

Aus dem Medizinischen Zentrum Innere Medizin,  
Schwerpunkt Kardiologie der Philipps-Universität Marburg  
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch  
Des Fachbereichs Medizin der Philipps Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Klinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

---

**Beitrag des CDT-Wertes zur Differenzialdiagnose  
der alkoholischen und der idiopathischen  
Kardiomyopathie**

Zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin  
dem Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von  
Ilona Ferenczy  
aus Baumholder

Angenommen vom Fachbereich für Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. B. Maisch

Korreferent: Prof. Dr. H. Schäfer

# Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG.....	5
1.1 Alkohol in unserer Gesellschaft.....	5
1.1.1 Definition des Alkoholismus.....	5
1.1.2 Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit.....	7
1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie und Alkoholabusus.....	10
1.2 Dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis.....	12
1.2.1 Definition, Pathophysiologie und Klassifikation.....	12
1.2.2 Das klinische Bild der dilatativen Kardiomyopathie.....	14
1.2.3 Prognose der dilatativen Kardiomyopathie.....	15
1.2.4 Spezifische Formen der dilatativen Kardiomyopathie.....	16
1.2.5 Therapie der dilatativen Kardiomyopathie.....	18
1.3 Myokarditis.....	20
1.3.1 Pathophysiologie und Histopathologie der entzündlichen Kardiomyopathie (Myokarditis).....	20
1.3.2 Klinisches Bild einer Myokarditis.....	22
1.3.3 Definition einer Myokarditis.....	23
1.3.4 Die Therapie der Myokarditis.....	25
1.4 Ziel der Arbeit.....	26
2 PATIENTEN UND METHODIK.....	27
2.1 Patientenauswahl.....	27
2.2 Der soziologische Fragebogen.....	28
2.3 Bestimmung des Alkoholmarkers CDT.....	29
2.4 Die kardiologischen Untersuchungen.....	31
2.4.1 Echokardiographie.....	31
2.4.2 Herzkatheteruntersuchung.....	32
2.4.3 Herzmuskelbiopsie.....	32
2.5 Bestimmung der inflammatorischen Kardiomyopathie.....	34
2.5.1 Histologisch durch HE und PAS-Färbung.....	34
2.5.2 Molekularbiologische Untersuchungen.....	34
3 ERGEBNISSE.....	36
3.1 Verteilungen und Tests.....	36
3.2 Gruppenvergleiche.....	36

3.2.1 Untersuchung auf Gruppenunterschiede hinsichtlich kardiologischer Diagnostik.....	36
3.2.2 Untersuchung auf Gruppenunterschiede hinsichtlich der Hypertrophie und Fibrose.....	40
3.2.3 Untersuchung auf Gruppenunterschiede hinsichtlich des Hypertrophie und- Fibrosegrades.....	42
3.2.4 Vergleichbarkeit auf Grund histologischer und immunhistologischer Untersuchungen.....	44
3.2.5 Virale Persistenz.....	46
4 DISKUSSION.....	48
4.1 Alkohol als Trigger zum Übergang in eine Alkoholtoxische Kardiomyopathie.....	48
4.2 Pathophysiologische Wechselmechanismen.....	51
4.3 Hypothese der Pathogenese der alkoholischen Kardiomyopathie.....	52
4.4 Immunologische Aspekte der Koinzidenz von Alkoholabusus und Myokarditis.....	54
4.5 Toxische Wirkung des Alkohols auf das Myokard.....	56
4.6 Klinische Befunde.....	57
4.7 Interpretation der Ergebnisse.....	58
4.8 Immunologische Aspekte.....	61
4.9 Virale Genese.....	66
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	72
6 ANHANG.....	73
6.1 Literatur.....	73
6.2 Soziologischer Fragebogen.....	94
6.3 Lebenslauf.....	99
6.4 Verzeichnis akademischer Lehrer.....	102
6.5 Eigene Publikationen.....	103
6.6 Danksagung.....	104
6.7 Erklärung.....	105

## Abkürzungsverzeichnis

ACM	Alkoholische Kardiomyopathie
ADV	Adenovirus
CDT	Carbohydrate-Deficient-Transferrin
CMV	Zytomegalievirus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Erkrankungen
EBV	Ebstein Barr Virus
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EDP	Enddiastolischer Druck
ESP	Endsystolischer Druck
EZM	Extrazelluläre Matrix
FGF	Fibroblast-growth-factor
FS	Shortening Fraction
HE-Färbung	Hämalaun-Eosin Färbung
HF	Herzfrequenz
HTX	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
ICD-10	International Classification of Disease
IL	Interleukin
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
PAS-Färbung	Periodic-acid-Schiff-Reaction
PCR	Polymerasekettenreaktion
PVB19	Parvovirus B19
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRAIL	TNF-related apoptosin-inducing ligand

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Alkohol in unserer Gesellschaft

In Deutschland leben etwa 2,5 Mio. behandlungsbedürftige Alkoholranke. 1,6 Mio. Menschen sind aktuell alkoholabhängig, weitere 3,2 Mio. sind „trockene“ Alkoholiker. 2200 Kinder werden jährlich mit schweren Alkoholschäden (Fetales-Alkoholsyndrom) geboren und ¼ Mio. Kinder und Jugendliche sind stark alkoholgefährdet oder bereits abhängig. 5-7 Mio. „Mitbetroffene“ (Familienangehörige) leben mit einem alkoholkranken Menschen zusammen (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung).

Der Staat nimmt jährlich mehr als 3,5 Mio. Euro an alkoholbedingten Steuern (Brandweinsteuer, Schaumweinsteuer etc.) ein. Demgegenüber stehen geschätzte 15-40 Mrd. Euro an alkoholbedingten Kosten (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2005). Beim Konsum von alkoholischen Getränken gehören die Deutschen immer noch zur Spitze der acht Länder der Welt, in denen mehr als 10 l reiner Alkohol pro Kopf und Jahr getrunken werden.

### 1.1.1 Definition des Alkoholismus

Der Konsum von Alkohol ist weltweit in unterschiedlichem Ausmaß verbreitet, in sehr vielen Ländern gehört er zum Suchtproblem Nummer eins. Alkoholismus ist ein Problem für jede Altersgruppe und jede soziale Schicht. Der Genuss vergorener Früchte gehört von Beginn an zur menschlichen Kultur: Met bei den germanischen Völkern und Wein aus Babylon oder Ägypten sind Beispiele hierfür. Bier und später Getränke, die sich aus der Kunst der Destillation entwickelten, sind immer wieder auch in der ältesten Literatur zu finden. Alkohol ist heute aus der Gesellschaft nicht weg zu denken. Er ist integraler Bestandteil beispielsweise bei kirchlichen Riten wie dem Abendmahl und wird bei verschiedensten gesellschaftlichen Anlässen in den unterschiedlichsten Formen angeboten. Für den Menschen ist er das zweit wichtigste Getränk nach dem Wasser. Selbst im Altertum und Mittelalter wurden Bier und Wein zum Stillen von Durst und Hunger konsumiert.

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Folgen eines übermäßigen Alkoholkonsums begann erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts. 1884 prägte Bollinger den Begriff „Münchener Bierherz“ (17). Er bezeichnete damit die makroskopisch dilatierten Herzen von Alkoholikern, die ihm bei Autopsien auffielen. Historisch bedeutsam wurde die Typologie des Alkoholismus, die Jellinek (46, 70), orientiert am Trinkverhalten und Trinkstil, in folgende fünf Formen einteilt:

- Konflikttrinker ( $\alpha$ -Typ)
- Gelegenheitstrinker ( $\beta$ -Typ)
- Rauschtrinker ( $\gamma$ -Typ)
- Spiegeltyp ( $\delta$ -Typ)
- Quartaltrinker ( $\epsilon$ -Typ)

Auch eine von Cloninger (26, 27) entwickelte, ätiologisch und prognostisch orientierte Typologie wird häufig verwendet. Er unterscheidet zwischen dem Typ A- und dem Typ B-Alkoholismus.

#### Typ A-Alkoholismus

Dieser zeichnet sich durch einen späten Trinkbeginn aus, das Abhängigkeitsyndrom steht nicht im Vordergrund, sondern dient mehr einer Angstreduktion. Die Prognose ist positiv.

#### Typ B-Alkoholismus

Bei diesem Alkoholismus-Typ sind zahlreiche Risikofaktoren in der Kindheit zu finden, ebenso ein gehäufte familiärer Alkoholismus. Zur primären Funktionalität des Trinkens gehört ein unrealistisches und übersteigertes Selbstwertgefühl sowie die Abwehr negativer Affekte. Die Störung ist nur wenig umweltabhängig, die Prognose ist meist negativ.

Zur weiteren Differenzierung des Alkoholismus unterscheidet man zwischen Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit. Hier werden verschiedene diagnostische Verfahren eingesetzt, eines davon ist der LAST (Lübecker Alkoholismus-Screening-Test) (94).

## 1.1.2 Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit

### Klassifikation von Suchtstörungen

Seit 1964 ist nach einem Vorschlag der WHO die folgende Klassifikation psychotroper störungserzeugender Substanzen, die auf den heutigen Diagnose-Systemen ICD-10 (International Classification of Diseases) (65) und DSM-4 (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen) (163) beruhen, Grundlage diagnostischer Erhebungen. Unterschieden werden hierbei psychische und verhaltensbezogene Störungen durch verschiedene Substanzen, u. a. die F10 Störung durch Alkohol, die F11 Störung durch Opoide und die F12 Störung durch Cannabinoide.

### Zu den wichtigsten Störungen nach ICD-10 zählen:

F10.0	Intoxikation
F10.1	Schädlicher Gebrauch (früher als Missbrauch bezeichnet)
F10.2	Abhängigkeitssyndrom (Alkohol)
F10.3	Entzugssyndrom
F10.4	Entzugssyndrom mit Delir
F10.5	Psychotische Störung (z.B. Alkoholhalluzinose)
F10.6	Alkoholbedingtes anamnestisches Syndrom (z.B. Korsakoff-Syndrom)
F10.7	Alkoholbedingter Restzustand (z.B. Flashbacks, Demenz)
F10.8	Andere Alkohol bedingte psychische Verhaltensstörungen
F10.9	Nicht näher bezeichnete Alkohol bedingte psychische Verhaltensstörungen

Im DSM-4 (American Psychiatric Association, 1964) wird ebenfalls zwischen *Alkoholabhängigkeit* und *Alkoholmissbrauch* unterschieden (163). Zur Diagnosefindung einer *Alkoholabhängigkeit* müssen gemäß DSM-4 mindestens drei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Toleranzentwicklung durch:
  - Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder gewünschten Effekt herbeizuführen oder
  - deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.
2. Entzugs-Symptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern:
  - Charakteristisches Entzugs-Syndrom der jeweiligen Substanz (Alkohol).
  - Dieselbe (oder eine sehr ähnliche) Substanz wird eingenommen, um das Entzugs-Symptom zu lindern oder zu vermeiden.
3. Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren.
5. Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen, sie zu sich zu nehmen oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.
6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeit-Aktivitäten werden aufgrund des Substanzmissbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt.
7. Der Substanzmissbrauch wird fortgesetzt trotz der Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde (z.B. fortgesetzter Alkoholmissbrauch trotz der Kenntnis, dass sich ein Ulkus (Magengeschwür) verschlechtert).

Zur Diagnosenfindung eines *Alkoholmissbrauchs* gelten im DSM-4 die Kriterien des Substanzmissbrauchs. Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigung oder Leiden, wobei sich mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb eines Zwölf-Monats-Zeitraums manifestiert:

- wiederholter Substanzgebrauch, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt,
- wiederholter Substanzgebrauch in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann,
- wiederkehrende Probleme mit dem Gesetz in Zusammenhang mit dem Substanzgebrauch,
- fortgesetzter Substanzgebrauch trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Auswirkung des Alkoholkonsums verursacht oder verstärkt werden,
- die Symptome haben niemals Kriterien für Substanzabhängigkeit der jeweiligen Substanzklasse geführt.

Bei der Alkoholabhängigkeit zeigen sich höhere Prävalenzen für Männer, obwohl diese eine höhere Schwellendosis für ein Abhängigkeitsrisiko aufweisen als Frauen (46, 51, 188). Üblicherweise wird für Frauen eine Dosis von über 20g reinem Alkohol täglich, für Männer von über 40g/d als riskanter Konsum gewertet.

### **1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie und Alkoholabusus**

Ein nicht unbeträchtlicher Anteil von Alkoholikern leidet an einer Herzerkrankung. Die Diagnose einer alkoholischen Kardiomyopathie wird gestellt, wenn die Kriterien einer dilatativen Kardiomyopathie erfüllt sind, keine Ursache einer Myokarderkrankung gefunden und anamnestisch ein Alkoholkonsum angegeben wird (196). Definitionsgemäß ist die dilatative Kardiomyopathie eine Erkrankung unklarer Genese. Hinsichtlich experimenteller Befunde wird sie zunehmend als eine mögliche Endstrecke der Myokarditis diskutiert (122, 133, 137, 138, 140, 144, 168, 183).

Die inflammatorische Kardiomyopathie gehört entsprechend der WHO-Klassifikation zu den spezifischen Kardiomyopathien und ist definiert als Myokarditis, die mit einer kardialen Dysfunktion einhergeht (103, 113, 156). Die Diagnose wird anhand klinischer Parameter, wie der Rechts- oder Linksherzinsuffizienz, segmentalen Wandbewegungsstörungen und der Dilatation des linken Ventrikels gestellt (100). Durch die Entnahme von Endomyokardbiopsien ist eine weitergehende Diagnostik am myokardialen Gewebe möglich (2, 109, 138, 139). Mittels konventioneller histologischer Färbetechniken (7) werden morphologische Veränderungen untersucht. Immunhistologische und molekularbiologische Methoden (2, 3) haben zu einer Verbesserung des Verständnisses der Pathogenese der inflammatorischen Kardiomyopathie geführt (74, 84, 100, 139, 141, 144). In Forschungsuntersuchungen wurden insbesondere Enteroviren der Gruppe B, Adenoviren, Herpesviren sowie in neueren Untersuchungen die Präsenz genetischer Sequenzen des Parvovirus B19 im Myokard nachgewiesen (141, 142). Dies führt zu der Annahme, dass Viren in der Genese der inflammatorischen und dilatativen Kardiomyopathie eine ätiologische Bedeutung zukommt (21, 22, 74, 83, 92, 98).

Alkoholiker sind in gewissem Maß immunsupprimiert und damit empfindlicher für virale Infekte, die das Myokard einbeziehen können (16, 36, 47, 54, 97, 127). Alkohol und Resistenzminderung könnten auch prädisponierend für eine virale Infektion sein, wie dies für bakterielle Infektionen, die zu einer Endokarditis führen, gleichfalls postuliert wird (73, 87, 144, 196). So finden sich in der Endomyokardbiopsie der Patienten mit Alkoholabusus und Kardiomegalie in etwa 30% der Fälle eine Myokarditis (196), d. h. zelluläre Infiltrate mit und ohne Myozytolysen. Die Kardiomegalie eines Alkoholikers kann deshalb auch auf dem Boden einer Myokarditis entstanden sein.

Es ist jedoch sehr schwierig Grenzwerte für den Alkoholkonsum aufzustellen. Zum einen sind die Angaben über den tatsächlichen Alkoholkonsum sehr ungenau (23). Andererseits gibt es keine lineare Abhängigkeit von dem angegebenen Alkoholkonsum und der Organschädigung (88). Es scheint also eine individuelle Prädisposition für die alkoholische Kardiomyopathie zu geben (152, 164), die möglicherweise genetisch bedingt ist.

Der CDT-Wert (Carbohydrate-Deficient Transferrin) ist ein valider Marker zur Identifizierung des Alkoholkonsums von mehreren Wochen (1, 5, 8, 13, 52, 53, 72, 75, 179, 180, 181, 182). Die in der hier vorgestellten Arbeit untersuchten Patienten wurden hinsichtlich des CDT-Wertes und anhand eines soziologischen Fragebogens (siehe Anhang) in zwei Gruppen unterteilt:

Die erste Gruppe erfasst Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, die nach Höhe des CDT-Wertes (im Serum) in eine dilatative Kardiomyopathie mit und ohne Alkoholabusus eingeteilt werden.

Die zweite Gruppe erfasst Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, die anhand des soziologischen Fragebogens (siehe Anhang) in eine dilatative Kardiomyopathie mit und ohne Alkoholabusus eingeteilt werden.

## 1.2 Dilatative Kardiomyopathie und Myokarditis

### 1.2.1 Definition, Pathophysiologie und Klassifikation

Die dilatative Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch die zunehmende Dilatation des rechten und/oder des stärker druckbelasteten linken Ventrikels sowie durch eine verminderte Muskelkontraktion. Wichtiges Kriterium zur Diagnosenstellung ist die Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers auf 117% des alters- und gewichtkorrigierten Normwertes (62). Die Ejektionsfraktion (Normwert >70%) ist geringer als 55% (117). Die Ventrikeldilatation entsteht dadurch, dass es zu einer verminderten Kontraktion und folglich zur verminderten linksventrikulären Auswurfleistung kommt. Um das Auswurfvolumen annähernd konstant zu halten, erhöht sich durch den Starling-Mechanismus das enddiastolische Füllungsvolumen des Ventrikels (71). Wird eine kritische Größe überschritten, reichen die mechanischen, endo- und parakrinen Kompensationsmechanismen nicht aus kommt es zu einer Insuffizienz des Herzens.

#### Hämodynamik des gesunden und des insuffizienten Herzens

Zentrale Aufgabe des Herzens ist die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Herzzeitvolumens oder Herzindexes. Dieses berechnet sich anhand der Formel:  $HZV/KOF$  (Einheit:  $1 \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^2$ ). Determinanten der Pumpfunktion des Herzens sind das linksventrikuläre enddiastolische Volumen bzw. das Schlagvolumen.

Beim gesunden Herzen führt ein akuter Anstieg des Füllungsdrucks zur Erhöhung des enddiastolischen Volumens. Dies hat einen akuten Anstieg des Schlagvolumens zur Folge (Frank-Starling-Mechanismus).

Beim insuffizienten Herzen ist die Frank-Starling-Kurve nach rechts und unten verschoben, da auch die enddiastolische Volumenkurve nach rechts verlagert ist. Ein Anstieg des Schlagvolumens kann nur durch einen noch stärkeren Anstieg des Füllungsdrucks erreicht werden.

Außerdem hängt das Schlagvolumen von der Nachlast (peripherer Gefäßwiderstand) ab. Beim gesunden Herzen kann das Schlagvolumen auch bei einer Zu-

nahme des Gefäßwiderstands (entsprechend dem Frank-Starling-Gesetz) lange Zeit konstant bleiben.

Liegt eine Herzinsuffizienz vor, kann bereits ein geringer Anstieg des peripheren Widerstandes einen deutlichen Abfall des Schlagvolumens zur Folge haben. Die dilatative Kardiomyopathie als primäre bzw. ätiologisch unklare Kardiomyopathie ist von den spezifischen Kardiomyopathien abzugrenzen. Klinisch ist sie durch eine progrediente Herzinsuffizienz gekennzeichnet. Morphologisch entsteht eine zunehmende Dilatation des linken und/oder des rechten Ventrikels (71, 108, 156). Histopathologische Untersuchungen der dilatativen Kardiomyopathie ergeben nicht selten eine Myozytendegeneration mit reparativen fibrotischen Veränderungen (45). Im fortgeschrittenen Stadium der primären und verschiedenen sekundären Kardiomyopathien liegen, wenn überhaupt, sehr geringe Variationen des pathologischen Substrats vor. Trotz unterschiedlicher Ätiologien scheinen pathomorphologische Veränderungen des Myokardgewebes in eine gemeinsame Endstrecke einzumünden (WHO Klassifikation der dilatativen Kardiomyopathie 1996) (103).

Kardiomyopathien werden einerseits nach dem pathophysiologischen Befund und dem hämodynamischen Phänotyp (dilativ, hypertrophisch, rechtsventrikulär, restriktiv und nicht klassifizierbare) andererseits nach der Ätiologie in spezifische Kardiomyopathien eingeteilt. Die Ursachen der spezifischen Kardiomyopathien sind vielfältig. Sie können u.a. entzündlicher (108), toxischer (115), endokriner, metabolischer, neuromuskulärer und genetischer Genese sein. In der Pathogenese einer dilatativen Kardiomyopathie wird in ca. 30% eine virusinduzierte chronische Entzündung angenommen (106, 111, 134, 141, 144, 156, 178).

Man kennt die ischämische, die valvuläre, die hypertensive, die inflammatorische, die metabolische, peripartale sowie die alkoholtoxische Kardiomyopathie als auch Herzmuskelerkrankungen, die mit Systemerkrankungen wie Kollagenosen, neuromuskulären Erkrankungen oder der muskulären Dystrophie auftreten (156) und zu einer Herzinsuffizienz führen.

Im Verlauf einer Herzinsuffizienz ändert sich das Verhältnis zwischen Schlagvolumen und linksventrikulärem Füllungsdruck. Im Gegensatz zu einem Herzgesunden, bei dem bereits eine leichte Druckerhöhung in der Herzkammer zu einem deutlich vergrößerten Schlagvolumen führt (gemäß des Frank-Starling-Mechanismus), muss bei einem insuffizienten Herz der Füllungsdruck überproportional gesteigert werden, um das Schlagvolumen nur geringfügig zu erhöhen. Von pathologischer Bedeutung ist außerdem das so genannte Afterload-Mismatch, d.h. das Unvermögen des insuffizienten Herzens, das Schlagvolumen bei einer Änderung des peripheren Widerstandes konstant zu halten. Anders als bei einem Herzgesunden oder auch einem Hypertoniker führt bereits ein leichter Anstieg des Auswurf-Widerstandes zu einer erheblichen Abnahme des Schlagvolumens.

### **1.2.2 Das klinische Bild der dilatativen Kardiomyopathie**

Die dilatative Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch eine Dilatation und eine verminderte Kontraktion des linken oder beider Ventrikel (156). Anhand dieser Veränderungen lässt sich das klinische Bild des Vorwärts- und Rückwärtsversagens des linken Ventrikels erklären. Die Patienten geben oft als erste Symptome eine belastungsabhängige Dyspnoe, eine körperliche Schwäche (Vorwärtsversagen), Ödeme (Rechtsherzinsuffizienz), Nykturie sowie eine Tachykardie an. Etwa 25-50% der Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie klagen über thorakale oder retrosternale Schmerzen. Die klinische Untersuchung kann ein verbreitertes Herz, einen dritten Herzton (Galopprrhythmus), feuchte Rasselgeräusche als Zeichen einer Lungenstauung (Lungenödem) und einen erhöhten zentralvenösen Druck ergeben. Kennzeichen eines erhöhten zentralvenösen Drucks sind Pleuraergüsse, Hepatomegalie, Aszites oder Unter-

schenkelödeme. Die EKG-Veränderungen sind unspezifisch. Mitunter finden sich ein inkompletter oder kompletter Linksschenkelblock, ein erhöhter Sokolow-Lyon-Index, eine geringe präkordiale R-Progression und eine negative P-Welle in V1 (118). Bisweilen gibt es Abnormalitäten der ST-Strecke oder der T-Welle. In 5-10% zeigen sich auch Q-Zacken, die einen Infarkt vortäuschen (51, 118). Vorhofflimmern tritt bei 15-20% der Patienten auf (38, 118).

Durch die Röntgen-Untersuchung des Thorax finden sich möglicherweise eine Herzverbreiterung sowie eine pulmonale Stauung, echokardiographisch eine Dilatation des linken Ventrikels.

Die Herzkatheteruntersuchung zeigt einen vergrößerten linken Ventrikel sowie eine eingeschränkte EF. In der Ventrikulographie stellt sich ein enddiastolischer Volumenindex von  $>117 \text{ ml/m}^2$  und eine auf unter 55% gesunkene Ejektionsfraktion dar (62). Je schlechter die EF zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung ist, desto ungünstiger ist die Prognose (79).

Die Histologie der dilatativen Kardiomyopathie ist unspezifisch. Hier finden sich Veränderungen wie eine interstitielle Fibrose (45, 49, 193), vermehrte Fettablagerungen sowie eine Hypotrophie oder eine Degeneration der Myozyten (137, 138).

### **1.2.3 Prognose der dilatativen Kardiomyopathie**

Der Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie ist variabel. Unbehandelt zeigt sich meist eine kontinuierliche Verschlechterung. Längere klinische stabile Phasen oder sogar spontane Remissionen sind selten (34). Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 67%, die 10 Jahres-Überlebensrate bei 30% (117).

Eine schwerwiegende Komplikation stellt die akute Dekompensation der Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock mit Blutdruckabfall, Kreislauf- und Multiorganversagen dar. Ein heutzutage besser beherrschbares Problem sind die ventrikulären Herzrhythmusstörungen, die zum plötzlichen Herztod führen können. 49% der von Johnson beobachteten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie starben am plötzlichen Herztod (71). Die Angaben in der Literatur differieren jedoch (49, 57). Die Prognose ist eng mit dem Grad der systolischen

Funktionseinschränkung verbunden. Je schlechter die Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung ist, desto ungünstiger ist die Prognose (79). Ungünstige Faktoren sind ferner ein Diabetes mellitus oder ein Vorhofflimmern (Begünstigung der Entstehung kardialer Thromben).

Aufgrund der häufigen kardialen und peripheren Thrombenbildung (45) und einer körperlichen Immobilität versterben viele Patienten an den Folgen thromboembolischer Ereignisse, wie einer Lungenembolie oder einem Hirninfarkt. Durch eine verbesserte Diagnose und Therapie ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer asymptomatischen dilatativen Kardiomyopathie bis auf 80% angestiegen (22). Als Ultima Ratio bei konservativ nicht mehr behandelbarer Kardiomyopathie ist an eine Herztransplantation zu denken (108).

#### **1.2.4 Spezifische Formen der dilatativen Kardiomyopathie**

Im Gegensatz zu den ätiologisch unklaren Formen (idiopathische Formen) sind bei den spezifischen Kardiomyopathien Ätiologie und Pathogenese bekannt (103). Sie zeigen sich klinisch meist unter dem Bild der dilatativen Kardiomyopathie.

##### Ischämische Kardiomyopathie

Die ischämische Kardiomyopathie kommt klinisch am häufigsten vor. Hierunter ist die kardiale Dysfunktion des nicht direkt infarktgeschädigten Herzmuskelareals zu verstehen. Sie ist vor allem Folge des Remodeling-Prozesses. Strukturelle Grundlage der verminderten kardialen EF ist das myokardiale Remodeling. Lange Zeit wurden ausschließlich die kardialen Myozyten und der kontraktile Apparat als Träger für das im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftretende Remodeling angesehen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch Umbauprozesse der extrazellulären Matrix (EZM) an der Entwicklung der Herzinsuffizienz beteiligt sind (192, 193, 194, 196).

### Valvuläre Kardiomyopathie

Unter der valvulären Kardiomyopathie wird die kardiale Dysfunktion verstanden. Die zu erwartende Pumpleistung wird unterschritten. Dies wäre durch den reinen Klappenfehler zu erwarten gewesen, ist jedoch Folge der Überbelastung.

### Hypertensive Kardiomyopathie

Die hypertensive Kardiomyopathie entspricht dem Hypertonie-Herzen mit linksventrikulärer Hypertrophie. Sie zeigt eine diastolische, restriktive (Einzelfallberichte v.a. im Kindesalter DD Pericarditis constrictiva) und im weiteren Verlauf auch eine systolische Funktionsstörung. Histologisch imponieren interstitielle Fibrosen und eine Myozyten-Hypertrophie mit Veränderung der Media der kleinen Gefäße.

### Postvirale oder autoimmune Kardiomyopathie

Eine Reihe von kardiotropen Erregern wie Enter-, Adeno-, Zytomegalie-, Influenza-, Herpes-, Ebstein Barr Virus und Parvovirus B19, Bakterien wie Chlamydia Pneumonia oder Borrelia Burgdorferi, sind in der Lage eine entzündliche Herzmuskelerkrankung hervorzurufen (73, 84, 140, 141, 183). Bis 1980 bezeichnete die WHO diese Kardiomyopathie als „Herzmuskelerkrankung unbekannter Ursache“. 1995 erweiterte die WHO den Begriff zur „Herzmuskelerkrankungen, die zu Fehlfunktionen des Herzmuskels führen“. Im Vergleich zu früheren ist in der Klassifikation der Kardiomyopathie von 1995 erstmals die inflammatorische Kardiomyopathie aufgeführt (103, 110, 119, 156). Im März 2006 hat die Amerikanische Herzgesellschaft (American Heart Association AHA) eine aktualisiertere Definition und Klassifikation der Kardiomyopathie veröffentlicht (119). Sie unterscheidet primäre und sekundäre Kardiomyopathien. Dabei werden die primären Kardiomyopathien in angeborene, erworbene und Mischformen unterteilt.

### Toxische Kardiomyopathie

Die toxischen Kardiomyopathien werden vor allem durch Katecholamine, Anthrazykline, Bestrahlung und insbesondere durch Alkohol hervorgerufen (156).

### 1.2.5 Therapie der dilatativen Kardiomyopathie

Bei der medizinischen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz stehen heute die ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker und Diuretika im Mittelpunkt der Therapie. Die drei genannten Medikamentengruppen wirken zusätzlich blutdrucksenkend nach folgenden Mechanismen (108, 155, 160):

- ACE-Hemmer blockieren das Angiotensin-Converting-Enzym und somit die Bildung von Angiotensin. Die Vor- und Nachlast wird durch die Blockade der Aldosteron vermittelten Wasser-Natrium-Rückresorption und der blutdruckerhöhenden Angiotensin-II-Wirkung effektiv gesenkt. Lokal bewirken die ACE-Hemmer einen Rückgang der Herzmuskelhypertrophie und der Herzdilatation. Unabhängig von Schweregrad und Ätiologie profitieren die Patienten von einer ACE-Hemmer-Therapie durch eine Reduktion der Mortalität und Morbidität (15, 28, 173, 175, 184).
- $\beta$ -Blocker hemmen über eine Blockade kardialer  $\beta$ -Rezeptoren die Ausschüttung von Stresshormonen aus sympathischen Nervenendigungen. Die damit verbundene Reduktion der Herzfrequenz und des arteriellen Widerstands hat längerfristig eine Zunahme der Kontraktionskraft zur Folge.
- Diuretika kommen bei akuten und chronischen Verläufen zum Einsatz. Sie fördern die renale Ausscheidung (Diurese) und sollten bei Patienten mit Rückwärtsversagen unbedingt Bestandteil der Therapie sein (37, 148).

Bei schweren Formen der Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) mit ausgeschöpfter Basistherapie, bestehend aus ACE-Hemmern,  $\beta$ -Blockern und Diuretika vermag die zusätzliche Gabe von Spironolacton die Häufigkeit von akutem Pumpversagen und plötzlichem Herztod deutlich zu senken (37, 87, 148). Zu den ältesten Konzepten der Herzinsuffizienz-Therapie zählt der Einsatz von Digitalis. Digitalis erhöht die Kontraktionskraft und das Schlagvolumen. Bei Vorhofflimmern ist eine Therapie mit Antikoagulantien zur Thromboembolie-Prophylaxe indiziert.

### Spezielle Therapieformen der dilatativen Kardiomyopathie

Bei ventrikulärer Extrasystolie kann die Indikation zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) gegeben sein. Als ultima Ratio kommt eine Herztransplantation (HTX) in Frage.

In neuen Therapieansätzen wird eine Endomyokardbiopsie vorangestellt. Bei Patienten mit Zeichen einer viruspositiven Myokarditis (Entzündung  $>14$  Zellen/mm<sup>2</sup>, PCR auf kardiotope Erreger positiv) wird eine erregerspezifische antivirale Therapie durchgeführt. Liegt eine autoreaktive Myokarditis mit positiven Entzündungszeichen und Abwesenheit eines Virusgenoms vor (Entzündung  $>14$  Zellen/mm<sup>2</sup>, PCR negativ) wird eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie vorgeschlagen (48, 58, 101, 105, 121, 131). Bei viraler Herzerkrankung (Entzündung  $< 14$  Zellen/mm<sup>2</sup>, PCR positiv) wird ebenfalls eine erregerspezifische antivirale Therapie durchgeführt. Fehlt in der Endomyokardbiopsie der Nachweis einer Entzündung und/oder eines Virusgenoms, steht die Herzinsuffizienz- und Rhythmustherapie im Vordergrund. Beim Nachweis einer entzündlichen Herzerkrankung hervorgerufen durch Bakterien wie beispielsweise *Borrelia burgdorferi* wird eine antibakterielle Therapie empfohlen.

### 1.3 Myokarditis

Eine Myokarditis ist eine akute oder chronische Entzündung der Herzmuskulatur und eine spezifische Form der dilatativen Kardiomyopathie (103, 110, 112, 114). Die Entzündung des Myokards kann sehr unterschiedliche Ursachen haben:

- Rheumatisch im Rahmen eines akuten rheumatischen Fiebers,
- infektiös durch Bakterien (Diphtherie, Tuberkulose, Scharlach) oder durch Viren (insbesondere Coxsackie-B-, Zytomegalie und Parvovirus B19) (63, 90, 98, 141, 142, 163, 165) toxisch, z. B. im Rahmen einer Urämie oder
- idiopathisch, d.h. ohne erkennbare Ursache

#### 1.3.1 Pathophysiologie und Histopathologie der entzündlichen Kardiomyopathie (Myokarditis)

Die 1987 veröffentlichten Dallas-Kriterien zur histopathologischen Definition der Myokarditis wurden 1995/2000/2006 unter Hinzunahme neuerer Techniken erweitert und präzisiert (100, 103, 113, 114, 156). Eine Myokarditis ist durch einen entzündlichen Prozess im Herzmuskel gekennzeichnet.

Die infektiöse Myokarditis wird auf einen Erreger (z. B. Viren, Pilze oder Bakterien) zurückgeführt. Neben dem Myokard können aber auch das Interstitium, die Herzgefäße und das Perikard betroffen sein.

Die nicht-infektiöse Myokarditis entsteht durch toxische und immunologische Prozesse, z. B. bei Kollagenosen oder Vaskulitiden.

Führt eine Myokarditis zu einer kardialen Dysfunktion und Dilatation, wird von einer inflammatorischen Kardiomyopathie gesprochen.

Virale Erreger wie Parvovirus B19, Humanes herpesvirus 6 (10, 32) Coxsackie B, Influenza- und Zytomegalie-Viren sind oftmals für die Entstehung einer Myokarditis verantwortlich (60, 73, 84, 140, 141, 183). Ferner können andere Erreger wie Bakterien, Spirochäten, Pilze, Protozoen oder Rickettsien zu einer Myokarditis führen.

Für die nicht infektiöse Myokarditis können Ursachen wie beispielsweise Kollagenosen, trizyklische Antidepressiva, Katecholamine und Anthrazycline eine Rolle spielen.

Die myokardiale Schädigung (Zellyse) wird durch die Infiltration des infektiösen Agens ins Myokard und die direkte Schädigung der Zellen verursacht. Der Nachweis von CD4-Zellen und Makrophagen in der Myokardbiopsie lässt vermuten, dass die Infektion und die damit verbundene Zellschädigung möglicherweise eine fokale Entzündungsreaktion mit Einwanderung mononukleärer Zellen induziert. Durch eine Freisetzung von Zytokinen und der Expression von HLA-Antigenen auf den Myozyten kann eine Immunantwort aufrecht erhalten werden. Auch für viele -meist präinflammatorische- Zytokine konnte eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. Eine erhöhte Konzentration von Interleukin 6 (IL-6) (55, 81, 82, 99, 132, 159, 178) und TNF-L gehen mit einer ungünstigeren Prognose einher (44, 90, 124, 133, 145, 166, 186, 189, 190). Die Ausschüttung von TNF und Interleukin I schwächt die Kontraktilität der Myozyten, im weiteren Verlauf können sich Antikörper gegen Zellbestandteile bilden. Diese Antikörper können nach Abheilung einer Myokarditis bei einem großen Teil der Patienten nicht mehr nachgewiesen werden. Die virale RNA (112, 141, 142), die in den Zellen enthalten ist, kann jedoch die entzündliche Reaktion noch weiter aufrecht erhalten.

Man geht heute davon aus, dass ein ätiologischer Zusammenhang zwischen der Myokarditis und der dilatativen Kardiomyopathie besteht. (110, 116). Bestimmte Formen der dilatativen Kardiomyopathie können durch persistierende Viren (73, 112, 144) sowie durch die Induktion autoimmuner Prozesse ausgelöst werden. Werden die myokardialen Strukturen zerstört, könnte es über Freisetzung und Präsentation intrakardialer Antigene zu einer Triggerung (auto-) immunologischer Prozesse kommen (106, 107, 144).

### **1.3.2 Klinisches Bild einer Myokarditis**

Klinisch kann eine Myokarditis sehr stark variieren bis hin zu einem symptomarmen Ablauf (130). Unspezifische Symptome sind Müdigkeit, Palpitationen, Übelkeit, Dyspnoe sowie Leistungsminderung. Die oligosymptomatischen Myokarditiden werden aufgrund ihrer diskreten klinischen Symptomatik seltener diagnostiziert. Sie heilen größtenteils folgenlos ab. Ein Übergang in eine chronische Form ist jedoch möglich und könnte die Ursache für einen Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie sein.

Bei schwerem Verlauf mit ausgedehnten Infiltrationen kann sich in kurzer Zeit ein bedrohliches Krankheitsbild mit Symptomen einer ausgeprägten Herzinsuffizienz auf dem Boden einer akuten ventrikulären Dilatation entwickeln. Weitere Symptome können Arrhythmien sowie Angina pectoris-ähnliche Beschwerden sein, die sich jedoch von der typischen Angina pectoris durch ihre Belastungsunabhängigkeit abgrenzen lassen. Die klinische Symptomatik und der körperliche Untersuchungsbefund variieren meist sehr stark. Die Patienten zeigen oft klinisch eine Ruhetachykardie. Bei ausgeprägten Formen der Myokarditis kann gelegentlich auch ein 3. und 4. Herzton auftreten. Im Verlauf einer Myokarditis kann es zu einer Perikardbeteiligung mit einem Perikardreiben kommen. Ein typischer Befund kann im EKG nicht erhoben werden. Meist betreffen die Veränderungen die ST-Strecke und die T-Welle. Es können sich AV-Blockierungen und Überleitungsstörungen sowie Q-Zacken bilden.

Die bildgebenden Verfahren wie die Röntgen-Thorax-Untersuchung zeigen bei kongestiver Kardiomyopathie Zeichen einer pulmonal-venösen Stauung. In der Echokardiographie kann eine linksventrikuläre Dysfunktion mit erweiterten Ventrikeln, mit verminderter Ejektionsfraktion sowie gelegentlich Perikardergüssen, Klappeninsuffizienz und Thromben dargestellt werden. Durch eine Szintigrafie können nekrotisierende Myokardareale sichtbar gemacht werden. In der Herzkatheter-Untersuchung werden Wandbewegungsstörungen sowie eine eingeschränkte Pumpfunktion mit einem enddiastolisch erhöhten Druck und einem erniedrigtem Herzzeitvolumen nachgewiesen.

Die histologische Untersuchung mittels Endomyokardbiopsie (89) unterscheidet zwischen einer aktiven Myokarditis mit Myozytolyse, lymphozytärem Infiltrat, einem interstitiellen Ödem und einer Borderlineform mit spärlicher Lymphozytenansammlung. Bei letzterer sollte die Indikation einer Kontrollbiopsie überprüft werden. Es werden drei Verlaufsformen beschrieben, die in einer Kontrolle nach drei Monaten untersucht werden können:

- eine anhaltende Myokarditis mit einem unveränderten Nachweis einer Myokarditis (s.o.),
- eine heilende Myokarditis mit einem Rückgang der Lymphozyteninfiltration, sowie eine
- abgeheilte Myokarditis ohne Myozytolyse, Nekrosen oder Lymphozyten.

Histologisch definiert ist die chronische Myokarditis als eine Ansammlung von 14 Lymphozyten und Makrophagen pro  $\text{mm}^2$ . Eine negative Biopsie (sampling error) schließt eine Myokarditis nicht aus. Immunhistochemische Untersuchungen, PCR und die In-situ-Hybridisierungsverfahren, werden zum Nachweis einer Myokarditis bzw. einer viralen Herzmuskelerkrankung angewandt (2, 3, 89, 194).

### **1.3.3 Definition einer Myokarditis**

Für die Diagnose Myokarditis wird heute ein Minimum von 14 Leukozyten/  $\text{mm}^2$  bestehend aus T-Lymphozyten (CD3) oder aktivierten T-Lymphozyten (z.B. CD45R0) gefordert. Es dürfen bis zu vier Makrophagen eingeschlossen werden. Wenn sich mindesten drei Lymphozyten in einem Nest außerhalb von Gefäßen befinden, wird ein fokal entzündlicher Prozess beschrieben. Wenn o.g. vorhanden ist, kann eine Myokarditis diagnostiziert werden, auch wenn nicht die kritische Zahl von 14 Leukozyten/ $\text{mm}^2$  erreicht wird. Von einem reparativen Prozess spricht man, wenn Leukozyten fokal oder diffus in fibrotischen Arealen auftreten.

In Anlehnung an die Dallas-Kriterien (7) beschreibt die erste Biopsie eine akute Myokarditis (mit Myozytolyse), eine „Borderline“- (ohne Myozytolyse) bzw. den

Ausschluss einer Myokarditis. Werden konsekutive Biopsien entnommen, kann eine persistierende (akute) von einer abheilenden und abgeheilten Myokarditis unterschieden werden. Die neue modifizierte Klassifikation der Myokarditis ist quantitativ.

➤ Akute Myokarditis

Nachweis eines entzündlichen Infiltrats (diffus, fokal oder konfluierend) mit 14 Leukozyten/ mm<sup>2</sup>. Zur Unterstützung werden immunhistochemische Verfahren zur Subklassifikation der Leukozyten herangezogen. Vorliegen einer Nekrose ist obligat, eine Fibrose kann vorhanden sein.

➤ Chronische Myokarditis

Nachweis eines entzündlichen Infiltrats (diffus, fokal oder konfluierend) mit 14 Leukozyten/ mm<sup>2</sup>. Eine Nekrose ist nicht erforderlich. Eine Fibrose ist möglich.

➤ Keine Myokarditis

Keine oder weniger als 14 Leukozyten/mm<sup>2</sup>.

➤ Persistierende Myokarditis (2.Biopsie)

Kriterien wie in 1. oder 2.

➤ Abheilende Myokarditis (2.Biopsie)

Kriterien wie in 1. oder 2. Der immunologische Prozess ist aber spärlich.

➤ Abgeheilte Myokarditis (2.Biopsie)

Entsprechend den Dallas-Kriterien (keine Myokarditis, aber ggf. Fibrose).

Eine negative Biopsie, wie sie in Verdachtsfällen einer Myokarditis häufig beschrieben wird, schließt eine Myokarditis nicht aus. Neue Verfahren wie die Immunhistochemie, die PCR zum Nachweis von Virusgenom sowie die In-situ-Hybridisierung können kardiotope Erreger im Myokard nachweisen (73, 74, 84, 141). Makroskopisch kann das Herz bei der akuten Myokarditis weich und amorph sein. Bei einer chronischen Myokarditis ist das Herz hypertrophiert und vergrößert. Gelegentlich finden sich im Myokard auch Einblutungen.

#### **1.3.4 Die Therapie der Myokarditis**

Eine körperliche Schonung ist bis zur Elimination der Entzündung erforderlich. Die symptomatische medikamentöse Therapie der Myokarditis ist mit der Therapie der dilatativen Kardiomyopathie oder chronischen Herzinsuffizienz vergleichbar. Möglicherweise zeigen ACE-Hemmer (z. B. Captopril) (42) einen protektiven Effekt auf das Myokard. Die Therapie mit Kortikosteroiden konnte in der randomisierten Studie von Mason et al 1995 (121) keinen Vorteil zeigen. Leider wurde damals eine Virusätiologie, die eine Kontraindikation für Kortikosteroide darstellt, nicht ausgeschlossen. Eine Therapie mit Immunglobulinen wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Zwei kleinere Studien wiesen einen positiven Einfluss auf die Herzfunktion nach (58, 131). Die multizentrische IMAC-Studie zeigte eine spontane Verbesserung der Kontrollgruppe, so dass die gleichfalls erfolgte Verbesserung in der Therapiegruppe nicht mehr signifikant war (58, 132). Erste positive Ergebnisse (Verbesserung der EF und der NYHA-Klasse) konnten bei einer kleinen Fallzahl von Patienten mit dem TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Blocker gezeigt werden (4, 18). Der Therapieansatz mit Interferon wird derzeit in der ESETCID- und/oder BICC-Studie weiter verfolgt (43, 67, 68, 102, 126).

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, folgende Fragestellungen zu überprüfen:  
Finden sich bei Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum vermehrt Inflammationen, die sich

1. durch eine erhöhte Viruspersistenz oder
2. durch unterschiedliche Hypertrophie- und Fibrosegrade im Vergleich zu Nichtalkoholikern kennzeichnet?

## 2 PATIENTEN UND METHODIK

### 2.1 Patientenauswahl

Untersucht wurden nach Vorliegen eines positiven Votums der Ethikkommission in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, der Philipps-Universität Marburg prospektiv 53 männliche Patienten im Alter zwischen 19 und 73 Jahren. Zwanzig Patienten gaben einen Alkoholkonsum von mehr als 60g/d an. Alle Patienten sind im Universitätsklinikum Marburg behandelt worden. Voraussetzung für den Studieneinschluss zwischen Mai 1995 und Mai 1997 war die gesicherte Diagnose einer dilatativen Herzmuskelerkrankung, die durch eine Echokardiographie, Koronarangiographie, Ventrikulographie und Herzmuskelbiopsie nachgewiesen wurde. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 705 Patienten untersucht, bei 285 Patienten wurde die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie, bei 62 Patienten einer alkoholisch dilatativen Kardiomyopathie gestellt. Von diesen 62 Patienten wurden 53 in diese Studie eingeschlossen, 5 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück, bei 3 Patienten konnte zusätzlich eine arterielle Hypertonie als Ausschlußkriterium nachgewiesen werden, bei einem Patienten eine Herzklappenveränderung. Bei allen Patienten wurde unabhängig von meinen Untersuchungen eine Herzkatheteruntersuchungen und eine Endomyokardbiopsie durchgeführt. Aus kardiologischer Sicht durfte keine spezifische Ursache der Erkrankung, außer dem möglichen Alkoholkonsum bekannt sein. So wurden sowohl Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, die mittels Koronarangiographie nachgewiesen wurde, ausgeschlossen, als auch Patienten mit einer arteriellen Hypertonie. Aus der Literatur ist bekannt, dass ein erhöhter Alkoholkonsum einen leichten systolischen Blutdruckanstieg verursachen kann (153). Deswegen nahmen Patienten mit einer leichten arteriellen Hypertonie (systolisch zwischen 140-160 mm Hg und diastolisch zwischen 90-95 mm Hg) an der Untersuchung teil. Ferner wurden Patienten mit Klappenveränderungen, die durch die farbkodierte Dopplersonographie im Rahmen einer Echokardiographie und durch eine Ventrikulographie nachgewiesen wurden,

ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war kein Teilnehmer an einem Malignom erkrankt. Alle Patienten wurden über die Studie und das Untersuchungsprogramm aufgeklärt und nach ihrer Zustimmung eingeschlossen. Um Anonymität zu gewährleisten, wurden alle Daten verschlüsselt verarbeitet.

## **2.2 Der soziologische Fragebogen**

In Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Soziologie wurde zu Beginn der Studie ein soziologischer Fragebogen erarbeitet (siehe Anhang). Diesen legten wir den Patienten unter normierten Bedingungen vor. Der Fragebogen wurde den Patienten von einem Arzt erläutert. Erfragt wurden psychische Einschränkungen, die seelische Belastung und eine daraus resultierende Motivationshemmung sowie die sozialen Kontakte. Mit Hilfe der Fragen zur physischen Einschränkung wurden die Patienten in Stadien der Herzinsuffizienz in Anlehnung an die NYHA-Klassifikation eingeteilt (Fragen 1, 11, 12, 14, 16 und 17 siehe Fragebogen im Anhang). Die Fragen zum Alkoholkonsum mussten quantitativ beantwortet werden. Sie bezogen sich auf die letzte Woche vor dem Krankenhausaufenthalt, den in der letzten Zeit üblichem Alkoholkonsum, die Dauer des Alkoholkonsums in Jahren, den angegebenen üblichen Alkoholkonsum und bei Abstinenz auf den vorherigen Konsum. Angaben konnten in Flaschen Bier (0,5 oder 0,33l), in Gläsern Wein (0,25l) und in Schnäpsen (2cl) pro Tag, Woche oder Monat gemacht werden. Die gewonnenen Daten wurden anhand einer Tabelle in g Alkohol pro Tag umgerechnet. Bei einem Alkoholkonsum von mehr als 60 g/d definierten wir eine alkoholische Kardiomyopathie. Patienten, die weniger Alkohol zu sich nahmen, wurden einer anderen Form der dilativen Kardiomyopathie zugeordnet.

### 2.3 Bestimmung des Alkoholmarkers CDT

Die Abteilung für Klinische Chemie in Marburg verwendete zur Bestimmung der CDT- Konzentration den CDtectR EIA-Test der Fa. Pharmacia. Dies ist ein kompetitiver Enzymimmunoassay. Hierbei wird das in der Probe vorhandene Transferrin nach Sättigung seiner Bindungsstellen durch dreiwertiges Eisen in einer Mikrosäule in verschiedene Isoformen getrennt, wobei nur das CDT im Eluat nachgewiesen werden kann. Die Trennung basiert auf dem Prinzip der Ionenaustausch-Chromatographie.

Das CDT im Eluat oder das Transferrin in den Standards konkurrieren mit einer definierten Menge enzymmarkierten Transferrins um die Bindungsstelle eines monoklonalen Maus-Anti-Transferrins. Eine Mikrotiterplatte, die mit Anti-Maus-Antikörper beschichtet ist, bindet das Maus-Anti-Transferrin; ungebundenes Material wird gewaschen. Nach Zugabe von Enzymsubstrat, das nach 20-minütiger Hydrolyse ein farbiges Substrat ergibt, wird die Konzentration des gebundenen Enzymkonjugats bestimmt. Mit Hilfe einer Stopplösung wird die Reaktion unterbrochen. Die bei maximal 420nm Wellenlänge photometrisch über ein Mikroplattenlesegerät bestimmte Adsorbans des Substrats ist der des CDT bzw. des Standards umgekehrt proportional. Anhand der Ergebnisse des Standards und durch Erstellen einer Standardkurve lässt sich nun die CDT- Konzentration bestimmen.

Zur Qualitätskontrolle wurden bei jedem Durchlauf Seren und Kontrollstandards mitgeführt. Alle Proben wurden doppelt bestimmt und der Mittelwert berechnet.

Als Probematerial eignet sich nur Serum. Es wird ein CDtectR EIA-Kit der Fa. Pharmacia benötigt, bestehend aus folgenden Reagenzien:

- Mikrosäulen (80) und Anionen-Austauscher- Gel (2 Packg.),
- Eluationspuffer (2x180ml),
- Eisennitratlösung (12),
- mit Schaf-anti-Maus-Antikörper beschichte Mikrotiterplattenstreifen (12Stück)
- Humantransferrin-Standards mit 5, 20, 80 und 200 CDT/l (4x0,5ml)
- Kontrollserum (1 Fläschchen)
- $\beta$ -Galaktosidase-Transferrin-Konjugat (6ml a1mg/l)
- monoklonales Maus-Antitransferrin (6ml a 0,2mg/l)
- Waschlösungskonzentrat (40 ml)
- Entwicklerlösung (2x13 ml) und Entwicklersubstanz (2 Fläschchen) und
- Stoppsubstanz (1 Fläschchen à 4,2 g)

Des Weiteren werden Aqua bidest, ein Schüttelgerät (Ampl. 1,5 mm, 900 rpm) und ein für Mikrotiterplatten passendes Photometer benötigt.

## **2.4 Die kardiologischen Untersuchungen**

Alle Patienten wurden internistisch und kardiologisch untersucht. Die kardiologische Untersuchung beinhaltete eine Echokardiographie, einen Linksherzkatheter sowie eine Endomyokardbiopsie. Durch diese Untersuchungen wurde die Diagnose der DCM erhoben. Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppe von Patienten mit einer DCM gegenüber einer ACM wurden der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVED), die Shorting Fraktion (FS ( $LVEDd - LVESd$ )  $\times 100/LVED$ ) und die Ejektionsfraktion bestimmt.

### **2.4.1 Echokardiographie**

Die echokardiographischen Messungen wurden mit der Vingmed CFM 800A der Firma Sonotron durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte sowohl im M-Mode als auch in 2-D- und der Farb-Doppler-Echokardiographie. Im M-Mode-Verfahren wurde die Herzbasis mit der Aortenwurzel, das linke Atrium und die Aortenöffnungsamplitude, die Mitralklappe mit EF-Gefälle, der ES-Abstand mit seiner Öffnungsamplitude und der linke Ventrikel mit linksventrikulärem, enddiastolischen und endsystolischen Diameter, der Shortening Fraction, der enddiastolischen und endsystolischen Septumdicke sowie auch der enddiastolischen und endsystolischen Dicke der Hinterwand untersucht. Bei einem LVEDD größer 56 mm liegt eine Dilatation vor.

Ferner wurde auch ein sich möglicherweise darstellender Perikarderguss ausgemessen. Alle Messungen wurden dreifach durchgeführt und die Mittelwerte errechnet. Zur Unterscheidung zwischen lokalen und diffusen Schädigungen des Herzmuskels wurden in der 2-D-Echokardiographie Wandbewegungen registriert und zur Kontrolle der linke Ventrikel ausgemessen. Zum Ausschluss einer valvulären Genese der Kardiomyopathie wurde die Farb-Doppler-Echokardiographie durchgeführt.

## **2.4.2 Herzkatheteruntersuchung**

### Linksherzkatheteruntersuchung

Eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie und Ventrikulographie gilt als sicherste Methode zur Feststellung des Ausmaßes morphologischer Veränderungen an den Koronargefäßen sowie zur Funktionsbeschreibung des linken Ventrikels (Koronargefäße- Stenosen - Kollaterale - Wandbewegungsstörungen - Narben -Aneurysmen). Wichtige Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktionen sind der unter Ruhebedingungen gemessene enddiastolische Druck (LVEDP) sowie die berechnete EF.

### Durchführung

Die rechte Arterie femoralis wurde punktiert und ein Katheter zur Linksherzdiagnostik eingeführt. Bei dem verwendeten Linksherzkathetermessplatz handelt es sich um ein Philips-Integris-System. Es wurde ein Kontrastmittel (SolutrastR) der Fa. Byk Gulden Lomborg, eine jodhaltige Lösung intraarteriell injiziert. Die EF, die Klappen des linken Herzens sowie regionale Wandbewegungsstörungen wurden in der Ventrikulographie beurteilt. Die selektive Koronarangiographie diente zur Bestimmung des Versorgungstyps und zum Ausschluss einer koronaren Makroangiopathie.

## **2.4.3 Herzmuskelbiopsie**

Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurden mit Hilfe einer Biopsiezange mehrere Gewebeproben entnommen. Die wissenschaftliche Zusammenarbeit erfolgte mit dem Medizinischen Zentrum für Pathologie (Prof. Dr. R. Moll). Hier wurden die Biopsien des Myokards histologisch in der Goldner HE (Hämatoxylin und Eosin) sowie in der Fe-Färbung, das Perikard in HE und PAS und immunhistologisch (CD3, LC MAK 378) untersucht. Weitere Proben wurden von Prof. Dr. E. Olsen, Royal Brompton Hospital London (GB) auf Infiltration, Fibrosierung und Hypertrophie untersucht. Außerdem wurden die Biopsien im kardiologisch-immunologischen Labor der Klinik für Innere Medizin, mit Schwerpunkt Kardiologie, unter der Leitung von Prof. Dr. B. Maisch analysiert. Die Proben

wurden immunhistologisch, immunzytochemisch, im Immunfluoreszenstest und mittels PCR untersucht.

Im Rahmen des wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunktes „Entzündung und dilatative Herzerkrankung“, für die Marburg ein Referenzzentrum der „International Society and Federation of Cardiology/World Heart Federation“ und der WHO darstellt, werden immunhistologische und molekularbiologische Untersuchungen (PCR, In-situ-Hybridisierung) an Endomyokardbiopsien und Seren der Patienten durchgeführt. Mit Hilfe dieser Methoden werden virusinduzierte und autoreaktive Mechanismen, die zur DCM oder chronischen Myokarditis führen, im Rahmen der klinischen Spezialroutine und in der wissenschaftlichen Forschungsarbeit untersucht.

## **2.5 Bestimmung der inflammatorischen Kardiomyopathie**

### **2.5.1 Histologisch durch HE und PAS-Färbung**

Immunhistologisch lassen sich gezielt bestimmte Proteine durch Antikörper in Zellen mittels histologischer und immunhistologischer Färbetechnik darstellen. Diese wurden mit der konventionellen HE- Färbung (Hämatoxylin-Eosin) und immunhistologischer Färbung für CD45Ro, CD2, CD3, CD4, CD8, CD79a und CD68 durchgeführt. Die tiefgefrorenen Biopsien wurden zur immunhistologischen Färbung verwendet. Zur Bestimmung der Infiltrate wurden Zellen mit monoklonalen Antikörpern gegen CD2, 3, 4, 8, 11c, 14, 45Ro, 54 (ICAM) und 56 (NK-Zellen) benutzt. Die Avidin-Biotin-Doppelsandwich-Methode (Vectastatin Elite ABC KitR, Vector Co, Burlingham, USA) wurde in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper gegen das endotheliale Antigen EN 4 verwendet. Diese Methode wurde angewandt um Infiltrate zu bestimmen, die sich entweder neben oder in den intramyokardialen Gefäßen und Kapillaren befinden. Immunhistologische und histopathologische Ergebnisse (Dallas Kriterien) waren zwingend notwendig für die morphologische Diagnostik einer Inflammation (Myokarditis).

### **2.5.2 Molekularbiologische Untersuchungen**

#### Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Ätiologisch und pathogenetisch wichtige Hinweise für die Viruspathogenese lassen sich aus kontrollierten In-situ-Hybridisierungsstudien sowie Untersuchungen mittels einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ableiten. Die Biopsien dieses Patientenkollektives wurden speziell untersucht auf die Persistenz von Enterovirus, Coxsackievirus der Gruppe B, Adenovirus sowie Parvovirusgenom B 19. Die PCR ist eine in vitro Methode zur Amplifikation von DNA, die auf der enzymatischen Synthese von DNA-Sequenzen mittels DNA-Polymerase beruht. Grundlage dieser Methode ist die zyklische Wiederholung von thermischer Denaturierung, Primerhybridisierung (Annealing) und DNA-Synthese (Elongation).

Die Gesamt-DNA und RNA wird nach den üblichen Labormethoden extrahiert, die isolierte virale RNA wurde zur cDNA transkribiert. In der enzymatischen Amplifikation der cDNA wurde als einzelner Schritt eine PCR oder „nested PCR“ durchgeführt. Die Methode der „nested PCR“ dient dem Nachweis von Krankheitserregern, die in nur sehr geringer Anzahl vorliegen. Zur Analyse der Zytomegalie- und Adenoviren wurden Standardmethoden durchgeführt, gleichfalls zur Bestimmung des Parvovirus B 19 und des Enterovirus. Die PCR Produkte wurden anhand einer Agarosegel - Elektrophorese und einer Ethidiumbromid-Färbung dargestellt. Immunhistologisch wurde die Erkennung von Antigenen durch Antikörper und die anschließende Verstärkung des Signals durch weitere Brückenantikörper bestimmt, um schließlich das Antigen durch eine Farbreaktion sichtbar zu machen.

#### In-situ-Hybridisierung

Bei dieser Methode werden mittels einer Gensonde, deren Nucleinsäuresequenz komplementär zur gesuchten viralen Nucleinsäuresequenz ist, virale DNA-Abschnitte nachgewiesen. Die Gensonde kann mit radioaktiven Markern oder Enzymen gekoppelt werden. Nachdem sich die Gensonde an die gesuchte DNA angelagert hat, läuft eine enzymatische Reaktion ab oder es kommt zu einer Schwärzung des Röntgenfilms. Anhand dieser Methode wurde das Zytomegalievirus (CMV) nachgewiesen.

## **3 ERGEBNISSE**

### **3.1 Verteilungen und Tests**

Die Variablen (Alter, Größe, HF, EDVI, EF, EDP und ESP) wurden mit Hilfe von Normal-Quantil-Plots (Q-Q-Plot) geprüft, zusätzlich erfolgte noch eine Prüfung mit dem Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest. Daraus ergaben sich keine Hinweise auf Abweichungen von der Normalverteilung. Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde zur Analyse der klinischen Messwerte zur Überprüfung der Herzfunktion (HF; EDVI, EF; LVED; LVESP) angewandt. Unter Zuhilfenahme des Chi-Quadrat Tests nach Pearson wurden beide Patientengruppen (ermittelt durch den soziologischen Fragebogen hinsichtlich des Alkoholkonsums/d, sowie durch den CDT-Wert im Serum) hinsichtlich des Fibrose- und Hypertrophiegrades, der Häufigkeit einer Inflammation und Viruspersistenz miteinander verglichen.

### **3.2 Gruppenvergleiche**

#### **3.2.1 Untersuchung auf Gruppenunterschiede hinsichtlich kardiologischer Diagnostik**

Untersucht wurden 54 Patienten mit der Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie im Alter von 19 bis 73 Jahren. Voraussetzung für den Studieneinschluss war die gesicherte Diagnose einer dilatativen Herzerkrankung. Sie wurde bei allen Patienten anhand einer Echokardiographie, Koronarangiographie, Ventrikulographie und Herzmuskelbiopsie nachgewiesen. Ebenso wurde eine Herzkatheteruntersuchung und eine Endomyokardbiopsie durchgeführt. Aus kardiologischer Sicht durfte keine spezifische Ursache der Erkrankung, außer dem möglichen Alkoholkonsum bekannt sein.

Die Angaben zur Korrelation zwischen Alkoholaufnahme (Menge und Trinkverhalten) und dem Anstieg des Serum CDT sind widersprüchlich (1, 179, 180). Als Mindestmenge Alkohol, die zu einem CDT-Anstieg führt, werden übereinstimmend 50-80g Ethanol/Tag an mindestens 7 aufeinander folgenden Tagen (180) angegeben. Die meisten Testverfahren nennen als pathologische Werte für CDT 20U/l oder einen Wert von über 6% CDT/ Gesamttransferrin. In dieser Arbeit wurden 60g Ethanol/d, ermittelt durch den soziologische Fragebogen als einen erhöhten Alkoholkonsum festgelegt. Anhand der Untersuchung des Alkoholkonsums mittels CDT-Wert (Normwert 20U/l) ergab sich folgende Einteilung:

- 38 Patienten mit einem CDT-Wert < 20U/l
- 16 Patienten mit einem CDT-Wert ≥ 20U/l

Die Untersuchung des C2-Konsums (Normwert bis zu 60g/d) anhand des soziologischen Fragebogens (siehe Anhang) ergab folgende Einteilung:

- 31 Patienten mit einem Alkoholkonsum < 60g/d
- 23 Patienten mit einem Alkoholkonsum ≥ 60g/d

Der Altersmittelwert der Gesamtgruppe (gesamte Stichprobe) beträgt 48,9 Jahre bei einer Standardabweichung von 12,79. Dreiundzwanzig Patienten gaben einen Alkoholkonsum von mehr als 60g/d an. Im Mittel konsumierten diese 92,5g Alkohol pro Tag gegenüber 13,6g/d bei Patienten mit keinem bzw. mäßigem Alkoholkonsum. Tabelle 1 zeigt die Untersuchungen der Gesamtpopulation auf Signifikanzunterschiede anhand der Alkoholanamnese. Tabelle 2 zeigt die Untersuchung der Gesamtpopulation auf Signifikanzunterschiede anhand der CDT-Wert Bestimmung aus dem Serum.

	C2-Menge < 60g/d	C2-Menge ≥ 60g/d	P-Wert
<b>Alter</b>	48,1 ± 14,8	48,5 ± 9,2	0,9
<b>Größe</b>	178,8 ± 6,5	176,7 ± 7,8	0,33
<b>HF</b>	87,0 ± 19,9	89,2 ± 17,7	0,67
<b>EDVI</b>	135,5 ± 41,9	126,1 ± 48,0	0,49
<b>EF</b>	40,3 ± 17,4	44,1 ± 19,6	0,5
<b>EDP</b>	13,7 ± 7,0	16,0 ± 9,8	0,38
<b>ESP</b>	125,2 ± 26,3	113,9 ± 18,2	0,11

**Tabelle 1:** Untersuchungen auf Vergleichbarkeit der Gruppen von Patienten mit einem Alkoholkonsum < oder ≥ 60g Alkohol/d mittels T-Test. Angabe von Mittelwert, Standardabweichung und Signifikansniveau.

	CDT < 20U/l	CDT ≥ 20U/l	P-Wert
<b>Alter</b>	49,0 ± 13,3	46,3 ± 10,7	0,52
<b>Größe</b>	178,4 ± 6,5	176,6 ± 8,7	0,47
<b>HF</b>	85,4 ± 15,7	94,8 ± 15,3	0,83
<b>EDVI</b>	133,3 ± 47,5	126,6 ± 35,9	0,66
<b>EF</b>	43,5 ± 18,4	37,5 ± 17,8	0,37
<b>EDP</b>	13,3 ± 6,9	18,4 ± 10,5	0,7
<b>ESP</b>	123,9 ± 23,5	110,8 ± 21,8	0,1

**Tabelle 1:** Untersuchungen auf Vergleichbarkeit der Gruppen von Patienten mit einem CDT-Wert < (CDT negativ) oder ≥ (CDT positiv) 20U/l mittels T-Test. Mit Angabe des Mittelwerts, der Standardabweichung und des Signifikansniveaus.

Zwischen beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Herzfrequenz (HF), enddiastolischem Volumenindex (EDVI), Ejektionsfraktion (EF), enddiastolischem Druck (EDP) und endsystolischem Druck (ESP). Die Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum sind in dieser Untersuchung nicht jünger als 30 Jahre, das Maximum des Lebensalters liegt bei etwa 63 Jahren.

Der Altersmittelwert beträgt bei Patienten mit einer ACM (C2-positiv) 48,5 Jahre bei einer Standardabweichung von 9,2 Jahren. Bei Patienten mit einer DCM (C2-negativ) liegt der Altersmittelwert ebenfalls bei 48,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,8 Jahren. In der Vergleichsgruppe ACM mit positivem CDT-Wert zeigt sich ein Mittelwert von 46,3 Jahren, die Standardabweichung beträgt 10,7 Jahren. Bei Patienten mit einem negativen CDT-Wert lässt sich ein Mittelwert von 49,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,3 Jahren feststellen. Die Herzfrequenz liegt bei positiver Alkoholanamnese bei 89,2 /min (17,7%), mit negativer bei 87,0 /min (14,9) gegenüber CDT-Wert positiven Patienten mit einer Herzfrequenz von 94,8 /min (15,3) und CDT-Wert negativen mit 85,4 /min (15,7 /min). Der Enddiastolische Volumenindex beträgt bei Patienten mit positiver Alkoholanamnese 126,1ml/m<sup>2</sup> (48,0), mit negativer Alkoholanamnese 135,5 ml/m<sup>2</sup> (41, 9). Demgegenüber zeigt sich bei Patienten mit positivem CDT-Wert ein enddiastolischer Volumenindex (EDVI) von 126,6 ml/m<sup>2</sup> (35, 9), bei Patienten mit einem negativen CDT-Wert lässt sich ein EDVI von 133,3 ml/m<sup>2</sup> nachweisen (47, 5).

Die durchschnittliche Ejektionsfraktion (EF) beträgt in der Gruppe mit positiver Alkoholanamnese 44,1% (19,6%), bei negativer Alkoholanamnese (< 60g/d) 40,3% (17,4%). In der Gruppe mit positivem CDT-Wert beträgt die Ejektionsfraktion (EF) 37,5% (17,8%), die Gruppe mit negativem CDT-Wert zeigt eine EF von 43,5% mit einer Standardabweichung von 18,4%. Bei beiden Patientengruppen ist hier aufgrund der Einschlusskriterien die Streuung hoch. Der Mittelwert des enddiastolischen Drucks (EDP) liegt in der Gruppe des anamnestisch ermittelten Alkoholkonsums bei alkoholpositiven Patienten bei 16,0 mmHg (9,8), bei alkoholnegativen 13,7 mmHg (7,0). Bei CDT-Wert positiven Patienten kann-

te ein Mittelwert von 18,4 mmHg (10,5) nachgewiesen werden. CDT-negative Patienten zeigten einen Mittelwert von 13,3 mmHg (6,9).

Der endsystolische Druck (ESP) liegt im Mittel bei anamnestisch positiver Alkoholanamnese bei 113,9 mmHg (18,2), bei negativer Anamnese bei 125,2 mmHg (26,3). In der CDT-Wert positiven Gruppe betrug der Mittelwert 110,8 mmHg (21,8), in der CDT-Wert negativen Gruppe 123,9 mmHg (23,5). Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.2.2 Untersuchung auf Gruppenunterschiede hinsichtlich der Hypertrophie und Fibrose

Beide Patientengruppen wurden hinsichtlich des Ausmaßes der Fibrose und der Hypertrophie des Herzmuskelgewebes untersucht. Die Untersuchungen wurden im pathologischen Institut der Universität Marburg durchgeführt und anhand des Ausmaßes wie folgt eingeteilt:

- H 1-2 = Ausmaß der Hypertrophie,
- F1-2 = Ausmaß der Fibrose,
- N sowie 0 = Normalbefund

Anhand des Chi-Quadrat-Tests (Kreuztabelle 1, 2, 3 und 4) wurden die Patientengruppen innerhalb Marburgs hinsichtlich des Hypertrophie- und Fibrosegrades miteinander verglichen.

	Hypertrophiegrade Marburg			Gesamt
	0	1	2	
C2<60g/d	5	12	12	29
C2≥60g/d	5	6	11	22
Total	10	18	23	51
Chi-Quadrat Test: $\chi^2=1,103$ , Freiheitsgrad=2, $p=0,576$				
<i>Kreuztabelle1: Hypertrophieausmaß in Bezug auf den Alkoholkonsum anhand des soziologischen Fragebogens; Zentrum für Pathologie in Marburg, Prof. Dr. R. Moll.</i>				

	Fibrosegrade Marburg			Gesamt
	0	1	2	
C2<60g/d	12	7	10	29
C2≥60g/d	9	5	8	22
Total	21	12	18	51

Chi-Quadrat Test:  $\chi^2=0,024$ , Freiheitsgrad=2,  $p=0,988$

**Kreuztabelle2:** *Fibroseausmaß in Bezug auf den Alkoholkonsum anhand des soziologischen Fragebogens; Zentrum für Pathologie in Marburg, Prof. Dr. R. Moll.*

	Hypertrophiegrade Marburg			Gesamt
	0	1	2	
CDT<20 U/l	8	13	16	37
CDT≥20U /l	2	6	8	16
Total	10	19	24	53

Insgesamt ist die Fallzahl sehr klein (Zellenbesetzung<5), daher  $\chi^2$  nicht durchführbar.

**Kreuztabelle3:** *Hypertrophieausmaß in Bezug auf den Alkoholkonsum anhand CDT-Wert im Serum; Zentrum für Pathologie in Marburg, Prof. Dr. R. Moll.*

	Fibrosegrade Marburg			Gesamt
	0	1	2	
CDT< 20U/l	16	9	12	37
CDT≥ 20U/l	6	4	6	16
Total	22	13	18	53

Insgesamt ist die Fallzahl sehr klein (Zellenbesetzung<5), daher  $\chi^2$  nicht durchführbar.

**Kreuztabelle4:** *Fibroseausmaß in Bezug auf den Alkoholkonsum anhand des CDT-Wertes im Serum; Zentrum für Pathologie in Marburg, Prof. Dr. R. Moll.*

In dieser Untersuchung fanden sich sowohl bei Patienten mit anamnestisch erhöhtem Alkoholkonsum sowie bei Patienten mit einem erhöhten CDT-Wert keine signifikanten Unterschiede. In der Patientengruppe mit anamnestisch ermitteltem Alkoholabusus beträgt der P-Wert hinsichtlich der Hypertrophie 0,576, der P-Wert des Fibrosegrades 0,988. Der P-Wert der mittels CDT-Wert eingeteilten Gruppe bezüglich des Hypertrophiegrades beträgt 0,732, bezüglich des Fibrosegrades 0,916.

Zusammenhänge zwischen Fibrose-oder Hypertrophiegrad und Alkoholkonsum oder des CDT-Wertes konnten nicht nachgewiesen werden.

### 3.2.3 Untersuchung auf Gruppenunterschiede hinsichtlich des Hypertrophie und- Fibrosegrades

Im Royal Brompton Hospital London (Kardiologische Immunologie und Kardiomyopathie) unter der Leitung von Prof. Dr. E. Olsen wurden die Proben hinsichtlich des Fibrose-, Hypertrophie- und Entzündungsgrades untersucht. Einteilung nach Prof. Olsen in:

- Fibrosegrad: f = Fibrose von 0 bis 2
- Hypertrophiegrad: von 0 (keine) bis 2
- Entzündungsgrad: von 0 (keine) bis 2

Anhand des Chi-Quadrat-Tests (Kreuztabelle 5, 6, 7 und 8) wurden versucht die Patientengruppen innerhalb von London hinsichtlich des Hypertrophie- und Fibrosegrades miteinander zu vergleichen.

	Hypertrophiegrade London		Gesamt
	1	2	
C2<60g/d	5	17	22
C2≥60g/d	1	12	13
Total	6	29	35
Exakter Test nach Fischer, exakte Signifikanz (2-seitig): 0,377			
<b>Kreuztabelle 5:</b> Hypertrophieausmaß in Bezug auf den Alkoholkonsum anhand des soziologischen Fragebogens; Royal Brompton Hospital in London, Prof. Dr. E. Olsen			

	Fibrosegrade London		Gesamt
	1	2	
C2<60g/d	19	3	22
C2≥60g/d	12	1	13
Total	31	4	35

Exakter Test nach Fischer, exakte Signifikanz (2-seitig): 1.000

**Kreuztabelle 6:** *Fibrosegrade in Bezug auf den Alkoholkonsum anhand des soziologischen Fragebogens; Royal Brompton Hospital in London, Prof. Dr. E. Olsen*

	Hypertrophiegrade London		Gesamt
	1	2	
CDT<20 U/l	4	23	27
CDT≥20 U/l	2	6	8
Total	6	29	35

Exakter Test nach Fischer, exakte Signifikanz (2-seitig): 0,602

**Kreuztabelle 7:** *Hypertrophieausmaß in Bezug auf den CDT-Wert im Serum; Royal Brompton Hospital in London, Prof. Dr. E. Olsen*

	Fibrosegrade London		Gesamt
	1	2	
CDT<20 U/l	25	2	27
CDT≥20 U/l	6	2	8
Total	31	4	35

Exakter Test nach Fischer, exakte Signifikanz (2-seitig): 0,218

**Kreuztabelle 8:** *Fibroseausmaß in Bezug auf den CDT-Wert im Serum; Royal Brompton Hospital in London, Prof. Dr. E. Olsen*

Insgesamt ist die Fallzahl sehr klein (Zellenbesetzung < 5), daher ist der  $\chi^2$ -Test nicht durchführbar. Ebenso ist die Patientengruppe sehr klein, daher ist die Power zur Aufdeckung von Unterschieden zu gering (Fehler 2. Art).

Deshalb wurde zusätzlich der Test nach Fischer durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied ist jedoch auch hier nicht nachweisbar.

Es konnten keinerlei Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Alkoholkonsum und einer Ausprägung hinsichtlich der Fibrose- und Hypertrophiegrade nachgewiesen werden.

### **3.2.4 Vergleichbarkeit auf Grund histologischer und immunhistologischer Untersuchungen**

Hier werden die beiden Patientengruppen hinsichtlich Unterschiede viraler und entzündlicher Genese untersucht. Die Daten stammen aus dem kardiologisch-immunologischen Labor der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie, unter der Leitung von Prof. Dr. B. Maisch. Anhand des Chi-Quadrat-Tests (Kreuztabelle 9 und 10) werden die Patientengruppen in Marburg hinsichtlich des Entzündungsmaßes miteinander verglichen.

C2	Entzündungsausmaß		Gesamt
	0	1	
C2<60g/d I	11	18	29
C2≥60g/d	10	13	23
Total	21	31	52
Chi-Quadrat Test: $\chi^2=0,164$ , Freiheitsgrad=1, $p=0,686$			
<b>Kreuztabelle 9:</b> Untersuchung auf Unterschiede des Entzündungsausmaßes (0=keine, 1=Entzündung) in Bezug auf den Alkoholkonsum; kardiologisch-immunologisches Labor, Fachbereich Kardiologie, Prof. Dr. B. Maisch			

CDT	Entzündungsausmaß		Gesamt
	0	1	
CDT<20 U/l	17	21	38
CDT≥20/ UI	6	10	16
Total	23	31	54
Chi-Quadrat Test: $\chi^2=0,241$ , Freiheitsgrad=1, $p=0,623$			
<b>Kreuztabelle 10:</b> Untersuchung auf Unterschiede des Entzündungsausmaßes (0=keine, 1=Entzündung) in Bezug auf den CDT-Wert im Serum; kardiologisch-immunologisches Labor, Fachbereich Kardiologie, Prof. Dr. B. Maisch			

Hinsichtlich der Entzündungszeichen (Definition einer Myokarditis) ergab sich ein P-Wert von 0,623 bei Patienten mit ermitteltem CDT-Wert im Serum. Bei ermitteltem Alkoholkonsum pro Tag lag der P-Wert bei 0,686.

In beiden Fällen fanden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge, deshalb wurden keine weiteren Kennwerte (Korrelationen oder Odds-Ratio) berechnet.

### 3.2.5 Virale Persistenz

Anhand des Chi-Quadrat-Tests (Kreuztabellen 11 und 12) wurden die Patientengruppen aus Marburg bezüglich der viralen Persistenz miteinander verglichen.

C2	PCR					Gesamt
	0	CMV	PVB1 9	ADV	EBV	
C2<60g/dl	23	1	3	1	1	29
C2≥60g/d	17	3	1	2	0	23
Total	40	4	4	3	1	52
Insgesamt ist die Fallzahl sehr klein (Zellenbesetzung<5), daher $\chi^2$ nicht durchführbar.						
<b>Kreuztabelle 11:</b> Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der Persistenz viralen Genoms in Bezug auf den Aloholkonsum; kardiologisch-immunologisches Labor, Fachbereich Kardiologie, Prof. Dr. B. Maisch						

CDT	PCR					Gesamt
	0	CMV	PVB1 9	ADV	EBV	
CDT<20 U/l	27	3	4	3	1	38
CDT≥20 U/l	15	1	0	0	0	16
Total	42	4	4	3	1	54
Insgesamt ist die Fallzahl sehr klein (Zellenbesetzung<5), daher $\chi^2$ nicht durchführbar.						
<b>Kreuztabelle 12:</b> Untersuchung auf Unterschiede bezüglich der Persistenz viralen Genoms in Bezug auf den CDT-Wert im Serum; kardiologisch-immunologisches Labor, Fachbereich Kardiologie, Prof. Dr. B. Maisch						

Insgesamt ist die Fallzahl der Patienten sehr klein, daher ist die Power zur Aufdeckung von Fehlern zu gering. Es besteht die Möglichkeit eines Fehlers zweiter Art.

Aber auch ohne Durchführung des Chi-Quadrat Tests ist kein Zusammenhang zwischen der Art der Viren und einem erhöhten Alkoholkonsum (ermittelt durch den soziologischen Fragebogen, sowie anhand des CDT-Wertes im Serum) aus den Tabellen zu erkennen, es sind für einzelne Viren keine ausreichenden Häufigkeiten aufgetreten.

Es konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen werden.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Alkohol als Trigger zum Übergang in eine Alkoholtoxische Kardiomyopathie

#### Alkoholtoxische Kardiomyopathie

1873 beschrieb Welshe (115) eine lokalisierte Myokardzirrhose bei Alkoholikern. Auf Münzinger (128) geht die erste Beschreibung einer alkoholischen Kardiomyopathie, das „Tübinger Weinherz“ zurück. 1884 prägte Bollinger den Begriff „Münchner Bierherz“ (17). Er bezeichnete damit dilatierte Herzen von Alkoholikern, die ihm bei der Autopsie durch eine Kombination aus Herzverfettung mit exzessiver Hypertrophie und bindegewebigem Umbau auffielen.

Auf Weis und Wilkens (1937) (115) geht die Erstbeschreibung des Beri-Beri Herzens infolge von Thiaminmangel bei Alkoholikern zurück. Es entspricht einem „high-output-Herzversagen“, das nur bei erheblicher Unterernährung klinisch bedeutsam ist, während die alkoholische Kardiomyopathie durch ein „low-output-Syndrom“ imponiert (20). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Alkohol einen direkten Einfluss auf den Herzmuskel ausübe und die alleinige Ursache einer Herzerkrankung darstelle (19).

1902 wurde von McKenzie erstmals eine chronische Myokarditis bei Alkoholabusus erwähnt. Diese Assoziation von Entzündung und Alkoholkonsum wird nicht selten beobachtet und könnte sowohl Folge einer genetischen Prädisposition als auch einer „immunsupprimierenden Alkoholwirkung“ sein. Diese Beobachtung wird im Beitrag von Wilke und Mitarbeitern vertieft (196).

Riccardi et al (158) stellten nach ihren Beobachtungen die Hypothese auf, dass Alkohol unter bestimmten Voraussetzungen eine Immunreaktion hervorrufen kann, die dann einen autonomen Verlauf nimmt.

Obrador et al (136) konnte bei der alkoholischen Kardiomyopathie alkoholinduzierte Myokardschäden darstellen, deren Bedeutung für die Autoimmunphänomene derzeit noch nicht klar ist. Die Kardiomegalie eines Alkoholikers kann deshalb auch auf dem Boden einer Myokarditis entstanden sein (112, 136, 141, 142, 144, 158).

Das Risiko eine alkoholische Kardiomyopathie zu entwickeln, ist zum einen von dem täglichen Alkoholkonsum abhängig, zum anderen von der Dauer des Alkoholkonsums. Dabei spielen die jeweilige genetisch determinierte Empfindlichkeit des Trinkers auf die toxische Alkoholwirkung (9, 35, 40, 164) sowie die präexistenten kardialen Erkrankungen (koronare und hypertensive Herzerkrankung) eine wesentliche Rolle.

Preedy und Richardson geben als Grenzwert einen durchschnittlichen Alkoholkonsum von 80 g pro Tag über 10 Jahre oder kumulativ 250 kg (150, 156), Gillet einen täglichen Konsum von 60 g über 25 Jahre mit einer Gesamtdosis von über 500 kg (53) an.

Piano führt in seiner Veröffentlichung aus, dass eine klinisch manifeste ACM mit sehr hohen Mengen (>90 g/die) und einer langen Dauer des Alkoholkonsum von mehr als 10 Jahre korreliert (146). Die Prävalenz ist allerdings sehr variabel und nicht alle starken Trinker entwickeln eine ACM. Fall-Kontroll-Studien geben Anlass zu der Annahme, dass eine ACM die häufigste Ursache einer so genannten sekundären dilatativen Kardiomyopathie ist (51, 77). In einer Studie mit Patienten mit einem regelmäßigen Alkoholkonsum von 90g/d für mehr als 5 Jahre konnten asymptotische Veränderungen der Struktur und Funktion am Herzen nachgewiesen werden (77).

Alkohol führt primär zu einer Steigerung der Kontraktionsfähigkeit. Erst ein chronischer Alkoholkonsum wirkt negativ inotrop. Biochemisch unterscheidet sich die dilatative von der alkoholischen Kardiomyopathie durch den Nachweis erhöhter Konzentrationen von Gewebsenzymen (157).

Das Therapieprinzip bei Alkoholikern mit Myokarditis ist die absolute Alkoholabstinenz, so dass es möglicherweise im Frühstadium zu einer Rückbildung der morphologischen und funktionellen Veränderungen kommen kann (35, 86). Diese wird begleitet von der Behandlung der Herzinsuffizienz und, sofern möglich, der spezifischen Therapie der Myokarditis. Aufgrund der psychischen Abhängigkeit des Trinkers ist hier die Zusammenarbeit des Psychiaters und des Kardiologen geboten.

Alkoholiker mit Myokarditis sind durch die kardiale Entzündungsreaktion und durch die kardiotoxischen Eigenschaften des Alkohols gefährdet. Zusätzlich bestehen zwischen beiden Erkrankungen immunologische Wechselbeziehungen.

## **4.2 Pathophysiologische Wechselmechanismen**

Ein chronischer Alkoholkonsum führt zu histologischen und zellulären Veränderungen, sowie zu einem Verlust an Myozyten, einer intrazellulären Organellen-Dysfunktion, einer Beeinträchtigung der kontraktilen Proteine und der Calcium-homöostase (54, 59, 60, 61). Ebenso werden Mechanismen aktiviert, die das sympathische Nervensystem, das Renin-Angiotensin-System, Zytokine und das natriuretische Peptidsystem betreffen (39, 64, 123, 190). Alkoholinduzierte Apoptose ist möglicherweise ein kritischer Mechanismus, der zum Myozytenverlust führt (69). Langdauernde Alkoholkonzentration beeinträchtigt die Calciumbindung und -aufnahme. Durch eine Veränderung der Struktur könnte die Funktion der kontraktilen Proteine eingeschränkt sein. Zumindest in den späteren Stadien der ACM ist die kontraktile Funktion vermindert und ähnlich wie bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen führen Abnormalitäten in der Calcium-homöostase zu gestörten zellulären Funktionen (76, 172). Die Pathophysiologie und Progression der ACM umfasst viele Mechanismen, die in einer Störung der Myozytenfunktion resultieren.

### 4.3 Hypothese der Pathogenese der alkoholischen Kardiomyopathie

Ein Alkoholkonsum von > 80g/d über mehr als 5 Jahre (104, 151, 152, 153, 196) führt zu einer Apoptose sowie einer Abnahme der kontraktilen Proteine, der Calcium-Sensitivität von Myofilamenten sowie einer mitochondrialen und sarkoplasmatischen Dysfunktion. Unter letzterer wird eine alterierte Verfügbarkeit von Calcium durch eine Störung der myozytären Calciumregulation infolge einer veränderten Expression calciumregulierender Proteine verstanden. Dies führt zu einem Zellverlust sowie der Abnahme der Myozytenkontraktilität. Daraus resultiert eine systolische Dysfunktion. Ein weiterer Alkoholkonsum bis zu mehr als 10 Jahren führt dann zu einer progressiven LV-Dilatation, einer Aktivierung neurohumoraler Systeme sowie zu Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz. Bei Alkoholikern mit Myokarditis spielt die zelluläre und humorale (43, 66, 111) Immunantwort (vermehrte Makrophagen, gesteigerte HLA, Expression an interstitiellen und endothelialen Zellen) (61) eine wichtige Rolle. Bei fast allen Patienten mit Perimyokarditis im Blut, zirkulierend oder gebunden, ließen sich antimyolemmale und antisarkolemmale Antikörper in der Endomyokardbiopsie nachweisen (104, 107). Daneben sind für die (Peri-) Myokarditis Antikörper gegen den ATP-Carrier, gegen Mitochondrien (154) und gegen den  $\beta$ -Rezeptor (96) beschrieben. Die immunkompetenten Zellen stimulieren die Proliferation und die Matrixsynthese durch die Fibroblasten (192), durch Lymphokine, Monokine und besonders durch Interleukine (39, 123). Sie hemmen die Kollagensynthese durch  $\alpha$ - und  $\beta$ - Interferone. Aktivierte Makrophagen produzieren Fibronectin, das die gerichtete Wanderung von Fibroblasten (192) stimuliert. Sie produzieren daneben auch den „Fibroblast-Growth-Factor“ (FGF) und Interleukin 2. Beide stimulieren die Kollagensynthese. Die Zytokine wirken auf verschiedene Subklassen der Fibroblasten nicht einheitlich. C1q bindet an Fibroblasten und steigert deren Kollagensynthese. Daher könnte der geringere Fibrosegrad der alkoholischen Kardiomyopathie mit einer Zytokinsuppression beim Alkoholiker zusammenhängen (196). Die pathophysiologischen Abläufe einer Myokarditis führen zu unterschiedlichen histologischen Folgen: Zu Beginn steht der direkte zytotoxische Effekt, sekundär läuft eine dadurch getriggerte Immunantwort ab.

Diese Prozesse führen zu einer vermehrten Zytokinproduktion im Myokard. Der Myokardschaden entsteht in der Regel durch zwei Phasen (129, 130, 135):

- In der akuten Phase kommt es zu einer verstärkten Myozytendestruktion. Diese kann zytotoxischen Ursprungs sein oder durch eine verstärkte Zytokinfreisetzung verursacht werden (123).
- In der chronischen Phase kommt es zu einem durch Autoimmunmechanismen getriggerten Myozytenuntergang.

#### **4.4 Immunologische Aspekte der Koinzidenz von Alkoholabusus und Myokarditis**

Durch den Alkoholabusus können auch Autoimmunphänomene ausgelöst werden (158). Obrador (136) untersuchte alkoholinduzierte Myokardschäden bei der alkoholischen Kardiomyopathie. Die Untersuchungen von Obrador mit Myosinantikörpern zeigten eine vermehrte „Membrandurchlässigkeit“ für szintigraphisch angewandte Antimyosinantikörper. Diese sind eigentlich ein Nekrosemarker. In der erwähnten Studie (136) wurden bei 29 Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie Veränderungen der Verteilung von 11 markierten monoklonalen Antimyosinantikörpern auf Herz/Lunge gemessen. Die Belegung des Myokards mit Autoantikörpern hing direkt vom Ausmaß des Alkoholkonsums ab. Wenn die Aufnahme des radioaktiv markierten Antikörpers rückläufig war, verbesserte sich die Ventrikelfunktion, während höhere Bindungsintensitäten mit einer schlechten Prognose einhergingen. Ricciardi et al (158) stellten auf der Basis ihrer Beobachtungen an 120 chronischen Alkoholikern die Hypothese auf, dass Alkohol unter bestimmten genetischen Voraussetzungen eine Immunreaktion hervorrufen kann, die dann einen autonomen Verlauf nimmt. Harcombe et al (60) wiesen bei 52 aller untersuchten Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie Antikörper gegen Acetaldehyd nach. Bei Patienten mit Leberzirrhose fanden sich diese Antikörper nur in 12,5 % und in der Kontrollgruppe nur in 2,5%. Ursächlich werden in Europa und den USA Viren, früher Entero- und Coxsackie-B-Viren, heute Parvo B19 Viren, für eine Myokarditis verantwortlich gemacht. Das Parvovirus B 19 (PVB19) wird als möglicher Auslöser einer Myokarditis sowie einer DCM mit und ohne Inflammation durch verschiedene Forschungsgruppen eingehend untersucht (90, 142).

In einer Studie von Pankuweit et al (142) wurden Endomyokardbiopsien von 110 Patienten mit suspekten inflammatorischen Myokarderkrankungen auf die Präsenz von Genom PVB19, Coxsackievirus (CVB) und Adenovirus (Ad2) hin untersucht. Von diesen Patienten litten 36 an einer Myokarditis, 18 Patienten an einer DCM, 13 an einer DCM mit Inflammation (DCMi) und 12 an einer Perimyokarditis. In den PCR-Untersuchungen wurde PVB19-DNA bei 7 von 36 Patienten mit einer Myokarditis, bei 3 Patienten (von 18) mit einer DCM, bei 3 Patienten (von 13) mit einer DCMi und bei 2 von 12 Patienten mit einer Perimyokarditis nachgewiesen. Ein erhöhter Alkoholkonsum könnte durch eine persistierende Virusreplikation zu einer anhaltenden Myokardzerstörung mit möglichem Übergang in eine alkoholischen Kardiomyopathie führen. Neuere Untersuchungen (41) ergaben einen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Superoxiddismutaseaktivität im Myokard als Ursache der DCM des Alkoholikers oder der arteriellen Hypertension.

In weiteren Forschungen u.a. des kardiologischen Instituts der Philipps-Universität Marburg wird die Funktion des TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) bei Patienten mit einer DCM untersucht (166). TRAIL ist ein Mitglied der TNF-Familie und besitzt die Eigenschaft eine Apoptose auszulösen. Es bindet an zwei Apoptose induzierenden Rezeptoren und an drei nicht Apoptose induzierenden Rezeptoren. TRAIL wird auf der Oberfläche verschiedenster Effektorzellen des Immunsystems exprimiert. Es konnte gezeigt werden, dass TRAIL u.a. spezifisch eine Apoptose in viral infizierten Zellen vermittelt und nichtinfizierte Zellen verschont bleiben. Ob und wie TRAIL den Verlauf einer DCM oder sogar einer ACM beeinflusst, muss weiterhin erforscht werden.

#### **4.5 Toxische Wirkung des Alkohols auf das Myokard**

Alkohol führt initial zu einer Steigerung der Kontraktionskraft. Durch chronischen Alkoholkonsum kommt es dagegen zu einer negativen Inotropie. Der chronische Alkoholkonsum und die linksventrikuläre Funktion korrelieren eng, wodurch der Verdacht auf einen dosisabhängigen toxischen Alkoholeffekt nahe gelegt wird (188).

Wie in einer Arbeit von Fatjo (41) beschrieben, spielt womöglich auch die konsumierte Alkoholart eine entscheidende Rolle. So stellte er in einer Untersuchung fest, dass die Adhäsion von Monozyten in endothelialen Zellen, bewirkt durch TNF-alpha, nach dem Konsum von rotem Wein nahezu aufgehoben war, jedoch nur z.T. reduziert war nach einem Konsum von Gin.

Auch biochemisch unterscheidet sich die dilatative von der alkoholischen Kardiomyopathie. Bei der alkoholischen Kardiomyopathie lässt sich eine erhöhte Konzentration von myokardialen Gewebsenzymen, z.B. myokardiale Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase und Aspartataminotransferase, nachweisen (157). Alkohol reduziert die Natrium-Kalium- und die myofibrilläre ATPase-Aktivität. Daneben stört er die Mitochondrienfunktion und die Calciumbindung des sarkoplasmatischen Retikulums. Daraus resultieren eine verminderte kardiale Proteinexpression, ein Verlust an Kontraktionsfähigkeit durch eine geringere Bildung von kardialen Filamenten und Arrhythmien durch eine Senkung der Flimmerschwelle (30, 31, 69, 78, 80, 85, 86, 118, 125, 136, 149, 150, 151, 152, 169, 170, 171, 172, 176, 185, 195, 198).

#### **4.6 Klinische Befunde**

Alkoholiker, die an einer Myokarditis oder Kardiomegalie leiden, weisen eine Belastungsdyspnoe und eine Tachykardie auf. Häufig nachweisbar sind auch Lungenstauungen und periphere Ödeme. Unspezifisch sind die elektrokardiographischen und echokardiographischen Befunde. Im EKG können ein verlängertes QT-Interval, Überleitungsstörungen und spezifische T-Wellen-Veränderungen sowie atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen vorkommen (147). Echokardiographisch findet sich eine Vergrößerung aller vier Herzkammern. Seltener sind eine geringe Wandhypertrophie und eine verringerte Ejektionsfraktion nachweisbar (147). Thromben können in allen Herzhöhlen vorkommen. Die exakte Diagnosestellung gelingt nur anhand einer anamnestischen Angabe zum Alkoholkonsum in den vergangenen fünf Jahren und der Durchführung einer Endomyokardbiopsie. Hinsichtlich des Alkoholkonsums kann der Nachweis einer Erhöhung des CDT-Wertes hilfreich sein (1, 5, 8, 13, 52, 53, 72, 75, 179, 180, 181, 182). Die Prognose der betroffenen Patienten ist ernst.

#### 4.7 Interpretation der Ergebnisse

Der CDT-Wert spiegelt den Alkoholkonsum der letzten 7-14 Tage wieder. Die Patienten waren zwischen 19 und 73 Jahre alt. Sie wurden einerseits anhand des CDT-Wertes sowie der Alkoholanamnese (mittels eines soziologischen Fragebogens) in eine dilatative Kardiomyopathie mit und ohne erhöhten Alkoholkonsum eingeteilt. Bei ca. bei der Hälfte der 54 untersuchten Patienten wurde anhand des CDT-Wertes eine dilatative Kardiomyopathie mit erhöhtem Alkoholkonsum ermittelt. Anschließend wurden die Biopsieergebnisse hinsichtlich der Unterschiede in der Inflammation, der Viruspersistenz, des Fibrose- und Hypertrophiegrades untersucht.

##### Der Übergang einer Myokarditis in eine dilatative Kardiomyopathie

Die inflammatorische Kardiomyopathie gehört entsprechend der WHO-Klassifikation zu den spezifischen Kardiomyopathien und ist definiert als Myokarditis, die mit einer kardialen Dysfunktion einhergeht (100, 103, 114, 131). Bis zu 50% der inflammatorischen Kardiomyopathien werden durch Infektionen mit kardiotropen Viren oder Bakterien hervorgerufen (73, 74, 114, 130). Die übrigen 50% haben eine autoimmune oder toxische Ursache. Mehrere Untersuchungen führten zu der Hypothese (112, 115, 116, 141, 142), dass sich aus einer akuten Myokarditis über eine sekundäre Immunreaktion gegen körpereigene myokardiale Zellen ein chronischer Prozess entwickelt und in eine DCM münden kann. Es gibt Hinweise, dass durch persistierende Viren (73, 90, 141, 168) sowie durch Induktion autoimmuner Prozesse (112, 121, 122, 157, 166, 167, 168) eine DCM entstehen kann. Dabei wird vorausgesetzt, dass ein ätiologischer Zusammenhang zwischen einer Myokarditis und der DCM besteht (12, 92, 135, 191).

Entsprechend der Konsensuskonferenz von 1999 müssen zur Diagnosestellung einer Myokarditis/inflammatorischen Kardiomyopathie (143, 156, 168, 183) im Minimum  $>14$  Leukozyten pro  $\text{mm}^2$  (CD3, CD14, CD45R0) nachgewiesen werden. Der Nachweise der Entzündungsreaktionen im Myokard wurden durch immunhistochemische Untersuchungen anhand der Dallas-Klassifikation (100, 113, 156, 183) vorgenommen. Die Patienten wurden nach Höhe des CDT-Wertes ( $<$ ,  $\geq 20\text{U/l}$ ) und des täglichen Alkoholkonsums ( $<$ ,  $\geq 60\text{g/d}$ ) in vier verschiedene Gruppen eingeteilt und hinsichtlich der Unterschiede bezüglich der Inflammation im Myokard untersucht.

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse darstellen:

- In der Gruppe der 16 Patienten mit einem positiven CDT-Wert ( $\geq 20\text{U/l}$ ) konnte bei zehn Patienten eine dilatative Kardiomyopathie mit Inflammation (DCMi) nachgewiesen werden, bei sechs Patienten eine dilatative Kardiomyopathie ohne Inflammation (DCM).
- In der Gruppe der 38 Patienten ohne erhöhten CDT-Wert ( $<20\text{U/l}$ ) konnte bei einundzwanzig Patienten eine DCMi, bei siebzehn eine DCM nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 23 Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum ( $\geq 60\text{g/d}$ ) konnte bei achtzehn Patienten eine DCMi, bei elf Patienten eine DCM nachgewiesen werden.
- in der Gruppe der 29 Patienten ohne Nachweis eines erhöhten Alkoholkonsums ( $<60\text{g/d}$ ) wurden bei achtzehn Patienten eine DCMi und bei elf Patienten keine Entzündungszeichen (DCM) nachgewiesen.

Die vorgestellten Ergebnisse wurden mittels Chi-Quadrat Test statistisch untersucht. Es fanden sich keine signifikanten Ergebnisse. Die Patienten scheinen eine heterogene Gruppe in Bezug auf das Stadium und die Ätiologie der Herzmuskelerkrankung zu repräsentieren. Geht man von einem fortschreitenden Krankheitsprozess aus, wie Pankuweit et al (140) vorschlagen, könnte dies somit den Vergleich der Biopsieergebnisse der Gruppen stark beeinflussen. Die mangelnde Signifikanz dieser Untersuchungen könnte darin begründet sein, dass es sich hier um eine relativ kleine Patientengruppe handelt und die histologisch definierten Ergebnisse sich nur bei einer Minderheit von Myokarditispatienten finden lassen.

In anderen Untersuchungen bei der klinischen Diagnosestellung einer Myokarditis findet sich in ca. 5-30% ein positiv histologischer Befund (7), bei einer Herzinsuffizienz in 10-19% (25, 120). In 5-63% werden entzündliche Infiltrate bei einer chronisch idiopathischen Kardiomyopathie gefunden, ohne dass eine Myokarditis im Vordergrund steht, wobei die einzelnen Untersuchungen sehr variieren (141). Eine weitere Ursache könnte der "sampling error" sein, der beschreibt, dass eine Myokarditis oft nur fokal den Herzmuskel betrifft (130, 141), durch die Biopsie nicht erfasst werden. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass die Biopsien nicht zum Zeitpunkt der maximalen Entzündung entnommen wurden (33, 34). Die Stichprobengrößen sind möglicherweise nicht ausreichend um Zusammenhänge zu entdecken (Fehler 2. Art). Ferner könnten sich in der Gruppe der „Nichtalkoholiker“, ermittelt durch den CDT-Wert und den Soziologischen Fragebogen, dennoch eine unbekannte Zahl von Alkoholikern befinden. Darunter fallen unter anderem -nach der Einteilung von Jellinik (46, 70)- die Konflikt-, Gelegenheits- oder auch die Quartalstrinker.

#### **4.8 Immunologische Aspekte**

Verschiedene Untersuchungen bei Patienten mit Alkoholanamnese und gleichzeitiger Myokarditis beschreiben, dass durch Alkohol ausgelöste Autoimmunprozesse durch Freisetzung und Präsentation intrakardialer Strukturen (auto-)immunologisch getriggert werden können (36, 96, 97, 127, 136, 158). In einer Studie mit 120 Patienten wurde nachgewiesen (60), dass Alkohol unter bestimmten Voraussetzungen eine Immunreaktion hervorrufen kann. Für viele Zytokine konnte eine prognostische Bedeutung und eine eher ungünstige Prognose bei einer Myokarditis nachgewiesen werden, wie z.B. für IL6 und TNF-L (12, 90, 93, 95, 145, 159, 186, 191). Die Ursache einer ACM könnte somit Folge einer genetischen Prädisposition als auch einer immunsupprimierenden Alkoholwirkung (36, 47) sein. Eine immunologische Reaktion z. B. durch intrazellulär wirkende virale Erreger bzw. durch Zytokinausschüttung könnte damit aufrecht erhalten werden. Weiter besteht die Vermutung, dass (64, 123, 124, 134, 196) einige der Zytokine zu einer reduzierten Fibrosierung in den Herzen von Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie führen können. Ein solcher Zusammenhang wird auch in der Arbeit von Wilke et al (196) beschrieben.

Die Patienten wurden nach der Höhe des CDT-Wertes ( $<$ ,  $\geq$  20U/l) und des täglichen Alkoholkonsums ( $<$ ,  $\geq$  60g/d) in vier verschiedene Gruppen eingeteilt und hinsichtlich der Unterschiede bezüglich des Fibrose- und Hypertrophiegrades im Myokard untersucht. Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse darstellen:

## Untersuchungsergebnisse Marburg

### a) täglicher Alkoholkonsum (positiv/negativ) 60g/d:

- In der Gruppe der 22 Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum ( $\geq 60\text{g/d}$ ) konnte bei elf Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades, bei sechs Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades und bei fünf Patienten keine Hypertrophie nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 29 Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum ( $< 60\text{g/d}$ ) wurde bei zwölf Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades, bei zwölf Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades und bei fünf Patienten keine Hypertrophie nachgewiesen.
- In der Gruppe der 22 Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum wurde bei acht Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei fünf Patienten ein Fibroseausmaß 1. Grades und bei neun Patienten keine Fibrose nachgewiesen.
- In der Gruppe der 29 Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum wurde bei zehn Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei sieben Patienten ein Fibroseausmaß 1. Grades und bei zwölf Patienten keine Fibrosierung nachgewiesen.
- In der statistischen Auswertung anhand des Chi-Quadrat Tests zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

b) Höhe des CDT-Wertes (positiv/negativ) 20U/l:

- In der Gruppe der 16 Patienten mit einem positiven CDT-Wert ( $\geq 20\text{U/l}$ ) konnte bei acht Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades, bei sechs Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades und bei zwei Patienten keine Hypertrophie nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 37 Patienten ohne erhöhten CDT-Wert ( $< 20\text{U/l}$ ) konnte bei sechzehn Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades, bei dreizehn Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades und bei acht Patienten keine Hypertrophie nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 16 Patienten mit einem positiven CDT-Wert ( $\geq 20\text{U/l}$ ) konnte bei sechs Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei vier Patienten ein Fibroseausmaß 1. Grades und bei sechs Patienten keine Fibrose nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 37 Patienten ohne erhöhten CDT-Wert ( $< 20\text{U/l}$ ) konnte bei zwölf Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei neun Patienten ein Fibroseausmaß 1. Grades und bei sechzehn Patienten keine Fibrose nachgewiesen werden.
- In der statistischen Auswertung anhand des Chi-Quadrat Tests zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

## Untersuchungsergebnisse London

### a) täglicher Alkoholkonsum (positiv/negativ) 60g/d:

- In der Gruppe der 13 Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum ( $\geq 60\text{g/d}$ ) konnte bei zwölf Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades und bei einem Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades nachgewiesen werden. Es gab keinen Patienten ohne Hypertrophie.
- In der Gruppe der 22 Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum ( $< 60\text{g/d}$ ) wurde bei siebzehn Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades, bei fünf Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades nachgewiesen. Es gab keinen Patienten ohne Hypertrophie.
- In der Gruppe der 13 Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum wurde bei keinem Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei zwölf ein Fibroseausmaß 1. Grades nachgewiesen.
- In der Gruppe der 22 Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum wurde bei drei Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei neunzehn Patienten ein Fibroseausmaß 1. Grades nachgewiesen.
- In der statistischen Auswertung anhand des Chi-Quadrat Tests zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

b) Höhe des CDT-Wertes (positiv/negativ) 20U/l:

- In der Gruppe der 8 Patienten mit einem positiven CDT-Wert ( $\geq 20\text{U/l}$ ) konnte bei zwei Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades, bei sechs Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 27 Patienten ohne erhöhten CDT-Wert ( $< 20\text{U/l}$ ) konnte bei dreiundzwanzig Patienten ein Hypertrophieausmaß 2. Grades und bei vier Patienten ein Hypertrophieausmaß 1. Grades nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 8 Patienten mit einem positiven CDT-Wert ( $\geq 20\text{U/l}$ ) konnte bei zwei Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei sechs Patienten ein Fibroseausmaß 1. Grades nachgewiesen werden.
- In der Gruppe der 27 Patienten ohne erhöhten CDT-Wert ( $< 20\text{U/l}$ ) konnte bei zwei Patienten ein Fibroseausmaß 2. Grades, bei fünfundzwanzig Patienten ein Fibroseausmaß 1. Grades nachgewiesen werden.
- In der statistischen Auswertung anhand des Chi-Quadrat Tests zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

In der akuten Phase einer Myokarditis produzieren und sezernieren sowohl (111) B- als auch T-Lymphozyten Zytokine und stimulieren die Antigenabwehr durch Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Zytokine (10, 123, 132, 133, 159, 161, 183) besitzen unterschiedliche Wirkungen bei den verschiedensten Konzentrationen. Sie können die Synthese und Wirkung anderer Zytokine positiv oder negativ beeinflussen, ebenso zeichnen sie sich durch einen Pleiotropismus aus. Aufgrund der Komplexität der biologischen Wirkungen von Zytokinen und der nachgewiesenen unspezifischen Zytokinspiegelerhöhung im Rahmen vieler verschiedener entzündlicher Erkrankungen ist derzeit ein Zusammenhang zwischen einer Myokarditis und dem Übergang in eine DCM/ACM anzunehmen, jedoch ist dies derzeit noch nicht eindeutig nachgewiesen.

#### 4.9 Virale Genese

Die chronische Myokarditis sowie die inflammatorische Kardiomyopathie sind durch eine kardiale Entzündungsreaktion gekennzeichnet. Dabei werden die Myozyten, das interstitielle und perivaskuläre Bindegewebe sowie das kardiale Gefäßsystem in unterschiedlichem Maße eingebunden. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die koronare Herzerkrankung, die vor der Diagnosenstellung einer Myokarditis ausgeschlossen werden muss. Nach heutigen Vorstellungen verläuft die virale Myokarditis in drei Phasen, die aber auch z.T. nebeneinander koexistieren können (6, 29, 91, 121, 130, 167, 168).

- Die erste Phase ist gekennzeichnet durch eine virale oder bakterielle Infektion,
- in der zweiten Phase kommt es zu einer Myokardschädigung durch unterschiedliche Immunmechanismen während
- in der dritten Phase die dilatative Kardiomyopathie ohne Entzündungszeichen im Vordergrund steht.

Die Diagnose einer Myokarditis wurde bis zur Einführung des Begriffes „inflammatorische Kardiomyopathie“ der WHF Task Force durch immunhistochemische Untersuchungsmethoden (100, 113, 121, 156) nur durch die vorhandenen rein histopathologisch orientierten Dallas Kriterien (7) gestellt. In einer Konsensuskonferenz (113) wurde der Grenzwert der im Minimum nachzuweisenden >14 infiltrierenden Lymphozyten (CD 3 bzw. CD45R0 positiv) pro mm<sup>2</sup> Myokard zur Diagnosestellung einer Myokarditis/ inflammatorischen Kardiomyopathie festgelegt (84, 113, 143, 168, 183). Wie auch die Untersuchungen von Angelini et al 2000 (3) zeigten, ist die Immunhistochemie die sensitivere Methode zum Nachweis einer Infiltration (6, 29).

Mit der Einführung molekularbiologischer Untersuchungen 1990 (PCR, In-situ-Hybridisierung) wurde die Diagnostik der viral induzierten Herzmuskelerkrankung durch den Nachweis von Virusgenom einfacher, sensitiver und spezifischer. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Reihe von kardiotropen Erregern wie Entero-, Adeno-, Zytomegalie-, Influenza-, Herpes-, Hepatitis C-, Epstein Barr Virus und Parvovirus B19 sowie Bakterien, darunter Chlamydia Pneumonia oder Borrelia Burgdorferi, in der Lage sind eine entzündliche Herzerkrankung hervorzurufen (74, 84, 142, 183, 197). Durch Anwendung dieser Methoden ließen sich in Untersuchungen an größeren Patientengruppen in ca. 80% der Fälle bei Patienten mit einer DCM und z.T. mit eingeschränkter Pumpfunktion bei dilatierendem Ventrikel virales Genom in den Endomyokardbiopsien nachweisen (92). Parvovirus B 19 Genom wurde am häufigsten nachgewiesen (21, 22, 83, 98, 194). Vermehrt konnten das Herpesvirusgenom 6 (HHV6) (32) sowie Doppelinfektionen mit PVB 19 und HHV 6 nachgewiesen werden. Auch bei Patienten, die in der Klinik für Kardiologie der Philipps-Universität Marburg untersucht wurden, konnte das PVB 19 Genom als am häufigsten in Assoziation mit einer myokardialen Entzündungsreaktion, nachgewiesen werden (143).

Aufgrund dieser Methoden haben sich neuere Therapiekonzepte zur Behandlung einer dilatativen Kardiomyopathie entwickelt, die ätiologisch orientiert sind. Die gleichzeitige Untersuchung der Endomyokardbiopsie mittels Immunhistochemie und Polymerasekettenreaktion ist wichtig, um dem Patienten die für das jeweilige Stadium effektivste Therapie zukommen lassen zu können. Die Phasen des Krankheitsverlaufs sind jedoch klinisch nicht strikt zu trennen, da es Überschneidungen vor allem durch mögliche Reaktivierungen der infektiösen Erreger bzw. chronische autoimmune Prozesse gibt. In der ersten Phase der Erkrankung sollte eine antivirale oder antibakterielle Therapie durchgeführt werden. In der zweiten Phase ist die Immunsuppression die geeignete Therapie, wobei hier zuvor die Abwesenheit von Virusgenom durch molekularbiologische Methoden ausgeschlossen werden sollte. In der dritten Phase der Erkrankung steht, sofern kein Virusgenom nachgewiesen werden konnte, die reine Herzinsuffizienz- und Rhythmustherapie im Vordergrund (121).

Bisherige Untersuchungen zum Einfluss von Alkohol auf die Entstehung von Kardiomyopathien ließen vermuten, dass ein (17, 19, 20, 56, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 158, 196) erhöhter Alkoholkonsum ein Trigger zum Übergang in eine alkoholtoxische Kardiomyopathie sein kann. 1902 wurde von Mc Kenzie erstmals eine chronische Myokarditis bei Alkoholabusus erwähnt. Eine Assoziation von Entzündung und Alkoholkonsum wird nicht selten beobachtet und könnte sowohl die Folge einer genetischen Prädisposition als auch einer durch den Alkoholgenuss induzierten Immunsuppression sein. Bei Patienten mit einem Alkoholabusus und einer Myokarditis wurden durch den Alkohol ausgelöste Autoimmunprozesse beschrieben (136, 158). Die Kardiomegalie eines Alkoholikers könnte somit auf dem Boden einer Myokarditis entstanden sein (196). Alkoholiker mit einer Myokarditis sind durch die entzündlichen Prozesse als auch durch die kardiotoxischen Eigenschaften des Alkohols gefährdet. Das Therapieprinzip ist die absolute Alkoholkarenz, begleitet von der Behandlung der Herzinsuffizienz und, sofern möglich, der spezifischen Therapie der Myokarditis.

Die Patienten wurden nach Höhe des CDT-Wertes (positiv/negativ 20U/l) und des täglichen Alkoholkonsums (positiv/negativ 60g/d) wiederum in vier verschiedene Gruppen eingeteilt und hinsichtlich einer Persistenz des PVB 19, CMV, ADV und EBV Genoms untersucht.

Zusammenfassend lassen sich folgende Ergebnisse darstellen:

- In der Gruppe der 23 Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum konnte bei drei Patienten CMV, bei einem Patienten PVB19 und bei zwei Patienten ADV Genom nachgewiesen werden. EBV Genom wurde bei keinem Patienten nachgewiesen. Viruspositiv waren somit 6 Patienten von 23 (= 26%). Kein kardiotropes Virusgenom wurde bei insgesamt siebzehn Patienten nachgewiesen.
- In der Gruppe der 29 Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum konnte bei einem Patienten CMV Genom nachgewiesen werden, bei drei Patienten PVB19 und bei je einem Patienten gelang der Nachweis von ADV bzw. EBV Genom, somit waren 6 Patienten von 29 viruspositiv (21%). Kein kardiotropes Virusgenom wurde bei insgesamt dreiundzwanzig Patienten nachgewiesen.
- In der Gruppe der 16 Patienten mit einem positiven CDT-Wert wurde nur bei einem Patienten CMV Genom nachgewiesen (kardiotropes Virus bei 6% der Patienten), bei fünfzehn Patienten fand sich kein kardiotropes Virusgenom.
- In der Gruppe der 38 Patienten mit negativem CDT-Wert konnte bei drei Patienten der Nachweis von CMV Genom, bei vier der von PVB 19, bei drei der von ADV und bei einem der von EBV Genom erbracht werden. Kein kardiotropes Virusgenom wurde bei insgesamt siebenundzwanzig Patienten, kardiotropes Virus bei insgesamt 11 Patienten (29%) nachgewiesen.
- In der statistischen Auswertung anhand des Chi-Quadrat Tests zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Obwohl die Ergebnisse nicht signifikant sind, entsprechen sie doch früheren Untersuchungen (56, 90, 142, 165, 167, 168). Auch in dieser Untersuchung sind Virusgenome PVB19 und CMV dominierend. Das PVB19 Genom ist jedoch tendenziell häufiger bei Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum nachweisbar. Das CMV Genom hingegen ist häufiger bei Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum.

Bei Patienten mit einem anamnestisch erhöhten Alkoholkonsum zeigt sich ein minimaler Trend für eine erhöhte Viruspersistenz 26% gegenüber 21 % bei alkoholnegativer Anamnese.

Bei Ermittlung des CDT-Wertes aus dem Serum hingegen zeigt sich eine erhöhte Viruspersistenz bei CDT negativen Werten 29% gegenüber 6% bei CDT positiven Patienten.

Diese Ergebnisse sind ebenfalls nicht signifikant. Sie stehen im Widerspruch zur Ätiologie einer immunsuppressiven Wirkung des Alkohols und einer damit verbundenen gehäuften viralen Entzündung des Herzens bei Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum.

#### Die Rolle des Alkohols

Eine weitere Rolle für die mangelnde Signifikanz der Untersuchungen könnte, wie bereits zuvor erwähnt, auch die Art des konsumierten Alkohols spielen. Fatjo fand mit seiner Arbeitsgruppe heraus (41), dass die Adhäsion von Monozyten in endothelialen Zellen nach dem Konsum von rotem Wein nahezu aufgehoben war, jedoch nur z.T. reduziert nach einem Konsum von Gin. Sofern also nur bei bestimmten Alkoholarten eine Immunreaktion hervorgerufen wird, müsste bei weiteren Untersuchungen zur Klärung der Ursache einer ACM auch dies berücksichtigt werden. Ob diese Immunreaktion eine Auswirkung auf Fibrose- und Hypertrophiezeichen oder den Verlauf einer Myokarditis bzw. den Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie hat, ist bisher nicht ausreichend erforscht. Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten wurde im Einklang mit der soziologischen Abteilung bei der Ausarbeitung des soziologischen Fragebogens auf die Einteilung einer weiteren Untergruppe in eine alkoholtoxische (ACM) und idiopathisch dilatative Kardiomyopathie (DCM) bezüglich der konsumierten Alkoholart verzichtet. Die Einteilung in eine ACM/DCM richtete sich nach der insgesamt konsumierten Alkoholmenge (Bier, Wein oder Schnaps). Hier ist ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen gegeben, denn die Prognose der betroffenen Patienten ist ernst. Patienten mit alkoholischer Kardiomyopathie und den Zeichen der Herzinsuffizienz haben eine durchschnittliche Lebenserwartung von weniger als drei Jahren (176), während sich bei Patienten, die „trocken“ werden, eine signifikante Besserung der ventrikulären Funktion zeigen lässt (20, 35, 176). Die strukturellen und funktionellen Veränderungen einer ACM sind de-

nen der anderen dilatativen Kardiomyopathien sehr ähnlich. Man kann auch hier die Stadieneinteilung in ein asymptomatisches, präklinisches Frühstadium und das Vollbild einer ACM mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz (147) nutzen. Es existieren keine speziellen Untersuchungen über eine mögliche Pharmakotherapie der ACM.

Letztlich bleibt noch zu erwähnen, dass die ACM eine Erkrankung des jüngeren Lebensalters ist (3. bis 4. Lebensdekade), wohingegen die Prävalenz der dilatativen Kardiomyopathie in der 5. bis 6. Lebensdekade liegt. Ursächlich könnte der Konsum größerer Alkoholmengen in immer früheren Lebensjahren sein.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die alkoholische Kardiomyopathie kann durch echokardiographische und invasive Methoden nicht von der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie unterschieden werden. Ebenso eignet sich die Alkoholanamnese nur bedingt zur Diagnosestellung.

Deshalb untersuchten wir im ersten Teil der Arbeit den CDT-Wert, um eine Form der dilatativen Kardiomyopathie unter Alkoholkonsum von anderen dilatativen Kardiomyopathien abzugrenzen (72). Die Patienten wurden mit Hilfe dieses Markers (CDT-Wert) in eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie und eine dilatative Kardiomyopathie assoziiert mit chronischem Alkoholabusus, „alkoholtoxische Kardiomyopathie“, eingeteilt. Daraus ergaben sich zwei zu untersuchende Patientengruppen. Gleichzeitig wurden die Patienten anhand des soziologischen Fragebogens zur Alkoholanamnese ebenfalls in eine idiopathische dilatative und eine „alkoholtoxische Kardiomyopathie“ unterteilt.

Diese vier Patientengruppen wurden hinsichtlich des Inflammationsgrades, des Fibrose- und Hypertrophiegrades und der Viruspersistenz durch die Zuhilfenahme des Chi-Quadrat Tests miteinander verglichen.

Auch unter Einbeziehung des CDT-Wertes, der sich als ein wichtiges diagnostisches Instrument zum chronischen Alkoholkonsum erwies, war in den Endomyokardbiopsien kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat Test) bezüglich der Inflammation, der Viruspersistenz und des Hypertrophiegrades zwischen den Gruppen nachweisbar.

Fehlende Unterschiede können auch bedingt sein durch eine unbekannte Anzahl von Konflikt-, Gelegenheits- oder auch Quartalstrinkern, die zu dem Zeitpunkt der Anamneseerhebung und der CDT-Wert-Bestimmung tatsächlich keinen Alkohol konsumiert hatten.

## 6 ANHANG

### 6.1 Literatur

1. Allen PJ, Litten RZ , Anton RF, Cross GM: Carbohydrate-deficient transferrin as a measure of immoderate drinking: remaining issues. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:799-812.
2. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Thiene G: Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000;84:245-250.
3. Angelini A, Crosato M, Boffa GM, Calabrese F, Calzolari V, Chioin R, Daliento L, Thiene G: Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart* 2002;87:210-215.
4. Anker SD, Coats AJ: How to recover from renaissance? The significance of the results of recover, renaissance, renewal and attach. *Int J Cardiol* 2002;86:123-130.
5. Anton R, Moak DH: Carbohydrate-deficient-transferrin and gamma-glutamyltransferase as markers of heavy alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:747-54.
6. Archard LC, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Olsen EG, Rose ML, Meany B, Why HJ, Richardson PJ: Molecular probes for detection of persisting enterovirus infection of human heart and their prognostic value. *Eur Heart J* 1991;12:56-59.
7. Aretz TH, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EG, Schoen FJ: Myocarditis - a histopathologic definition and classification. *Am J Card Pathol* 1987;1:13.
8. Arndt T, Gressner AM, Kropf J: Labordiagnostik und Kontrolle des Alkoholabusus – ein Plädoyer für Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT). *Medwelt* 1994;45:247-57.
9. Arthur MJ, Lee A, Wright R: Sex differences in the metabolism of ethanol and acetaldehyde in normal subjects. *Clin Sci* 1984;67:397-401.

10. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Kajita T, Ozaki T: Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthema subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 1994;93:104-108.
11. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Müller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Froland SS, Gullestad L: Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:376-82.
12. Badia E, Sacanella E, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Antunez E, Rotilio D, de Gaetano G, Urbano-Maquez A, Estruch R: Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption. *Am J Clin Nutr* 2004;80:225-30.
13. Bell H, Tallaksen CME, Sjaheim T, Weberg R, Raknerud N, Orjasaeter H, Try K, Haug E: Serum carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in patients with chronic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 246-52.
14. Bender W: Blutalkoholgehalt bei Männern. Badendruck Karlsruhe, 1993.
15. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, Kirlin P, Greenberg B, Quinones MA, Yusuf S: Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:146-153.
16. Bernstein IM, Webster KH, Williams RC Jr, Strickland RG: Reduction in circulating T-lymphocytes in alcoholic liver disease. *Lancet* 1974;2:488-90.
17. Bollinger, O: Über die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie. *Dtsch Med Wschr* 1884;10:180-84.

18. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldmann AM: Results of targeted anti-tumor necrosis Factor therapy with etanercept (Enbrel) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-47.
19. Brigden W, Robinson J: Alcoholic heart disease. *Br Med J* 1964;2:1283-1289.
20. Braunwald E, Wynne J: High cardiac output states: In: Braunwald E, Beriberi disease (Hrsg) *Heart disease*, WB Sanders, Philadelphia 1984:1399-1456.
21. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M, Kandolf R: Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol* 2003;34:92-95.
22. Bültmann BD, Sotlar K, Klingel K: Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350:2006-2007.
23. Burch GE, Giles TD: Alcoholic cardiomyopathy. Concept of the disease and its treatment. *Am J Med* 1971;50:141-145.
24. Cetta F, Michels VV: The natural history and spectrum of idiopathic dilated cardiomyopathy, including HIV and peripartum Cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:332-338.
25. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM: Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:915-20.
26. Cloninger CR: A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A PROPOSAL. *Arch Gen Psychiatry* 1986.
27. Cloninger CR: A unified biosocial theory of personality and its role in the development in anxiety states. *Psychiatry Develop* 1986;4:167-226.
28. Consensus-Trial-Study-Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.

29. Cronin ME, Love LA, Miller FW, McClintock PR, Plotz PH: The natural history of encephalomyocarditis virus-induced myositis and myocarditis in mice: Viral persistence demonstrated by in situ hybridization. *J Exp Med* 1988;168:1639-48.
30. Cunningham CC, Spach PI: Alcoholism and myocardial energy metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:132-37.
31. Das AM, Harris DA: Regulation of the mitochondrial ATP-synthase is defective in rat heart during alcohol-induced cardiomyopathy. *Biochem Biophys Acta* 1993;1181: 295-99.
32. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E: Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:217-245.
33. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, Johnson RA: Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985;312:885-90.
34. Dec GW und Fuster V: Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;331:1564-75.
35. Demakis JG, Proskey A, Rahimtoola SH, Jamil M, Sutton GC, Rosen KM, Gunnar RM, Tobin JR: The natural course of alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1974;80:293-97.
36. Dunne FJ: Alcohol and the immunesystem. *Brit med J* 1989;298:543-44.
37. Duprez D: From science to bedside: Clinical rationale for the RALES-study. *Eur Heart J* 2000;2:21-24.
38. Engler R, Ray R, Higgins CB, Mc Nally C, Buxton WH, Bhargava V, Shabetai R: Clinical assessment and follow-up of functional capacity in patients with chronic congestive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1982;49:1832-37.
39. Ernst E: Fibrinogen. *Brit Med J* 1991;303:596-97.
40. Estruch R, Fernandez-Sola J, Sacanella E, Pare C, Rubin E, Urbano-Marquez A: Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995;22:532-538.

41. Fatjo F, Fernandez-Sola J, Lluís M, Elena M, Badia E, Sacanella E, Estruch R, Nicolas JM: Myocardial antioxidant status in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:864-70.
42. Felix SB: Prognosis of heart failure-value of drug therapy. *Z Kardiol* 1996;85:1-7.
43. Felix SB, Staudt A, Friedrich GB: Improvement of cardiac function after immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2001;34:211-215.
44. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O: Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-86.
45. Ferrans VJ: Pathologic anatomy of the dilated cardiomyopathies. *Am J Cardiol* 1989;64:9-11.
46. Feuerlein W: *Alkoholismus Missbrauch und Abhängigkeit.* 3. Aufl., Thieme Stuttgart 1984;154-60.
47. Flavin DK, Frances RJ: Risk-taking behaviour, substance abuse disorders, and the acquired immune deficiency syndrome. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;6:23-32.
48. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thieme G, Maseri A: Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003;107:857-863.
49. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL: The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-531.
50. Gau GT, Goodwin JF, Oakley CM, Olsen EG, Rahimtoota SH, Raphael MJ, Steiner RE: Q-waves and coronary arteriography in cardiomyopathy. *Br Heart J* 1972;34:1034-1041.
51. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M: Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000;85:1114-18.

52. Gilg T, Deinl T, Grundner H, Soyka M: Stellenwert von Begleitstoffanalytik (Methanol, Isopropanol) und CDT in der Alkoholismusdiagnostik, in: M Soyka (Hrsg) Biologische Alkoholismusmarker, Chapman & Hall, Weinheim 1995;45-91.
53. Gillet C, Juilliere Y, Pirollet P, Aubin HJ, Thouvenin A, Danchin N, Cherrier F, Paille F: Alcohol consumption and biological markers for alcoholism in idiopathic dilated cardiomyopathy: a case-controlled study. *Alcohol Alcohol* 1992;27:353-8
54. Gluckman SJ, Dvorak VC, MacGregor RR: Host defense during prolonged alcohol consumption in a controlled environment. *Arch Intern Med* 1977;137:1539-1543.
55. Goldsmith MA, Xu W, Amaral MC, Kuczek ES, Green WC: The cytoplasmic domain of interleukin-2-receptor beta chain contains both unique and functionally redundant signal transduction elements. *J Biol Chem* 1994;269:14698-704.
56. Gosh P, Okoh C, Liu QH, Lakshman MR: Effects of chronic ethanol on enzymes regulating sialylation and desialylation of transferrin in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:576-97.
57. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Müller HH, Maisch B: Prediction of major arrhythmic events and sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy: The Marburg Cardiomyopathy Study design and description of baseline clinical characteristics. *Herz* 2000;25:189-199.
58. Gullestad D, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, Simonson S, Kjekshus J, Nitter-Hauge S, Ueland T, Lien E, Froland SS, Aukrust P: Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:220-225.
59. Gvozdjakova A, Kuznetsov AV, Kurcharska J, Miklovicova E, Gvozdjak J: The functional state of the creatine kinase system of myocardial mitochondria in alcoholic cardiomyopathy. *Cor Vasa* 1991;33:343-49.

60. Harcombe AA, Ramsay L, Kenna JG, Koskinas J, Why HJ, Richardson PJ, Weissberg PL, Alexander GJ: Circulating antibodies to cardiac protein-acetaldehyde adducts in alcoholic heart muscle disease. *Clin Sci* 1995;88:263-68.
61. Hengstenberg C, Rose ML, Olsen EG, Maisch B: Immune response to the endothelium in myocarditis, dilated cardiomyopathy and rejection after heart transplantation. *Eur Heart J* 1987;12:144-46.
62. Henry WL, Gardin JM, Ware JH: Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980;62:1054-61.
63. Herzum M, Ruppert V, Kuytz B, Jomaa H, Nakamura I, Maisch B: Coxsackievirus B3 infection leads to cell death of cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:907-13.
64. Hibbs RG, Ferrans VJ, Black WC, Weilbecher DG, Burch GE: Alcoholic cardiomyopathy; an electron microscopic-study. *Am Heart J* 1965;69:766-79.
65. Hiller W, Zandig M, Mombour W : Internationale Diagnosen Checklisten (IDCL) für ICD-10. Hogrefe, Göttingen 1997.
66. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986;324:73-76.
67. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B: The European Study of Epidemiologie and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279-85.
68. Hufnagel G, Pankuweit S, Maisch B: Therapy of dilated cardiomyopathies with and without inflammation. *Med Klin* 1998; 93: 240-251.
69. Jaatinen PI, Saukko P, Sarviharju M, Kiiänmaa K, Hervonen A: Effects of lifelong ethanol consumption on the ultrastructure and lipopigmentation of rat heart. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 269-282.

70. Jellinek EM: Phases of alcohol intoxication. Feuerlein W, Kufner H, Soyka M: Alkoholmissbrauch und Abhängigkeit, Entstehung, Folgen, Therapie. Thieme Verlag Stuttgart, 1998.
71. Johnson RA, Palacios I: Dilated cardiomyopathies of adult (first of two parts). *N Engl J Med* 1982; 307: 1051-58.
72. Kaiser-Ferenczy A: Untersuchung zur Validität der Alkoholismuskmarker HDL und CDT bei Männern mit einer dilatativen Kardiomyopathie und Vergleich ihrer Wertigkeit in der Diagnosestellung der alkoholischen Kardiomyopathie mit den klassischen Laborparametern  $\gamma$ -GT und MCV. Dissertation, Marburg 2000.
73. Kandolf R: Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Med Klin* 1998;93:215-22.
74. Kandolf R: Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:2187-92.
75. Kanitz R-D, Wetterling T: Ergebnisse zu Carbohydrate-Deficient Transferin (CDT) in klinischen Stichproben, diagnostische Wertigkeit und Geschlechtsunterschiede. In: Soyka, M. (Hrsg.), *Biologische Alkoholismuskmarker*, Chapman&Hall, Weinheim 1995;147-56.
76. Kato K, Nakazawa M, Masani F, Izumi T, Shibata A, Imai S: Ethanol ingestion on allylamine-induced experimental subendocardial fibrosis. *Alcohol* 1995;12:233-39.
77. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD: Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case-control study. *Am Heart J* 1998;135:833-37.
78. Kennedy JM, Kelley SW, Meehan JM: Ventricular mitochondrial gene expression during development and following embryonic ethanol exposure. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:117-31.
79. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ: Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:761-67.

80. Kim YH, Jones DL, Natale A, Klein GJ: Ethanol increases defibrillation threshold in pigs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:19-25.
81. Kishimoto T, Akira S, Taga T: Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258:593-97.
82. Kishimoto T: The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1-10.
83. Klein RM, Jiang H, Niederacher D, Adams O, Du M, Horlitz M, Schley P, Marx R, Lankisch MR, Brehm MU, Strauer BE, Gabbert HE, Scheffold T, Gulker H: Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol* 2004;93:300-309.
84. Klingel K, Sauter M, Bock CT, Szalay G, Schnorr JJ, Kandolf R: Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:101-107.
85. Koga Y, Kajiyama K, Sufu H, Otsuki T, Tsuji Y, Iwami G, Toshima H: Alterations in beta-adrenergic receptor density and cyclic-AMP level in the myocardium of rats chronically treated with alcohol. *Kurume Med J* 1993;40:1-6.
86. Kojima S, Wu ST, Wikman-Coffelt J, Parmley WW: Acute effects of ethanol on cardiac function and intracellular calcium in perfused rat heart. *Cardiovasc Res* 1993;27:811-16.
87. Kulbertus H: The RALES-Study (randomized aldactone evaluation study). *Rev Med Liege* 1999;54:770-772.
88. Kupari M, Koskinen P, Suokas A: Left ventricular size, mass and function in relation to the duration and quantity of heavy drinking in alcoholics. *Am J Cardiol* 1991;67:274-279.
89. Kühl U, Seeberg B, Schultheiss HP, Strauer BE: Immunohistological characterization of infiltrating lymphocytes in biopsies of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994;15:62-67.

90. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, Klingel K, Schwimmbeck CP, Seeberg B, Krautwurm L, Poller W, Schultheiss HP, Kandolf R: Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:945-950.
91. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP: Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793-2798.
92. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP: High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-893.
93. Lane RJ, Neumann DA, Lafond-Walker A, Herskowitz A, Rose NR: Interleukin 1 or tumor necrosis factor can promote Coxsackie B3-induced myocarditis in resistant B10A mice. *J Exp Med* 1992;175:1123-29.
94. LAST (Lübecker Alkoholismus-Screening-Test) *Deutsches Ärzteblatt* Heft 14, 2002;99:936-945.
95. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H M, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
96. Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C: Autoantibodies against cardiac beta-adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1989;64:97-103.
97. Liu YK : Effects of alcohol on granulocytes and lymphocytes. *Semin Hematol* 1980;17:130-36.
98. Lotze U, Egerer R, Tresselt C, Gluck B, Dannberg G, Stelzner A, Figulla HR: Frequent detection of parvovirus B19 genome in the myocardium of adult patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:75-82.

99. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M: High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587-93.
100. Maisch B, Bültmann B, Factor S: World heart federation consensus conference's definition of inflammatory cardiomyopathy (Myocarditis); report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat* 1999;4:3-4.
101. Maisch B, Hufnagel G, Kölsch S, Funck R, Richter A, Rupp H, Herzum M, Pankuweit S: Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri) myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004;29:624-636.
102. Maisch B, Hufnagel G, Schönian U, Hengstenberg C: The European Study of epidemiology and treatment of cardiac inflammatory disease (ESET-CID). *Eur Heart J* 1995;16:173-175.
103. Maisch B: Classification of cardiomyopathies according to the WHO/ISFC Task Force—more questions than answers? *Med Klin* 1998;93:199-209.
104. Maisch B: Herzmuskel- Antikörper bei Myokarditis. *Med Klin* 1982;77:114-18.
105. Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Bethge C und Schönian U: Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995;16:153-61.
106. Maisch B: Immunologic regulator and effector functions in perimyocarditis, post-myocarditic heart muscle disease and dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1986;81:217-41.
107. Maisch B, Bulowius U, Schmier K, Klopff D, Koper D, Sibelis T, Kochsiek K: Immunological cellular regulator and effector mechanism in myocarditis. *Herz* 1985;10:8-14.

108. Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Funck R, Alter P, Tontsch D, Pankuweit S: Dilated cardiomyopathies as a cause of congestive heart failure. *Herz* 2002;27:113-134.
109. Maisch B, Bauer B, Hufnagel G, Preifer U, Rohkamm R: The use of endomyocardial biopsy in heart failure. *Eur Heart J* 1988;9:59-71.
110. Maisch B, Funck R, Alter P, Portig I, Pankuweit S: Dilated cardiomyopathy and myocarditis. Current diagnostic requirements and therapeutic possibilities. *Internist* 2002;43:49-65.
111. Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, Pankuweit S: Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humeral immune response. *Cardiovasc Pathol* 2002;11:112-22.
112. Maisch B, Richter A, Sandmüller A, Portig I, Pankuweit S: Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz* 2005;30:535-44.
113. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S: Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz* 2000;25:200-209.
114. Maisch B, Ristic AD, Portig I, Pankuweit S: Human viral cardiomyopathy. *Front Biosci* 2003;8:39-67.
115. Maisch B: Alcohol and the heart. *Herz* 1996;21:207-212.
116. Malagolini N, Dall`Olio F, Serafini-Cessi F, Cessi C: Effect of acute and chronic ethanol administration on rat liver alpha 2,6-sialyltransferase activity responsible for sialylation of serum transferrin. *Alcohol Clin Exp Res* 1989;13:649-53.
117. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, Abelmann WH, Harlan WR: Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992;69:1458-66.
118. Marriott HJ: Elektrocardiographic abnormalities conduction disorders and arrhythmias in primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1964;7:99-114.

119. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidmann CE, Young JB; American Heart Association; council on clinical cardiology. Heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; council on epidemiology and prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
120. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, Zhang YH, Bodurtha J, Gelb B, Ni J, Bricker T, Toutbin JA: Acute Myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 1994;90:330-39.
121. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
122. Mason JW: Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003;60:5-10.
123. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S: Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Brit Heart J* 1994;72:561-66.
124. Matsumori A: Cytokines in myocarditis and cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:302-309.
125. Mikami K, Sato S, Nakazawa N, Asano G, Watanabe T: Ethanol-elicited structural and biochemical alterations in mitochondrial ATPase in cultured myocardial cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993;63:365-71.

126. Miric M, Vasiljevic J, Bojic M, Popovic Z, Keserovic N, Pesic M: Long-term follow up of patients with dilated heart muscle diseases treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones initial results. *Heart* 1996;75:596-601.
127. Molgaard CA, Nakamura C, Hovell M, Elder JP: Assessing alcoholism on a risk factor for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Soc Sci Med* 1988;27:1147-1152.
128. Münzinger W: Cardiomyopathy and arsenic intoxication. *Arch Klin Med* 1987;19:444-52.
129. Nakamura H, Yamamura T, Umemoto S, Fukuta S, Shioi T, Matsumori A, Sasayama S, Matsuzaki M: Autoimmune response in chronic ongoing myocarditis demonstrated by heterotopic cardiac transplantation in mice. *Circulation* 1996;94:3348-54.
130. Naegeli B: Myokarditis: Diagnostik und Verlauf. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004;7: 248-257.
131. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, Trost MK, Villaneuva FS, Demetris A J, Murali S, Feldmann A M: Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2476-78.
132. Navarro S, Debili N, Bernaudin JF, Vainchenker W, Doly J: Regulation of the expression of IL-6 in human monocytes. *J Immunol* 1989; 142: 4339-45.
133. Nawroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris J, Chess L, Stern D: Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1363-75.
134. Neumann DA, Lane JR, Allen GS, Herskowitz A, Rose NR: Viral myocarditis leading to cardiomyopathy: do cytokines contribute to pathogenesis? *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68: 181-90.
135. Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC, Schultheiss HP, Kühl U: Current insights into the pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Heart Fail Monit* 2003; 3; 127-35.

136. Obrador D, Ballester M, Carrio I, Moya C, Bosch I, Marti V, Berna L, Estorch M, Udina C, Marrugat J: Presence, evolving changes, and prognostic implications of myocardial damage detected in idiopathic and alcoholic dilated cardiomyopathy by 111 In monoclonal antimyosin antibodies. *Circulation* 1994; 89: 2054-61.
137. Olsen EG: The pathology of cardiomyopathies. A critical analysis. *Am Heart J* 1979;98:385-392.
138. Olsen EG: The value of endomyocardial biopsy in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1991;12:10-12.
139. Pankuweit S, Lamparter S, Funck R, Maisch B: Endomyocardial biopsy-guided diagnosis and treatment of inflammatory cardiomyopathies. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:2169-72.
140. Pankuweit S, Portig I, Maisch B: Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms. *Herz* 2002; 27: 669-76.
141. Pankuweit S, Ruppert V, Eckhardt H, Strache D, Maisch B: Pathophysiology and etiological diagnosis of inflammatory myocardial disease with a special focus on parvovirus B 19. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2005; 52: 344-347.
142. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B: Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003; 34: 497-503.
143. Pankuweit S, Ruppert V, Maisch B: Inflammation in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2004; 29:788-93.
144. Pankuweit S, Hufnagel G, Eckhardt H, Herrmann H, Uttecht S, Maisch B: Cardiotropic DNA viruses and bacteria in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy with or without inflammation. *Med Klin (Munich)* 1998; 93: 223-228.
145. Parissis JT, Venetsanou KF, Mentziko DG, Ziras NG, Kefalas CG, Karas SM: Tumor necrosis factor-alpha serum activity during treatment of acute decompensation of cachectic and non-cachectic patients with advanced congestive heart failure. *Scan Cardiovasc J* 1999;33:344-50.

146. Piano MR: Alcoholic cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics and pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638-50.
147. Piano MR, Schwertz DW: Alcoholic heart disease: a review. *Heart Lung* 1994;23:3-17.
148. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
149. Preedy VR, Peters TJ: Changes in protein, RNA and DNA and rates of protein synthesis in muscle-containing tissues of the mature rat in response to ethanol feeding: A comparative study of heart, small intestine and gastrocnemius muscle. *Alcohol Alcohol* 1990;25:489-98.
150. Preedy VR, Richardson PJ, London: Alcoholic cardiomyopathy: clinical and experimental pathological changes. *Herz* 1996;21:241-47.
151. Preedy VR, Richardson PJ: Ethanol induced cardiovascular disease. *Br Med Bull* 1994;50:152-63.
152. Preedy VR, Siddiq T, Why H, Richardson PJ: The deleterious effects of alcohol on the heart: involvement of protein turnover. *Alcohol Alcohol* 1994;29:141-47.
153. Regan TJ: Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA* 1990;264:377-381.
154. Rector TS, Olivari MT, Levine TB, Francis GS, Cohn JN: Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. *Am Heart J* 1987; 114:148-52.
155. Reinauer KM, Klein R, Seipel L, Berg PA: Heart-specific antimitochondrial antibody (anti-M7) in a patient with virus-associated perimyocarditis. *Europ Heart J* 1987;8:277.

156. Richardson PJ, Mc Kenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O`Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P: Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-42.
157. Richardson PJ, Wodak AD, Atkinson L, Saunders JB, Jewitt DE: Relation between alcoholic intake, myocardial enzyme activity, and myocardial function in dilated cardiomyopathy. Evidence for the concept of alcohol induced heart muscle disease. *Br Heart J* 1986;56:165-70.
158. Riccardi R, Ferlazzo B, Crisafi A, Restuccia G, Quattrocchi P, Chindemi G, D` Ambrosio FP, Tigano F: Alcohol e cardiomyopathia dilatativa idiopatica: una ipotesi patogenetica. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1991;13:37-41.
159. Roig E, Orus J, Pare C, Azqueta M, Filella X, Perez-Villa F, Heras M, Sanz G: Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:688-90.
160. Roig E, Perez-Villa F, Morales M, Jimenez W, Orus J, Heras M, Sanz G: Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:53-7.
161. Ruddle NH: Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and lymphotoxin (TNF-beta) *Curr Opin Immunol* 1992;4:327-32.
162. Rumpf H, Hapke U, Hill A, John U: Development of a screening questionnaire for the general hospital and general practices. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:894-98.
163. Saß H, Wittiche H-U, Zandig M, Houben I: Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Übersetzung und Bearbeitung der 4. Auflage des DSM. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle 1996.
164. Saunders JB: Alcoholism: new evidence for a genetic contribution. *Br Med J* 1982;284:1137-38.

165. Schönian U, Crombach M, Maisch B: Assessment of cytomegalovirus DNA and protein expression in patients with myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68:229-33.
166. Schoppet M, Ruppert V, Hofbauer LC, Henser S, Al-Fakhri N, Christ M, Pankuweit S, Maisch B: TNF-related apoptosis-inducing ligand and its decoy receptor osteoprotegerin in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338:1745-50.
167. Schultheiss HP, Pauschinger M, Kühl U: Pathogenesis of inflammatory cardiomyopathies. *Med Klin* 1998;93:229-35.
168. Schultheiss HP, Kühl U: Overview on chronic viral cardiomyopathy/chronic myocarditis. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006;55:3-18.
169. Siddiq T, Shori DK, Proctor GB, Luckhaus C, Richardson PJ, Preedy VR: The acute and chronic effects of ethanol on cardiac protein synthesis in the rat. *Biochem Soc Trans* 1974;22:171.
170. Siddiq T, Salisbury JR, Richardson PJ, Preedy VR: Synthesis of ventricular mitochondrial proteins in vivo: effects of acute ethanol toxicity. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:894-99.
171. Siddiq T, Richardson PJ, Mitchell WD, Teare J, Preedy VR: Ethanol-induced inhibition of ventricular protein synthesis in vivo and the possible role of acetaldehyde. *Cell Biochem Funct* 1993;11:45-54.
172. Siddiq T, Patel VB, Richardson PJ, Preedy VR: The interaction between a calcium antagonist and ethanol-induced reductions in rates of cardiac protein synthesis in vivo. *Biochem Soc Trans* 1994; 22: 173.
173. Sleight P: The Hope Study (heart outcomes prevention evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 18-20.
174. Smith SC, Allen PM: Neutralization of endogenous tumor necrosis factor ameliorates the severity of myosin-induced myocarditis. *Circ Res* 1992; 70: 856-63.
175. SOLVD-Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

176. Soos I, Facsko A, Edes I, Kiss E, Csanady M: Effects of chronic alcohol ingestion on myocardial lipid and fatty acid composition in adult turkeys. *Cardiovasc Res* 1991;25:881-84.
177. Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
178. Stevenson LW, Perloff JK: The dilated cardiomyopathies: Clinical aspects. *Cardiol Clin* 1988;6:187-217.
179. Stibler, H, Borg S: Carbohydrate composition of serum transferrin in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:61-64.
180. Stibler H: Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem* 1991; 37: 2029-37.
181. Stibler H, Borg S, Joustra M: A modified method for the assay of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in Serum. *Alcohol Alcohol* 1991;1:451-54.
182. Stibler H, Hultcrantz R: Carbohydrate-deficient transferrin in serum in patients with liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1987;11:468-73.
183. Strauer BE, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Figulla HR, Schwartzkopff B, Brehm M, Schultheiss HP: Update 2001. Myocarditis—cardiomyopathy *Med Klin* 2001;96:608-25.
184. Swedberg K, Kjeksus J: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988;62:60-66.
185. Thomas AP, Rozanski DJ, Renard DC, Rubin E: Effects of ethanol on the contractile function of the heart: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1994 18:121-31.
186. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL: Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-06.

187. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E: The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *New Engl J Med* 1989;320:409-15.
188. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Pare JC, Rubin E: The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995;274:149-54.
189. Voss SD, Leary TP, Sondel PM, Robb RJ: Identification of a direct interaction between interleukin 2 and the p64 interleukin receptor gamma chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2428-32.
190. Ward PA, Seekamp A, Mulligan MS: In vivo relationship between cytokines and adhesion molecules. *Intensiv Care Med* 1994;20:20-25.
191. Webb AC, Collins KL, Auron PE, Eddy RL, Nakai H, Byers MG, Haley LL, Henry WM, Shows TB: Interleukin-1 gene (IL-1) assigned to long arm of human chromosom 2. *Lymphokine Res* 1986;5:77-85.
192. Weber KT, Sun Y, Katwa LC: Myofibroblasts and lokal angiotensin II in rat cardiac tissue repair. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:31-42.
193. Weber KT: Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:264-72.
194. Wee L, Liu P, Penn L, Butany JW, McLaughlin PR, Sole MJ, Liew CC: Persistence of viral genom into late stage of murine myocarditis detected by polymerase chain reaction. *Circulation* 1992;86: 1605-14.
195. Wigle DA, Pang SC, Radakovic NN, Sarda IR, Watson JD, Roy RN, Flynn TG: Chronic ethanol ingestion modifies the renin- aldosteron axis independent of alterations in the regulation of atrial naturetic peptide. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:841-46.
196. Wilke A, Kaiser A, Ferenczy I, Maisch B: Alkohol und Myocarditis. *Herz* 1996;21:248-57.
197. Wu L, Cooper L: Potential of the right ventricular endomyocardial biopsy to diagnose and assist in the management of congestive heart failure: insights from recent clinical trials. *Congest Heart Fail* 2004;10:133-9.

198. Zakhari S: Vulnerability to cardiac disease. *Recent Dev Alcohol* 1991; 9: 225-60.

## 6.2 Soziologischer Fragebogen

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen durch Ankreuzen des Kästchens! Kreuzen Sie das Kästchen an, das für Ihre persönliche Situation während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt am besten zutrifft. Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort pro Frage an. Bitte vergessen Sie nicht, sämtliche Fragen zu beantworten.

Beispiel:

Fiel es Ihnen schwer, während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt 5 Treppenstufen hintereinander zu steigen?

nicht       wenig       mittelmäßig       ziemlich       sehr

Wenn Sie der Meinung sind, daß das Treppensteigen Ihnen ziemlich schwer gefallen ist, machen Sie bitte hier ein Kreuz:

nicht                    **X**            sehr

1. Fiel es Ihnen schwer, während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt z.B. 3 Liter Milch zu heben und zu tragen?

nicht                               sehr

2. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt zufrieden?

nicht                               sehr

3. Haben Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt wegen Ihrer Herzbeschwerden Ihre Hobbys eingeschränkt?

nicht                               sehr

4. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt antriebslos?

nicht      sehr

5. Konnten Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt nach einer Ruhepause schnell in Gang kommen?

nicht      sehr

6. Wie intensiv war Ihr Kontakt zu Ihren Freunden während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt?

nicht      sehr

7. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt schwach?

nicht      sehr

8. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt wohl?

nicht      sehr

9. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt niedergeschlagen oder deprimiert?

nicht      sehr

10. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt pessimistisch?

nicht      sehr

11. Haben Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt im Liegen Atemnot verspürt?

nicht      sehr

12. Fiel es Ihnen schwer, während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt einen längeren Spaziergang (mehr als 1 km) zu unternehmen?

nicht      sehr

13. War während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt Ihre Gesundheit so gut wie die Gesundheit anderer Personen in Ihrem Alter?

nicht      sehr

14. War es während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt für Sie anstrengend, Treppen zu steigen und hinabzugehen?

nicht      sehr

15. Fühlten Sie sich während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt nervös oder ängstlich?

nicht      sehr

16. Haben Sie während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt bei Anstrengung Atemnot bemerkt?

nicht      sehr

17. War es während der 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt für Sie anstrengend, normale Hausarbeiten (Staubsaugen, Wäsche aufhängen, Auto waschen, Hof fegen) zu verrichten?

nicht      sehr

18. Hatten Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt Schwierigkeiten, Entschlüsse zu fassen?

nicht      sehr

19. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt unzufrieden?

nicht      sehr

20. Wieviel haben Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt geraucht?

Zigaretten am Tag:

Zigarren am Tag:

Pfeifen am Tag:

21. Wieviel haben Sie in der letzten Zeit üblicherweise geraucht und seit wann?

Zigaretten am Tag:

seit:

Zigarren am Tag:

seit:

Pfeifen am Tag:

seit:

22. Wieviel haben Sie, wenn Sie nicht mehr rauchen, vorher üblicherweise geraucht und bis wann?

Zigaretten am Tag:

bis:

Zigarren am Tag:

bis:

Pfeifen am Tag:

bis:

23. Wieviel Alkohol haben Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt getrunken?

Bier:

Wein:

Schnaps:

24. Wieviel Alkohol haben Sie in der letzten Zeit üblicherweise getrunken und seit wann?

Bier:

seit:

Wein:

seit:

Schnaps:

seit:

25. Wieviel Alkohol haben Sie, wenn Sie keinen Alkohol mehr trinken, üblicherweise vorher getrunken und bis wann?

Bier:  
Wein:  
Schnaps:

bis:  
bis:  
bis:

26. Haben Sie während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt vermehrt fett gegessen?

nicht      sehr

27. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt schlapp oder träge?

nicht      sehr

28. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt unruhig?

nicht      sehr

29. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt müde?

nicht      sehr

30. Fühlten Sie sich während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt glücklich?

nicht      sehr

31. Wie zufrieden waren Sie mit der familiären Unterstützung während der letzten 7 Tage vor dem Krankenhausaufenthalt?

nicht      sehr

### 6.3 Lebenslauf

#### Personalien

Name	Ferenczy
Vorname	Ilona
Geburtsdatum	17.02.64
Geburtsort	Baumholder
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder im Alter von 9 und 11 Jahren

#### Schulische Ausbildung

1970 bis 1980	Grund- und Hauptschule in Baumholder
1982 bis 1984	Abendrealschule in Kusel, als Voraussetzung für die Ausbildung zur Erzieherin
1987 bis 1990	Abendgymnasium Marburg, abgeschlossen mit der Allgemeinen Hochschulreife

#### Studium

04/92 bis 05/00	Studium der Humanmedizin, einschließlich zweier Erziehungssemester
08/94	Ärztliche Vorprüfung
08/95	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/97	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/98 bis 12/99	Praktisches Jahr (2/3-Stelle) im Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Wahlfach Dermatologie
05/00	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

- Allgemeinmedizin
- Gynäkologie
- Orthopädie
- Dermatologie

### Berufliche Ausbildung

- |               |   |
|---------------|---|
| 1980 bis 1982 | Ausbildung zur Hotelfachfrau                                      |
| 1983 bis 1987 | Ausbildung zur Erzieherin in der Käthe-Kollwitz-Schule in Marburg |

### Berufstätigkeit

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 1987 bis 1990         | Erzieherin in der privaten Kindergruppe in Marburg/Ginseldorf   |
| 1991 bis 1992         | Erzieherin im Kindergarten Marburg/Altenvers  |
| 08-09 bis 1992        | Pflegehelferin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Philipps-Universität Marburg  |
| 1992 bis 1998         | Vertretung als Erzieherin in städtischen und kirchlichen Einrichtungen  |
| 15.01.01 bis 28.02.01 | Ärztin im Praktikum im Zentrum für soziale Psychiatrie Marburg-Süd  |
| 01.03.01 bis 14.01.03 | Ärztin im Praktikum in der Inneren Abteilung der Klinik Sonnenblick unter der Leitung von Chefarzt Dr. Berressem  |
| 15.01.03 bis 31.12.04 | Weiterbildungsassistentärztin in der Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg  |
| 2003                  | Tätigkeit als Dozentin in der DRK-Krankenpflegeschule und Ausbildungsstätte für operationstechnische Assistenz am Klinikum der Philipps-Universität Marburg |

01.01.05 bis 31.06.06	Weiterbildungsassistentärztin in der allgemeinmedizinischen Praxis Dr. med. M. Stafunsky, Dr. med. M. Miko in Marburg
01.07.06 bis 31.12.06	Chirurgische Weiterbildungsassistentin im Rahmen der Facharztausbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin in der Praxis für Chirurgie, Dickdarm- und Enddarkerkrankungen Dr. med. R.J. Weinel, Dr. med. M.H. Roblick in Marburg
Seit 09/2005	Teilnahme an ärztlichen Bereitschaftsdiensten in der Notdienstzentrale Marburg/Cappel
Seit 01.02.2007	Ärztin in der allgemeinmedizinischen Praxis Dr. med. M. Köhler in Marburg.
Ab 01.01.2008	Teilzeitstelle als Ärztin in der Psychosomatischen Medizin Uni-Klinik Marburg.

Marburg, April 2008

Ilona Ferenczy

## 6.4 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die

Damen und Herren:

Arnold; Aumüller; Aurich; Baum; Basler; Beato; Bien; Engel; Feuser; Fischer;  
Ganz; Gemsa; Geus; Gotzen; Gressner; Griss; Habermehl; Happle; Havemann;  
Hess; Kern; Kleinsasser; Klenk; Krieg; Lange; Lennartz; Maisch; Mannheim;  
Meyer-Breitling; Netter; Oertel; Pohlen; Portig; Remschmidt; Riedmiller; Rinze;  
Rothmund; Schachtschnabel; Schäfer; Schüffel; Schulz; Schuhmacher; Seifart;  
Slenczka; Stinner; Thomas; v. Wichert; Wilke.

## 6.5 Eigene Publikationen

1. Wilke A, Kaiser A, Ferenczy I, Maisch B: Alcohol und Myocarditis, Herz 1996;21:248-257.
2. Wilke A, Hesse H, Kaiser A, Ferenczy I, Arndt T, Maisch B: Carbohydrate-Deficient Transferrin in patients with alcoholic cardiomyopathy, Journal of Clinical & Experimental Cardiology 1998;34-36.
3. Ferenczy I, Wilke A, Kaiser A, Maisch B: Carbohydrate-Deficient Transferrin: a valid marker of alcoholic cardiomyopathy in male? 5. Alpe-Adria Cardiology Meeting in Austria, Graz, Journal für Kardiologie 1997; 4:115.

## 6.6 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. A. Wilke, Frau Dr. med. S. Pankuweit sowie Dr. med. I. Portig, die mir mit unerschütterlichem Optimismus bei der Themenstellung und Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit zur Seite gestanden haben.

Zu großem Dank bin ich auch Herrn Prof. Dr. B. Maisch verpflichtet, der die Voraussetzungen und Bedingungen geschaffen hat, die die Erstellung dieser Dissertation erst möglich machten.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Behre und allen Schwestern und Pflegern der kardiologischen Stationen und der Funktionsdiagnostik für die geduldige Hilfe bei der Datenerhebung, sowie Herrn Dr. T. Arndt vom Zentrallabor für die Analyse der Laborparameter. Für die Mithilfe bei der Erstellung des soziologischen Fragebogens bedanke ich mich bei Frau Dr. I. Grau von der Medizinischen Soziologie.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinem Mann, meinen beiden Kindern und meinen engsten Freunden, die mich während der gesamten Zeit unterstützten und mich immer wieder ermutigten.

## **6.7 Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Beitrag des CDT-Wertes zur Differenzialdiagnose der alkoholischen und der idiopathischen Kardiomyopathie“ im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Kardiologie, unter der Leitung von Prof. Dr. B. Maisch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine andere als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischem Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg im April 2008

Ilona Ferenczy