8]. Die Stichprobengröße n darf

nicht zu klein sein, weil sich die Stichprobenverteilung der Maßzahl (Teststatistik)  $\chi^2$  der (theoretischen) Chi-Quadrat-Verteilung erst bei größeren n befriedigend annähert.

Die Signifikanz zweier verbundener Stichproben wurde in der Vierfeldertafel mit dem McNemar-Test errechnet [23]. Als verbundene Stichproben gelten in diesem Fall zwei verschiedene Untersuchungsmethoden, also Belastungs-EKG und Myokardszintigraphie, die an demselben Patienten durchgeführt wurden. Die Vierfeldertafel sieht dann wie folgt aus (Tab. 5.1):

*T*      *1*      *i*              *t*                                      *i*      *h*      *t*      *s*      *t*

Belastungs-EKG bei Inflammation	Myokardszintigraphie bei Inflammation	
	pathologisch	nicht pathologisch
pathologisch	a	c
nicht pathologisch	b	d

Die Prüfgröße nach McNemar ist  $\chi^2$  - verteilt mit einem Freiheitsgrad und errechnet sich als:

$$\chi^2 = (b-c)^2 / (b+c).$$

Folgende Formeln sind für die Errechnung der Prüfgröße üblich [23]:

$$\chi^2 = (b-c)^2 / (b+c+1) \quad \text{oder}$$

$$\chi^2 = (|b-c|-0,5)^2 / (b+c) \quad \text{oder}$$

$$\chi^2 = (|b-c|-1)^2 / (b+c+1)$$

Ob ein Test signifikant in diesem Sinne ausfällt oder nicht, hängt vor allem mit der Größe der Stichprobe zusammen. Mit zunehmender Größe der Stichproben lassen sich auch kleine und unbedeutende Zusammenhänge oder Unterschiede als signifikant absichern. Ein signifikantes Ergebnis kann daher nie mit einem wichtigen Einfluss gleichgesetzt werden.

Die Sensitivität und Spezifität der vorliegenden Daten wurden für beide nicht invasive Untersuchungsmethoden ermittelt.

Sensitivität ist definiert als Quotient aus der Personenzahl mit positivem Testergebnis unter den Kranken und der Gesamtzahl der Kranken.

Die Spezifität stellt den Quotienten aus der Personenzahl mit negativem Testergebnis unter den Nichtkranken und der Gesamtzahl der Nichtkranken dar.

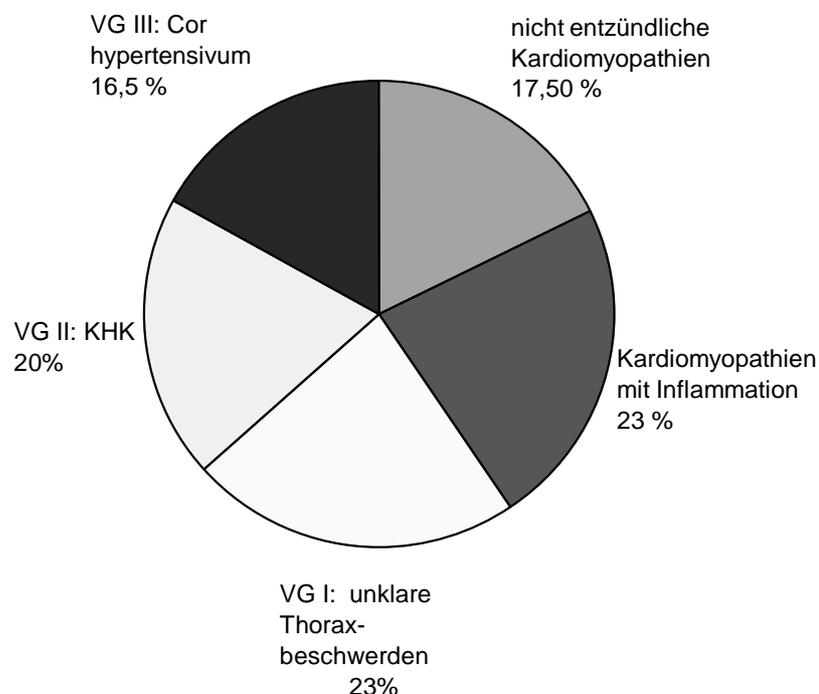
Dieser Arbeit lag leider keine Kontrollgruppe im eigentlich Sinne vor, da bei der retrospektiv angelegten Untersuchung nicht auf gesunde Probanden zurückgegriffen werden konnte. So wurde für die Darlegung der Spezifität für Belastungs-EKG, Myokardszintigraphie und Endomyokardbiopsie auf Daten aus der Literatur zurück gegriffen. Mit denselben Berechnungskriterien wurde die Spezifität der drei Vergleichsgruppen ermittelt. In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass es sich dabei nicht um die Spezifität im eigentlichen Sinne handelt, sondern lediglich um einen Vergleich zur Literatur.

Für die statistische Beratung danke ich Herrn Dr. Günther Himmelmann, Institut für Biometrie der Philipps-Universität Marburg.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Verteilung der Patienten

Für beide Teile dieser Untersuchung wurden die Befunde von 322 Patienten ausgewertet. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Patienten, bei denen eine Kardiomyopathie mit Inflammation diagnostiziert wurde. Alle Ergebnisse wurden den Befunden der Vergleichsgruppen (VG), unklare Thoraxbeschwerden, koronare Herzkrankheit (KHK) und Cor hypertensivum, gegenübergestellt. Diese Vergleichsgruppen wurden auch im anderen Part der Untersuchung (Schmidt, M.: Wertigkeit pathologischer EKG- und Szintigraphiefunde bei Patienten ohne inflammatorische Kardiomyopathie. Medizinische Dissertation, Universität Marburg. 2003), herangezogen. Die Tabelle 6 und die Abbildung 18 geben detailliert Auskunft über die Einteilung der unterschiedlichen Patientengruppen.



*t i                      t i t*

	Kardiomyopathien mit Inflammation	VG I: unklare Thoraxbeschwerden	VG II: KHK	VG III: Cor hypertensivum	nicht entzündliche Kardiomyopathien (Arbeit Schmidt, M.)
Patienten (322)	74 (23 %)	74 (23 %)	63 (20 %)	55 (16,5 %)	56 (23 %)

Insgesamt neun verschiedene Diagnosen entzündlicher Kardiomyopathien waren bei den 74 untersuchten Patienten festgestellt worden. Die genaue Aufteilung ist der Tab. 7 zu entnehmen.

In den Auswertungstabellen (Tab. 8-46, S. 39-73) des Ergebnisteils wird en detail auf die häufigsten entzündlichen Erkrankungen dieser Untersuchung, chronische Myokarditis, Perikarditis, DCMi und CMV-Myokarditis eingegangen. Dabei muss beachtet werden, dass sich die 1. Spalte „Kardiomyopathien mit Inflammation“, der entsprechenden Tabellen, auf die tatsächliche Gesamtzahl von 74 Patienten bezieht. Hier sind also zusätzlich die Diagnosen akute Myokarditis, chronische Perimyokarditis, ADV-Myokarditis, Perikarditis und Borrelien sowie Sarkoidose mit einbezogen. Diese Kardiomyopathien werden einzeln nicht aufgelistet, da sie in zu geringer Anzahl auftreten.

*t i                      i                      t                      i h                      i                      thi*

<b>Kardiomyopathien mit Inflammation</b>	<b>74 (100%)</b>
Chronische Myokarditis	42 (56 %)
Perikarditis	11 (15 %)
DCMi	8 (11 %)
CMV positive Myokarditis	6 ( 8 %)
Akute Myokarditis	2 (3 %)
Chronische Perimyokarditis	2 (3 %)
ADV positive Myokarditis	1 (1 %)
Perimyokarditis + Borrelien	1 (1 %)
Sarkoidose	1 (1 %)

### 3.2 Klinische Charakteristika der Patienten

Die klinische Charakterisierung beschreibt die Patienten bezüglich ihrer persönlichen Merkmale, also Alter und Geschlecht sowie der klinischen Parameter: Ejektionsfraktion (EF), enddiastolischer Volumenindex (EDVI), systolischer Blutdruck (RR sys) und der Kriterien der New York Heart Association (NYHA). Angegeben sind sowohl die Mittelwerte als auch die mit  $\pm$  gekennzeichneten jeweiligen Standardabweichungen.

In Tabelle 8 (S. 39) werden die einzelnen Parameter, bezogen auf die Erkrankungen vorgestellt. Die Tabellen 9 - 12 (S. 40, 41) geben detailliert Auskunft über die klinischen Charakteristika der vier Gruppen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Zur besseren Übersicht sind dabei die jeweils größten und kleinsten Werte kursiv gedruckt und unterstrichen.

Die *Ejektionsfraktion* oder Auswurffraktion beschreibt den Anteil des Schlagvolumens an der Blutmenge, die sich am Ende der Diastole in der Herzkammer befindet. Die physiologische Ejektionsfraktion beträgt 60 % - 70 %. Mit einem Mittelwert von 56 % bei einer Standardabweichung von 22 % war die Ejektionsfraktion, wie erwartet, bei den Patienten mit einer DCMi kleiner als der Normwert und im Gruppenvergleich am geringsten. Die durchschnittliche Ejektionsfraktion bei den Patienten mit chronischer Myokarditis, Perikarditis und koronarer Herzkrankheit lag mit 68 % bis 70 % im physiologischen Bereich. Mit 73 % war die Auswurffraktion bei den Personen erhöht, bei denen das Herz hypertonisch geschädigt war.

Der physiologische *enddiastolische Volumenindex* ist mit  $< 110 \text{ ml/m}^2$  Körperoberfläche festgelegt. Naturgemäß lagen lediglich die Patienten mit einer DCMi über dieser Grenze. Aufgrund der Dilatation betrug der Mittelwert ihres enddiastolischen Volumenindex  $127 \pm 12 \text{ ml/m}^2$  Körperoberfläche. Der geringste enddiastolische Volumenindex wurde mit  $68 \pm 17 \text{ ml/m}^2$  bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden verzeichnet.

Die durchschnittliche Herzfrequenz eines gesunden Menschen liegt zwischen 60 - 100 Schlägen pro Minute. Mit  $78 \pm 14$  Schlägen war sie bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit am höchsten, die geringste Frequenz wurde bei den Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie mit Inflammation gemessen.

Der Blutdruck eines gesunden Menschen steigt mit zunehmendem Alter. Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr gelten Werte von 125/80 mmHg, bei 40- bis 60-Jährigen von 140/90 mmHg und bei älteren Menschen von 150/90 mmHg als physiologisch.

Es wurde in diesem Rahmen nur der systolische Wert festgehalten. Betrachtet man die Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen, so lässt sich, bis auf wenige Ausnahmen der altersabhängige Anstieg des Blutdrucks bestätigen. Erwartungsgemäß wurden die höchsten systolischen Werte bei den Patienten mit Cor hypertensivum gemessen ( $163 \pm 31$  mmHg). Der geringste Blutdruck wurde bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden verzeichnet ( $145 \pm 21$  mmHg). Jeweils vier Frauen mit entzündlicher Kardiomyopathie oder mit Cor hypertensivum waren älter als 70 Jahre. Hierbei hatten die Patientinnen mit Inflammation einen höheren Blutdruck ( $184 \pm 6$  mmHg) als die gleichaltrigen Frauen mit Cor hypertensivum ( $163 \pm 27$  mmHg).

Die Kriterien der New York Heart Association wurden im Kapitel „Einleitung“, Tab. 1 (S. 4) vorgestellt. Zwischen den einzelnen Patientengruppen war diesbezüglich keine nennenswerte Differenz festzustellen. Es überwog die Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung.

Tab. 8: Klinische Charakteristika der Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien und der drei Vergleichsgruppen

Diagnose	Alter	Männer	Frauen	EF (%)	EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	HF (/min)	RR (sys) (mmHg)	NYHA
<b>Inflammatorische Kardiomyopathien (74)</b>	56 ± 10	56 (76%)	18 (24%)	68 ± 16	87 ± 21	75 ± 18	154 ± 21	1,6 ± 1
Chronische Myokarditis (42)	56 ± 11	28 (67%)	14 (33%)	68 ± 17	88 ± 23	75 ± 15	153 ± 23	1,6 ± 1
Perikarditis (11)	53 ± 9	9 (82%)	2 (18%)	70 ± 15	1	75 ± 11	154 ± 7	1 ± 1
DCMi (8)	57 ± 8	6 (75%)	2 (18%)	22	12 12	0 12	160 ± 12	1 ± 1
CMV+Myokarditis (6)	48 ± 9	6 (100%)	0	75 ± 6	87 ± 21	73 ± 5	146 ± 30	1,3 ± 1,6
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	56 ± 10	49 (66%)	25 (34%)	—	81 ± 20	74 ± 12	1 21	1,6 ± 1
KHK (63)	59 ± 10	45 (71%)	18 (29%)	68 ± 18	93 ± 45	1	150 ± 43	1,5 ± 0,9
Cor Hypertensivum (55)	61 ± 11	32 (58%)	23 (42%)	73 ± 23	89 ± 37	77 ± 13	1 1	1,4 ± 0,9

Tab 9: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei den Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien

entzündliche Kardiomyopathien					
Männer/Alter	gesamt	EF	EDVI	HF	RR
m 30 - 49	16	72 ± 12	83 ± 22	73 ± 12	149 ± 18
m 50 - 59	21	68 ± 18	97 ± 25	71 ± 10	<u>137 ± 20</u>
m 60 - 69	14	65 ± 15	<u>77 ± 20</u>	<u>83 ± 16</u>	156 ± 16
m über 70	5	64 ± 23	106 ± 33	71 ± 19	164 ± 8
Frauen/Alter					
w 30 - 49	6	71 ± 8	89 ± 19	80 ± 12	156 ± 26
w 50 - 59	2	<u>43 ± 35</u>	<u>143 ± 11</u>	82 ± 13	158 ± 25
w 60 - 69	6	71 ± 15	80 ± 16	72 ± 15	171 ± 17
w über 70	4	<u>73 ± 15</u>	85 ± 13	<u>69 ± 11</u>	<u>184 ± 6</u>

Tab. 10: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden

VG I: unklare Thoraxbeschwerden					
Männer/Alter	gesamt	EF	EDVI	HF	RR
m 30 - 49	16	<u>70 ± 20</u>	79 ± 34	73 ± 12	138 ± 19
m 50 - 59	16	73 ± 13	72 ± 15	77 ± 11	145 ± 21
m 60 - 69	13	72 ± 8	79 ± 22	<u>66 ± 11</u>	144 ± 16
m über 70	4	75 ± 10	<u>65 ± 23</u>	<u>82 ± 23</u>	150 ± 30
Frauen/Alter					
w 30 - 49	6	78 ± 6	77 ± 4	77 ± 6	<u>136 ± 24</u>
w 50 - 59	8	78 ± 9	<u>92 ± 16</u>	79 ± 11	156 ± 26
w 60 - 69	6	<u>79 ± 5</u>	88 ± 8	71 ± 7	147 ± 17
w über 70	5	71 ± 13	79 ± 19	72 ± 10	<u>159 ± 15</u>

Tab.11: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit

VG II: KHK					
Männer/Alter	gesamt	EF	EDVI	HF	RR
m 30 - 49	8	59 ± 18	106 ± 75	78 ± 10	143 ± 9
m 50 - 59	17	64 ± 18	92 ± 27	78 ± 17	<u>142 ± 28</u>
m 60 - 69	12	72 ± 18	75 ± 20	<u>75 ± 12</u>	162 ± 27
m über 70	10	<u>61 ± 18</u>	<u>112 ± 66</u>	77 ± 16	170 ± 16
Frauen/Alter					
w 30 - 49	1	91	69	101	160
w 50 - 59	4	79 ± 3	74 ± 7	<u>1 1</u>	171 ± 27
w 60 - 69	9	73 ± 19	95 ± 60	77 ± 13	168 ± 30
w über 70	2	<u>79 ± 11</u>	<u>74 ± 15</u>	76 ± 4	<u>174 ± 8</u>

Tab. 12: Klinische Charakteristika in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei den Patienten mit Cor hypertensivum

VG III: Cor hypertensivum					
Männer/Alter	gesamt	EF	EDVI	HF	RR
m 30 - 49	4	<u>83 ± 6</u>	75 ± 14	<u>68 ± 4</u>	170 ± 25
m 50 - 59	11	<u>55 ± 30</u>	98 ± 54	<u>82 ± 16</u>	<u>149 ± 28</u>
m 60 - 69	10	69 ± 14	<u>109 ± 46</u>	76 ± 12	151 ± 25
m über 70	7	78 ± 9	88 ± 33	82 ± 13	162 ± 32
Frauen/Alter					
w 30 - 49	3	80 ± 10	<u>65 ± 5</u>	69 ± 11	164 ± 14
w 50 - 59	7	81 ± 12	80 ± 19	80 ± 12	<u>190 ± 22</u>
w 60 - 69	9	79 ± 12	75 ± 29	76 ± 7	168 ± 19
w über 70	4	82 ± 10	94 ± 29	69 ± 4	163 ± 27

### 3.3 Pathologische Belastungs-Elektrokardiogramme und Myokardszintigraphien

Den Kapiteln 2.4.1 und 2.4.2 (S. 14 ff) sind die Definitionen für pathologische Belastungs-Elektrokardiogramme und Myokardszintigraphien zu entnehmen. Auf dieser Grundlage wurde die Anzahl der pathologischen Befunde beider Voruntersuchungen den Diagnosen zugeordnet (Tab. 13, Abb. 19, 20, S. 43). Die Häufigkeiten der Erregungsrückbildungsstörungen und Herzrhythmusstörungen im Belastungs-Elektrokardiogramm sowie der Ischämien, Myokardnarben und Inhomogenitäten in der Myokardszintigraphie wurden bezüglich der Diagnosen aufgelistet (Tab. 16 - 24, S. 46 - 52). Ein Teil der Patienten ist trotz negativer Voruntersuchungen der Endomyokardbiopsie zugeführt worden. Bei ihnen entsprachen die klinischen Symptome nicht den Befunden im Belastungs-Elektrokardiogramm oder der Myokardszintigraphie, so dass es einer weiteren, invasiven Abklärung bedurfte.

**Tab 13: Anzahl pathologischer Ergometrien und/oder Myokardszintigramme**

	pathologisches Bel.-EKG	pathologisches Myokardszintigramm	pathologisches Myokardszintigramm + pathologisches Bel.-EKG
Inflammatorische Kardiomyopathien (74)	43 (58,1 %)	50 (67,60 %)	30 (40,5 %)
Chronische Myokarditis (42)	24 (57,1 %)	33 (79 %)	18 (42,9 %)
Perikarditis (11)	7 (64 %)	4 (36 %)	3 (27 %)
DCMi (8)	6 (75 %)	6 (75 %)	5 (62,5 %)
CMV-Myokarditis (9)	1 (16,7 %)	3 (50 %)	1 (16,70 %)
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	50 (64,8 %)	53 (72 %)	34 (45,9 %)
KHK (63)	45 (71,4 %)	52 (83 %)	36 (57,1 %)
Cor hypertensivum (55)	37 (67,3 %)	37 (67,3 %)	24 (43,6 %)

Es fällt auf, dass bei den Patienten aller drei Vergleichsgruppen mehr krankhafte Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm oder im Myokardszintigramm aufgezeichnet wurden als bei den an einer inflammatorischen Kardiomyopathie erkrankten Personen. Dabei hatten die meisten Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit einen pathologischen Befund in beiden Voruntersuchungen. Insgesamt lagen mehr positive Befunde bei den Myokardszintigraphien als bei den Belastungs-Elektrokardiographien vor. Nur bei den Patienten mit Perikarditis überwogen die positiven Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm.

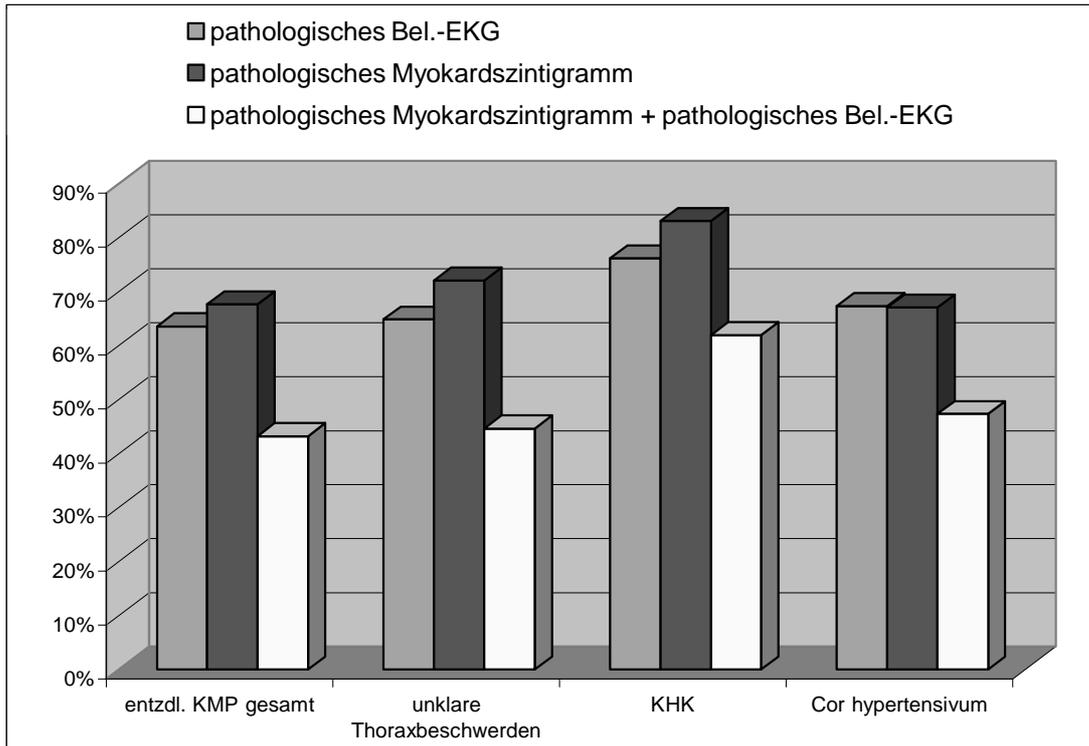


Abb. 19: Vergleich zwischen den einzelnen Untersuchungen mit pathologischem Befund bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie im direkten Vergleich zu unklaren Thoraxbeschwerden, koronarer Herzkrankheit und hypertensiver Kardiomyopathie

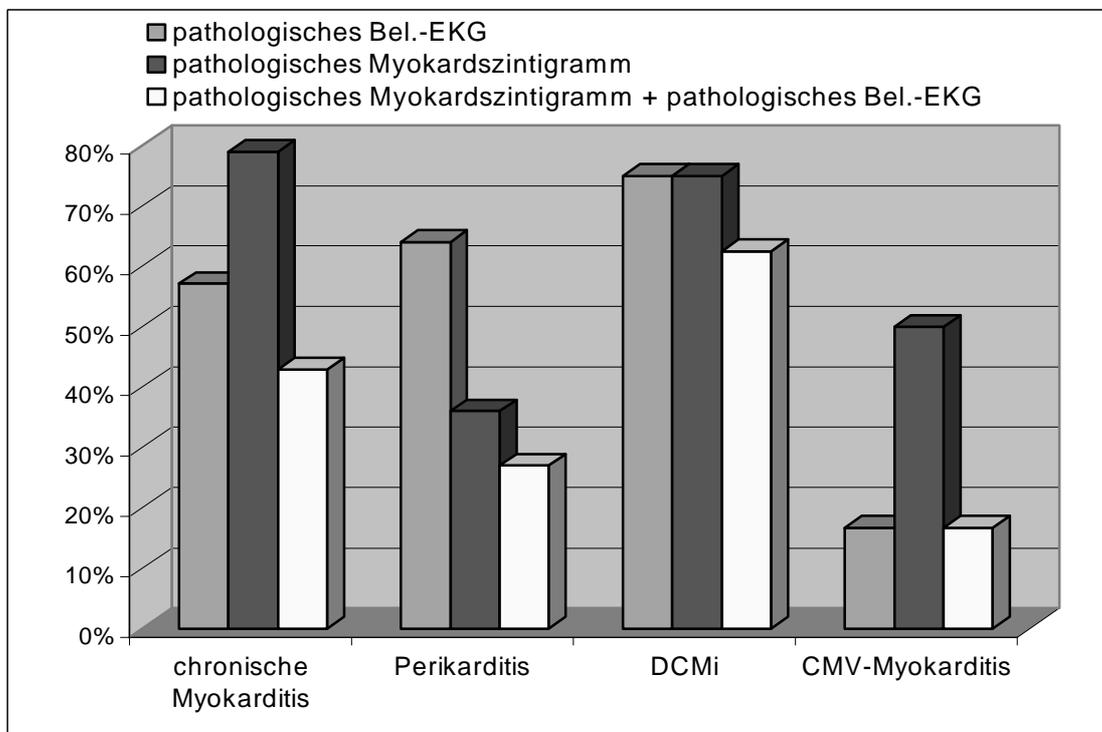


Abb. 20: Vergleich pathologischer Belastungs-Elektrokardiogramme (Bel.-EKG) und/oder pathologischer Myokardszintigramme bezogen auf die einzelnen Diagnosen bei den Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien

Die anhand des  $\chi^2$ -Testes zu überprüfende Frage lautet: Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen Befunden im Belastungs-Elektrokardiogramm oder in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie im Vergleich zur koronaren Herzkrankheit? Die Nullhypothese  $H_0$  lautet daher, dass es keinen Unterschied bei den pathologischen Befunden im Hinblick auf die Inflammation gäbe. Die Alternativhypothese  $H_1$  besagt, es existiere ein Unterschied. Die p-Werte von 0,1 (Tab. 14) bzw. 0,045 (Tab. 15) bedeuten, dass mit einer 10 %-igen bzw. 4,5 %-igen Irrtumswahrscheinlichkeit die Nullhypothese verworfen wird. Somit gilt das Ergebnis für die Myokardszintigramme noch als statistisch signifikant, nicht aber für die Belastungs-Elektrokardiographien. Mit anderen Worten: Eine vorliegende Inflammation lässt sich durch einen pathologischen Befund des Myokardszintigramms vermuten, nicht aber mittels des Belastungs-Elektrokardiogramms.

Tab. 14: Nach der Berechnung mit dem  $\chi^2$ -Test ergibt sich keine statistische Signifikanz

	Belastungs-EKG pathologisch	Belastungs-EKG nicht pathologisch
Kardiomyopathien mit Inflammation	43	31
Koronare Herzkrankheit	45	18
$\chi^2 = 2,6; p = 0,1$		

Tab. 15: Bei der Berechnung des  $\chi^2$ -Testes ergibt sich eine Signifikanz.

	Myokardszintigramm pathologisch	Myokardszintigramm nicht pathologisch
Kardiomyopathien mit Inflammation	50	24
Koronare Herzkrankheit	52	11
$\chi^2 = 4,01; p = 0,045$		

### 3.3.1 Ischämiezeichen im Belastungs-EKG und in der Myokardszintigraphie

Als Ischämiereaktionen zählen im Belastungs-Elektrokardiogramm Erregungsrückbildungsstörungen in Form von ST-Streckensenkungen, ST-Streckenhebungen oder T-Negativierungen jeder Art. Zeichen für eine Ischämie im Belastungs-EKG sind: ST-Streckensenkungen von  $> 0,1$  mV in den Extremitäten-Ableitungen bzw. von  $> 0,2$  mV in den Brustwandableitungen oder träge ascendierende ST-Senkungen, wenn sie 80

msec nach dem J-Punkt noch 0,1 mV unter der Nulllinie verlaufen. Ein bestehender Schenkelblock, also eine pathologische Depolarisation hat eine pathologische Repolarisation zur Folge. Diese ST-Streckensenkungen sind somit nicht als Ischämie zu werten. ST-Hebungen weisen auf Koronarspasmen (Prinzmetal-Angina), Herzaneurysmen oder einen frischen Infarkt hin. Sie wurden bei den, in diese Untersuchung eingegangenen Patienten nicht festgestellt.

Terminal negative T-Wellen deuten unter anderem auf eine Außenschicht-Ischämie bei koronarer Herzkrankheit hin.

In der Myokardszintigraphie spricht die prozentuale Unterschreitung der Normwerte zweier benachbarter Segmente im Polarbild für eine Perfusionsstörung. Zeigt der Befund in Ruhe im Vergleich zur Myokardszintigraphie unter Belastung eine Redistribution, so ist von einem reversiblen Speicherdefekt im Sinne einer Ischämieaktion in den betroffenen Segmenten auszugehen. Ein Überblick über die Hinweise auf eine Ischämie im Belastungs-Elektrokardiogramm und im Myokardszintigramm ist Tabelle 16 (S. 46) zu entnehmen. Es ist wichtig anzumerken, dass hier die Patienten mit Cor hypertensivum keine Berücksichtigung fanden. Denn bei einer Mikroangiopathie treten ST-Streckensenkungen im Belastungs-Elektrokardiogramm auf. Dabei findet sich gewöhnlich auch eine ischämische Zone im Myokardszintigramm. Diese Befunde sind, aufgrund der Mikroangiopathie, als falsch positiv oder als unspezifisch positiv zu werten. Aus diesem Grunde waren auch bei den anderen Diagnosen die Patienten mit einer Hypertonie nicht in die Bewertung eingegangen, da sie das Ergebnis verfälscht hätten. So ergaben sich die zum Teil minimierten Gesamtzahlen. Alle befundeten Ischämie-Reaktionen traten belastungsabhängig auf. Eine Ischämie im engeren Sinne setzt eine koronare Herzkrankheit voraus. Ansonsten ist sie eine, einer eigentlichen Perfusionsstörung vergleichbare Perfusionsstörung. Die meisten Befunde im Sinne einer Belastungs-Ischämie lagen bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor (52 % im Belastungs-EKG). Weniger Ischämiezonen fanden sich im Myokardszintigramm (40,7 %) und 22 % in beiden Untersuchungen. Die häufigsten Übereinstimmungen waren bei den Patienten mit DCMi festzustellen. Jeder Patient mit einem Ischämie-positiven Befund im Myokardszintigramm zeigte auch Ischämie-typische Erregungsrückbildungsstörungen im Belastungs-Elektrokardiogramm. Bei der gesamten Gruppe der Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie wies rund ein Drittel aller Personen mit einer Ischämie-artigen Veränderung im Belastungs-Elektrokardiogramm zudem eine Minderdurchblutung im Myokardszintigramm auf.

1 s hä i t is h ä i s i s st  
 s s it sst i s i ti hi si S i  
 h t i ii i i si st t i s h  
 H t i

Diagnose	Ischämiereaktion Bel.-EKG	Ischämiereaktion M.-Sinti.	Ischämiereaktion Bel.-EKG & M-Szinti.
Inflammatorische Kardiomyopathien (63)	18 (28,5 %)	24 (38 %)	6 (9,5 %)
Chronische Myokarditis (36)	12 (33,3 %)	16 (48,5 %)	4 (11,1 %)
Perikarditis (10)	2 (20 %)	2 (20 %)	1 (10 %)
DCMi (6)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)
CMV+Myokarditis (5)	0	2 (40 %)	0
Unklare Thoraxbeschwerden (67)	16 (23,9 %)	15 (22,4 %)	7 (10,4 %)
Koronare Herzkrankheit (54)	27 (52 %)	22 (40,7 %)	12 (22,2 %)

Aus der gegliederten Übersicht über die Arten der jeweiligen Ischämie-typischen Veränderungen im Belastungs-Elektrokardiogramm wird ersichtlich, dass horizontale ST-Streckensenkungen bei allen Diagnosen weitaus überwogen (Tab. 17).

Tab. 17: Dargelegt sind die Arten der einzelnen Erregungsrückbildungsstörungen im Belastungs-EKG, die für eine Ischämie sprechen. Dazu zählten nur die ST-Streckensenkungen, die in den Extremitätenableitungen größer oder gleich 0,1 mV waren und in den Brustwandableitungen mindestens 0,2 mV betragen.

	ST-Senkungen					T-Veränderungen			
	Ischämie-Reaktionen gesamt	horizontal	aszendierend	deszendierend	muldenförmig	terminal negatives T	präterminal negatives T	T-Aufrichtung	diskordantes T
<b>inflammatorische Kardiomyopathien (63)</b>	18	16	0	0	2	0	0	0	0
Chronische Myokarditis (36)	12	11	0	0	1	0	0	0	0
Perikarditis (10)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
DCMi (6)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Akute Myokarditis (2)	1	0	0	1	0	0	0	0	0
ADV-Myokarditis (1)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Unklare Thoraxbeschwerden (67)	16	9	3	2	0	0	0	1	1
Koronare Herzkrankheit (54)	27	21	1	1	0	3	1	0	0

### 3.3.2 Rechts- und Linksschenkelblöcke im Belastungs-EKG

Zwar wurden bei der Belastungs-Elektrokardiographie der Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie Rechtsschenkelblöcke (2,7 %) und Linksschenkelblöcke (5,4 %) verzeichnet. Dennoch galt keines dieser Belastungs-Elektrokardiogramme aufgrund dessen als pathologisch, da alle Blockbilder ausnahmslos bereits in Ruhe bestanden und während der Belastungsphase lediglich persistierten. Daher wird in diesem Zusammenhang nicht weiter darauf eingegangen.

### 3.3.3 Herzrhythmusstörungen im Belastungs-EKG

Eine wesentliche Aufgabe des Belastungs-Elektrokardiogramms ist das Aufspüren von Herzrhythmusstörungen während der Belastung. Insgesamt sind bei 17 Patienten (23 %) der Verumgruppe Herzrhythmusstörungen beobachtet worden. Bei je einem Belastungs-Elektrokardiogramm von Patienten mit chronischer Perimyokarditis oder mit Borrelien-positiver Perimyokarditis wurden ventrikuläre Extrasystolen aufgezeichnet. Zusätzlich ist anzumerken, dass bei einem Patienten mit einer chronischen Myokarditis eine absolute Arrhythmie entdeckt wurde. Dies ergab einen Anteil von 2,3 % bezogen auf die Patienten mit dieser Erkrankung (oder 1,4 % der gesamten Verumgruppe). Arrhythmia absoluta wurden in den Belastungs-Elektrokardiographien dreier Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden (4,1 %) und eines Patienten mit Cor hypertensivum (1,8 %) aufgezeichnet. Die meisten Herzrhythmusstörungen in Form von ventrikulären Extrasystolen lagen bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden bzw. mit Cor hypertensivum vor (27 %) (Tab.18).

Tab. 18: Herzrhythmusstörungen in Form von ventrikulären und/oder supraventrikulären Extrasystolen bezogen auf die entsprechenden Diagnosen

Diagnose	gesamt	nur VES	nur SVES	VES und SVES
<b>Inflammatorische Kardiomyopathie</b>	<b>74</b>	<b>10 (13,5 %)</b>	<b>3 (4,1 %)</b>	<b>3 (4,1 %)</b>
Chronische Myokarditis	42	6 (14,2 %)	2 (4,8 %)	2 (4,8 %)
Perikarditis	11	2 (18,1 %)	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)
Unklare Thoraxbeschwerden	74	20 (27,0 %)	5 (6,8 %)	5 (6,8 %)
Koronare Herzkrankheit	63	10 (15,8 %)	2 (3,1 %)	4 (6,3 %)
Cor hypertensivum	55	15 (27,3 %)	3 (5,4 %)	2 (3,6 %)

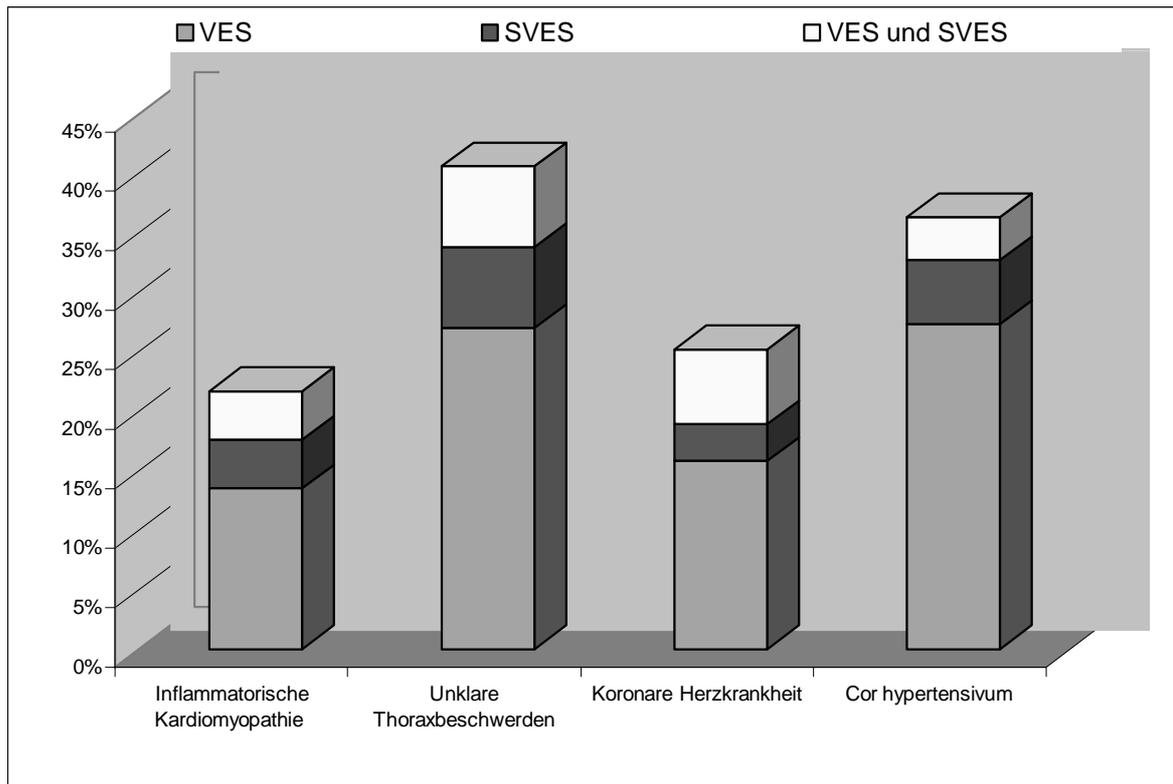


Abb. 21: Vergleich von Herzrhythmusstörungen im Belastungs-EKG bei Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien und der drei Vergleichsgruppen

Im Vergleich der vier Patientengruppen traten ähnlich ausgeprägt ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen sowie beide Arten der Rhythmusstörungen in einer Ergometrie auf (Abb. 21). Bei allen Gruppen überwogen die ventrikulären Extrasystolen. Vergleichbar gering war die Zahl der Patienten, bei denen nur ventrikuläre Extrasystolen vorlagen, mit denjenigen Untersuchten, bei denen sowohl ventrikuläre als auch supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen entdeckt wurden. Insgesamt 24,2 % der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit wiesen Extrasystolen auf. Höher lag der Anteil (über ein Drittel) der Herzrhythmusstörungen bei den Personen mit unklaren Thoraxbeschwerden (40,6 %) oder mit hypertensiver Kardiomyopathie (36,3 %). Dies kann eine Ursache für die Art ihrer Beschwerdesymptomatik, aber die ansonsten unauffällige Endomyokardbiopsie sein.

Ventrikuläre Extrasystolen werden nach der Lown-Klassifikation wie folgt eingeteilt:  
 0: keine VES, I: < 30 VES/h; II: > 30 VES/h; IIIa: multiforme VES; IIIb: Bigeminus;  
 IVa: Couplets; IVb: Salve; V: RT-VES (VES als R-auf-T-Phänomen).

Bei 13 Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie führte die Belastung zu ventrikulären Extrasystolen. Die in Tabelle 19 und 20 genannten Prozentzahlen beziehen sich auf die entsprechende Diagnose, bei der die jeweilige Rhythmusstörung auftrat, nicht auf die gesamten entzündlichen Herzmuskelerkrankungen. In Klammern stehen die absoluten Zahlen der einzelnen Herzrhythmusstörungen. Gelegentliche ventrikuläre Extrasystolen wurden bei einem Patienten mit Borrelien-positiver Perimyokarditis und bei einem weiteren Untersuchten mit einer chronischen Perimyokarditis aufgezeigt. Bei ihm manifestierten sich in der Erholungsphase polytope ventrikuläre Extrasystolen. Ein Patient mit Perikarditis hatte schon vor der Belastung eine Bigemini.

Supraventrikuläre Extrasystolen wurden in so geringem Ausmaß registriert, dass hierauf nicht näher eingegangen wird.

Tab. 19: Ventrikuläre Extrasystolen nach der Lown-Klassifikation bei den Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien in Ruhe, unter Belastung und in der Erholungsphase

Ventrikuläre Extrasystolen bei Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie	
	Belastung
I	9,5 % bei chronischer Myokarditis (4) 9,1 % bei Perikarditis (1)
II	0
IIIa	0
IIIb	9,1 % bei Perikarditis (1)
IVa	4,8 % bei chronischer Myokarditis (2)
IVb	2,3 % bei chronischer Myokarditis (1)
V RT	2,3 % bei chronischer Myokarditis (1)

Tab. 20: Aufteilung der schwerwiegenden ventrikulären Extrasystolen nach der Lown-Klassifikation in den Vergleichsgruppen unter Belastung und in der Erholungsphase

Ventrikuläre Extrasystolen bei den Patienten der Vergleichsgruppen		
	Belastung	Erholungsphase
IIIa	1,4 % bei unklaren Thoraxbeschwerden 3,6 % bei Cor hypertensivum	1,4 % bei unklaren Thoraxbeschwerden
IIIb	5,5 % bei unklaren Thoraxbeschwerden 4,8 % bei KHK 1,8 % bei Cor hypertensivum	0
IVa	2,7 % bei unklaren Thoraxbeschwerden 3,2 % bei KHK 1,8 % bei Cor hypertensivum	2,7 % bei unklaren Thoraxbeschwerden 3,6 % bei Cor hypertensivum
IVb	1,8 % bei Cor hypertensivum	0
V RT	1,4 % bei unklaren Thoraxbeschwerden 1,6 % bei KHK	0

### 3.3.4 Angina pectoris und Dyspnoe als Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterium einer Belastungs-Überprüfung mittels Belastungs-EKG und Myokardszintigramm zählten Angina pectoris, Dyspnoe und muskuläre Erschöpfung als subjektive Kriterien. Objektiv beurteilbare pathologische Veränderungen im EKG, wie Ischämiereaktionen in Form von Erregungsrückbildungsstörungen, Rechts- oder Linkschenkelblöcke, des weiteren Herzrhythmusstörungen, ein starker Blutdruckanstieg oder das Erreichen der Ausbelastungsfrequenz zwangen zur Beendigung der Belastung.

Musste die Untersuchung vorzeitig wegen Atemnot oder Angina pectoris beendet werden, galt das Belastungs-Elektrokardiogramm als pathologisch. Die altersspezifischen Frequenzen, die der Patient in der Ergometrie erreichen sollte, ohne wegen einer Dyspnoe abbrechen zu müssen, waren: 40 Jahre > 150 Watt, 40 - 60 Jahre > 100 Watt, über 60 Jahre > 75 Watt.

Das subjektive Abbruchkriterium Angina pectoris führte bei 9,4 % der Patienten mit chronischer Myokarditis zum Abbruch der Ergometrie und bei 5,4 % zur vorzeitigen Beendigung der Myokardszintigraphie (Tab. 21). Die geringste Abbruchquote aufgrund des pectoralen Engegefühls war bei der chronischen Myokarditis in gleichem Maße wie bei der koronaren Herzkrankheit zu finden, obwohl ihr Leitsymptom die Angina pectoris ist.

Tab. 21: Das subjektive Abbruchkriterium Angina pectoris (AP) im Belastungs-Elektrokardiogramm und/oder Myokardszintigramm bei den jeweiligen Diagnosen

Diagnose	Abbruch des Belastungs-EKGs wegen Angina pectoris	Abbruch des Myokard-Szintigramms wegen Angina pectoris
<b>Inflammatorische Kardiomyopathien (74)</b>	<b>7 (9,4 %)</b>	<b>4 (5,4 %)</b>
Chronische Myokarditis (42)	4 (9,5 %)	4 (9,5 %)
Perikarditis (11)	0	0
DCMI (8)	1 (12,5 %)	0
CMV+Myokarditis (6)	0	0
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	12 (16,2 %)	5 (6,8 %)
Koronare Herzkrankheit (63)	6 (9,5 %)	6 (9,5 %)
Cor hypertensivum (55)	9 (16,3 %)	2 (3,6 %)

Wegen Atemnot mussten 15 % der Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien das Belastungs-Elektrokardiogramm vor Erreichen der Ausbelastungsfrequenz beenden. Das Myokardszintigramm wurde wegen Dyspnoe bei 20 % abgebrochen (Tab. 22).

Tab. 22: Dyspnoe als Abbruchkriterium eines Belastungs-Elektrokardiogramms und / oder Myokardszintigramms bei den jeweiligen, endomyokardbiopsisch gesicherten Diagnosen

Diagnose	Abbruch des Belastungs-EKGs durch Dyspnoe	Abbruch der Myokardszintigraphie durch Dyspnoe
<b>Inflammatorische Kardiomyopathien (74)</b>	<b>11 (15 %)</b>	<b>15 (20 %)</b>
Chronische Myokarditis (42)	5 (11,9 %)	7 (16,7 %)
Perikarditis (11)	3 (27,3 %)	3 (27,2 %)
DCMI (8)	4 (50 %)	3 (37,5 %)
CMV+Myokarditis (6)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	8 (10,8 %)	19 (25,7 %)
Koronare Herzkrankheit (63)	9 (14,3 %)	14 (22,2 %)
Cor hypertensivum (55)	10 (18,2 %)	14 (25,5 %)

### 3.3.5 Myokardnarben im Myokardszintigramm

In der Myokardszintigraphie äußert sich eine Myokardnarbe durch eine irreversible Nuklidanreicherung. Sie wurde bei 8,1 % der entzündlichen Endomyokardbiopsien nachgewiesen. Mit 16,6 % traten Myokardnarben bei den Patienten mit einer CMV-positiven Myokarditis am häufigsten auf (Tab. 23).

Tab. 23: Anzahl der Patienten, deren Myokardszintigramm einen irreversiblen Speicherdefekt im Sinne einer Narbe des Herzmuskels darlegte

Diagnose	Myokardnarben im Myokardszintigramm
<b>Inflammatorische Kardiomyopathien (74)</b>	<b>6 (8,1 %)</b>
Chronische Myokarditis (42)	3 (7,1 %)
CMV+Myokarditis (6)	1 (16,6 %)
Perikarditis (11)	1 (9 %)
DCMi (8)	1 (12,5 %)
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	4 (5,4 %)
Koronare Herzkrankheit (63)	19 (30,2 %)
Cor hypertensivum (55)	1 (1,8 %)

Ein Vergleich zwischen der Lokalisation von ischämischen Arealen im Belastungs-EKG und von Myokardnarben im Myokardszintigramm ergab für die Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien keine Übereinstimmung.

### 3.3.6 Inhomogene Nuklidanreicherungen im Myokardszintigramm

Eine inhomogene Nuklidanreicherung ist zwar reversibel, aber diffus über das gesamte Myokard oder auch nur über einzelne Herzmuskelareale verteilt. Ihre exakte Pathogenese und die Zusammenhänge sind derzeit noch nicht geklärt und Gegenstand aktueller Untersuchungen. Bei 19 % der entzündlichen Kardiomyopathien fiel eine Inhomogenität auf. 21,4 % der Patienten mit chronischer Myokarditis zeigten im Myokardszintigramm eine inhomogene Nuklidanreicherung. Keine Inhomogenität wurde bei den Patienten mit DCMi festgestellt (Tab. 24).

Nicht signifikant häufiger ist das Auftreten von inhomogenen Nuklidanreicherungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen mit den an entzündlichen Kardiomyopathien erkrankten Patienten ( $p = 0,1$ ) (Tab. 25).

Tab.24: inhomogene Nuklidanreicherungen im Myokardszintigramm

Diagnose	Inhomogene Nuklidanreicherung
<b>Inflammatorische Kardiomyopathien (74)</b>	<b>14 (19 %)</b>
Chronische Myokarditis (42)	9 (21,4 %)
CMV positive Myokarditis (6)	1 (16,6 %)
Perikarditis (11)	1 (9 %)
DCMi (8)	0
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	19 (25,7 %)
Koronare Herzkrankheit (63)	6 (9,5 %)
Cor hypertensivum (55)	10 (18,2 %)

Tab. 25: keine Signifikanz bezüglich einer Inhomogenität im Myokardszintigramm bei Patienten mit entzündlichen Herzmuskelerkrankungen bzw. mit koronarer Herzkrankheit

	Inhomogenität	keine Inhomogenität
Inflammatorische Kardiomyopathien	14	60
Koronare Herzkrankheit	6	57
$\chi^2 = 2,4; p = 0,1$		

### 3.3.7 Ischämiereaktionen im Belastungs-EKG und inhomogene Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm

Eine, der in der Einleitung aufgestellten Hypothesen (S. 6, 7) besagt, es bestünde ein Bezug zwischen Zeichen einer Ischämie im Belastungs-Elektrokardiogramm und einer inhomogenen Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm. Der Anteil derer Patienten, die sowohl Erregungsrückbildungsstörungen in der Ergometrie als auch inhomogene Nuklidanreicherungen aufwiesen, wurde berechnet (Tab. 26). Als Gesamtzahl wurden in diesem Fall nicht alle Patienten mit der entsprechenden Diagnose angenommen, sondern die Summe derjenigen, die entweder Zeichen einer Ischämie oder/und Inhomogenitäten zeigten. Wegen der falsch positiven Befunde im Myokardszintigramm wurde  $p$  für die Patienten mit Cor hypertensivum nicht berechnet.

Die Nullhypothese lautete, dass es keinen Zusammenhang zwischen Zeichen einer Ischämie im Belastungs-Elektrokardiogramm und einer inhomogenen Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm gibt. Sowohl für die Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie ( $p = 0,4$ ), als auch für die Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden ( $p = 0,5$ ) und für die Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit ( $p = 0,11$ ) ergab sich keine Signifikanz. Damit wird die Nullhypothese vorläufig als korrekt angenommen.

Tab. 26: Zusammenhang zwischen Ischämiereaktion im Belastungs-EKG und einer inhomogenen Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm

	Ischämiereaktion im Belastungs-EKG und Inhomogenität im Myokardszintigramm	p
<b>Inflammatorische Kardiomyopathie</b>	22 IR; 14 Inhom.; 3 IR & Inhom. (9,1 %)	0,4
Unklare Thoraxbeschwerden	19 IR; 19 Inhom.; 4 IR & Inhom. (11,8 %)	0,5
Koronare Herzkrankheit	30 IR; 6 Inhom.; 1 IR & Inhom. (2,9 %)	0,11

### 3.3.8 Inhomogenität und Körpergewicht

Der body mass index ist der Quotient aus  $\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (cm)}^2}$ .

Ergebnisse zwischen 20 und 25 gelten als normal. Ist der Quotient kleiner als 20, wird die Person als untergewichtig bezeichnet, bei Werten größer als 25 liegt Übergewicht

bis Adipositas vor. 41 % aller Patienten, bei denen eine Inhomogenität befundet wurde, hatten einen body mass index von mehr als 25. Darunter waren 31,25 % weiblichen Geschlechts.

### **3.3.9 Sensitivität und Spezifität der Belastungs-Elektrokardiogramme und Myokardszintigramme**

Sensitivität ist definiert als Quotient aus der Personenzahl mit positivem Testergebnis unter den Kranken und der Gesamtzahl der Kranken. Damit wird die Fähigkeit einer Untersuchungsmethode angegeben, die tatsächlich Kranken als krank zu befunden.

Die Spezifität stellt den Quotienten aus der Personenzahl mit negativem Testergebnis unter den Nichtkranken und der Gesamtzahl der Nichtkranken dar. Es wird also dargelegt, wie viele Gesunde durch die Untersuchung als gesund erkannt werden [2].

Eine Kontrollgruppe mit gesunden Personen, die in möglichst vielen Merkmalen den Patienten der Verumgruppe entspricht, fehlte dieser Untersuchung. Daher wurde, zur Beschreibung der Spezifität (im Kapitel Diskussion, S. 81 ff) auf Daten der Literatur zurückgegriffen. Es folgt an dieser Stelle eine analoge Berechnung nach den Kriterien der Spezifität für die Patienten der drei Vergleichsgruppen. Dadurch wird der Stellenwert der Belastungs-Elektrokardiographie und des Myokard-Szintigramms für Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie bewertet.

Sensitivität des Belastungs-Elektrokardiogramms:

- Inflammatorische Kardiomyopathien gesamt:  $43/74 = 58,2 \%$
- Chronische Myokarditis:  $24/42 = 57,1 \%$
- Perikarditis:  $7/11 = 63,6 \%$
- DCMi:  $6/8 = 75,0 \%$
- CMV-Myokarditis:  $1/6 = 16,7 \%$

### Sensitivität des Myokardszintigramms:

- Inflammatorische Kardiomyopathien gesamt:  $50/74 = 67,6 \%$
- Chronische Myokarditis:  $33/42 = 78,6 \%$
- Perikarditis:  $4/11 = 36,4 \%$
- DCMI:  $6/8 = 75,0 \%$
- CMV-Myokarditis:  $3/6 = 50,0 \%$

Die vergleichbare Spezifität für die Belastungs-Elektrokardiographie und die Myokardszintigraphie für die drei Vergleichsgruppen ergab sich wie folgt (hierbei sei nochmals angemerkt, dass es sich nicht um eine Spezifität im eigentlichen Sinne einer gesunden Kontrollgruppe handelte. Es wurde lediglich zum Vergleich zur Literatur dieselbe Berechnung verwendet!):

### Spezifität des Belastungs-Elektrokardiogramms:

- Unklare Thoraxbeschwerden:  $24/74 = 32,4 \%$
- KHK:  $8/63 = 28,6 \%$
- Cor hypertensivum:  $18/55 = 32,7 \%$

### Spezifität des Myokardszintigramms:

- Unklare Thoraxbeschwerden:  $21/74 = 28,4 \%$
- KHK:  $11/63 = 17,5 \%$
- Cor hypertensivum:  $18/55 = 32,7 \%$

### 3.4 Viren und pathologische Befunde

Aktuell infiltriertes virales Genom wies man durch die In-situ-Hybridisierung (ISH) oder die Polymerase Ketten-Reaktion (polymerase chain reaction), PCR, nach.

So ließen sich bei 10,8 % der entzündlichen Kardiomyopathien virale DNA-Sequenzen feststellen. Die ISH oder die PCR fielen bei 89,2 % der Endomyokardbiopsien negativ aus (Tab. 27, 28 Abb. 22). Die Serologie wurde angewandt, um die gesamte Biographie möglicher Infiltrationen eines Menschen zu belegen. Man erhielt dabei keine Auskunft über eine derzeitige virale Invasion.

Per definitionem waren die molekularbiologischen Aufbereitungstechniken bei den Patienten der Vergleichsgruppen frei von Viren.

Tab. 27: Anzahl viruspositiver und virusnegativer Endomyokardbiopsien der Patienten mit entzündlichen Herzmuskelerkrankungen, belegt durch ISH oder PCR

	gesamt	Virus positiv	Virus negativ
Kardiomyopathien mit Inflammation	74	8 (10,8 %)	66 (89,2 %)

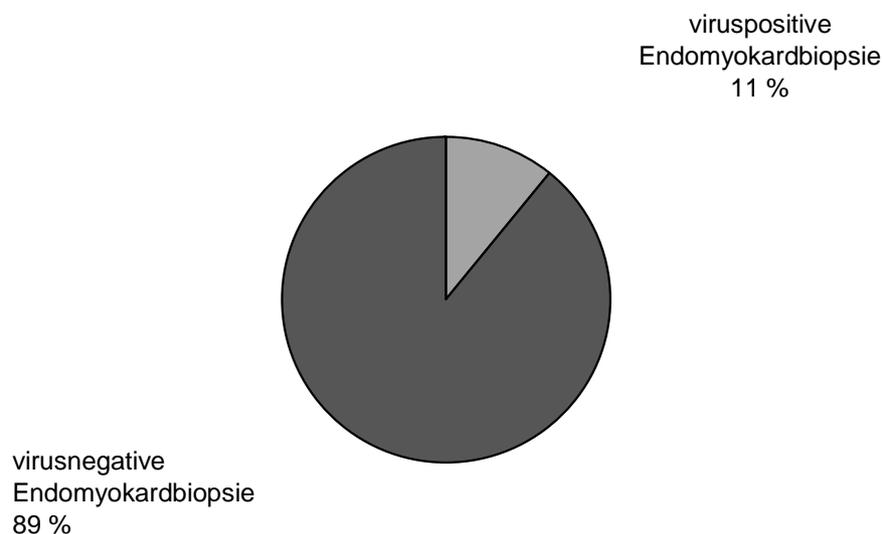


Abb. 22: Anzahl viruspositiver/virusnegativer Endomyokardbiopsien bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie, se uenziert durch PCR oder ISH

Tab. 28: Nachweis von Viren mittels PCR oder ISH für die einzelnen Diagnosen

	ISH	PCR
<b>Kardiomyopathien mit Inflammation (74)</b>	3 (4,1 %)	5 (6,8 %)
Chronische Myokarditis (42)	0	1 (2,4 %)
CMV positive Myokarditis (6)	3 (50 %)	3 (50 %)
Perimyokarditis + Borrelien (1)	0	1 (100 %)

Der Frage, ob Patienten mit viruspositiven Befunden in der Endomyokardbiopsie häufiger pathologische Veränderung im Belastungs-EKG oder in der Myokardszintigraphie zeigen, wird im Folgenden nachgegangen (Tab. 29). Es ergab sich im Detail folgende Aufteilung der jeweiligen pathologischen Befunde: Sechs Patienten mit *CMV positiver Myokarditis*: Zwei von ihnen ohne pathologischen Befund im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardbiopsie, ein Patient mit einer Myokardnarbe und einer Ischämiezone im Myokardszintigramm, ein Patient mit einer Inhomogenität, bei einem weiteren wurden horizontale ST-Streckensenkungen im Belastungs-Elektrokardiogramm im Sinne einer Ischämie und ein reversibler Speicherdefekt in der nuklearmedizinischen Untersuchung verzeichnet. Bei einem Patienten lag ein Rechtsschenkelblock vor. Damit war eine Ischämie nicht zu beurteilen. Bei dem Untersuchten mit viruspositiver *chronischer Myokarditis* wurde eine fragliche Ischämie im Myokardszintigramm beschrieben, ventrikuläre Extrasystolen und eine szintigraphisch nachgewiesene Ischämie lagen bei dem Patienten mit Borrelien positiver Perimyokarditis vor. Insgesamt wurden also bei sechs von acht Patienten (75 %) mit viruspositiver Endomyokardbiopsie mindestens ein pathologischer Befund in einer der beiden Untersuchungen belegt. Bei 57 Patienten (85 %) mit virusnegativer Endomyokardbiopsie stellte man in wenigstens einer Untersuchung pathologische Auffälligkeiten fest.

Tab. 29: Gegenüberstellung von pathologischen Befunden im Belastungs-EKG und in der Myokardszintigraphie bei Patienten mit virusnegativen/ -positiven Befunden in der Endomyokardbiopsie

	Bel.-EKG: ERBS	Bel.-EKG: HRST	M-Szinti.: Ischämie	M-Szinti.: Narbe	M-Szinti.: Inhomogenität
viruspositive EMB (8)	1 (12,5 %)	1 (VES) (12,5 %)	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)
virusnegative EMB (66)	22 (33,3 %)	16 (24,2 %)	31 (46,9 %)	5 (7,6 %)	13 (19,7 %)
p	0,4	0,8	0,9	1	0,9

Die Signifikanz wurde hier durch den Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur berechnet.

### 3.5 Immunhistochemischer und konventioneller Nachweis einer Entzündung

Die Entzündungen wurden durch die Immunhistochemie mit monoklonalen Antikörpern oder konventionell nachgewiesen. Die konventionellen histopathologischen Untersuchungen erfolgten im Department of Histopathology des Royal Brompton Hospital, London (Prof. Dr. E.G.J. Olsen) und im medizinischen Zentrum der Pathologie der Universität Marburg (Prof. Dr. R. Moll). Immunhistochemisch wurden die Biopsien im kardiologisch-immunologischen Labor der Universität Marburg (Prof. Dr. B. Maisch) beurteilt. Durch die Immunhistochemie wurde eine Entzündung mit 14 Zellen (Lymphozyten oder Makrophagen)/mm<sup>2</sup> oder mehr erkannt.

Eine genaue Aufteilung, wie viele entzündliche Kardiomyopathien durch die jeweilige Untersuchungsmethode nachgewiesen wurden, ist Tabelle 30 zu entnehmen. Da es sich um Kardiomyopathien mit Inflammation handelte, sollte man davon ausgehen, dass zu 100 % eine Entzündungsreaktion entweder durch die konventionelle Aufbereitung oder durch die Immunhistochemie verifiziert wurde. Die Summe aus 31 (inflammatorische Kardiomyopathien, konventionelle Untersuchung) und 36 (inflammatorische Kardiomyopathien, Immunhistochemie) ergibt 67 (90,5 % von insgesamt 74 Patienten). Zurückzuführen ist dies auf die Untersuchungsmethoden einiger an Perikarditis Erkrankten. Ihnen wurde statt einer Endomyokard- eine Perikardbiopsie entnommen, und so die Entzündung beurteilt.

Tab.30: Nachweis einer Entzündungsreaktion durch konventionelle bzw. immunhistochemische Methoden

	konventionelle Untersuchung	Immunhistochemie	Immunhistochemie und konventionelle Untersuchung
<b>Kardiomyopathien mit Inflammation (74)</b>	<b>31 (41,9 %)</b>	<b>36 (48,6 %)</b>	<b>12 (16,2 %)</b>
Chronische Myokarditis (42)	20 (47,6 %)	22 (52,4 %)	5 (11,9 %)
Perikarditis (11)	0	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)
DCMi (8)	6 (75 %)	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)
CMV - positive Myokarditis (6)	3 (50 %)	4 (66,7 %)	1 (16,6 %)

### 3.6 Fibrose und pathologische Befunde

Die Einteilung der Fibrose in vier Schweregrade erfolgte semiquantitativ durch Beurteilung der histologischen Schnitte. Dabei bedeutete F0 keine Fibrose, F1 mäßige Fibrose, F2 mittelstarke Fibrose und F3 starke Fibrose. Die Bestimmung unterlag subjektiven Kriterien.

In über der Hälfte der Endomyokardbiopsien wurde keine Fibrose festgestellt (Tab. 31, Abb. 23, 24, S. 60). Entsprechend gering war das Vorliegen einer leichten und mittelstarken Fibrose. Stark fibrös veränderte Areale wurden lediglich bei einem Patienten mit koronarer Herzkrankheit (1,5 %) und bei zwei Patienten (3,6 %) mit hypertensiver Herzkrankheit entdeckt. Von den Patienten mit einer DCMi wiesen, verglichen mit den anderen Gruppen, die wenigsten eine Fibrose auf (25 %). Die meisten fibrösen Veränderungen hatten die Patienten mit einer CMV positiven Myokarditis und die Patienten mit einer Myokarditis (je 50 %).

Tab. 31: Überblick über fibröse Veränderung des Myokards in Abhängigkeit der Diagnosen. F0 = keine Fibrose, F1 = mäßig ausgeprägte Fibrose, F2 = mittelstarke Fibrose, F3 = stark ausgeprägte Fibrose

	F0	F1	F2	F3
<b>Inflammatorische Kardiomyopathien (74)</b>	<b>39 (52,7 %)</b>	<b>20 (27 %)</b>	<b>15 (20,3 %)</b>	0
Chronische Myokarditis (42)	21 (50 %)	12 (29 %)	9 (21 %)	0
Perikarditis (11)	7 (63 %)	3 (27 %)	1 (9 %)	0
DCMi (8)	6 (75 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	0
CMV positive Myokarditis (6)	3 (50 %)	1 (16 %)	2 (30 %)	0
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	49 (66 %)	21 (28,4 %)	4 (5,4 %)	0
Koronare Herzkrankheit (63)	35 (55,5 %)	14 (22,2 %)	13 (20 %)	1 (1,5 %)
Cor hypertensivum (55)	29 (52,7 %)	18 (32,7 %)	6 (11 %)	2 (3,6 %)

Anhand der eingangs aufgestellten Hypothesen wird an dieser Stelle untersucht, ob eine strukturelle Veränderung des Herzens, eine Fibrose oder eine Hypertrophie, zu spezifischen pathologischen Befunden im Belastungs-Elektrokardiogramm oder in der Myokardszintigraphie führte. Des weiteren wird der vermutete Zusammenhang zwischen einer szintigraphisch dargestellten inhomogenen Nuklidanreicherung und einer strukturellen Umwandlung des Myokards überprüft.

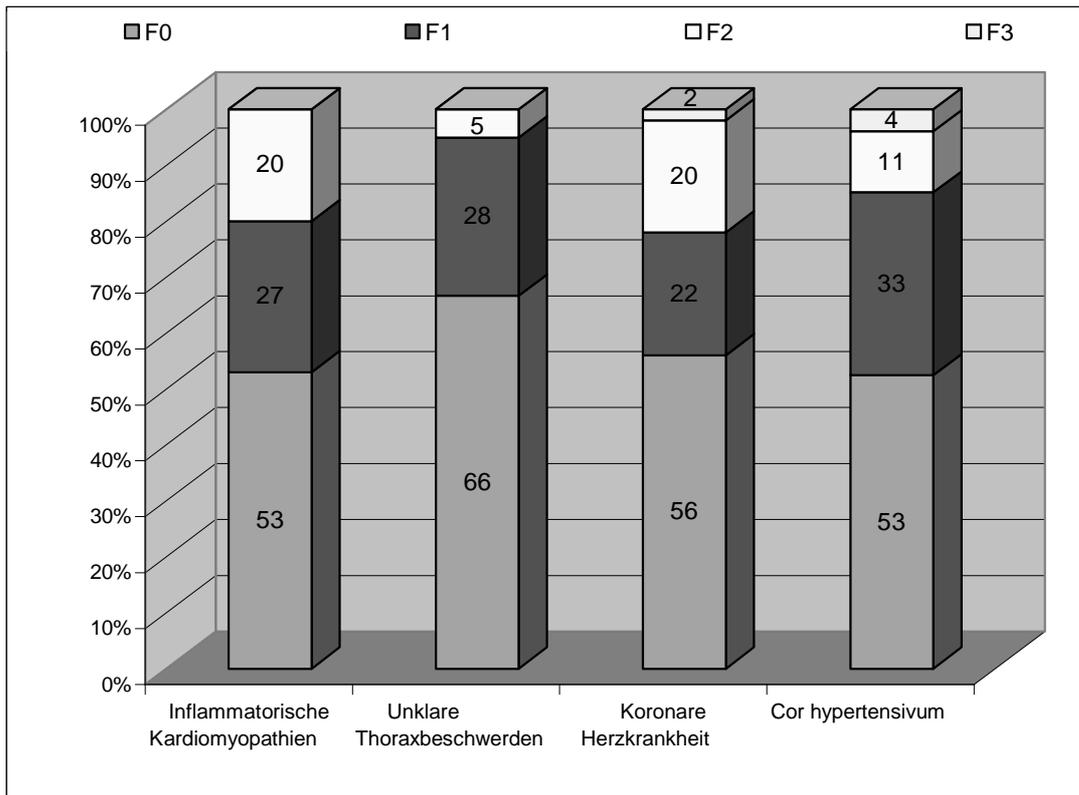


Abb. 23: Ausmaß der Fibrose bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie und den drei Vergleichsgruppen

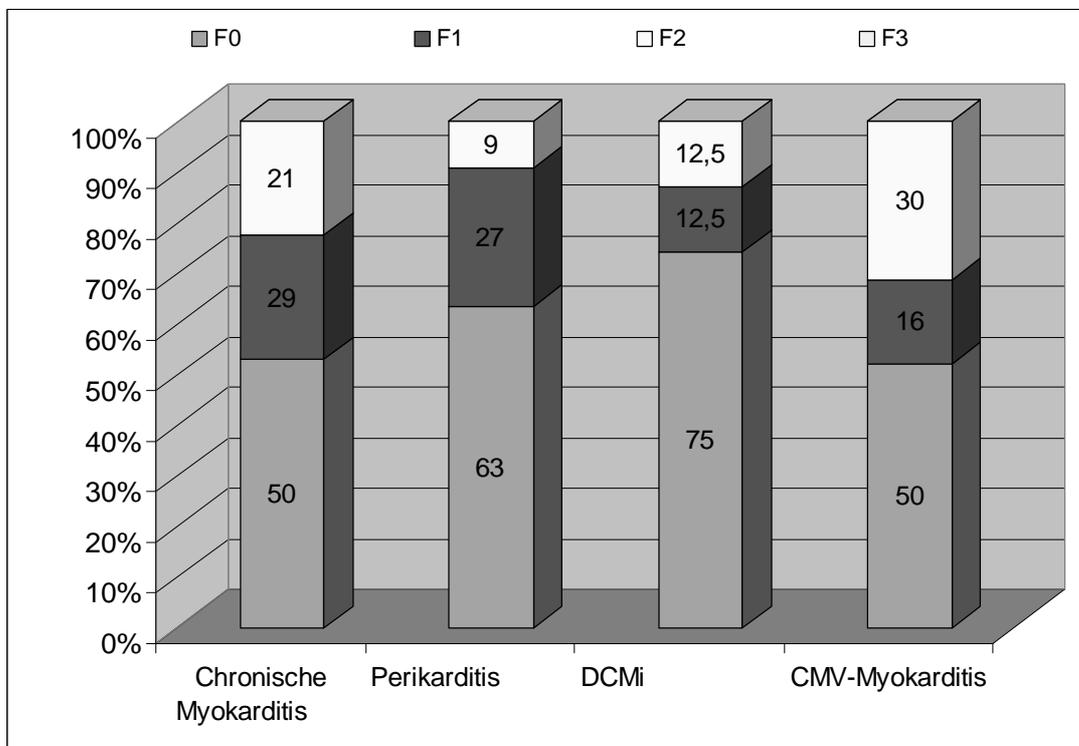


Abb. 24: Stärke der Fibrose bezüglich der jeweiligen entzündlichen Kardiomyopathie

Die Daten in Tabelle 32 und die Abbildung 25 verschaffen zunächst einen groben Überblick über den eventuellen Einfluss einer Myokardfibrose auf pathologische Veränderungen im Belastungs-Elektrokardiogramm oder in der Myokardszintigraphie.

Es fällt auf, dass mit steigender Stärke der Fibrose, in zunehmendem Maße pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm, nicht aber in der Myokardszintigraphie zu verzeichnen waren.

Tab. 32: Verteilung pathologischer Belastungs-Elektrokardiogramme und pathologischer Myokardszintigramme bei Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien in Abhängigkeit vom Grad der Fibrose in der Endomyokardbiopsie

Fibrose bei entzündlichen Kardiomyopathien (Anzahl)	pathologisches Belastungs-EKG	pathologisches Myokardszintigramm	pathologisches Belastungs-EKG & Myokardszintigramm	unauffälliges Belastungs-EKG & Myokardszintigramm
F0 39 (53 %)	17 (43,5 %)	27 (69 %)	12 (30,8 %)	7 (18 %)
F1 20 (27 %)	13 (65 %)	12 (60 %)	7 (35 %)	2 (10 %)
F2 15 (20 %)	11 (73 %)	3 (20 %)	2 (13,3 %)	3 (20 %)
F1+F2 35 (47 %)	24 (68,6 %)	15 (42,9 %)	9 (25,7 %)	5 (14,7 %)

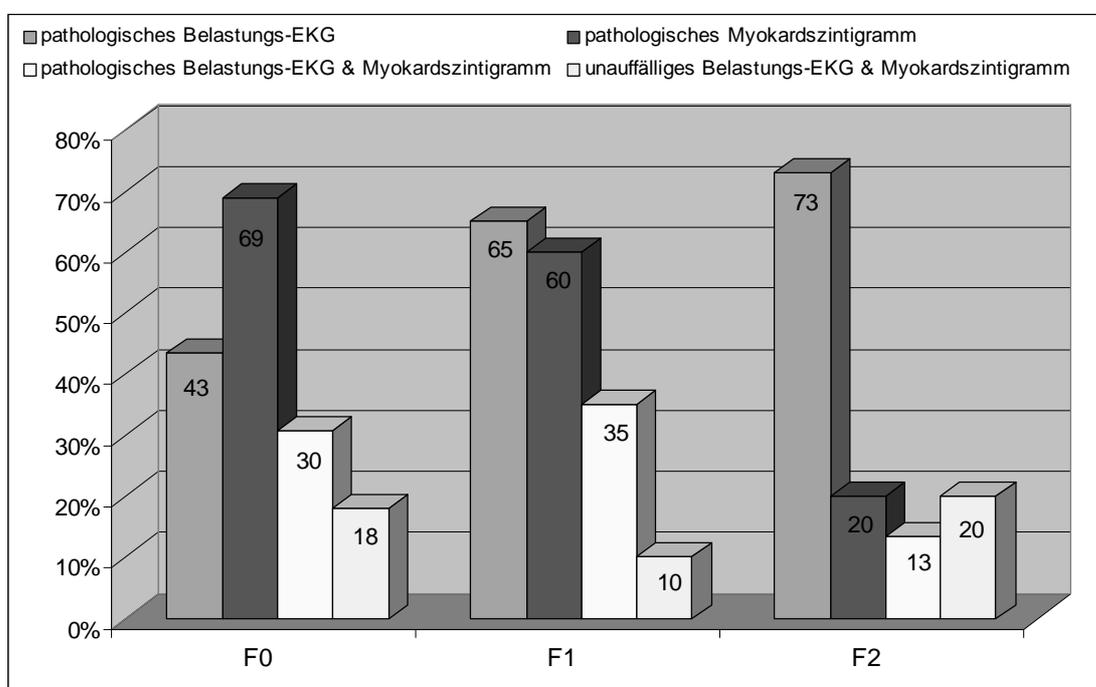


Abb. 25: Nicht invasive Voruntersuchungen mit pathologischem Befund in Zusammenhang mit einer Fibrose bei Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie

Tab. 33: Signifikanz bezogen auf Belastungs-Elektrokardiogramme mit pathologischem Befund bei Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie und Fibrose

	Pathologisches Belastungs-EKG	Nicht pathologisches Belastungs-EKG
Keine Fibrose	17	22
Fibrose	24	11
$\chi^2 = 4,65; p = 0,03$		

Tab. 34: Signifikanz bei Belastungs-Elektrokardiogrammen mit pathologischem Myokardszintigramm bei Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie und Fibrose

	Pathologisches Myokardszintigramm	Nicht pathologisches Myokardszintigramm
Keine Fibrose	27	12
Fibrose	15	20
$\chi^2 = 4,22; p = 0,02$		

Die postulierte Nullhypothese lautet, dass eine Fibrose im Myokardszintigramm keinen Einfluss auf einen pathologischen Befund im Belastungs-Elektrokardiogramm oder in der Myokardszintigraphie hat. Da die Berechnungen (Tab. 33, 34) für beide Untersuchungen eine Signifikanz ergeben, wird die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen. Es sind, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,03$  fibröse Umstrukturierungen sowohl aus pathologischen Befunden im Belastungs-Elektrokardiogramm als auch aus der Myokardszintigraphie abzuleiten.

Die Schweregrade der Fibrose wurden, nach Diagnosen geordnet, auf die Art des pathologischen Befundes der Voruntersuchungen hin befundet (Tab. 35, S. 63; Abb. 26 - 29, S. 64).

Vor allem ein Blick auf die inhomogenen Nuklidanreicherungen im Myokardszintigramm zeigte einen Zusammenhang zwischen einem fibrös umgewandelten Herzen und einer Inhomogenität. Bei den Patienten aller Gruppen wurden bei nachgewiesener Fibrose mehr Inhomogenitäten festgestellt als bei Patienten ohne Fibrosen.

Erregungsrückbildungsstörungen im Belastungs-Elektrokardiogramm, die auf eine Ischämie deuten, nahmen bei der Gruppe der Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien mit vermehrter Stärke der Fibrose zu. Der gegenteilige Effekt fiel bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden auf. Mit steigendem Grad der Fibrose ver-

stärkte sich bei den Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien die Anzahl der Belastungs-Elektrokardiogramme mit Herzrhythmusstörungen.

Bei vermehrter Fibrose wurden die meisten ischämischen Areale in der Myokardszintigraphie festgestellt. Von den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden wiesen die Patienten mit und ohne Fibrose zu gleichen Anteilen Ischämien im Myokardszintigramm auf. Während bei den Patienten der Vergleichsgruppen die relativen Zahlen der inhomogenen Nuklidanreicherungen mit zunehmender Fibrose in erhöhtem Maße aufwiesen, war bei den Patienten mit einer inflammatorischen Kardiomyopathie das Verhältnis zwischen den einzelnen Stärken der Fibrose ähnlich groß (s. auch Tab. 36, 37, S. 65).

*T 3 th is h u i stu s t i u i  
s i ti hi i u u j ii i s u us i s*

Diagnose	Fibrose (N)	Bel.-EKG: ERBS	Bel.-EKG: HRST	M.-Szinti.: Ischämie	M.-Szinti.: Narbe	M.-Szinti.: Inhomogen.
<b>inflammat. Kardiomyo- pathien</b>	F0 (39)	10 (25,6 %)	6 (15,4 %)	18 (46,2 %)	4 (10,3 %)	7 (17,9 %)
	F1 (20)	6 (30 %)	5 (25 %)	8 (40 %)	0	4 (20 %)
	F2 (15)	6 (40 %)	6 (40 %)	9 (60 %)	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)
Chronische Myokarditis	F0 (21)	7 (33,3 %)	2 (9,5 %)	10 (44,6 %)	1 (4,8 %)	4 (19 %)
	F1 (12)	3 (25 %)	3 (25 %)	5 (41,7 %)	0	4 (33,3 %)
	F2 (9)	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)	6 (66,7 %)	1 (11,1 %)	0
Perikarditis	F0 (7)	1 (14,3 %)	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	1 (14,3 %)	1 (14,3 %)
	F1 (3)	2 (66,6 %)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0	0
	F2 (1)	0	0	0	0	0
DCMi	F0 (6)	2 (33,3 %)	0	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	0
	F1 (1)	0	0	1 (100 %)	0	0
	F2 (1)	1 (100 %)	0	0	0	0
CMV- Myokarditis	F0 (3)	0	0	0	0	1
	F1 (2)	0	0	1 (50 %)	0	0
	F2 (1)	0	0	1 (50 %)	1 (50 %)	0
unklare Thoraxbe- schwerden	F0 (49)	16 (32,7 %)	21 (42,9 %)	25 (51 %)	2 (2,1 %)	11 (22,4 %)
	F1 (17)	3 (17,6 %)	9 (52,9 %)	4 (23,5 %)	2 (11,6 %)	6 (35,3 %)
	F2 (8)	1 (12,5 %)	2 (25 %)	3 (37,5 %)	0	2 (25 %)
KHK	F0 (35)	13 (37,1 %)	10 (28,6 %)	20 (57,1 %)	11 (31,4 %)	2 (5,7 %)
	F1 (13)	8 (61,5 %)	2 (15,4 %)	12 (92,3 %)	3 (23,1 %)	0
	F2 (14)	6 (42,9 %)	3 (21,4 %)	6 (42,9 %)	5 (35,7 %)	3 (21,4 %)
	F3 (1)	0	1 (33,3 %)	0	0	1 (33,3 %)
Cor hyperten- sivum	F0 (29)	13 (44,8 %)	12 (41,4 %)	14 (28,3 %)	6 (20,7 %)	0
	F1 (13)	4 (30,8 %)	5 (38,5 %)	7 (53,8 %)	2 (15,4 %)	6 (46,2 %)
	F2 (11)	3 (27,3 %)	5 (45,5 %)	6 (54,5 %)	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)
	F3 (2)	1 (50 %)	0	0	0	1 (50 %)

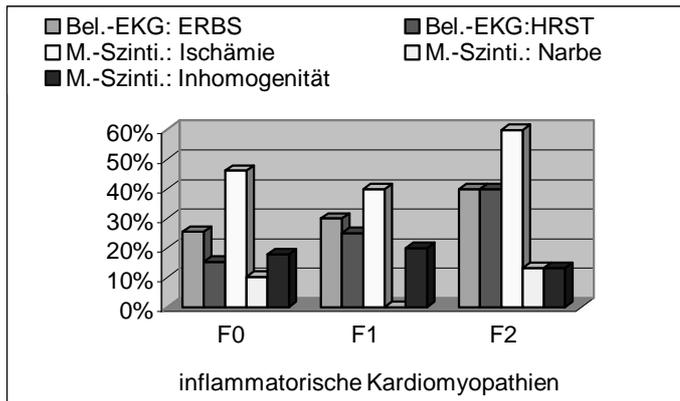


Abb. 26: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie in Abhängigkeit von der Ausprägung der Fibrose

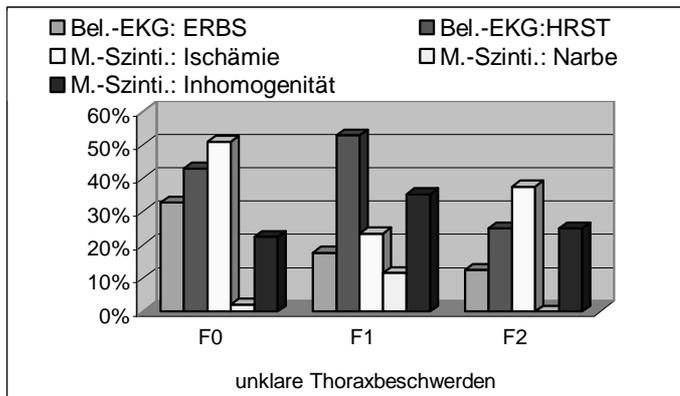


Abb. 27: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden in Abhängigkeit von der Ausprägung der Fibrose

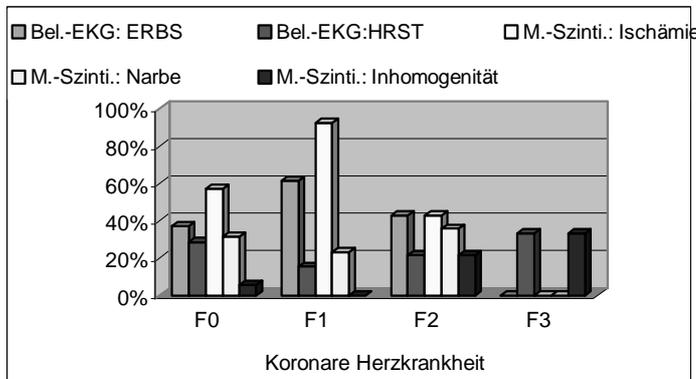


Abb. 28: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit in Abhängigkeit von der Ausprägung der Fibrose

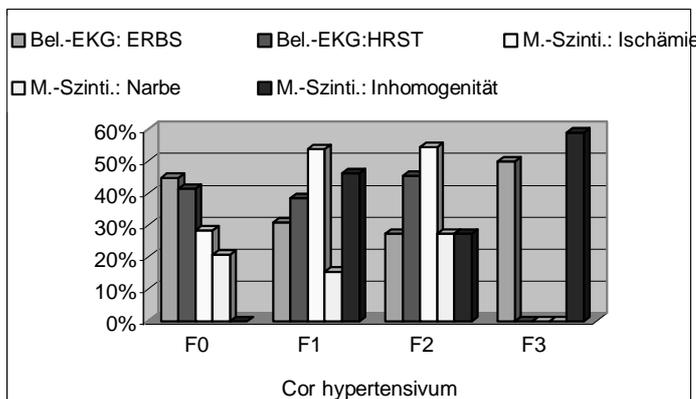


Abb. 29: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit Cor hypertensivum in Abhängigkeit von der Ausprägung der Fibrose

Die Hypothese, dass man eine Relation zwischen einer nicht homogenen Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm und einer Fibrose vermutet, wird überprüft. Dazu wurde die Anzahl der Inhomogenitäten bei F1 bis F3 addiert und neu prozentual berechnet, um einen direkten Vergleich zu F0 zu ermöglichen (Tab. 37).

Bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie bestand kein hervorzuhebender Unterschied zwischen fehlender oder erwiesener Fibrose und Inhomogenität. Bei allen Vergleichsgruppen lagen die Werte eines in dieser Weise auffälligen Myokardszintigraphie-Befundes bei Patienten mit einer Fibrose wesentlich höher als bei den Patienten ohne Fibrose. Besonders deutlich wurde dies bei den Hypertonikern (Tab. 36).

Tab 36: Vergleich des prozentualen Anteils der Myokardszintigraphien mit pathologischem Befund bei der Verumgruppe und den Vergleichsgruppen in Abhängigkeit einer nachgewiesenen Fibrose

Inhomogenität bei:	keine Fibrose	Fibrose
Kardiomyopathien mit Inflammation	17,90%	17,10%
Unklaren Thoraxbeschwerden	22,40%	32%
KHK	5,70%	10,70%
Cor hypertensivum	0	37%

Die Nullhypothese „Es besteht kein Zusammenhang zwischen einer Fibrose und einer inhomogenen Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm“ muss aufgrund der Berechnung mit dem  $\chi^2$ -Test für die Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie, unklaren Thoraxbeschwerden und koronarer Herzkrankheit bestätigt werden, da sich keine Signifikanz ergeben hat. Demnach kann bei diesen Erkrankungen von einer Inhomogenität nicht auf eine strukturelle Veränderung geschlossen werden (Tab. 37). Anders verhält es sich bei den Patienten mit Hypertonie und mit Fibrose. Hier wird aufgrund der hohen Signifikanz die Nullhypothese verworfen, das heißt, es besteht im Falle einer Hypertonie ein Zusammenhang zwischen einer Inhomogenität und einer Fibrose ( $p = 0,0003$ ).

*T 3 i ht si i i t ist i i hu is h i i h u i i  
h u u i i s i ti t iti t is h i thi u  
Th s h u H h it h h si i i t i h  
t sivu*

	Inflammatorische Kardiomyopathien		unklare Thoraxbeschwerden		KHK		Cor hypertensivum	
	Inhom.	keine Inhom.	Inhom.	keine Inhom.	Inhom.	keine Inhom.	Inhom.	keine Inhom.
keine Fibrose	7	32	11	38	2	33	0	29
Fibrose	6	29	8	17	3	25	10	16
$\chi^2$ ; (p)	0,008; (0,9)		0,2; (0,3)		0,5; (0,4)		13,6; (0,0003)	

### 3.7 Hypertrophie und pathologische Befunde

Die Einteilung verlief, genau wie die Festlegung der Fibrose, semiquantitativ nach den histologischen Färbungen. Dabei besagte H0, dass die Biopsie frei von Hypertrophie war, H1 lautete mäßige Hypertrophie, bei H2 wurde eine mittelstarke und bei H3 eine starke hypertrophische Veränderung des Gewebes erkannt.

Die meisten Hypertrophien wurden bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie verzeichnet (85 %), die wenigsten bei den Patienten unklaren Thoraxbeschwerden (63 %). (Tab. 38, Abb. 30, 31, S. 67) Sowohl bei den Patienten der Verumgruppe als auch der drei Vergleichsgruppen überwog der Anteil der mäßig starken Hypertrophien im Vergleich zu keiner oder zur leichten Hypertrophie. Nur bei Cor hypertensivum hatten die meisten Patienten eine Hypertrophie Grad 1 (47,2 %).

Der Frage, inwiefern sich eine Hypertrophie der Myokardzellen auf pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm oder im Myokardszintigramm auswirkte, wird im Folgenden nachgegangen. Die Tabelle 39 (S. 68) und die Abbildung 32 informieren über die Anzahl der Voruntersuchungen mit einem pathologischen Befund. In Tabelle 42 (S. 70) und in den Abbildungen 33 bis 36 (S. 71) werden die einzelnen Befunde den Schweregraden der Hypertrophie der einzelnen Diagnosen detailliert gegenüber gestellt.

*Tab 38: Überblick über den Anteil der Hypertrophien in der Endomyokardbiopsie bei den einzelnen Erkrankungen. H0 = keine Hypertrophie, H1 = mäßig ausgeprägte Hypertrophie, H2 = mittelstarke Hypertrophie, H3 = starke Hypertrophie*

	H0	H1	H2	H3
<b>Inflammatorische Kardiomyopathien (74)</b>	<b>11 (15 %)</b>	<b>24 (37 %)</b>	<b>37 (44 %)</b>	<b>2 (2 %)</b>
Chronische Myokarditis (42)	5 (11,2 %)	15 (35,7 %)	22 (52,4 %)	0
Perikarditis (11)	1 (9 %)	4 (36,4 %)	6 (54,4 %)	0
DCMi (8)	2 (25 %)	3 (37,5 %)	3 (37,5 %)	0
CMV positive Myokarditis (6)	1 (16,7 %)	0	4 (66,7 %)	1 (16,7 %)
Unklare Thoraxbeschwerden (74)	27 (36,5 %)	19 (25,7 %)	28 (37,9 %)	0
Koronare Herzkrankheit (63)	16 (25,4 %)	17 (27 %)	30 (47,6 %)	0
Cor hypertensivum (55)	15 (27,3 %)	26 (47,2 %)	14 (25,5 %)	0

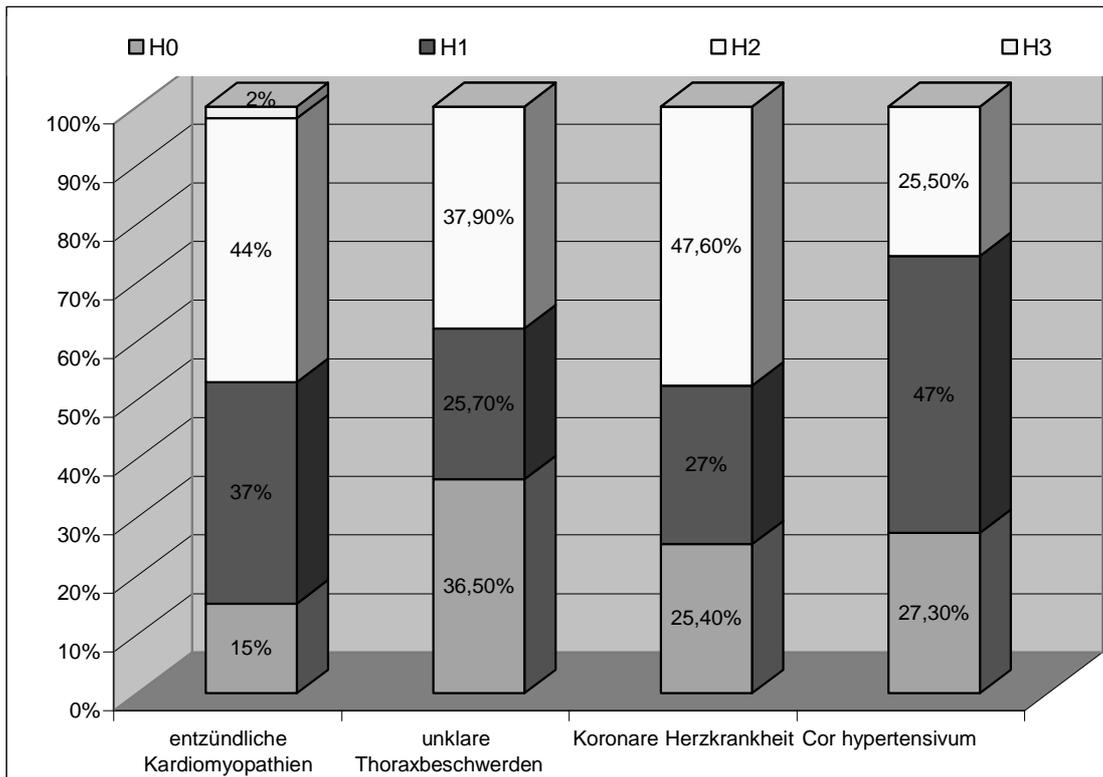


Abb.30: Anteile der Endomyokardbiopsien, bei denen keine (H0), eine mäßige (H1), eine mittelstarke (H2) oder eine starke (H3) Hypertrophie befundet wurde.

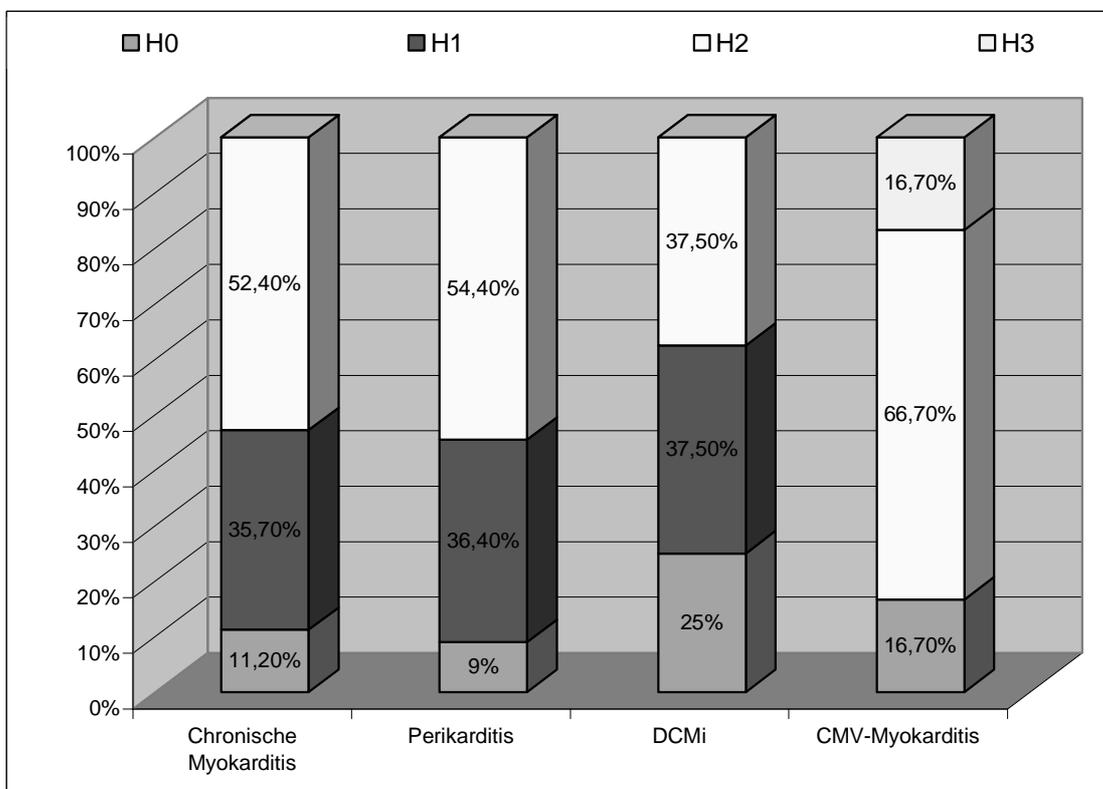


Abb. 31: Ausmaß der Hypertrophie bei den häufigsten inflammatorischen Kardiomyopathien

Der Anteil der pathologischen Befunde stieg mit vermehrtem Zellvolumen an (Tab. 39, Abb. 32). Dabei waren allerdings die unter starker Hypertrophie aufgetretenen Veränderung nicht repräsentativ, da es sich lediglich um einen einzelnen Patienten handelte.

Tab. 39: Verteilung von pathologischen Belastungs-Elektrokardiographien und pathologischen Myokardszintigrammen bei Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien in Abhängigkeit vom Grad der Hypertrophie in der Endomyokardbiopsie

	Anzahl in EMB	pathologisches Belastungs-EKG	pathologisches Myokardszintigramm	pathologisches Bel.-EKG und pathologisches Szintigramm	unauffälliges Bel.-EKG und Szintigramm
H0	11 (15 %)	6 (55 %)	7 (64 %)	3 (27 %)	0
H1	24 (37 %)	12 (50 %)	17 (70,8 %)	8 (33 %)	3 (12,5 %)
H2	37 (44 %)	20 (54 %)	24 (65 %)	15 (40,5 %)	8 (22 %)
H3	2 (2 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	0
<b>H1-H3</b>	<b>63 (85 %)</b>	<b>34 (54 %)</b>	<b>43 (68 %)</b>	<b>24 (38 %)</b>	<b>11 (17 %)</b>

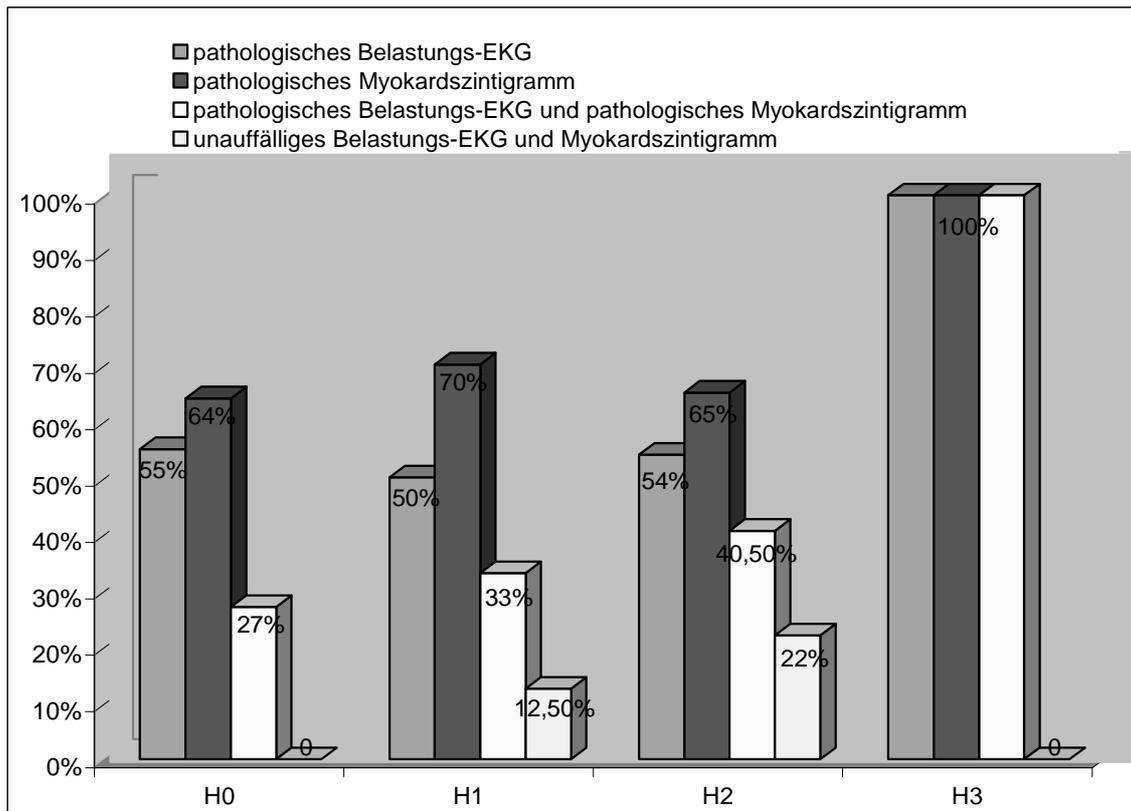


Abb. 32: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie in Abhängigkeit der Hypertrophie bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie

Die Nullhypothese besagt, dass eine Hypertrophie nicht durch pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm oder in der Myokardszintigraphie erkennbar sei ( $\chi^2$ -Tests, Tab. 40, 41).

Tab. 40: Es besteht keine Signifikanz für pathologische Belastungs-Elektrokardiogramme bei vorliegender Hypertrophie bei den Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien.

	Pathologisches Belastungs-EKG	Nicht pathologisches Belastungs-EKG
Keine Hypertrophie	6	5
Hypertrophie	34	29
$\chi^2 = 0,001; p = 0,3$		

Tab. 41: Es besteht keine Signifikanz für pathologische Myokardszintigramme bei vorliegender Hypertrophie bei den Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien.

	Pathologisches Myokardszintigramm	Nicht pathologisches Myokardszintigramm
Keine Hypertrophie	7	4
Hypertrophie	43	20
$\chi^2 = 0,09; p = 0,7$		

Nach der Berechnung mit dem Vierfeldertest ist aufgrund der fehlenden Signifikanz die Nullhypothese für die Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie bestätigt worden. Bei einem pathologischen Befund eines Belastungs-Elektrokardiogramms ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,3$  nicht an eine Hypertrophie zu denken. Bei einem pathologischen Befund im Myokardszintigramm betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,7$ .

Tab. 42: Pathologische Befunde in Abhängigkeit der Ausprägung der Hypertrophie und Diagnose

Diagnose	Hypertrophie (N)	Bel.-EKG: ERBS	Bel.-EKG: HRST	M.-Szinti.: Ischämie	M.-Szinti.: Narbe	M.-Szinti.: Inhomogen.
<b>h</b>	H0 (10)	3 (30 %)	0	5 (50 %)	1 (10 %)	1 (10 %)
	H1 (26)	9 (34,6 %)	7 (26,9 %)	12 (46,2 %)	2 (7,7 %)	5 (19,2 %)
	H2 (36)	10 (27,7 %)	10 (27,8 %)	17 (42,2 %)	3 (8,3 %)	7 (19,4 %)
	H3 (2)	0	0	1 (100 %)	0	0
Chronische Myokarditis	H0 (5)	3 (60 %)	0	3 (60 %)	0	0
	H1 (17)	6 (35,3 %)	4 (23,5 %)	8 (47 %)	1 (5,8 %)	4 (23,5 %)
	H2 (20)	5 (25 %)	7 (35 %)	11 (55 %)	2 (10 %)	5 (25 %)
Perikarditis	H0 (1)	0	0	0	0	0
	H1 (6)	1 (16,7 %)	3 (50 %)	3 (50 %)	0	1 (16,7 %)
	H2 (4)	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	0
DCMi	H0 (2)	0	0	1 (50 %)	1 (50 %)	0
	H1 (3)	1 (33,3 %)	0	2 (66,7 %)	0	0
	H2 (3)	2 (66,7 %)	0	2 (66,7 %)	0	0
CMV-Myokarditis	H0 (1)	0	0	0	0	1 (100 %)
	H2 (4)	0	0	1 (25 %)	1 (25 %)	0
	H3 (1)	0	0	1 (100 %)	0	0
unklare Thoraxbeschwerden	H0 (27)	5 (18,5 %)	12 (44,4 %)	10 (37 %)	1 (3,7 %)	6 (22,2 %)
	H1 (20)	7 (35 %)	7 (35 %)	7 (35 %)	2 (10 %)	8 (40 %)
	H2 (27)	10 (37 %)	14 (51,9 %)	15 (55,6 %)	1 (3,7 %)	5 (18,5 %)
KHK	H0 (16)	6 (37,5 %)	6 (37,5 %)	9 (56,3 %)	4 (25 %)	2 (12,5 %)
	H1 (17)	6 (35,2 %)	5 (29,4 %)	9 (52,9 %)	4 (23,5 %)	0
	H2 (30)	15 (50 %)	5 (16,7 %)	20 (66,7 %)	11 (36,7 %)	4 (13,3 %)
Cor hypertensivum	H0 (15)	2 (13,3 %)	5 (33,3 %)	9 (60 %)	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)
	H1 (18)	9 (50 %)	7 (38,9 %)	9 (50 %)	3 (16,7 %)	4 (22,2 %)
	H2 (22)	10 (45,5 %)	9 (40,9 %)	9 (40,9 %)	6 (27,3 %)	4 (18,2 %)

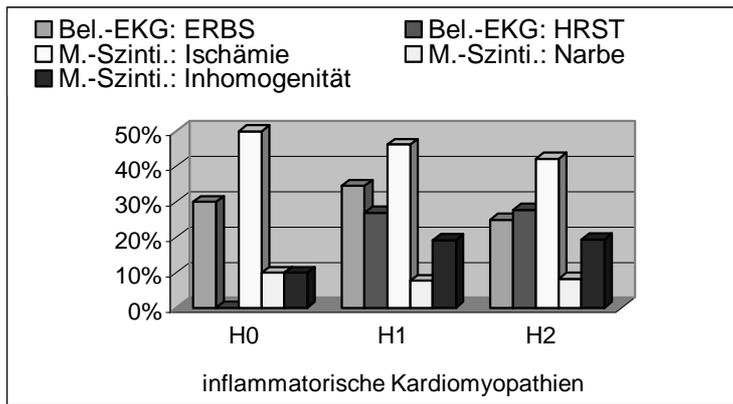


Abb. 33: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie in Abhängigkeit der Ausprägung der Hypertrophie

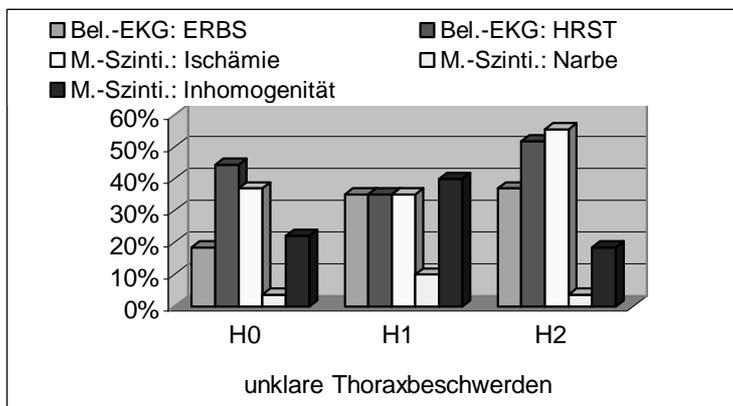


Abb. 34: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden in Abhängigkeit der Ausprägung der Hypertrophie

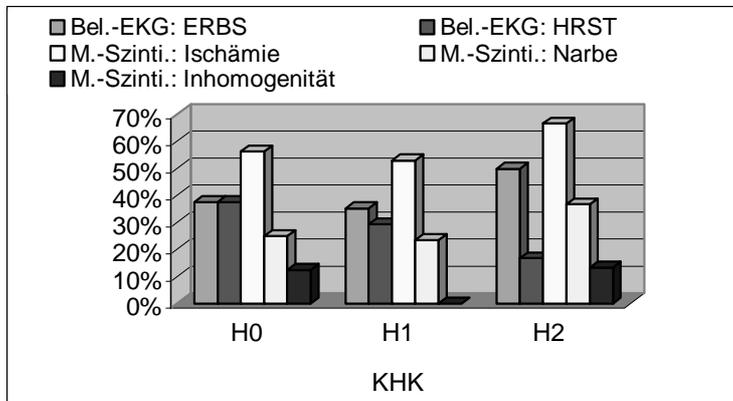


Abb. 35: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit in Abhängigkeit der Ausprägung der Hypertrophie

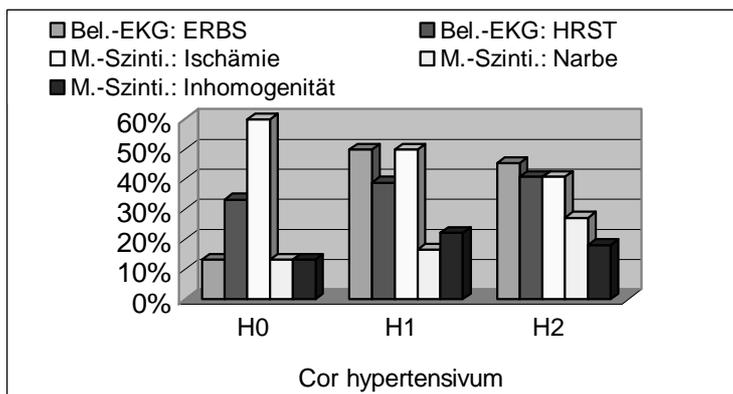


Abb. 36: Pathologische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie bei den Patienten mit Cor hypertensivum in Abhängigkeit der Ausprägung der Hypertrophie

Bei den Patienten aller Gruppen fielen bei einer nachgewiesenen Hypertrophie mehr pathologische Befunde auf als ohne Hypertrophie. In der Verumgruppe wurde dies vor allem bei Betrachtung der Herzrhythmusstörungen im Belastungs-Elektrokardiogramm deutlich. Bei einem Myokard, das frei von Hypertrophie war, wurden keine Rhythmusstörungen aufgezeichnet, bei Hypertrophie waren es 26,9 % (bei leichter Hypertrophie) und 27,8 % der Patienten mit stärkerer Hypertrophie, die im Belastungs-Elektrokardiogramm diese Veränderung aufwiesen.

Ein besonderes Augenmerk soll auf die Beziehung zwischen einer inhomogenen Nuklidanreicherung und Hypertrophie gelenkt werden:

Mit höherem Grad der Hypertrophie wurden auch verstärkt Inhomogenitäten im Myokardszintigramm erkannt. Insgesamt waren es 18,7 % der Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie und einer Hypertrophie, aber nur 10 % ohne Hypertrophie, bei denen eine Inhomogenität im Myokardszintigramm vorlag.

27,6 % der Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden und ohne Hypertrophie, aber 58,5 % mit Hypertrophie hatten ein Myokardszintigramm mit einer inhomogenen Nuklidanreicherung. Eine Inhomogenität bei erwiesener Hypertrophie war bei 20 % der Patienten mit Cor hypertensivum festzustellen. Nur 13,3 % der Patienten ohne hypertrophische Veränderung wiesen die diffuse Nuklidverteilung auf.

Bei der Diagnose der koronaren Herzkrankheit war das Verhältnis gegenteilig. Hier zeigten 12,5 % ohne und 8,5 % mit Hypertrophie eine Inhomogenität.

Die in diesem Zusammenhang zu überprüfende Nullhypothese: „Es besteht kein Zusammenhang zwischen einer Hypertrophie und einer inhomogenen Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm“ wurde für die Verumgruppe und die drei Vergleichsgruppen kontrolliert (Tab. 43 - 46). Keine Berechnung ergab eine Signifikanz. Das heißt, die Nullhypothese wird bestätigt. Sie besagt, dass es keinen Zusammenhang zwischen einer Hypertrophie und einer inhomogenen Nuklidanreicherung gab. Dies galt unabhängig von der gestellten Diagnose.

*Tab. 43: Keine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Hypertrophie und Inhomogenität bei Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie*

Inflammatorische Kardiomyopathie	Inhomogenität	Keine Inhomogenität
Keine Hypertrophie	1	9
Hypertrophie	12	52
$\chi^2 = 0,5; p = 0,4$		

*Tab. 44: Keine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Hypertrophie und Inhomogenität bei Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden*

Unklare Thoraxbeschwerden	Inhomogenität	Keine Inhomogenität
Keine Hypertrophie	6	21
Hypertrophie	13	34
$\chi^2 = 0,3; p = 0,6$		

*Tab.45: Keine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Hypertrophie und Inhomogenität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit*

Koronare Herzkrankheit	Inhomogenität	Keine Inhomogenität
Keine Hypertrophie	2	14
Hypertrophie	4	43
$\chi^2 = 0,2; p = 0,6$		

*Tab. 46: Keine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Hypertrophie und Inhomogenität bei Patienten mit Cor hypertensivum*

Cor hypertensivum	Inhomogenität	Keine Inhomogenität
Keine Hypertrophie	2	13
Hypertrophie	8	32
$\chi^2 = 0,3 ; p = 0,5$		

## **4. Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methode**

#### **4.1.1 Aktenrecherche**

Die Patientendaten wurden schrittweise gewonnen. Der manuellen Recherche der PID (Patienten-Identifikations)-Nummern der endomyokardbiopsierten Patienten schloss sich das Abgleichen mit der Liste aller szintigraphierten Patienten der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie an. Es folgte die Aktensuche im Zentralarchiv und in der Leitstelle der Nuklearmedizinischen Abteilung. Trotz größter Sorgfalt und mehrfacher Kontrollen könnten hier Fehler unterlaufen sein, sowohl bei dem Zusammentragen der PID-Nummern, als auch beim Vergleichen der Namen. Damit hätte sich die eigentliche Anzahl der Patienten verringert. Da nicht immer alle Akten zur gleichen Zeit im Zentralarchiv vorrätig waren, wurden sie innerhalb von zwei Jahren in fünf Durchläufen angefordert. Es fand schließlich ein Vergleich der Patientendaten mit den, im Archiv-Computer gespeicherten Daten statt, so dass eventuelle Übertragungsfehler aufgedeckt werden konnten. Nach der zweiten Recherche kristallisierten sich 243 Patienten heraus, die innerhalb von sechs Monaten sowohl eine Endomyokardbiopsie als auch ein Belastungs-Elektrokardiogramm und eine Myokardszintigraphie erhalten hatten. Nach der fünften Suche stieg die endgültige Anzahl der für diese Untersuchung geeigneten Patienten auf 322 an. Die abbeschriebenen Befunde wurden codiert. Trotz wiederholter Kontrolle konnten daraus Diskrepanzen zu den formulierten Befunden resultieren.

#### **4.1.2 Untersuchungsmethoden**

Ein Gütekriterium einer Messmethode ist die angestrebte Objektivität. Dieser Untersuchung liegen Patientendaten von einem Zeitraum über zwölf Jahre zugrunde. Die Befunde wurden in unterschiedlichen Fachbereichen erhoben. Es liegen insofern Störgrößen vor, dass in der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie, bei der Belastungs-Elektrokardiographie sowie bei der Herzkatheter-Untersuchung, im immunhistochemischen Labor, im Marburger und im Londoner Pathologischen Institut sowie in der Nu-

kleinmedizinischen Abteilung zum einen viele unterschiedliche Ärzte arbeiteten. Zum anderen war es möglich, dass gerade grenzwertige Befunde, je nach Ausbildungsgrad und Berufserfahrung von verschiedenen Medizinern unterschiedlich bewertet werden konnten, obwohl die objektiven Kriterien einem einheitlichen Bewertungs-Schema unterlagen. Die Folge wäre dann eine, von der tatsächlichen Erkrankung abweichende, subjektive Diagnose gewesen, also ein falsch positives oder auch ein falsch negatives Ergebnis.

Die medizinische Diagnostik ist, statistisch betrachtet, die Einflussgröße. Hier fand sich im Laufe der Zeit eine rasche Innovation. Allein die Myokardszintigramme der hier untersuchten zwölf Jahre, vom 01.01.1989 bis zum 31.12.1999, wurden mit drei verschiedenen Kameras (1-Kopf-Kamera in den späten 80er Jahren bis 1992, 2-Kopf-Kamera bis 1998, 3-Kopf-Kamera ab 1998) sowie mit drei unterschiedlichen Radiotracer (Tl-201-Chlorid,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin bzw.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) hergestellt.

Um diese Einfluss- und Störgrößen zu minimieren und im Nachhinein die Objektivität zu maximieren, wurden für den nuklearmedizinischen Teil alle Szintigramme, die mit 1- und 2- Kopf-Kameras aufgenommen wurden, einem unabhängigen Arzt vorgelegt. Er beurteilte alle Aufnahmen nach seinem einheitlichen Bewertungs-Schema. Dies stellt auf den ersten Blick die Objektivität wieder her. Allerdings ist dabei zu beachten, dass der Patient als wesentlicher Faktor bei dieser postdiagnostischen Analyse fehlte.

Klar definiert und objektiv war die Trenngrenze zwischen einem pathologischen und nicht pathologischen Befund in der Myokardszintigraphie. Subjektiv blieb jedoch die Beurteilung der inhomogenen Nuklidanreicherung. Hier bestand das Risiko der Interobserver Variabilität. Auch diese Szintigramme wurden in Nachhinein einheitlich überprüft.

Die Belastungs-Elektrokardiogramme, die in den entsprechenden Arztbriefen nicht explizit beurteilt waren, wurden einem neutralen Kardiologen gegeben, der die Befunde ebenfalls nach einheitlichen Kriterien bewertete.

### **4.1.2.1 Belastungs-Elektrokardiographie**

Der Vergleich der einzelnen Belastungs-Elektrokardiogramme setzt eine regelmäßige Eichung der Geräte voraus. Zum Erreichen des Steady State ist eine Belastungsdauer von mindestens zwei Minuten erforderlich, um die erbrachte physiologische Leistung

der Patienten, in Watt, beurteilen zu können. Erst dann bleibt die Sauerstoff-Aufnahme konstant, bei kürzerer Belastungsdauer steigt sie an. Der leistungsabhängige Frequenzanstieg wird bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder eines hyperkinetischen Herzsyn-droms überschritten.

Die Aussagekraft des Blutdrucks ist begrenzt, denn die eindeutige Messung der Diastole stellt sich als schwierig dar, während die Messung der Systole gut bestimmbar ist.

Wichtig für die Sensitivität des Belastungs-Elektrokardiogramms ist das aufgezeichnete Belastungsprotokoll. Eine Ermüdung durch die Vorbelastung führt leicht zum vorzeiti-gen Abbruch. Erfolgt die Leistungssteigerung zu schnell, kann der vorzeitige Abbruch dadurch erzwungen werden, dass rasch ein zu hoher Leistungsbereich erreicht wird. In der Regel ist eine Belastungsdauer von mehreren Minuten im ischämischen Leistungs-bereich notwendig, um Ischämie-typische EKG-Veränderungen zu provozieren. Bei sorg-fältiger Durchführung und individueller Ausbelastung gibt das Belastungs-Elektrokardiogramm zuverlässig Auskunft über das Vorliegen einer koronaren Herzer-krankung im Sinne der aktuellen Mangel durchblutung.

Eine quantitative Aussage ist insofern möglich, als dass das Ausmaß der Durchblu-tungsstörung um so größer ist, je stärker die ST-Strecke verlagert ist und je niedriger die tolerierte Belastung liegt. Man kann aus der Größe der ST-Senkung in mV und der tole-rierten Belastung in Watt einen Quotienten bilden, den „Ischämiescore“, der mit dem Ausmaß der Koronarsklerose und der Prognose korreliert. Zu beachten ist, dass digitali-sierte Patienten ein falschpositives Ergebnis aufweisen können [22, 40].

Es resultiert eine Sensitivität und eine Spezifität des Belastungs-Elektrokardiogramms um 84 %. Aus noch ungeklärten Gründen liegt sie bei Männern um 90 %, bei Frauen um 70 % [21].

Je nach der Schwere der Erkrankung (z.B. Eingefäß- versus Mehrgefäßkrankheit) wer-den die Sensitivitätswerte von 40 % bei koronarer Eingefäßkrankheit und bis 90 % bei Dreigefäßkrankungen angegeben; im Mittel 66 % (Vergleich zu den untersuchten Da-ten auf S. 81).

### **4.1.2.2 Myokardszintigraphie**

Die nuklearmedizinischen Verfahren ergänzen die Belastungs-Elektrokardiographie. Die Untersuchungsmethoden für die Myokardszintigraphien erfuhren durch die Opti-

mierung der Aufnahmetechniken während des Untersuchungszeitraumes einen Wandel. Entsprechend änderte sich das Erscheinungsbild der Ergebnisse. So können heute Befunde aufgezeichnet werden, die früher in dieser Form noch nicht möglich waren. Mit der Zeit änderte sich das Lehrbild. Früher gab es den Begriff der „Inhomogenität“ noch nicht.

In der Myokardszintigraphie sind Ischämieereaktionen gut und bezüglich der Lokalisation präzise definiert darstellbar. Das Schichtverfahren in SPECT-Technik (single-photon-computed-tomography) ermöglicht eine exakte Messung der Radioaktivität der injizierten Isotope [97].

*T S sitivität u S iität visu u u it Hi S t i  
t i u i H u t ä vi i i St s v O u i st s  
2 S t it i th is h u hä i v ts h i u ss h  
it 1 2 u 3 i i is h u si v t us S sitivi  
tät u S iität si tt u t T it u i h G h i u H  
H 1 ]*

Gefäß(e)	Schwelle x	<sup>201</sup> Tl		<sup>99m</sup> Tc-Sestamibi	
		Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
RIVA	1	<b>65,3</b>	<b>69,3</b>	<b>64,9</b>	<b>66,3</b>
	2	41,8	93,9	47	86,4
	3	30,6	97,8	38,4	95,3
RCX	1	95,2	38	85,5	37
	2	<b>76,2</b>	<b>71,4</b>	<b>74,1</b>	<b>64</b>
	3	61,9	87,4	56,5	79,9
RCA	1	96,3	36,4	92,9	30,9
	2	<b>80,5</b>	<b>68,8</b>	<b>81,4</b>	<b>56,5</b>
	3	56,1	84,6	71,7	79,2
RCX-RCA	1	98,3	36,9	92,7	35,9
	2				
	3	57,4	89,3	66,9	89,4

Die Daten der Spezifität gelten als eigentliche Kontrollgruppe für diese Untersuchung (Tab. 47). H. Höffken und C. Franzius nahmen zur Bestimmung der Spezifität gesunde Patienten auf, wodurch die Daten repräsentativ werden. Der Vergleich zu den analog berechneten Spezifitäten und der Sensitivität der inflammatorischen Kardiomyopathien erfolgt auf Seite 81.

Das sensitivere Verfahren ist die Myokardszintigraphie als Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Indikationen für den klinischen Einsatz der PET in der Kardiologie nach Stellungnahme der American Heart Association und der Society of Nuclear Medicine sind [86]:

1. die nicht invasive Erkennung und Beurteilung des Schweregrades der koronaren Herzerkrankung
2. die Identifikation von vitalem Myokard bei Patienten mit fortgeschrittener KHK und eingeschränkter regionaler und globaler Ventrikelfunktion.

Die Vitalitätsdiagnostik mittels PET beruht auf dem Nachweis regionaler Stoffwechselaktivität. Unter physiologischen Umständen deckt der nicht ischämische Herzmuskel seinen Energiebedarf hauptsächlich über die Oxidation freier Fettsäuren. Bei vermehrter Zuckerzufuhr oder aber unter hypoxischen Bedingungen kommt es zum „metabolic Shift“ und zur Verwertung von Glukose als hauptsächlichem Substrat. Das verminderte Sauerstoff-Angebot im Ischämieareal führt zu einer Störung der Oxidation der Fettsäuren. Das ischämische oder „hibernating“-Myokard nimmt, im Gegensatz zum gesunden Herzmuskel, unabhängig von der Insulinstimulation Glukose auf. Dieser Vorgang soll durch eine vermehrte Synthese und/oder Translokation von Glukosetransportern bedingt sein [85]. Das geschieht im Sinne einer Adaptation an die wiederholte Ischämie [86]. Dieser „metabolic shift“ ist die Grundlage für die FDG-(F-18-Deoxyglukose) PET. FDG wird wie Glukose in die Zelle transportiert und zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Die akkumulierte Aktivität ist proportional der Glukoseaufnahme. Ein fehlender FDG-Uptake ist ein Zeichen einer irreversiblen Schädigung, ein normaler oder erhöhter Uptake weist auf hypofunktionelles, aber vitales Myokard hin. Um FDG-PET-Aufnahmen entsprechend interpretieren zu können, benötigt man Vergleichsaufnahmen, die die regionale Perfusion darstellen. Hierzu können neben PET mit Perfusionstracern auch SPECT-Untersuchungen mit Tl-201-Chlorid oder Tc-99m-Sestamibi verwendet werden. Ziel ist es, vor allem Regionen mit verminderter oder fehlender Perfusion, aber erhaltener Stoffwechselaktivität herauszufiltern (sog. Mismatch) [95]. Kann hier kein Vitalitätsnachweis erbracht werden, sollte zur endgültigen Diagnose eine PET-Untersuchung angeschlossen werden, um noch verbleibende falsch negative Befunde aufzudecken. Dies gilt insbesondere für Patienten mit stark eingeschränkter Linksventrikelfunktion. Hier scheint die PET der SPECT-Technik deutlich überlegen [63].

Hohe Kosten und limitierte Verfügbarkeit beschränken den Einsatz der PET in der klinischen Routine bei der Diagnostik einer KHK. Ein Vorteil gegenüber dem Thallium- oder Technetium-SPECT ist die Möglichkeit der Quantifizierung der Perfusion zur Bestimmung der koronaren Flussreserve [9, 34]. Die bisherigen Untersuchungen lassen auch den Schluss auf eine höhere diagnostische Treffsicherheit bezüglich der Erkennung einer KHK für PET im Vergleich mit SPECT zu [7, 19, 93,].

#### **4.1.2.3 Endomyokardbiopsie**

Die Diagnose der entzündlichen Herzmuskelerkrankungen basierte auf der histologischen und immunhistochemischen Untersuchung von Endomyokardbiopsien. Hier bestand grundsätzlich das Problem, die Proben nicht gezielt entnehmen zu können. Falsch negative Befunde wären dann ein mögliches Resultat. Dieses Problem stellt den sogenannten „sampling error“ dar [72, 83]. Um das für die Endomyokardbiopsie gewonnene Material möglichst breitgefächert aus dem Myokard zu bestimmen, wurden für die Gewebeproben sieben Biopsien aus dem Herzmuskel entnommen. Dadurch wurde die statistische Wahrscheinlichkeit, pathologisches Material zu diagnostizieren, erhöht und der sampling error verringert. Die Proben wurden unabhängig voneinander, in drei verschiedenen Instituten immunhistochemisch (Labor Prof. Dr. B. Maisch, Marburg), histologisch (Pathologisches Institut Marburg, Prof. Dr. R. Moll) und im Department of Histopathology des Royal Brompton Hospital, London, (Prof. Dr. E.G.J. Olsen) befundet, was die diagnostische Sicherheit durch Minimierung der Interobserver Variabilität [87] erhöhte.

Zu beachten ist hierbei ein Manko der Endomyokardbiopsie: Es wurden zwar sieben Proben entnommen, doch konnte trotz dieser Exaktheit nicht ausgeschlossen werden, dass ein benachbartes Segment, das nicht biopsiert wurde, pathologisches Material enthielt. Das heißt, eine Endomyokardbiopsie, die als pathologisch befundet wurde, war richtig positiv. Eine Endomyokardbiopsie, die einen negativen Befund zeigte, musste nicht wirklich negativ sein. Es bestand immer noch die Möglichkeit, dass ein anderer Teil des Myokards erkrankt war. In diesem Fall läge also entweder eine falsch negative Diagnose (negativer Befund bei tatsächlich krankem Patienten) oder aber eine richtige Entscheidung (negativer Befund bei tatsächlich gesundem Patienten) vor. Trotz aller Sorgfalt blieb also ein Restrisiko für eine falsch negative Diagnose.

#### **4.1.3 Statistik**

Bei dem hier untersuchten Patientengut handelte es sich um eine selektive Stichprobe. Patienten, die in einem Universitätsklinikum stationär oder ambulant behandelt werden, sind häufig schwerwiegender erkrankt als Patienten, die in anderen städtischen Kliniken untersucht werden. So lassen sich die Ergebnisse nicht auf die Grundgesamtheit aller Betroffenen übertragen.

Bezugnehmend auf die drei Untersuchungsmethoden, Ergometrie, Myokardszintigramm und Endomyokardbiopsie, wurden Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien, koronarer Herzkrankheit, Cor hypertensivum und unklaren Thoraxbeschwerden miteinander verglichen. Idealerweise sollte der Verumgruppe eine Kontrollgruppe zugeordnet werden. Die Patienten der Verum- und der Kontrollgruppe sollten sich in möglichst vielen Merkmalen ähneln (Alter, Größe, Konstitution). Wobei die Kontrollgruppe aus gesunden Menschen besteht. Nur dadurch ist ein exakter Vergleich dieser drei Untersuchungsmethoden sowie eine Aussage über ihre Sensitivität und Spezifität gewährleistet. Lediglich für die Berechnung der Spezifität des Belastungs-EKG und der Myokardszintigraphie wurde aus der Literatur auf eine Kontrollgruppe mit gesunden Untersuchten zurück gegriffen (S. 83).

Dass hier mit einer Vergleichsgruppe statt mit einer Kontrollgruppe gearbeitet wurde, ist defizitär. Allerdings beinhaltet das Patientenarchiv einer Universitätsklinik naturgemäß nur äußerst wenige gesunde Menschen, die man für eine retrospektive Studie benutzen könnte.

Positiv für den Vergleich der einzelnen Patientengruppen mit den einzelnen Diagnosen ist die Beobachtungsgleichheit: Alle Untersuchten wurden, entsprechend dem aktuellen Stand der Technik mit den gleichen Methoden untersucht und befundet. Damit liegt eine gleiche Behandlungs- und Beobachtungseinheit vor. Bezüglich der Einfluss- und Störgrößen sind beide Gruppen ähnlich breit gestreut, so dass die angestrebte Strukturgleichheit weitestgehend gewährleistet ist. Eine Beachtung der Struktur-, Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit minimiert einen eventuellen systematischen Fehler. Bei dieser Match-Pairs-Technik, also der künstlichen Zusammenstellung zwischen Fall- und Vergleichsgruppe, erreicht man eher eine Heterogenität als eine Homogenität, was sich negativ auswirkt.

Da es sich um eine retrospektive Erhebung handelt, konnte der Autor dieser Untersuchung nicht aktiv in das Geschehen eingreifen.

Zur Bewertung der Signifikanz wurde  $p$  mittels des  $\chi^2$ -Testes, hinsichtlich einer dichotomen Zielgröße bei zwei unverbundenen Stichproben, ermittelt. Auch nicht signifikante Ergebnisse haben ihre Aussagekraft, allerdings beinhalten sie einen größeren Zufallsfehler.

Der Begriff „signifikant“ macht weder eine Aussage über die korrekte Auswahl der Stichprobe noch darüber, ob das gefundene Ergebnis relevant ist.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Ideal für einen konkreten Vergleich wäre eine äquivalente Größe der einzelnen Gruppen, die in Bezug zueinander stehen. Eingeteilt wurden die Patienten nach ihren Diagnosen. Hier ergaben sich Schwankungsbreiten von 6 Patienten mit DCMi als kleinste Gruppe bis hin zu 74 Patienten (unklare Thoraxbeschwerden). Um dabei überhaupt eine These aufstellen zu können, musste mit statistischen Tests gearbeitet werden, die einer Art Hochrechnung entsprechen und lediglich über Wahrscheinlichkeiten, nicht über sichere Gesetzmäßigkeiten informieren.

Gerade bei der Untersuchung des Einflusses von Viren auf pathologische Veränderungen im Belastungs-Elektrokardiogramm oder in der Myokardszintigraphie handelte es sich um so wenige auffällige Personen, dass eine Aussage bezüglich dieser Thematik auf die Gesamtheit nicht relativierbar ist: Es gab in dieser Untersuchung nur acht Patienten mit einer viruspositiven Endomyokardbiopsie: CMV positive Myokarditis (6 Patienten), ADV positive Myokarditis (1 Patient) und chronische Myokarditis (1 Patient). Nur jeweils ein Patient wies Erregungsrückbildungsstörungen, Herzrhythmusstörungen, eine Myokardnarbe oder eine inhomogene Nuklidanreicherung auf, was bei dieser geringen Anzahl schon gleich 12,5 % entspricht. Es musste der  $\chi^2$ -Test mit Yates-Korrektur gewählt werden (Tab. 29, S. 57).

Zur Überprüfung des viralen Einflusses wäre eine prospektiv angelegte Folgeuntersuchung mit einer größeren Patientenzahl nötig.

Das Kapitel „3.2 Klinische Charakteristika“ (S. 38 - 41) diente in erster Linie der Einführung in die Thematik. Hier bestand keine Hypothesengenerierung. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen für die klinischen Parameter wurden berechnet. Mittelwerte werden generell stark von Ausreißern beeinflusst, vor allem bei den Parametern, für die eine hohe Standardabweichung errechnet wurde. Dadurch verringert sich die Aussagekraft des Mittelwerts. Bekräftigt wird diese Problematik gerade bei nur einer geringen Anzahl von Patienten je Gruppe. Die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung reicht zur vollständigen Charakterisierung einer Verteilung nicht aus, sie gibt aber einen Überblick [23]. Wie zu erwarten, waren die höchsten systolischen Blutdruckwerte bei den Patienten mit Cor hypertensivum gemessen worden. Der größte enddiastolische Volumenindex fand sich naturgemäß mit  $127 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bei den Patienten mit einer DCMi, denn per definitionem kennzeichnet diese Erkrankung eine Dilatation der Ventrikel. Demzufolge

krankung eine Dilatation der Ventrikel. Demzufolge wurde hier, typisch für die DCMi, die geringste Ejektionsfraktion von  $56 \pm 22$  % verzeichnet.

Im Rahmen der Fragestellung sollte analysiert werden, ob es bei einer inflammatorischen Kardiomyopathie im Vergleich zur koronaren Herzkrankheit, Cor hypertensivum und unklaren Thoraxbeschwerden vermehrt charakteristische Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie gibt, die auf eine entzündliche Kardiomyopathie deuten, und wenn ja, um welche Veränderungen es sich dabei handelt. Sowohl bei den entzündlichen Kardiomyopathien als auch in den Vergleichsgruppen gab es mehr pathologische Befunde in den Myokardszintigraphien als bei den Ergometrien, was sich auf die höhere Sensitivität der Myokardszintigraphie gegenüber der Belastungs-Elektrokardiographie zurückführen lässt.

Häufig wurde bei den hier untersuchten Patienten mit einem pathologischen Befund in der Ergometrie zusätzlich ein positives Myokardszintigramm aufgezeichnet (entzündliche Kardiomyopathien gesamt: 40,5 %. Die genaue Aufteilung: 62,5 % bei DCMi, 42,9 % bei chronischer Myokarditis, 27 % bei Perikarditis und 16,7 % bei CMV positiver Myokarditis sowie 57,1 % bei koronarer Herzkrankheit, 45,9 % bei unklaren Thoraxbeschwerden und 43,6 % bei Cor hypertensivum).

Durch die positiven Untersuchungs-Ergebnisse lässt sich, im Gesamten betrachtet zwar am ehesten eine koronare Herzkrankheit vermuten. Mit ausreichender Sicherheit ist nicht auf die Art der Erkrankung zu schließen, geschweige denn, eine Diagnose zu stellen.

Die Berechnung der Vier-Felder-Tafel für die Voruntersuchungen mit pathologischen Befunden bei den Patienten mit entzündlicher Kardiomyopathie und mit koronarer Herzkrankheit ergab mit  $p = 0,05$  eine Signifikanz für die *Myokardszintigraphie* und damit die Bestätigung der Nullhypothese (Tab. 15, S. 44). Demnach kann man also von einem pathologischen Befund in der Myokardszintigraphie auf eine vorliegende koronare Herzkrankheit schließen.

Das ist schließlich Sinn des Myokardszintigramms, denn diese Methode wurde für die Erkennung der koronaren Herzkrankheit, bei unklaren elektrokardiographischen Vorbefunden, etabliert. Darüber hinaus lassen sich mit der nuklearmedizinischen Untersuchung Infarktfolgen in der Spätaufnahme sowie Erfolgskontrollen nach perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) oder nach einem aortocoronarem Venenbypass (ACVB) beurteilen [21].

Dies gilt mit  $p = 0,1$  nicht signifikant für das *Belastungs-Elektrokardiogramm* (Tab. 14, S. 44). Damit lassen sich Herzrhythmusstörungen unter Belastung nachweisen. Des weiteren gibt es im Rahmen der Abklärung einer koronaren Herzkrankheit Aufschluss über rezidivierende Stenokardien oder über verdächtige EKG-Veränderungen, wie Erregungsrückbildungsstörungen, die für eine Ischämie sprechen. Ferner wird mit dieser Methode die Belastbarkeit von Hypertonikern, die Kontrolle einer antihypertensiven Therapie oder eventuelle Erregungsüberleitungsstörungen des Sinusknotens bei Belastung überprüft [21].

Die **Sensitivität** und die **Spezifität** eines Belastungs-Elektrokardiogramms und der Myokardszintigraphie wurden in der Literatur für die koronare Herzkrankheit berechnet, denn dafür sind beide Verfahren etabliert. Je nach Autor und abhängig vom Stenosegrad und der Lokalisation ergeben sich unterschiedliche Werte. Dadurch ist ein Vergleich mit den hier vorliegenden Berechnungen schwierig, da die Vorlagen anders waren (Inflammation, keine Stenose).

Die Sensitivität und Spezifität (Daten in runder Klammer) der Ergometrie wurden festgelegt mit:

70 - 90 % ; (70 - 80 %) [M. Kaltenbach, Frankfurt a.M.; 2000]

80 - 90 % bei signifikanter Koronarstenose ; (75 %) [J.M. Hahn, Tübingen; 1997]

92 % [C.A. Schneider, Köln; 2000]

40 % bei koronarer Eingefäßkrankheit und

90 % bei koronarer Dreigefäßkrankheit; (84 %) [R.C. Funck, Marburg; 2002]

Damit gilt für den Nachweis oder den Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit die Belastungs-Elektrokardiographie als einfachste und sensitivste Methode.

Für das Myokardszintigramm wurden eine Sensitivität und Spezifität (Daten in runder Klammer) angegeben von:

90 % ; (90 %) [M. Kaltenbach, Frankfurt a.M; 2000],

60-70 % ; (70 - 80 %) [C. Reiners, Würzburg; 1999]

75 % ; (75,9 %) für  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi

75,3 % ; (72,7 %) für  $^{201}\text{Tl}$  [C. Franzius, H. Höffken, Marburg; 1995; alle Werte im einzelnen: Tab. 48, S.76]

Es ergeben sich in dieser Untersuchung durchgehend niedrigere Ergebnisse (S. 54, 55). Für die Patienten mit einer inflammatorischen Kardiomyopathie betrug die Sensitivität 58,2 % für die Ergometrie und 67,6 % für das Myokardszintigramm. Bezüglich der Sensitivität deckt sich das Verhältnis, also die Genauigkeit des Myokardszintigramms gegenüber dem Belastungs-Elektrokardiogramm. Es zeigt sich, dass beide Untersuchungen keine ausreichende Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik der entzündlichen Herzkrankheit besitzen und somit durch sensitivere Verfahren, wie die Endomyokardbiopsie ergänzt werden müssen.

Die Anzahl der *Fehler 1. Art* und *2. Art* sollte möglichst gleich groß sein, damit sich die Sensitivität und die Spezifität nur geringfügig voneinander unterscheiden. Falsch positive Befunde im Belastungs-Elektrokardiogramm sind auf Digitalis oder eine Hypokaliämie zurückzuführen, während beta-Blocker oder Nitrate falsch negative Befunde verursachen.

Die Aussagekraft des Myokardszintigramms ist bei Patienten mit einem Linksschenkelblock eingeschränkt. Hier sind die anteroseptalen Segmente im Falle einer Perfusionsminderung nicht beurteilbar, während die Zuverlässigkeit in den inferolateralen Segmenten erhalten bleibt. Die falsch positiven Befunde, die die Spezifität der Myokardszintigraphie mindern, entstehen durch eine inhomogene Strahlungsabschwächung durch Weichteile (Mammae) oder bei Adipositas [18].

Eine Berechnung des body mass indexes für alle Patienten dieser Untersuchung mit einer inhomogenen Nuklidanreicherung ergab, dass insgesamt 41 % der Personen, bei einem body mass index von über 25, übergewichtig bis adipös waren. Das zeigt, dass die körperliche Konstitution einen nicht unerheblichen Einfluss haben kann. Bei 32 % handelte es sich um Frauen.

Das Testergebnis muss immer in Relation zu der Wahrscheinlichkeit gesetzt werden, dass die vermutete Erkrankung bei dem Patienten tatsächlich vorliegt. So bedeutet ein positiver Belastungstest, dass die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzkrankheit für Patienten mit typischer Angina pectoris-Symptomatik bei 98 % liegt, 44 % - 88 % bei atypischen Brustschmerzen und nur 33 % bei asymptomatischen Probanden (Bayessches Theorem).

Durch den Einsatz von *immunhistologischen und immunhistochemischen Methoden* (Quantifizierung und Subtypisierung der Entzündungszellen, Nachweis von gebundenen Autoantikörpern und einer gesteigerten MHC-Antigen- und Adhäsionsmolekülexpressi-

on im Myokard) ist eine deutliche Verbesserung der Spezifität und Sensitivität in der Diagnostik von entzündlichen Kardiomyopathien zu erzielen [41, 76].

Dies belegen die höheren Werte der nachgewiesenen Entzündung bei der Immunhistochemie verglichen mit der konventionellen, also der lichtmikroskopischen Untersuchung von HE-Färbungen. Lediglich bei der DCMi wurden mehr Entzündungen auf konventionellem Wege erkannt (Tab. 30, S. 58).

Die dilatative Kardiomyopathie ist weder durch eine Belastungs-Elektrokardiographie noch durch die Myokardszintigraphie diagnostizierbar. Dafür sind nicht diese Methoden, sondern die Echokardiographie etabliert. Mit ihr lassen sich die charakteristische verminderte Ejektionsfraktion und die Dilatation belegen. Die Inflammation ist durch die Endomyokardbiopsie abzuklären.

Eine vorliegende Mikroangiopathie oder Vaskulitis, wie bei Kollagenosen, wird häufig erst mittels der Endomyokardbiopsie festgestellt. Dies ist dann der Fall, wenn ein pathologisches Belastungs-EKG oder Myokardszintigramm vorliegt, ohne dass ein Hinweis auf eine Makroangiopathie gegeben ist.

Nicht alle *ischämischen Syndrome* mit einer *Angina pectoris*, wie sie im Belastungs-EKG oder im Myokardszintigramm von Patienten mit chronischer Myokarditis, idiopathischen Kardiomyopathien oder Vaskulitiden auffallen, deuten auf eine Verengung der epikardialen Koronargefäße hin. Die Gefäße können hier weit und ohne stenotische Verengung sein. Auf diese Weise entstehen falsch positive Befunde in beiden Untersuchungsmethoden.

Daher wurden in diesem Rahmen nur die Patienten bewertet, die keine Hypertonie, aber Zeichen einer Ischämie in den Voruntersuchungen hatten.

Man vermutet als Ursache eine, durch einen erhöhten Zytokinspiegel veränderte Regulationsbreite der kardialen mikrovaskulären Strombahn [4, 44, 45, 55], eine Mikroangiopathie, oder eine sekundäre Immunpathogenese, des weiteren eine echte Vaskulitis, deren Ätiologie auf einer bakteriellen Infektion oder einer viralen Persistenz beruht [50]. Die immunkomplexvermittelte Reaktion bezieht auch kleine Gefäße, z. B. als Koronaritis mit ein.

Eine Angina pectoris-artige Symptomatik kann auch durch das gleichzeitige Vorliegen einer Perikarditis bei Perimyokarditis erklärt werden.

Untersuchungen ergaben, dass sich die höchsten Schweregrade der Angina pectoris-Symptomatik bei Patienten mit Myokarditis finden, die meist lediglich eine segmentale

Kontraktionsstörung aufweisen. Die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist also nur gering eingeschränkt. Anders verhält es sich mit der Dyspnoe-Symptomatik, die besser mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Bezug steht [50].

Die echte Angina pectoris, als Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit, ist meist Ausdruck einer Myokardischämie. Sonstige Schmerzen oder Missempfindungen in der Herzgegend können auch die Folge von anderen Herzerkrankungen, wie dem hyperkinetischen Herzsyndrom, Herzrhythmusstörungen oder eines Mitralklappenprolapses sein. Die Abbruchrate lag bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit in dieser Untersuchung bei nur 9,5 %. Angina pectoris-ähnliche Beschwerden werden häufig von anderen Organen verursacht. Es kann sich dabei um Schmerzen ausstrahlend von der Thorax- oder Interkostalmuskulatur, der Pleura, des Ösophagus, des Periosts, des Unterhautgewebes und der Haut handeln [38]. Das erklärt die hohen Abbruchraten von 16,2 % der Ergometrien bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden. Wegen Angina pectoris wurden je 9,5 % der Belastungs-Elektrokardiogramme und der Myokardszintigramme bei den Patienten mit einer Myokarditis vorzeitig finalisiert (Tab. 21, S. 50).

Auf eine virale Myokarditis deutet eine progrediente Belastungsdyspnoe hin. Sie gibt Hinweise auf eine neu aufgetretene Einschränkung der myokardialen Kontraktilität mit einer Größenzunahme der Herzhöhlen oder Störungen des Erregungsleitungs- bzw. Reizbildungs-Systems [84]. Von den hier untersuchten Patienten mit einer viruspositiven Myokarditis mussten 16,6 % die Ergometrie aufgrund einer **Dyspnoe** beenden. Mit der eingeschränkten Ejektionsfraktion korreliert die Dyspnoe-Symptomatik bei einer dilatativen Kardiomyopathie [50]. Auffallend ist, dass 50 % der Patienten mit einer DCMi das Belastungs-Elektrokardiogramm und 37,5 % die Myokardszintigraphie wegen einsetzender Atemnot abbrechen mussten (Tab. 22, S. 51). Dies sind entschieden mehr Patienten als bei allen anderen Diagnosen, was die eingeschränkte kardiale Kontraktilität widerspiegelt.

Bei inflammatorischen Kardiomyopathien werden häufig Ergometrien mit ischämischen Erregungsrückbildungsstörungen in Form von ST-Streckensenkungen und reversible Speicherdefekte, also Ischämiereaktionen im Myokardszintigramm beobachtet [50, 57]. Eine Ischämie im eigentlichen Sinne setzt eine Makroangiopathie voraus. Ansonsten ist sie eine, einer Perfusionsstörung nur vergleichbare Perfusionsstörung. Eine Mikroangiopathie ist in diesem Falle abzuklären. Es fällt auf, dass bei mehr Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Belastungs-Elektrokardiogramm (52 %) als in der Myokardszinti-

graphie (40,7 %) diese Symptomatik vorlag. Bei den Patienten mit chronischer Myokarditis war das Verhältnis gegenteilig: 33,3 % in der Ergometrie und 48,5 % in der Myokardszintigraphie. Dabei ist zu bemerken, dass in der nuklearmedizinischen Diagnostik mehr Patienten mit einer chronischen Myokarditis als mit einer koronaren Herzkrankheit reversible Nuklidanreicherungen aufwiesen (S. 44 - 46).

Eine Indikation für den Einsatz von Myokardszintigrammen und danach einer Herzkatheteruntersuchung mit Entnahme von Biopsien stellen **Herzrhythmusstörungen** im Belastungs-EKG dar, die einer genaueren Abklärung bedürfen [37].

Bei allen Patientengruppen wurden mehr ventrikuläre als supraventrikuläre Extrasystolen verzeichnet. Bei je knapp einem Drittel (27 % ) der Patienten mit Cor hypertensivum und mit unklaren Thoraxbeschwerden sind ventrikuläre Extrasystolen aufgetreten. Dies war möglicherweise die Ursache für die Missempfindungen der Patienten mit unklaren Beschwerden. Vergleichbar stark traten ventrikuläre Extrasystolen bei den Patienten mit Perikarditis (18,1 %), koronarer Herzkrankheit (15,8 %) und chronischer Myokarditis (14,2 %) auf. Damit wird deutlich, dass Rhythmusstörungen zwar typisch, aber nicht spezifisch für eine Myokarditis sind (Tab. 18, S. 47).

**Myokardnarben** weisen auf nekrotisches Myokardareal hin. Auffallend häufig fand sich im untersuchten Patientengut eine Narbe bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Knapp ein Drittel (30,2 %) der Untersuchten dieser Vergleichsgruppe zeigte einen nicht reversiblen Speicherdefekt. Dies bestätigt die Aussage, dass eine Myokardszintigraphie vor allem bei elektrokardiographischem und anamnestischem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit indiziert ist [38]. Bei den Kardiomyopathien mit Inflammation hingegen war nur bei 8,1 % der Patienten eine Myokardnarbe sichtbar (Tab. 23, S. 51).

Die **inhomogene Nuklidanreicherung** stellte sich bei vielen Krankheitsbildern ein, die zwar mit strukturellen Veränderungen des Myokards, nicht aber unbedingt mit einer Makroangiopathie einhergingen (Tab. 24, S. 52). Auffallend hoch war der prozentuale Anteil einer Inhomogenität bei Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden (25,7 %), und bei den Patienten mit chronischer Myokarditis (21,4 %), ähnlich häufig bei den Patienten mit CMV-Myokarditis (16,6 %) und bei Cor hypertensivum (18,2 %). Selten wurde dieser Befund bei der Perikarditis (9 %) sowie bei der koronaren Herzkrankheit (9,5 %) verzeichnet.

Bei der koronaren Herzkrankheit werden segmentale Ausfälle beobachtet, die spezifischen Versorgungsgebieten von Koronararterien zugeordnet werden können. Gerade der hohe Anteil an inhomogenen Nuklidanreicherungen im Myokardszintigramm bei den Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden stellte die Indikation für die Herzkatheteruntersuchung mit Entnahme der Endomyokardbiopsien zum Ausschluss einer koronaren Makroangiopathie dar. Möglicherweise kann der Befund durch eine nicht diagnostizierte Myokarditis bedingt sein (sampling error). Ferner lässt sich vermuten, dass ein eventuell nicht erkannter und damit nicht eingestellter Bluthochdruck, eine Mikroangiopathie, eine Vaskulitis oder Adipositas mit einer Inhomogenität in Verbindung stehen können. Der Verdacht auf Mikroangiopathie oder vaskulitische Veränderungen, möglicherweise auch durch Immunkomplexe, sollte dann weiter abgeklärt werden [50].

Durch die Berechnung mit dem  $\chi^2$ -Test stellte sich heraus, dass es nicht signifikant häufiger zu inhomogenen Nuklidanreicherungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Vergleich zu Patienten mit inflammatorischen Kardiomyopathien kam ( $p = 0,1$ ; Tab. 25, S. 52). Auf der  $\alpha = 0,05$  - Ebene war dieser Befund also nur richtungsweisend, aber nicht spezifisch für die Diagnostik.

Eine eventuelle Relation zwischen objektiven Zeichen einer *Ischämie* und einer *Inhomogenität* im Myokardszintigramm sollte weiter, zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit abgeklärt werden. In Abhängigkeit der Diagnosen sind unterschiedliche Verhältnisse errechnet worden. Nur 2,9 % der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit wiesen sowohl Ischämie-typische Veränderungen im Belastungs-Elektrokardiogramm als auch inhomogene Nuklidanreicherungen in der Myokardszintigraphie auf. Von den Patienten mit chronischer Myokarditis waren es 9,1 % und aus der Vergleichsgruppe der unklaren Thoraxbeschwerden 11,8 %.

Mit einer errechneten Irrtums-Wahrscheinlichkeit von  $p = 0,4$  ergab sich kein Zusammenhang zwischen einer inhomogenen Nuklidanreicherung im Myokardszintigramm und Ischämie-typischen Erregungsrückbildungsstörungen im Belastungs-Elektrokardiogramm bei Patienten mit einer inflammatorischen Kardiomyopathie. Bei den unklaren Thoraxbeschwerden betrug die Wahrscheinlichkeit für und gegen einen Zusammenhang zwischen Inhomogenität und Minderdurchblutung während der Belastungs-Elektrokardiographie  $p = 0,5$ . Am deutlichsten wird der eventuelle Zusammenhang zwischen einer Ischämie und einer Inhomogenität bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 11 % (Tab. 26, S. 53). Da sich für alle drei Gruppen keine Signifikanz ergab, kann die Inhomogenität nur als Indiz,

nicht aber als Hinweis auf eine Minderdurchblutung des Myokards gewertet werden. Die unklaren Thoraxbeschwerden können eventuell aus einer Mangeldurchblutung im Sinne einer Mikroangiopathie resultieren. Bei Adipositas erscheint die inhomogene Nuklidanreicherung oft als Artefakt, bei einer koronaren Dreigefäßkrankheit wird das gesamte Areal häufig diffus abgebildet [18].

Mit 90 % -iger Zuverlässigkeit gab es keinen Zusammenhang zwischen *Viruspersistenz* und einer *Inhomogenität* bei einer inflammatorischen Kardiomyopathie ( $p = 0,9$ ; Tab. 29, S. 57). Da das Ergebnis nicht signifikant war, wurde die Nullhypothese verifiziert.

Eine *Inhomogenität* weist, je nach Ergebnis, mit relativ großer bis sehr großer Wahrscheinlichkeit weder auf eine *Fibrose* noch auf eine *Hypertrophie* hin (Tab. 37, S. 65 für Fibrose und Tab. 44 - 46, S. 73 für Hypertrophie). Die Ursachen für die inhomogene Nuklidanreicherung müssen weiter analysiert werden. Mit den berechneten Werten von  $p = 0,9$  (Fibrose) und  $p = 0,4$  (Hypertrophie) bei Inflammatorischer Kardiomyopathie,  $p = 0,3$  (Fibrose) und  $p = 0,6$  (Hypertrophie) bei unklaren Thoraxbeschwerden,  $p = 0,4$  (Fibrose) und  $p = 0,6$  (Hypertrophie) bei koronarer Herzkrankheit sowie  $p = 0,5$  (Hypertrophie) bei Cor hypertensivum liegt keine Signifikanz vor. Es darf somit für alle Erkrankungen die Nullhypothese angenommen werden. Hoch signifikant war das Ergebnis für Patienten mit Bluthochdruck, fibrösen Arealen und einer inhomogenen Nuklidanreicherungen ( $p = 0,0003$ ). Es liegt mit nur geringer Irrtumswahrscheinlichkeit eine Fibrose vor, wenn im Myokardszintigramm eines Hypertonikers eine Inhomogenität befundet wird.

Es war zu erörtern, inwiefern sich *fibröse und hypertrophische Veränderungen* des Myokards auf die einzelnen *pathologischen Befunde* im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie auswirken und ob es diesbezüglich einen Unterschied zwischen inflammatorischen Kardiomyopathien und den drei Vergleichsgruppen gab.

Problematisch bei der Bestimmung der Stärke der Fibrose und der Hypertrophie war, dass die Einteilung semiquantitativ nach visueller Auszählung erfolgte. Rückblickend ist über die Präzision der Zählung durch die einzelnen Pathologen nicht zu urteilen.

In Folge eines inflammatorischen Myokardprozesses kann es zu strukturellen Veränderungen kommen. Dazu zählt eine ausgeprägte interstitielle Fibrose, die, nach der fibrösen Strangulationstheorie nach Weber, die Kontraktion der an sich intakten Muskelfa-

sern beeinträchtigen kann. Durch eine anschließende reaktive Hypertrophie strebt der Herzmuskel eine Gegensteuerung an. Doch vor allem, wenn sich die epikardialen Leitungsgefäße, insbesondere die Arteriolen nicht parallel zur Hypertrophie mit entwickeln, kommt es zu einer verminderten Koronarreserve [41, 50].

Signifikant häufig wurden pathologische Befunde sowohl bei den Ergometrien als auch bei den Myokardszintigraphien bei den Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie und Fibrose verzeichnet, nicht aber mit einer hypertrophischen Veränderung (Tab. 33, 34, S. 62; Tab. 40, 41, S. 69).

Auffallend war, sowohl im Hinblick auf die Fibrose als auch auf die Hypertrophie die Ähnlichkeit zwischen den Ergebnissen bei den Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien und den Patienten der Vergleichsgruppen.

Bei den entzündlichen Kardiomyopathien kommt es, wie oben beschrieben, bei vorliegender Fibrose als kompensatorische Maßnahme zu einer Hypertrophie des Herzmuskels. In dieser Untersuchung wurde bei 83 % der Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie eine Hypertrophie festgestellt. Dabei überrascht es, dass mehr Patienten aller Gruppen ohne Fibrose als ohne Hypertrophie biopsiert wurden. Vom Schweregrad der Fibrose oder der Hypertrophie lässt sich also keine Zuordnung auf die Art einer Erkrankung machen. Auch war keine nennenswerte Differenzierung zwischen den Vergleichsgruppen und der Verumgruppe zu beobachten.

Generell wurden bei den Patienten der Verumgruppe sowie der drei Vergleichsgruppen bei vorhandener Fibrose oder Hypertrophie mehr pathologische Befunde beschrieben, als bei den Untersuchten, die keine strukturelle Veränderungen aufwiesen. Dies galt in ähnlichem Maße für alle Befunde, also Erregungsrückbildungsstörungen oder Herzrhythmusstörungen im Belastungs-Elektrokardiogramm sowie für Ischämien, Myokardnarben oder Inhomogenitäten im Myokardszintigramm (Tab. 35, S. 63; Tab. 42, S. 70). Durch die entsprechenden pathologischen Befunde ist generell auf strukturelle Veränderungen des Myokards zu schließen. Für die Diagnostik erhält man nur durch diese Befunde keine spezifischen Hinweise.

Untersucht werden sollte, ob Patienten mit *Viruspersistenz* häufiger *pathologische Befunde* im Myokardszintigramm und/oder im Belastungs-Elektrokardiogramm zeigen als Patienten ohne Viruspersistenz. Wie bereits geschildert, läßt sich von der geringen Anzahl viruspositiver Befunde (8 Patienten) nicht auf die Allgemeinheit schließen.

Unabdingbar für die Wahl einer geeigneten Therapie der jeweiligen Herzerkrankung ist die exakte Diagnose. Viren, in erster Linie Zytomegalie-, Adeno-, Entero-, Hepatitis-, Parvo-B19- oder HI-Viren werden neben Bakterien, wie Borrelien, Protozoen oder Chlamydien, sowie einer genetischen Komponente für die Ätiologie einer inflammatorischen Kardiomyopathie verantwortlich gemacht. Bei den meisten Formen einer Myokarditis ist trotz vorliegender Entzündungsreaktion im Myokard kein Virusgenom nachweisbar. Man spricht dann von einer autoreaktiven Myokarditis [50].

Als hauptsächlicher Erreger wird in der aktuellen Literatur das Parvovirus B19 genannt [68]. Da beim Erwachsenen die Anzucht von Viren aus Biopsien meist erfolglos verläuft, werden sensitivere molekularbiologische Methoden, wie die PCR oder die ISH eingesetzt [54].

Persistierendes Virusgenom ist in der Literatur bei 11,8 % der Patienten mit entzündlichen Kardiomyopathien beschrieben worden (Enterovirus 2,2 %, Zytomegalievirus 5,4 %, Adenovirus 4,2 %). Die Daten beziehen sich auf die chronische und akute Myokarditis sowie auf die DCMi.

Dies deckt sich in etwa mit den Ergebnissen dieser Untersuchung. Nur 4,1 % der viruspositiven entzündlichen Herzmuskelerkrankungen wurden mittels In-situ-Hybridisierung und 6,8 % durch die Polymerase Kettenreaktion nachgewiesen. Das heißt also, dass nur diese Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung von Viren befallen waren (Tab. 28, S. 57).

Bei der chronischen Myokarditis muss es sich nicht notwendigerweise um eine persistierende enterovirale Infektion handeln, da klinische Befunde eine postvirale Immunpathogenese der Myokardschädigung ohne Viruspersistenz belegen. Zudem kann eine persistierende enterovirale Infektion auch im Stadium der chronischen Myokarditis spontan ausheilen [41].

Serologische Virustiter geben die gesamte Chronik einer möglichen Infiltration eines Menschen wieder. Dadurch erhält man aber weder Auskunft über den Zeitpunkt der zytolytischen viralen Aktivität, noch über ihre Lokalisation [50].

Insgesamt war bei 67,9 % der Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie die serologische Diagnostik viruspositiv. Auf diese Weise lassen sich keine Rückschlüsse über die Ätiologie der aktuellen kardiologischen Diagnose machen.

30 bis 50 % der infektiösen Perikarditiden sind in der Literatur als virologisch bedingt beschrieben worden [57]. Wegen der zeitlichen Verzögerung zwischen Virusinfektion und klinischer Manifestation gelingt in der Regel die Isolation des Virus aus dem Herz-

beutel nicht. Nur serologisch und nach einer epikardialen Biopsie können molekularbiologisch Hinweise auf die Ätiologie gewonnen werden. Bei allen elf der hier untersuchten Patienten mit einer Perikarditis waren die In-situ-Hybridisierung oder die PCR negativ. Bei 82 % wurde eine positive Serologie nachgewiesen mit Parainfluenzaviren 1, 2, 3, Influenzaviren A, B, C, Coxsackieviren B1, B2, B3, B4, B5, ECHO-, Herpes simplex-, Zytomegalie-, HI-, Epstein-Barr-, Adeno- und/oder Parvoviren sowie die Bakterien Rickettsien, Chlamydia pneumoniae, Mykoplasmen und/oder Borrelien.

In Tabelle 29 (S. 57) wurde aufgeführt, in wie viel Prozent der viruspositiven Diagnosen pathologische Veränderungen im Belastungs-Elektrokardiogramm und in der Myokardszintigraphie auftraten. Betrachtet man ausschließlich die prozentualen Anteile der pathologischen Befunde, stellt man fest, dass sie vermehrt bei den Patienten mit einer virusnegativen Endomyokardbiopsie vermerkt wurden. Lediglich die Myokardnarben wurden häufiger bei den Patienten mit aktuellem virologischem Befall vermerkt. Die Berechnung der Wahrscheinlich ergab ein eindeutiges Resümee. Die Nullhypothese besagt, es gäbe keinen Hinweis von einem pathologischem Befund auf eine virale Infektion und wurde mittels des  $\chi^2$ -Test vorläufig angenommen. ( $p = 0,18$  bei Erregungsrückbildungsstörungen;  $p = 0,8$  für Herzrhythmusstörungen,  $p = 1$  für Ischämie bzw. Myokardnarben im Myokardszintigramm und  $p = 0,9$  für Inhomogenität). Sie muss aufgrund der fehlenden Signifikanz bestätigt werden.

**Zusammenfassend** geben die hier vorgestellten Untersuchungen zwar einen Aufschluss über eine kardiale Erkrankung. Man erfährt durch das Belastungs-Elektrokardiogramm und durch die Myokardszintigraphie nicht, ob eine Entzündung, strukturelle Veränderungen, eine Viruspersistenz im Herzmuskel oder eine koronare Herzkrankheit vorliegen.

Vor allem bei einem schwerem oder symptomatischen Krankheitsbild empfiehlt es sich, insbesondere im Hinblick auf eine Herzmuskelentzündung, eine Angiographie und Lävokardiographie mit Entnahme von Endomyokardbiopsien durchzuführen und diese dann immunhistochemisch, immunzytologisch und immunpathologisch zu analysieren. Denn nur so lassen sich das Ausmaß einer strukturellen Veränderung sowie die für die Erkrankung ursächlichen Erreger bestimmen.

Auf der Grundlage des gegenwärtigen Kenntnisstandes wird empfohlen, in jedem Fall einer akuten und chronischen Myokarditis bzw. DCMi die histologische Untersuchung von Endomyokardbiopsien mit molekularbiologischen sowie immunhistochemischen

Analysen zu verbinden [46]. Gerade die Bestätigung oder der sichere Ausschluss der Diagnose „Myokarditis“ ist nur durch die Myokardbiopsie möglich. Sie sollte immer durchgeführt werden bei:

- pathologischen elektrokardiographischen Befunden einer Myokarditis: höhergradige Herzrhythmusstörungen, ST- Streckensenkungen, Abflachung oder Negativierung der T-Welle, Erregungsleitungsstörungen [37],
- pathologischen myokardszintigraphischen Befunden: Ischämie-typische reversible Speicherdefekte oder inhomogene Nuklidanreicherungen [50],
- unklaren Kontraktionsstörungen [88],
- schwerem symptomatischem Verlauf mit belastungsunabhängigen Angina pectoris-artigen Beschwerden [46, 75], Dyspnoe [50] oder Symptomen eines starken grippalen Infektes [21],
- unklarer kardialer Beschwerdesymptomatik [83].

Häufig wird leider erst im Stadium der Erkrankung bei der Mehrzahl der Patienten die Indikation zur invasiven Diagnostik gestellt. Somit erfolgt bei der überwiegenden Anzahl der Patienten die erste Entnahme von Herzmuskelbiopsien erst zu einem Zeitpunkt, zu dem bereits reparative Prozesse im Herzmuskel-Gewebe stattgefunden haben. Charakteristische Myozytolysen liegen in der Regel nicht mehr vor. Die diffus im Myokard verteilten zellulären Infiltrate sind dann wesentlich geringer ausgeprägt und lichtmikroskopisch schwer von anderen, nicht immunkompetenten, interstitiellen Zellen (Fibroblasten, Endothelzellen, dendritische Zellen) zu differenzieren [53]. Nur eine exakte Diagnostik ermöglicht eine kausale, neben einer rein symptomatischen Therapie.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung war es, den Stellenwert der Belastungs-Elektrokardiographie und der Myokardszintigraphie in der Stufendiagnostik der entzündlichen Herzmuskerkrankungen zu bestimmen. Die Abklärung erfolgte retrospektiv mit Hilfe der prospektiv angelegten Marburger Endomyokardbiopsie-Datenbank der Klinik für Innere Medizin-Kardiologie und mittels Aufzeichnungen des Nuklearmedizinischen Archivs. Bewertet wurden Befunde von 266 Patienten, die in engem zeitlichem Rahmen eine Ergometrie, eine Myokardszintigraphie und eine Herzkatheteruntersuchung mit Entnahme von Endomyokardbiopsien erhielten. Davon hatten 74 Patienten entzündliche Kardiomyopathien: chronische Myokarditis (42), Perikarditis (11), DCMi (8), CMV positive Myokarditis (6), akute Myokarditis (2), chronische Perimyokarditis (2), ADV positive Myokarditis (1), Borrelien positive Perimyokarditis (1) und Sarkoidose (1). Ihnen gegenübergestellt wurden drei Vergleichsgruppen: Patienten mit unklaren Thoraxbeschwerden (74), koronarer Herzkrankheit (63; KHK) und Cor hypertensivum (55).

Es wurden bei den Kardiomyopathien mit Inflammation in 58,1 % pathologische Veränderungen in der Belastungs-Elektrokardiographie, in 67,6 % im Myokardszintigramm sowie bei 40,5 % der Patienten in beiden Untersuchungen festgestellt. Bei den einzelnen Gruppen lagen folgende pathologische Befunde im Belastungs-EKG vor: Ischämietypische Erregungsrückbildungsstörungen in Form von ST-Streckensenkungen: Verumgruppe: 28,5 %, unklare Thoraxbeschwerden: 23,9 %, KHK: 52,0 %. T-Negativierungen: Verumgruppe: 11 %. Alle aufgezeichneten Blockbilder lagen bereits vor der Belastung vor und waren damit nicht als pathologisch zu werten. Herzrhythmusstörungen: Verumgruppe: 23 %, unklare Thoraxbeschwerden: 40,6 %, KHK: 24,2 %, Cor hypertensivum: 36,3 %. Reversible Speicherdefekte im Myokardszintigramm im Sinne einer Ischämie: Verumgruppe: 38 %, unklare Thoraxbeschwerden: 22,4 %, KHK: 40,7 %. Myokardnarben: Verumgruppe: 8,1 %, unklare Thoraxbeschwerden: 5,4 %, KHK: 30,2 %, Cor hypertensivum: 1,8 %. Inhomogene Nuklidanreicherungen: Verumgruppe: 19 %, unklare Thoraxbeschwerden: 25,7 %, KHK: 9,5 %, Cor hypertensivum: 18,2 %.

Unklar bleibt der Stellenwert von Kontrastmittel-Inhomogenitäten in Ruhe und bei Belastung. Sie erlauben derzeit noch keine spezifische Zuordnung zu einem bestimmten Krankheitsbild und bedürfen weiterer diagnostischer Abklärung. Ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Fibrose und einer Inhomogenität im Myokard-

szintigramm wurde einzig für die Patienten mit Cor hypertensivum errechnet ( $p = 0,0003$ ). Bei hypertrophisch verändertem Myokard ließen sich in keiner Gruppe signifikant gehäuft Inhomogenitäten erkennen. Eine inhomogene Nuklidanreicherung steht mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in Zusammenhang mit einer Ischämie:  $p = 0,4$  bei inflammatorischer Kardiomyopathie,  $p = 0,5$  bei unklaren Thoraxbeschwerden und  $p = 0,11$  bei KHK. 41 % aller Patienten mit einer Inhomogenität waren übergewichtig, 32 % waren weiblichen Geschlechts. Vermutet werden kann ein falsch positiver szintigraphischer Befund durch Artefakte von Adipositas oder Weichteilen (Mammae).

Bei allen vier Patientengruppen wurden mit steigendem Grad der Hypertrophie und Fibrose vermehrt pathologische Befunde in beiden Untersuchungen verzeichnet. Dabei ergaben sich keine spezifischen Merkmale für die Verumgruppe zu den Vergleichsgruppen.

Keine signifikante Häufung von positiven Befunden konnte für eine molekularbiologisch nachgewiesene Viruspersistenz berechnet werden. Allerdings war die Anzahl der viruspositiven Befunde gering (8), so dass es weiterer Abklärung bedarf.

Für die Erkennung einer inflammatorischen Kardiomyopathie lag die Sensitivität des Belastungs-Elektrokardiogramms bei 58,2 % und der Myokardszintigraphie bei 67,6 %. Die Ergometrie und das Myokardszintigramm zusammen erlauben eine Charakterisierung der Patienten hinsichtlich der Belastbarkeit, Herzrhythmusstörungen oder der Ischämiediagnostik der koronaren Herzkrankheit durch die Darstellung segmentaler Perfusionsstörungen in Ruhe und Belastung. In der Differentialdiagnostik der inflammatorischen Kardiomyopathien liefern beide Verfahren jedoch kein spezifisches Ergebnis. Standard bleibt dafür die Koronarangiographie und Lävokardiographie als invasives Verfahren, mit Entnahme von Endomyokardbiopsien und deren histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Untersuchung. Nur so lassen sich strukturelle Veränderungen, Entzündungen oder virales Genom überprüfen. Dies ist die Grundlage einer kausalen Therapie.

## 6. Literatur

- 1 **Arbab**, A.S., Koizumi, K., Toyama, K., Arai, T., Araki, T.: Technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells. *J Nucl Med* (1998); 39 (2): 266-271
- 2 **Archard**, L.C., Bowles, N.E., Cunningham, L., Freeke, C.A., Olsen, E.G., Why, H.J., Richardson, P.J.: Molecular probes for detection of persisting enterovirus infections of human heart and their prognostic value. *Eur Heart J* (1991); 12 Suppl D: 56-59
- 3 **Aretz**, H.A.T.: Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol* (1987); 18 (6): 619-24
- 4 **Bach**, D.S., Beanlands, R.S., Schwaiger, M., Armstrong, W.F.: Heterogeneity of ventricular function and myocardial oxidative metabolism in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* (1995); 25(6): 1258-1262
- 5 **Banatvala**, J.E.: Viral infections of the heart. London-Boston-Melbourne: Hodder & Stoughton (1990)
- 6 **Barnden**, L.R., Ong, P.L., Rowe, C.C.: Simultaneous emission transmission tomography using technetium-99m for both emission and transmission. *Eur J Nucl Med* (1997); 11: 1390-1397
- 7 **Bergmann**, K.P., Glatting, G., Grab, B., Hess, M., Breuer, H., Kochs, M., Hombach, V., Reske, S.N.: Comparison of 82-Rubidium positron emission tomography to 99-Technetium-Methoxyisobutyl isonitrile perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* (1995); 25 Suppl: 365A
- 8 **Blalock**, H.M.: Social Statistics. Rev. Second Edition. McGraw-Hill International Student Edition (1981); 292
- 9 **Choi**, Y., Huang, S.C., Hawkins, R.A., Kuhl, D.E., Dahlborn, M., Hoh, C.K., Czernin, J., Phelps, M.E., Schelbert, H.R.: A simplified method for quantification of myocardial blood flow using nitrogen-13 ammonia and dynamic PET. *J Nucl Med* (1993); 34: 488-497.
- 10 **Corey**, G.R., Campbell, P.T., van Trigt, P., Kenney, R.T., O'Connor, C.M., Sheikh, K.H., Kisslo, J.A., Wall, T.C.: Etiology of large pericardial effusions. *Am Heart J* (1993); 95: 209-213
- 11 **D. Ristic**, A., Maisch, B., Hufnagel, G., Seferovic, P.M., Pankuweit, S., Ostojic, M., Moll, R., Olsen, E.: Rhythmusstörungen bei akuter Perikarditis. Die Endomyokardbiopsiestudie. *Herz* (2000); 25: 729-733
- 12 **Davydova**, J., Pankuweit, S., Crombach, M., Eckhardt, H., Strache, D., Faulhammer, P., Maisch, B.: Detection of Viral and Bacterial Protein in Endomyocardial Biopsies of Patients with Inflammatory Heart Muscle Disease? *Herz* (2000); 25: 233-239

- 13 **Dec, G.W. Jr, Palacios, I.F., Fallon, J.T., Aretz, H.T., Mills, J., Lee, D.C., Johns, R.A:** Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathy. Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N Engl J Med* (1985); 321: 885-890
- 14 **Di Rocco, R.J., Rumsey, W.L., Kuczynski, B.L., Lindner, K.E., Pirro, J.P., Narra, R.K., Nunn, A.D.:** Measurement of myocardial blood flow using a co-injection technique for technetium-99m-teboroxime, technetium-96-sestamibi and thallium-201. *J nucl Med* (1992); 33: 1152-1159
- 15 **Laßnig, E., Brandl, J., Gallowitsch, H.J., Kumnig, G., Unterweger, O., Mikosch, P., Kresnik, E., Gomez, I., Grimm, G., Lind, P.:** Nuklearmedizinische Vitalitätsdiagnostik in der Kardiologie: Myokardszintigraphie und Cardio-PET. *J Cardiol* (2000); 7 (3): 120-123
- 16 **Franzius, C.:** Validierung der Myokard-SPECT und Thallium-201-Chlorid und Technetium-99m-Sestamibi durch ROC-Analyse der visuell und quantifiziert erhobenen Methode. Medizinische Dissertation, Universität Marburg (1995): 62-63
- 17 **Funck, R.C., Wilke, A., Rupp, H., Maisch, B., Brilla, C.G.:** Kardiale Struktur-Funktions-Beziehung und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beim Hochdruckherz. *Herz* (1995); 5: 330-339
- 18 **Gallowitsch, H.J., Sykora, J., Mikosch, P., Kresnik, E., Unterweger, O., Grimm, G., Lind, P.:** Attenuation-corrected Tl-201 SPECT using a Gd-153 moving line source: Clinical value and impact of attenuation correction on the extent and severity of perfusion abnormalities. *Eur J Nucl Med* (1998); 25: 220-228
- 19 **Go, R.T., Marwick, T.H., MacIntyre, W.J., Saha, G.B., Neumann, D.R., Underwood, D.A., Simpfendorfer, C.C.:** A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* (1990); 31: 1899-1905
- 20 **Hagar, J.M., Rahimtoola, S.H.:** Chagas' heart disease in the united States. *N Engl J Med* (1991); 325: 793-794
- 21 **Hahn, J.M.:** Innere Medizin. Stuttgart, New York: Thieme (1997); 30, 55, 211
- 22 **Hamm, L.F., Crow, R.S., Stull, G.A., Hannan, P.:** Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* (1989); 63: 1193-1197
- 23 **Harms, V.:** Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Kiel: Harms (1998); 97-100; 186-211
- 24 **Hastka, J.:** Hämatologie. Immunzytologie. Stuttgart: Schattauer (1997); 47-57

- 25 **Haude, M., Jehle, J., Losse, B., Politz, B., Schmiel, F.K., Spiller, P.:** Qualitative evaluation of myocardial perfusion using digital subtraction angiocardiography. *Z Kardiol* (1985); 12: 685-91
- 26 **Heim, A., Stille-Siegener, M., Kandolf, R., Kreuzer, H., Figulla, H.R.:** Enterovirus-induced myocarditis: hemodynamic deterioration with immuno-suppressive therapy and successful application of interferon-alpha. *Clin Cardiol* (1994); 17: 563-565
- 27 **Hengstenberg, C., Rose, M.L., Olsen, E.G., Maisch, B.:** Immune response of the endothelium in myocarditis, dilated cardiomyopathy and rejection after heart transplantation. *Eur Heart J* (1991): 12 Suppl D: 144-146
- 28 **Herskowitz, A., Wu, T.C., Willoughby, S.B., Vlahov, D., Ansari, A.A., Besch, W.E., Baughman, K.L.:** Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol* (1994); 24: 1025-1031
- 29 **Herzum, M., Mahr, P., Wietzychowski, F., Jomaa, H., Weller R., Spengler D., Ruppert V., Maisch B.:** Left ventricular haemodynamics in murine viral myocarditis. *Eur Heart J* (1995): 16 Suppl O: 28-30
- 30 **Hör, G., Krause, B.J.:** *Kardiologische Nuklearmedizin*. Stuttgart, New York: Thieme (1997); 207- 230
- 31 **Huber, S.A., Lodge, P.A.:** Coxsackie B3 myocarditis in Balb/c mice. Evidence for autoimmunity to myocyte antigens. *Am J Pathol* (1984); 116(1): 21-29
- 32 **Hufnagel, G., Pankuweit, S., Maisch, B.:** Therapie der dilatativen Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung. *Med Klin* (1998); 4: 240-252
- 33 **Hufnagel, G., Pankuweit, S., Richter, A., Schönian, U., Maisch, B.:** The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). *Herz* (2000); 25: 279-90
- 34 **Hutchins, G.D., Schwaiger, M., Rosenspire, K.C., Krivokapich, J., Schelbert, H.R., Kuhl, D. E.:** Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic PET imaging. *J Am Coll Cardiol* (1990); 15: 1032–1042
- 35 **Ito, Y., Uehara, U., Fukuchi, K., Tsujimura, E., Hasegawa, S., Nishimura, T.:** Comparison of dual-isotope acquisition of <sup>201</sup>Tl and <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin for the detection of ischaemic heart disease and determination of the optimal imaging time of <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin. *Nucl Med Commun* (1998); 19: 119-126
- 36 **Jin, O., Sole, M.J., Butany, J.W., Chia, W.K., McLaughlin, P.R., Liu, P.:** Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* (1990); 82(1): 294-295

- 37 **Kaltenbach, M.**, Kneissl, G.D., März, W., Nauck, S., Scheffold, T., Winkelmann, B.R.: Spezielle Herz-Kreislaufuntersuchungen. In: Kaltenbach, M. (Hrsg.): *Kardiologie kompakt*. Darmstadt: Steinkopff (2000); 52-63, 71
- 38 **Kaltenbach, M.**, Reifart, N.: Arteriosklerose. In: Kaltenbach, M. (Hrsg.): *Kardiologie kompakt*. Darmstadt: Steinkopff (2000); 115-131
- 39 **Kandolf, R.**, Ameis, D., Kirschner, P., Cana, A., Hofschneider, P.H.: In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1987); 84(17): 6272-6276
- 40 **Kandolf, R.**, Klingel, K., Zell, R., Selinka, H.C., Schneider-Brachert, W., Bültmann, B.: Molecular pathogenesis of enterovirus-induced myocarditis: Virus persistence and chronic inflammation. *Intervirol* (1993); 35(1-4): 140-151
- 41 **Kandolf, R.**: Enterovirale Myokarditis und DCM. *Med Klin* (1998); 93: 215-222
- 42 **Kühl, U.**, Daun, B., Seeberg, B., Schultheiss, H.P., Strauer, B.E.: Dilatative Kardiomyopathie - eine chronische Myokarditis? Immunhistologische Charakterisierung lymphozytärer Infiltrate. *Herz* (1992); 17: 97-106
- 43 **Leslie, K.**, Blay, R., Haisch, C., Lodge, A., Weller, A., Huber, S.: Clinical and experimental aspects of viral myocarditis. *Clin Microbiol Rev* (1989); 2: 191-193
- 44 **Libby, P.**, Warner, S.J.C., Friedmann, G.B.: Interleukin 1: A mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J Clin Invest* (1998); 81(2): 487-498
- 45 **Limas, C.J.**, Goldenberg, I.F., Limas, C.: Soluble interleukin-2-receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. Correlation with disease severity and cardiac autoantibodies. *Circulation* (1995); 91(3): 631-634
- 46 **Liu, P.**: The path to cardiomyopathy: cycles of injury, repair and maladaptation. *Curr Opin Cardiol* (1996); 11(3): 291-292
- 47 **Maisch, B.**, Bauer, E., Cirsì, M., Kochsiek, K.: Cytolytic cross-reactive antibodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in coxsackievirus B3 and B4 myocarditis. Characterization and pathogenetic relevance. *Circulation* (1993); 87; (5 Suppl): IV 49-65
- 48 **Maisch, B.**, Bethge, C., Drude, L., Hufnagel, G., Herzum, M., Schönian, U.: Pericardioscopy and epicardial biopsy: new diagnostic tools in pericardial and perimyocardial disease. *Eur Heart J* (1994); 15 Suppl C: 68-73
- 49 **Maisch, B.**, Factor, S., Gröne, F.: Report of the World Health Organisation and International Society and Federation of Cardiology Expert Committee on the definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis) (submitted)
- 50 **Maisch, B.**, Funck, R.C., Hufnagel, G., Höffken, H.: Myokardischämie bei inflammatorischer Kardiomyopathie und Myokarditis. *Internist* (1998); 39: 704-712

- 51 **Maisch, B.**, Herzum, M., Schäfer, J.R.: Ist die KHK eine Infektionskrankheit? Überlegungen zur Chlamydien- und CMV-Hypothese. *Kardiovaskuläre Medizin* (1997); 1: 36-48
- 52 **Maisch, B.**, Herzum, M., Schäfer, J.R.: Is coronary artery disease an infectious disease? *CVD Prevention* (1998); 1: 9-18
- 53 **Maisch, B.**, Pausch, R., Hufnagel, G., Schönian, U.: The neglected role of DNA-viruses in chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* (1997); 18: 515
- 54 **Maisch, B.**, Portig, I., Ristic, A., Hufnagel, G., Pankuweit, S.: Definition of Inflammatory Cardiomyopathy (Myocarditis): On the way to consensus. *Herz* (2000); 25: 200-209
- 55 **Maisch, B.**, Schönian, U., Crombach, M., Wendl, I., Bethge, C., Herzum, M., Klein, H.H.: Cytomegalovirus associated inflammatory heart muscle disease. *Scand J Infect Diss Suppl* (1993); 88: 135-148
- 56 **Maisch, B.**: Autoreactivity to the cardiac myocyte, connective tissue and the extracellular matrix in heart disease and postcardiac injury. *Springer Semin Immunopathol* (1989); 11(4): 369-395
- 57 **Maisch, B.**: Myokardbiopsie und Perikardbiopsie. In: Hess, O.M., Simon, R.W.R. (Hrsg.): *Herzkatheter. Einsatz in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (2000): 302-349
- 58 **Maisch, B.**: Einteilung der Kardiomyopathien nach der WHO/ISFC Task Force - mehr Fragen als Antworten? *Med Klin* (1998); 93: 199-210
- 59 **Maisch, B.**: Immunologic regulator and effector functions in perimyocarditis, post-myocarditic heart muscle disease and dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*, Darmstadt: Steinkopff (1986); 81 Suppl 1: 217-241
- 60 **Maisch, B.**: Koronare Herzkrankheit als Entzündungserkrankung des Gefäßbetts? Ursache, Folge oder Irrtum? *Herz* (1998); 3; 23: 147-52
- 61 **Maisch, B.**: Prognostische Determinanten bei Myokarditis und Perimyokarditis. *Dt Arztebl* (1990); 87(6): 251-256
- 62 **Maisch, B.**: The sarcolemma as antigen in the secondary immunopathogenesis of myopericarditis. *Eur Heart J* (1987); 8 Suppl J: 155-165
- 63 **Marin-Neto, J.A.**, Dilsizian, V., Arrighi, J.A., Perrone-Filardi, P., Bacharach, S.L., Bonow, R.O.: Thallium scintigraphy compared with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography for assessing myocardial viability in patients with moderate versus severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* (1998); 82 (9): 1001-1007

- 64 **Martin**, A.B., Webber, S., Fricker, F.J., Jaffe, R., Demmler, G., Kearney, D., Zhang, Y.H., Bodurtha, J., Gelb, B., Ni, J.: Acute myocarditis. Rapid diagnosis of PCR in children. *Circulation* (1994); 90(1): 330-339
- 65 **Martino**, T.A., Liu, P., Sole, M.J.: Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circ Res* (1994); 74: 182-188
- 66 **Matsumori**, A., Matoba, Y., Sasayama, S.: Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* (1995); 92(9): 2519-2525
- 67 **Mc Kenna**, W.J.: 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
- 68 **Modrow**, S.: Parvovirus B19 Ein Infektionserreger mit vielen Erkrankungsbildern. *Dt Arztebl* (2001); 98: A 1620-1624
- 69 **Motz**, W., Scheler, S., Strauer, B.E.: Koronare Mikroangiopathie bei hypertensiver Herzkrankheit: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Herz* (1995); 6: 355-364
- 70 **Munch**, G., Neverve, J., Matsunari, I., Schroter, T., Schwaiger, M.: Myocardial technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-sestamibi kinetics in normal subjects and patients with coronary artery disease. *J nucl Med* (1997); 38(3): 428-432
- 71 nach **Wagner**, J.: *Praktische Kardiologie*. Berlin: de Gruyter (1985)
- 72 **Nixdorff**, U.: Stress Cardiology. *Z Kardiol* (2000); 89 Suppl 1:78-85
- 73 **Okada**, R.D., Glover, D., Gaffney, R.: Myocardial kinetics of technetium-99m hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* (1988); 77: 461-468
- 74 **Olsen**, E.G.: The problem of viral heart disease: How often do we miss it? *Postgrad Med J* (1985); 61: 479-480
- 75 **Pankuweit**, S., Hufnagel, G., Eckhardt, H., Herrmann, H., Uttecht, S., Maisch, B.: Kardiotrope DNA-Viren und Bakterien in der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie mit und ohne Entzündung. *Med Klin* (1998); 93(4): 223-228
- 76 **Pankuweit**, S., Portig, I., Eckhardt, H., Crombach, M., Hufnagel, G., Maisch, B.: Prevalence of viral Genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease. *Herz* (2000); 25: 221-226
- 77 **Pankuweit**, S., Portig, I., Lottspeich, F., Maisch, B.: Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: Characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and N-terminal sequence analysis. *J Mol Cell Cardiol* (1997); 29(1): 77-84

- 78 **Pohlner**, K., Portig, I., Pankuweit, S., Lottspeich, F., Maisch, B.: Identification of mitochondrial antigens recognized by antibodies in sera of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by two-dimensional gel electrophoresis and protein sequencing. *Am J Cardiol* (1997); 80(8): 1040-1045
- 79 **Satoh**, T., Kojima, M., Ohshima, K.: Demonstration of the Epstein-Barr genome by the polymerase chain reaction and in situ hybridisation in a patient with viral pericarditis. *Br Heart J* (1993); 69(6): 563-564
- 80 **Schönian**, U., Crombach, M., Maisch, B.: Assessment of cytomegalovirus DNA and protein expression in patients with myocarditis. *Clin Immunol* (1993); 68(2): 229-233
- 81 **Schönian**, U., Crombach, M., Maser, S., Maisch, B.: Cytomegalovirus-associated heart muscle disease. *Eur Heart J* (1995); 16 Suppl O: 46-9
- 82 **Schultheiß**, H.P.: Disturbance of the myocardial energy metabolism in dilated cardiomyopathy due to autoimmunological mechanism. *Circulation* (1993); 87 Suppl 5: IV-43-48
- 83 **Schultheiß**, H.P., Pauschinger, M., Kühl, U.: Pathogenese der entzündlichen Kardiomyopathie. *Med Klin* (1998); 93: 229-35
- 84 **Schulz**, G., Ostwald, E., Kaiser, H.J., vom Dahl, J., Kleinhans, E., Büll, U.: Cardiac stress-rest single-photon emission computed tomography with technetium 99m-labeled tetrofosmin: influence of washout kinetics on regional myocardial uptake values of the rest study with a 1-day protocol. *J Nucl Cardiol* (1997); 4: 298-301
- 85 **Schwaiger**, M., Sun, D., England, R., Nguyen, N.: Glucose transporter characterization in canine ischemic myocardium. *Eur Heart J* (1994); 15 Suppl: 538
- 86 **Schwaiger**, M.: Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-emissionstomographie in der Kardiologie. *Z Kardiol* 1996; 85: 453-68
- 87 **Shanes**, J.G., Ghali, J., Billingham, M.E., Ferrans, V.J., Fenoglio, J.J., Edwards, W.D., Tsai, C.C., Saffitz, J.E., Isner, J., Furner, S.: Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* (1987); 75(2): 401-405
- 88 **Sigusch**, H.H., Reinhardt, D., Figulla, H.R.: Klinisches Bild und Differentialdiagnose von Kardiomyopathie und Myokarditis. *Med Klin* (1998); 93(4): 236-239
- 89 **Silber**, S.: Stress-Echokardiographie versus Myokardszintigraphie. *Herz* (1996); 2: 136-141
- 90 **Silbernagl**, S., Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie. Stuttgart, New York: Thieme (1998); 208-213

- 91 **Smith, S.C., Allen, P.M.:** Expression of myosin-class II major histocompatibility complexes in the normal myocardium occurs before induction of autoimmune myocarditis. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1989); 89: 9131-9135
- 92 **Sole, M.J., Liu, P.:** Viral myocarditis: A paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* (1993); 22(4); Suppl A: 99A - 105 A
- 93 **Stewart, R.E., Schwaiger, M., Molina, E., Popma, J., Gacioch, G.M., Kalus, M., Squicciarini, S., Al Aouar, Z.R., Schork, A., Kuhl, D.E.:** Comparison of Rb-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* (1991); 67: 1303-10
- 94 **Stirner, H., Büll, U., Kleinhans, E., Bares, R., Grosse, W.:** Myocardial kinetics of <sup>99</sup>Tcm hexakis-(2-methoxy-isobutyl-isonitrile) (HMIBI) in patients with coronary heart disease: A comparative study versus <sup>201</sup>Tl with SPECT. *Nucl Med Commun* (1998); 9(1): 15-23
- 95 **Tillisch, J., Brunken, R., Marshall, R., Schwaiger, M., Mandelkern, M., Phelps, M., Schelbert, H.:** Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* (1986); 314: 884-888
- 96 **Tracy, S., Chapman, N.M., McManus, B.M., Pallansch, M.A., Beck, M.A., Carstens, J.:** A molecular and serologic evaluation of enteroviral involvement in human myocarditis. *J Mol Cell Cardiol* (1990); 22: 403-414
- 97 **Wendt, T., Scherer, D., Kaltenbach, M.:** Lebensbedrohliche Komplikationen bei 1741106 Ergometrien. *Dtsch Med Wochenschr* (1980); 109: 123-127
- 98 **Zir, L.M., Miller, S.W., Dinsmore, R.E., Gilbert, J.P., Harthorne, J.W.:** Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* (1976); 53(4): 627-632

## 7. Lebenslauf

### persönliche Daten

Name	Irina Vlachopoulos
Anschrift	Marburger Straße 76 35043 Marburg
Heimatadresse	Honsel 6 58511 Lüdenscheid
geboren am	28.06.1974 in Lüdenscheid
Eltern	Konstantinos Vlachopoulos, Gynäkologe Marta Vlachopoulos, geb. Junker, Hausfrau
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Schulbildung

1980 - 1984	Adolf-Kolping-Schule in Lüdenscheid
1984 - 1993	Bergstadt-Gymnasium-Lüdenscheid

### Studium

04.1994 - 12.1999	Studium der Zahnmedizin an der Philipps-Universität Marburg
-------------------	---

### Prüfungen

11.04.1995	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
17.10.1996	Zahnärztliche Vorprüfung
06.12.1999	Zahnärztliche Prüfung
21.12.1999	Approbation

### berufliche Tätigkeit

07.2000 - 10.2002	Vorbereitungsassistentin in der Zahnarztpraxis Dr. Klaus Sayffaerth, Alsfeld
-------------------	---

### sonstige Tätigkeiten

seit 1991	freie Journalistin in der Lüdenscheider Lokalredaktion der Westfälischen Rundschau
04.-05.2000	ehrenamtliche zahnärztliche Tätigkeit in Pernambuco/Brasilien

## **8. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Für meine akademische Ausbildung richtet sich mein Dank an folgende Dozenten/Dozentinnen in Marburg:

Prof. Dr. Dr. K.-H. Austermann (Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Prof. Dr. E. Böhm (Chemie)

Prof. Dr. J. Dibbets (Kieferorthopädie)

Dr. Feuser (Physik)

Prof. Dr. L. Flores-de-Jacoby (Parodontologie)

Prof. Dr. H. Fruhstorfer (Physiologie)

PD. Dr. Katschinski (innere Medizin)

Prof. Dr. H. Kern (Biologie)

Prof. Dr. J. Koolmann (Biochemie)

Prof. Dr. W. Krause (Dermatologie)

Prof. Dr. K.-M. Lehmann (Technische Propädeutik)

Prof. Dr. U. Lotzmann (Prothetik)

Prof. Dr. K. Pieper (Kinderzahnheilkunde)

Prof. Dr. K. Radsak (Hygiene)

Dr. A. Ramaswamy (histologische Pathologie)

Prof. Dr. Dr. G.-H. Schumacher (mikroskopische/makroskopische Anatomie)

Prof. Dr. V. Stachniss (konservierende Zahnheilkunde)

PD. Dr. Zelder (allgemeine Chirurgie)

## **9. Danksagung**

Mein Dank gilt primär Herrn Prof. Dr. Bernhard Maisch, Direktor der Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, der es uns, Morthen Schmidt und mir, ermöglicht hatte, gemeinsam in seiner Abteilung zu promovieren.

Für seine Beratung möchte ich Herrn Dr. Günter Hufnagel, Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, danken.

Des weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. Sabine Pankuweit, Immunologisches Labor der Kardiologischen Klinik, und bei Herrn Dr. Helmut Höffken, Abteilung für Nuklearmedizin, die uns die Daten der Patienten zur Verfügung gestellt hatten.

Die statistische Beratung erhielten wir dankend durch Herrn Dr. Günther Himmelmann, Mitarbeiter a.D. des Instituts für Biometrie.

Ein weiterer Dank gilt Frau Troschke und Frau Behre (Sekretariat Prof. Maisch) sowie Frau Eidam, Leiterin des Zentralarchivs.

## 10. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Wertigkeit pathologischer EKG- und Szintigraphiebefunde bei Patienten mit inflammatorischer Kardiomyopathie

in der Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, Direktor: Prof. Dr. B. Maisch, mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. B. Maisch, Herrn Dr. G. Hufnagel, Frau Dr. S. Pan-kuweit und Herrn Dr. H. Höffken ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 27.01.03, Irina Vlachopoulos