

Aus der Abteilung Nuklearmedizin
in der MNR Klinik
des Fachbereichs Medizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Müller-Gärtner

Die Myokardszintigraphie mit Indium-111-Antimyosin-Antikörpern und
die immunhistologische Untersuchung der Endomyokardbiopsien bei
Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis: Hinweise auf
Herzmuskelzellschädigung und Entzündung in Abwesenheit von
histologischen Zeichen auf Myokarditis.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Michail Souvatzoglou

Düsseldorf 2000

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Vosberg

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Schwartzkopff

Abstract

SOUVATZOGLOU, MICHAEL:

DIE MYOKARDSZINTIGRAPHIE MIT INDIUM-111-ANTIMYOSIN-ANTIKÖRPERN UND DIE IMMUNHISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER ENDOMYOKARDBIOPSIEN BEI PATIENTEN MIT KLINISCHEM VERDACHT AUF MYOKARDITIS: HINWEISE AUF HERZMUSKELZELLSCHÄDIGUNG UND ENTZÜNDUNG IN ABWESENHEIT VON HISTOLOGISCHEN ZEICHEN AUF MYOKARDITIS.

In der vorliegenden Arbeit stellten wir uns die Aufgabe, bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis die Herzsintigramme, durchgeführt mit ¹¹¹In markierten Antimyosin Antikörpern, mit den entsprechenden Befunden immunhistologischer und histologischer Untersuchungen der Endomyokardbiopsien zu vergleichen. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis sind oft in den mit ¹¹¹In markierten Antimyosin Antikörpern durchgeführten Herzsintigrammen, Hinweise auf Gewebnekrose zu sehen. Die histologische Untersuchung der entsprechenden Endomyokardbiopsien bestätigt jedoch meistens nicht den Verdacht auf eine Myokarditis. Neuerlich entwickelte immunhistologische Methoden scheinen mit einer höheren Sensitivität als die histologische Untersuchung, die Herzmuskelentzündung entdecken zu können. Zur Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit wurde in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, bei der Auswertung der Antimyosinszintigramme sowohl die visuelle Bewertung der Anreicherung des Radiopharmakons in der Herzwand (Zuweisung von Score- Werten) als auch die Herz-Lungen-Quotienten (HLQ- Werte), die aus den in anteriorer (VE) und in 45° links-schräger (LAO) Projektion durchgeführten Aufnahmen berechnet wurden, gleichzeitig zu berücksichtigen. Die visuelle Bewertung "Score" korrelierte statistisch signifikant sowohl mit den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,592$ $p < 0,001$) als auch mit den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,51$ $p < 0,001$). Zweiundsiebzig Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis, unterzogen sich einer oder mehrerer Szintigrammuntersuchungen mit ¹¹¹In markierten monoklonalen Antimyosin Antikörpern. Die Szintigrammbefunde wurden mit den Ergebnissen der histologischen und immunhistologischen Untersuchung der Endomyokardbiopsien in Korrelation gebracht. Die histologische Untersuchung ergab eine Myokarditis bei neun von zweiundsiebzig Patienten. Acht dieser Patienten hatten ein positives Antimyosinszintigramm. Von den 59 Patienten mit einem positiven immunhistologischen Befund hatten 53 ein positives Antimyosinszintigramm. Die Szintigrammuntersuchung wurde auch als positiv beurteilt bei 25 der 33 Patienten mit negativem immunhistologischen Befund. Ein negatives Antimyosinszintigramm hatten 6 der 59 Patienten mit einem positiven immunhistologischen Befund. Einen negativen immunhistologischen Befund und ein negatives Antimyosinszintigramm hatten 8 Patienten. Die HLQ- Werte aus den VE- und aus den LAO-Aufnahmen sowie die Score- Werte aus der visuellen Bewertung der Antimyosinszintigramme der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den entsprechenden Werten der Patienten mit negativem immunhistologischen Befund. Wird ein positives immunhistologisches Ergebnis der Diagnose einer Myokarditis zu Grunde gelegt, so läßt sich der diagnostische Wert der Antimyosinszintigraphie folgenderweise berechnen: Sensitivität: 89,7% , Spezifität: 24,2%, Treffsicherheit eines positiven Szintigrammes: 68%, Treffsicherheit eines negativen Szintigrammes: 57%.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	Seite 3
Fragestellung	6
Bewertung des Biopsates	8
Die Antimyosinszintigraphie	9
A. Visuelle Bewertung	10
B. Bewertung nach Berechnung des HLQ	10
Risiken und Nebenwirkungen des Radiopharmakons	12
Strahlenbelastung	12
Patienten und Methode	14
Statistik	16
Ergebnisse	17
Die Antimyosinszintigraphie bei allen untersuchten Patienten	17
Die Ergebnisse der Antimyosinszintigraphie im Vergleich mit den Ergebnissen der Endomyokardbiopsie	18
A. Vergleich mit dem immunhistologischen Befund	18
B. Vergleich mit dem Befund der konventionellen mikroskopischen Methode	23
Die Antimyosinszintigraphie und haemodynamische Messungen	23
Diskussion	26
Zur Aufnahme und Befundung der Antimyosinszintigramme	26
Die Antimyosinszintigraphie und die immunhistologische Untersuchung der Endomyokardbiopsie	28

Diskrepanzen zwischen der Antimyosinszintigraphie und der histologischen bzw immunhistologischen Ergebnisse	30
Der Einsatz neuerer diagnostischer Methoden zur Diagnose der Myokarditis und zur Klärung der Beziehung zwischen der Myokarditis und der dilatativen Kardiomyopathie	34
Falldarstellung	36
Abschließende Bemerkungen	43
Tabellen	45
Tabellen und Abbildungen aller untersuchten Patienten	49
Tabellen und Abbildungen der Patienten der Gruppe A	61
Tabellen und Abbildungen der Patienten der Gruppe B	68
Vergleich der Gruppen A, B und DKM	77
Literaturverzeichnis	82

Einleitung

Der Terminus "Myokarditis" wurde 1837 von Sobernheim eingeführt¹ und nach Virchows Veröffentlichung "Cellular Pathologie" im Jahr 1858 synonym für alle Herzerkrankungen verwendet, die keine Herzklappenerkrankungen waren. Romberg² stellte 1891 die Beziehung zu einigen infektiösen Erkrankungen wie z.B Typhus und Scharlach her, und Fiedler beschrieb 1899 das Wesen der isolierten idiopathischen interstitiellen Myokarditis³. Da es aber zu dieser Zeit noch nicht möglich war, die Folgen der Ischämie von denen einer Infektion zu unterscheiden, sind viele Fälle, die damals als Myokarditis beschrieben wurden, in Wirklichkeit Herzinfarkte⁴. 1912 definierte Herrick⁵ die klinischen Folgen der akuten Koronarthrombose. Der Terminus "Myokarditis" geriet in Verruf, wurde sehr selten benutzt und dann meistens in Beziehung zur Diphtherie⁴. 1941 nach den Autopsiestudien von Saphir⁶ wurde die Myokarditis als pathologisch-anatomische und klinische Entität erkannt und verankert.

Heute erleben wir ein erneuertes hohes Interesse an der Myokarditis, welches sich in der Literatur widerspiegelt. Die Einführung des von Sakakibara und Konno⁷ 1962 entwickelten transvenösen bioptischen Verfahrens, erlaubte, intravital Gewebe auch aus dem Herzen von Patienten zu entnehmen und zu untersuchen, und stellte eine wichtige Grundlage her, auf der die Diskussion aufbauen konnte⁸⁻⁹. Die Diskussion um die Myokarditis wird heute durch die Fortschritte in der Immunologie¹⁰⁻¹³ und Molekularbiologie¹⁴⁻¹⁷ und die Entwicklung der Immunszintigraphie weitergeführt. Sie konzentriert sich auf vier Hauptthemen, die, obwohl die Krankheit schon seit Anfang des 19. Jahrhunderts bekannt ist noch, unklar sind: 1. Ätiologie und Pathogenese 2. Diagnose 3. Beziehung der Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie¹⁸⁻¹⁹ und 4. Therapie der Myokarditis.

Auf der Grundlage der in den letzten Jahren durch klinische und experimentelle Untersuchungen erhaltenen Daten hat die 1996 neu

gefaßte WHO-Klassifikation der Kardiomyopathien neben der idiopathischen, der familiären und der toxischen (zB Alkohol, Medikamente) Kardiomyopathie sowie einigen durch seltene Ursachen (zB Systemerkrankungen) bedingten Kardiomyopathien auch die große Gruppe der durch virale und immunologische Mechanismen verursachten Kardiomyopathien unter dem Bild der entzündlichen Kardiomyopathie berücksichtigt²⁰. Die am meisten akzeptierte und angewandte Definition der Myokarditis folgt eher histologischen als klinischen Kriterien. Es ist ein Krankheitsprozeß, der gekennzeichnet ist durch entzündliche Infiltrate im Myokard mit Nekrose und (oder) Degeneration der angrenzenden Myokardiozyten. Diese Veränderungen sind nicht typisch für den ischämischen Schaden, wie er nach Herzkranzgefäßerkrankungen auftritt²¹. Lieberman et al²² versuchten 1991, die morphologischen Veränderungen des Myokards bei der Myokarditis mit den klinischen Symptomen zu korrelieren und so die Myokarditis nicht nur nach histologischen Kriterien zu definieren. Dieser Versuch scheint sich nicht durchgesetzt zu haben²³.

In der Abbildung Nr.1 sind die wichtigsten Symptome und Diagnoseverfahren der Myokarditis zusammengefaßt.

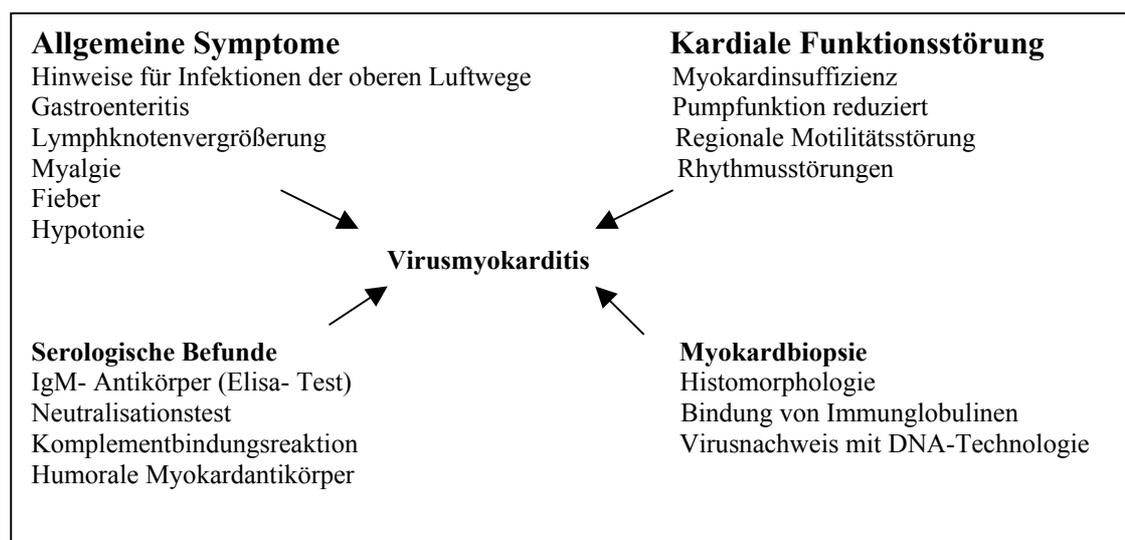


Abbildung Nr.1: Merkmalgruppen zur Diagnostik der Virusmyokarditis (aus „klinische Kardiologie“ S.189)

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis ist der positive histologische Befund einer Endomyokardbiopsie beweisend für die Diagnose. Bisherige Studien ergaben das Problem einer eingeschränkten Sensitivität der Rechtsherzbiopsie insbesondere bei negativem Biopsiebefund wegen der fokalen Natur der für die Diagnose wichtigen histologischen Prozesse²⁴⁻²⁷ und der Anzahl der vom Gewebe entnommenen Proben²⁸⁻²⁹. Auch bei Verwendung einheitlicher Kriterien³⁰ ist die histologische Befunderhebung mit einer geringen Reproduzierbarkeit³¹ assoziiert. Verschiedene Arbeitsgruppen zeigten, daß es mit Hilfe von immunhistologischen Methoden möglich ist, Lymphozyteninfiltrate im Myokardium zu entdecken und zu quantifizieren³²⁻³⁶. Das Vorhandensein eines chronisch entzündlichen Prozesses wurde mittels dieser Methode bei Patienten, die unter dilatativer Kardiomyopathie litten, gezeigt³⁷. Es ist jedoch nicht möglich, mit Hilfe der Immunhistologie die Herzmuskelzellschädigung, welche ein obligatorischer Bestandteil der Myokarditis ist, aufzudecken.

Nach einer Herzmuskelzellschädigung unterschiedlicher Genese kommt es unter anderem zu einer Myozytennekrose mit anschließender Zellmembranruptur und Austritt von intrazellulärem Myosin in den Extrazellulärraum. Diese Tatsache stellt die Basis für den szintigraphischen Nachweis einer Myozytennekrose dar. An das exponierte Myosin können monoklonale Fab-Fragmente, die mit ¹¹¹In markiert sind³⁸⁻³⁹, binden. Die Möglichkeit, mit Hilfe der Szintigraphie mit ¹¹¹In markierten Antimyosin-Antikörpern beim Myokardinfarkt Myokardnekrosen zu orten und zu quantifizieren⁴⁰⁻⁴⁴ sowie Herzmuskelzellschädigung im Rahmen der Herztransplantatabstoßung^{24,45-46} oder als Folge einer Therapie mit Anthrazyklinen⁴⁷ zu erkennen, wurde von zahlreichen Autoren dokumentiert. Ferner bietet sich die Szintigraphie mit ¹¹¹In markierten Antimyosin-Antikörpern an zum Nachweis einer Myokarditis^{24-25,49} als eine Erkrankung, die obligatorisch mit Myokardzellnekrosen einhergeht.

Fragestellung

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis oder mit dilatativer Kardiomyopathie entsprechen auf Gewebsnekrose hinweisende positive Antimyosin-Herzszintigramme nicht immer Myokardbiopsien mit dem histologischen Bild einer Myokarditis. Bei der Aufdeckung der Myokarditis besitzt die Herzszintigraphie mit ^{111}In markierten Antimyosin Antikörpern also eine hohe Sensitivität aber auch eine geringe Spezifität^{48-49,52-53}.

Vergleichende Untersuchungen zwischen Biopsieproben und autopsisch gewonnenem Myokardgewebe konnten zeigen, daß sogar bei einer nachgewiesenen Myokarditis bei der Entnahme von minimal fünf Myokardbiopsien nur in rund 50% der Patienten vorhandene zelluläre Infiltrate histologisch erfaßt werden^{27,54}. Somit erscheint eine rein histologische Aufarbeitung der Myokardbiopsien für den Nachweis eines chronischen myokardialen Entzündungsprozesses in der Regel nicht ausreichend. Diese Tatsache hat in der Vergangenheit ganz wesentlich zu den uneinheitlichen Befunden und Ergebnissen verschiedener Studien bezüglich der Häufigkeit des Entzündungsnachweises bei Myokarditis und insbesondere bei dilatativer Kardiomyopathie beigetragen. Neben der geringen Sensitivität und Spezifität besteht der wesentliche Nachteil der histologischen Aufarbeitung von Myokardbiopsien in dem Fehlen sensitiver Marker für ein aktives immunologisches Geschehen⁵⁵. Trotz des bisher nur unvollständigen Verständnisses für die hier ablaufenden Immunprozesse bietet die immunhistologische Diagnostik durch den Nachweis verschiedener Immunphänomene ein enormes diagnostisches Potential, das weit über die Möglichkeiten der rein histologischen Analyse der Entzündungsreaktion hinausgeht. Unter Verwendung spezifischer monoklonaler Antikörper ist es möglich, auch gering

ausgeprägte chronische Zellinfiltrate sensitiv zu erfassen. Durch Differenzierung, Charakterisierung und Quantifizierung der im interstitiellen Gewebe vorliegenden aktivierten Zellen (zum Beispiel Leukozyten, B-Zellen, Makrophagen, NK-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen) ist somit eine sehr viel genauere Beurteilung des myokardialen Entzündungsprozesses möglich⁵⁶⁻⁵⁸. In der vorliegenden Arbeit stellten wir uns die Aufgabe, bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis die Herzsintigramme, durchgeführt mit ¹¹¹In markierten Antimyosin Antikörpern, mit den entsprechenden Befunden immunhistologischer und histologischer Untersuchungen der Endomyokardbiopsien zu vergleichen. Ähnliche Berichte sind in der uns zugänglichen Literatur nicht erhältlich.

Bewertung des Biopsates

Die Biopsien wurden aus dem rechtsventrikulären Septum entnommen. Als venöser Zugang für die Biopsiesonde diente die V. femoralis. Von jedem Patienten wurden mindestens fünf Biopsien bewertet. Der Bewertung der Befunde wurden die in Dallas vereinbarten Kriterien³⁰ (Dallas-Klassifikation) zugrunde gelegt. Die Gewebeschnitte wurden lichtmikroskopisch nach lymphozytären Infiltraten, Nekrose der Myokardiozyten und interstitieller Fibrose untersucht.

Das entnommene Gewebe wurde auch mit immunhistologischen Methoden mittels verschiedener monoklonaler Antikörper untersucht. Antikörper, die gegen Zelloberflächenantigene der menschlichen Lymphozyten gerichtet sind (CD3, CD4, CD8), wurden benutzt, um lymphozytäre Infiltrate im Myokardgewebe festzustellen und zu quantifizieren³²⁻³⁷. Es wurden auch Antikörper gegen die Haupthistokompatibilitätskomplexantigene (MHC-Antigene) der Klasse I und II angewendet. Das gleichzeitige Auftreten einer verstärkten Expression der MHC-Antigene weist auch bei geringen Lymphozytenzahlen auf ein immunologisch aktives Geschehen im Myokard hin⁵⁰⁻⁵¹. Mit Hilfe dieser Methoden konnte die diagnostische Richtigkeit³⁵ der Biopsien erhöht werden³⁵⁻³⁷.

Das Biopsat wurde als „aktive Myokarditis“ klassifiziert, wenn die konventionelle mikroskopische Untersuchung lymphozytäre Infiltrate und Myokardiozytennekrose an den benachbarten Herzmuskelzellen ergab³⁰. Beim Vorhandensein lymphozytärer Infiltrate, ohne Nachweis einer Herzmuskelzellnekrose wurde das Biopsat als „Borderline Myokarditis“ klassifiziert³⁰. Außerdem wurde das Biopsat als lymphozytäre Myokarditis klassifiziert, wenn die immunhistologische Untersuchung eine erhöhte Anzahl von Lymphozyten (>2,0 Lymphozyten/ Gesichtsfeld

bei 400facher Vergrößerung)⁵⁸ und eine verstärkte Expression der MHC Antigene Klasse I und II ergab. Fehlten im Biopsat die oben beschriebenen histologischen oder immunhistologischen Klassifikationskriterien für eine Myokarditis, wurde das Biopsat als „keine Myokarditis“ klassifiziert.

Die Antimyosinszintigraphie

Khaw et al⁵⁹⁻⁶⁰ entwickelten monoklonale Antikörper nach der von Köhler und Milstein beschriebenen Methode⁶¹ (Hibridomtechnik), die spezifisch an kardiales menschliches Myosin binden.

Das von uns benutzte Präparat besteht aus einem Fab- Fragment eines von der Maus gewonnenen, gegen Myosin gerichteten monoklonalen IgG –Antikörpers. Dieses Protein ist mit dem Chelat Diethylentriaminpentaacetat (DTPA) über eine stabile Amidbindung konjugiert⁶². Das Konjugat Antikörper-DTPA wird über die Bildung eines Chelatkomplexes zwischen DTPA und ¹¹¹Indium radioaktiv markiert⁶³. Dank seiner physikalischen Eigenschaften erweist sich ¹¹¹In als Radioisotop der Wahl zur Markierung des Antimyosin Antikörpers. Seine Halbwertszeit von 68h entspricht gut den pharmakokinetischen Eigenschaften des Antikörpers. Auch die 173 und 247KeV γ -Strahlung eignet sich gut zur Registrierung durch die Gammakamera.

Zur Untersuchung wurden 0,5mg R11D10-Fab-DTPA monoklonale Antimyosin Antikörper markiert mit 75MBq ¹¹¹In (Myoscint^R von Centocor, Leiden, Niederlande), intravenös injiziert. Der Hauttest wurde bei allen Patienten durchgeführt und war bei allen Patienten negativ. Bei sämtlichen Untersuchungen kam eine Großfeldgammakamera (Digital-Dyna-Camera, Picker) zur Anwendung. Sie war mit einem mittlereenergetischen Parallelochkollimator ausgerüstet. Die

Energiefenster lagen symmetrisch um 173 und 247KeV, ihre relative Breite war mit 20% fixiert. Die Szintigrammuntersuchung erfolgte 30 min nach Injektion des Radiopharmakons um die Herzzräume darzustellen und 48h nach Injektion um die Aktivität der an die Herzwand gebundenen Antimyosin Antikörper zu registrieren. Es wurden Aufnahmen in planarer Technik in anteriorer (VE-Aufnahme) und in 45° links-schräger (LAO-Aufnahme) Projektion durchgeführt. Die Aquisitionszeit je Sicht betrug 10min, die Darstellung erfolgte als Analogbild und digital als Rechnerbild in einer 128x128 Matrix. Die Auswertung der Aufnahmen wurde visuell und nach Berechnung des Herz-Lungen Quotienten (HLQ), vorgenommen. Wichtig ist, die durch Herzmuskelzellschädigung bedingte Aktivität im Myokardium von der Blutrestaktivität (Blutpool) z.B im Myokardcavum, der extrakardialen Aktivität oder von Artefakten zu trennen⁶⁴.

A. Visuelle Bewertung: Ein erfahrener Untersucher, der über die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen und über die Werte der HLQ nicht informiert war, ordnete die Anhäufung des ¹¹¹In-Antimyosin Antikörpers an die Herzwand in einer „Score-Scala“ von 0-3 ein. Er verglich visuell die analog Bilder der VE und LAO Aufnahmen 30min und 48h nach Injektion des Radiopharmakons und bewertete hinsichtlich der Anreicherung der Herzwand mit dem Antikörper mit: 0: keine Myokardanreicherung, 1: schwache Anreicherung, 2: geringe, aber sichere Anreicherung, 3: ausgeprägte Anreicherung.

B. Bewertung nach Berechnung des HLQ: Ein zweiter Untersucher, der weder die klinischen Angaben der Patienten kannte noch über die Score-Werte der visuellen Bewertung informiert war, errechnete mit Hilfe von Regions of Interest (ROI) über dem Herzen und über der Lunge

den Herz-Lungen Quotienten. Die Lunge wurde gewählt, um die Anhäufung des Antikörpers an die Herzwand mit Hilfe des HLQ zu quantifizieren. Dieses scheint mit Hilfe anderer benachbarter Organe nicht möglich zu sein. Der Vergleich mit der Aktivität in der Leber ist nicht möglich, weil die Menge des in der Leber metabolisierten Fab-Fragmentes nicht konstant ist⁶⁵. In der Leber findet die Transchelation des ¹¹¹In vom DTPA zum Transferrin statt und die Sequestration des ¹¹¹In in den Leber Lysosomen. Dieses führt zu einer hohen Aktivität in der Leber, da sie über eine hohe Eisenbindungskapazität verfügt⁶⁶. Auch die Aktivität im Knochenmark variiert nach Erfahrung anderer Untersucher²⁴. Die Aktivität in der Lunge, welche auf dem im Blut zirkulierenden Radiopharmakon beruht, scheint die geeignetste zum Vergleich mit der Aktivität im Herzen zu sein. Ausgewertet wurden die digitalen Bilder von den 48h nach Injektion des ¹¹¹In-Antimyosin Antikörpers gemachten Aufnahmen, da 24h nach Injektion die Aktivität des intravasal zirkulierenden Radiopharmakons zu falsch hohen Werten geführt hätte. Zur Auswertung der anterioren digitalen Aufnahmen, wurde eine ROI über der Herzwand und eine über jede Lunge eingezeichnet, so daß das Sternum, die Knochenstrukturen der Schulter, die Milz und die Leber vermieden wurden. Der HLQ wurde errechnet, indem die durchschnittliche Impulsanzahl/Pixel im Myokardium durch die durchschnittliche Impulsanzahl /Pixel in der Lunge dividiert wurde. In ähnlicher Weise wurde auch der HLQ in der 45° links-schrägen digitalen Aufnahme bestimmt. Als Schwellenwert für einen positiven Befund wurde für die VE Aufnahmen der Wert von 1,5 und für die LAO Aufnahmen der Wert von 1,6 gewählt (s. Tabelle Nr. 8- 9).

Risiken und Nebenwirkungen des Radiopharmakons

Ein Risiko bei der Benutzung dieses Radiopharmakons liegt in der Möglichkeit einer Reaktion des Immunsystems der Patienten auf den Antikörper, der aus Mauszellen gewonnen wird, durch Produktion von humanen Antimaus Antikörpern (HAMA). Diese Reaktion würde den diagnostischen Wert des Radiopharmakons erheblich verschlechtern. In Studien, in denen die Immunantwort des Abwehrsystems nach einfacher und mehrfacher intravenöser Injektion von ^{111}In -Antimyosin Antikörpern bei über 1000 Patienten untersucht wurde, ließ sich keine HAMA-Bildung feststellen⁶⁷⁻⁶⁸. Auch von anaphylaktischen Reaktionen ist nicht berichtet worden⁶⁸. Die Verwendung des Fab- Fragments des Antikörpers statt des ganzen IgG Moleküls könnte die Ursache für das Ausbleiben einer Reaktion von Seiten des Organismus der Patienten sein⁶⁹. Auch die Möglichkeit der Infektion der Patienten über Antikörper, die aus z.B. virusinfizierten Zelllinien produziert wurden, ist gegeben. Deshalb wird nach Angaben des Herstellers das Endprodukt sorgfältig auf diese Möglichkeit hin untersucht⁶⁷. Nebenwirkungen, die dem Radiopharmakon zuzuschreiben wären, sind von anderen Arbeitsgruppen, die mit dem Präparat Untersuchungen durchgeführt haben, nicht berichtet worden^{24,40-42,48-49,71}. Bei den Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, sind keine Nebenwirkungen nach der Verabreichung des Radiopharmakons beobachtet worden.

Strahlenbelastung

Die gewöhnliche Dosis der mit ^{111}In markierten Antimyosin Antikörper ist 2mCi. Die Nieren sind das kritische Organ. Sie werden mit 8,80rad

(88,0mGy) am meisten belastet, da der Antimyosin Antikörper über die Niere ausgeschieden wird. Die Ganzkörperbelastung beträgt 8,6mGy. In der Tabelle Nr.1 ist die Strahlenbelastung verschiedener Organe durch ^{111}In im Vergleich zu anderen Radioisotopen aufgeführt⁶⁷.

Patienten und Methode

72 Patienten (49 Männer, 23 Frauen, Durchschnittsalter: 50,7 Standardabweichung sd: + 11,9 Bereich: 23-70 Jahre), deren Anamnese und Symptomatik den klinischen Verdacht auf Myokarditis ergab, unterzogen sich einer oder mehrerer Szintigrammuntersuchungen mit ^{111}In markierten monoklonalen Antimyosin Antikörpern. Bei allen Patienten wurde eine rechts und links- Herzkatheteruntersuchung, eine Ventrikulographie links und eine rechts ventrikuläre Endomyokardbiopsie durchgeführt. Eine Herzkranzgefäßerkrankung wurde bei allen Patienten mittels Koronarangiographie ausgeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten wurde mehrfach im Verlauf ihrer Erkrankung biopsiert. Es werden jedoch hier nur die Biopsiebefunde berücksichtigt, bei denen in entsprechender Zeit eine Szintigrammuntersuchung vorgenommen wurde. 16 Patienten unterzogen sich im Verlauf ihrer Erkrankung einer zweiten Szintigrammuntersuchung und 2 Patienten einer dritten. Die Szintigrammuntersuchung wurde bei den meisten Patienten nach der Endomyokardbiopsie durchgeführt. Bei sieben Patienten der Gruppe A (s. Tab. Nr. 2) und einem Patienten der Gruppe B (s. Tab. Nr. 3) wurde sie vor der Endomyokardbiopsie durchgeführt.

46 Patienten präsentierten sich mit einer Funktionsstörung des linken Ventrikels (linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 55%). Bei 11 Patienten stand ein Erstausschub einer Angina pectoris Symptomatik im Vordergrund, welche von EKG-Veränderungen (ST Depression oder negative T-Wellen) begleitet war, die auf Myokardischämie schließen ließen. Andere mögliche Ursachen wie Erkrankungen des Perikards oder die Hypertrophie des Myokards konnten jedoch nicht alleine mit Hilfe des EKG ausgeschlossen werden. Die Koronarangiographie zeigte bei allen dieser 11 Patienten normale Koronararterien ohne jegliche Indizien

von Koronarspasmus. Eine kleine Perikardeffusion war vorhanden in drei dieser 11 Patienten, 4 dieser 11 Patienten hatten erhöhte Kreatininkinase Aktivität im Blut. Bei 6 Patienten waren Rhythmusstörungen (5 Patienten hatten Vorhofflimmern, 1 Patient hatte ventrikuläre Tachykardie) das Hauptsymptom. 2 Patienten präsentierten sich mit der Symptomatik einer Herzinsuffizienz. Sie hatten eine normale systolische Funktion des linken Ventrikels aber hämodynamische Veränderungen, die auf eine Störung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels schließen ließen. Zusammengenommen war die klinische Befunderhebung bei allen Patienten so, daß der überweisende Arzt eine Endomyokardbiopsie zum Ausschluß einer Myokarditis nahelegte.

Die Patienten sind nach Biopsiebefund und kardiologischer Diagnose in zwei Gruppen unterteilt worden. Die erste Gruppe (Gruppe A Tab. Nr. 2) umfaßt die Patienten, bei denen der Biopsiebefund nach Bewertung mit der immunhistologischen Methode positiv für lymphozytäre Infiltrate im Myokardgewebe war, die zweite (Gruppe B Tab. Nr. 3) die Patienten ohne Nachweis von lymphozytärem Infiltrat im Biopsat. Die Kardiologen diagnostizierten:

- A. „Myokarditis“ (MK), falls die Beschwerden kürzer als 6 Monate anhielten und der Biopsiebefund für lymphozytäre Infiltrate im Myokard positiv befundet wurde.
- B. „Dilatative Kardiomyopathie“ (DKM), falls die Beschwerden länger als 6 Monate anhielten und der Biopsiebefund für lymphozytäre Infiltrate im Myokard negativ befundet wurde.
- C. „Zustand nach Myokarditis“ (ZnMK), falls die zum Szintigramm entsprechende Biopsie immunhistologisch negativ war, eine andere Biopsie aber, die zu einem früheren Zeitpunkt stattfand, positiv für lymphozytäre Infiltrate im Myokard befundet wurde.

D. „Verdacht auf Myokarditis“ (VaMK) bei negativer Histologie und unklarer klinischer Diagnose.

Statistik

Die statistische Bearbeitung der Daten wurde mit Hilfe der Programme Microsoft Excel und SPSS durchgeführt. Die angewandten statistischen Verfahren werden an entsprechender Stelle angegeben.

Ergebnisse

Die Antimyosinszintigraphie bei allen untersuchten Patienten

Es wurden 72 Patienten untersucht (49 Männer, 23 Frauen, Durchschnittsalter: 50,7 Standardabweichung (Sd): $\pm 11,9$ Bereich: 23-70 Jahre), deren Anamnese und Symptomatik den klinischen Verdacht auf Myokarditis rechtfertigte.

Die Ergebnisse der Antimyosinszintigraphie sind in den Tabellen Nr. 2 und 3 aufgeführt. Die entsprechenden HLQ-Werte aus den VE- und aus den LAO- Aufnahmen weisen keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov Test, s. Abbildung Nr.2a, 2b). Die HLQ- Werte aus den VE-Aufnahmen bewegen sich zwischen 1,2 und 2,7 (Median: 1,68, s. Abb. Nr. 2d, 4 und Tabelle Nr. 4) und aus den LAO- Aufnahmen zwischen 1,4 und 3,1 (Median: 1,86, s. Abb. Nr. 2e, 5 und Tabelle Nr. 4). Die Score-Ergebnisse der visuellen Bewertung bewegen sich zwischen 0 und 3 (s. Tabelle Nr. 4).

Der Vergleich der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen (s. Tabelle Nr. 5) mit den entsprechenden HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (s. Tabelle Nr. 6) zeigt, daß die HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen statistisch signifikant kleiner sind, als die entsprechenden HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen ($p < 0,001$ Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test). Beide Kollektive weisen untereinander eine statistisch signifikante Korrelation auf (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,643$ Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$ s. Abbildung Nr. 3).

Die visuelle Bewertung "Score" korreliert statistisch signifikant sowohl mit den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,592$ $p < 0,001$, s. Abbildung Nr. 4) als auch

mit den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (Spearman Korrelatinskoeffizient $r = 0,51$ $p < 0,001$, s. Abbildung Nr. 5). Bei den Patienten mit dem "Score" 0 und 1 sind die HLQ- Werte sowohl aus der VE-Aufnahme als auch aus der LAO-Aufnahme statistisch signifikant niedriger verglichen mit den entsprechenden HLQ- Werten der Patienten, die einen "Score" von 2 und 3 aufweisen ($p < 0,001$ für VE und $p < 0,001$ für LAO Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Test, s. auch Abbildungen Nr. 6-7).

Bei der Aufstellung einer Vierfeldertafel⁷⁰ (s. Tabelle Nr. 8- 9) aus den Score- Werten und den entsprechenden HLQ- Werten aus den VE- und den LAO- Aufnahmen, zeigt sich, daß Patienten mit HLQ- Werten aus den VE- Aufnahmen kleiner als 1,5 oder mit HLQ- Werten aus den LAO- Aufnahmen kleiner als 1,6 immer einen Score- Wert 0-1 aufweisen. Daher wurden zum Vergleich der Befunde aus der Antimyosinszintigraphie mit den Befunden aus der Endomyokardbiopsie die Antimyosinszintigramme mit einem Score- Wert von 0 oder 1 und entweder einem HLQ- Wert aus der VE- Aufnahme $< 1,5$ und/oder einem HLQ- Wert aus der LAO- Aufnahme $< 1,6$ als negativ bezeichnet. Alle anderen Antimyosinszintigramme sind als positiv bezeichnet worden.

Die Ergebnisse der Antimyosinszintigraphie im Vergleich mit den Ergebnissen der Endomyokardbiopsie.

A. Vergleich mit dem immunhistologischen Befund.

Die Patienten sind nach den Befunden der Untersuchung der Biopsate mit der immunhistologischen Methode in zwei Gruppen unterteilt. Der Gruppe A (s. Tabelle Nr. 2) gehören die Patienten mit Nachweis von

lymphozytärem Infiltrat im entnommenen Gewebestück an. Patienten ohne Nachweis von lymphozytärem Infiltrat im Biopsat (s. Tabelle Nr. 3) gehören der Gruppe B an.

Gruppe A:

Dieser Gruppe gehören 59 Patienten an (39 Männer, 20 Frauen, Durchschnittsalter: 51,5 Sd: $\pm 11,3$ Bereich: 25-70). In der Tabelle Nr. 2 werden für jeden der untersuchten Patienten die Herz-Lungen Quotienten (HLQ), die aus der ventralen (VE) und aus der lateralobliquen (LAO) Aufnahme berechnet wurden, angeführt. Ferner wird die entsprechende Punktzahl der visuellen Bewertung "Score" beider Aufnahmen angegeben.

Die HLQ-Werte aus den VE- und aus den LAO- Aufnahmen sind nicht normal verteilt (Kolmogorov - Smirnov Test s. Abbildung Nr. 8a, 8b).

Der HLQ- Werte aus der VE-Aufnahme bewegen sich zwischen 1,2 und 2,7 (s. Tabelle Nr. 10 und Abbildung Nr. 15) und aus der LAO-Aufnahme zwischen 1,4 und 3,1 (s. Tabelle Nr. 10 und Abbildung Nr. 16). Die Score- Ergebnisse der visuellen Bewertung bewegen sich zwischen 0 und 3 (s. Tabelle Nr.10 und Abb. Nr. 27).

Der Median der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen ist 1,7, die Werte der 25 bzw 75 Perzentile sind 1,5 bzw 1,8 (s. Tabelle Nr. 10).

Der Median der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen ist 1,8, die Werte der 25 bzw 75 Perzentile sind 1,7 bzw 2,0 (s. Tabelle Nr. 10).

Die Score-Ergebnisse der visuellen Bewertung bewegen sich zwischen 0 und 3, die Werte der 25 bzw 75 Perzentile sind 1 bzw 2 (s. Tabelle Nr. 10).

Der Vergleich der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen (s. Tabelle Nr. 11) mit den entsprechenden HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (s. Tabelle Nr. 12) zeigt, daß die HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen

statistisch signifikant kleiner sind, als die entsprechenden HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen ($p < 0,001$ Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test). Beide Kollektive weisen untereinander eine statistisch signifikante Korrelation auf (Pearson Korrelationskoeffizient $r = 0,636$ $p < 0,001$ s. Abbildung Nr. 14).

Die visuelle Bewertung "Score" korreliert statistisch signifikant sowohl mit den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,462$ $p < 0,001$, s. Abbildung Nr.15) als auch mit den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,419$ $p < 0,001$, s. Abbildung Nr.16). Bei Patienten mit dem "Score" 0 und 1 lag der HLQ sowohl aus der VE-Aufnahme als auch aus der LAO-Aufnahme statistisch signifikant niedriger verglichen mit den Patienten, die einen "Score" von 2 und 3 aufweisen ($p < 0,005$ für VE bzw $p < 0,01$ für LAO Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Test, s. auch Abbildungen Nr. 17- 18).

Gruppe B:

Dieser Gruppe gehören 33 Patienten an (25 Männer, 8 Frauen, Durchschnittsalter: 49,0 Sd: $\pm 12,8$ Bereich: 23- 69). In der Tabelle Nr. 3 werden für jeden der untersuchten Patienten die Herz-Lungen Quotienten (HLQ), die aus der VE und aus der LAO-Aufnahme berechnet wurden, angeführt. Ferner wird die entsprechende Punktzahl der visuellen Bewertung "Score" beider Aufnahmen angegeben.

Die HLQ-Werte aus den VE- und aus den LAO-Aufnahmen sind nicht normal verteilt (Kolmogorov - Smirnov Test s. Abbildung Nr. 19a, 19b).

Der HLQ aus der VE-Aufnahme bewegt sich zwischen 1,4 und 2,1 (s. Tabelle Nr. 14 und Abbildung Nr. 21) und aus der LAO-Aufnahme zwischen 1,4 und 2,6 (s. Tabelle Nr. 14 und Abbildung Nr. 22). Die "Score"- Ergebnisse aus der visuellen Bewertung bewegen sich zwischen

0 und 3, der Median ist 1, die Werte der 25 bzw 75 Perzentile sind 0,5 bzw. 2 (s. Tabelle Nr. 14 und Abbildung Nr. 27).

Der Median der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen ist 1,6, die Werte der 25 bzw 75 Perzentile sind 1,5 bzw 1,9 (s. Tabelle Nr. 14).

Der Median der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen ist 1,8, die Werte der 25 bzw 75 Perzentile sind 1,6 bzw 2,0 (s. Tabelle Nr. 14).

Der Vergleich der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen (s. Tabelle Nr. 15) mit den entsprechenden HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (s. Tabelle Nr. 16), zeigt, daß die HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen statistisch signifikant kleiner sind, als die entsprechenden HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen ($p < 0,005$ Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test). Beide Kollektive weisen untereinander eine statistisch signifikante Korrelation auf (Pearson Korrelationskoeffizient $r = 0,667$ $p < 0,001$ s. Abbildung Nr. 20).

Die visuelle Bewertung (“Score”) korreliert statistisch signifikant sowohl mit den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,772$ $p < 0,001$, s. Abbildung Nr. 21) als auch mit den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,641$ $p < 0,001$, s. Abbildung Nr. 22). Bei Patienten mit dem “Score” 0 und 1 lag der HLQ sowohl aus der VE-Aufnahme als auch aus der LAO-Aufnahme statistisch signifikant niedriger verglichen mit den Patienten, die einen “Score” von 2 und 3 aufweisen ($p < 0,001$ für VE bzw $p < 0,005$ für LAO Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Test, s. auch Abb. Nr. 23- 24).

Patienten mit klinischer Diagnose “Dilatative Kardiomyopathie (DKM)”

Bei 10 Patienten der Gruppe B (7 Männer, 3 Frauen, Durchschnittsalter: 46,1 Sd: $\pm 12,9$ Bereich: 23- 59, s. Tabelle Nr. 3 und Nr. 18) wurde kardiologisch eine Dilatative Kardiomyopathie festgestellt. Diese

Patienten unterscheiden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich der HLQ- Werte aus den VE und aus den LAO Aufnahmen und der Score- Werte aus der visuellen Bewertung von den Patienten mit klinischer Diagnose Mk oder ZnMk (s. Abb. Nr. 25- 27).

Vergleich der Gruppen A und B:

Die HLQ- Werte aus den VE- und aus den LAO-Aufnahmen sowie die Score- Werte aus der visuellen Bewertung der Antimyosinszintigramme der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den entsprechenden Werten der Patienten mit negativem immunhistologischen Befund (Kruskal-Wallis 1-Way Anova, s. Abb. Nr. 25- 29). Auch die 10 Patienten mit klinischer Diagnose DKM unterscheiden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich der oben erwähnten Kriterien (Kruskal-Wallis 1-Way Anova).

Von den 59 Patienten mit einem positiven immunhistologischen Befund hatten 53 ein positives Antimyosinszintigramm. Die Szintigrammuntersuchung wurde auch als positiv beurteilt bei 25 der 33 Patienten mit negativem immunhistologischen Befund. Ein negatives Antimyosinszintigramm hatten 6 der 59 Patienten mit einem positiven immunhistologischen Befund. Einen negativen immunhistologischen Befund und ein negatives Antimyosinszintigramm hatten 8 Patienten. Wird ein positives immunhistologisches Ergebnis der Diagnose einer Myokarditis zu Grunde gelegt, so läßt sich der diagnostische Wert der Antimyosinszintigraphie folgenderweise berechnen:

Sensitivität: 89,7%, Spezifität: 24,2%, Treffsicherheit eines positiven Szintigrammes: 68%, Treffsicherheit eines negativen Szintigrammes: 57%.

B. Vergleich der Ergebnisse der Antimyosinszintigraphie mit den Befunden aus der Bewertung der Biopsate mit der konventionellen mikroskopischen Methode.

In der Tabelle Nr. 19 sind die Ergebnisse der Antimyosinszintigraphie und die Befunde aus der immunhistologischen Untersuchung der Patienten mit positivem histologischen Befund aus der Endomyokardbiopsie aufgeführt. Patienten, die nicht in der Tabelle Nr. 19 aufgeführt sind, hatten in der histologischen Untersuchung einen negativen Befund. Neun Patienten hatten einen positiven histologischen Befund. Das Biopsat eines Patienten wurde als "akute Myokarditis", die Biopsate von 8 Patienten wurden als "borderline Myokarditis" klassifiziert.

Das Antimyosinszintigramm war positiv bei 8 der 9 Patienten mit positivem histologischen Befund (1 Patient mit akuter Myokarditis, 7 Patienten mit borderline Myokarditis). 1 Patient mit positivem histologischen Befund (klassifiziert als borderline Myokarditis) hatte ein negatives Antimyosinszintigramm. Von den 83 Patienten mit einem negativen histologischen Befund hatten 13 Patienten ein negatives Antimyosinszintigramm und 70 ein positives Antimyosinszintigramm. Wird ein positiver histologischer Befund der Diagnose einer Myokarditis zu Grunde gelegt so läßt sich der diagnostische Wert der Antimyosinszintigraphie folgenderweise berechnen: Sensitivität: 88%, Spezifität: 16%, Treffsicherheit eines positiven Szintigrammes: 10%, Treffsicherheit eines negativen Szintigrammes: 93%.

Die Antimyosinszintigraphie und haemodynamische Messungen (s. auch Tabelle Nr. 20)

Der Mittelwert der Ejektionsfraktion aller Patienten war 50,1%, Sd: \pm 21,0% (Bereich: 21%- 85%). Die Ejektionsfraktion der Patienten

mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat- Gruppe A (Mittelwert: 51,2%, Sd: \pm 20,2%) unterschied sich nicht statistisch signifikant von der Ejektionsfraktion der Patienten ohne lymphozytäres Infiltrat im Biopsat-Gruppe B (Mittelwert: 47,0%, Sd: \pm 23,0%) ($p = ns$). Die Ejektionsfraktion der Patienten mit einem positiven Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 50,4%, Sd: \pm 20,3%) unterschied sich statistisch signifikant von der Ejektionsfraktion der Patienten mit einem negativen Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 71,3%, Sd: \pm 17,4%) (t-Test $p < 0,01$). Die Ejektionsfraktion der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat und positivem Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 51,1%, Sd: \pm 20,4 %) unterschied sich nicht statistisch signifikant von der Ejektionsfraktion der Patienten ohne lymphozytäres Infiltrat im Biopsat und positivem Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 49,2%, Sd: \pm 20,6%) (t-Test $p = ns$). Die Ejektionsfraktion der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat und positivem Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 51,1%, Sd: \pm 20,4%) unterschied sich statistisch signifikant von der Ejektionsfraktion der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat und negativem Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 75,8%, Sd: \pm 7,3%) (t-Test $p < 0,001$).

Der Mittelwert der enddiastolischen Volumina aller Patienten war 265 ml, Sd: \pm 122 ml (Bereich 68- 625 ml). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem enddiastolischen Volumen der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat (Mittelwert: 258 ml, Sd: \pm 112ml) und dem enddiastolischen Volumen der Patienten ohne lymphozytäres Infiltrat im Biopsat (Mittelwert: 287 ml, Sd: \pm 122ml) ($p = ns$). Das enddiastolische Volumen der Patienten mit einem positiven Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 261,1 ml, Sd: \pm 116,5 ml) unterschied sich nicht statistisch signifikant vom enddiastolischen Volumen der Patienten mit einem negativen Antimyosinszintigramm

(Mittelwert: 212,8 ml, Sd: \pm 107,5 ml) (t-Test $p = ns$). Das enddiastolische Volumen der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat und einem positiven Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 259,4 ml, Sd: \pm 115,5 ml) unterschied sich nicht statistisch signifikant vom enddiastolischen Volumen der Patienten ohne lymphozytäres Infiltrat im Biopsat und mit einem positiven Antimyosinszintigramm (Mittelwert: 264,8 ml, Sd: \pm 121,3 ml) (t-Test, $p = ns$).

Diskussion

Zur Aufnahme und Befundung der Antimyosinszintigramme.

In den bisher publizierten Studien^{24,48,49,81} wird entweder die visuelle Bewertung der Anreicherung des Radiopharmakons in der Herzwand (Zuweisung von Score- Werten) oder die Berechnung des HLQ-Quotienten aus der VE- Aufnahme als Methode für die Auswertung der Herzsintigrammuntersuchungen gewählt. Die Intra- und Interobservervariabilität beider Befundungsmethoden ist niedrig^{24,81}. Die HLQ- Werte jedoch haben den Nachteil, daß sie insgesamt in einem engen Bereich liegen²⁴. Bei unseren Patienten, unterscheiden sich die aus den VE- und aus den LAO- Aufnahmen berechneten HLQ- Werte nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen mit positivem bzw mit negativem immunhistologischen Biopsiefund (s. Abb. Nr. 25-26 und 28- 29). Das gleiche gilt auch für die Score- Werte (s. Abb. Nr. 27). Aus diesem Grund wurde zur Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, bei der Auswertung der Antimyosinszintigramme sowohl die Score- Werte als auch die HLQ- Werte aus den VE- und den LAO- Aufnahmen gleichzeitig zu berücksichtigen. Bei der Aufstellung einer Vierfeldertafel⁷⁰ (s. Tabelle Nr. 8- 9) aus den Score- und den entsprechenden HLQ- Werten aus den VE- und den LAO- Aufnahmen zeigt sich, daß Patienten entweder mit HLQ- Werten aus den VE- Aufnahmen kleiner als 1,5 oder mit HLQ- Werten aus den LAO- Aufnahmen kleiner als 1,6 immer einen Score- Wert 0-1 aufweisen. Zum Vergleich der Befunde aus der Antimyosinszintigraphie mit den Befunden aus der Endomyokardbiopsie wurden daher die

Antimyosinszintigramme mit einem Score- Wert von 0 oder 1 und entweder einem HLQ- Wert aus der VE- Aufnahme $< 1,5$ oder einem HLQ- Wert aus der LAO- Aufnahme $< 1,6$ als negativ bezeichnet. Als positiv, hinweisend auf das Vorliegen einer Myokarditis sind diejenigen Antimyosinszintigramme definiert, die einen HLQ- Wert aus der VE- Aufnahme $\geq 1,5$ und zugleich einen HLQ- Wert aus der LAO- Aufnahme $\geq 1,6$ aufweisen, unabhängig vom Score- Wert. Wenn man einen positiven immunhistologischen Biopsiefund als Beweis für das Vorliegen einer Myokarditis zugrunde legt, dann ergibt die Anwendung der oben genannten Kriterien in unserem Patientenmaterial für die Antimyosinszintigraphie eine Sensitivität von 89,7% und eine Spezifität von 24,2%. Die Treffsicherheit eines positiven Szintigrammes berechneten wir auf 68% und die Treffsicherheit eines negativen Szintigrammes auf 57%.

Aus der Tabelle Nr. 8-9 ist ersichtlich, daß als Schnittpunkt für den aus den VE- Aufnahmen berechneten HLQ- Wert der Wert kleiner als 1,5 bestimmt worden ist. Dieser Wert deckt sich mit dem von Carrio et al²⁴ aus der Untersuchung von gesunden Volontären berechnetem und mit dem von Yasuda⁶⁴ vorgeschlagenem Wert.

Bei der visuellen Bewertung kann die Blutrestaktivität besser beurteilt werden, was sehr wichtig für die Befundung des Antimyosinszintigrammes ist⁶⁴. Falls die Differenzierung zwischen der Anreicherung in der Herzwand und der Blutrestaktivität Schwierigkeiten bereitet sind tomographische Aufnahmen (SPECT- Technik) hilfreich⁶⁴. Durch die LAO- Aufnahme kann man den posterolateralen Teil der Herzwand (Hinterseitenwand) sehen und somit Anreicherungen des Radiopharmakons in diesem Teil der Herzwand bestimmen.

In verschiedenen klinischen Studien^{24,48,49,81} wurde der Versuch unternommen den diagnostischen Wert der Antimyosinszintigraphie bei

Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie festzustellen. In diesen Arbeiten wurden die Ergebnisse der Antimyosinszintigraphie mit den Befunden der histologischen Untersuchung der Endomyokardbiopsie in Korrelation gebracht. Bei der histologischen Auswertung der Biopsiepräparate wurden die Dallas-Klassifikationskriterien³⁰ angewandt. Die Autoren fanden eine hohe Sensitivität und eine niedrige Spezifität der Antimyosinszintigraphie. Yasuda et al⁴⁸ untersuchten 28 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis. Diese Autoren geben die Sensitivität der Antimyosinszintigraphie mit 100%, die Spezifität mit 58% an wobei die histologische Diagnose die Referenzmethode ist. Dec et al⁴⁹ untersuchten 82 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis. Die Sensitivität der Antimyosinszintigraphie ist mit 83%, die Spezifität mit 53%, die positive Treffsicherheit mit 33%, die negative Treffsicherheit mit 92% berechnet worden, wobei auch hier die rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie die Referenzmethode gewesen war. In einer ähnlich angelegten Studie von Narula et al⁸¹ in der 50 Patienten untersucht wurden, ist die Sensitivität der Antimyosinszintigraphie mit 100%, die Spezifität mit 35%, die positive Treffsicherheit mit 43% und die negative Treffsicherheit mit 100% berechnet worden.

Die Antimyosinszintigraphie und die immunhistologische Untersuchung der Endomyokardbiopsie.

Die Sicherung der Diagnose "Myokarditis" ist nur durch die Endomyokardbiopsie möglich. Die akute Myokarditis ist in der Dallas-Klassifikation³⁰ histologisch eindeutig definiert. Die Diagnose einer akuten Herzmuskelentzündung gelingt jedoch histologisch nur selten. In

weniger als in 5% der Fälle, bei denen die klinische Verdachtsdiagnose einer Myokarditis vorliegt, wird die Diagnose histologisch gesichert^{50,72-73}. In dem amerikanischen "Myocarditis Treatment Trial"⁷⁴ wurde nur bei 10% der untersuchten Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose "Myocarditis" histologisch, unter Anwendung der Dallas-Klassifikationskriterien³⁰, die Diagnose bestätigt. In der vorliegenden Studie wurden daher neben den histologischen Veränderungen zusätzlich immunhistologische Verfahren zur Identifizierung, Charakterisierung und Quantifizierung lymphozytärer Infiltrate und der Expression von HLA-I- und -II- Antigenen eingesetzt^{32-33,36}. Mit diesen Verfahren kann die diagnostische Treffsicherheit gesteigert³⁵ und die Interobservervariabilität minimiert werden³⁶⁻³⁷. Kühl et al⁵⁸ fanden mit Hilfe dieser Verfahren Beweise für eine sich im Gang befindliche Herzmuskelentzündung bei 48% eines Patientenkollektives, daß sich mit dem klinischen Bild der dilatativen Kardiomyopathie präsentierte, wobei die histologische Untersuchung keine Anhaltspunkte für eine Myokarditis ergab.

Es gibt zur Zeit keine Berichte anderer Arbeitsgruppen, welche die Antimyosinszintigraphie mit den Befunden immunhistologischer Untersuchung der entnommenen Biopsien, vergleichen. In dieser Arbeit, im Einklang mit der Literatur^{24,48,49,81}, konnte nur bei einem kleinen Teil (8/78, 10%) der untersuchten Patienten mit positivem Antimyosinszintigramm die Diagnose einer Myokarditis durch einen positiven histologischen Befund belegt werden (s. Tab. Nr. 19). Im Gegensatz dazu ergab die immunhistologische Untersuchung des Biopsates Anhaltspunkte für eine Myokarditis bei den meisten dieser Patienten (53/78, 68%, s. Tab. Nr. 2- 3).

Diskrepanzen zwischen der Antimyosinszintigraphie und der histologischen bzw immunhistologischen Ergebnisse.

Eine unspezifische myokardiale Anreicherung des Radiopharmakons wäre als Erklärung für die niedrige Spezifität von 24%, unwahrscheinlich, angesichts der hohen Affinität des Antikörpers zu nekrotischen Myozyten^{38,75}. Eine Ursache für ein falsch positives Antimyosinszintigrammergebnis könnte eine hohe Blutrestaktivität auch 48h nach Injektion des Radiopharmakons sein (s. Tab. Nr.3). Bei einem Teil unserer Patienten mit falsch positivem Antimyosinszintigrammergebnis war die myokardiale Schädigung nicht gleichmäßig über das ganze Herz verteilt, sondern nur fokal in bestimmten Herzregionen vorhanden. Da die Biopsieentnahme von der rechten Seite des Septum interventriculare erfolgte, ist es möglich, daß die Myokarditisdiagnose bei Patienten mit einer fokalen Myokarditis die andere Herzregionen betrifft, verfehlt wurde. Die visuelle Bewertung zweier Patienten mit falsch positivem Antimyosinszintigrammergebnis ergab einen Score- Wert von 3 (s. Tab. Nr.3). Die Anreicherung des Radiopharmakons war als Ring über der ganzen Herzwand des linken Ventrikels zu sehen. Es könnte sein, daß wegen der "fleckigen Natur" der Entzündung auf der mikroskopischen Ebene die histologische und die immunhistologische Untersuchung die Myokarditis nicht aufdecken konnte.

Die Endomyokardbiopsie ist in Bezug auf die Diagnose der Myokarditis von einer eingeschränkten Sensitivität charakterisiert⁷⁵. In einer Autopsie-Studie untersuchten Hauck et al²⁷ Biopsien, entnommen aus 38 Herzen von Patienten deren Todesursache die Myokarditis war. Von der apicalen und septalen Seite des rechten und linken Ventrikels wurden jeweils postmortem 10 Biopsien entnommen und nach den Dallas- Kriterien³⁰

mikroskopisch untersucht. Die histologische Untersuchung der ersten 5 aus dem rechten Ventrikel entnommenen Biopsien ergab eine Myokarditis bei 45% der untersuchten Herzen. Folgende Ursachen sind für die eingeschränkte Sensitivität der Endomyokardbiopsie in Bezug auf die Diagnose der Myokarditis zu nennen: Die Dauer⁷⁶⁻⁷⁷ und der Verlauf⁵⁵ der Erkrankung, der Fehler ("sampling error")²⁷, der durch die Probenentnahme entsteht (Probengröße, Anzahl der entnommenen Biopsien, optimaler Biopsiezeitpunkt) und die subjektive Komponente der histologischen Beurteilung der Biopsie (hohe Interobservervariabilität³¹). Aus den oben genannten Gründen stellen Pisani et al²³ die Methode der Endomyokardbiopsie als den Goldstandard für die Diagnose der Myokarditis in Frage.

Die Diskrepanz zwischen den positiven Antimyosinzintigrammbefunden und den positiven Endomyokardbiopsiefunden wird von Khaw BA⁷⁵ folgenderweise belichtet: Fab sind univalente Antikörperfragmente und haben die Dimension von 35x65 Å. Somit würden Zellmembranläsionen mit einem Diameter von 80 Å den Fab Fragmenten freien Eintritt erlauben⁸⁸. Läsionen, welche von aktiviertem Komplementsystem und von zytotoxischen T- Lymphozyten verursacht werden, haben einen Diameter von 100 Å bzw 160 Å⁸⁹. Die histologische Untersuchung der aus der Endomyokardbiopsie gewonnenen Gewebeschnitte findet auf einer 10-100fachen Vergrößerung statt. Läsionen von 100 Å sind natürlich auch 100fach vergrößert nicht sichtbar. Sogar eine Untersuchung mittels Elektronenmikroskop mit einer 12.000fachen Vergrößerung würde eine Läsion von 100 Å auf 0,0375mm vergrößern⁷⁵. Zellmembranläsionen, die groß genug sind, um das Myosin dem Antimyosin- Antikörper auszusetzen, sind mittels lichtmikroskopischer Untersuchung nicht sichtbar. Dieses könnte zusätzlich die Uneinigkeit

zwischen den positiven Antimyosinszintigrammbefunden einerseits und den entsprechenden Endomyokardbiopsiefunden andererseits erklären.

Bei den von uns untersuchten Patienten mit Myokarditis (positiver immunhistologischer Befund) wiesen 10% ein falsch negatives Antimyosinszintigramm auf (s. Tab. Nr. 2). Es ist bemerkenswert, daß nur 15% der Patienten mit positivem immunhistologischen Befund auch einen positiven histologischen Befund hatten (s. Tab. Nr. 19). Es ist möglich, daß die Antimyosinszintigraphie eine Myokarditis nicht entdecken konnte, die zwar von einem aktiven entzündlichen Infiltrat aber nicht von einer Myozytennekrose begleitet wird⁴⁹. Es wäre auch denkbar, daß eine geringe Myozytennekrose zwar eine Anreicherung des Radiopharmakons bewirkt, die aber zu niedrig ist im Vergleich zur Hintergrundaktivität, besonders bei einer Begrenzung des entzündlichen Prozesses im rechten Ventrikel⁴⁹. Die Ejektionsfraktion der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat und positivem Antimyosinszintigramm unterschied sich statistisch signifikant von der Ejektionsfraktion der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat und negativem Antimyosinszintigramm (t-Test $p < 0,001$, s. Tab. Nr. 20). Es ist darauf hinzuweisen, daß Lymphozyteninfiltrate nicht unbedingt auch eine lymphozytenvermittelte Myozytennekrose nach sich ziehen. Es könnte möglich sein, daß zwei verschiedene Zeitstufen für die Entstehung einer Herzmuskelzellnekrose einerseits und einer Herzmuskelentzündung andererseits existieren. Dies würde die beobachtete Diskrepanz zwischen der Immunhistologie und der Antimyosinszintigraphie erklären.

Verschiedene pathogenetische Mechanismen könnten für die Entstehung von Entzündung und Nekrose im Herzmuskel verantwortlich sein und die Unstimmigkeiten zwischen der Endomyokardbiopsie und der Antimyosinszintigraphie erklären. Zunächst ist der Mechanismus der subendokardialen Ischämie zu erwähnen. Die subendokardiale Ischämie,

die wegen der chronisch erniedrigten Ejektionsfraktion bei dilatiertem Ventrikel zum Herzmuskelzellschaden führt^{75,87}, bewirkt ein positives Antimyosinszintigramm in Abwesenheit einer Entzündung.

Mit Hilfe der in-situ Hybridisierung oder der Polymerase-Kettenreaktion, haben Arbeitsgruppen⁹⁰⁻⁹², virales RNA im Myokardium von Patienten mit Myokarditis bestimmen können. Die virale Infektion wird bei diesen Patienten als die Ursache der Herzmuskelentzündung angenommen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß das Vorhandensein von viralen Strukturen an sich eine Migration von Entzündungszellen im Myokardium verursacht ohne aktuellen Herzmuskelzellschaden. Dieses würde zu einem negativen Antimyosinszintigramm bei vorhandenen Lymphozyteninfiltraten im Biopsat führen.

Andere publizierte Studien berichten von Myokarditispatienten, die Autoantikörper gegen verschiedene kardiale Antigene^{12-13,93-96} einschließlich gegen kardiales Myosin^{11,97} entwickelten. Antimyosin Autoantikörper würden wahrscheinlich die Akkumulation der radioaktiv markierten Antimyosin-Antikörper beeinflussen. Die pathogenetische Rolle der gegen kardiale Antigene gerichteten Autoantikörper im Verlauf der Myokarditis ist noch nicht geklärt^{98,99}.

Vor kurzem konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie Hinweise auf Apoptose, den geregelten Zelltod, in den Herzmuskelzellen gefunden werden können¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Die Apoptose ist ein genetisch programmierter Ablauf von energieabhängigen molekularen und biochemischen Schritten, der über Chromatinfragmentation und Zytoplasmakondensation zum Zelluntergang führt¹⁰². Hierbei kommt es üblicherweise im Gegensatz zur Nekrose nicht zur Freisetzung zytoplasmatischer Proteine. Es ist daher nicht auszuschließen, daß Apoptose bei den Patienten, die im Rahmen dieser Studie untersucht

wurden stattgefunden hat. In diesem Falle wäre keine Exposition von intrazellulärem Myosin zu erwarten und das Antimyosinszintigramm müsste negativ sein.

Der Einsatz neuer diagnostischer Methoden zur Diagnose der Myokarditis und zur Klärung der Beziehung zwischen der Myokarditis und der dilatativen Kardiomyopathie.

Zur Diagnose der Myokarditis viraler Ätiologie und zur Aufklärung der Rolle von Viren in der Pathogenese der dilatativen Kardiomyopathie werden molekularbiologische Methoden wie die in-situ Hybridisierung¹⁰³ und die Polymerase Kettenreaktion (PCR)¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ eingesetzt. Sie ermöglichen den Nachweis geringer Mengen an genomischer viraler RNA bzw DNA im infizierten myokardialen Gewebe. Der Einsatz dieser Methoden wirft aber über die relativ stark schwankenden Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen Fragen auf, deren Antworten noch nicht klar sind. Mit Hilfe der PCR wurde enterovirales Genommaterial im Myokardium von 8- 70% der Patienten, die unter einer aktiven Myokarditis litten, von 0- 45% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und von 0- 70% der Patienten, die als “Kontrolle” dienten und unter anderen kardialen Erkrankungen litten, bestimmt¹⁰⁶. Abgeleitet von den bisher publizierten Studien ist durchschnittlich mit Hilfe der PCR in 25% der Patienten mit Myokarditis, in 15% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und in 15% der “Kontrollpatienten” enterovirales Genommaterial festgestellt worden¹⁰⁶. Mit Hilfe der in-situ Hybridisierung stellten Arbeitsgruppen in 20-30% der Patienten mit Myokarditis, in 17- 30% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und in 0%¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ bzw 13%¹⁰⁸ der “Kontrollpatienten”

enterovirales Genommaterial fest. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß die Existenz von viralem Genommaterial nicht eine aktive Infektion oder Pathogenität nahelegt. Es kann ein Marker einer vorangegangenen Infektion sein oder sich auf einen defekten nicht infektiösen Mutanten beziehen^{106,109}. Solche defekten Partikel wären mittels der in-situ Hybridisierung von voll kompetenten infektiösen Viren nicht unterscheidbar¹⁰⁹. Führt eine Myokarditis bei festgestelltem viralem Genommaterial im Myokardbiopsat zur dilatativen Kardiomyopathie, wäre zu fragen, was für ein Prozentsatz der Patienten mit “idiopathischer” dilatativer Kardiomyopathie eine Episode von Myokarditis als direkte Ursache für ihr Leiden hatte. Es existiert zur Zeit noch keine Antwort auf diese Frage²³. Noch interessanter wäre, gegeben die ubiquitäre Natur der kardiotropen Viren, zu fragen, warum sich einige Patienten vollständig von der Infektion erholen und einige zur dilatativen Kardiomyopathie fortschreiten. Auch auf diese Frage ist keine befriedigende Antwort zu geben²³. Im Allgemeinen ist es noch unklar, inwieweit die myokardiale Persistenz von Viren (zB Enteroviren) eine Konversion der Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie verursacht und welche Bedingungen die Konversion begünstigen¹¹⁰⁻¹¹¹.

Es ist wichtig, in Zukunft Konsensus über Kriterien zu finden, mit deren Hilfe zwischen der viralen und der autoimmunen⁹⁷ Genese bei Patienten mit Myokarditis/ dilatative Kardiomyopathie differenziert werden kann. Zur Zeit unterscheiden sich die diagnostischen Kriterien, die molekularbiologischen und die immunologischen Verfahren, welche die verschiedenen Arbeitsgruppen anwenden, stark¹¹⁰. Dieses führt zu großen Unstimmigkeiten was den Prozentsatz der Patienten angeht, der als virale Herzerkrankung oder als autoimmune Herzerkrankung klassifiziert wird¹¹⁰.

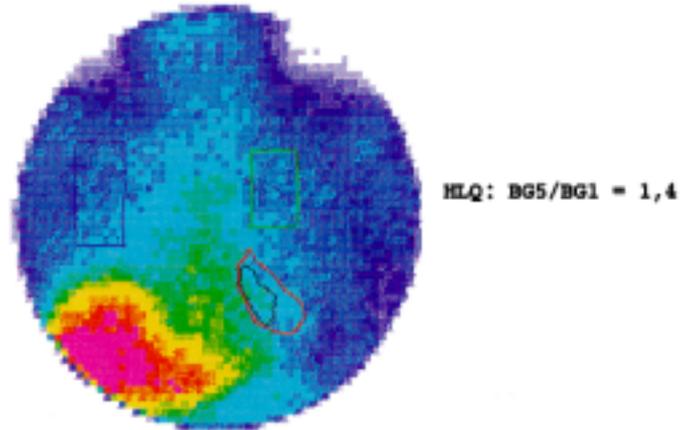
Falldarstellung

Patient (I- Zahl 27385) mit negativem Antimyosinszintigrammbefund.

Es handelt sich um einen neunundvierzigjährigen Patienten mit insulinunabhängigem Diabetes mellitus und Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung über die invasive Herzdiagnostik. Auch eine Einschränkung der koronaren Mikrozirkulation wird ausgeschlossen. Wegen Verdachtes auf eine Myokarditis werden Herzmuskelbiopsien entnommen. In der histologischen und immunhistologischen Untersuchung der entnommenen Herzmuskelbiopsien wurde keine Myokarditis nachgewiesen. Die Myokardperfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI ergibt keinen Hinweis auf Myokardischämie. Die Myokardszintigraphie mit ^{111}In -Antimyosin-Antikörper ist unauffällig. Die visuelle qualitative Bewertung der Aufnahmen ergibt einen Score-Wert von 0. Die semiquantitative ROI- Auswertung ergibt einen Herz/Lungenquotienten von 1,4 aus der VE- Aufnahme (s. Szintigramm Nr. 1) und von 1,4 aus der LAO- Aufnahme (s. Szintigramm Nr. 2).

Izahl.....:27385AM49UE1
 Datum.....:
 Name.....:

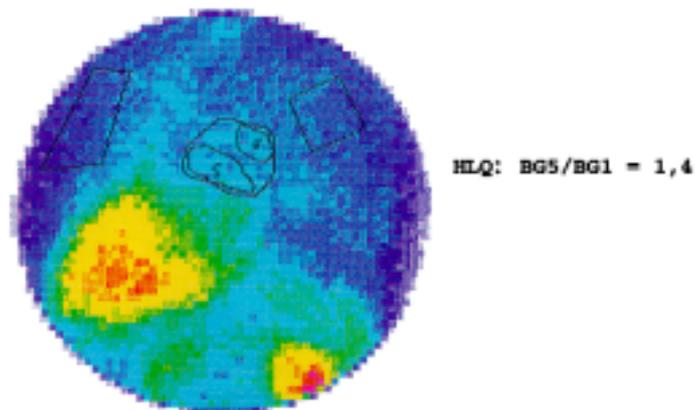
ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	14315	76	188.3553
2 BG1	11173	78	143.2436
3 BG2	15774	114	138.3684
4 BG5	7405	36	205.6944



Szintigramm Nr.1: 48h VE- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 27385

Izahl.....:27385AM49LA1
 Datum.....:
 Name.....:

ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	22582	130	173.7077
2 BG5	9220	50	184.4000
3 BG6	4709	28	168.1786
4 BG1	10918	87	125.4942
5 BG2	12542	114	110.0175



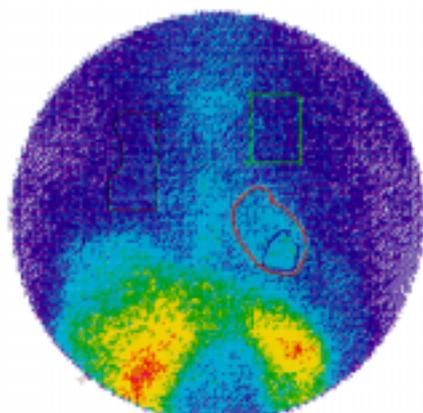
Szintigramm Nr.2: 48h LAO- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 27385

Patient (I- Zahl 27815) mit positivem Antimyosinszintigrammbefund.

Es handelt sich um eine fünfzigjährige Patientin mit Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung über die invasive Herzdiagnostik. Wegen Verdacht auf eine Herzmuskelentzündung sind Herzmuskelbiopsien entnommen worden. Hinweise für eine entzündliche Herzmuskelerkrankung liegen histologisch nicht vor. Auch die immunhistologische Aufarbeitung der Biopsate wird als negativ für eine Herzmuskelentzündung befundet. Die Myokardperfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI in Ruhe und unter Belastung ergibt weitgehend belastungsunabhängige Perfusionsstörungen im Bereich der Vorderwand, anteroseptal sowie im Bereich der hinterwandnahen Apexbereiche und eine belastungsabhängige geringgradig ausgeprägte Perfusionsstörung im Bereich der Posterolateralwand. Der Befund der Myokardszintigraphie mit ^{111}In -Antimyosin-Antikörper paßt zu einer globalen Myozytolyse wie bei Myokarditis. Die visuelle qualitative Bewertung der Aufnahmen ergibt einen Score- Wert von 2. Die semiquantitative ROI- Auswertung ergibt einen Herz/Lungenquotienten von 2,0 aus der VE- Aufnahme(s. Szintigramm Nr. 3). und 2,1 aus der LAO- Aufnahme (s. Szintigramm Nr. 4).

Izahl.....:27815AM48VE1
 Datum.....:
 Name.....:

ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	25801	322	80.1273
2 BG1	10914	240	45.4750
3 BG5	7664	84	91.2381
4 BG2	13746	308	44.6299

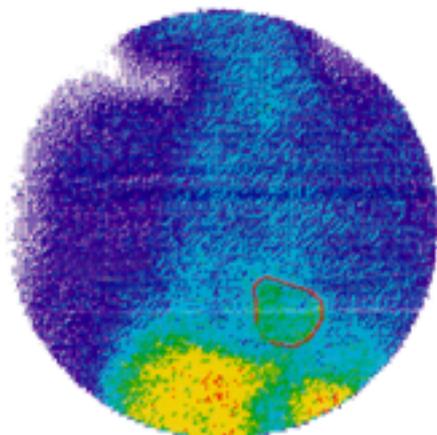


HLQ: BG5/BG1 = 2,0

Szintigramm Nr.3: 48h VE- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 27815. Es ist eine regionale Anreicherung des Radiopharmakons im inferioren und dorsalen Teil der Herzwand zu sehen.

Izahl.....:27815AM48LA1
 Datum.....:
 Name.....:

ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	20128	245	82.1551
2 BG5	11184	129	86.6977
3 BG1	9231	230	40.1348



HLQ: BG5/BG1 = 2,1

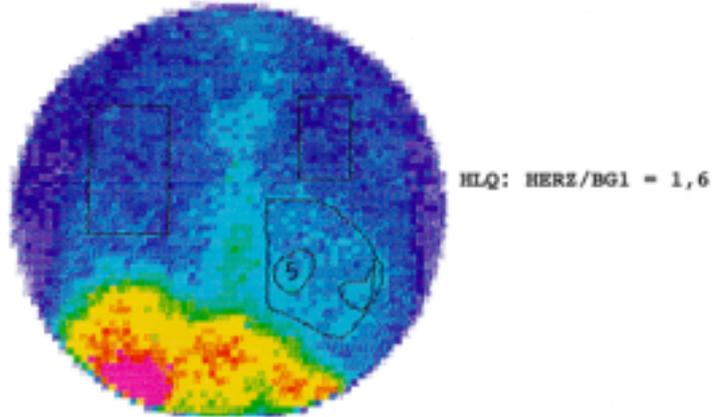
Szintigramm Nr.4: 48h LAO- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 27815. Es ist eine regionale Anreicherung des Radiopharmakons im inferioren und dorsalen Teil der Herzwand zu sehen.

3. Patient (I-Zahl 26333), der sich mehrmals einer Antimyosinszintigrammuntersuchung unterzog.

Bei einem einundfünfzigjährigen Patienten wurde nach Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung eine dilatative Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulären Funktion nachgewiesen. Zur weiteren Differenzierung der Diagnose werden Herzmuskelbiopsien entnommen. Obwohl das histologische Bild keine Zeichen für eine Myokarditis aufweist, werden mit der Immunhistologie Veränderungen im Sinne einer Myokarditis nachgewiesen. Die Myokardperfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI in Ruhe und unter Belastung ergibt ein global vergrößertes Herz mit Darstellung des rechten Ventrikels. Unter Ruhebedingungen relativ inhomogen verminderte Aktivitätseinlagerung in Vorderwand-, Herzspitzen-, und Herzhinterwandbereich mit minimaler Verschlechterung der Myokardperfusion unter Belastungsbedingungen. Der Befund der Myokardszintigraphie mit ^{111}In -Antimyosin-Antikörper paßt zu einer Myokarditis. Die visuelle qualitative Bewertung der Aufnahmen ergibt einen Score- Wert von 2. Die semiquantitative ROI- Auswertung ergibt einen Herz/Lungenquotienten von 1,6 aus der VE- Aufnahme (s. Szintigramm Nr. 5) und 1,75 aus der LAO- Aufnahme(s. Szintigramm Nr. 6). Zur Sicherung der Diagnose werden dem Patienten erneut nach 6 Monaten Herzmuskelbiopsien entnommen. Der immunhistologische Befund ist negativ für eine Myokarditis. Der Befund der Myokardszintigraphie mit ^{111}In -Antimyosin-Antikörper paßt zu einer Myokarditis. Die visuelle qualitative Bewertung der Aufnahmen ergibt einen Score- Wert von 2. Die semiquantitative ROI- Auswertung ergibt einen Herz/Lungenquotienten von 1,8 aus der VE- Aufnahme(s. Szintigramm Nr. 7) und 1,6 aus der LAO- Aufnahme(s. Szintigramm Nr. 8).

Izahl.....:26333AM49UEZ
 Datum.....:
 Name.....:

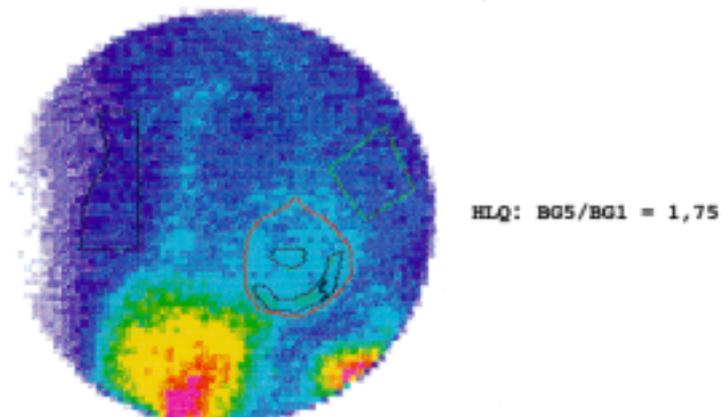
ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	27881	280	99.5750
2 BG5	3087	29	106.4483
3 BG6	3607	35	103.0571
4 BG1	6573	104	63.2019
5 BG2	16473	239	68.9247



Szintigramm Nr.5: 48h VE- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 26333

Izahl.....:26333AM48LA2
 Datum.....:
 Name.....:

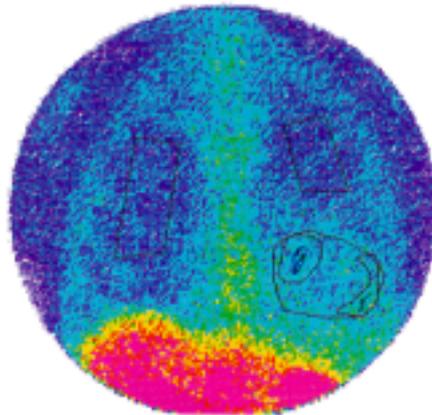
ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	27217	217	125.4240
2 BG1	8478	107	79.2336
3 BG2	9707	162	59.9198
4 BG4	2588	20	129.4000
5 BG5	7635	55	138.8182



Szintigramm Nr.6: 48h LAO- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 26333

Izahl.....:26333AM48UE3
 Datum.....:
 Name.....:

ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	19510	669	29.1629
2 BG5	3889	119	32.6807
3 BG6	4317	151	28.5894
4 BG1	5337	301	17.7309
5 BG2	8839	489	18.0736

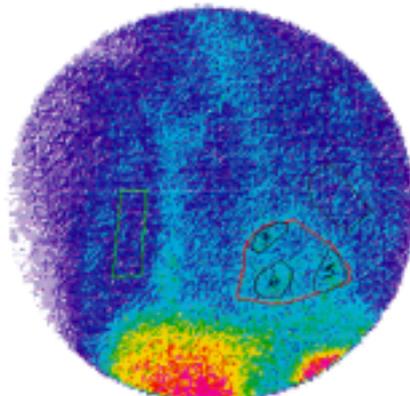


HLQ: BG5/BG1 = 1,8

Szintigramm Nr.7: 48h VE- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 26333

Izahl.....:26333AM48LA3
 Datum.....:
 Name.....:

ROI-Name	Impulse	Pixel	Imp/Pixel
1 HERZ	22659	661	34.2799
2 BG2	4461	244	18.2828
3 BG1	5338	235	22.7149
4 BG5	3842	106	36.2453
5 BG6	4128	111	37.1892
6 BG7	2475	70	35.3571



HLQ: BG5/BG1 = 1,6

Szintigramm Nr.8: 48h LAO- Aufnahme des Patienten mit I- Zahl 26333

Abschließende Bemerkungen

Eine definitive Diagnose der Myokarditis ist bis heute nur durch die histologische Beurteilung einer Myokardbiopsie möglich. Der allergrößte Teil jedoch der Patienten, die unter dem klinischen Verdacht einer Myokarditis stehen, haben einen negativen histologischen Biopsiefund.

Die Antimyosinszintigraphie ist ein sehr sensitives Verfahren zur Feststellung eines Herzmuskelzellschadens unterschiedlicher Genese (Sensitivität 90%). Aus diesem Grund eignet sich dieses Verfahren zur Auswahl der Patienten bei denen eine Endomyokardbiopsie angezeigt ist.

Bei der Befundung der Antimyosinszintigramme ist unter anderem darauf zu achten, daß zwischen der Anreicherung des Radiopharmakons an der Herzwand und der Blutrestaktivität, die manchmal auch noch 48h nach Injektion vorhanden ist, unterschieden wird. Die visuelle Bewertung der Aufnahmen eignet sich am besten dazu.

Die Anreicherung des Radiopharmakons ist global über die ganze Herzwand oder focal möglich. Die LAO- Aufnahme ermöglicht es, focale Anreicherungen an der Hinterseitenwand des linken Ventrikels zu entdecken.

Die kombinierte Befundungsmethode der Antimyosinszintigramme bestehend aus der Berechnung von HLQ- Werten und der Zuweisung von Score- Werten bestätigt und erhärtet die für die HLQ- Werte bis heute angewandten Schnittpunkte.

Bis die pathophysiologischen Mechanismen der humanen Myokarditis besser und im Konsensus definiert sind, wird kein wirklicher Goldstandard zur Diagnose der Myokarditis existieren. Der oben erwähnte Konsensus ist auch wichtig, um Kriterien für therapeutische Entscheidungen festzulegen.

TABELLE Nr. 1**Darstellung der Strahlenbelastung verschiedener Organe durch ¹¹¹In im Vergleich zur Strahlenbelastung anderer Radioisotopen**

Organ/Gewebe	²⁰¹ Tl Rad/2mCi	^{99m} Tc Cardiolite™ Rad/30mCi (2h nach Blasenentleerung)	^{99m} Tc-PYP Rad/20mCi	¹¹¹ In Antimyosin Fab Rad/2mCi
Ganzkörper	0,42	0,5	0,3	0,86
Herz	1,0	0,5	0,15	1,56
Niere	2,4	2,0	0,94	8,80
Harnblase (2h nach Blasenentleerung)	-	2,0	1,94	1,4
Lunge	-	0,3	-	1,4
Leber	1,1	0,6	-	4,24
Knochenmark	-	0,5	0,44	3,05
Hoden (2h nach Blasenentleerung)	1,0	0,3	0,2	0,48
Ovarien (2h nach Blasenentleerung)	0,94	1,5	0,19	0,9
Milz	-	-	-	3,48
Schilddrüse	1,3	0,7	-	0,41
Gallenblase	-	2,0	-	-
Dünndarm	0,76	3,0	-	0,97

Die angegebene absorbierte Strahlendosis vom ¹¹¹In Antimyosin Fab nimmt den Gebrauch des ¹¹¹In am Verfallsdatum an. Zu diesem Zeitpunkt ist der relative Anteil von ^{114m}In am höchsten. Bei Gabe der gewöhnlichen Dosis von ¹¹¹In fünf Tage vor dem Verfallsdatum ist die absorbierte Strahlendosis signifikant niedriger, wegen des niedrigeren Anteils an ^{114m}In

TABELLE Nr. 2

Gruppe A Patienten mit Nachweis von lymphozytärem Infiltrat im Biopsat

PAT. I-ZAHL	NAME	ALTER	G/SCHL	KLIN. DIAGNOSE	BIOPSIE 7-73 TAGE VOR DEM SZ/GRAMM	BIOPSIE 0-130 TAGE NACH DEM SZ/GRAMM	HLQ* VE-AUFNAHME	HLQ** LAO-AUFNAHME	VISUELLE BEWERTUNG "SCORE"
29975	B.A	57	m	MK	positiv		1,5	1,7	2
25885	W.B	52	m	MK	positiv		1,7	1,9	2
30098	G.B	48	m	MK	positiv		1,5	1,6	1
23787	M.B	58	m	MK		positiv	1,6	1,6	1
30789	D.D	54	m	MK	positiv		1,45	1,6	1
28211	H.E	57	m	MK	positiv		1,5	1,9	1
27939	H.E	56	m	MK	positiv		1,5	1,8	1
23614	M.H	51	m	MK	positiv		1,6	1,9	2
23614	M.H	51	m	MK	positiv		1,8	1,7	2
26879	E.H	43	m	MK	positiv		1,5	1,5	1
27130	F.H	34	m	MK	positiv		1,2	1,4	1
24856	G.J	59	m	MK		positiv	1,7	1,9	1
28373	J.J	25	m	MK	positiv		1,7	1,6	2
29900	H.K	37	m	MK	positiv		1,5	1,6	0
25913	H.K	57	m	MK		positiv	1,7	1,7	1
30100	H.K	65	m	MK	positiv		1,5	1,8	2
27729	R.L	60	m	MK	positiv		1,9	2,1	2
29407	J.L	26	m	MK	positiv		2,5	3,1	2
29407	J.L	26	m	MK	positiv		1,8	2,0	2
30946	M	46	m	MK	positiv		1,6	1,9	2
30810	H.M	59	m	MK	positiv		1,6	1,7	2
27667	K.M	52	m	MK	positiv		1,6	1,8	1
27063	K.R	60	m	MK	positiv		1,7	1,8	2
25632	R.R	50	m	MK	positiv		1,7	1,6	2
25632	R.R	50	m	MK	positiv		1,77	2,3	1
25506	G.R	42	m	MK	positiv		1,4	1,7	0
30007	H.S	61	m	MK	positiv		1,7	2,4	3
28736	S.S	40	m	MK	positiv		1,6	1,8	1
28736	S.S	40	m	MK	positiv		1,7	1,6	1
26333	W.S	51	m	MK	positiv		1,6	1,75	2
24061	H.S	69	m	MK		positiv	1,7	2,2	1 Blutpool
24061	H.S	69	m	MK		positiv	2,0	1,7	1 Blutpool
27296	J.S	61	m	MK	positiv		1,3	2,1	1
27296	J.S	61	m	MK	positiv		1,5	2,2	2
21421	P.T	66	m	MK	positiv		1,7	1,8	3
27399	S.T	52	m	MK	positiv		1,65	1,7	2
29282	A.V	49	m	MK	positiv		2,7	2,2	3
25684	A.W	55	m	MK	positiv		1,55	1,7	1 Blutpool
25859	S.B	26	w	MK	positiv		1,6	1,7	1
27568	C.B	50	w	MK	positiv		1,8	2,0	2

Fortsetzung, nächste Seite

Fortsetzung der Tabelle Nr. 2

PAT. I- ZAHL	NAME	ALTER	G/SCHL	KLIN. DIAGNOSE	BIOPSIE 7-73 TAGE VOR DEM SZ/GRAMM	BIOPSIE 0-130 TAGE NACH DEM SZ/GRAMM	HLO* VE- AUFNAHME	HLO** LAO- AUFNAHME	VISUELLE BEWERTUNG "SCORE"
27568	C.B	50	w	MK		positiv	1,5	1,8	0 Blutpool
28778	M.B	57	w	MK	positiv		1,8	2,1	2
27681	U.C	54	w	MK	positiv		1,3	1,5	1
26916	G.C	56	w	MK		positiv	2,0	1,6	1 Blutpool
26916	G.C	56	w	MK	positiv		1,8	2,0	1 Blutpool
26916	G.C	56	w	MK	positiv		2,1	2,4	1 Blutpool
24739	B.D	57	w	MK	positiv		1,8	1,9	2
30170	E.D	59	w	MK	positiv		1,6	2,0	3
27624	J.H	37	w	MK	positiv		2,1	2,1	3
30235	C.H	43	w	MK	positiv		1,7	1,8	2
26858	C.M	69	w	MK	positiv		1,5	1,7	2
30480	B.O	25	w	MK	positiv		2,6	2,5	3
24770	U.T	57	w	MK	positiv		1,9	1,7	2
29752	G.V	61	w	MK	positiv		1,9	2,4	2
25915	A.W	58	w	MK	positiv		1,6	1,7	0
30052	R.W	50	w	MK	positiv		1,9	2,1	3
25181	J.W	70	w	MK	positiv		1,6	1,7	2
28746	G.S	57	w	MK	positiv		1,5	2,0	1 Blutpool
30126	H.R	45	m	MK	positiv		1,7	1,8	2

*Herz-Lungen Quotient aus der ventralen Aufnahme

**Herz-Lungen Quotient aus der lateralobliquen Aufnahme

MK: Myokarditis

Blutpool: Hohe Blutrestaktivität in der 48h Aufnahme

Pat I- Zahl: Patienten Identifikationszahl

TABELLE Nr. 3

Gruppe B Patienten ohne Nachweis von lymphozytärem Infiltrat im Biopsat

PAT. I-ZAHL	NAME	ALTER	G/SCHL	KLIN. DIAGNOSE	BIOPSIE 5-85 TAGE VOR DEM SZ/GRAMM	BIOPSIE 8 TAGE NACH DEM SZ/GRAMM	HLQ* VE-AUFNAHME	HLQ** LAO-AUFNAHME	VISUELLE BEWERTUNG "SCORE"
27720	U.B	42	m	DKM	Negativ		1,5	1,8	0 Blutpool
23787	M.B	58	m	Zn MK	Negativ		1,7	1,7	1
30578	O.C	52	m	Zn MK	Negativ		2,0	2,1	2
27939	H.E	56	m	Va MK	Negativ		1,5	1,7	1
23475	H.H	60	m	Zn MK	Negativ		1,6	1,8	1
23475	H.H	60	m	Zn MK	Negativ		1,5	1,4	0
26971	J.H	59	m	DKM	Negativ		2,0	1,9	3
29700	H.H	56	m	DKM	Negativ		2,0	2,0	2
26953	K.H	53	m	DKM	Negativ		1,4	1,6	0
27130	F.H	34	m	Zn MK	Negativ		1,4	1,6	1
28373	J.J	25	m	Zn MK	Negativ		1,9	2,2	2
26274	H.K	58	m	DKM	Negativ		1,4	1,6	0
26283	D.K	31	m	Zn MK	Negativ		1,5	1,4	1
27729	R.L	60	m	Zn MK	Negativ		1,8	1,9	1 Blutpool
30662	F.P	29	m	ToxischeDKM	negativ		1,6	1,8	1
27828	H.P	58	m	Zn MK	negativ		1,6	1,8	2
28475	G.P	69	m	Zn MK	negativ		2,1	2,6	1 Blutpool
27385	F.S	49	m	Va MK	negativ		1,4	1,4	0
26333	W.S	51	m	Zn MK	negativ		1,8	1,6	2
26700	T.S	36	m	DKM	negativ		1,4	1,6	0
29452	H.T	57	m	Zn MK	negativ		1,9	2,5	2
21421	P.T	66	m	Zn MK		negativ	1,7	1,8	2
21421	P.T	66	m	Zn MK	negativ		1,6	1,9	2
29726	M.W	59	m	Zn MK	negativ		1,5	2,1	1 Blutpool
27139	K.W	35	m	Zn MK	negativ		2,0	2,0	3
29412	A.B	23	w	DKM	negativ		1,6	2,0	2
25615	E.B	48	w	DKM	negativ		1,6	1,6	0
27815	M.E	50	w	Va MK	negativ		2,0	2,1	2
26816	C.H	57	w	DKM	negativ		2,1	1,7	2
28420	G.L	42	w	Zn MK	negativ		1,9	2,1	2
30480	B.O	25	w	Zn MK	negativ		2,1	1,9	2
29624	A.R	46	w	Va MK	negativ		1,4	1,5	0
30052	R.W	50	w	Zn MK	negativ		1,9	1,9	2

*Herz-Lungen Quotient aus der ventralen Aufnahme

**Herz-Lungen Quotient aus der lateralobliquen Aufnahme

Va MK: Verdacht auf Myokarditis

Zn MK: Zustand nach Myokarditis

DKM: Dilatative Kardiomyopathie

Blutpool: Hohe Blutrestaktivität in der 48h Aufnahme

Alle untersuchten Patienten

TABELLE Nr. 4

Aufzeichnung des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der HLQ-Werte aus den VE und aus den LAO Aufnahmen und des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der Score- Werte aus der visuellen Bewertung, der Aufnahmen aller untersuchten Patienten.

HLQ	VE	LAO	SCORE
min	1,20	1,40	0
max	2,70	3,10	3
Median	1,68	1,80	2
25 Perzentile	1,50	1,70	1
75 Perzentile	1,88	2,00	2
90 Perzentile			2
90,3 Perzentile			2,17

TABELLE Nr. 5

Aufzeichnung der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen aller untersuchten Patienten, der Patientenanzahl mit entsprechendem HLQ- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

HLQ-Wert	Patientenanzahl mit entspr. HLQ-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
1,2	1	1,09	1,09
1,3	2	2,17	3,26
1,4	7	7,61	10,87
1,45	1	1,09	11,96
1,5	16	17,39	29,35
1,55	1	1,09	30,43
1,6	17	18,48	48,91
1,65	1	1,09	50,00
1,7	15	16,30	66,30
1,77	1	1,09	67,39
1,8	7	7,61	75,00
1,9	8	8,70	83,70
2	7	7,61	91,30
2,1	5	5,43	96,74
2,5	1	1,09	97,83
2,6	1	1,09	98,91
2,7	1	1,09	100
	92	100	100

TABELLE Nr. 6

Aufzeichnung der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen aller untersuchten Patienten, der Patientenzahl mit entsprechendem HLQ- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

HLQ-Wert	Patientenzahl mit entspr. HLQ-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
1,4	4	4,35	4,35
1,5	3	3,26	7,61
1,6	15	16,30	23,91
1,7	16	17,39	41,30
1,75	1	1,09	42,39
1,8	13	14,13	56,52
1,9	11	11,96	68,48
2	8	8,70	77,17
2,1	9	9,78	86,96
2,2	4	4,35	91,30
2,3	1	1,09	92,39
2,4	3	3,26	95,65
2,5	2	2,17	97,83
2,6	1	1,09	98,91
3,1	1	1,09	100
	92	100	

TABELLE Nr. 7

Aufzeichnung der Score - Werte aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen aller untersuchten Patienten, der Patientenzahl mit entsprechendem Score- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

Score-Wert	Patientenzahl mit entspr. Score-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
0	12	13,04	13,04
1	32	34,78	47,83
2	39	42,39	90,22
3	9	9,78	100
	92	100	

TABELLE Nr. 8

Darstellung der Score- Werte und der entsprechenden HLQ- Werte aus den VE- und den LAO- Aufnahmen aller untersuchten Patienten in Form einer Vierfeldertafel⁷⁰. Patienten mit HLQ- Werten aus den VE- Aufnahmen kleiner als 1,5 oder mit HLQ- Werten aus den LAO- Aufnahmen kleiner als 1,6 weisen immer einen Score- Wert 0-1 auf.

VE HLQ-Wert	SCORE 0-1	SCORE 2-3	Summe
<1,5	11	0	11
≥1,5	33	48	81
Summe	44	48	92

LAO HLQ-Wert	SCORE 0-1	SCORE 2-3	Summe
<1,6	7	0	7
≥1,6	37	48	85
Summe	44	48	92

TABELLE Nr. 9

Darstellung der Score- Werte und der entsprechenden HLQ- Werte aus den VE- und den LAO- Aufnahmen aller untersuchten Patienten in Form einer Vierfeldertafel⁷⁰. Alle Patienten mit Score- Werten von 0-1 weisen entweder HLQ- Werte aus den VE- Aufnahmen kleiner als 1,5 und/oder HLQ- Werte aus den LAO- Aufnahmen kleiner als 1,6 auf.

HLQ- Wert aus VE/LAO	SCORE 0-1	SCORE 2-3	Summe
<1,5/und<1,6	4	0	4
<1,5/oder<1,6	10	0	10
>1,5/und>1,6	30	48	78
Summe	44	48	92

Alle untersuchten Patienten

N=92

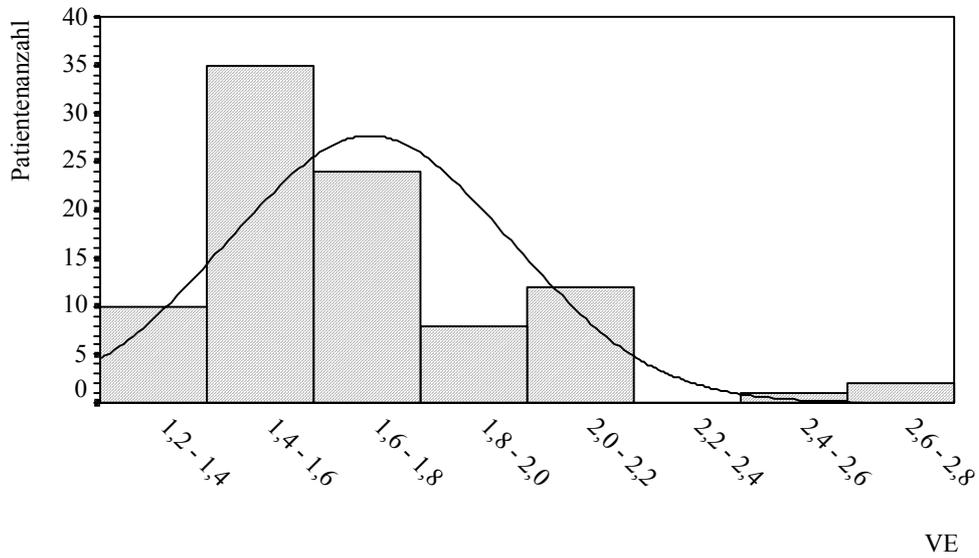


Abbildung Nr. 2a : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der HLQ- Werte aus den VE-Aufnahmen aller untersuchten Patienten.

Alle untersuchten Patienten

N=92

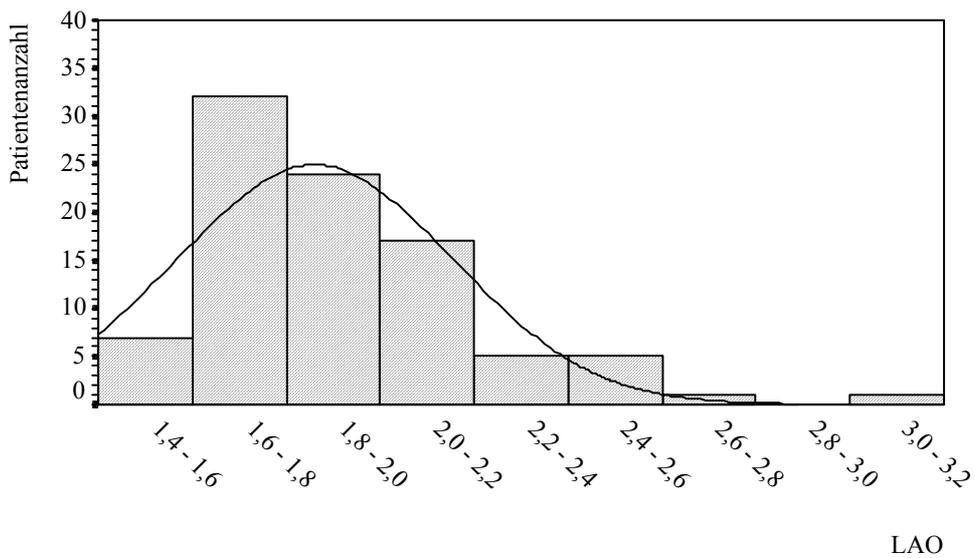


Abbildung Nr. 2b : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der HLQ- Werte aus den LAO-Aufnahmen aller untersuchten Patienten

Alle untersuchten Patienten

N=92

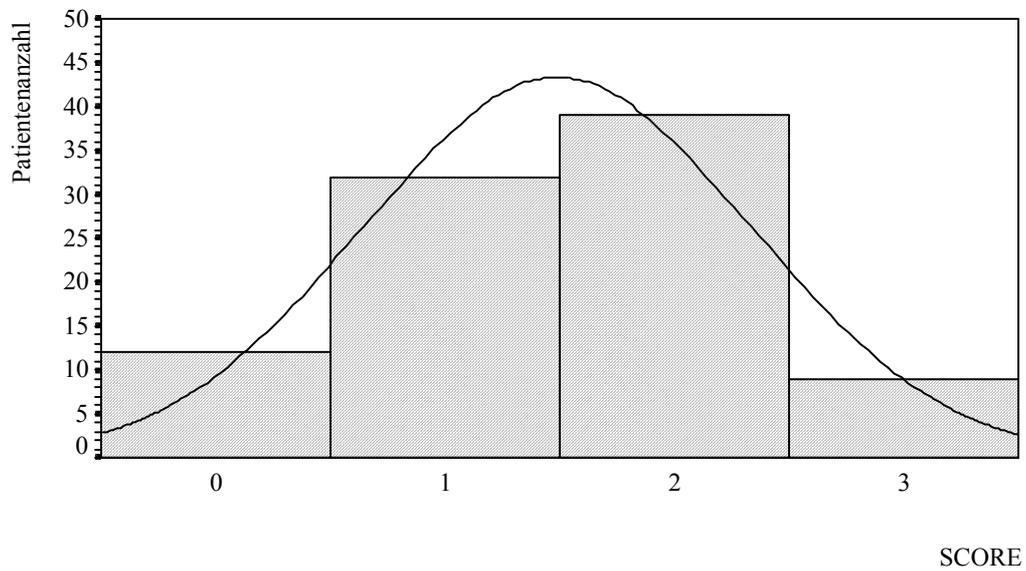


Abbildung Nr. 2c : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Score-Werte aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen aller untersuchten Patienten

Alle untersuchten Patienten

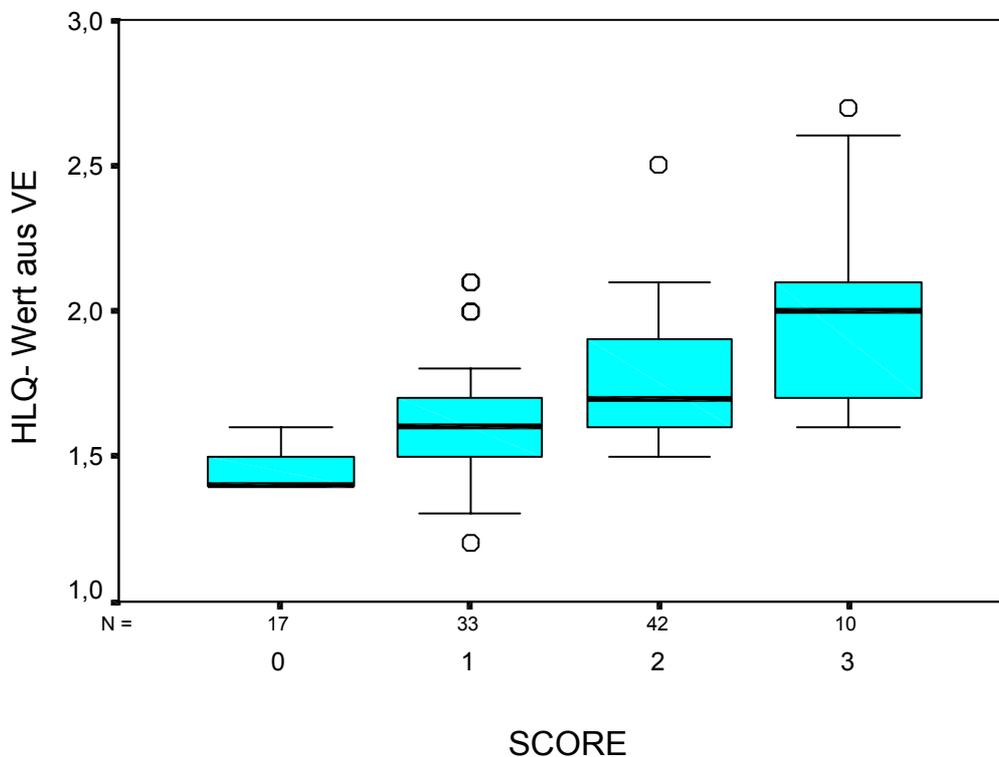


Abbildung Nr. 2d

Darstellung der Verteilung der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen aller untersuchten Patienten entsprechend dem jeweiligen "Score". Das hellblaue Viereck stellt den Bereich der HLQ-Werte dar, in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren den Bereich zwischen dem Wert der 25 Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75 Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = die Anzahl aller untersuchten Patienten, denen der jeweilige Score (0-3) zugewiesen wurde.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

Alle untersuchten Patienten

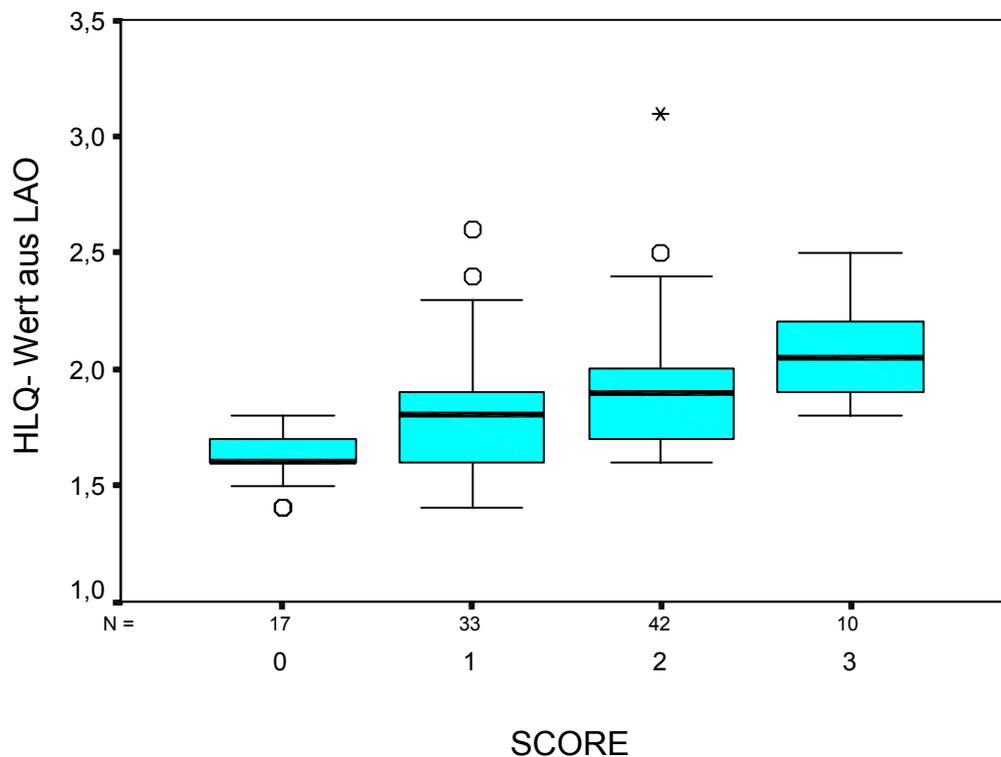


Abbildung Nr. 2e

Darstellung der Verteilung der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen aller untersuchten Patienten entsprechend dem jeweiligen "Score". Das hellblaue Viereck stellt den Bereich der HLQ-Werte dar, in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren den Bereich zwischen dem Wert der 25 Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75 Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = die Anzahl aller untersuchten Patienten, denen der jeweilige Score (0-3) zugewiesen wurde.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

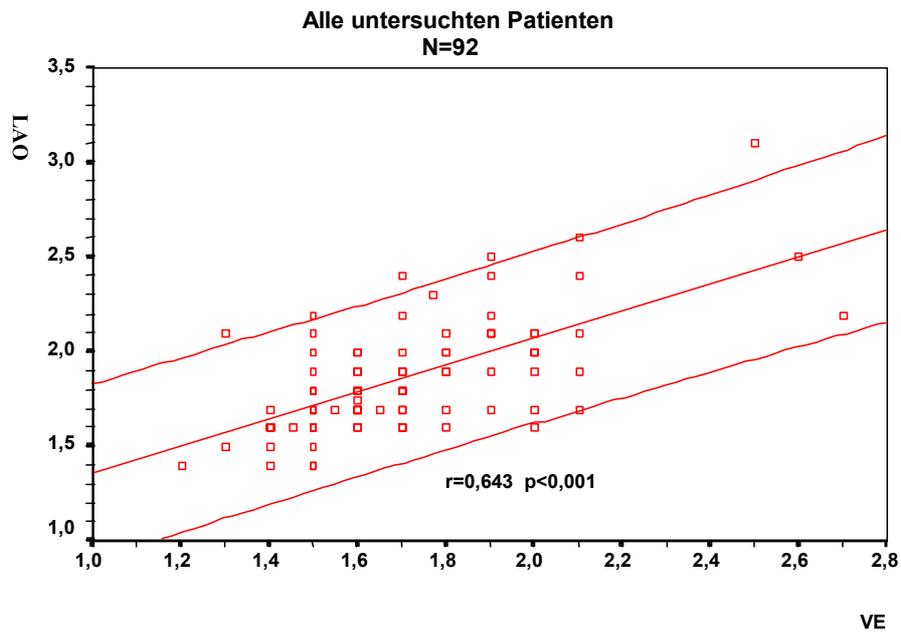


Abbildung Nr.3 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen und den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen aller untersuchten Patienten.

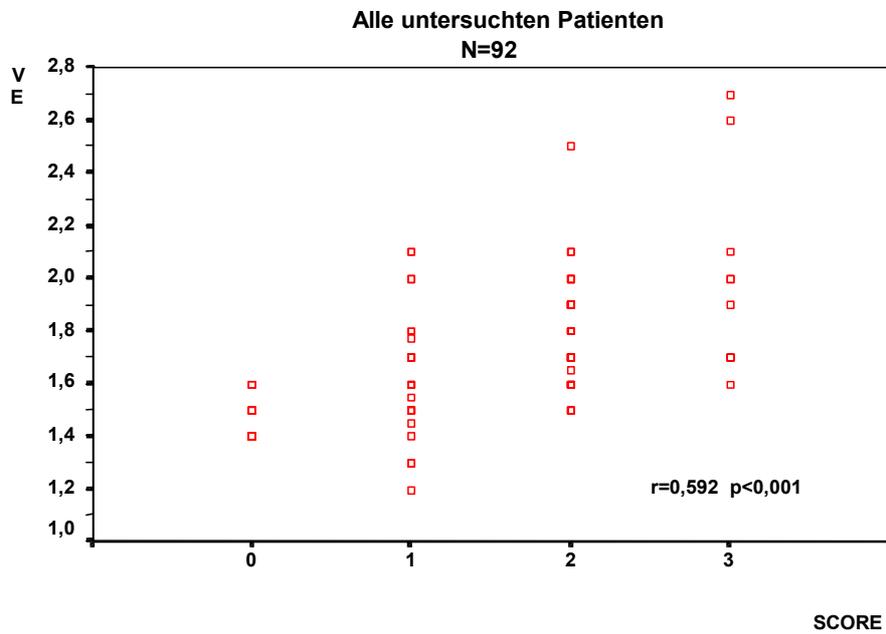


Abbildung Nr. 4 : Scatter- Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen aller untersuchten Patienten.

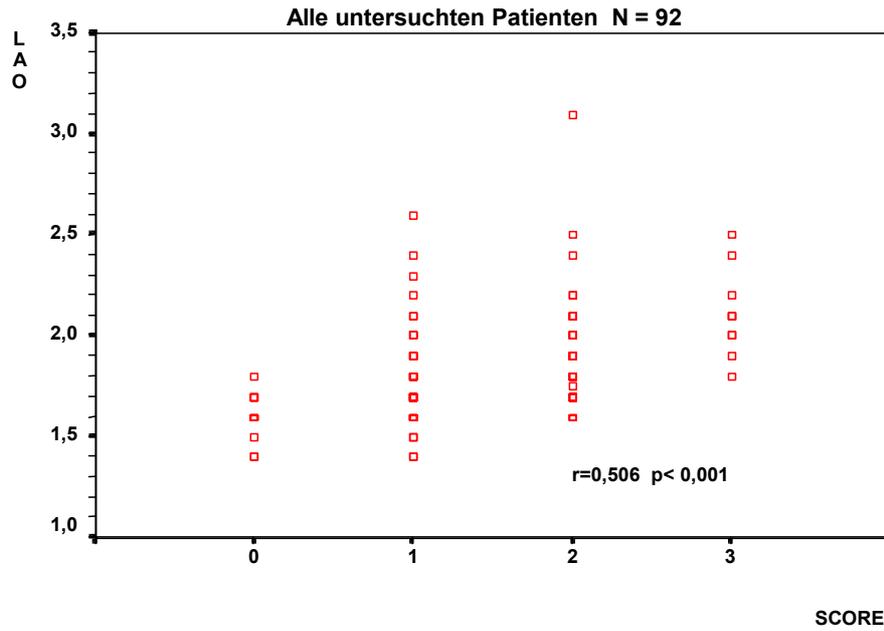


Abbildung Nr. 5 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen aller untersuchten Patienten.

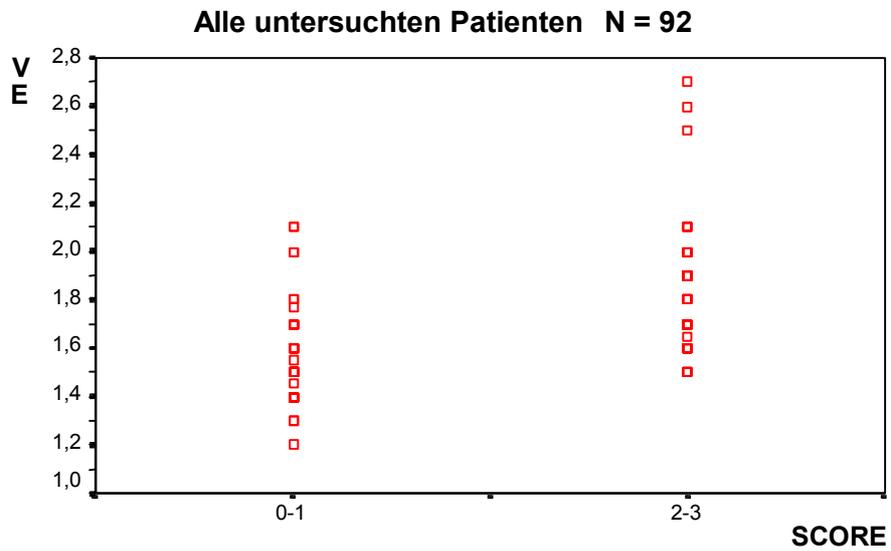


Abbildung Nr. 6 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen und den Score- Werten aus der visuellen Bewertung aller Aufnahmen aller untersuchten Patienten, wobei die Score- Werte von 0 und 1 in einer Gruppe und

Alle untersuchten Patienten

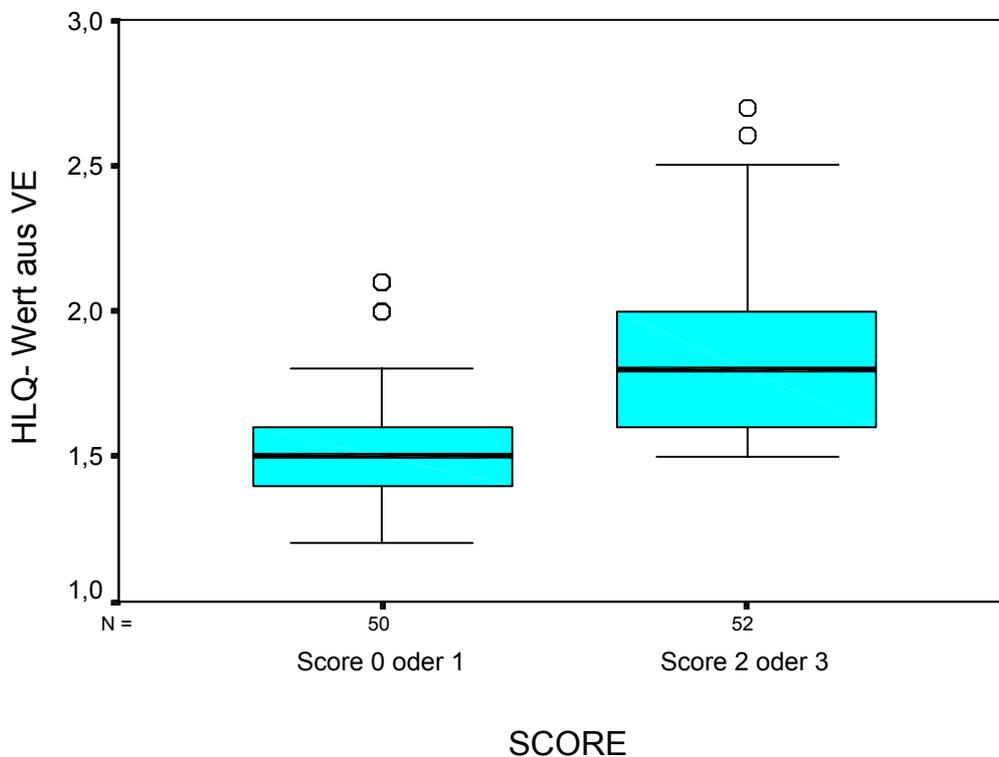


Abbildung Nr. 6a

Darstellung der Verteilung der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen aller untersuchten Patienten entsprechend dem jeweiligen "Score", wobei die Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 0 und mit dem "Score" 1 getrennt von der Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 2 und mit dem "Score" 3, dargestellt wird. Das hellblaue Viereck stellt den Bereich der HLQ-Werte dar in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren den Bereich zwischen dem Wert der 25 Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75 Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = die Anzahl aller untersuchten Patienten der denen der "Score" 0 oder 1 bzw der "Score" 2 oder 3 zugewiesen wurde.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

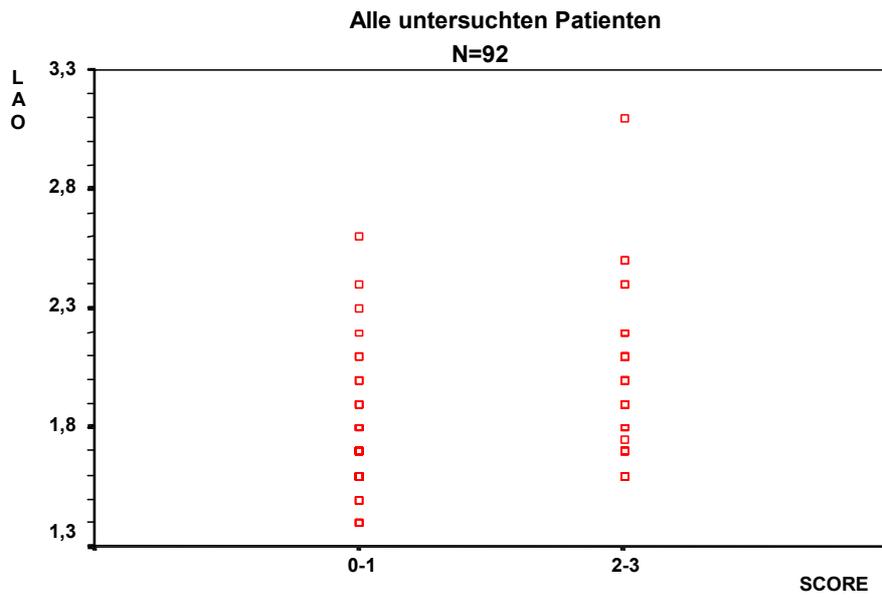


Abbildung Nr. 7 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen und den Score- Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen aller untersuchten Patienten, wobei die Score-Werte von 0 und 1 in einer Gruppe und die Score-Werte von 2 und 3 in einer anderen Gruppe zusammengefaßt sind.

Alle untersuchten Patienten

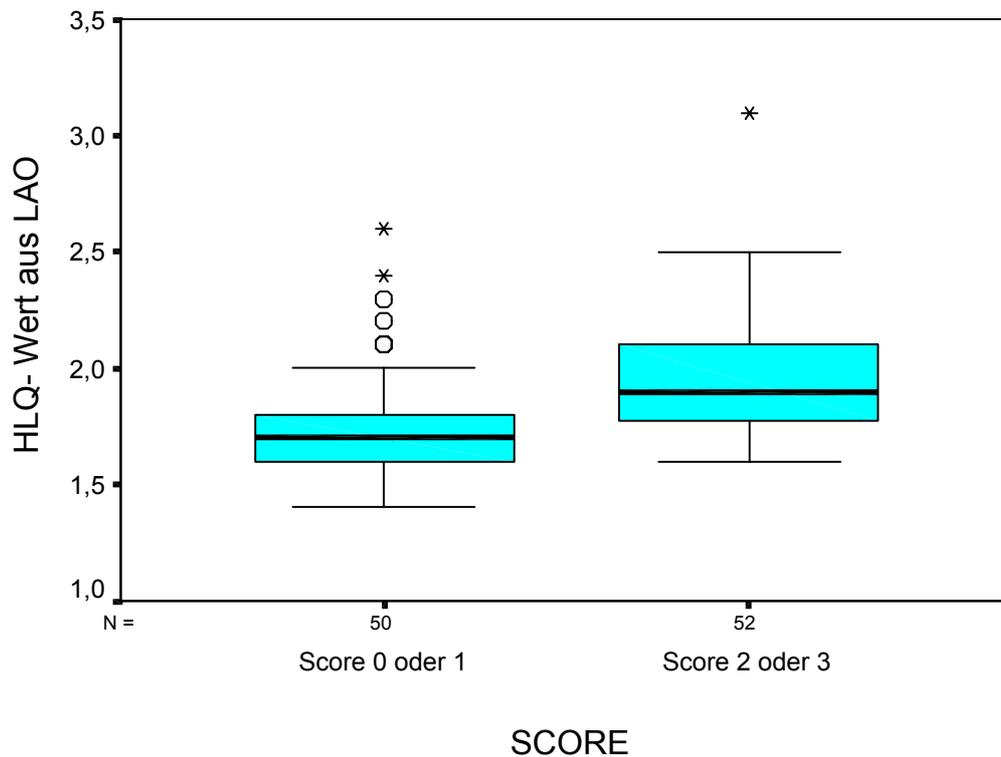


Abbildung Nr. 7a

Darstellung der Verteilung der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen aller untersuchten Patienten entsprechend dem jeweiligen "Score", wobei die Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 0 und mit dem "Score" 1 getrennt von der Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 2 und mit dem "Score" 3, dargestellt wird. Das hellblaue Viereck stellt den Bereich der HLQ-Werte dar in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren den Bereich zwischen dem Wert der 25. Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75. Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = die Anzahl der Patienten der Gruppe A denen der "Score" 0 oder 1 bzw der "Score" 2 oder 3 zugewiesen wurde.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

GRUPPE A

TABELLE Nr. 10

Aufzeichnung des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der HLQ-Werte aus den VE und aus den LAO Aufnahmen und des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der Score- Werte aus der visuellen Bewertung, der Aufnahmen der Patienten der Gruppe A.

HLQ	VE	LAO	Score
min	1,2	1,4	0
max	2,7	3,1	3
Median	1,7	1,8	2
25 Perzentile	1,5	1,7	1
75 Perzentile	1,8	2,0	2
88 Perzentile			2,04

TABELLE Nr. 11

Aufzeichnung der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen der Patienten der Gruppe A, der Patientenanzahl mit entsprechendem HLQ- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

HLQ-Wert	Patientenanzahl mit entspr. HLQ-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
1,2	1	1,69	1,69
1,3	2	3,39	5,08
1,4	1	1,69	6,78
1,45	1	1,69	8,47
1,5	11	18,64	27,12
1,55	1	1,69	28,81
1,6	11	18,64	47,46
1,65	1	1,69	49,15
1,7	13	22,03	71,19
1,77	1	1,69	72,88
1,8	5	8,47	81,36
1,9	4	6,78	88,14
2	2	3,39	91,53
2,1	2	3,39	94,92
2,5	1	1,69	96,61
2,6	1	1,69	98,31
2,7	1	1,69	100
	59	100	

TABELLE Nr. 12

Aufzeichnung der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen der Patienten der Gruppe A, der Patientenzahl mit entsprechendem HLQ- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

HLQ-Wert	Patientenzahl l mit entspr. HLQ-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
1,4	1	1,69	1,69
1,5	2	3,39	5,08
1,6	9	15,25	20,34
1,7	13	22,03	42,37
1,75	1	1,69	44,07
1,8	8	13,56	57,63
1,9	6	10,17	67,80
2	5	8,47	76,27
2,1	5	8,47	84,75
2,2	3	5,08	89,83
2,3	1	1,69	91,53
2,4	3	5,08	96,61
2,5	1	1,69	98,31
3,1	1	1,69	100,00
	59	100	

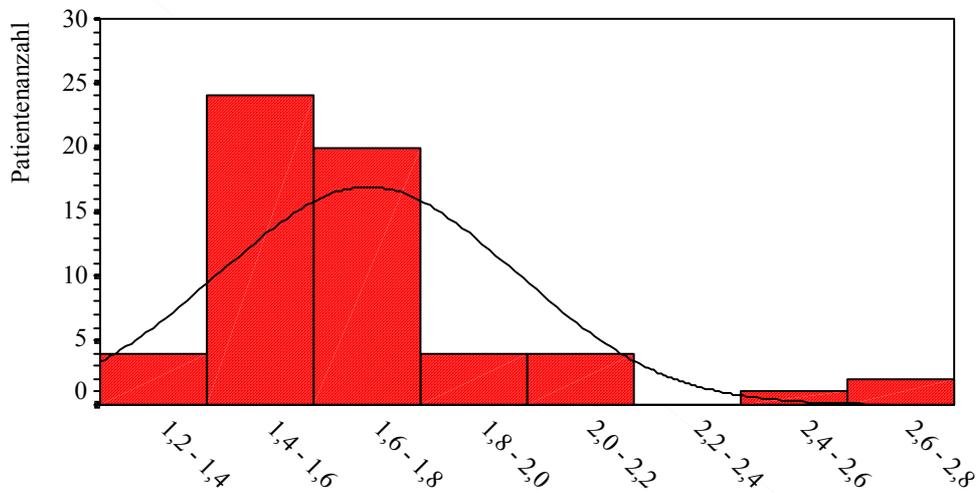
TABELLE Nr. 13

Aufzeichnung der Score -Werte aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe A, der Patientenzahl mit entsprechendem Score- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

Score-Wert	Patientenzahl l mit entspr. Score-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
0	4	6,78	6,78
1	23	38,98	45,76
2	25	42,37	88,14
3	7	11,86	100
	59	100	

Gruppe A

N= 59

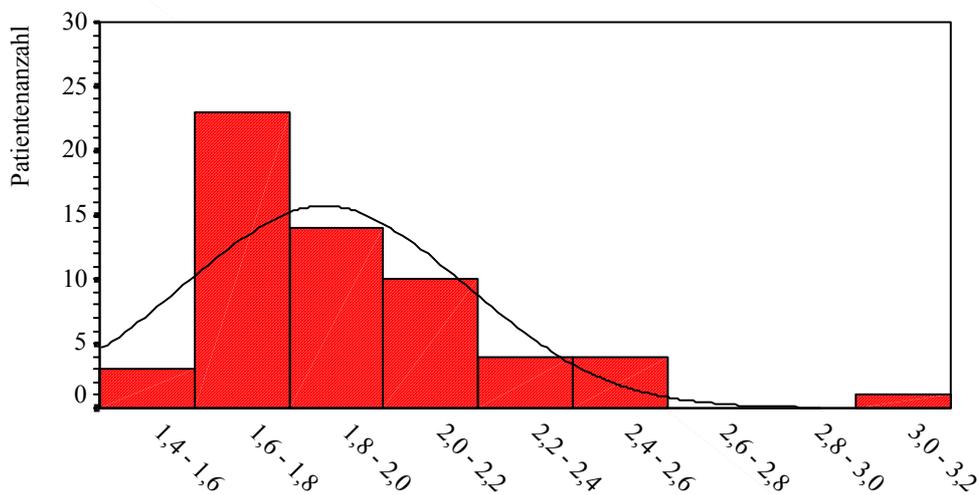


VE

Abbildung Nr. 8a : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der HLQ- Werte aus den VE-Aufnahmen der Patienten der Gruppe A

Gruppe A

N= 59



LAO

Abbildung Nr. 8b : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der HLQ- Werte aus den LAO-Aufnahmen der Patienten der Gruppe A

GRUPPE A

N=59

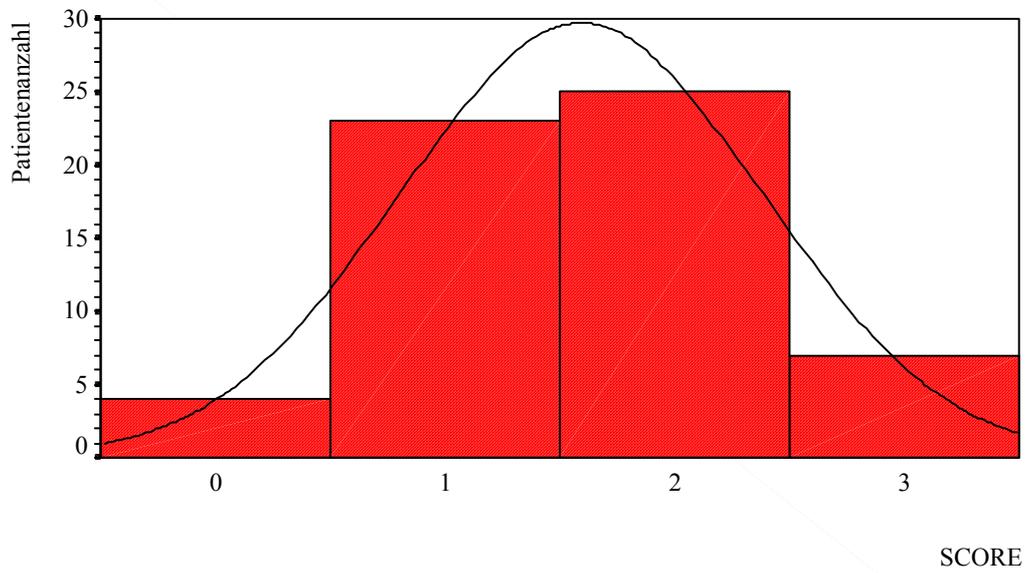


Abbildung Nr. 8c : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Score-Werte aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe A.

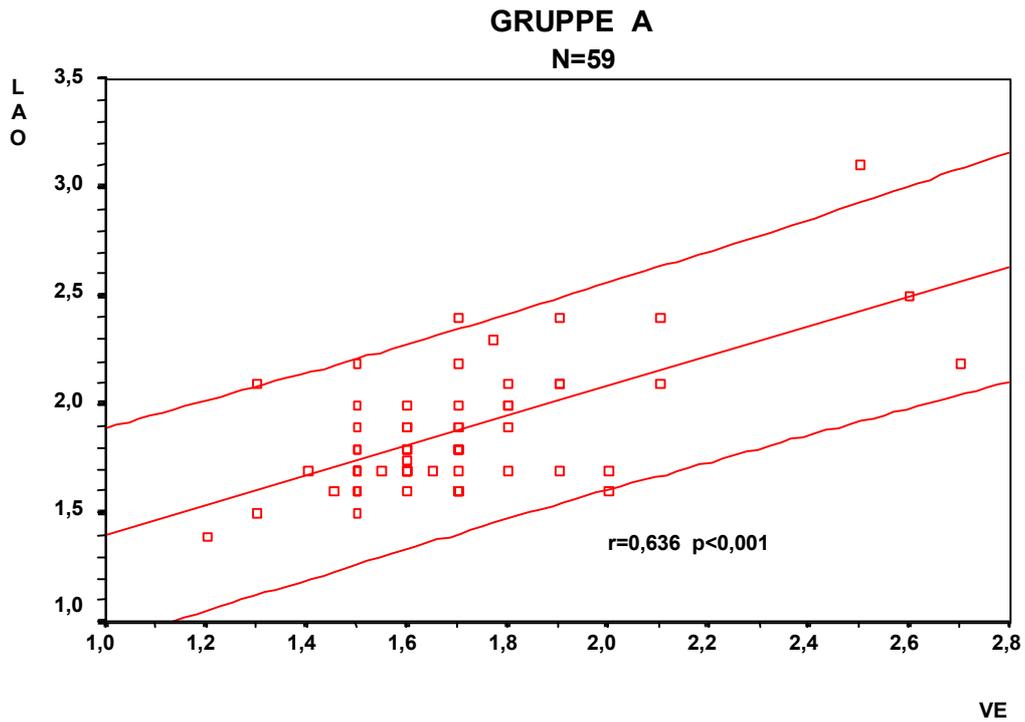


Abbildung Nr. 14 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen und den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen der Patienten der Gruppe A.

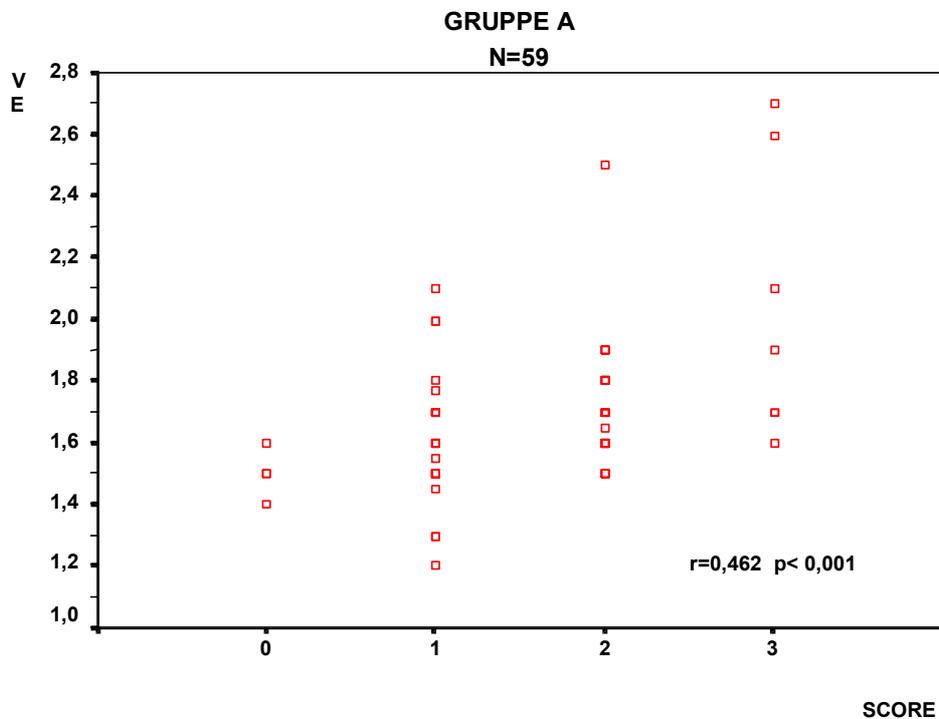


Abbildung Nr. 15 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen.

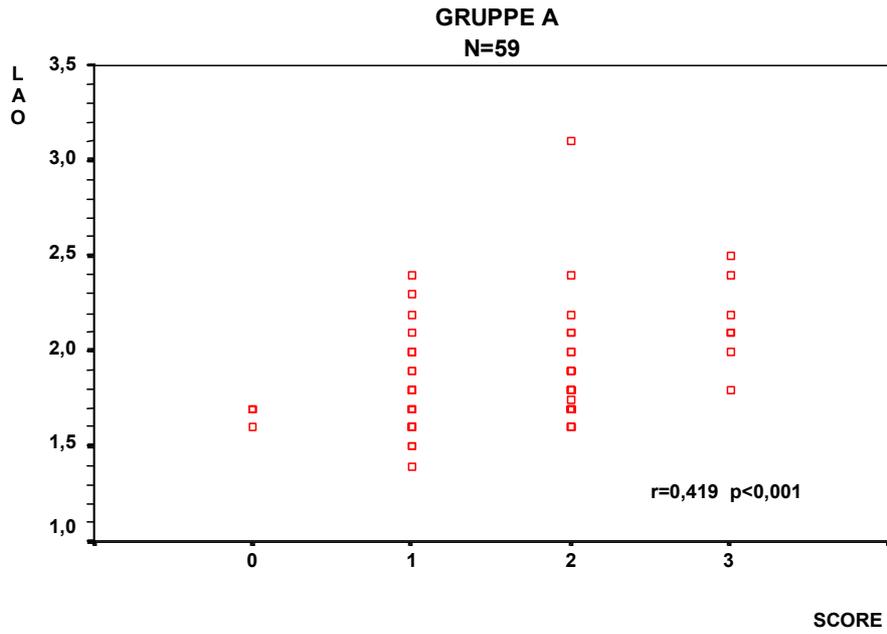


Abbildung Nr. 16 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe A.

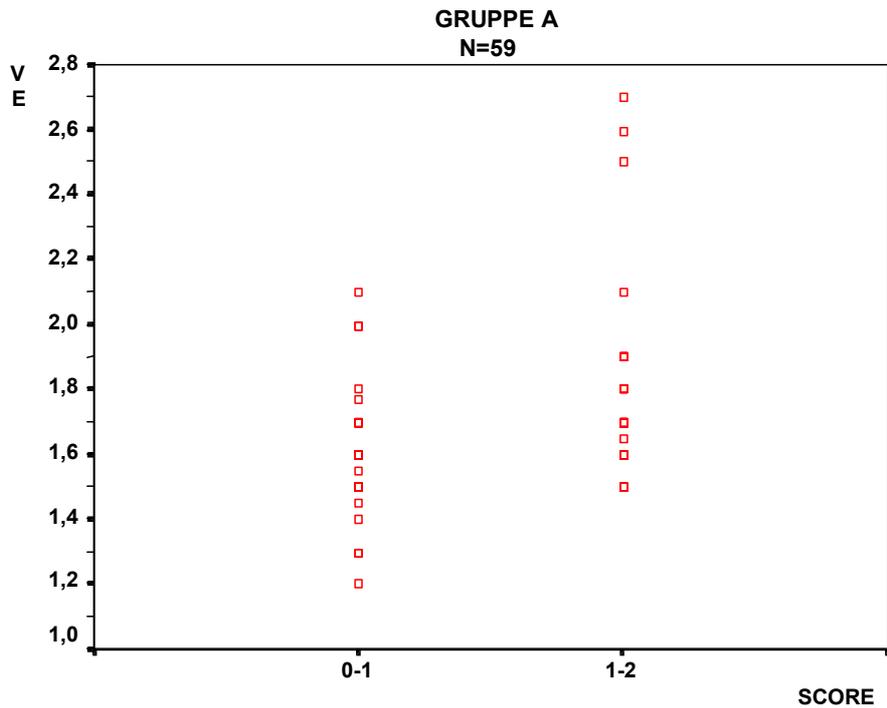


Abbildung Nr.17 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen, wobei die Score-Werte von 0 und 1 und die Score-Werte von 2 und 3 jeweils in verschiedenen Gruppen zusammengefaßt sind.

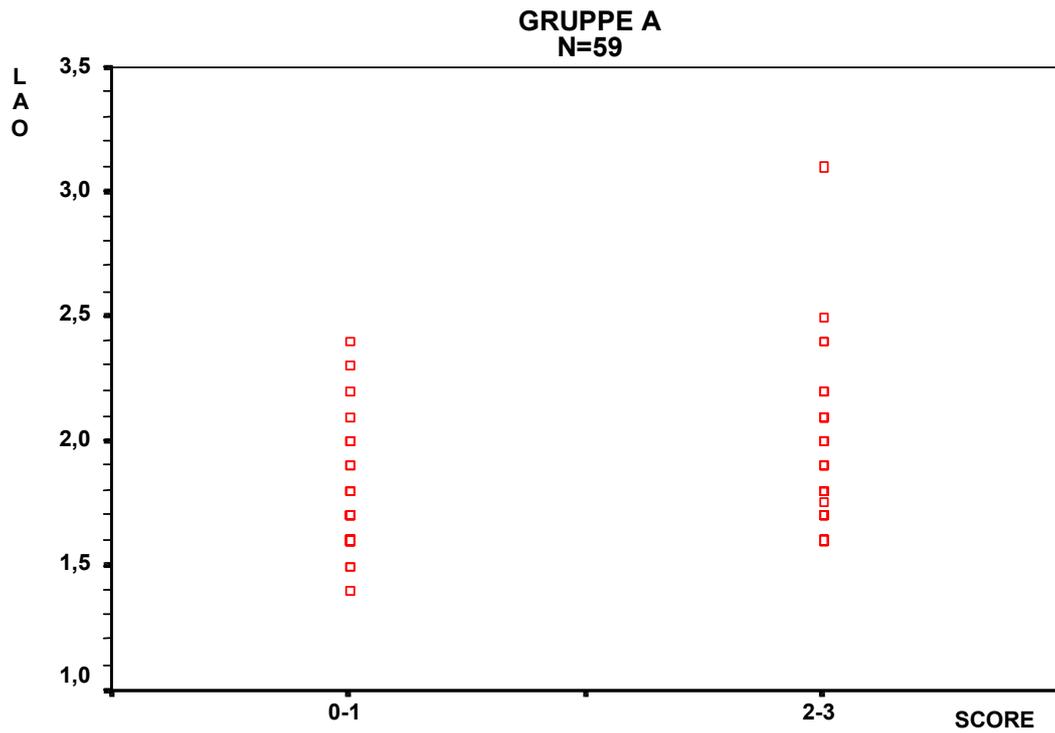


Abbildung Nr. 18 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen, wobei die Score-Werte von 0 und 1 in einer Gruppe und die Score-Werte von 2 und 3 in einer anderen Gruppe zusammengefasst sind.

GRUPPE B

TABELLE Nr. 14

Aufzeichnung des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der HLQ-Werte aus den VE und aus den LAO Aufnahmen und des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der Score- Werte aus der visuellen Bewertung, der Aufnahmen der Patienten der Gruppe B.

HLQ	VE	LAO	Score
min	1,4	1,4	0
max	2,1	2,6	3
Median	1,6	1,8	1
25 Perzentile	1,5	1,6	0,5
75 Perzentile	1,9	2,0	2

TABELLE Nr. 15

Aufzeichnung der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen der Patienten der Gruppe B, der Patientenanzahl mit entsprechendem HLQ- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

HLQ-Wert	Patientenanzahl l mit entspr. HLQ-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
1,4	6	18,18	18,18
1,5	5	15,15	33,33
1,6	6	18,18	51,52
1,7	2	6,06	57,58
1,8	2	6,06	63,64
1,9	4	12,12	75,76
2	5	15,15	90,91
2,1	3	9,09	100,00
	33	100	

TABELLE Nr. 16

Aufzeichnung der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen der Patienten der Gruppe B, der Patientenzahl mit entsprechendem HLQ- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

HLQ-Wert	Patientenzahl I mit entspr. HLQ-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
1,4	3	9,09	9,09
1,5	1	3,03	12,12
1,6	6	18,18	30,30
1,7	3	9,09	39,39
1,8	5	15,15	54,55
1,9	5	15,15	69,70
2	3	9,09	78,79
2,1	4	12,12	90,91
2,2	1	3,03	93,94
2,5	1	3,03	96,97
2,6	1	3,03	100,00
	33	100	

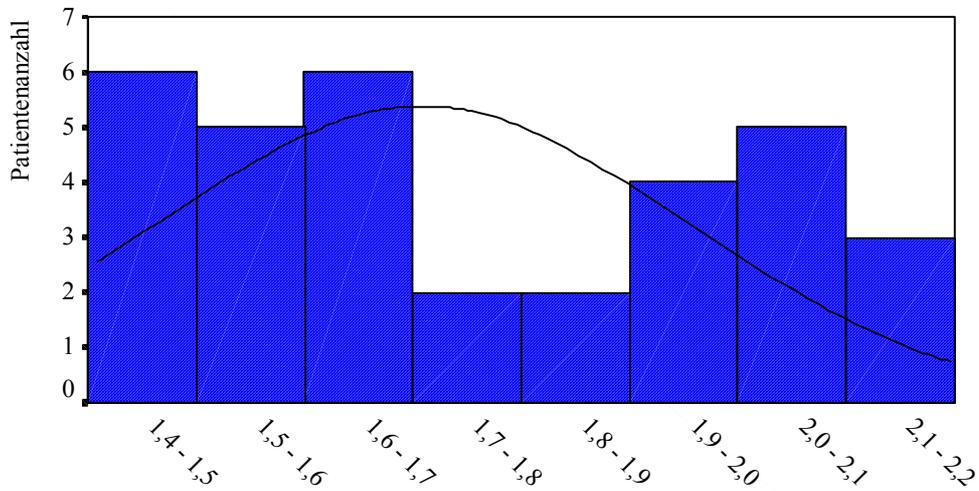
TABELLE Nr. 17

Aufzeichnung der Score -Werte aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe B, der Patientenzahl mit entsprechendem Score- Wert und der kumulativen Anhäufung der Werte.

Score-Wert	Patientenzahl I mit entspr. Score-Wert	Prozent	Kumulative Anhäufung
0	8	24,24	24,24
1	9	27,27	51,52
2	14	42,42	93,94
3	2	6,06	100
	33	100	

GRUPPE B

N=33

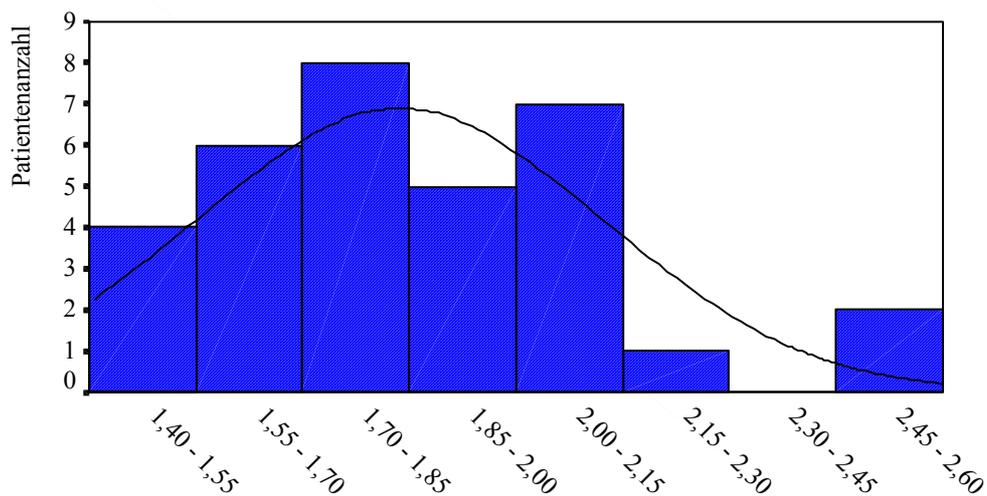


VE

Abbildung Nr. 19a : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der HLQ- Werte aus den VE-Aufnahmen der Patienten der Gruppe B.

GRUPPE B

N=33



LAO

Abbildung Nr. 19b : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der HLQ- Werte aus den LAO-Aufnahmen der Patienten der Gruppe B.

GRUPPE B

N=33

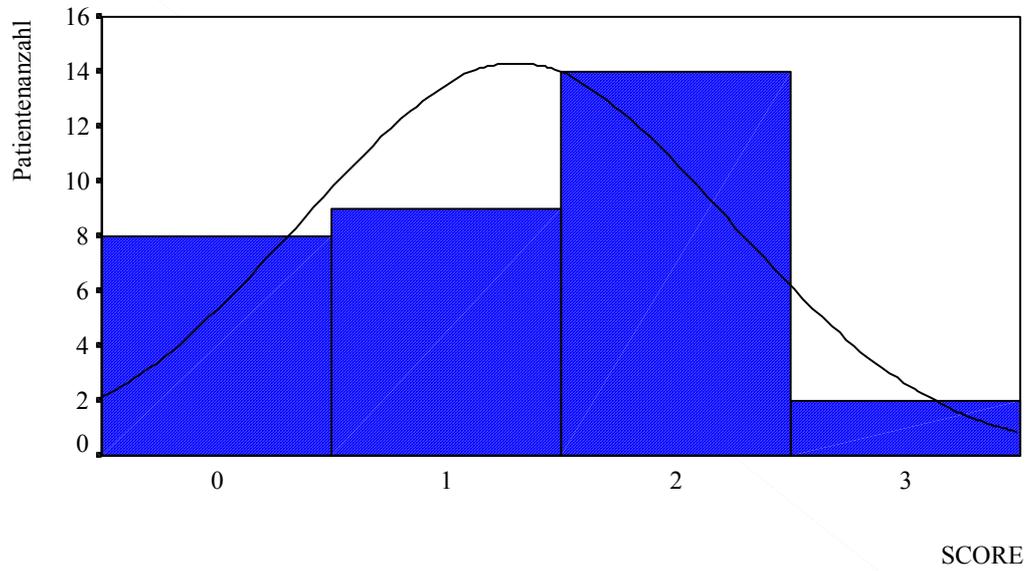


Abbildung Nr.19c : Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Score-Werte aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe B.

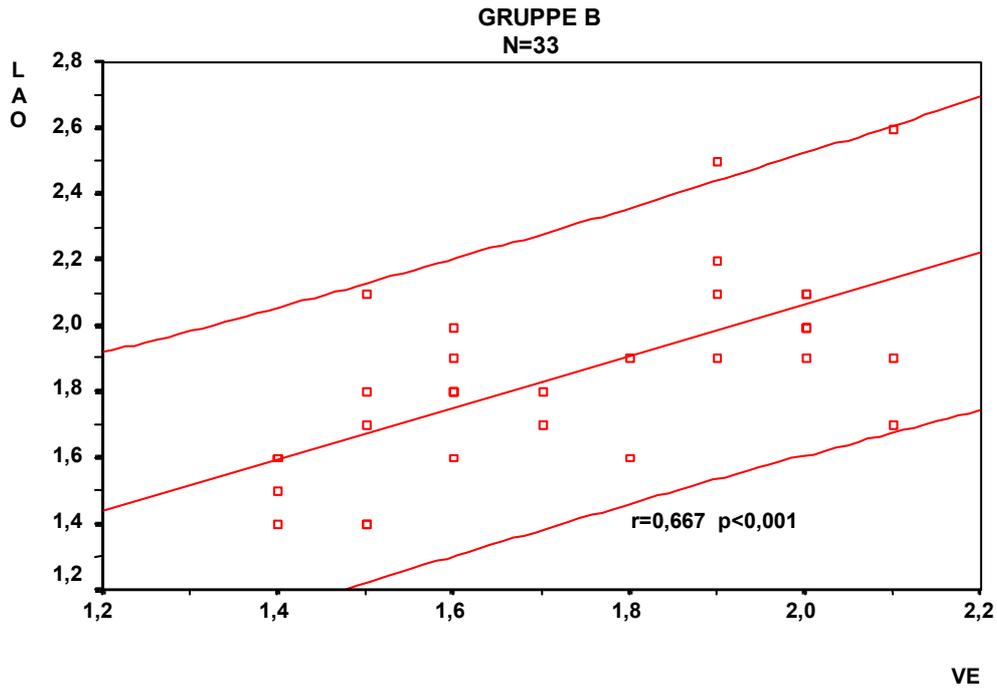


Abbildung Nr. 20: Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen und den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen der Patienten der Gruppe B.

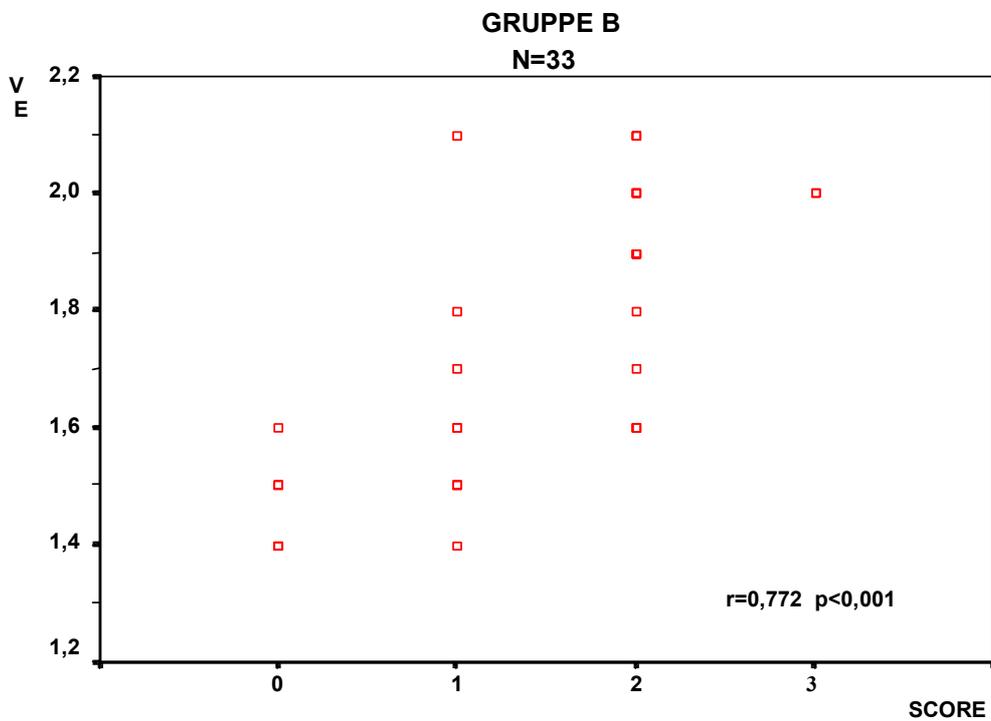


Abbildung Nr. 21 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe B.

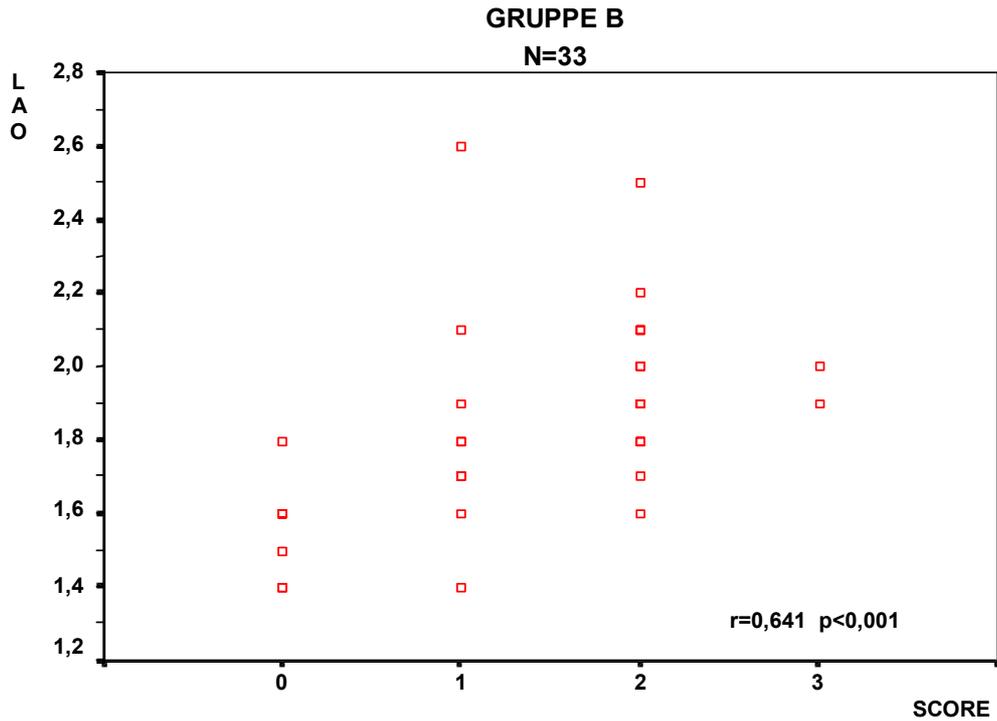


Abbildung Nr. 22 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe B.

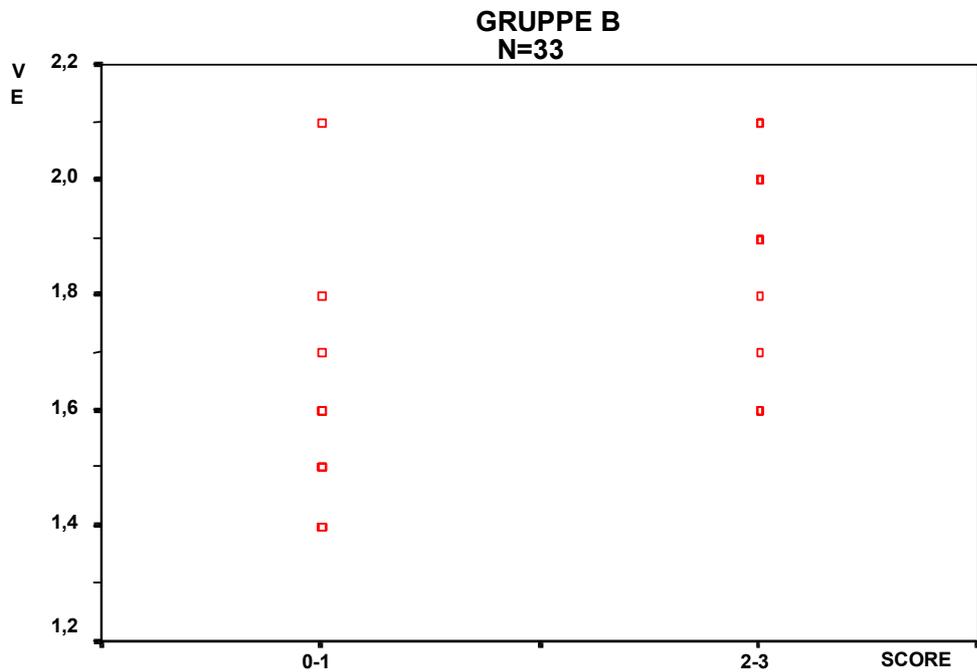


Abbildung Nr. 23 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den VE- Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe B, wobei die Score-Werte von 0 und 1 und die Score-Werte von 2 und 3 in jeweils verschiedenen Gruppen zusammengefasst sind.

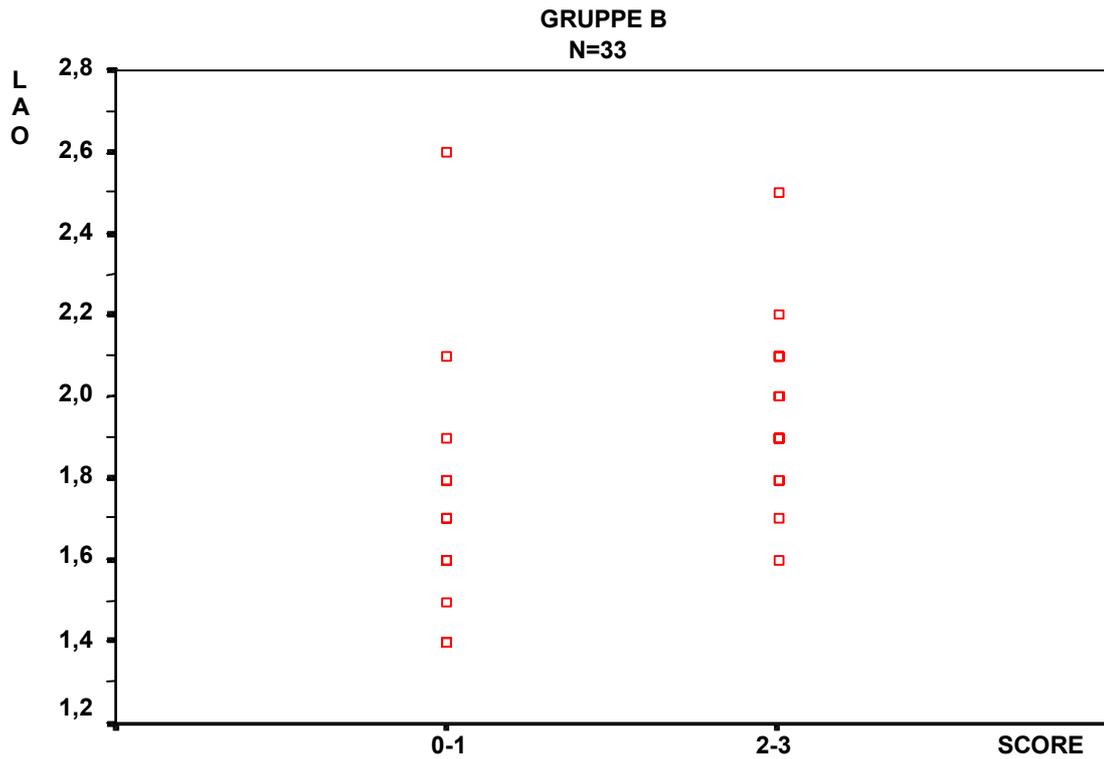


Abbildung Nr. 24 : Scatter-Plot zwischen den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen und den Score-Werten aus der visuellen Bewertung der Aufnahmen der Patienten der Gruppe B, wobei die Score-Werte von 0 und 1 und die Score-Werte von 2 und 3 jeweils in verschiedenen Gruppen zusammengefasst sind.

TABELLE Nr. 18

Aufzeichnung des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der HLQ-Werte aus den VE und aus den LAO Aufnahmen, und des Medians, des niedrigsten (min) und des höchsten (max) der Score- Werte aus der visuellen Bewertung, der Aufnahmen der Patienten mit klinischer Diagnose Dilatative Kardiomyopathie.

HLQ	VE	LAO	Score
min	1,4	1,6	0
max	2,1	2,0	3
Median	1,6	1,8	1
25 Perzentile	1,45	1,6	0
75 Perzentile	2,0	1,85	2

TABELLE Nr. 19

Darstellung der klinischen Diagnosen, der immunhistologischen Befunde, der Score-Werte aus der visuellen Bewertung und der HLQ- Werte aus den VE- und aus den LAO- Aufnahmen der Patienten mit positivem histologischem Befund.

PAT. I-ZAHL	NAME	KLIN. DIAGNOSE	IMMUNHIS/ER BEFUND	HISTOLOGISCHER BEFUND	HLQ* VE-AUFNAHME	HLQ** LAO-AUFNAHME	VISUELLE BEWERTUNG "SCORE"
25885	W.B	MK	positiv	positiv	1,7	1,9	2
24856	G.J	MK	positiv	positiv	1,7	1,9	1
27729	R.L	MK	positiv	positiv	1,9	2,1	2
25632	R.R	MK	positiv	positiv	1,7	1,6	2
27296	J.S	MK	positiv	positiv	1,3	2,1	1
24739	B.D	MK	positiv	positiv	1,8	1,9	2
30235	C.H	MK	positiv	positiv	1,7	1,8	2
30480	B.O	MK	positiv	positiv	2,6	2,5	3
24770	U.T	MK	positiv	positiv	1,9	1,7	2

TABELLE Nr. 20

Aufzeichnung des Mittelwertes und der Standardabweichung des enddiastolischen Volumens (EDV) und der Ejektionsfraktion (EF) aller untersuchten Patienten, der Patienten der Gruppe A und der Patienten der Gruppe B. Die gleichen Parameter (EDV und EF) sind in jeder Gruppe für die dazugehörigen AMS+ (Antimyosinzintigramm positiven) und AMS- (Antimyosinzintigramm negativen) Patienten getrennt berechnet.

		Alle untersuchten Patienten		Gruppe A		Gruppe B	
EDV	Mittelwert	265 ml		258 ml		287 ml	
	Standardabweichung	122 ml		112 ml		122 ml	
EF	Mittelwert	50,1 %		51,2 %		47,0 %	
	Standardabweichung	21,0 %		20,2 %		23,0 %	
		AMS +	AMS -	AMS +	AMS -	AMS +	AMS-
EDV	Mittelwert	261,1 ml	212,8 ml	259,4 ml	189,8 ml	264,8 ml	232,0 ml
	Standardabweichung	116,5 ml	107,5 ml	115,5 ml	49,2 ml	121,3 ml	142,1 ml
EF	Mittelwert	50,4 %	71,3 %	51,1 %	75,8 %	49,2 %	67,6 %
	Standardabweichung	20,3 %	17,4 %	20,4 %	7,3 %	20,6 %	23,0 %

Vergleich der Gruppen A, B und DKM

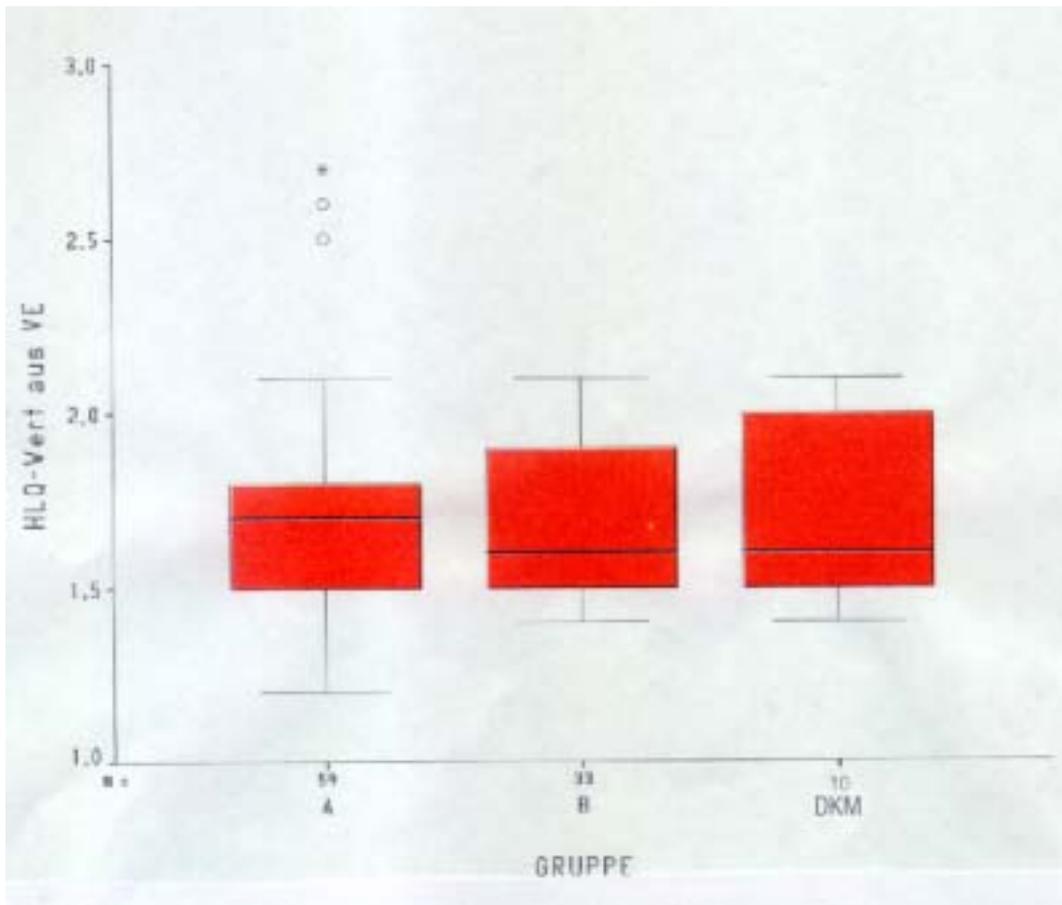


Abbildung Nr. 25

Darstellung der Verteilung der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen der Patienten der Gruppen A und B und der Patienten mit klinischer Diagnose Dilatative Kardiomyopathie (DKM). Das rote Viereck stellt, jeweils für jede Gruppe, den Bereich der HLQ-Werte dar in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren, jeweils für jede Gruppe, den Bereich zwischen dem Wert der 25. Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75. Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = Anzahl der Patienten, die den Gruppen A und B zugewiesen wurden.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

Vergleich der Gruppen A, B und DKM

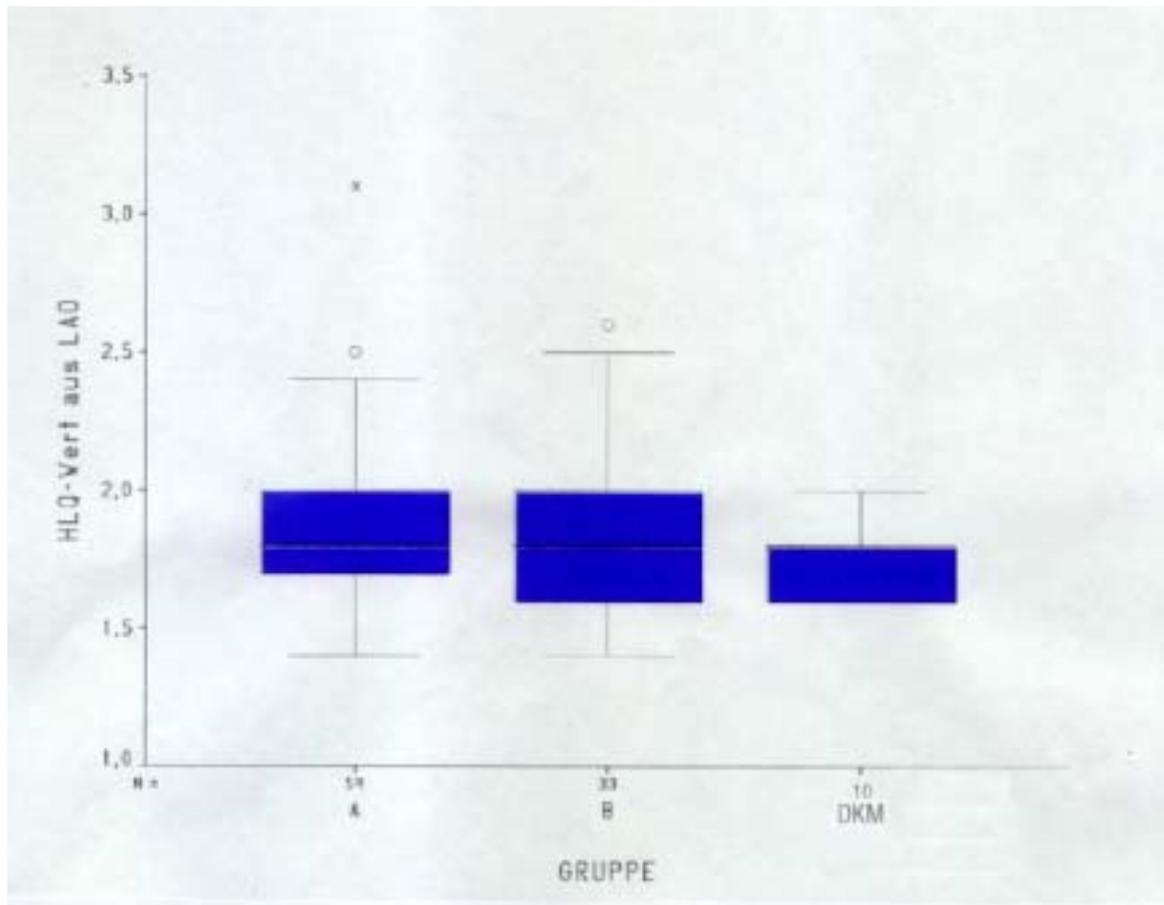


Abbildung Nr. 26

Darstellung der Verteilung der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen der Patienten der Gruppen A, B und der Patienten mit klinischer Diagnose Dilatative Kardiomyopathie (DKM). Das blaue Viereck stellt, jeweils für jede Gruppe, den Bereich der HLQ-Werte dar in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren, jeweils für jede Gruppe, den Bereich zwischen dem Wert der 25 und 75 Perzentile.

N = Anzahl der Patienten, die den Gruppen A und B zugewiesen wurden.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

Vergleich der Gruppen A, B und DKM

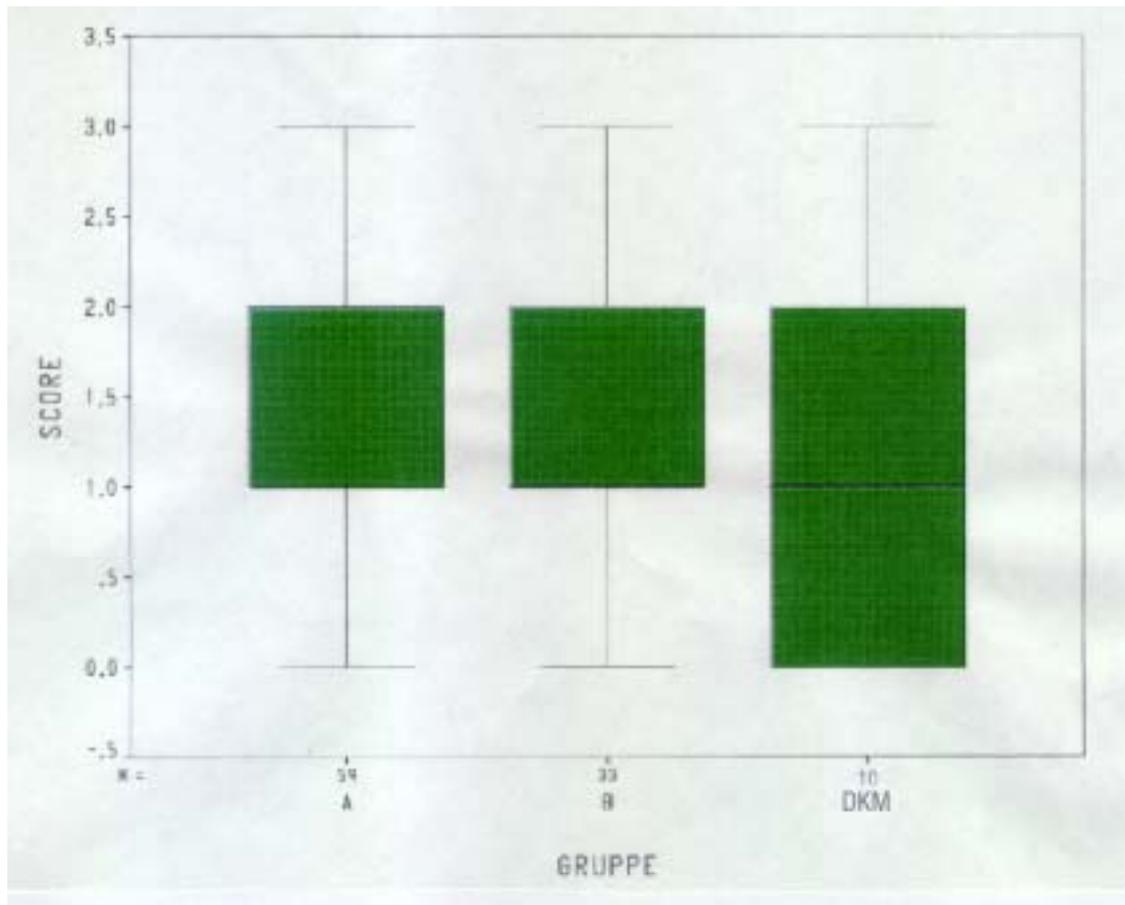


Abbildung Nr. 27

Darstellung der Verteilung des "Score" der Patienten der Gruppen A, B und der Patienten mit klinischer Diagnose Dilatative Kardiomyopathie (DKM). Das grüne Viereck stellt, jeweils für jede Gruppe, den Bereich dar, in dem 50% der Anzahl der Werte beobachtet werden. Die betonte schwarze horizontale Linie zeigt den Median-Wert. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren, jeweils für jede Gruppe, den Bereich zwischen dem Wert der 25. Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75. Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = Anzahl der Patienten, die den Gruppen A und B zugewiesen wurden.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

Vergleich der Gruppen A, B und DKM

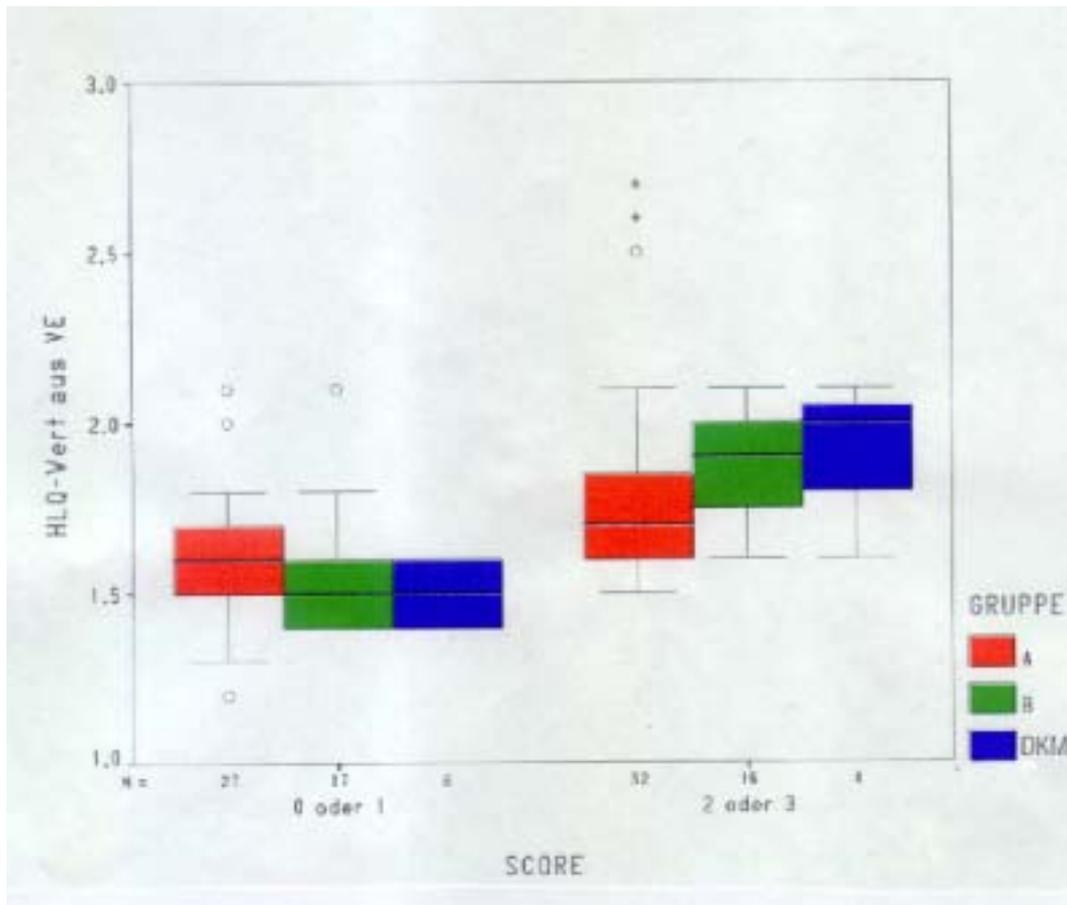


Abbildung Nr. 28

Die Abbildung zeigt die Verteilung der HLQ-Werte aus den VE-Aufnahmen der Patienten der Gruppen A, B und der Patienten mit klinischer Diagnose Dilatative Kardiomyopathie (DKM) entsprechend dem jeweiligen "Score", wobei die Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 0 und mit dem "Score" 1, getrennt von der Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 2 und mit dem "Score" 3, dargestellt wird. Jede Gruppe wird mit einer anderen Farbe dargestellt. Das gefärbte Viereck stellt den Bereich der HLQ-Werte dar in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren den Bereich zwischen dem Wert der 25 Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75 Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = die Anzahl der Patienten jeder Gruppe denen der "Score" 0 oder 1 bzw der "Score" 2 oder 3 zugewiesen wurde.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

Vergleich der Gruppen A, B und DKM

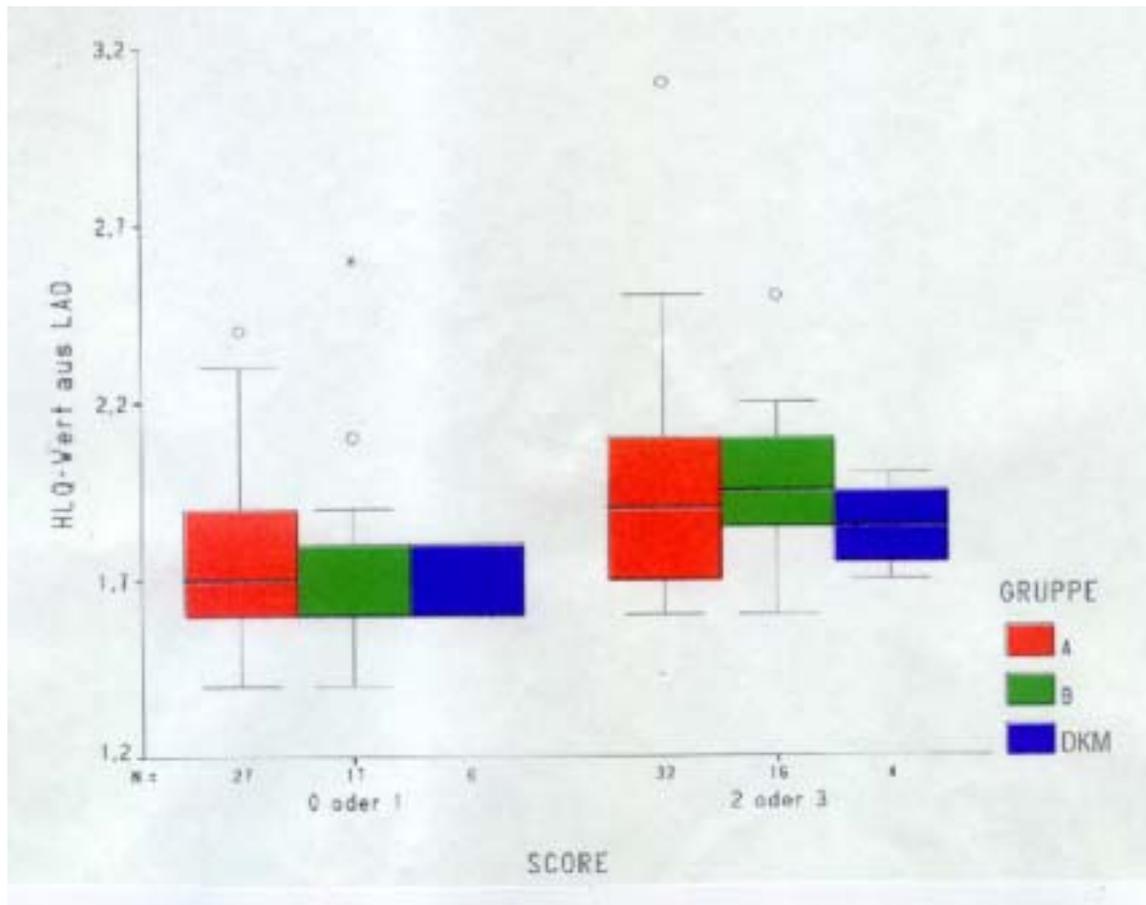


Abbildung Nr. 29

Die Abbildung zeigt die Verteilung der HLQ-Werte aus den LAO-Aufnahmen der Patienten der Gruppen A, B und der Patienten mit klinischer Diagnose DKM entsprechend dem jeweiligen "Score", wobei die Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 0 und mit dem "Score" 1, getrennt von der Verteilung der HLQ-Werte der Patienten mit dem "Score" 2 und mit dem "Score" 3, dargestellt wird. Jede Gruppe wird mit einer anderen Farbe dargestellt. Das gefärbte Viereck stellt den Bereich der HLQ-Werte dar in dem 50% der Anzahl der Werte um den Median-Wert (betont schwarze Linie im Viereck), beobachtet werden. Die unterste und oberste horizontale Linie definieren den Bereich zwischen dem Wert der 25 Perzentile (unterste horizontale Linie) und dem Wert der 75 Perzentile (oberste horizontale Linie).

N = die Anzahl der Patienten jeder Gruppe denen der "Score" 0 oder 1 bzw der "Score" 2 oder 3 zugewiesen wurde.

o = outliers = Werte, die in dem Bereich liegen, der zwischen 1,5 und 3 mal die gesamte Höhe des Vierecks, beträgt.

* = extremes = Werte, die außerhalb der dreimaligen gesamten Höhe des Vierecks zu liegen kommen.

- ¹ Sobernheim JF. Praktische Diagnostik der inneren Krankheiten mit vorzüglicher Rücksicht auf pathologische Anatomie, pp. 118-120 (Hirschwald, Berlin 1837).
- ² Romberg E. Über die Erkrankung des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. Dt. Arch. klin. Med. 1891, 48: 369
- ³ Fiedler A. Über akute interstitielle Myokarditis; in Festschrift zur Feier des fünfzigjährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt, pp. 3-24 (Bäensch, Dresden 1897).
- ⁴ Marboe Ch, Fenoglio J. Myocarditis : Etiology, Pathogenesis and Treatment. Pathol. Immunopathol. Res. 1988; 7: 226-239
- ⁵ Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. J. Am. med. Ass. 1912; 59: 2015
- ⁶ Saphir O. Myocarditis: a general review, with analysis of two hundred and forty cases. Archs. Pathol. 1941; 32: 1000-1051
- ⁷ Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. Jpn Heart J. 1962; 3: 537-543
- ⁸ Billingham ME. Some recent advances in cardiac pathology. Human Pathol. 1979; 10: 367
- ⁹ Mason JW, O'Connell JB. Clinical merit of endomyocardial biopsy. Circulation 1989; 79: 971-979
- ¹⁰ Neu N, Plater B, Ofner C. Cardiac myosin-induced myocarditis: heart autoantibodies are not involved in the induction of the disease. J. Immunol. 1990; 145: 4094-4100
- ¹¹ Lauer K, Padberg K, Schultheiss HP, Strauer BE. Autoantibodies against human ventricular myosin in sera of patients with acute and chronic myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 23: 146-153
- ¹² Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier- an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy- impair cardiac function. Circulation 1990; 81: 959-969
- ¹³ Maisch B, Bauer E, Cirsi M, Kochsiek K. Cytolytic cross-reactive antibodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in Coxsackievirus B3 and B4 myocarditis- characterization and pathogenetic relevance. Circulation 1993; 87(suppl IV): 49-65
- ¹⁴ Weiss LM, Movahed LA, Billingham ME, Cleary ML. Detection of Coxsackievirus B3 RNA in myocardial tissues by the polymerase chain reaction. Am. J. Pathol. 1991; 138: 497-503

- ¹⁵ Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, et al. Genomic detection of enteroviruses in the myocardium : studies on animal hearts with Coxsackievirus B3 myocarditis and endomyocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Jpn. Circ. J.* 1992; 56 : 1081-1093
- ¹⁶ Why HJF, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89 : 2582-2589
- ¹⁷ Easton AJ, Elgin RP. The detection of Coxsackievirus RNA in cardiac tissue by in situ hybridization. *J. Gen Virol.* 1988; 69 : 285-291
- ¹⁸ Bowles NE, Rose ML, Taylor P, et al. Endstage dilated cardiomyopathy : persistence of enterovirus RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response. *Circulation* 1989; 80 : 1128-1136
- ¹⁹ Gravanis MB, Ansari AA. Idiopathic cardiomyopathies : a review of pathologic studies and mechanisms of pathogenesis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987; 111 : 915-929
- ²⁰ 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: 841-2
- ²¹ Peters N, Wilson P. Myocarditis-Continuing clinical and pathologic confusion. *Am Heart Journal* 1991; 121-3, 942-946
- ²² Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18 : 1617-1626
- ²³ Pisani B, Taylor D, Mason JW. Inflammatory Myocardial Diseases and Cardiomyopathies. *Am. J. Med.* 1997; 102 : 459-469
- ²⁴ Carrio I, Bernal L, Ballester M, Estorch M, Obrador D, Cladellas M, Abadal L, Ginjaume M. Indium-111 Antimyosin Scintigraphy to Assess Myocardial Damage in Patients with Suspected Myocarditis and Cardiac Rejection. *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 1893-1900
- ²⁵ Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC-S, Johnson RA. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: Clinical features, histologic correlates and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885-890
- ²⁶ Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus RM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915-920

- ²⁷ Hauck AJ, Kearny DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimen from 38 patients with lymphocytic myocarditis: Implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1235-1245.
- ²⁸ Chow LC, Dittrich HC, Shabetai R. Endomyocardial biopsy in patients with unexplained congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1988; 109: 535-9
- ²⁹ Popma JJ, Cigarroa RG, Bule LM, Hillis LD. Diagnostic and prognostic utility of right-sided catheterization and endomyocardial biopsy in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 955-8
- ³⁰ Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EGJ, Schoen FJ. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1: 3-14
- ³¹ Shanes JG, Ghali J, Billingham ME, Ferrans VJ, Fenoglio JJ, Edwards WD, Tsai CC, Saffitz JE, Isner J, Furner S, Subramanian R. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 1987; 75: 401-5
- ³² Linder J, Cassling RS, Rogler WC, et al. Immunohistochemical characterization of lymphocytes in uninflamed ventricular myocardium. Implications for myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 917-920
- ³³ Steenbergen C, Kolbeck PC, Wolfe JA, Antony RM, Sanfilippo FP, Jennings RB. Detection of lymphocytes using immunohistochemical techniques. Relevance to evaluation of endomyocardial biopsies in suspected cases of lymphocytic myocarditis. *J appl cardiol* 1986; 1: 63-73
- ³⁴ Cassling RS, Linder J, Sears TD, et al. Quantitative evaluation of inflammation in biopsy specimen from idiopathic failing or irritable hearts: Experience in 80 pediatric and adult patients. *Am Heart J* 1985; 110: 713 -720
- ³⁵ Hammond EH, Menlove RL, Anderson JL. Predictive value of immunofluorescence and electron microscopic evaluation of endomyocardial biopsies in the diagnosis of myocarditis and idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1987; 114: 1055-1065
- ³⁶ Kühl U, Toussaint M, Ulrich G, Wagner D, Wolf P, Schultheiss HP. Evaluation of immunohistological data for the diagnosis of myocarditis. Schultheiss HP. ed. *New concepts in viral heart disease*. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer-Verlag, 1988: 325-336
- ³⁷ Kühl U, Daun B, Seeberg B, Schultheiss HP, Strauer BE. Dilatative Kardiomyopathie- eine chronische Myokarditis? Immunhistologische Charakterisierung lymphozytärer Zellen. *Herz* 1992; 17(2): 97-106
- ³⁸ Khaw BA, Fallon JT, Beller GA, Haber E. Specificity of localization of myosin-specific antibody fragments in experimental myocardial infarction: histologic, histochemical, autoradiographic and scintigraphic studies. *Circulation* 1979; 60: 1527-31.

- ³⁹ Khaw BA, Beller GA, Haber E, Smith TW. Localisation of cardiac myosin-specific antibody in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1976; 58: 439
- ⁴⁰ Braat SH, de Zwaan C, Teule J, Heidendal G, Wellens HJJ. Value of indium-111 monoclonal antibody for imaging in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 725-730
- ⁴¹ Khaw BA, Yasuda T, Gold HK, et al. Acute myocardial infarct imaging with indium-111-labeled monoclonal antimyosin Fab. *J Nucl Med* 1987; 28: 1671-1678
- ⁴² Volpini M, Gublini R, Gei P, et al. Diagnosis of acute infarction by indium-111 antimyosin antibodies and correlation with the traditional techniques for the evaluation of extent and localisation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 7-13
- ⁴³ Khaw BA, Gold HK, Yasuda T, Leinbach RC, Kanke M, Fallon JT, Barlai Kovach M, Strauss HW, Sheehan F, Haber E. Scintigraphic quantification of myocardial nekrosis in patients after intravenous injection of myosin-specific antibodies. *Circulation* 1986; 74: 50-58
- ⁴⁴ Matsumori A, Yamada T, Tamaki N, Kawai C, Watanabe Y, Yonekura Y, Endo K, Kasishi J, Yoshida A, Tamaki S. Persistent uptake of indium-111-antibody in patients with myocardial infarktion. *Am Heart J* 1990; 120: 1026-1030
- ⁴⁵ Frist W, Yasuda T, Segall G, et al. Noninvasive detection of human cardiac transplant rejection with In-111 antimyosin (Fab) imaging. *Circulation* 1987; 76(suppl V): 81-85
- ⁴⁶ Addonizio LJ. Detection of cardiac allograft rejection using radionuclide techniques. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 73-83
- ⁴⁷ Estorch M, Carrio I, Berna L, Martinez-Duncker C, Alonso C, Germa JR, Ojeda B. Indium-111-antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med* 1990; 31: 1965-1970
- ⁴⁸ Yasuda T, Palacios IF, Dec GW, Fallon JT, Gold KH, Leinbach R, Strauss WH, Khaw BA, Haber E. Indium 111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* 1987; 76: 306-311
- ⁴⁹ Dec GW, Palacios IF, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss WH, Haber E. Antimyosin Antibody Cardiac Imaging: Its Role in the Diagnosis of Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 97-104
- ⁵⁰ Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schannwell M, Welp LB, Schultheiss H-P. Chronic inflammation in the myocardium of patients with clinically suspected dilated cardiomyopathy. *J Card Failure* 1994; 1: 13-27
- ⁵¹ Kühl U, Seeberg B, Noutsias M, Schultheiss H-P. Immunohistochemical analysis of the chronic inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Brit. Heart J.* 1995; 75: 295-300

- ⁵² Obrador D, Ballester M, Carrio I, Auge JM, Lopez C, Bosch I, Marti V, Bordes R. Active Myocardial Damage Without Attending Inflammatory Response in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1667-71
- ⁵³ Morguet AJ, Munz DL, Kreuzer H, Emrich D. Scintigraphic detection of inflammatory heart disease. *Eur J Nucl Med* 1994; 24: 666-674
- ⁵⁴ Chow LH, Ye Y, Linder J, McManus BM. Phenotypic analysis of infiltrating cells in human myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1357-1362
- ⁵⁵ Schultheiß HP, Paushinger M, Kühl U. Pathogenese der entzündlichen Kardiomyopathie. *Med Klin* 1998; 93: 229-35 (Nr. 4)
- ⁵⁶ Badorff C, Kühl U, Schultheiß HP. Cell mediated cytotoxicity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Correlation with locally activated T lymphocytes and interstitial fibrosis. *Circulation* 1996; 94: I-84
- ⁵⁷ Lauer B, Niederau C, Kühl U, et al. Cardiac troponin T in Patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 30: 1354-9
- ⁵⁸ Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, et al. Immunohistochemical evidence for chronic inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75: 294-300
- ⁵⁹ Haber E, Katus HA, Hurell JG, Matsueda GR, Ehrlich P, Rurarwski VR, Khaw BA. Detection and quantification of myocardial cell death: application of monoclonal antibodies specific for cardiac myosin. *J Mol Cell Cardiol* 1982; 14 (suppl 3): 139-146
- ⁶⁰ Khaw BA, Mattis JA, Melincoff G, Strauss HW, Gold HK, Haber E. Monoclonal antibody to cardiac myosin: Imaging of experimental myocardial infarction. *Hybridoma* 1984; 3: 11-23
- ⁶¹ Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497
- ⁶² Khaw BA, Fallon JT, Strauss HW, Haber E. Myocardial infarct imaging of antibodies to canine cardiac myosin with Indium-111-DTPA *Science* 1980; 209: 295-297
- ⁶³ Koizumi M, Endo K, Watanabe Y et al. Pharmacokinetics of internally labeled monoclonal antibodies as a gold standard: comparison of biodistribution of ⁷⁵Se, ¹¹¹In, ¹²⁵I-labeled monoclonal antibodies in osteogenic sarcoma xenografts in nude mice. *Cancer Res* 1989;49:1752-7
- ⁶⁴ Yasuda T. Interpretational Criteria for Positive and Negative Antimyosin Scan in the Diagnosis of Myocarditis. *J Nucl Biol Med* 1992; 36 (Suppl 2): 134-138
- ⁶⁵ Goodwin DA. Pharmacokinetics and antibodies. *J Nucl Med* 1987; 28: 1358-1362
- ⁶⁶ Sands H, Jones PL. Methods for the study of the metabolism of radiolabeled monoclonal antibodies by liver and tumor *J Nucl Med* 1987; 28: 390-398

- ⁶⁷ Indium-Labeled Antimyosin Monoclonal Antibody. Centocor, p 25
- ⁶⁸ Azrin MA. The use of antibodies in clinical cardiology. *Am Heart J* 1992; 124: 753-768
- ⁶⁹ Schroff RW, Foon KA, Beatty SM. Human antimurine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985; 45: 879-885
- ⁷⁰ Ramm B, Hoffmann G. *Biomathematik und medizinische Statistik*. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1987
- ⁷¹ De Nardo D, Scibilia G, Macchiarelli AG, et al. The role of indium- 111 antimyosin (Fab) imaging as a noninvasive surveillance method of human heart transplant rejection. *J Heart Transplant* 1989; 8: 407- 412
- ⁷² Billingham ME. Acute myocarditis: a diagnostic dilemma. *Br Heart J* 1987; 58: 6-8
- ⁷³ Ohlsen EGJ. The problem of viral heart disease: How often do we miss it? *Postgrad Med J* 1985; 61: 479-80
- ⁷⁴ Mason JW, O' Connel B, Herskovitz A, Rose NR, McMannus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *New England J Med* 1995; 333: 269-275
- ⁷⁵ Khaw BA, Narula J. Non- invasive detection of myocyte necrosis in myocarditis and dilated cardiomyopathy with radiolabelled antimyosin. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl. O) : 119-123
- ⁷⁶ Billingham ME. Acute myocarditis: is sampling error a contraindication for diagnostic biopsies? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 921-22
- ⁷⁷ Mason JW, O' Connel B. A model of myocarditis in humans. *Circulation* 1990; 81: 1154-56
- ⁷⁸ Rezkalla S, Kloner A, Khaw BA, et al. Detection of experimental myocarditis by monoclonal antimyosin antibody Fab fragments. *Am Heart J* 1989; 117: 391-95
- ⁷⁹ Matsumori A, Ohkusha T, Matoba Y, et al. Myocardial uptake of antimyosin monoclonal antibody in amurine model of viral myocarditis. *Circulation* 1989; 79: 400-405
- ⁸⁰ Kishimoto C, Hung GL, Ishibashi M, et al. Natural evolution of cardiac funktions, cardiac pathology and antimyosin scans in a murine myokarditis model. *J Am Coll Cardiol* 1990; 17 : 821-7
- ⁸¹ Narula J, Yasuda T, Palacios I, Fallon JT, Dec GW, Southern J, Strauss HW, Khaw BA. Antimyosinscintigraphy for detection of myocarditis: sensitivity, specificity, heart/lung ratio, clinical outcome and intra-/inter- observer variations. *J Nucl Med* 1991; 32: 1019 (abstr)

- ⁸² Obrador D, Ballester M, Carrio I, Berna L, Llado PG. High Prevalence of Myocardial Monoclonal Antimyosin Antibody Uptake in Patients With Chronic Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1289-93.
- ⁸³ Matsumori A, Kawai Ch, Yamada T, Ohkusa T, Marishima S, Tamaki N, Watanabe Y, Yonekura Y, Endo K, Kasishi J, Yoshida A. Mechanism and Significance of Myocardial Uptake of Antimyosin Antibody in Myocarditis and Cardiomyopathy: Clinical and Experimental Studies. *Clin Immunol and Immunopathol* 1993; 68, No 2 pp. 215-219.
- ⁸⁴ Werner GS, Figulla HR, Munz DL, Klingel K, Kandolf R, Emrich D, Kreuzer H. Myocardial indium- 111 antimyosin uptake in patients idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to hemodynamics, histomorphometry, myocardial enteroviral infection and clinical course. *Eur Heart J* 1993; 14: 175- 184.
- ⁸⁵ Maehashi N, Yokota Y, Takarada A, Usuki S, Maeda S, Yoshida H, Sugiyama T, Fukuzaki H. The Role of Myocarditis and Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1991; 1: 1-15.
- ⁸⁶ Shabetai R. Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: Twins or Distant Relatives? *Cardiology* 1989; 76: 332-337.
- ⁸⁷ Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. The Role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1983; 105: 176-9.
- ⁸⁸ Narula J, Nicol PD, Southern JF et al. Evaluation of myocardial infarct size before and after reperfusion: Dual tracer imaging with radiolabelled antimyosin antibody. *J Nucl Med* 1994; 35 1076- 85.
- ⁸⁹ Podack ER. Molecular mechanisms of cytolysis by complement and cytolytic lymphocytes. *J Cell Biochem* 1986; 30: 133-170.
- ⁹⁰ Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EGJ, Archard LC. Detection of coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from Patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 17: 1120-1123.
- ⁹¹ Kandolf R, Amels D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH. In-situ hybridization of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: An approach to diagnosis of viral heart disease: *PNAS* 1987; 84: 6272-6276.
- ⁹² Kandolf R, Klingel K, Metschnig H et al. Molecular studies on enteroviral heart disease: pattern of acute and persistent Infection. *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl D): 49-55.
- ⁹³ Maisch B, Berg PA, Kochsiek K. Autoantibodies and serum inhibition factors (SIF) in Patients with myokarditis. *Klin Wochenschr* 1980; 80: 219-225.
- ⁹⁴ Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C. Autoantibodies against beta-adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1989; 84: 97-103.

- ⁹⁵ Schultheiß HP. The significance of autoantibodies against the ADP/ATP carrier for the pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy – Clinical and experimental data. *Springer Semin Immunopathol* 1989; 11: 15-30.
- ⁹⁶ Kühl U, Melzner B, Schäfer B, Schultheiß HP, Strauer BE. The Ca-channel as cardiac autoantigen. *Eur Heart J* 1991; 12: 99-104.
- ⁹⁷ Caforio ALP, Goldman HJ, Haven AJ, Baig KM, Libera DL, Mc Kenna WJ and the Myocarditis Treatment Trial Investigators. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18: 270-275.
- ⁹⁸ Schwimmbeck PL, Bland NK, Schultheiss HP. The possible value of synthetic peptides in the diagnosis and therapy of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1991; 12: 76-80.
- ⁹⁹ Neu N, Cralg SW, Rose NR, Alvarez F, Beisel KW. Coxsackievirus induced myocarditis in mice: cardiac myosin autoantibodies do not cross-react with the virus. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 566-574.
- ¹⁰⁰ Narula J, Haida N, Virmani R, Di Salvo G, Kalodgie D, Hajjar RJ, Schmidt U, Semigran MJ, Dec GW, Khaw BA. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *New Engl J Med* 1996; 335: 1182- 1189.
- ¹⁰¹ Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara A, Quaini E, Di Loretto C, Beltrami A, Krajewski S, Reed CJ, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *New Engl J Med* 1997; 336: 1131-1141.
- ¹⁰² Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267: 1445-49.
- ¹⁰³ Kandolf R, Klingel K, Zell R, Selinka HC, Raab U, Schneider BW, Buktmann B. Molecular pathogenesis of enterovirus-induced myocarditis: virus persistence and chronic inflammation. *Intervirolgy* 1993; 35: 140-151.
- ¹⁰⁴ Jin O, Sole MJ, Butany JW, Chia W-K, Mc Laughlin PR, Liu P, Liew CC. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction: *Circulation* 1990; 82: 8-16.
- ¹⁰⁵ Pauschinger M, Preis S, Triesch A, Doerner A, Schultheiss HP. Detection of enteroviral RNA in patients having chronic myocarditis respectively dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 1174
- ¹⁰⁶ Martino TA, Liu P, Sole MJ. Enterovirus myocarditis and dilated cardiomyopathy: a review of clinical and experimental studies. In: Rotbart HA, ed *Human Enterovirus Infections*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1995: 291-350.
- ¹⁰⁷ Kandolf R, Canu A, Klingel K et al. Molecular studies on enteroviral heart disease In: Brinton MA, Heinz FX, eds. *New aspects of positive-strand RNA viruses*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1990: 340-8.

¹⁰⁸ Tracy S, Chapman NM, Mc Manus BM, Pallansch MA, Beck MA, Carstens J. A molecular and serological evaluation of enteroviral involvement in human myocarditis. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22: 403-414.

¹⁰⁹ Tracy S, Wiegand V, Mc Manus BM et al. Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1688-1694.

¹¹⁰ Caforio AL, Baboonian C, McKenna WJ. Postviral autoimmune heart disease- fact or fiction? *Eur Heart J* 1997; 18: 1051- 55.

¹¹¹ Heim A, Stille- Siegener M, Kandolf R, Kreuzer H, Figulla HR. Enterovirus-induced myocarditis: haemodynamic deterioration with successful application of interferon-alpha. *Clin Cardiol* 1994; 17: 563-5.

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. H. Vosberg danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die freundliche Betreuung. Für die geleistete Hilfe am Anfang dieser Arbeit möchte ich Dr. Mecklenbeck danken. Für die gute Zusammenarbeit und die Informationen über die kardiologischen Daten der Arbeit danke ich Dr. Lauer. Für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung danke ich Herrn M. Kyprianou. Nicht zuletzt gebührt allen Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Abteilung der HHU Dank für die freundliche Aufnahme und die jederzeit gewährte Hilfsbereitschaft.

Mit viel Liebe möchte ich hier meine Eltern erwähnen, die mir geholfen haben über alle Schwierigkeiten hinweg diese Arbeit abzuschließen.

Lebenslauf

Geboren am 22.12.1966 in München als Sohn von Prof. Dr. med. Athanasios Souvatzoglou und Dr. med. Irimi Vassiliou Souvatzoglou. Von 1972 bis 1978 Besuch der Grundschule und von 1978 bis 1984 Besuch des Dörpfeld Gymnasiums zu Athen. Im Jahr 1984 Schulabschluß und Erlangung des griechischen Apolyterion und der deutschen Allgemeinen Hochschulreife.

Von 1984 bis 1989 Medizinstudium an der Christian Albrecht Universität zu Kiel und Fortsetzung des Studiums bis 1993 an der Heinrich Heine Universität zu Düsseldorf. Abschluß des Studiums und 3. Staatsexamen im Mai 1993. Von Juli 1993 bis Februar 1995 tätig als Arzt im Praktikum in der Ersten Endokrinologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses "Alexandra" in Athen- Griechenland, in der Abteilung Innere Medizin des New Cross Hospital in Wolverhampton und in der Abteilung Innere Medizin des Bolton General Hospital in Bolton, England. Im Februar 1995 Erteilung der Approbation als Arzt in der BRD.

Von März 1995 bis September 1996 Militärdienst als Arzt in der griechischen Armee. Von November 1996 bis November 1997 Landarzt-dienst in Tsermiado, Griechenland.

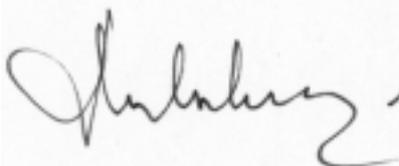
Zur Zeit Facharztausbildung in der Nuklearmedizin in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätskrankenhauses "Alexandra" in Athen-Griechenland.

Abstract

SOUVATZOGLOU, MICHAEL:

DIE MYOKARDSZINTIGRAPHIE MIT INDIUM-111-ANTIMYOSIN-ANTIKÖRPERN UND DIE IMMUNHISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER ENDOMYOKARDBIOPSIEN BEI PATIENTEN MIT KLINISCHEM VERDACHT AUF MYOKARDITIS: HINWEISE AUF HERZMUSKELZELLSCHÄDIGUNG UND ENTZÜNDUNG IN ABWESENHEIT VON HISTOLOGISCHEN ZEICHEN AUF MYOKARDITIS.

In der vorliegenden Arbeit stellten wir uns die Aufgabe, bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis die Herzsintigramme, durchgeführt mit ^{111}In markierten Antimyosin Antikörpern, mit den entsprechenden Befunden immunhistologischer und histologischer Untersuchungen der Endomyokardbiopsien zu vergleichen. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis sind oft in den mit ^{111}In markierten Antimyosin Antikörpern durchgeführten Herzsintigrammen, Hinweise auf Gewebsnekrose zu sehen. Die histologische Untersuchung der entsprechenden Endomyokardbiopsien bestätigt jedoch meistens nicht den Verdacht auf eine Myokarditis. Neuerlich entwickelte immunhistologische Methoden scheinen mit einer höheren Sensitivität als die histologische Untersuchung, die Herzmuskelentzündung entdecken zu können. Zur Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit wurde in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, bei der Auswertung der Antimyosinszintigramme sowohl die visuelle Bewertung der Anreicherung des Radiopharmakons in der Herzwand (Zuweisung von Score- Werten) als auch die Herz-Lungen-Quotienten (HLQ- Werte), die aus den in anteriorer (VE) und in 45° links-schräger (LAO) Projektion durchgeführten Aufnahmen berechnet wurden, gleichzeitig zu berücksichtigen. Die visuelle Bewertung "Score" korrelierte statistisch signifikant sowohl mit den HLQ-Werten aus den VE-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,592$ $p < 0,001$) als auch mit den HLQ-Werten aus den LAO-Aufnahmen (Spearman Korrelationskoeffizient $r = 0,51$ $p < 0,001$). Zweiundsiebzig Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis, unterzogen sich einer oder mehrerer Szintigrammuntersuchungen mit ^{111}In markierten monoklonalen Antimyosin Antikörpern. Die Szintigrammbefunde wurden mit den Ergebnissen der histologischen und immunhistologischen Untersuchung der Endomyokardbiopsien in Korrelation gebracht. Die histologische Untersuchung ergab eine Myokarditis bei neun von zweiundsiebzig Patienten. Acht dieser Patienten hatten ein positives Antimyosinszintigramm. Von den 59 Patienten mit einem positiven immunhistologischen Befund hatten 53 ein positives Antimyosinszintigramm. Die Szintigrammuntersuchung wurde auch als positiv beurteilt bei 25 der 33 Patienten mit negativem immunhistologischen Befund. Ein negatives Antimyosinszintigramm hatten 6 der 59 Patienten mit einem positiven immunhistologischen Befund. Einen negativen immunhistologischen Befund und ein negatives Antimyosinszintigramm hatten 8 Patienten. Die HLQ- Werte aus den VE- und aus den LAO-Aufnahmen sowie die Score- Werte aus der visuellen Bewertung der Antimyosinszintigramme der Patienten mit lymphozytärem Infiltrat im Biopsat, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den entsprechenden Werten der Patienten mit negativem immunhistologischen Befund. Wird ein positives immunhistologisches Ergebnis der Diagnose einer Myokarditis zu Grunde gelegt, so läßt sich der diagnostische Wert der Antimyosinszintigraphie folgenderweise berechnen: Sensitivität: 89,7% , Spezifität: 24,2%, Treffsicherheit eines positiven Szintigrammes: 68%, Treffsicherheit eines negativen Szintigrammes: 57%.

 1.8.00