elektronisches dokument
ULB Sachsen-Anhalt

Aus dem Institut für Pathologie
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. F.-W. Rath)

Kardiomyopathien im Kindesalter. Studie am pädopathologischen Obduktionsgut von 25 Jahren des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Christiane Friedrich**
geboren am 10.11.1966 in Naumburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. Rath
2. Prof. Dr. Wagner
3. Frau Prof. Dr. Röse (Magdeburg)

Verteidigung: 07.11.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000004838
[http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000004838]

Bei der retrospektiven Auswertung von 5796 pädopathologischen Obduktionen von 1969-1994 am Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden 33 Kardiomyopathien, unter Ausschluß einer Angiokardiopathie, einer Koronarsklerose, einer Hypertonie sowie eindeutig ursächlicher anderer Grundleiden, erfaßt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter Berücksichtigung morphologischer und klinischer Daten und der entsprechenden Literatur ein möglichst umfassendes Bild dieser Kardiomyopathien zu erstellen und einen Versuch der Unterteilung derselben vorzunehmen.
Am häufigsten (n=14) lagen uns Herzen vor, welche den Merkmalen einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) entsprachen. Diese waren zusätzlich mit einer Kammerendokardverdickung im Sinne einer Endokardfibroelastose (EFE) assoziiert.
Zur Gruppe der Hypertrophischen Kardiomyopathie (HCM) zählten wir 10 Kinder, von denen 3 Kinder Zeichen einer Hypertrophisch-obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) aufwiesen.
Die Restriktive Kardiomyopathie (RCM) wurde bei unseren Untersuchungen durch 3 Kinder vertreten.
Außerdem lagen zwei Fälle der sehr seltenen, bisher nicht klassifizierten Infantilen histiozytoiden Kardiomyopathie (IHCM) vor.
Eine Kombination der Kardiomyopathie mit zusätzlichen Veränderungen des Stoffwechsels bzw. am Skelettmuskel fanden wir bei 4 Kindern, die wir gesondert diskutieren.

Friedrich, Christiane: Kardiomyopathien im Kindesalter. Studie am pädopathologischen Obduktionsgut von 25 Jahren von 1969-1994 des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss. A, 76 Seiten, 2002

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	**Einleitung**	1
2.	**Einteilung und Merkmale der Kardiomyopathien**	2
2.1	**Einteilung**	2
2.2	**Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)**	4
2.2.1	Makroskopie	4
2.2.2	Histologie	4
2.2.3	Klinik	6
2.2.4	Ätiologie	7
2.3	**Dilatative Kardiomyopathie (DCM)**	8
2.3.1	Makroskopie	8
2.3.2	Histologie	8
2.3.3	Klinik	9
2.3.4	Ätiologie	10
2.4	**Restriktive Kardiomyopathie (RCM)**	11
2.4.1	Makroskopie	11
2.4.2	Histologie	11
2.4.3	Klinik	12
2.4.4	Ätiologie	13
2.5	**Infantile histiozytoide Kardiomyopathie (IHCM)**	14
2.5.1	Makroskopie	14
2.5.2	Histologie	14
2.5.3	Klinik	15
2.5.4	Ätiologie	15
2.6	**Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD)**	16
2.6.1	Makroskopie	16
2.6.2	Histologie	16
2.6.3	Klinik	16
2.6.4	Ätiologie	16

3.	**Aufgabenstellung**	17
4.	**Material und Methode**	18
5.	**Ergebnisse**	20
5.1	Kardiomyopathien im Kindesalter im Gesamtobduktionsgut von 1969-1994	20
5.2	Hypertrophische Kardiomyopathie	22
5.3	Dilatative Kardiomyopathie	24
5.4	Restriktive Kardiomyopathie	26
5.5	Infantile histiozytoide Kardiomyopathie	28
5.6	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie	30
5.7	Kardiomegalie in Kombination mit Veränderungen anderer Organe bzw. Organsysteme	30
5.7.1	Begleitende Skelettmuskelveränderungen	30
5.7.2	Begleitende Stoffwechselveränderungen	31
6.	**Diskussion**	33
6.1	Übersicht	33
6.2	Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)	34
6.3	Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	38
6.4	Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	41
6.5	Infantile histiozytoide Kardiomyopathie (IHCM)	42
6.6	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD)	44
6.7	Kardiomegalie in Kombination mit Veränderungen anderer Organe bzw. Organsysteme	44
6.7.1	Begleitende Skelettmuskelveränderungen	44
6.7.2	Begleitende Stoffwechselveränderungen	45
7.	**Schlußfolgerungen**	47
8.	**Zusammenfassung**	49
8.1	Epikritische Wertung	50
9.	**Abbildungen**	52
10.	**Tabellarische Erfassung der Obduktionsfälle**	61
11.	**Literaturverzeichnis**	69
12.	**Thesen**	75

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
ARVD	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
ASH	Asymmetrische Septumhypertrophie
AV	Atrioventrikular
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d	Tag
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
diast.	diastolisch
DNA	Desoxyribonucleinsäure
E	Eingangsnummer
EFE	Endokardfibroelastose
EKG	Elektrokardiogramm
EMF	Endomyokardfibrose
EPF	Endokarditis parietalis fibroplastica
EPH	Ödeme, Proteinurie, Hypertonus
EvG	Elastica-van-Gieson
g	Gramm
h	Stunde
HCM	Hypertrophische Kardiomyopathie
HE	Hämatoxylin-Eosin
HLA	Human Leucocyte Antigen
HNCM	Hypertrophisch-nichtobstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie
IHCM	Infantile histiozytoide Kardiomyopathie
IHSS	Idiopathische hypertrophische Subaortenstenose
J	Jahr
KBR	Komplementbindungsreaktion
KMP	Kardiomyopathie
KV	Kilovolt
Lfd.Nr.	laufende Nummer
li	links
M	Monat
m	männlich
min	Minute
MLU	Martin-Luther-Universität
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
o.	oder
OP	Operation
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
re	rechts

S:P	Septum:freie Ventrikelwand
SN	Sektionsnummer
SSW	Schwangerschaftswoche
syst.	systolisch
Tab.	Tabelle
u.	und
Vd	Verdacht
w	weiblich
W	Woche
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. EINLEITUNG

Krankheiten des Myokards, die mit einer Kardiomegalie einhergehen, wurden erstmals 1891 als ein eigenständiges Leiden im Unterschied zu Erkrankungen des Herzens infolge Klappen-, Koronar-, Perikard- oder Kongenitalschäden abgegrenzt (12). 1901 wurde der Begriff „primäre myokardiale Erkrankung“ geprägt (12).
Der noch heute gültige Terminus Kardiomyopathie (KMP) wurde 1957 von Brigden (18) und Goodwin (12) eingeführt. Zu diesem Zeitpunkt verstanden sie unter einer KMP nichtkoronar bedingte Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache, die sie jedoch auf Formen beschränkten, welche der heutigen dilatativen KMP (DCM) entsprechen würden. Die hypertrophische Form zählte man erst nach der Beschreibung der „asymmetrischen Hypertrophie des Herzens“ von Teare 1958 als zweite Kategorie zu den KMP (12).
Viele Autoren erweiterten diesen Begriff jedoch auch auf die viel größere Gruppe der Herzmuskelerkrankungen, welche im Rahmen einer bekannten Grundkrankheit auftreten (30). Eine daraufhin vorgeschlagene Unterteilung in primäre und sekundäre KMP (20, 31, 47, 55, 58, 89, 90, 116) konnte die Verwirrung jedoch auch nicht lösen und veranlaßte Goodwin und Oakley, ihre Originaldefinition der KMP als subakute oder chronische Erkrankung des Herzmuskels unbekannter oder unklarer Ätiologie, die oft das Endokard oder Perikard einbezieht, aber nicht Folge einer Strukturdeformität des Herzens, eines systemischen oder pulmonalen Hochdrucks oder einer Koronarsklerose ist, zu ändern (43). Ihre neue, von der WHO übernommene Definition versteht unter KMP eine Herzmuskelerkrankung ungeklärter Ätiologie (117).
Grundsätzlich betrifft diese seltene Erkrankung alle Altersgruppen. Eine besondere Bedeutung kommt jedoch der KMP im Säulings- und Kindesalter zu, da die meisten Todesfälle bei dieser Krankheit innerhalb des 1. Lebensjahres auftreten und das Risiko eines plötzlichen Todes höher ist, je früher die Symptome einsetzen (50).
Die Analyse und Dokumentation aller KMP durch den Pathologen in Zusammenarbeit mit Kollegen klinischer und theoretischer Fachbereiche gewinnt nicht zuletzt für die Ursachenerforschung und für eine humangenetische Familienberatung an Bedeutung.
Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes KMP sei eine Zusammenstellung der Einteilungsmöglichkeiten der unterschiedlichen Formen im folgenden dargestellt.

2. EINTEILUNG UND MERKMALE DER KARDIOMYOPATHIEN

2.1. EINTEILUNG

Einer Einteilung der Kardiomyopathien (KMP) können verschiedene Kriterien, wie Ätiologie und Pathogenese, Klinik und Hämodynamik sowie Morphologie zugrunde gelegt werden. Die Unterteilung der KMP hinsichtlich ihrer Ätiologie in KMP, deren Ursache unbekannt ist, den sogenannten „primären“ oder „idiopathischen“ KMP und in solche, die im Zusammenhang mit bestimmten Grunderkrankungen bestehen, den sogenannten „sekundären“ KMP (47, 60), war und ist auch heute noch verbreitet (20, 31, 47, 58, 89, 90, 116). Die WHO (88, 117) empfiehlt jedoch, den Begriff der KMP ausschließlich für Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache anzuwenden. Diese Formen sind auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit.
Die als „sekundäre“ KMP bezeichnete Krankheitsgruppe dagegen wird unter dem Begriff „spezifische Herzmuskelerkrankung“ zusammengefaßt und als Erkrankung mit bekannter Ursache oder Assoziation mit einer Störung anderer Systeme definiert. Diesen können Infektionen, entzündlich-allergische, nutritiv-metabolische und toxische Störungen, Myokardinfiltrationen, Myopathien und verschiedene Formen von Muskeldystrophien sowie physikalische Einflüsse zugrunde liegen (117).

Die von Klinikern verwendete Klassifikation der KMP nach ihrem Effekt auf die hämodynamische Funktion des Herzens in dilatative, hypertrophische und restriktive Formen (40, 68, 78, 117) wird aufgrund des morphologischen Korrelats auch von den Pathologen akzeptiert. Die *dilatative KMP* (DCM) ist im Wesentlichen durch eine systolische Dysfunktion bei Ventrikeldilatation, erhöhtes Herzgewicht und reduzierte Ejektionsfraktion gekennzeichnet. Für eine *hypertrophische KMP* (HCM) ist eine diastolische Dysfunktion mit idiopathischer Hypertrophie und verminderter Ventrikelfüllung charakteristisch. Die *restriktive KMP* (RCM) repräsentiert eine verminderte diastolische Compliance mit verminderter Ventrikelfüllung und normaler systolischer Funktion (33, 99). Der früher gebräuchliche Begriff der kongestiven KMP wurde zugunsten des Begriffs *dilatative KMP* (DCM) verlassen, da eine Ventrikeldilatation auch oft ohne eine deutliche kongestive Herzinsuffizienz nachweisbar ist (27). Die *hypertrophische KMP* (HCM) kann obstruktiv mit muskulärer Einengung der linksventrikulären Ausflußbahn oder auch seltener mit mesoventrikulärer oder apikaler Ventrikeleinengung, als sogenannte hypertrophisch-obstruktive KMP (HOCM) auftreten.

Der nichtobstruktive Verlauf ohne derartige muskuläre Einengung wird als hypertrophisch-nichtobstruktive KMP (HNCM) bezeichnet .
Zur *restriktiven KMP* (RCM) gehören gemäß WHO-Definition (117) die Endomyokardfibrose (EMF) und die Endocarditis parietalis fibroplastica Löffler (EPF).
Einige Autoren ordnen der RCM auch weitere Herzveränderungen mit restriktivem Charakter, wie Myokardfibrosen, Myokardhypertrophie oder Myokardinfiltrationen durch pathologische Substanzen (z.B. Amyloid) zu (28,77).
Entsprechend der aktuellsten WHO-Klassifikation (87) zählt man außerdem die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD) zu den KMP (12, 14, 24,104).
Eine Sonderstellung nehmen das laut WHO-Empfehlung nichtklassifizierte Krankheitsbild der *Endokardfibroelastose* (EFE) und der ausschließlich im Säuglings- und Kleinkindalter auftretenden *Infantilen histiozytoiden KMP* ein (82, 87, 117).
Das morphologische Bild einer EFE stellt jedoch keine eigenständige Erkrankung, sondern eine scheinbar unspezifische Reaktion des kindlichen Myokards (27, 101, 104) dar, welche häufig mit kongenitalen Defekten wie einer Linksherzhypoplasie, Aortenostiumstenose, Ventrikelseptumdefekt oder Koronararterienanomalien assoziiert ist. Im anatomisch regelrechten Herz erscheint die EFE entweder in einem dilatierten oder in einem kontrakten linken Ventrikel (72, 82, 92, 110).Die dilatative Form ist dabei die weitaus häufigste (82, 104), während die kontrahierte Form nur sehr selten (72,110) vorkommt und von einigen Autoren gänzlich in Frage gestellt wird.
Das seltene und bisher nur im Säuglingsalter beobachtete Krankheitsbild der *Infantilen histiozytoiden KMP* wurde erstmals 1962 als spezifische Erkrankung aufgefaßt und erhielt damals die Bezeichung Arachnozytose des Herzens (114).

<u>Einteilung der Kardiomyopathien entsprechend der WHO-Klassifikation von 1995 (87):</u>

-Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)
-Dilatative Kardiomyopathie (DCM)
-Restriktive Kardiomyopathie (RCM)
-Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD)
-unklassifizierte KMP (z.B. Endokardfibroelastose)

Wir fügen dieser Aufstellung als Sonderform die Infantile histiozytoide Kardiomyopathie (IHCM) hinzu.

2.2 HYPERTROPHISCHE KARDIOMYOPATHIE (HCM)

Die besonders früher gebräuchlichen Synonyma „asymmetrische Septumhypertrophie“ (ASH) und „idiopathisch hypertrophische subvalvuläre Aortenstenose“ (IHSS) standen für die obstruktive Form der HCM .

2.2.1 Makroskopie

Makroskopisch imponiert die HCM durch eine Erhöhung des Herzgewichts bis auf das 2-3-fache der Norm mit Hypertrophie der Kammerwände und des Septums bei eher kleinem Ventrikellumen.
Das Septum ventriculorum ist häufig stärker als die Hinterwand des linken Ventrikels verdickt. Das Verhältnis von Septumdicke zu freier Wand (S:P) wird mit >1,3:1 bis zu Extremwerten von >3:1 angegeben (80, 117).Diese asymmetrische Septumhypertrophie kommt in 90% der Fälle vor (68) und betrifft typischerweise entweder das gesamte trabekuläre Septum oder seinen subvalvulären, mittleren oder apikalen Anteil (72, 102). Seltener befindet sich die Hypertrophie an der mittventrikulären linken freien Wand oder apikal (26, 82, 99).
Bei anderen Erkrankungen, die ebenfalls eine Septumhypertrophie hervorrufen, erreicht das Verhältnis S:P nur Werte <1,3:1. Bei Kindern ist die Diagnosestellung anhand der Septumhypertrophie jedoch problematischer, da das Septum in sich entwickelnden Herzen sowieso dicker sein kann (82). Werte von >1,3:1 kommen in 90% der Herzen von Embryonen, in 65% fetaler Herzen im 2. und 3. Trimenon und bei 25% der Herzen gesunder Neugeborener und solcher mit kongenitalen Malformationen (82) vor.
Im linksventrikulären Ausflußtrakt des Septums ist das Endokard durch das systolische Zusammenstoßen des vorderen Mitralsegels mit dem hypertrophierten Septum verdickt (26, 48, 80, 92, 99, 117). Der Septumwulst deplaziert den anterioren Papillarmuskel und zieht eine Erweiterung der Mitralklappenebene nach sich (72, 80).
Die Koronararterien unterliegen keinen pathologischen Veränderungen.

2.2.2 Histologie

Das histologische Bild der HCM wird durch eine Faserhypertrophie mit Durchmessern um die 4o µm (38), bizarre und vergrößerte Kerne mit perinukleärem Hof sowie teilweise vorliegende Doppelkernigkeit und eine auffallende Desorganisation des Myokards bestimmt. Die Desorganisation ist durch winklig bis wirbelig zueinander verlaufende Muskelfasern mit

abnormer Seit-zu-Seit-Verbindung, die oft nur einen kurzen Verlauf haben und von Bindegewebe unterbrochen werden, gekennzeichnet (4, 10, 19, 26, 72, 99, 117).
Maron und Roberts stellten ein Konzept zur qualitativen und quantitativen Auswertung mittels Video-Planimetrie dieser Faserdesorganisation vor (71). Vorausetzung einer korrekten Auswertung sind dabei transversal geführte Gewebeschnitte des Herzens. Eine Faserdesorganisation kommt jedoch auch in gesunden oder anderweitig erkrankten Herzen vor. Um die Diagnose HCM stellen zu können, muß die Desorganisation >5% des Gewebes erfassen und darf nicht auf folgende Stellen beschränkt sein, wie z.B.

- Verbindung zwischen Septum und freier Wand
- an Trabekeln
- in Umgebung von Fibrosen
- an Punkten sich verbindender großer Muskelbündel
- in der Umgebung von Blutgefäßen. (71)

Unter diesen Bedingungen stellt die Myokardfaserdesorganisation sowohl bei der HOCM mit Betonung der Veränderungen im Septum, als auch bei der HNCM mit in der freien Wand akzentuierten Veränderungen (10) einen hoch sensitiven (86%) und hochspezifischen (92%) Marker in quantitativen Studien dar (71, 116). Die Desorganisation im Septum ist im zentralen Drittel am ausgeprägtesten (38).
Jedes histologische Merkmal für sich erlaubt jedoch noch nicht die Diagnose HCM. Einen Anhalt zur Diagnosefindung gibt daher der histologische Index zur HCM nach van Norden (112), der auch von der WHO aufgegriffen wird. Danach werden die fünf Parameter wie:

- kurze, von Bindegewebe unterbrochene Fasern
- große bizarre Kerne
- interstitielle Fibrose
- Muskelfaserdegeneration
- Faserdesorganisation und -wirbelbildungen

mit jeweils bis zu drei Punkten bewertet. Erreicht diese Bewertung >65% bei OP-Proben bzw. >50% bei Biopsieproben, spricht dies für die Diagnose HCM.
Die intramuralen Arterien erreichen oft eine abnorme Dicke von Intima und Media (74, 85, 116), das Endokard kann unspezifisch verdickt sein (117). Spalten zwischen Herzmuskelfaserbündeln werden zwar häufig beobachtet, aber als unspezifisch eingestuft (80).
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen unscharf begrenzte, verdichtete und verbreiterte Z-Streifen, verkürzte Sarkomeren, Aufspaltungen der Myofibrillen bis hin zum Verlust sowie einer Desorganisation derselben, vermehrte, unregelmäßig geformte Mitochondrien mit partieller bis totaler Cristolyse und teilweiser Membranruptur (10, 53).

2.2.3 Klinik

Besonders bei Kindern sollte das Auftreten pektanginöser Beschwerden Anlaß zu regelmäßigen Kontrollen hinsichtlich einer sich möglicherweise dahinter verbergenden HCM sein (17, 117).

Eine HCM kann sich durch das Auftreten von Belastungsdyspnoe, Palpitationen und Synkopen bemerkbar machen (19, 117). Weiterhin können ein systolisches Geräusch und ein 3. Herzton auskultiert werden.

Bei Kindern werden die typischerweise auftretenden Arrhythmien, wie Vorhofflimmern, ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien nur sehr selten im ambulanten EKG sichtbar (29, 119). Mittels Thalliumszintigraphie induzierbare Ischämien deuten bei jungen HCM-Patienten auf ein gesteigertes Risiko einer Synkope oder eines plötzlichen Herzstillstandes hin (23, 29, 45). Eine gesteigerte Prädisposition zu ventrikulären Tachyarrhythmien und plötzlichem Tod geht mit Spätpotentialen in der Endstrecke des QRS-Komplexes und im ST-Segment einher (23, 45, 119).

Im EKG sind eine tiefe negative T- und Q-Welle in den Ableitungen I, V5 und V6 und Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie häufig nachweisbar (99).

Die Herzen sind durch eine Hypertrophie mit disproportionalen Septum- bzw. Wandstärken, irreguläre Septumbewegungen, systolische Mitralklappenvorwärtsbewegung und eine regelrechte Ejektionsfraktion gekennzeichnet.

Bei der HOCM kann eine mechanische Obstruktion oder eine Obstruktion mittels Venturieeffekt, wodurch die AV-Klappen in den Ausflußtrakt gezogen werden, vorliegen. Dabei kann sowohl typischerweise die linksventrikuläre, aber auch, insbesondere bei Kindern, die rechtsventrikuläre Ausflußbahn betroffen sein (50, 53). Der Aufbau eines systolischen Druckgradienten ist möglich. Von großer hämodynamischer Bedeutung ist bei der HCM die verminderte diastolische Compliance bei einer verlängerten isovolumetrischen Relaxationszeit und enddiastolisch erhöhten Kammerdrücken (46, 117).

Histologische Bewertung von Biopsie- oder operativ reseziertem Gewebe kann die Diagnose HCM unterstützen (64).

Besonders Kinder sind lange symptomlos und viele von ihnen versterben plötzlich (102, 111). Andererseits ist die Prognose umso ungünstiger, je früher die Symptome eintreten.

Die HCM tritt weltweit mit einer Inzidenz von 2,5/100 000 Personen und Jahr auf. Es werden rassische Unterschiede in der Häufigkeit wegen des selteneren Vorkommens im negroiden Personenkreis angenommen (117).

2.2.4 Ätiologie

Der HCM liegt bei sporadisch und familiär auftretenden Formen in vielen Fällen eine genetische Determinierung zugrunde (46, 70, 99, 117). Dabei liegt hauptsächlich ein autosomal dominanter Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz und Expression vor (19, 27, 51, 82). Bei Kindern haben Studien in 60% der Fälle als Ursache einer HCM diesen Erbgang nachweisen können (82). In geringerer Häufigkeit scheinen autosomal rezessive Erbgänge verantwortlich zu sein (21).

HLA-Typisierungen ergaben in verschiedenen Studien eine Erhöhung der HLA-D in Assoziation zur HCM (46, 117), wobei eine Studie dabei zusätzlich zwischen HOCM und HNCM unterscheidet und die auch in den anderen Studien gefundene Erhöhung der HLA-DR 4 bzw. HLA-DRw 4 nur in Beziehung zur HOCM angibt (46).

Mehrere Untersuchungen belegen Mutationen der Beta-Myosin-Schwerkettengene auf Chromosom 14q11-12 bei HCM (51, 74, 99). Es werden zusätzlich familiäre Assoziationen zu Veränderungen auf anderen Chromosomen gefunden, was eine genetische Heterogenität vermuten läßt (26, 51, 99, 102).

Im Zusammenhang mit dem Vorkommen der HCM werden außerdem ein zugrunde-liegender Hyperthyreoidismus (80), eine Erhöhung der Trijodthyreoazetatsäure (TRIAC) (27, 80), eine überschießende Katecholaminproduktion oder eine abnorme Reaktion des Herzens auf zirkulierende Katecholamine (31, 46, 92) sowie Störungen des Neuralgewebes z.B. mit Lentiginose, Neurofibromatose (31) oder Phäochromozytom (27) diskutiert.

Während in älteren Studien nur lückenhaft oder keine Antikörper gegen Herzgewebe nachweisbar waren (46), lassen jüngere Untersuchungen immunologische Zusammen-hänge vermuten (97).

2.3 DILATATIVE KARDIOMYOPATIE (DCM)

2.3.1 Makroskopie

Makroskopisch ist die DCM durch ein bis auf das doppelte der Norm erhöhtes Herzgewicht, eine Dilatation der Herzhöhlen, die eine dazugehörige Hypertrophie maskieren kann und eine runde linksventrikuläre Herzform mit schlaffem und blassem Myokard gekennzeichnet (92, 117).

Die AV-Klappenringe können erweitert sein (27) oder die Ventrikeldilatation kann zu einer Achsenveränderung mit Mitralklappeninsuffizienz führen, wodurch das freie vordere Segelende der Mitralklappe infolge der Mitralregurgitation verdickt ist (92).

Das Endokard ist im linken und auch teilweise im rechten Ventrikel häufig fokal oder diffus grau-weiß verdickt. Es liegen in 50% der Fälle besonders im Spitzen- und Trabekelbereich des linken Ventrikels parietale Thromben vor (27, 68, 117). Eine Endokardverdickung kann besonders bei Kindern sehr prominent sein, als Leitmerkmal aufgefaßt werden (32) und wirkt prognoseverschlechternd (9).

Die Koronararterien zeigen keine pathologischen Veränderungen (27).

2.3.2 Histologie

Histologische Veränderungen unterliegen keiner Spezifität. Die Zellkerne sind hyperchromatisch und vergrößert, wobei die Faserdurchmesser eher reduziert erscheinen (27), aber auch erhöht sein können (103). Teilweise werden die Fasern auch als verlängert (27) und mit welligem Verlauf (4) beschrieben. Intramural liegen vermehrt diffuse Fibroseareale (95) und seltener auch besonders subendokardial akzentuierte Narben vor (22).

Degenerationen der Muskelzellen in Form von Myozytolysen und Muskelfasernekrosen mit leeren Sarkolemmschläuchen, die von Makrophagen und mononukleären Zellen umgeben sein können, werden gehäuft beobachtet. Innerhalb der Muskelfasern können mit basophilem, mukoidem Material gefüllte Vakuolen liegen (27, 34, 82).

Das verdickte Endokard zeigt vermehrt kollagene und elastische Fasern (117). Die intramuralen kleinen Gefäße unterliegen keinen Veränderungen oder sind manchmal, besonders in Fibrosezonen, durch eine verdickte Intimazone auffällig.

Auch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen ergeben ausschließlich unspezifische Veränderungen (2, 13, 41, 104, 117) mit Vermehrung der unterschiedlich großen und variabel geformten Mitochondrien bei gleichzeitiger Myofibrillenreduktion in einigen Fällen (95).

2.3.3 Klinik

Die Patienten mit einer DCM werden durch eine eher unspezifische Symptomatik mit Dyspnoe, Ermüdung und Ödemen als Zeichen einer Herzinsuffizienz auffällig, die häufig mit fiebrigen Infekten einhergeht (73, 117). Bei DCM besteht aufgrund der gestörten Hämodynamik eine erhöhte Neigung zu systemischen Embolien (73).
Teilweise wird das Krankheitsbild durch Brustschmerzen und einen erhöhten Jugularvenendruck komplettiert (32, 117). Als Ausdruck einer verminderten kardialen Pumpleistung zeigt sich eine periphere Blässe bzw. Zyanose (117).
Auskultatorisch werden ein systolisches Geräusch infolge der AV-Klappenregurgitation und ein 3. und 4. Herzton beschrieben (117). Das Röntgenbild zeigt eine Kardiomegalie. Die Herzaktionen sind häufig arrhythmisch, wobei das Spektrum von ventrikulären über supraventrikuläre Arrhythmien bis hin zu Vorhofflimmern in 20-30% der Fälle (45, 50, 117) bei gleichzeitigem Linksschenkelblock in 20% der Fälle reicht.
Hämodynamische Untersuchungen bestätigen oft die kontraktile Dysfunktion durch verminderte Ejektionsfraktion (41, 78, 103), einen enddiastolisch erhöhten linksventrikulären Druck (46), eine Ventrikelhypokinesie oder auch abnorme segmentale Wandbewegungen (32).
Im unspezifisch veränderten EKG werden teils flache, teils negative T-Wellen und gelegentlich eine Niedervoltage erkennbar (117).
Viele der Patienten erleiden jedoch einen plötzlichen Tod, ohne jemals durch Symptome auffällig geworden zu sein und somit ohne die Möglichkeit einer klinischen Diagnostik.
Die Letalität bei Patienten mit bekannten Symptomen ist mit 35% innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung und 70% innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung hoch (117). Bei Kindern treten die Symptome meist zwischen dem 1. und 6. Monat und bei 50% der Fälle innerhalb des 1.Lebensjahrs oft nach Infekten (13, 82) auf. Die Letalität ist innerhalb des 1. Lebensjahres am höchsten und im Alter von 1-14 Jahren am niedrigsten. Bei 25-30% der Patienten wird über spontane Remissionen berichtet (9, 50).
Die DCM ist die am häufigsten und in allen Weltteilen vorkommende KMP (8, 117), deren Inzidenz mit 5-10/100 000 Personen und Jahr angegeben wird (24, 33, 117).
Bei Kindern ist eine DCM in 4-8% der Fälle Ursache eines herzbezogenen Todes (82).
Das männliche Geschlecht ist häufiger befallen als das weibliche.

2.3.4 Ätiologie

Für die DCM werden vielfach folgende Ursachen diskutiert:

1. Infektionen mit Viren, insbesondere mit Coxsackie B-Viren, Echoviren, Herpesviren oder Enteroviren bzw. eine immunologische Störung als Reaktion auf Infektionen, außerdem Kreuzreaktionen, da Auto-Antikörper gefunden wurden, die sowohl mit kardiomyozytären Proteinen (Actin, Myosin) als auch mit Cocksackie-Virus-Antigenen reagieren (46),
2. Autoimmunmechanismen mit Ausbildung autoaggressiver kardiozytolytischer AK gegen myokardiales Sarkolemm. Als Basis für die Autoimmunstörungen wird ein selektiver Defekt der Suppressor-T-Lymphozyten angeschuldigt (46),
3. Entzündungen (60, 62),
4. Metabolische Störungen, denen Autoimmunmechanismen gegen Enzyme, die für die Pumpfunktion nötig sind, zugrundeliegen könnten (46),
5. Genetische Veränderungen, da die DCM familiär gehäuft auftritt.

Die typische Kopplung von DCM mit Endokardfibroelastose führt einige Autoren zu dem Schluß, daß genetische Defekte eine DCM begründen und während des intrauterinen Lebens eine EFE induzieren. Dafür ist ein autosomal rezessiver Erbgang wahrscheinlich (104).

2.4 RESTRIKTIVE KARDIOMYOPAHIE (RCM)

2.4.1 Makroskopie

Das vordringlichste Merkmal der EMF und EPF ist eine Myokardrigidität und das bis zu einigen Millimetern links-, rechts- oder biventrikulär verdickte Endokard, welches am häufigsten den Einflußtrakt, Teile des Ausflußtrakts sowie die Herzspitze betrifft (117). Die linksventrikuläre Endokardverdickung endet meist abrupt am vorderen Mitralsegel (44). Das fibröse Gewebe kann aber auch das hintere Mitralsegel und selten das vordere Mitralsegel einbeziehen und strahlt septenartig ins angrenzende innere Drittel des Myokards ein (117). Bei Progression wird die Herzspitze an die AV-Klappenebene herangezogen, was eine partielle Kammerobliteration und ein äußerlich sichtbares typisches Grübchen bewirkt. Nicht selten befinden sich im Ventrikel parietale Thromben, deren Organisation zu der oben beschriebenen starken Endokardfibrose führen kann (44).
Das Herz kann eine normale Größe aufweisen oder gering vergrößert und das Ventrikelcavum sowohl dilatiert, als auch reduziert sein (27, 44). Die Vorhöfe sind dilatiert (98). Zusätzlich können Perikardverdickungen und Perikardergüsse auftreten (117).
Die EFE zeigt sich makroskopisch durch eine diffuse grau-weiße, derbe und bis zu mehreren Millimetern dicke, oft als zuckerguß- oder porzellanartig beschriebene, endokardiale Auskleidung unterschiedlich starker Ausprägung, die vorwiegend die linke, aber auch teilweise die rechte Herzkammer und die Vorhöfe betrifft (13, 39, 82, 104, 110).
Diese Veränderung bezieht sowohl die Papillarmuskeln und Sehnenfäden als auch die Mitralklappensegel ein (39) und ist mit einer Ventrikeldeformation gekoppelt (13, 39, 82, 104, 110).

2.4.2 Histologie

Histologisch ist die Schichtung des verdickten Endokards bei der Endomyokardfibrose (EMF) und der Endokarditis parietalis fibroplastica (EPF) charakteristisch. Die oberflächliche Endokardschicht, der Thromben aufliegen können, wird von in zwei Lagen angeordnetem Kollagen durchzogen. Darunter befindet sich Granulationsgewebe aus losem Bindegewebe mit erweiterten Gefäßen und eingestreuten Entzündungszellen und gelegentlich eosinophilen Zellen (92, 117). Sowohl eine Kalzifikation als auch eine Ossifikation dieser veränderten Strukturen können vorkommen (92, 104, 116). Die normalgelagerten Myokardfasern können hypertrophiert sein und sind in verschieden hohem Maß von entzündlichen Infiltraten und Fibrosen umgeben (45).
Eine mögliche Perikardverdickung wird von unspezifischem fibrösem Gewebe gebildet. Ebenso kann die Intima der kleinen intramuralen Gefäße unspezifisch verdickt sein (44).

Bei Erwachsenen erfolgt eine Unterscheidung in ein Nekrosestadium (Myokarditis und Arteriitis) nach 5 Wochen, ein Thrombosestadium (Endokardverdickung, Thromben, Rückgang der entzündlichen Infiltrate, Thrombose der kleinen intramuralen Gefäße) nach 10 Wochen und ein Fibrosestadium nach 24,5 Monaten (46, 117).

Das verdickte Endokard bei der restriktiven Endokardfibroelastose (EFE) wird aus hypozellulärem, dichtem Bindegewebe mit elastischen und kollagenen Fasern gebildet (82, 104, 110). Es werden dabei sowohl spindelförmige, fibroblastenähnliche Zellen als auch glatte Muskelzellen beschrieben (39, 110). Im Gegensatz zu sekundär erworbener EFE sind die elastischen Fasern laut Vergleichsstudien hier dicker, größer, dunkler und orientiert (39, 82, 104).
Ausläufer dieser Bindegewebsschicht ziehen auch in das angrenzende Myokard ein. Fokal sind dystrophe Kalzifikationen und Nekrosen möglich (82).

2.4.3 Klinik

Sowohl die EMF als auch die EPF ist meistens mit einer Eosinophilie verknüpft. Klinisch können beide Formen mit Dyspnoe, Ermüdung, selteneren pektanginösen Beschweden sowie systemischen Embolien und perikardialen Ergüssen in Erscheinung treten (11).
Die rechtsventrikuläre EMF weist gegenüber der linksventrikulären EMF einige klinische Besonderheiten auf. So entwickeln sich häufig bei rechtsventrikulärem Befall ein bilateraler Exophthalmus, eine Zyanose, eine vergrößerte Parotis, ein erhöhter ZVD und Jugularvenenpuls, Aszites sowie eine pulsierende Hepatomegalie. Auskultatorisch ist ein 3. Herzton nachweisbar. Besonders bei dieser Form können gehäuft Rhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern, auftreten.
Dagegen zeigt ein linksventrikulärer Befall unspezifische Symptome eines Linksherzversagens. Die Vorhöfe können vergrößert sein (6).
Hämodynamische Untersuchungen verdeutlichen eine Abnahme der Myokardcompliance mit diastolischer Füllungsbehinderung und hohen enddiastolischen Drücken bei normaler systolischer Kontraktion und eine Mitralregurgitation bei der linksventrikulären Form bzw. eine Tricuspidalregurgitation bei der rechtsventrikulären Form (11). Echokardiographisch ist eine Verdickung des Endokards nachweisbar. Die Störung der diastolischen Compliance ist anfangs durch eine Restriktion (Myokardfibrose) und später durch eine Obliteration (Endokardverdickung und -thromben) zu erklären. (104, 117).
Die WHO unterscheidet bei Erwachsenen:
-einen arrhythmischen Typ

-einen perikardialen Typ mit starken Ergüssen
-einen pseudozirrhotischen Typ mit Aszites und Hepatomegalie
-einen kalzifizierten Typ mit Befall von Herzspitze oder pulmonaler Ausflußbahn
-einen linksventrikulär fibrosierten Typ mit Mitralregurgitation ohne Restriktion (117).
Viele Autoren unterscheiden bei der RCM die sogenannte EMF, als chronische Form, die häufiger in den Tropen und nur fraglich in Europa und bei Personen weißer Hautfarbe vorkommt von der sogenannten EPF, als akute Form, die vorwiegend in den gemäßigten Zonen auftritt.
Diese, auch als eine gemeinsame Krankheit verstandenen Formen der RCM, scheinen in bestimmten Populationen Afrikas bevorzugt aufzutreten. Diese Verbreitung scheint eher durch ökologische als durch genetische Faktoren bedingt zu sein. 14% der an Herzkrankheiten verstorbenen Patienten in Uganda und 10% in Nigeria litten an einer RCM (117).
Bei Kindern bis 15 Jahren ist die RCM besonders selten (82).
Auch bei der restriktiven EFE führen die Endokardverdickungen zu einer Abnahme der diastolischen Kompliance, wie oben beschrieben, und zu unspezifischer Symptomatik mit Herzinsuffizienz und Arrhythmien (104).

2.4.4 Ätiologie

Bei der RCM liegt sowohl bei der EMF als auch bei der EPF in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Eosinophilie vor, wobei der Mechanismus der selektiven Proliferation der eosinophilen Vorläuferzellen unbekannt ist (46, 117).
Neben einer idiopathischen Eosinophilie werden Assoziationen zu Polyarteriitis nodosa, Asthma, paraneoplastischen Reaktionen, Allergien und besonders zu Parasiteninfektionen diskutiert (44, 46, 117).
Außerdem werden für das Auftreten einer RCM geographische Einflüsse, ernähungsbedingte Faktoren, abnorme immunologische Reaktionen und Lymphgefäßobstruktionen angenommen (20).
Pathogenetisch scheinen kationische, das Myokard schädigende Proteine, die bei der Degranulation von Eosinophilen durch bestimmte Stimuli frei werden, verantwortlich zu sein (27, 82, 117).

2. 5 INFANTILE HISTIOZYTOIDE KARDIOMYOPATHIE (IHCM)

Für diese Form einer KMP finden verschiedene Synonyma wie „Arachnozytose“ (114), „Isolierte Herzlipidose“ (93), „Infantile xanthomatoide KMP“ (75), „Idiopathische infantile KMP“ (86), „Infantile KMP mit histiozytoiden Veränderungen der Herzmuskelzellen (36) und „Histiozytoide KMP im Säuglingsalter“ (3) Anwendung. Im deutschsprachigen Raum wurde erstmals von Wagner und Mitarbeitern mit einem Fallbeispiel auf diese Erkrankung hingewiesen (115).

2.5.1 Makroskopie

Makroskopisch imponieren die betroffenen Herzen durch ein erhöhtes Herzgewicht (16, 36, 67), Endokardverdickungen und fleckig gelb-weißliches Kammermyokard (16,115). Einige Autoren berichten von makroskopisch abgrenzbaren weißgrauen oder gelblichen Knötchen mit einem Durchmesser von 1mm bis 1,5 mm (36, 67, 82, 114). Diese Veränderungen können das links- und auch das rechtsventrikuläre Myokard, die Vorhöfe und die Herzklappen betreffen (67).
Das Perikard der häufig dilatierten Herzen ist nicht betroffen (36), es können jedoch Endokardverdickungen mit umschriebenen Endokardnekrosen und Fibrinauflagerungen sowie Wandthromben vorliegen (36, 115).

2.5.2 Histologie

Histologisch ist die Infantile histiozytoide KMP durch große (20-40µm), abgerundete oder ovale, helle, teilweise blasig aufgetriebene Zellen mit leicht basophilem Plasma und kleinen Vakuolen gekennzeichnet (36, 84, 104, 114, 115). Diese schaumzellartigen bzw. histiozytenähnlichen Herzmuskelzellen, die im gesamten Myokard vorkommen können, liegen jedoch vorwiegend subendokardial bandartig oder herdförmig aus dem synzytialen Zellverband herausgelöst vor (115).
Die Zellkerne sind chromatindicht, teils pyknotisch, teils aufgequollen und können Vakuolen enthalten (114). In den Zellen sind weder Myofibrillen noch eine Glykogenanreicherung und keine Längs- oder Querstreifung erkennbar (67, 114). Im Grenzbereich zu Herden derartig veränderter Zellen unterliegen einzelne Muskelfasern einer Myozytolyse (114).
Elektronenmikroskopisch sind die pathologisch veränderten Zellen durch eine Verminderung bzw. das Fehlen von Myofibrillen, eine erhöhte Anzahl sowie Polymorphie von Mitochondrien (106, 108) und durch das Fehlen von T-Tubuli gekennzeichnet. Die interzellulären Verbindungen sind schlecht entwickelt. Die Kerne werden von einer irregulären Membran umgeben und besitzen kleine Nucleoli (16, 36, 67).

2.5.3 Klinik

Neben einer Kardiomegalie mit allgemeinen Symptomen wie Dyspnoe, transienter Zyanose und kongestivem Herzfehler sind das klinische Hauptmerkmal dieser KMP-Form supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien (36, 84, 106, 115) mit Frequenzen bis zu 300/min (93). Nicht selten gipfeln diese Arrhythmien in Kammerflimmern und Herzstillstand (36). Elektrokardiographisch sind Überleitungsstörungen erkennbar (3, 67).Häufig gehen den Arrhythmien fiebrige Infekte, Übelkeit, Erbrechen oder auch Schutzimpfungen voraus (36, 67, 86, 106). Daneben werden aber auch Fälle von plötzlichem Tod ohne Prodromina beschrieben (67).

Bisher wurden nur insgesamt ca. 55 Fälle dieser KMP im Säuglings-und Kleinkindalter unter verschiedenen Namen beschrieben. Alle diese Kinder verstarben vor Vollendung des 4. Lebensjahres. Bei ihnen ist eine deutliche Mädchenwendigkeit auffällig (67, 84).

2.5.4 Ätiologie

Bis 1962 galt die arachnoide Zelle (Spinnenzelle) als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines Rhabdomyoms. Wegen der fehlenden neoplastischen, scharf begrenzten, knotigen Zellproliferation grenzte Voth trotz morphologischer Ähnlichkeiten die Arachnozytose des Herzens gegenüber dem Rhabdomyom ab (114).

Die Ätiologie dieser seltenen Erkrankung ist weitgehend unklar. Neben Entwicklungs-störungen des Purkinjezellsystems des Herzens (3, 67, 121) oder ursächlichen Virusinfektionen (100) werden mitochondriale Störungen mit verminderter Aktivität bestimmter Atmungskettenenzyme (Mangel an Cytochrom b und c) in Betracht gezogen (67, 81).

Mehrere Autoren berichten über eine familiäre Häufung dieser Erkrankung. Am ehesten wird dabei eine X-chromosomal-dominante aber auch z.T. autosomal-rezessive Vererbung angenommen (67, 100). Außerdem wird dieses Krankheitsbild von einigen Autoren als myokardiales Hamartom bzw. als Abnormität des Erregungsleitungssystems interpretiert (42).

2.6 ARRHYTHMOGENE RECHTSVENTRIKULÄRE DYSPLASIE (ARVD)

2.6.1 Makroskopie

Bei dieser Form einer Herzmuskelerkrankung ist vorwiegend der rechte, dilatierte Ventrikel betroffen, dessen Myokard partiell oder total atrophiert ist und von fibrös-lipomatösem Gewebe ersetzt wird (12, 45, 92, 104). Gelegentlich ist in diesen Prozeß auch der linke Ventrikel, meist partiell, einbezogen (12, 92).

2.6.2 Histologie

Diese Erkrankung ist durch ein massive Lipomatose vorwiegend des rechtsventrikulären Myokards bei Muskelfaserschwund gekennzeichnet. Das subendokardiale Myokard ist von diesem Faserschwund zuletzt betroffen. In einigen Fällen werden eine fokale Degeneration und Nekrose der übrigen Herzzellen zusammen mit chronischen Entzündungsinfiltraten gesehen (104).

2.6.3 Klinik

Für die ARVD sind Dysrhythmien, namentlich ventrikuläre Arrhythmien oder isolierte Extrasystolen in Kombination mit einem dilatierten hypokinetischen rechten Ventrikel charakteristisch (45, 104).
Das Krankheitsspektrum reicht in Abhängigkeit von der Ausdehnung der pathologischen Veränderungen von Minimalsymptomen bis hin zum plötzlichen Tod (12, 45).
Die T-Wellen im EKG sind typischerweise in allen Brustwandableitungen negativ, jedoch bei Kindern häufig positiv. Die ARVD scheint bei Kindern und Jugendlichen mit milden Formen zu beginnen, sich aber erst bei jugendlichen Erwachsenen zum Vollbild zu entwickeln (45), wodurch genaue Häufigkeitsangaben erschwert werden.

2.6.4 Ätiologie

Die ARVD tritt auch sporadisch, aber eher familiär gehäuft in Erscheinung. Eine autosomal dominante Vererbung mit unterschiedlicher Penetranz und Expression wird in einigen Fällen als Ursache angesehen (45), wobei Chromosom 14q24 eine besondere Rolle zu spielen scheint (94).
Einige Autoren ziehen aber auch eine ausgeheilte Myokarditis als Ursache dieses Leidens in Betracht (104).

3. AUFGABENSTELLUNG

Wir haben uns in dieser Arbeit zur Aufgabe gemacht, das Gesamtobduktionsgut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg von 1969-1994 zu erfassen, um dieses auf Kardiomyopathien bei Kindern im Alter von 0-16 Jahren hin zu untersuchen. Damit bewegen wir uns in einem Zeitraum, in dem eine Obduktionspflicht für Kinder bestand, wodurch wir eine hohe Aussagefähigkeit bezüglich der Häufigkeiten erwarten.
Dabei sollen nur die Kinder mit einer Kardiomegalie weitere Berücksichtigung finden, bei denen eine zugrundeliegende, bereits diagnostizierte Systemerkrankung oder eine Herzfehlbildung ausgeschlossen werden konnte, um eine strikte Abgrenzung der sekundären Kardiomyopathien zu erreichen.
Die anhand der Obduktionsprotokolle selektierten Fälle werden auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede vorwiegend in Bezug auf die pathologisch veränderte Morphologie des Myokards geprüft. Um diese veränderte Morphologie einordnen und werten zu können, liegt dieser Arbeit eine Literaturrecherche zur entsprechenden Thematik zugrunde.
Anhand der morphologischen Gegebenheiten der vorliegenden Kardiomyopathien soll eine Zuordnung der Fälle, auch unter Berücksichtigung der uns zur Verfügung stehenden anamnestischen und klinischen Angaben, in Anlehnung an die Klassifikationsempfehlungen der WHO zu dieser Erkrankung erarbeitet werden.
Für lichtmikroskopische Untersuchungen werden die archivierten Herzgewebeproben genutzt, während die Auswertung der makroskopischen, elektronenmikroskopischen und klinischen Veränderungen anhand der verfügbaren schriftlichen und fotografischen Dokumentation erfolgt.

4. MATERIAL UND METHODE

Die Autopsieprotokolle aller Kinderobduktionen im Alter von 0-16 Jahren der Jahre 1969-1994 des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurden hinsichtlich der pathologisch-anatomischen Diagnosen kontrolliert. Eingeschlossen werden die Obduktionsergebnisse eines Feten der 24. SSW.
Erfaßt wurden mit Sektionsnummer, Geschlecht und Sterbealter alle Kinder mit einem erhöhten Herzgewicht bzw. der subjektiven Beschreibung einer Kardiomegalie, einer Kardiomyopathie, einer Endokardfibroelastose oder einer Endomyokardfibrose.
Ausgeschlossen wurden diejenigen mit einer Angiokardiopathie, Koronarsklerose oder Hypertonie sowie eindeutig ursächlicher Grundleiden wie Infektionen, entzündlich-allergische, nutritiv-metabolische oder toxische Störungen, Myokardinfiltrationen, Skelettmuskelerkrankungen und physikalische Einflüsse .
Jedoch beziehen wir in diese Arbeit die Diskussion von vier Grenzfällen ein, bei denen neben der Kardiomegalie auch nicht eindeutig geklärte Stoffwechselstörungen bzw. Erkrankungen des peripheren Skelettmuskelsystems vorliegen.
Die Auswertung der Fälle erfolgte retrospektiv durch das Studium der vorliegenden Sektionsberichte und des Fotomaterials. Zusätzlich lagen uns in den meisten Fällen archivierte, in Paraffin eingebettete Gewebestücke der Herzen vor, so daß eine Aufarbeitung derselben zu 4µm-Schnitten und ihre Färbung mittels Hämatoxylin-Eosin, Elastica-van-Gieson sowie z.T. Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS), Sudan III und Trichromfärbung nach GOLDNER erfolgen konnte (91).
Es wurde eine histologische Nachkontrolle sowie fotografische Dokumentation der Myokardschnitte und eine Auswertung der Morphologie der Kardiomyozyten, Kerne und des Endokards hinsichtlich verschiedener morphologischer Merkmale durchgeführt.
In einigen Fällen erfolgte eine elektronenmikroskopische Untersuchung von Ultradünnschnitten mit dem SEM 3+2 oder dem BS 500 von Tesla bei 60 KV Anodenspannung in verschiedenen Vergrößerungen. Die formalinfixierten Myokardproben wurden dafür wie folgt vorbereitet:
Nachfixierung in Osmiumtetroxid 0,01, Spülung mit Phosphatpuffer (122), Entwässerung über Aceton und Propylenoxid, Einbettung in Durcupan ACM, Vorauswahl der Areale für Ultraschnitte mit Hilfe von Toluidinblau gefärbten Semidünnschnitten und Schnittkontrastierung dieser Areale mit Bleicitrat und Uranacetat. Für unsere Auswertungen standen uns die auf Elektronenplatten EU 2 von ORWO vorgenommenen Aufnahmen zur Verfügung.

In Ausnahmefällen wurden immunhistochemische Untersuchungen mit Einsatz von Desmin (Intermediärfilament zur Charakterisierung glatter und quergestreifter Muskulatur) bzw. Antikörpern gegen Makrophagen (CD 68) eingesetzt.
Zusätzlich erfolgte die Erfassung anamnestischer und klinischer Daten, wenn möglich durch Einsichtnahme klinischer Unterlagen, ansonsten aus den klinischen Angaben auf dem Autopsieantrag.
Die Ergebnisse wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

1. Anzahl der Kardiomyopathien im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Kinderobduktionen unter Berücksichtigung von Sterbealter und Geschlecht
2. Versuch einer Unterteilung der gefundenen Fälle anhand der morphologischen und hämodynamischen Merkmale in entsprechende Kardiomyopathieformen.

Einen Überblick über die untersuchten Fälle verschaffen die im Anhang befindlichen Tabellen.

5. ERGEBNISSE

5.1 KARDIOMYOPATHIEN IM KINDESALTER IM GESAMTOBDUKTIONSGUT 1969-94

Im genannten Zeitraum wurden 37145 Obduktionen durchgeführt. Davon entfielen 5796 Fälle auf Kinder im Alter von 0-16 Jahren. Aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen unterlagen alle Sterbefälle dieser Altersgruppe bis 1991 der Obduktionspflicht.
Einem Maximum von 24,4 % Kinderobduktionen im Vergleich zu den Obduktionen bei Erwachsenen im Jahr 1979 stand ein Minimum von 5,8 % Kinderobduktionen im Jahr 1993 nach Wegfall der gesetzlichen Obduktionspflicht für Kinder gegenüber.
In allen untersuchten Jahren ergab sich ein Überwiegen der männlichen (n=3303= 56,9%) über die weiblichen (n=2493= 43,1%) obduzierten Kinder.
Die größte Gruppe der obduzierten Kinder war die der bis zu 1 Jahr alt gewordenen Kinder (58,2%), gefolgt von der Gruppe der totgeborenen Kinder zuzüglich des untersuchten Feten.

Bei den 5796 obduzierten Kindern fanden wir unter Einbeziehung des Feten und bei Ausschluß morphologisch erklärbarer Erkrankungen des Herzens, die mit einer Kardiomegalie einhergehen, wie Herzfehlbildungen oder Koronararterienveränderungen, 33 Kinder (20 männlich, 13 weiblich) mit einem zu schweren Herz. Bei vier dieser Kinder bestand außerdem eine Stoffwechsel- bzw. Muskelerkrankung (siehe Abschnitt 5.7) ohne eindeutig nachweisbaren Zusammenhang zu den Herzveränderungen.
Ansonsten wurden alle Fälle von Kardiomegalien ausgesondert, bei denen eine gleichzeitig diagnostizierte Systemerkrankung vorlag, welche entsprechend der bisherigen Erkenntnisse eindeutig Ursache der Herzmuskelveränderungen war, wie z.B. Glykogenose Typ II, Amyloidose, Vitium cordis, Skelettmuskelerkrankungen.

Bei der histologischen Kontrolle dieser Herzen zeigten sich hauptsächlich zwei unterschiedliche Myokardbilder. Eines war durch ein bizarres Muster sich durchflechtender, stark hypertrophierter Kardiomyozyten mit deutlicher Kernpolymorphie bei makroskopisch auffälligen Kammerwandverdickungen gekennzeichnet. Dem gegenüber stand ein Myokardbild mit vorwiegend normaler Ausrichtung der gering hypertrophierten Fasern mit geringerer Anisokaryose, welches vorwiegend übergewichtige Herzen mit erweiterten Herzkammern betraf.
Das die Kammern auskleidende Endokard war in den erstgenannten Herzen weniger und bei den übrigen stark durch Fibroelastose verdickt. Aufgrund dessen bot sich der Versuch einer vorsichtigen Gruppierung der vorliegenden Kinderherzen in zwei Formen von

Kardiomyopathien (KMP), in die hypertrophische KMP (HCM) für das erste und in die dilatative KMP (DCM) für das zweite morphologische Bild an.
Außerdem fanden wir Herzen, in denen eine Endokardfibroelastose (EFE) mit Restriktion des Ventrikellumens im Vordergrund stand (RCM).

Von diesen drei Formen konnten wir jedoch eindeutig zwei Fälle, die dem Bild der Infantilen histiozytoiden KMP entsprachen, abgrenzen.
Einbezogen haben wir im folgenden außerdem vier hinsichtlich ihrer Bewertung besonders unklare Fälle von Kardiomegalien, bei denen zusätzlich andere Organ- bzw. Systemveränderungen vorlagen.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen waren aufgrund unspezifischer Veränderungen des Myokards, wie Mitochondriose, keine Differenzierungshilfe (siehe Abb.21-23).

5.2. HYPERTROPHISCHE KARDIOMYOPATHIE (HCM)

Dieser Gruppe ordneten wir 7 Knaben und 3 Mädchen zu, welche im Alter von 0-13 Jahren verstarben. Das jüngste Kind dieser Gruppe war ein weiblicher Fet (E 10992/85) aus einem in der 24. Schwangerschaftswoche wegen einer Omphalozele durchgeführten Schwangerschaftsabbruch. Bei zwei Kindern handelte es sich um Geschwister, die ein Alter von 5 Monaten bzw. 17 Tagen erreichten (713/80 u. 33/82). (siehe auch Tab. 1, 5, 9)

Mit Ausnahme eines Kindes (33/82) war bei allen dieser Gruppe zugeordneten Kinder in der makroskopischen Beschreibung eine Herzgewichtszunahme gegenüber der Norm mit Myokardhypertrophie, die das linksventrikuläre und weniger ausgeprägt auch teilweise das rechtsventrikuläre Myokard betrifft, gemeinsam. Die Werte der linksventrikulären basalen Kammerwandstärke betrugen zwischen 10 mm bei einem 2 Monate alt gewordenem Knaben (9/90) und 22 mm bei einem 5 Jahre alt gewordenen Mädchen (77/84).
Bei allen Kindern, die zu Lebzeiten einer Röntgenkontrolle zugeführt wurden, wiederspiegelte sich diese Myokardhypertrophie in einer Kardiomegalie auf den Thoraxaufnahmen (siehe Tab.9).

Bei 8 Kindern dieser Gruppe konnten wir anhand der uns vorliegenden Gewebeproben die Herzen histologisch nachuntersuchen (siehe Tab.1). Sie zeigten eine stark ausgeprägte Faserhypertrophie sowie eine Hyperchromasie und Hypertrophie der bizarren und polymorphen Kerne. Dabei waren teilweise sowohl die links- und rechtsventrikuläre Kammerwand als auch das Septum betroffen . Charakteristisch für das Myokard war eine in vielen Schnitten und Blickfeldern des Septums und der freien Wände auffallende Ausrichtung der Herzmuskelfasern, von winkelig zueinaner verlaufenden, kurzen Faserzügen oder Einzelfasern über Faserüberkreuzungen bis hin zu wirbelförmigen Anordnungen (siehe Abb. 1-4 und 9-12), die jedoch bei den Geschwisterkindern nicht oder nur sehr diskret nachweisbar war (siehe Abb.5-8).
Intramurale Fibrosen traten teilweise sehr deutlich, in einigen Herzen diskret oder perivaskulär akzentuiert auf.
Unter Ausnahme des fetalen (E 10992/85) waren alle Herzen im histologischen Bild lumenwärts von einem fleck-oder bandförmigen, sehr gering bis mäßig stark fibrös verdicktem Endokard ausgekleidet. Eine auch makroskopisch sichtbare Endokardverdickung wurde in den Herzen der beiden Geschwisterkinder gefunden (siehe Abb.5-6), deren Ventrikel außerdem eine diskrete Dilatation aufwiesen (siehe Tab. 5).

Bei drei weiteren Kindern (676/78, 248/84, 1170/87) wurde autoptisch eine sogenannte romanische Konfiguration der Herzen mit Erweiterung der Mitralklappenebene bei dabei massiv hypertrophiertem linken Ventrikel beschrieben. Bei einem dieser Kinder (676/78) zeigte das Herz daneben eine biventrikuläre Kammerendokardverdickung, Epikardschwielen des linken Ventrikels und streifenförmige Myokardschwielen.

Eine makroskopisch deutliche Asymmetrie der Myokardhypertrophie zugunsten des extrem verbreiterten Kammerseptums mit Vorwölbung subvalvulärer Anteile in die links- bzw. rechtsventrikuläre Ausflußbahn fiel bei drei anderen Kindern (77/84, 1156/71, 571/72) auf. Ein 5 Jahre alt gewordenes Mädchen (77/84) und ein 7 Jahre alt gewordener Junge (1156/71) wurden aufgrund der Diagnose subvalvuläre muskuläre Aortenstenose bzw. Hypertrophisch obstruktive KMP (HOCM) der operativen Resektion obstruktiver Myokardanteile zugeführt. Dementsprechend zeigte sich bei der Obduktion makroskopisch der Zustand nach operativ reduzierten subvalvulären Septumanteilen.
Die histologische Kontrolle der resezierten Muskelanteile ergab in beiden Fällen eine Faser- und Kernhypertrophie mit teilweisem Übergang des Myokards in narbige Verschwielungen. Das dritte dieser Kinder war ein Junge (571/72), der plötzlich im Alter von 12 Jahren verstarb. Sowohl bei diesem, als auch bei dem oben erwähnten Mädchen wurden bei der Obduktion die Ventrikelwandstärken und die Septumdicke sowie das Herzgewicht gemessen, so daß wir eine S:P-Ratio von 2,9 und eine Herzgewichtszunahme auf das 1,8-fache der Norm bei dem Knaben und bei dem Mädchen bei einer Zunahme des Herzgewichts auf das 4-fache der Norm eine S:P-Ratio von 1,6 ermitteln konnten.

Unter Ausnahme der ohne vorherige medizinische Betreuung verstorbenen Kinder dieser Gruppe waren die übrigen bereits vor ihrem Tod wegen unterschiedlicher Symptome (siehe Tab. 9) in medizinischer Betreuung, wobei Herzinsuffizienzzeichen und Herzrhythmusstörungen im Vordergrund standen.
Echokardiographische und/oder hämodynamische Untersuchungen bei einigen Kindern (1156/71, 676/78, 77/84, 248/84, 1170/87) wiesen bereits zu Lebzeiten die autoptisch bestätigten hypertrophierten Myokardanteile und bei 3 Kindern (676/78, 248/84, 1170/87) eine linksventrikuläre Dilatation nach (siehe Tab. 9).
Eine familiäre Disposition ist außer bei dem Geschwisterpaar noch bei zwei weiteren Kindern (676/78, 1170/87) bekannt (siehe Tab. 9).

5.3 DILATATIVE KARDIOMYOPATHIE (DCM)

In dieser Gruppe stellen wir 14 Kinder (8 weibliche, 6 männliche) vor, von denen das jüngste im Alter von 11 Tagen, das älteste im Alter von 2 Jahren und die anderen innerhalb ihres 1.Lebensjahres verstarben (siehe Tab. 2, 6, 10).

In den Obduktionsberichten wurden die Herzen aller Kinder als vergrößert beschrieben und bei vier Herzen (758/79, 741/88, 971/88, 220/91) die Gewichte mitgeteilt, welche das doppelte bzw. sogar einmal (971/88) das 3,6-fache der Norm erreichten. Alle Herzen zeigten makroskopisch eine geringe bis mäßige Zunahme der links-und teilweise auch rechtsventrikulären Wandstärke (siehe Tab. 6).
Die uns zur Verfügung stehenden Herzgewebeproben von 9 dieser Kinder wiesen im histologischen Bild keine oder nur geringe Faserhypertrophie bei jedoch starken Faserkaliberschwankungen auf. Dabei waren häufiger sehr schmale längsgeschnittene Fasern anzutreffen (siehe Tab. 2).
Allen diesen Myokardschnitten war eine diskretere Kernhypertrophie und -polymorphie gemeinsam. Daraus resultierten in einigen Blickfeldern ungewöhnliche Kern-Plasma-Relationen zugunsten der Kerngröße (siehe Abb.16).
Die schmalen Fasern imponierten mit Ausnahme zweier Fälle (286/78, 971/88) in größeren, parallel zur Faserausrichtung geschnittenen Arealen durch einen wellenartigen Verlauf (siehe Abb.16).

Augenfällig war in allen Autopsieberichten die Beschreibung einer links-, teilweise auch biventrikulären Dilatation (siehe Abb.31) bzw. zumindest einer „romanischen“ Herzform bei zwei Fällen (971/88, 220/91), die z.T. mit Erweiterungen der atrioventrikulären Klappenansatzringe einhergingen.
Wir fanden bei der Obduktion aller Kinder dieser Gruppe ein teilweise weißlich aussehendes, verdicktes linksventrikuläres Endokard, welches mehrfach auch den rechten Ventrikel sowie den linken und vereinzelt auch rechten Vorhof mit einschloß. In den Herzgewebeschnitten zeigte sich histologisch ein mäßig bis stark bandartig fibrös verdicktes Endokard, von welchem Fibrosestränge ins angrenzende Myokard einzogen (Abb.13-14). Diese umflossen dabei Faserbündel und hinterließen teilweise ein Bild abgeschnürter subendokardialer Myozytenverbände. Das Endokard wies dabei keine spezifische Schichtung auf. Die subendokardial gelegenen Muskelzellen besonders innerhalb derartiger fibröser Abschnürungen waren häufig vakuolig aufgelockert und enthielten vereinzelt schollige Granula und unregelmäßig verschwommen begrenzte große Kerne (siehe Abb.13).

In 2 Fällen (585/78, 741/88) fanden wir dem linksventrikulären Endokard anhaftende, bereits Zeichen der Organisation aufweisende Parietalthromben vor (siehe Abb.15).
Das Endokard eines Herzens (414/83) hob sich bei der Autopsie durch das zuckergußartige Aussehen von den anderen ab. Aus den Kliniksakten dieses Kindes gingen keine Ergebnisse spezieller herzdiagnostischer Maßnahmen hervor, aber es wurde die Verdachtsdiagnose KMP gestellt.
Makroskopisch erschien die Myokardschnittfläche aller Kinder z.T. subendokardial abgeblaßt und in einem Herzen (742/86) sogar vernarbt, wobei wir hier in den Gewebeschnitten kompakte zellfreie Narbenareale mit Verkalkungsschollen nachweisen konnten. Intramurale Fibrosierungen beobachteten wir histologisch in dieser Gruppe nur vereinzelt.

Mit Ausnahme zweier Kinder, die erst am Todestag wegen Ernährungsproblemen bzw. Dyspepsie in lebensbedrohlichem Zustand auffällig wurden (796/70, 414/83), waren bei allen Patienten bereits zu Lebzeiten eine Kardiomegalie sowie die klinische Symptomatik einer Herzinsuffizienz und häufig tachykarde Herzrhythmusstörungen nachweisbar.
Bei 6 Kindern (540/73, 656/79, 1136/85, 742/86, 741/88, 220/91) wurde bereits echokardiographisch eine Dilatation bzw. Kontraktilitätsminderung des linken Ventrikels festgestellt. Diese und weitere Befunde sind in Tab. 10 zusammengestellt.

5.4 RESTRIKTIVE KARDIOMYOPATHIE (RCM)

Den 3 Kindern dieser Gruppe war eine deutliche Endokardverdickung bei nahezu unauffälligem Myokard und Ausschluß eines Vitiums gemeinsam. Dabei handelte es sich um Knaben, welche im Alter von 20 Stunden (623/84), 9 Tagen (337/76) bzw. 7 Monaten (249/83) verstarben. (siehe Tab. 4, 7, 11)

Bei der makroskopischen Untersuchung dieser Herzen war eine linksventrikuläre erhebliche bis zu 2mm starke Endokardverdickung von grau-weiß porzellanartigem, grau-gelblichem oder graurötlichem Aussehen augenfällig. Der linke Ventrikel erschien bei allen 3 Herzen eher verengt.
Der linke Ventrikel des 20 Stunden alt gewordenen Kindes (623/84) wurde als hypoplastisch mit erbsgroßem Lumen beschrieben. Alle drei Herzen enthielten zwar bivalvuläre Aortenklappen und zwei zusätzlich verdickte Mitralsegel, ohne jedoch dabei die morphologischen Kriterien einer Ostiumstenose zu erfüllen. Auch die Aorta ascendens war normallumig.
Die Herzen sowohl des 9 Tage als auch des 7 Monate alt gewordenen Knaben waren linksventrikulär wandhypertrophiert und beide Vorhöfe sowie die rechte Herzkammer erweitert. Klinisch wurden diese beiden Jungen mit zunehmender Herzinsuffizienz vorstellig. Bei beiden war eine Kardiomegalie nachweisbar.
Bei den zwei von uns histologisch kontrollierbaren Herzen (249/83, 623/84) war eine besonders stark ausgeprägte bandartige Endokardfibroelastose aus zellarmem dichten Bindegewebe mit elastischen und kollagenen Fasern ohne spezifische Schichtung und mit geringer Ausstrahlung der Fibrosezüge ins darunterliegende Myokard nachweisbar. Die subendokardialen Myozyten waren sehr blaß und enthielten vermehrt Vakuolen.
Das Myokard war lichtmikroskopisch kaum pathologisch verändert. Sowohl die Hypertrophie der Muskelfaserkerne als auch der Muskelfasern selbst war eher hintergründig.
Während sich bei dem ältesten Kind (249/83) auch intramural Fibrosierungen und Myozytolysen nachweisen ließen, fanden sich bei dem wenige Stunden alt gewordenen Kind nur angedeutet intramurale Fibrosen.
Die Obduktion dieser 3 Kinder ergab folgende extrakardiale Organveränderungen: Hyperplasie der Langerhans-Inseln (337/76), Hydrozephalus internus bei dem 7 Monate alt gewordenen Knaben nach Zangenentbindung (249/83) und Lungenatelektasen, Pneumonie u. Zyanose (623/84).

Die klinischen Symptome der 3 Kinder waren unspezifisch. Bei dem 7 Monate alt gewordenen Säugling (249/83) konnten mittels einer intrakardialen Untersuchung eine linksventrikuläre Hypertrophie und EFE mit Mitralklappenbeteiligung diagnostiziert werden (siehe Tab. 11).

5.5 INFANTILE HISTIOZYTOIDE KARDIOMYOPATHIE (IHCM)

Unter den von uns untersuchten Herzen fielen aufgrund außergewöhnlicher histologischer Bilder das eines 9 Monate alt gewordenen Jungen (1349/76) sowie das eines 10 Monate alt gewordenen Mädchens (726/90) auf. Bei beiden entsprachen die myokardialen Veränderungen einer Infantilen histiozytoiden Kardiomyopathie.

Makroskopisch waren die beiden Herzen durch eine Kardiomegalie mit Dilatation der Vorhöfe und Ventrikel gekennzeichnet. Die Myokardschnittfläche fiel besonders subendokardial durch eine grobe helle bis gelbliche Fleckung ohne darstellbare Knoten auf. Dieser Befund fand sich in einem Herzen (726/90) vorwiegend linksventrikulär und im Septum und in dem anderen Herz (1349/76) biventrikulär. Hier waren zusätzlich ein milchigweiß verdicktes Endokard beider Vorhöfe sowie hirsekerngroße gelbliche Knötchen an den Mitralsegeln bzw. Sehnenfäden nachweisbar.
Eines der Herzen (1349/76) war in den Vorhöfen von einem fibrös verdickten Endokard ausgekleidet, von welchem histologisch nachweisbare, zipfelförmig ins Myokard ausstrahlende Narben ausgingen.
Bei dem anderen Herz zeigte sich in der rechtsventrikulären Ausflußbahn ein mäßig fibrös verdicktes Endokard.
Besonders deutlich in den transmuralen Schnitten dieser Herzen hoben sich histologisch im Myokard beider Ventrikel und beider Vorhöfe subendokardial akzentuierte Herde atypischer stark hypertrophierter Myozyten mit sehr hellem feingranuliertem Plasma von dem umgebenden Herzmuskelgewebe ab. Die in unterschiedlicher Größe auftretenden Zellen trugen schaumzellartigen Charakter mit z.T. vakuoligen Auftreibungen und Fetttröpfchenansammlungen mit positiver Sudan III-Reaktion.
Gegenüber dem normal erscheinenden Myokard grenzten sich diese polygonalen Myozyten entweder scharf ab oder sie gingen kontinuierlich in diese über.
Die ungeordnet gelagerten „Schaumzellen“ mit polymorphen und oft komprimierten Kernen bildeten einerseits intramurale Knötchen oder umgaben andererseits unveränderte Myozyten (Abb.17-20). In der Übersicht imponierten die histiozytoiden Zellareale durch eine vermehrte Basophilie des Zytoplasmas gegenüber den histologisch unauffälligen Herzmuskelzellen.
Den myozytären Charakter der derartig veränderten Zellen konnten wir immunhistochemisch durch die positive Expression bei Ensatz von Desmin eindeutig belegen (siehe Abb.18). Die pathologischen Myokardabschnitte wurden von diskreten entzündlichen, vorwiegend mesenchymalen Randreaktionen gesäumt.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung des pathologisch veränderten Myokards des Jungen (1349/76) ließ eine Vermehrung und Hyperplasie von Mitochondrien unterschiedlicher Größe und Form mit vakuoligen und parakristallinen Einschlüssen sowie einen Verlust oder zumindest eine Reduktion von Myofibrillen erkennen (Abb.24).

Bei beiden Kindern wiesen bei der Obduktion gefundenes schleimiges Tracheobronchialsekret sowie hyperplastische Zervikallymphknoten auf einen möglicherweise stattgehabten Infekt hin.
Bei dem Knaben lagen uns außerdem Ergebnisse serologischer Untersuchungen ohne Nachweis einer Influenza-KBR und bakteriologische Untersuchungen mit Nachweis von Staphylococcus aureus im eitrigen Mittelohrsekret vor.

Beide Kinder wurden wegen eines respiratorischen Infektes 18 Tage (726/90) bzw.1 Monat (1349/76) vor dem Tod beim Arzt vorgestellt.
Bei dem Mädchen (726/90) bestand klinisch keine kardiologische Symptomatik und es verstarb plötzlich aus wiedergewonnenem Wohlbefinden.

Der Junge wurde eine Woche vor dem Tod wegen tachykarder Herzrhythmusstörungen, deutlich zunehmender globaler Herzinsuffizienz sowie einer geringgradigen metabolischen Azidose stationär aufgenommen. Röntgenologisch fiel das vergrößerte Herz auf. Die Herzauskultation ergab außer der Tachykardie keinen pathologischen Befund.
Unter laufender Therapie kam es zu Kammerflimmern , welches schließlich zum Tode führte.
Die Verdachtsdiagnose lautete tachykarde Herzrhythmusstörungen bei Endomyokarditis.

5. 6 ARRHYTHMOGENE RECHTSVENTRIKULÄRE DYSPLASIE (ARVD)

In den von uns untersuchten Altersklassen liegen uns zu diesem Krankheitsbild keine Fallbeispiele vor.

5. 7 KARDIOMEGALIE IN KOMBINATION MIT VERÄNDERUNGEN ANDERER ORGANE BZW. ORGANSYSTEME

Im folgenden stellen wir Herzmuskelveränderungen von 4 Kindern vor, bei deren Untersuchung zusätzlich pathologische Befunde an weiteren Organen bzw. Organsystemen gefunden wurden. Dabei handelte es sich zum einen bei einem 15 Jahre alt gewordenen Jungen (246/77) und einem 1 1/4 Jahre alt gewordenen Mädchen (1270/86) um Skelettmuskelerkrankungen und zum anderen bei einem 8 Monate alt gewordenen weiblichen Säugling (1092/88) und einem 2 Monate alt gewordenen männlichen Säugling (8/90) um nicht sicher geklärte Stoffwechselstörungen (siehe Abb.28-29).
Den hier untersuchten 4 Kindern war eine Herzgewichtszunahme bei einer biventrikulären Wandhypertrophie gemeinsam (siehe Tab.3, 8, 12).

5.7.1 Begleitende Skelettmuskelerkrankungen

Bei den beiden erstgenannten Kindern spiegelte sich die Kardiomegalie in den histologischen Myokardbildern durch eine mäßige Kern- und Faserhypertrophie wider, wobei jedoch bei dem Jungen (246/77) eine stärkere Hyperchromasie und Polymorphie der Kerne sowie ein angedeutet welliger, von Fibrosezügen unterbrochener Faserverlauf auffiel. Bei ihm fanden wir zudem einen dem linksventrikulären, stellenweise bandförmigen, fibrös verdickten Endokard anhaftenden Thrombus. Makroskopisch fiel bei ihm neben der nur herdförmig unterhalb der Aortenklappe sichtbaren Endokardverdickung und einer fleckig fibrosierten Myokardschnittfläche eine linksventrikuläre Dilatation und ein Foramen ovale auf.
Der lichtmikroskopisch beobachtete Faserverlauf im Myokard des Mädchens (1270/86) war von winkelig und wirbelig zueinander ausgerichteten Myozyten und intramuralen Fibrosen unterbrochen. Unter dem hier nur angedeutet fibrös verdickten Endokard enthielten die Myozyten vereinzelt vakuolige Aufhellungen.
Elektronenmikroskopisch zeigte sich hier eine Mitochondrienvermehrung mit intramitochondrialen elektronendichten Partikeln.
Die histologische Kontrolle der Skelettmuskulatur ließ in beiden Fällen ein Nebeneinander von Sarkolemmschläuchen unterschiedlicher Kaliber und z.T. kollabierte Sarkolemm-

schläuche mit reaktiver Kernvermehrung sowie an quergeschnittenen Fasern atypischerweise zentralständige Kerne im Sinne einer progressiven Muskeldystrophie erkennen.
Unter dem Elektronenmikroskop stellte sich am Skelettmuskel des Mädchens (1270/86) eine irreguläre Z-Band-Lagerung und eine Vermehrung sowie abnorme Verformung der Mitochondrien dar.
Die Gesamtheit der gewonnenen Befunde führten post mortem zu der Diagnose Dystrophia myotonica Steinert-Batten-Curschmann. Bei diesem Mädchen existierten außerdem Störungen des knöchernen Skeletts und eine abnorme Stirnbehaarung. Deratige Befunde lagen uns im Falle des Jungen (246/77) nicht vor.

Beide Kinder wurden ca. einen Monat nach ihrer Geburt einer ärztlichen Behandlung zugeführt, wozu bei dem Jungen ein systolisches Herzgeräusch und Herzinsuffizienzzeichen und bei dem Mädchen ein postnatales Atemnotsyndrom mit Ateminsuffizienz und Respiratorbedürftigkeit und eine erhebliche Tachykardie Anlaß gaben. Neben diesen Befunden lag bei dem Mädchen eine bioptisch gesicherte Typ I-Faserdisproportionierung als Ausdruck einer möglichen myotonischen Dystrophie vor.
Im 5. Lebensjahr wurde bei dem Jungen wegen klinisch deutlicher Abnahme der Muskelmasse die Diagnose einer progressiven Muskeldystrophie gestellt. (Weitere klinische Befunde sind in Tab. 12 augeführt).

5.7.2 Begleitende Stoffwechselerkrankungen

Auch bei den beiden im folgenden zu besprechenden Kindern (1092/88, 8/90) beschränkten sich die morphologischen Veränderungen nicht auf die Kardiomegalie, sondern schlossen bei dem weiblichen Kind eine Fettleber mit Verdopplung der Organgröße und bei dem Jungen eine hypertrophierte, blaß-graue, verquollene Zungenmuskulatur ein.
Das Myokard der beiden Säuglinge ließ unter dem Mikroskop eine bei dem Mädchen (1092/88) stärker, bei dem Jungen (8/90) mäßig ausgeprägte Faserhypertrophie und einen vereinzelt irregulären Verlauf der Kardiomyozyten deutlich werden. Zudem waren die Zellkerne bei dem Mädchen stark und bei dem Jungen mäßig hypertrophiert, polymorph und hyperchromatisch. Das Myokard wurde von Fibrosen durchsetzt und enthielt bei dem Jungen narbige Veränderungen, während bei dem Mädchen nur einzelne Myozytolysen vorlagen. Beiden gemeinsam war eine ausgeprägte Vakuolisierung vorwiegend subendokardial und bei dem Knaben vereinzelt auch intramural liegender Myozyten.
Die elektronenmikroskopische Untersuchung erbrachte bei beiden den Nachweis einer myokardialen Mitochondriose mit unterschiedlicher Größe und Form der Mitochondrien und

bei dem Jungen eine veränderte Lagerung der mitochondrialen Cristae sowie in geringer Anzahl nachweisbare Glykogenosomen, während bei dem Mädchen lamelläre Einschlüsse und Lipidtröpfchen in den Mitochondrien sichtbar wurden.

Bei beiden Kindern ergab die lichtmikroskopische Organkontrolle eine Leberparenchymveränderung, die bei dem weiblichen Säugling ihren Ausdruck in einer großtropfigen Leberzellverfettung besonders der peripheren Läppchenabschnitte fand, während bei dem Jungen eher feinvakuolisierte und locker verteilte Hepatozyten das Bild bestimmten. Hinzu kam bei diesem Knaben eine elektronenmikroskopisch erkennbare fokale Mitochondriose der Zungenmuskulatur bei unauffälligem lichtmikroskopischen Befund der Zunge.

Das Mädchen (1092/88) wurde 15 Tage vor dem Tode wegen einer Hepatomegalie und Herzinsuffizienz stationär eingewiesen. Echokardiographisch wurde die autoptisch bestätigte linksventrikuläre und septale Hypertrophie festgestellt, die zur klinischen Diagnose HCM führte. Bei mäßig erhöhten Leberwerten fanden sich keine weiteren Angaben hinsichtlich einer konkreten Stoffwechselerkrankung (siehe Tab. 12).

Der Knabe (8/90) befand sich wegen neonatalem Distreß mit Tachypnoe und persistierender metabolischer Azidose seit seiner Geburt durch Sectio caesarea in stationärer Obhut. Röntgenologisch zeigte sich eine später ständig zunehmende Kardiomegalie. Die übrigen klinischen Befunde ermöglichten keine Konkretisierung der Diagnosen (siehe Tab.12).

6. DISKUSSION

6.1 ÜBERSICHT

Im Zeitraum von 1969-1994 wurden am Institut für Pathologische Anatomie der MLU Halle-Wittenberg 5796 Kinderobduktionen durchgeführt. Ab 1991 ist nach Wegfall der gesetzlichen Obduktionspflicht für Kinder eine deutlich rückläufige Tendenz der Kinderobduktionszahlen auffällig. Unter den 5796 obduzierten Kindern registrierten wir 33 Kinder (0,57 %) mit einer Kardiomegalie ohne gleichzeitiges Vorliegen einer Herzfehlbildung, einer Koronarsklerose, eines Hypertonus oder einer beweisbaren ursächlichen Grunderkrankung. Von den 33 untersuchten Kindern verstarben 24 innerhalb des 1. Lebensjahres. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Feststellung anderer Autoren, daß die höchste Mortalität bei entsprechenden Herzveränderungen Kinder bis zu einem Jahr betrifft (50). Außerdem ergab sich bei unseren Fällen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (33) eine deutliche Knabenwendigkeit (20 Jungen, 13 Mädchen).
Der Einteilung der Herzmuskelerkrankungen können verschiedene Kriterien, wie Ätiologie und Pathogenese, Klinik und Hämodynamik sowie Morphologie zugrundegelegt werden. Wir zogen für unsere Arbeit über KMP im Kindesalter ausschließlich Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache heran und griffen auf die auch von Klinikern verwendete Klassifikation der KMP nach ihrem Effekt auf die hämodynamische Funktion des Herzens in hypertrophische, dilatative und restriktive Formen zurück, da diese mit den morphologischen Merkmalen korreliert (68, 117). Aufgrund der Unterschiedlichkeit der vorhandenen Gewebeproben war eine einheitliche qualitative und quantitative morphologische Auswertung jedoch unmöglich. Die morphologischen und klinischen Erkenntnisse führten uns in ihrer Gesamtheit zu der im Ergebnisteil dargestellten Einteilung.
Am häufigsten (n=14) ordneten wir die Störung am Herzen dem Typ der DCM zu. Gefolgt wird diese Gruppe von 10 Fällen, die einer HCM entsprachen. Drei der Herzen zählten wir zu der Gruppe der RCM. Außerdem fanden wir bei zwei Herzen histologische Merkmale, die dem laut WHO-Empfehlung nichtklassifizierten Krankheitsbild der ausschließlich im Säuglings-und Kleinkindalter auftretenden sehr seltenen histiozytoiden KMP entsprachen.
Zur Diskussion stellen wir zusätzlich 4 Kinder, bei denen wir neben der Herzmuskelerkrankung auch andere pathologische Organveränderungen fanden.
Diese Häufigkeitsverteilung der Kardiomyopathiearten entspricht der von der WHO (117) und auch anderen Autoren (24, 68) angegebenen.

6.2 HYPERTROPHISCHE KMP (HCM)

Bei den 10 von uns in dieser Gruppe untersuchten Kindern wurde bei allen eine Herzgewichtszunahme auf das 2-4 fache der Norm (5) mit abnormen Kammerwand- und Septumstärken, entsprechend dem für eine HCM wohl auffälligsten Merkmal (33) beschrieben.
Entgegen der Mehrzahl der von uns und in der Literatur beschriebenen HCM-Fälle mit eher geringgradiger (117) bzw. fleckförmiger (33) Endokardfibrose, fanden wir bei einem Geschwisterpaar (33/82, 713/80) eine schon makroskopisch und bei einem Jungen (676/78) deutlich histologisch erkennbare, den gesamten linken Ventrikel auskleidende Endokardfibroelastose, die so eher dem Bild bei DCM entsprach. Daneben wurde bei ihnen und zwei weiteren Kindern (248/84, 1170/87) makroskopisch eine Ventrikeldilatation bzw. romanische Herzform beschrieben, was nicht den vorgegebenen Kriterien einer HCM ohne vorliegende Dilatation (68) bzw. Formabweichung (33) entspricht.
Diese Ergebnisse stehen scheinbar im Widerspruch zu einer Zuordnung dieser 5 Fälle zur HCM, aber sowohl die abnorme Hypertrophie als auch die histologischen Merkmale rechtfertigen wiederum die Diagnose HCM.
Die Kenntnis der entsprechenden autoptischen und klinischen Daten gaben uns Anlaß, auf die in der Literatur (27, 38, 61, 79, 99, 104) hingewiesene Möglichkeit des Übergangs einer HCM in eine DCM bei Kindern zu verweisen. Ebenso ist umgekehrt bei einer DCM eine auftretende Hypertrophie als Gegenregulation denkbar (68).
Besonders eindrucksvoll zeigte sich die Problematik bereits klinisch im Falle eines 13 Jahre alt gewordenen Jungen (1170/87), der seit 6 Jahren vor seinem Tod unter klinischer Beobachtung stand. Ursprünglich wurde bei ihm echokardiographisch eine Septum- und linksventrikuläre Hinterwandhypertrophie festgestellt. Im weiteren Verlauf wurde jedoch eine zunehmende Ventrikeldilatation und Kontraktilitätsminderung deutlich. Dieser Tendenz trug die klinische Diagnose primäre HCM mit Übergang in Dilatation Rechnung. Autoptisch standen bei ihm die Merkmale einer HCM im Vordergrund.
Wir möchten betonen, daß wir diese 5 Fälle (676/78, 713/80, 33/82, 248/84, 1170/87) auch im Rahmen der DCM bzw. besser als Übergangsformen zwischen HCM und DCM für diskussionswürdig halten und eine eindeutige Abgrenzung besonders bei fehlender quantitativer Histologie problematisch ist.
Bei den histologischen Untersuchungen fanden wir aber bei allen Fällen hypertrophierte Fasern mit vergrößerten, hyperchromatischen und bizarr geformten Kernen, die in der Literatur unumstritten als wichtige Merkmale bei einer HCM gelten (10, 26, 117). Wir sahen desorganisierte Myokardbilder, die im Zusammenhang mit HCM auch in der Literatur immer

wieder genannt werden, über deren Bedeutung jedoch verschiedene Ansichten existieren (10, 26, 38, 50, 71, 112, 117, 118). Derartige Texturänderungen kommen an einigen Stellen auch im gesunden Herzen (27, 38), bei gesunden Embryonen und Feten (27, 38, 71) sowie bei anderen Herzerkrankungen (38, 46, 71) vor. Deswegen ist die Myokarddesoganisation qualitativ kein spezifischer Marker für die HCM. Es wird erörtert, daß derartige Gewebeveränderungen eine Persistenz der embryonalen Myokardstruktur seien (10, 118). Unter bestimmten Bedingungen bezüglich Schnittführung, Gewebelokalisation und Quantität können diese Merkmale, wie bereits im Abschnitt Einteilung und Merkmale der Kardiomyopathien erläutert, einen hochsensitiven und hochspezifischen Marker für eine HCM darstellen. Daran werden die hohen Anforderungen an die Entnahme und Auswertung von Gewebeproben ob zu Lebzeiten oder post mortem und damit die Einschränkungen einer rein histologischen Diagnosefindung deutlich.
Unter den von uns untersuchten Fällen befindet sich ein fetales Herz aus der 24.SSW (E. 10992/85), welches wir zur Gruppe der HCM zählen. In dem zu schweren Herz stellten sich histologisch deutlich hypertrophierte Muskelzellen dar.
Die Wandstärkenzunahme war also nicht Folge einer Hyperplasie, welche von einigen Autoren (38) für eine Herzgewichtszunahme in der pränatalen Periode verantwortlich gemacht wird, sondern einer „echten“ Hypertrophie. Außerdem zeigten die Myokardfasern sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch die oben beschriebene abnorme irreguläre Anordnung. Derartige Veränderungen wurden innerhalb von 10 Jahren bei der Untersuchung fetaler Herzen am hiesigen Institut für Pathologie kein zweites Mal gefunden. Daher ist es wenig wahrscheinlich, daß solche Myokardstrukturen normalerweise während der Fetalzeit entwicklungsbedingt auftreten.

Drei Kindern der hier besprochenen Gruppe (77/84, 1156/71, 571/72) war eine makroskopisch auffällige Asymmetrie der Myokardhypertrophie zugunsten des verbreiterten Kammerseptums gemeinsam. Eingedenk der problematischen Interpretation einer Septumhypertrophie, welche in sich entwickelnden Herzen nicht unbedingt Krankheitswert besitzt (82), spiegelte sich diese deutliche Asymmetrie bei zwei Kindern in einer S:P-Ratio von 2,9 (571/72) bzw. von 1,6 (77/84) wider. In der Literatur wird eine S:P-Ratio von >1,3 als Kriterium für eine HCM gefordert (80, 117). Für das dritte Kind lagen uns dazu keine Angaben vor. Eine derartige Asymmetrie ist einigen Autoren zufolge als morphologisches Korrelat einer Hypertrophisch-obstruktiven KMP (HOCM) mit systolischer Einengung der links- bzw. rechtsventrikulären Ausflußbahn denkbar (53, 102, 116).
Bereits zu Lebzeiten wurde eine Ausflußbehinderung bei zweien dieser Kinder (77/84, 1156/71) beschrieben und die Diagnose subvalvuläre muskuläre Aortenstenose bzw.

Hypertrophisch obstruktive KMP gestellt. Bei ihnen wurde in Übereinstimmung mit dem auch von anderen Autoren beschriebenen Vorgehen, eine operative Resektion entsprechender Myokardanteile vorgenommen (117). Leider verstarben beide Kinder bereits kurze Zeit nach dem operativen Eingriff, so daß uns keine Schlußfolgerungen über Funktionsverbesserungen des Herzens nach einer solchen OP möglich sind. Die histologische Kontrolle der resezierten Muskelanteile kann wie auch in unseren Fällen die Diagnose HCM unterstützen (64).
Die Kinder, welche vor ihrem Tod unter medizinischer Kontrolle standen und bereits röntgenologisch eine Kardiomegalie zeigten, litten unter zunehmenden Herzinsuffizienz-zeichen und ließen auskultatorisch meistens ein Systolikum erkennen (siehe Tab.9). Diese zwar unspezifischen Symptome werden in der Literatur aber immer wieder in Zusammenhang mit einer HCM genannt und sollten zumindest Anlaß zu Kontrollen sein (117). Typisch, jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen einer HCM, sind Tachykardien, die bei Kindern im ambulanten EKG aber nur selten sichtbar werden (29). Derartige Arrhythmien wurden auch bei einigen der von uns untersuchten Kinder beschrieben und können eine besondere Bedeutung als Hinweis auf vorliegende Myokardischämien durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch des hypertrophierten Myokards erlangen, müssen aber nicht vorkommen (17). Durch Thalliumszintigraphie induzierbare Ischämien deuten bei jungen HCM-Patienten auf ein erhöhtes Risiko einer Synkope oder eines plötzlichen Herzstillstandes hin (17, 23, 29, 45).
Echokardiographische und hämodynamische Untersuchungen (siehe Abschnitt 5.2 und Tab. 9) lassen klinisch spezifischere Aussagen über das Vorliegen einer HCM zu (46, 50, 53, 117, 116).
Daß auch einige der von uns untersuchten Kinder erst kurz vor ihrem Tod oder gar nicht medizinisch betreut wurden, bestätigt in der Literatur gemachte Feststellungen, daß Kinder lange symptomlos sind und viele von ihnen plötzlich versterben (102, 111).
Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht endgültig geklärt (siehe Abschnitt 2.2.4). Häufig liegt eine genetische Determinierung zugrunde (46, 70, 117). Bei vier der von uns untersuchten Kinder (676/78, 713/80, 33/82, 1170/87) fanden wir in der Anamnese bzw. bei nachfolgenden Recherchen eine familiäre Wiederholung von Todesfällen durch eine KMP, was ebenfalls auf eine genetische Disposition schließen läßt. Bei dem von uns untersuchten Geschwisterpaar und einem weiteren Kind (676/78) wurde zu Lebzeiten die Diagnose EFE gestellt, wobei wir jedoch, wie weiter oben im Text erklärt, eine bestehende HCM für wahrscheinlich halten.

In diesem Zusammenhang möchten wir die Bedeutung einer genetischen Familienberatung, die sich aus diesen auch in auswärtigen Studien immer wieder beschriebenen familiären Häufungen (33, 35) und den genetischen Forschungen bei HCM ergibt, hervorheben.

6.3 DILATATIVE KMP (DCM)

Den 14 in dieser Gruppe vorgestellten Kindern war eine Kardiomegalie mit geringer bis mäßiger Zunahme der links- bzw. auch rechtsventrilulären Wandstärke, die mit einer links- oder auch biventrikulären Dilatation bzw. einer runden Herzform einherging, gemeinsam. Diese Merkmale deckten sich ebenso wie die in einigen unserer Fälle beobachtete Erweiterung der atrioventrikulären Klappenansatzringe und vereinzelt auftretende Abblassung der Myokardschnittfläche mit den in der Literatur (27, 92, 117) hervorgehobenen makroskopischen Gegebenheiten bei einer DCM. Dabei kann die zugehörige Hypertrophie durch die Ventrikeldilatation maskiert werden (92, 117). Im Gegensatz zu verschiedenen auswertigen Studien (33), in denen häufiger das männliche als das weibliche Geschlecht von einer DCM befallen wurde, stellen wir in dieser Gruppe 8 Mädchen und 6 Jungen vor. Eine Mädchenwendigkeit wurde auch von anderen Autoren beschrieben (113) und kann insbesondere bei einer familiären Disposition auftreten (33).
Unsere Ergebnisse korrelierten mit denen anderer Untersuchungen, wonach bei Kindern sowohl das Auftreten erster Symptome als auch die Mortalität am häufigsten innerhalb des 1. Lebensjahr liegt (9, 13, 50, 68, 82, 112). Für die hier vorgestellten Kinder endete unter Ausnahme nur eines Kindes, welches im Alter von 2 Jahren verstarb, die Erkrankung innerhalb ihres 1. Lebensjahres tödlich.
Die 14 Kinder repräsentierten in unseren Untersuchungen die größte Gruppe entsprechend der auch weltweit am häufigsten vorkommenden Kardiomyopathieform (92, 117).
Die hervorstechendste Veränderung neben der Ventrikeldilatation war eine an allen von uns untersuchten 14 Herzen bereits makroskopisch feststellbare grau-weiße Endokardverdickung entweder des linken oder auch beider Ventrikel, obwohl bei zwei Kindern (1136/85, 742/86) zu Lebzeiten echokardiographisch eine Endokardverdickung ausgeschlossen wurde (siehe Tab.10). Auch von anderen Autoren wird dieses Bild beschrieben (27, 68, 117) und besonders bei Kindern sehr prominent und als Leitmerkmal einer kindlichen DCM angegeben (32). Ein gleichzeitiges Vorliegen von parietalenThromben (27, 49, 68, 117) zeigte sich bei uns jedoch nur in zwei Herzen.
In älteren Veröffentlichungen, und auch von der WHO (87) so empfohlen, faßt man eine EFE als eigenständiges nichtklassifiziertes und ausschließlich im Säuglings- und Kleinkindalter auftretendes Krankheitsbild auf (15, 56, 57). Auch einige der von uns untersuchten Kinder verstarben unter dieser Diagnose, die autoptisch zunächst bestätigt wurde. Eine EFE wird jedoch seit neuerer Zeit als unspezifische Reaktion des kindlichen Myokards z.B. auf eine Ventrikelwandspannungsänderung (15, 27, 101, 104) entweder in Assoziation mit kongenitalen Defekten oder im anatomisch normalen Herzen in Verbindung mit einem

dilatierten oder kontrakten Ventrikel gesehen (82, 99, 110, 104,). Die weitaus häufigere dilatative EFE scheint jüngeren weltweit erhobenen Untersuchungen zufolge einer kindlichen DCM zu entsprechen. Einige Autoren geben die Möglichkeit zu bedenken, daß die Myokarddehnung infolge einer Ventrikeldilatation die Entstehung einer EFE provoziert (39, 104). Eine Klassifizierung dieser Form der EFE als DCM wird vorgeschlagen (12, 13, 27, 32, 33, 50, 110). In Anlehnung an diese neueren Veröffentlichungen und aufgrund der augenfälligen Merkmalsübereinstimmung unserer EFE-Fälle mit einer Ventrikeldilatation mit denen einer DCM, besprechen wir diese Fälle deshalb nicht gesondert, sondern innerhalb der DCM.

Die histologischen Myokarduntersuchungen, die uns bei 9 Kindern dieser Gruppe möglich waren, ergaben recht übereinstimmende, aber unspezifische Veränderungen (siehe Abschnitt 5.3 und Tab. 2). Häufig anzutreffen waren daneben schmale längsverlaufende Fasern, die in größeren Arealen unter Ausnahme zweier Fälle durch einen wellenartigen Verlauf imponierten. Bei unseren Literaturrecherchen fanden wir sowohl eine Beschreibung dieses Phänomens (4) als auch eine Bestätigung des Wechsels zwischen eher reduziert erscheinenden oder auch erhöhten Faserdurchmessern bei hypertrophierten und hyperchromatischen Kernen (27, 103). Hypertrophierte Muskelzellen sind häufig durch Dilatation maskiert (33).

Der makroskopisch bereits auffälligen Endokardverdickung entspricht bei unseren Untersuchungen das histologische Bild eines mäßig bis stark bandartig fibrös verdickten Endokards ohne spezifische Schichtung. Als Erklärung für die darunter vakuolig veränderten Myozyten (siehe Abschnitt 5.3) käme eine Hypoperfusion des subendokardialen Myokards in Frage, welche wiederum eine zusätzliche hämodynamische Störung nach sich zöge (46). Wir sahen derartige Veränderungen ausschließlich subendokardial, während andere Autoren diese auch intramural beschreiben (27, 34, 82). Dagegen konnten wir das Vorliegen intramuraler Fibrosierungen und Muskelzelldegenerationen in Form von Myozytolysen vereinzelt bestätigen. Dem selteneren Vorkommen subendokardialer Narben entspricht einer unserer Fälle (742/86), bei dem sich subendokardial kompakte zellfreie Narbenareale mit Verkalkungsschollen präsentierten.

Die bei 6 der von uns in dieser Gruppe untersuchten Kinder bereits zu Lebzeiten feststellbaren kontraktile Dysfunktionen (siehe Abschnitt 5.3 und Tab.10) korrelieren in verschiedenen weltweit durchgeführten Untersuchungen mit einer DCM und finden Ausdruck in einer verminderten Ejektionsfraktion (41, 103), einem enddiastolisch linksventrikulär erhöhten Druck (46), einer Ventrikelhypokinesie oder auch abnormen segmentalen Wandbewegungen (32).

Die allen Kindern gemeinsamen Symptome der Herzinsuffizienz und der Kardiomegalie sowie häufig anzutreffende Tachykardien oder auch systolische Geräusche (siehe Tab.10) sind oft mit einer DCM verknüpft, aber besitzen unspezifischen Charakter (32, 73, 117). Hinsichtlich ihres diagnostischen Wertes werden Biopsiekontrollen in Zusammenhang mit einer DCM kontrovers diskutiert. Zumindest zur Ausschlußdiagnostik wird ihnen Bedeutung beigemessen (2, 50, 63, 64, 117). Bei den hier von uns vorgestellten Kindern wurden keine Endomyokardbiopsien durchgeführt.

Daß nur bei zwei Kindern zu Lebzeiten eine DCM und bei nur drei Kindern eine EFE diagnostiziert werden konnte, verdeutlicht die Problematik bei der Diagnosestellung einer DCM. Gleichzeitig eröffnet sich ein prognoseverbesserndes Potential in einer korrekten Diagnosestellung, da in einigen Fällen eine Herztransplantation alternativ zur symptomatischen Therapie in Frage käme (50, 104).

Bei zwei Kindern (656/79, 220/91) bestand die klinische Verdachtsdiagnose Myokarditis, wobei jedoch anhand der uns vorliegenden Unterlagen nicht deutlich wird, worauf sich dieser Verdacht gründete. Bei einem dieser Kinder verstarb ein Onkel ebenfalls an einer fraglichen Myokarditis. Histologisch waren jedoch bei keinem Kind dieser Gruppe Entzündungsinfiltrate sichtbar. Ein direkter Zusammenhang zwischen Myokarditis und DCM läßt sich auch in anderen Studien weder mittels licht- und elektronenmikroskopischer, noch mittels immunserologischer und immunhistologischer Untersuchungen überzeugend nachweisen (33, 52) und wird kontrovers diskutiert (60, 62) . Aber eine bereits ausgeheilte Myokarditis, die sich autoptisch nicht mehr nachweisen läßt, kann trotzdem nicht als Ursache ausgeschlossen werden (46). Auch ohne histologischen Nachweis von Entzündungszeichen wäre eine Beziehung zwischen Myokarditis und DCM möglich (46, 117).

In verschiedenen Studien waren nur unregelmäßig persistierende Viren nachweisbar, aber auch Zusammenhänge über Autoimmunmechanismen sind denkbar (7, 27, 46, 66, 96).

Bei unseren Untersuchungen ist der einzige Hinweis auf eine familiäre Häufung das unter der klinischen Diagnose Myokarditis verstorbene Kind, in dessen Familie ein weiteres Kind im Alter von 2 Monaten ebenfalls unter dieser Diagnose verstorben sein soll.

Die in anderen Studien jedoch vermehrt beobachteten familiären Häufungen von DCM und deren typische Kopplung mit einer EFE bestärken die Annahme genetischer Defekte, die eine DCM verursachen und während des intrauterinen Lebens eine EFE initiieren (104).

6.4 RESTRIKTIVE KMP (RCM)

Die üblicherweise hierunter klassifizierten Erkrankungen sind die Endomyokardfibrose (EMF), die häufiger in den Tropen und fraglich in Europa vorkommt und die Endokarditis parietalis fibroplastica LÖFFLER (EPF), die bevorzugt in gemäßigten Zonen auftritt. Beiden gemeinsam ist eine Eosinophilie und trotz uniterraner Verbreitung (44) eine Bevorzugung afrikanischer Populationen (117). Diese Erkrankung ist bei Kindern bis 15 Jahre sehr selten (82). In unserer Arbeit können wir dementsprechend nicht auf Fälle einer EMF oder EPF hinweisen. Über die Verknüpfung der Pathogenese sowohl der EMF als auch der EPF mit einer Eosinophilie in der Mehrzahl der Fälle ist man sich einig (11, 27, 33, 44, 46). Eine Reklassifizierung derselben zu den spezifischen Herzmuskelerkrankungen wäre daher konsequent (33, 44). Ausschließlich Fälle einer nichteosinophilen restriktiven Herzerkrankung, die durch eine diastolische Störung mit verminderter Ventrikelfüllung bei normaler systolischer Funktion gekennzeichnet sind, repräsentieren daher eine idiopathische RCM (33).

Der eindrucksvollste Befund der 3 von uns in dieser Gruppe vorgestellten Jungen war das massiv verdickte, derbe Endokard, welches die makroskopisch eher verengt erscheinenden Ventrikel auskleidete (siehe Abschnitt 5.4). Die Entstehung der subendokardialen Myozytendegenerationen wäre, ähnlich wie bei der DCM mit EFE, mit einer Hypodiffusion infolge des verdickten Endokards erklärbar (33).

Mit der bereits makroskopisch augenfälligen Endokardveränderung in den verengten linken Ventrikeln, repräsentierten diese Herzen das Bild einer „primären“ EFE im kontrahierten linken Ventrikel (104, 110) und damit möglicherweise eine RCM (92). Die hämodynamisch wirksame Myokardrigidität dieser Herzen, die den restriktiven Charakter dieser KMP verursacht, läßt sich mit der derben Ventrikelauskleidung und auch z.T. mit Myokardfibrosen begründen. Zusätzlich ist auch die Verengung des Ventrikellumens Folge der Endokardverdickung.

Die Obduktionsergebnisse lassen den Schluß zu, daß die genannten ausgeprägten Endokardveränderungen zu Lebzeiten eine Behinderung der diastolischen Ventrikelfüllung bei normaler systolischer Funktion dargestellt haben müssen.

Unter Ausnahme des nur 20 Stunden alt gewordenen Kindes, das einem plötzlichen Atem- und Kreislaufstillstand erlag, wurden die Kinder durch Herzinsuffizienzzeichen klinisch auffällig. Diese unspezifische Symptomatik wurde bei einem Jungen durch eine Sinustachykardie und ein Systolikum komplettiert. Auch andere Autoren weisen auf diese Symptome bei einer vorliegenden RCM hin (104).

6.5 INFANTILE HISTIOZYTOIDE KARDIOMYOPATHIE (IHCM)

Während unserer Untersuchungen fielen zwei Kinder aufgrund außergewöhnlicher myokardialer Veränderungen, die in der Form bisher bei nur ca. 55 Kindern unter verschiedenen Synonyma beschrieben wurden, auf (67). Dieser im Säuglings- und Kleinkindalter auftretenden Erkrankung erliegen die meisten Kinder bereits in den ersten beiden Lebensjahren (33). Es sind vorwiegend Mädchen betroffen (33, 67). Es wird ein Verhältnis von Mädchen zu Jungen von 4:1 angegeben (82).
Bei den von uns untersuchten Kindern handelte es sich um einen 9 Monate alt gewordenen Jungen (1349/76) und ein 10 Monate alt gewordenes Mädchen (726/90). Den Herzen beider Kinder war eine für diese Erkrankung typische Kardiomegalie mit Dilatation der Ventrikel und auch der Vorhöfe gemeinsam (33, 36, 67). Neben vereinzelten Endokardverdickungen berichten mehrere Autoren von fleckig gelb-weißlichem Kammermyokard bis hin zu bereits makroskopisch abgrenzbaren weißgrauen bis gelblichen Knötchen im Myokard, welche Durchmesser von bis zu 4 mm erreichen können (36, 67, 82, 114, 115).
Auf der Myokardschnittfläche der von uns untersuchten Herzen fanden wir grobe helle z.T gelbliche Fleckung, jedoch keine derartigen Knötchen. In der Literatur wird auch von einer Ausbreitung der Knötchen auf die Herzklappen berichtet (67, 82). In Übereinstimmung damit konnten wir an einem der Herzen (1349/76) hirsekerngroße gelbliche Knötchen an den Mitralsegeln bzw. Sehnenfäden darstellen.
Das histologische Äquivalent dieser vorwiegend subendokardial in der Zone der Trabekularmuskeln, aber auch intramural und im Vorhofmyokard lokalisierten Herde (siehe Abschnitt 5.5) wurde auch von verschiedenen anderen Autoren so beschrieben (36, 67, 114, 115).
Diese Veränderungen konnten wir in drei unterschiedlich stark ausgeprägten Situationen beobachten. Entweder fanden wir neben normalen Fasern eine Auflockerung und Verbreiterung von Zellen mit körnigem basophilem Plasma und einer Mitochondrienvermehrung oder deratige Zellen waren herdförmig begrenzt und zeigten eine unterschiedlich starke mesenchymale Reaktion. Das Endbild zeichnete sich durch an das normale Myokard angrenzende Areale blasig aufgetriebener, heller Zellen ohne Myofibrillen aus. Zweifel an der myozytären Herkunft der veränderten Zellen konnten wir immunhistochemisch ausräumen.
Das Myokard eines der von uns untersuchten Kinder konnten wir auch elektronenmikroskopisch kontrollieren und fanden in Übereinstimmung mit anderen Autoren, daß die pathologisch veränderten Zellen elektronenmikroskopisch durch eine Myofibrillenreduktion und Mitochondrienveränderungen mit parakristallinen Einschlüssen (siehe Abschnitt 5.5)

imponierten (36, 67). Entsprechend der Morphologie dieser vergrößerten und dilatierten Herzen werten einige US-amerikanische Autoren diese Infantile histiozytoide KMP als seltene Variante einer DCM, während diese KMP sonst nicht klassifiziert wird (3, 36, 67, 75, 86, 93, 115). Klinisch dominiert auch nicht das hämodynamische Defizit infolge der Dilatation mit entsprechenden allgemeinen Symptomen einer Herzinsuffizienz das Geschehen, sondern supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien (36, 115) mit Frequenzen bis zu 300 /min, die zu Kammerflimmern und plötzlichem Herzstillstand führen können (36).

Sehr häufig gehen den Arrhythmien fiebrige Infekte, Übelkeit, Erbrechen oder auch Schutzimpfungen voraus (36, 67, 86), woraus einige Autoren einen ätiologischen Zusammenhang ableiten (37, 115). Auch beide von uns hier vorgestellten Kinder wurden wegen eines respiratorischen Infekts auffällig. Der klinische Verlauf des Jungen entsprach der typischen Entwicklung bei vorliegender Infantiler histiozytoider KMP mit Einsetzen tachykarder Herzrhythmusstörungen nach einem Infekt, gefolgt von Kammerflimmern und schließlichem Herzstillstand. Bei dem Mädchen wurde klinisch keine kardiale Symptomatik dokumentiert.

Die Ätiologie der Infantilen histiozytoiden KMP ist noch nicht zweifelsfrei geklärt. Eindrücklich sind jedoch Berichte von familiären Häufungen, die eine genetische Ursache vermuten lassen (67, 100). Ebenso werden Entwicklungsstörungen des Reizleitungssystems angeschuldigt (3, 67, 121). Dies steht jedoch im Widerspruch zu der unregelmäßigen Lokalisation der veränderten Herzmuskelzellen und ist bisher nie bewiesen worden.

Gegen die Annahme, daß diese Veränderungen einer Hamartie entsprechen (42), spricht das Fehlen einer geweblichen Fehlentwicklung bzw. Strukturanomalie des Myokards. Bei der IHCM liegen reguläre Zellen vor, die jedoch durch mitochondriale Störungen verändert sind. Die fokal vermehrte Anzahl von Mitochondrien wird in einigen Veröffentlichungen als Kompensationsversuch eines mitochondriengebundenen enzymatischen Defekts gewertet (100).

6.6 ARRHYTHMOGENE RECHTSVENTRIKULÄRE DYSPLASIE (ARVD)

Hierzu liegen uns keine Fallbeispiele in dem von uns untersuchten Altersbereich vor.

6.7 KARDIOMEGALIE IN KOMBINATION MIT VERÄNDERUNGEN ANDERER ORGANE BZW. ORGANSYSTEME

Aufgrund der nicht möglichen eindeutigen diagnostischen Abklärung der ihre Herzveränderungen begleitenden nichtkardialen Symptome, finden 4 Kinder in der vorliegenden Arbeit Erwähnung, denen eine Herzgewichtszunahme mit biventrikulärer Wandhypertrophie gemeinsam war. Bei einem Jungen (246/77) waren außerdem die Herzventrikel dilatiert.

6.7.1 Begleitende Skelettmuskelerkrankung

Anhand der Autopsieergebnisse und der histologischen Myokardkontrollen von zwei dieser Kinder ließen sich die kardialen Symptome eines Jungen (246/77) durch pathologische Myokardveränderungen, die mit denen einer DCM vergleichbar sind, und eines Mädchens (1270/86), dessen pathologische Merkmale am Herzen eher denen einer HCM entsprechen, erklären.

Beiden gemeinsam war eine zu Lebzeiten auffallende Skelettmuskeldystrophie, die post mortem histologisch bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.7.1). Bei dem Mädchen lagen uns außerdem elektronenmikroskopische Befunde vor, in denen sowohl im Herz- als auch im Skelettmuskel eine Mitochondrienveränderung beschrieben wurde. Die uns vorliegenden Befunde reichen jedoch nicht aus, um zweifelsfrei Schlüsse über die Ätiologie und Pathogenese dieser Skelett- und Herzmuskelveränderungen zu ziehen. In der Literatur fanden wir jedoch Fallbeschreibungen mit vergleichbaren Ergebnissen. Die Autoren halten dafür eine Mutation des Beta-Myosinschwerkettengens auf Chromosom 14 als Ursache für möglich, da dieses sowohl im Herz- als auch im Skelettmuskel gefunden wird (14).

Eine der Ursachen für spezifische Herzmuskelerkrankungen ist laut WHO eine erbliche Muskeldystrophie (88). Hinzu kommt, daß die Herzsymptomatik oft einziges klinisches Zeichen einer erblichen Muskeldystrophie sein kann (50). Aber auch bei der sogenannten idiopathischen HCM wird in verschiedenen Untersuchungen eine Mutation der Beta-Myosinschwerkettengene auf Chromosom 14 belegt (51, 74,).

Bei dem Mädchen wäre auch eine in der Literatur beschriebene Mitochondriopathie mit Manifestation sowohl im Skelettmuskel als auch im Herzmuskel bei Kindern mit KMP denkbar (54, 69). Darauf werden wir noch im folgenden zu sprechen kommen. Zusätzliche, diesen Verdacht erhärtende Untersuchungen, liegen uns jedoch nicht vor. Wären diese

Veränderungen nachweislich für die Herzmuskelschäden verantwortlich und nicht nur begleitend, würde sicherlich eine Zuordnung derselben zu den spezifischen Herzmuskelerkrankungen diesen Herzveränderungen am ehesten gerecht. Elektronenmikroskopisch auch im peripheren Skelettmuskel darstellbare mitochondriale Veränderungen, wie Mitochondrienvermehrung mit parakristallinen Einschlüssen (siehe Abb.24-26), könnten schon klinisch bei bestehender Kardiomyopathie bzw. bei Kardiomegalie unklarer Genese oder im Rahmen kardialer Symptome diagnostische Hinweise auf eine mitochondriale Ursache geben. Entsprechende mitochondriale Veränderungen liegen peripher häufig noch vor einer kardialen Manifestation vor, wodurch diagnostisch ein zeitlicher Vorlauf und eine bessere Zugänglichkeit des zu untersuchenden Gewebes erreicht wäre.

6.7.2 Begleitende Stoffwechselveränderungen

Die beiden Kinder dieser Gruppe (1092/88, 8/90) erweckten bei bestehender Kardiomegalie zusätzlich den Verdacht auf eine Stoffwechselerkrankung, der sich bei dem Mädchen (1092/88) auf eine extreme Hepatomegalie und bei dem Jungen (8/90) auf eine persistierende metabolische Laktatazidose gründete. Hinsichtlich der Herzmuskelveränderungen entsprachen die makroskopischen und histologischen Merkmale bei beiden einer HCM. Gemeinsam war ihnen auch die histologisch deutliche Leberparenchymveränderung (siehe Abschnitt 5.7.2).
Die kardiale Mitochondriose beider Kinder, die sich bei dem Jungen auch in der Zungenmuskulatur wiederfand, gab Anlaß, dem Verdacht einer all diesen Veränderungen zugrundeliegenden Mitochondriopathie nachzugehen. In der Literatur wird auf die große Vielzahl sowohl neuromuskulärer als auch nichtneuromuskulärer Symptome und Symptomkombinationen in der Kindheit einschließlich KMP und auch Leberparenchymveränderungen verwiesen, die auch einzeln als Hinweiszeichen auf eine Mitochondriopathie vorkommen können (59, 76, 83, 105). Diese Vielzahl ergibt sich aus der Abhängigkeit verschiedener Organe und Gewebe von der Energiezufuhr über das Mitochondrium (76). Der wichtigste Screeningparameter für eine Mitochondriopathie ist die Milchsäure (105), die bei dem von uns untersuchten Jungen ständig erhöht war. Leider fehlen uns Angaben über eine Pyruvatbestimmung, da erst ein Laktat/Pyruvat-Verhältnis von >25 als Indiz einer Mitochondriopathie anzusehen ist (76).
Leider lagen uns weder bei diesen beiden Kindern noch bei dem unter 5.7.1 besprochenen Mädchen (1270/86) mit der ebenfalls als Hinweis für eine Mitochondriopathie geltenden Skelettmuskelerkrankung weiterführenden Laborparameter oder gar Messungen von Enzymaktivitäten vor.

Verantwortlich für mitochondriale Störungen können verschiedene Enzymdefekte der Atmungskette sein (109, 120). Diese wiederum können Folge verschiedener Mutationen sein, wobei mitochondriale DNA-Defekte nicht nach den Mendelschen Gesetzen, sondern maternal vererbt werden. Daher ist die Mutter Überträgerin dieser Erkrankungen, von der alle Kinder in gleichem Maße betroffen sein können (105). Ein Geschwisterkind des von uns untersuchten Jungen mit Laktakazidose verstarb an extremer Acidose 15 Stunden nach Geburt. Anhand der uns vorliegenden Befunde war es nicht möglich, die Diagnose Mitochondriopathie zu sichern. Eindrucksvoll waren die elektronenmikroskopisch nachweisbaren Mitochondrienvermehrungen und -verformungen, die in den zuletzt besprochenen Fällen und bei anderen Studien über Mitochondriopathien (104) im Gegensatz zu den nur fokalen mitochondrialen Veränderungen bei der histiozytoiden KMP diffus vorlagen.

Auch ohne letztlich eindeutige Diagnosen sind die Assoziationen der hier vorgestellten vier Fälle zu Skelettmuskelstörungen bzw. mitochondrialen Veränderungen nicht zu ignorieren. Eine Einstufung derselben zu spezifischen Herzmuskelerkrankungen (50, 88), die wir jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht zum Gegenstand unserer Untersuchungen gemacht haben, wäre zu prüfen. Diese vier Fälle verdeutlichen die Schwierigkeiten einer konsequenten Unterscheidung zwischen der sogenannten idiopathischen KMP und spezifischen Herzmuskelerkrankungen aufgrund ihrer funktionellen, klinischen und pathologischen Merkmalsüberlappungen und -gemeinsamkeiten sowie ihrer multifaktoriellen Pathogenese (12).

7.SCHLUSSFOLGERUNGEN

Kardiomyopathien im Kindesalter sind sehr selten und die Epidemiologie und Ätiologie dieser Erkrankungen sind noch nicht eindeutig geklärt. Kardiomyopathien erzeugen ein hohes Leid für die betroffenen Kinder und deren Eltern, da für diese heterogene Gruppe von Herzerkrankungen eine hohe Letalität typisch und eine spezifische Therapie kaum möglich ist. Aufgrund der unspezifischen Merkmale erlaubt weder die makroskopische noch die mikroskopische oder elektronenmikroskopische Untersuchung allein eine Differenzierung der zugrundeliegenden Störung. Eine Myokardbiopsie stellt in Kombination mit Echokardiographie, Angiokardiographie und intrakardialer Druckmessung jedoch einen wichtigen Beitrag zur Diagnosefindung dar. Zur Verbesserung der möglichen Biopsieaussagen ist eine Weiterentwicklung der Morphometrie von Nutzen.
Diagnostisch wertvolle Hinweise auf eine mitochondriale Ursache myokardialer Veränderungen können auch elektronenmikroskopische Untersuchungen von Biopsieproben aus dem besser zugänglichen peripheren Skelettmuskel liefern. Hier liegen entsprechende mitochondriale Veränderungen meist sogar mit zeitlichen Vorlauf gegenüber der kardialen Manifestation vor.
Die hämodynamischen Störungen sind Grundlage für die klinische Klassifizierung laut WHO-Empfehlung in dilatative, hyperthrophische und restriktive Kardiomyopathien und widerspiegeln sich auch in den morphologischen Veränderungen. Das Auftreten hämodynamischer Störungen und die damit verbundene Diagnosestellung kennzeichnet jedoch ein schon fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit entsprechender Prognoseverschlechterung.
Von entscheidender Bedeutung für die Möglichkeit kausaler Therapieformen sowie einer gezielten genetischen Familienberatung sind daher Fortschritte in der Erforschung der genetischen Grundlagen zu diesem Thema, da vermehrte Assoziationen dieser Erkrankung mit genetischen Defekten und familiäre Häufungen beobachtet werden.
Zunehmend stellen Kardiomyopathien, besonders die DCM, auch im Kindesalter eine Indikation zur Herztransplantation dar (1, 22, 25, 50, 104). Diese kann als ultima ratio nach symptomatischen Therapieformen eine Steigerung der Lebensqualität und -quantität bedeuten und besitzt damit für alle Betroffenen einen hohen Wert. Die Untersuchungen der explantierten Herzen müssen genutzt werden, um zusätzlich Aufschlüsse über die für eine Kardiomyopathie verantwortlichen Veränderungen auf verschiedenen Zellebenen zu erhalten.
Die Effizienz von Diagnostik und Therapie hängt vom Verständnis der Pathogenese der Herzmuskelerkrankungen, vom Zeitpunkt der Untersuchungen und dem Einsatz ent-

sprechender Methoden ab. Auf diesem Weg ist eine enge Zusammenarbeit von Klinikern, Humangenetikern, Molekularbiologen, Pathophysiologen und Pathologen unverzichtbar. Mit der vorliegenden Arbeit möchten wir einen Beitrag zum Verständnis der Morphologie von Kardiomyopathien leisten.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über das Vorkommen von Kardiomyopathien im pädiatrischen Obduktionsgut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Es wurden 5796 Obduktionen von Kindern bis zum 16. Lebensjahr, einschließlich Totgeborene, von 1969-1994 erfaßt und retrospektiv ausgewertet. Dabei fanden auch klinische Angaben Berücksichtigung. Unter diesen Kindern hatten 33 (0,57%) ein hypertrophiertes Herz. Bei diesen wurden Herzfehlbildungen, Koronarsklerosen und ein Hypertonus sowie gleichzeitig beweisbare ursächliche Systemerkrankungen ausgeschlossen. Es waren häufiger Jungen (n=20) als Mädchen (n=13) betroffen. Das Sterbealter lag überwiegend unter einem Jahr (n=23), in 9 Fällen zwischen 1 und 16 Jahren und bei einem Kind handelt es sich um einen Feten aus der 24. SSW.
Die Unterteilung der Kardiomyopathien erfolgte in die drei Hauptformen der HCM, der DCM und der RCM zuzüglich der Sonderform der Infantilen histiozytoiden Kardiomyopathie. Außerdem lag uns eine Gruppe von Kindern mit einer Kardiomyopathie vor, bei denen weitere wesentliche Störungen anderer Organe bzw. Organsysteme bestanden.

Zur Gruppe der HCM zählten wir 7 Jungen und 3 Mädchen, von denen 5 innerhalb des 1. Lebensjahres verstarben, einschließlich eines Feten. Bei 3 Kindern lag eine asymmetrische Myokardhypertrophie zugunsten des extrem verbreiterten Kammerseptums im Sinne einer HOCM vor. Neben den morphologischen Merkmalen einer HCM fanden wir bei 5 dieser Kinder eine Ventrikeldilatation, die sich als Übergang einer HCM in eine DCM interpretieren läßt. Die Gesamtheit der hämodynamischen, makroskopischen und histologischen Ergebnisse dieser 5 Kinder bestärken den Eindruck, daß eine Zuordnung entsprechend den gültigen Klassifikationen der Kardiomyopathien einigen kardiomyopathischen Zuständen nicht zufriedenstellend gerecht wird.

Unter der Kategorie DCM untersuchten wir 8 Mädchen und 6 Jungen, von denen das jüngste Kind im Alter von 11 Tagen , das älteste im Alter von 2 Jahren und die übrigen innerhalb des 1. Lebensjahres verstarben. In unseren Untersuchungen entspricht die DCM der häufigsten Kardiomyopathieform. Allen diesen Kindern war zusätzlich zur eigentlichen Myokardveränderung eine Kammerendokardverdickung ähnlich einer EFE gemeinsam.

Innerhalb der Gruppe der RCM besprachen wir 3 Jungen mit Herzmuskelveränderungen, bei denen eine Restriktion und Ventrikeleinengung im Vordergrund der Störung lagen. Alle 3 Kinder verstarben innerhalb des 1. Lebensjahres.

Unter dem Bild der sehr seltenen Infantilen histiozytoiden KMP stellten wir einen Jungen und ein Mädchen vor, die noch vor ihrem 1. Geburtstag verstarben. Ihnen waren neben einer Kardiomegalie mit Dilatation aller vier Herzkammern die typischen histologischen Merkmale hypertrophierter Myozyten mit histiozytoidem Charakter innerhalb umschriebener Herde im Myokard gemeinsam.

In der bewußt gesondert diskutierten Gruppe von Kardiomegalien in Kombination mit Veränderungen anderer Organe bzw. Organsysteme fanden wir 4 Kinder, von denen jeweils ein Junge und ein Mädchen neben den Skelettmuskelveränderungen bzw. nicht sicher geklärten Stoffwechselstörungen, an Herzmuskelveränderungen litten.
Für die Zukunft ist sicher zu erwarten, daß eine pathogenetische Einordnung der Kardiomyopathien möglich wird, welche die bisherigen uneinheitlich verwendeten Klassifikationen ablösen und damit mehr Klarheit schaffen könnte.
Die vorliegende Unterteilung der von uns untersuchten Herzen entsprechend der WHO-Klassifikation soll als Orientierungshilfe dienen. Das Hauptaugenmerk unserer Arbeit lag in der Darstellung der qualitativen morphologischen Veränderungen der untersuchten Herzen in Zusammenhang mit den klinisch deutlich gewordenen Herzfunktionsstörungen.

8.1 EPIKRITISCHE WERTUNG

Ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit ist die nahezu vollständig mögliche Erfassung von Kardiomyopathien im Kindesalter im Obduktionsgut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im vorliegenden Untersuchungszeitraum von 1969-1994. Dadurch ergibt sich ein recht objektives Bild über die Seltenheit der Kardiomyopathien im Kindesalter, die bei 5796 Obduktionen von Kindern in 33 Fällen als Todesursache diagnostiziert wurde.
Die Schwierigkeit der Selektion der Kardiomyopathien liegt in deren Abgrenzung gegenüber Krankheitsbildern, die ebenfalls eine Kardiomegalie aufweisen, die aber in Zusammenhang mit Herzfehlbildungen oder Systemerkrankungen stehen. In diesem Zusammenhang kommt den hier ausschließlich auf Kinder beschränkten Untersuchungen eine objektivierende Bedeutung zu, da bei diesen im Vergleich zu Erwachsenen das Einwirken sekundärer Einflüsse entsprechend gemindert ist. Dennoch, nicht immer sind anhand vorliegender anamnestischer, klinischer und pathologischer Informationen derartige Kausalitäten eindeutig (siehe Abschnitt 5.7).
Bei dem Versuch der Zuordnung der Kardiomyopathien zu den HCM, DCM, RCM sowie der IHCM stützten wir uns vorwiegend auf die morphologischen Merkmale. Für die Auswertung der Makroskopie standen uns die Dokumentationen der Obduktionsprotokolle zur

Verfügung, die aber ebensowenig wie die Gewebeentnahmen aus dem Myokard für die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen standardisiert vorlagen. Aufgrund der entsprechend differenten Gewebeproben hinsichtlich Qualität, Quantität und Lokalisation, waren morphometrische Messungen nicht möglich.
Häufig fanden wir morphologisch sehr typische Merkmale, aber wir wurden auch mit gering ausgeprägten bzw. im Bezug auf die Makroskopie oder auch die klinischen Daten untypischen histologischen Merkmalen konfrontiert. In diesen Fällen haben wir die Zuordnung zu den Kardiomyopathieformen entsprechend der vordergründigsten Merkmale vorgenommen und diskutieren diese als Übergansformen.
Die elektronenmikroskopisch erkennbaren Veränderungen bei den untersuchten Herzen sind unspezifisch.
Standardisierte morphologische Auswertungen sollten für die Diagnosefindung und Differenzierung von Kardiomyopathien an Bedeutung gewinnen.

9. ABBILDUNGEN

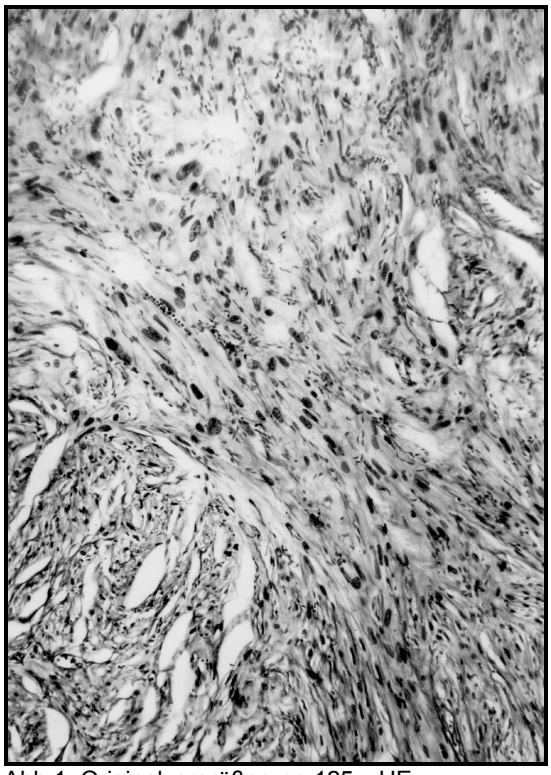

Abb.1: Originalvergrößerung 125x, HE

Abb.2: Originalvergrößerung 250x, HE

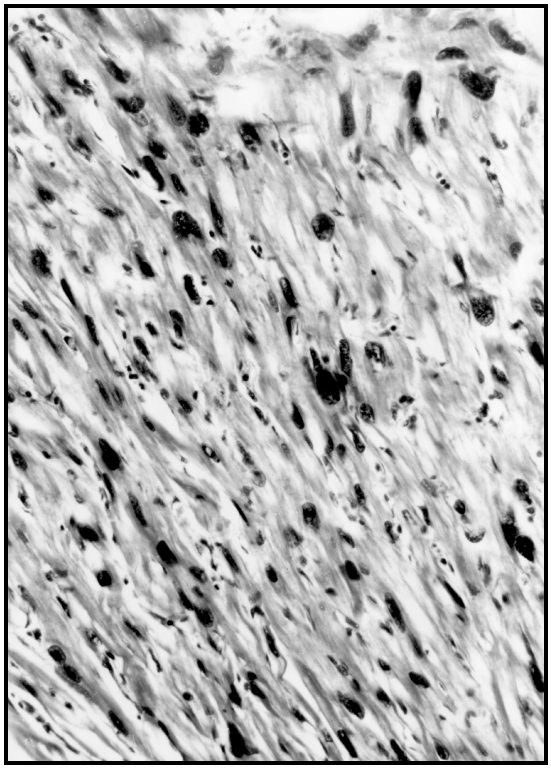

Abb.3: Originalvergrößerung 300x, HE

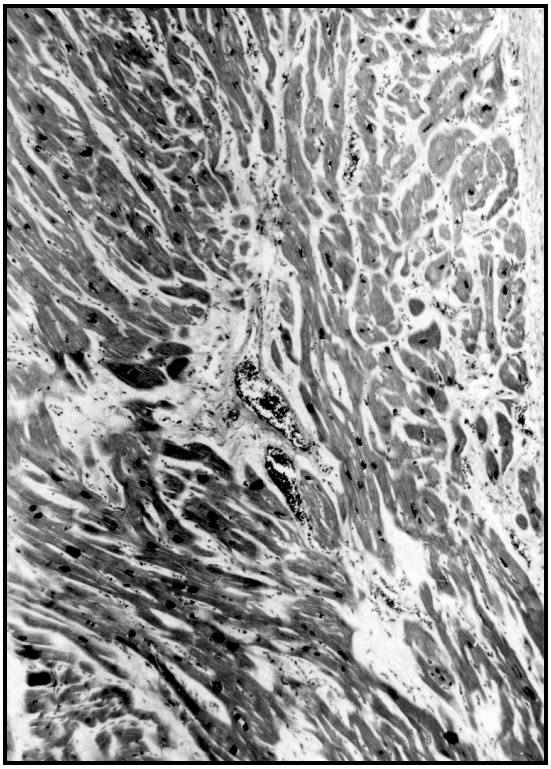

Abb.4: Originalvergrößerung 100x, HE

Abb. 1-2: Hypertrophische Kardiomyopathie
Hypertrophierte Herzmuskelfaserkerne mit Polymorphie und Hyperchromasie; hypertrophierte Herzmuskelfasern mit irregulär desorganisiertem wirbelartigen Verlauf (SN 9/90, m, 2 M)
Abb. 3-4: Primäre Hypertrophische Kardiomyopathie mit Übergang in Dilatation
Kurze, hypertrophierte Muskelfasern mit abnormen Seit-zu-Seit-Verbindungen und winkelig zueinander gestaltetem, von Fibrosen unterbrochenem Verlauf; hyperchromatische, hypertrophierte Kerne
(SN 1170/87, m, 13 J)

Abb.5: Originalvergrößerung 160x; EvG

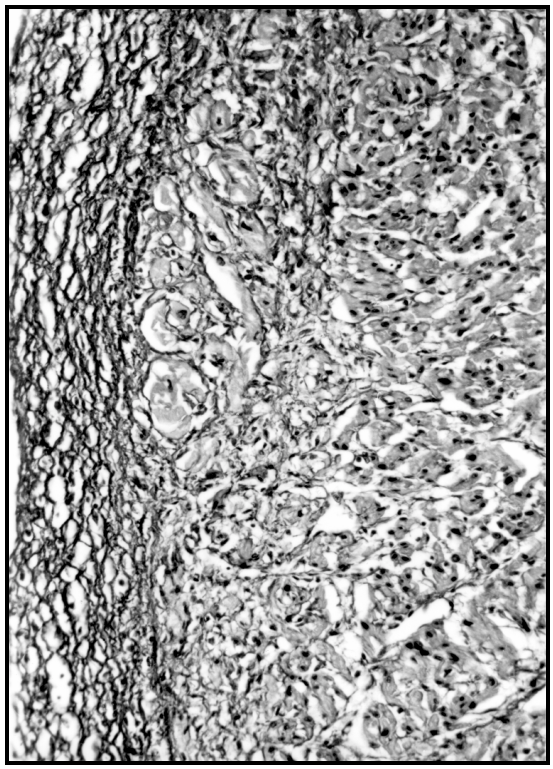

Abb.6: Originalvergrößerung 250x HE

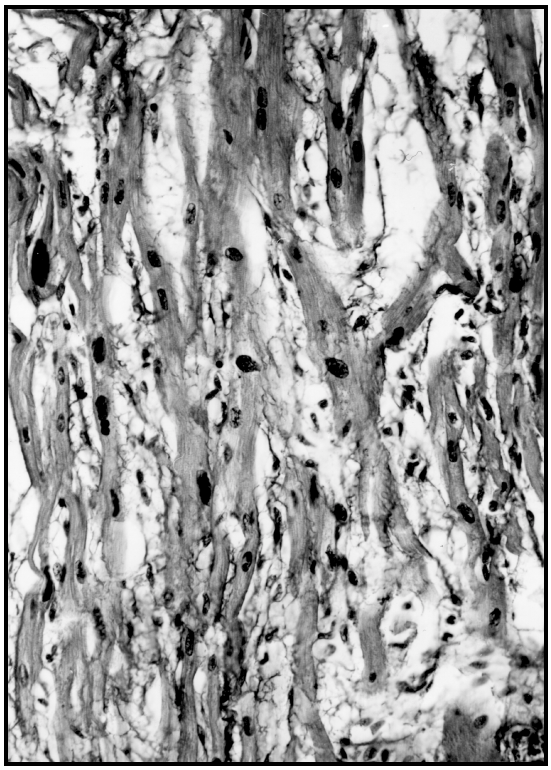

Abb.7: Originalvergrößerung 310x; HE

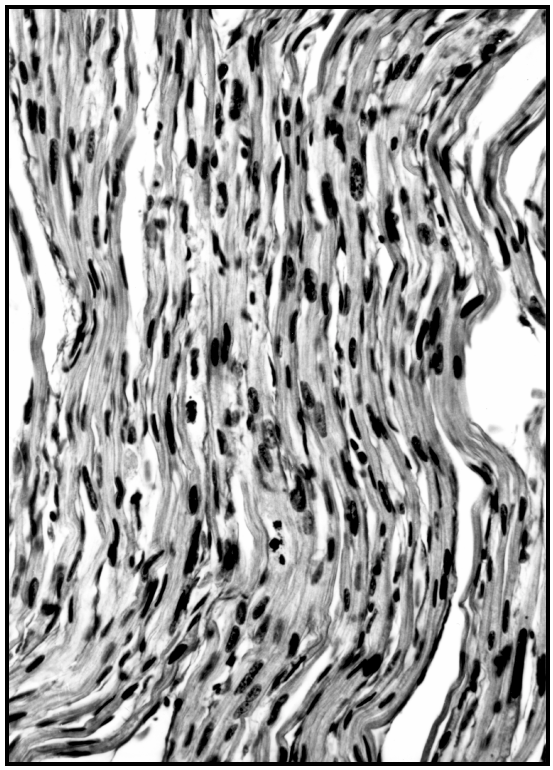

Abb.8:Originalvergrößerung 310x; HE

Abb.5-8: Primäre Hypertrophische Kardiomyopathie mit Übergang in Dilatation bei einem Geschwisterpaar
Abb.5: Deutlich verdichtetes Endokard (*), darunterliegende hypertrophierte Herzmuskelfasern mit teils wellenartigem, teils winkeligem Verlauf mit atypischen Seit-zu-Seit-Verbindungen; hypertrophierte, hyperchromatische und polymorphe Kerne
Abb.6: Subendokardiale vakuolisiert erscheinende hypertrophierte Kardiomyozyten
Abb.7: Kurze, hypertrophierte Myozyten, desorganisierter Faserverlauf, atypische Seit-zu-Seit-Verbindungen (SN 713/80, w, 5 M)
Abb.8: Hypertrophierte Myozyten und Kerne mit wellenartigem Faserverlauf (SN 33/82, m, 17 T)

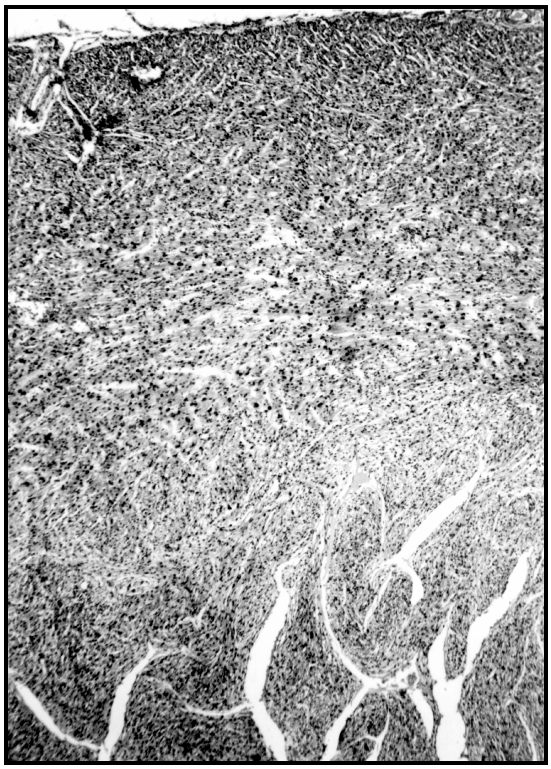

Abb.9: Originalvergrößerung 65x; HE

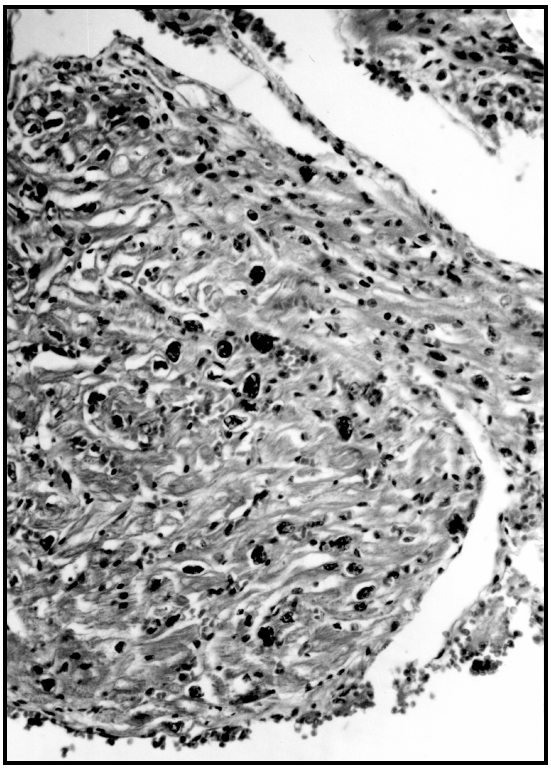

Abb.10: Originalvergrößerung 250x; HE

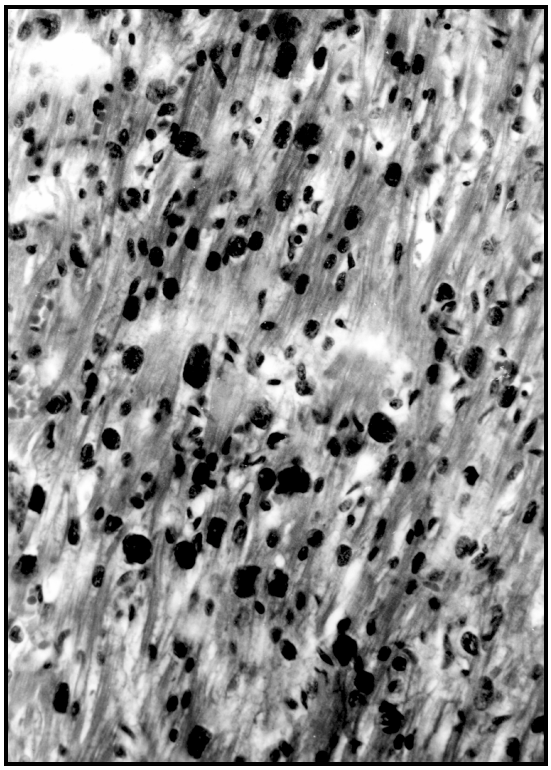

Abb.11: Originalvergrößerung 400x; HE

Abb.12: Originalvergrößerung 1000x; Semidünnschnitt

Abb.9-12: Hypertrophische Kardiomyopathie bei einem Fetus
Desorganisiert erscheinendes Myokardbild bei deutlicher Hypertrophie und Hyperchromasie der polymorphen Kerne hypertrophierter Kardiomyozyten (E10992/85, w, 24.SSW)

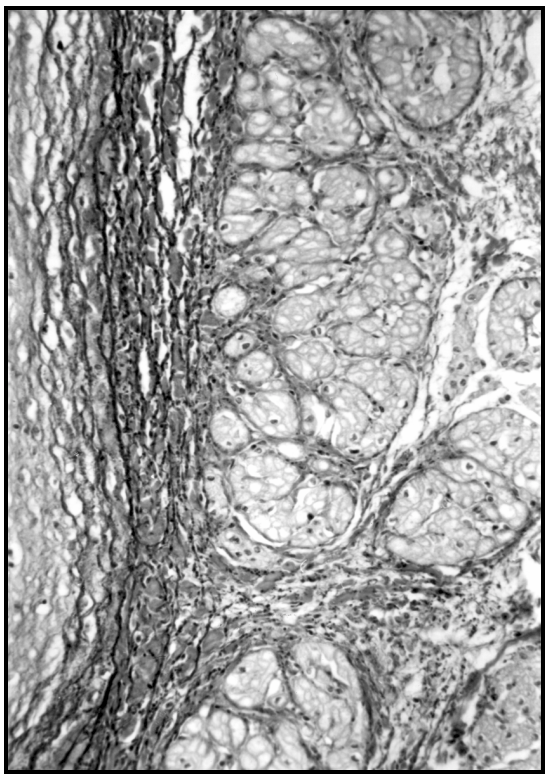

Abb.13: Originalvergrößerung 250x; HE

Abb.14: Originalvergrößerung 16x; HE

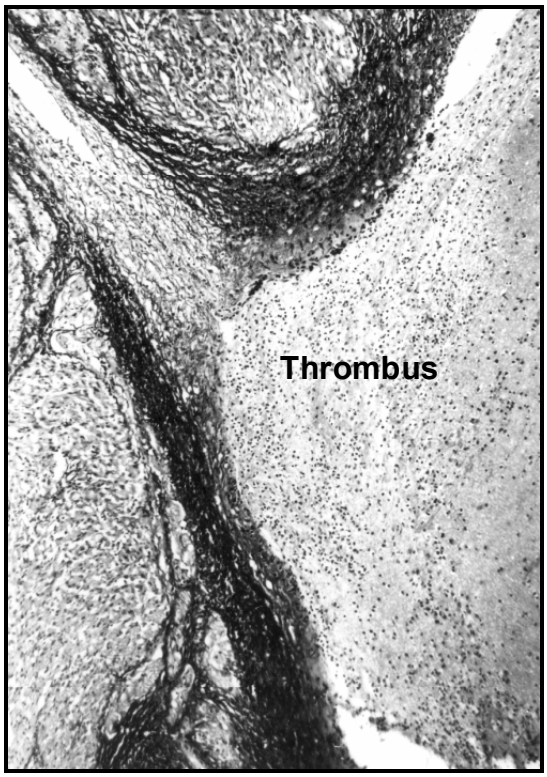

Abb.15: Originalvergrößerung 100x; EvG

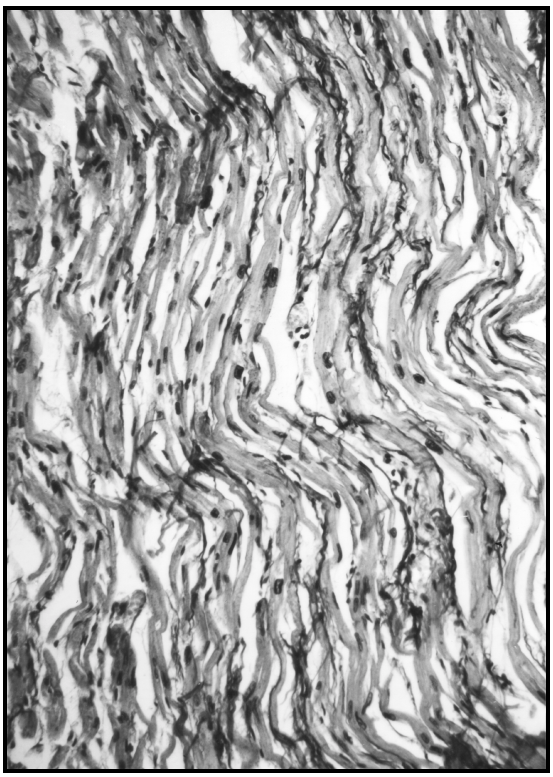

Abb.16: Originalvergrößerung 500x; HE

Abb.13-16: Dilatative Kardiomyopathie
Abb.13: Endokardfibroelastose mit darunterliegenden vakuolisiert erscheinenden Kardiomyozyten, vom Endokard ins angrenzende Myokard ausstrahlende Fibrosestränge (SN 585/78, m, 2 M)
Abb-14: Trabekel mit Endokardverbreiterung (SN 758/79, w, 2 J)
Abb.15: am Endokard anliegender Thrombus (SN 741/88, w, 1 M)
Abb.16: wellenförmiger Faserverlauf, Kernhypertrophie, Kern-Plasma-Relation zugunsten der Kerngröße (SN 1136/85, m, 7 M)

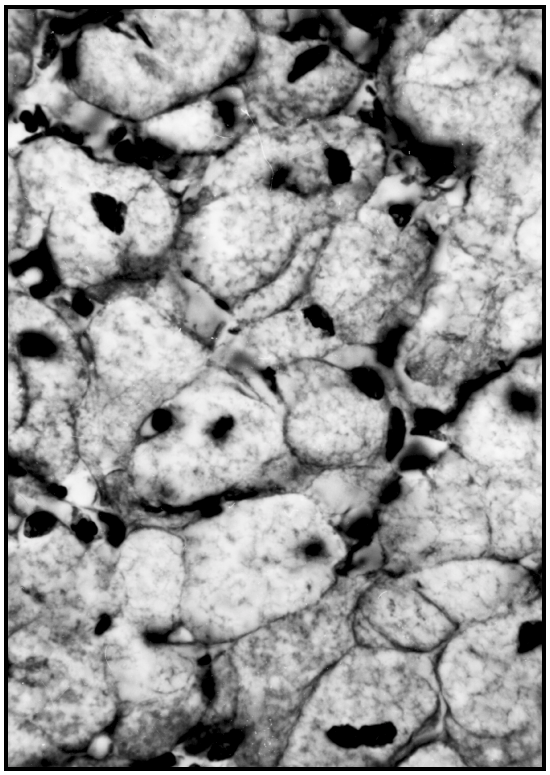

Abb.17:Originalvergrößerung 1000x; HE

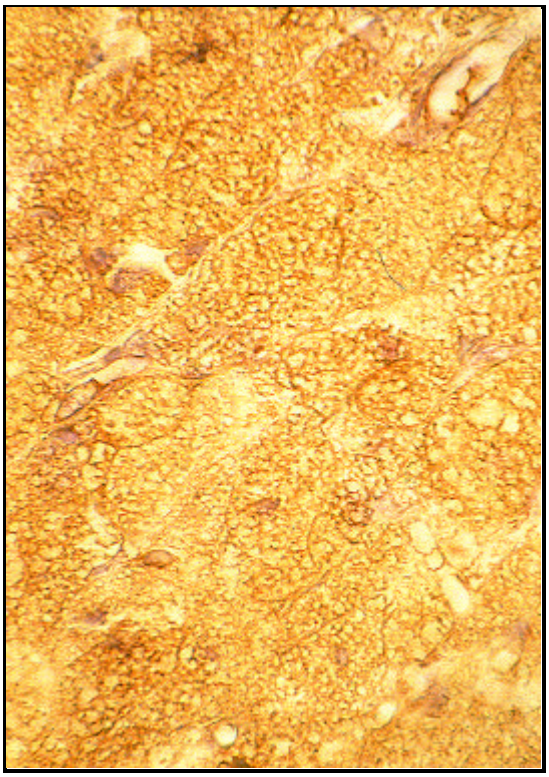

Abb.18:Originalvergrößerung 200x

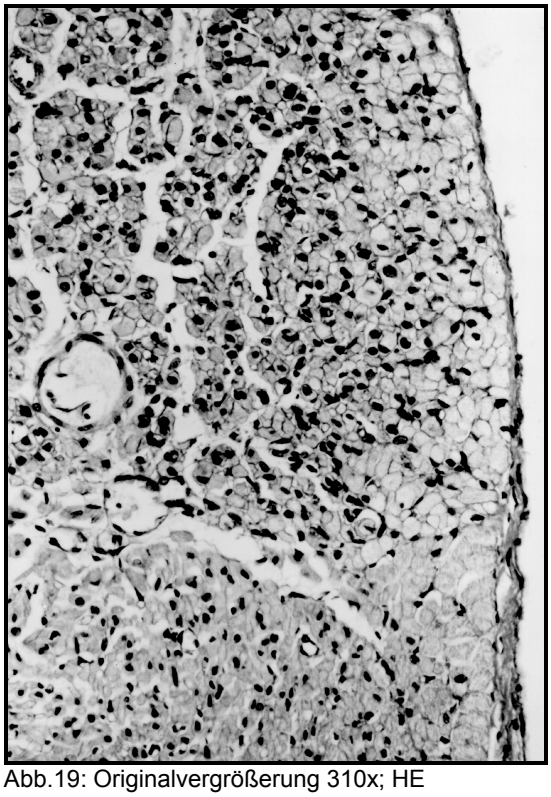

Abb.19: Originalvergrößerung 310x; HE

Abb.20: Originalvergrößerung 120x; HE

Abb.17-20: Infantile Histiozytoide Kardiomyopathie
Abb.17: schaumzellartige Kardiomyozyten mit körnigem Zytoplasma
Abb.18: Immunhistochemische Darstellung des myozytären Charakters der histiozytoiden Zellen bei Einsatz von Desmin
Abb.19: chromatindichte Zellkerne in hellen, vakuolisierten Kardiomyozyten (im oberen Drittel der Abb.)
Abb.20: neben normalen Kardiomyozyten (*) bestehende histiozytoide, noduläre Myokardveränderung und Vergrößerungen der Herzmuskelzellen sowie der Zellkerne (SN 1349/76, m, 9 M)

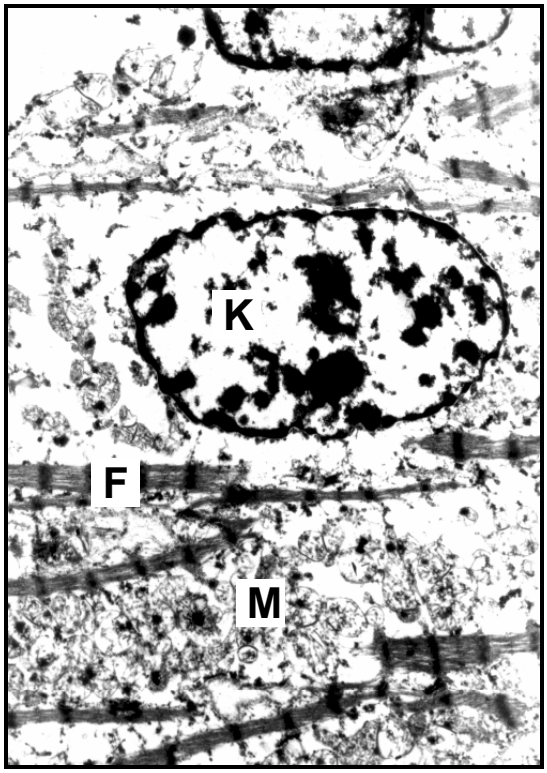

Abb.21: Elektronenmikroskopie 6800x

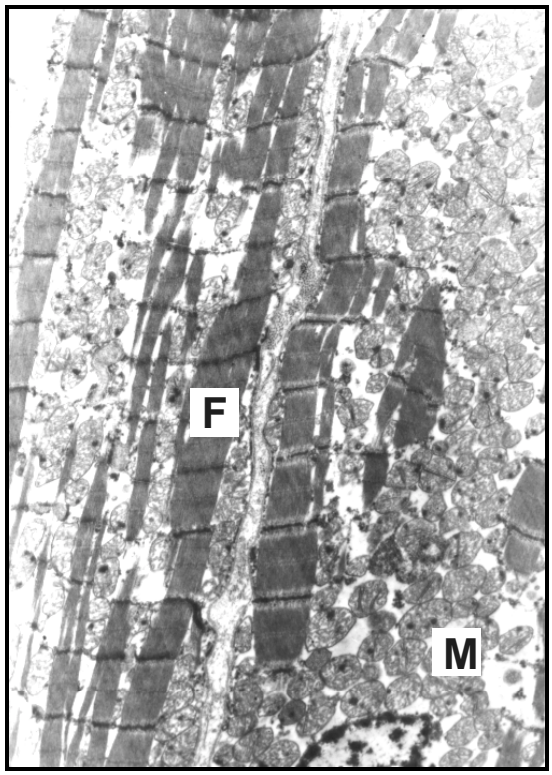

Abb.22: Elektronenmikroskopie 6800x

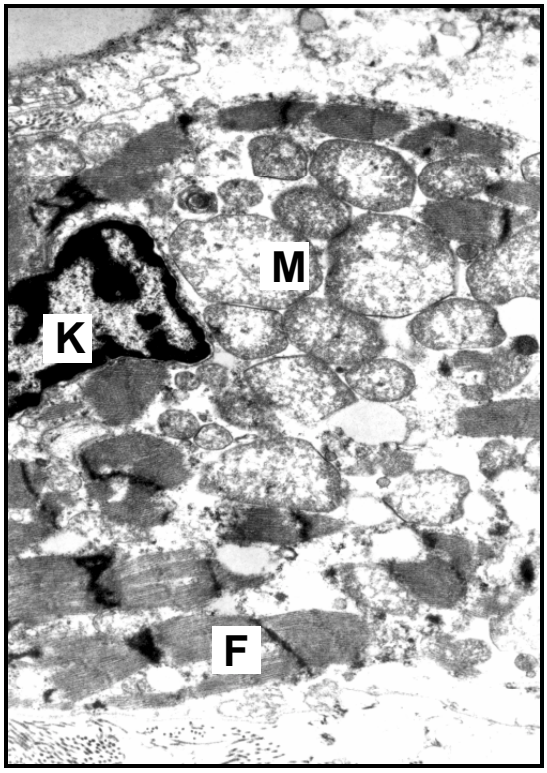

Abb.23: Elektronenmikroskopie 10200x

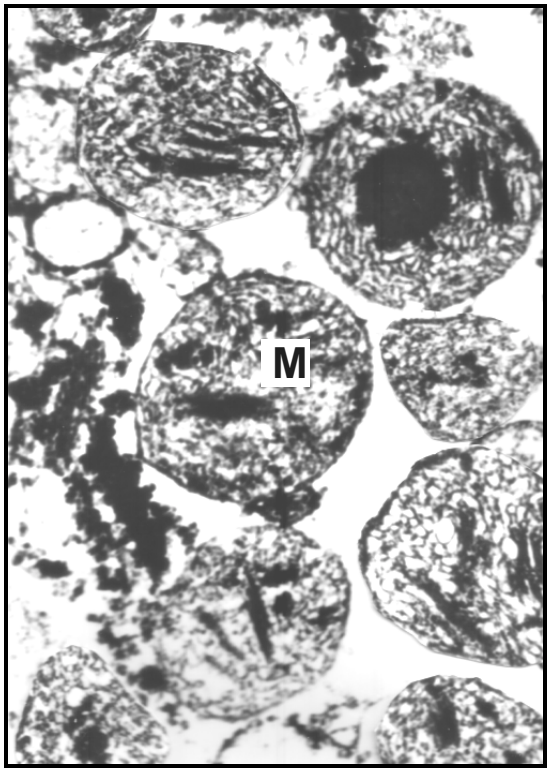

Abb.24: Elektronenmikroskopie 20000x

Abb.21-24: Primär formalinfixiertes Myokard mit Mitochondrienvermehrung und –vergrößerung,
Abb.21: Hypertrophische Kardiomyopathie (SN 10992/85, w, 24.SSW)
Abb.22: Hypertrophische Kardiomyopathie (SN 77/84, w, 5J)
Abb.23: Dilatative Kardiomyopathie (SN 220/91, m, 24T)
Abb.24: Infantile Histiozytoide Kardiomyopathie (SN 1349/76, m, 9 M)

K: Kern; M: Mitochondrium; F: Myofibrillen

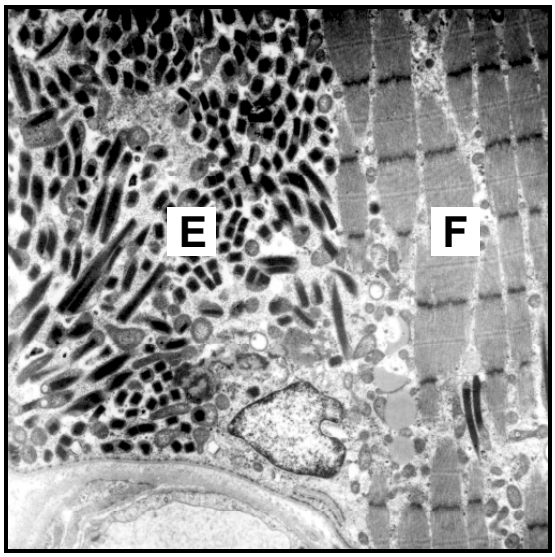

Abb.25: 7000x

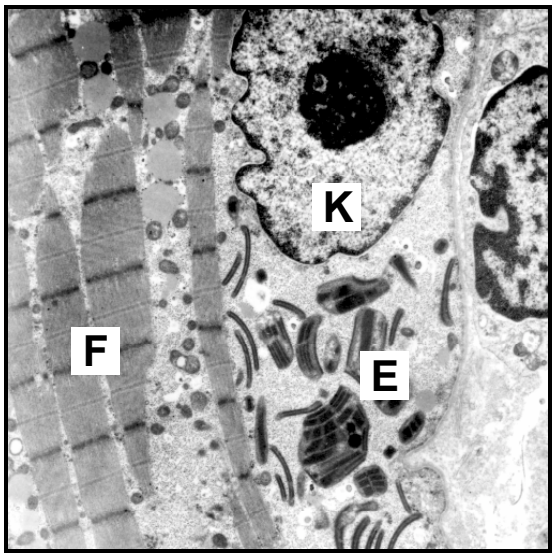

Abb.26: 7000x

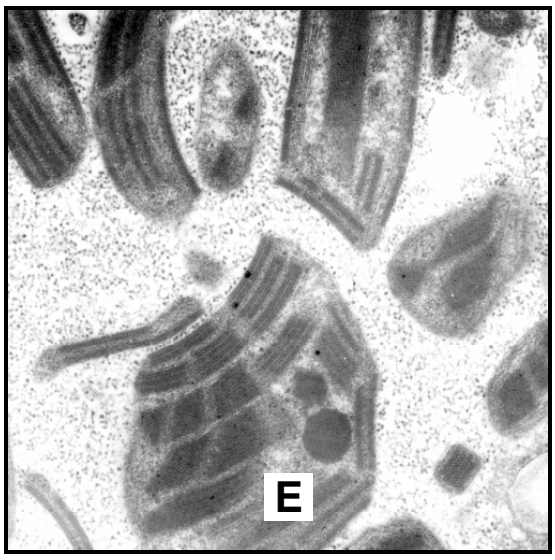

Abb.27: 20 000x

Abb.25-27: Periphere Myopathie (auswärtiger Fall) (primär glutaraldehydfixiertes Gewebe)
Abb.25-26: Mitochondrienvermehrung mit parakristallinen Einschlüssen neben verdrängten Myofibrillen
Abb. 27: Parakristalline Mitochondrieneinlagerungen

K: Kern; F: Myofibrillen, E: parakristalline Einschlüsse in den Mitochondrien

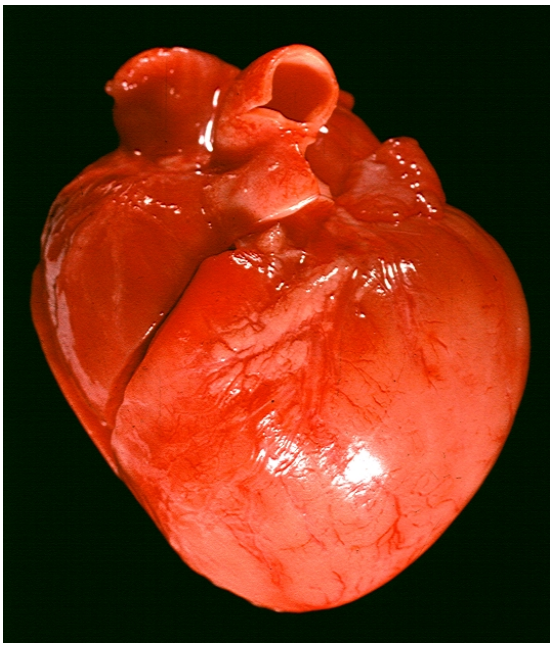

Abb.28

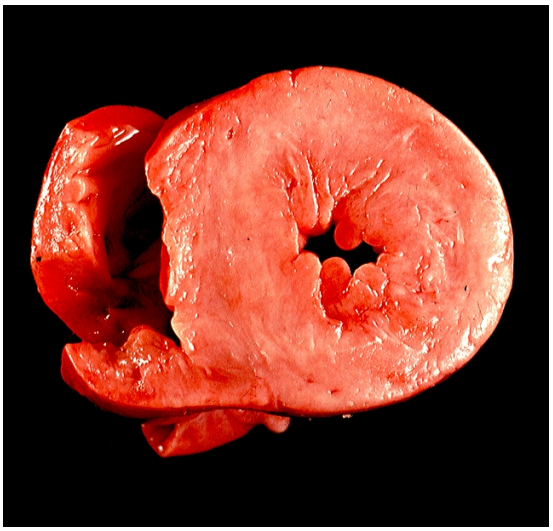

Abb.29

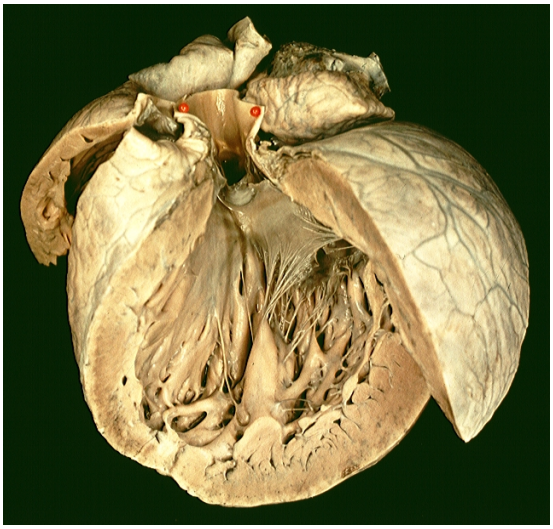

Abb.30

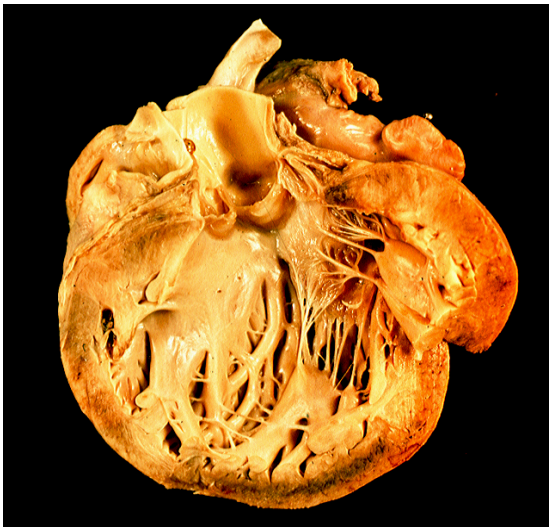

Abb.31

Abb.28-29: Kardiomyopathie mit biventrikulärer Wandhypertrophie bei zusätzlich bestehenden Stoffwechselveränderungen (SN 8/90, m, 2M)
Abb.30: Primäre Hypertrophische Kardiomyopathie mit Übergang in Dilatation (SN 1170/87, m, 13 J)
Abb.31: Dilatative Kardiomyopathie (SN 1136/85, m, 7 M)

10. TABELLARISCHE ERFASSUNG DER OBDUKTIONSFÄLLE

Tabelle 1: Histologie der Fälle mit HCM

Lfd. Nr. SN Alter Geschlecht		1 676/78 4 M m.	2 713/80 5 M w.	3 33/82 17 T m.	4 77/84 5 J w.	5 248/84 13 J m.	6 E10992/85 24 SSW w.	7 1170/87 13 J m.	8 9/90 2M m.
Kardiomyozyten	Hypertrophie	++	+	+	+++	+	+++	++	++
	Desorganisation	++(+)	+	+	+++	+	+++	++(+)	++
	welliger Verlauf	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-
Myozytenkerne	Hypertrophie	++	++	++	+++	++	+++	+++	++
	Hyperchromasie	+	+	++	++	+	+	++	+
	Polymorphie	++	++	+++	++	++	++	+++	++
Endokard	bandartige Verdickung	++	++	+	-	(+)	-	+	(+)
	fleckartige Verdickung	-	-	-	+	-	-	-	-
	Fibroseausstrahlung	-	++	(+)	-	(+)	-	-	-
Parietalthromben		-	-		-	-	-	-	-
Intramuralgefäße	Intimapolster	-	-		-	-	-	++	-
	Wandverdickungen	-	-		++	-	-	-	-
Fibrose	intramural	+++	-	(+)	+	(+)	-	+++	++
	perivaskulär	-	-	-	+	+	-	+	-
Degenerationen	grobe Narben	-	-	-	+	-	-	++	-
	Myozytolysen	-	-	-	+	+	-	++	-
Entzündungszellen		-	-	-	+	-		+	-
Zellvakuolisationen	subendokardial	-	+	+	-	++	-	++	-
	disseminiert	-	-	-	-	-	-	-	-
Besonderheiten					OP				

Tabelle 2: Histologie der Fälle mit DCM

Lfd. Nr. SN Alter Geschlecht		1 286/78 3 M m.	2 585/78 2 M m.	3 656/79 2 M w.	4 758/79 2 J w.	5 1136/85 7 M m.	6 742/86 1 J w.	7 741/88 1 M w.	8 971/88 5 M w.	9 220/91 24 d m.
Kardiomyozyten	Hypertrophie	(+)	-	-	-	+	+	+	+	-
	Desorganisation	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)
	welliger Verlauf	-	+	+	+	+	+	+	-	+
Myozytenkerne	Hypertrophie	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+
	Hyperchromasie	-	+	+	+	-	+	-	-	+
	Polymorphie	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Endokard	bandartige Verdickung	++	+	++	++	+	+	++	+	+
	fleckartige Verdickung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fibroseausstrahlung	++	++	++	+	+	++	++	+	+
Parietalthromben		-	+	-	-	-	-	+	-	-
Intramuralgefäße	Intimapolster	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	Wandverdickungen	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Fibrose	intramural	+	-	(+)	(+)	+	+	-	-	+
	perivaskulär	-	-	-	-	+	+	(+)	-	-
Degenerationen	grobe Narben	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	Myozytolysen	+	-	+	-	-	-	++	+	-
Entzündungszellen		-	-	-	-	-	+	+	-	-
Zellvakuolisationen	subendokardial	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	disseminiert	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Besonderheiten										

Tabelle 3: Histologie der Fälle mit Kardiomegalie in Kombination mit anderen Organveränderungen

Lfd. Nr. SN Alter Geschlecht		1 246/77 15 J m.	2 1270/86 1 1/4 J w.	3 1092/88 8 M w.	4 8/90 2 M m.
Kardiomyozyten	Hypertrophie Desorganisation welliger Verlauf	+ - +	+ + -	++ + -	+ + -
Myozytenkerne	Hypertrophie Hyperchromasie Polymorphie	++ ++ ++	+ - +	++ ++ ++	+ + +
Endokard	bandartige Verdickung fleckartige Verdickung Fibroseausstrahlung	+ - -	(+) - -	(+) - -	- + -
Parietalthromben		+	-	-	-
Intramuralgefäße	Intimapolster Wandverdickungen	- -	- -	- -	- +
Fibrose	intramural perivaskulär	+ -	+ -	+ -	+ -
Degenerationen	grobe Narben Myozytolysen	- +	- -	- +	+ -
Entzündungszellen		-	-	-	-
Zellvakuolisationen	subendokardial disseminiert	- -	+ -	+++ -	++ +
Besonderheiten		progressive Muskel-dystrophie	Dystrophia myotonica Curschmann-Steinert- Batten	großtropfige Leberzellver-fettung	feinvakuolisierte glykogenreiche Leberzellen und Mitochondriose der Zungen-muskulatur

Tabelle 4: Histologie der Fälle mit RCM

Lfd. Nr. SN Alter Geschlecht		1 249/83 7 M m.	2 623/84 20 h m.
Kardiomyozyten	Hypertrophie Desorganisation welliger Verlauf	+ - -	(+) - -
Myozytenkerne	Hypertrophie Hyperchromasie Polymorphie	+ - +	+ - +
Endokard	bandartige Verdickung fleckartige Verdickung Fibroseausstrahlung	+++ - +	+++ - +
Parietalthromben		-	-
Intramuralgefäße	Intimapolster Wandverdickungen	- -	- -
Fibrose	intramural perivaskulär	+ -	(+) -
Degenerationen	grobe Narben Myozytolysen	- +	- -
Entzündungszellen		-	-
Zellvakuolisationen	subendokardial disseminiert	+ -	+ -
Besonderheiten			

Tabelle 5: Makroskopie der Fälle mit HCM

Lfd. Nr.	SN Alter m./w.	Herzgrößenzunahme Ist-/Sollgewicht in g	Wandstärkenzunahme Ventrikel	Septum	S:P-Ratio	Ventrikel-dilatation	Parietal-thromben	Klappenring-erweiterung	Myokard-schnittfläche	Kammerendo-kardverdickung	Weitere Veränderungen/ Besonderheiten
1	1156/71 7 J m.	+	li: 15 mm	Z.n. OP	-	-	-	-	kleinfleckige Septumnarben	-	Z.n. Resektion verdickter Septumanteile
2	571/72 12 J m.	305 g/170 g	li: 11 mm re: 5 mm	32 mm	2,9	-	-	-	-	-	-
3	676/78 4 M m.	+	li: 11 mm re: 5 mm	-	-	links an-gedeutet	-	Mitralis	streifenförmige Myokardver-schwielung	links u. rechts	Foramen ovale
4	713/80 5M w.	+	li: 5 mm re: 3 mm	-	-	links an-gedeutet	-	-	subendokardiale Abblassung	links u. rechts	Foramen ovale
5	33/82 17 d m.	+	-	-	-	links u. rechts	-	-	subendokardiale Abblassung	links u. rechts	
6	77/84 5 J w.	340 g/85 g	li: 22 mm re: 9 mm	35 mm	1,6	-	-	-	-	-	Z.n. Myokardresektion aus pulmonalem Infundibulum
7	248/84 13 J m.	+	li: 16mm re: 6mm	-	-	links an-gedeutet	-	Mitralis	-	-	-
8	E 10992/85 24. SSW w.	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9	1170/87 13 J m.	600 g/173 g	+	-	-	links an-gedeutet	-	-	subendokardiale Abblassung	-	-
10	9/90 2 M m.	+ .	li: 10 mm re: 6mm	12 mm	1,2	-	-	-	-	-	Hirnventrikelerweiterung Lungenatelektase Nierendysplasie Z.n. Ligatur des Ductus arteriosus

Tabelle 6: Makroskopie der Fälle mit DCM

Lfd. Nr.	SN Alter m./w.	Herzgrößenzunahme Ist-/Sollgewicht in g	Wandstärkenzunahme Ventrikel	Septum	S:P-Ratio	Ventrikel-dilatation	Parietal-thromben	Klappenring-erweiterung	Myokard-schnittfläche	Kammerendo-kardverdickung	Weitere Veränderungen/ Besonderheiten
1	1146/69 11 d w.	+	+	-	-	li u. re	-	-	-	li u. re	Pneumonie
2	796/70 11 W m.	+	(+)	-	-	li	-	-	subendokardiale Vernarbungen	li mit grau-weißer Färbung	Herdpneumonie Otitis media
3	540/73 2 J w.	+	+	-	-	li	-	Mitralis	-	li	Desquamativkatarrh
4	395/74 12 d w.	+	-	-	-	li u. re	-	-	-	li u. re	Stauungsergüsse (Herzbeutel, Pleurahöhle)
5	286/78 3 M m.	+	li: 7 mm re: 4 mm	-	-	li	-	Mitralis Trikuspidalis	-	li > re	Lungenatelektase Foramen ovale geringe Bronchitis
6	585/78 2 M m.	+	li: 7 mm re: 5 mm	-	-	li u. re	links-ventrikulär	-	-	li > re	Foramen ovale
7	656/79 2 M w.	+	-	-	-	li u. re	-	-	Blaß fleckig	li mit weißer Färbung u. re	Foramen ovale
8	758/79 2 J w.	110g/55g	li: 9 mm re: 4 mm	-	-	li	-	-	-	li	Aspirationspneumonie
9	414/83 5 M m.	-	li: 8 mm re: 3 mm	-	-	li	-	-	-	li	-
10	1136/85 7 M m.	+	+	-	-	li u. re	-	Mitralis	fleckige Fibrosierungen	li fokal grau-weiß u.re	-
11	742/86 1 J w.	+	li: 7 mm re: 6 mm	-	-	li u. re	-	-	subendokardiale Vernarbung	li u. re	Hexadaktylie
12	741/88 1 M w.	43g/20g	li: 10mm re: 5 mm	-	-	(li u. re)	intra-trabekulär	-	subendokardiale Abblassung	li > re	-
13	971/88 5 M w.	108g/30g	li: 12 mm re: keine Angabe	-	-	roma-nische Konfigu-ration	-	-	-	li	hypoxische Hirnerweichung Hydrozephalus internus Pneumonie Ductus arteriosus persistens
14	220/91 24 d m.	52g/23g	li: 8 mm re: 8 mm	-	-	roma-nische Konfigu-ration	-	-	subendokardiale Abblassung	li u. re	Foramen ovale

Tabelle 7: Makroskopie der Fälle mit RCM

Lfd. Nr.	SN Alter m./w.	Herzgrößenzunahme Ist-/Sollgewicht in g	Wandstärkenzunahme Ventrikel	Septum	S:P-Ratio	Ventrikel-dilatation	Parietal-thromben	Klappenring-erweiterung	Myokard-schnittfläche	Kammerendo-kardverdickung	Weitere Veränderungen/ Besonderheiten
1	337/76 9 d m.	-	li: 10 mm	-	-	re	-	Trikuspidalis Pulmonalis	-	li: 2mm, grau-rötlich	dysplastische, bivalvuläre Aortenklappe, Foramen ovale
2	249/83 7 M m.	-	li: 12 mm re:12 mm	-	-	re	-	-	-	li: grau-weiß, porzellanartig	hypoplastische Mitral- und dysplastische Aortenklappe, Pulmonalarterienektasie, Ductus arteriosus persistens
3	623/84 20 h m.	-	-	-	-	-	-	-	-	li: grau-weiß bis gelblich	hypoplastischer, erbsgroßer linker Ventrikel, dysplastische Mitral- und bivalvuläre Aortenklappe, Foramen ovale

Tabelle 8:Makroskopie der Fälle mit Kardiomegalien in Kombination mit anderen Organveränderungen

Lfd. Nr.	SN Alter m./w.	Herzgrößenzunahme Ist-/Sollgewicht in g	Wandstärkenzunahme Ventrikel	Septum	S:P-Ratio	Ventrikel-dilatation	Parietal-thromben	Klappenring-erweiterung	Myokard-schnittfläche	Kammerendo-kardverdickung	Weitere Veränderungen/ Besonderheiten
1	246/77 15 J m.	ja	li: 8 mm re: 5mm	-	-	li	linksven-trikulär	-	fleckige Fibro-sierungen	herdförmig unter Aortenklappe	progressive Muskeldystrophie, Foramen ovale
2	1270/86 1 1/4 J w.	ja	li: 9 mm re: 5 mm	-	-	-	-	-	blaß-gelb, Hyperämie-streifen	-	Dystrophia myotonica, Dornfort-satzdopplung HWK 2-4; schmaler, dorsal ausladender Schädel; flacher Thorax; Stirnbehaarung;
3	1092/88 8 M w.	ja 54 g/41 g	li u. re	-	-	-	-	-	-	-	Fettleber mit Verdopplung der Lebergröße
4	8/90 2 M m.	ja 59 g/27 g	li u. re	-	-	-	-	-	blaß rötlich-grau	-	hypertrophierte, blaß-graue, ver-quollene Zungenmuskulatur

Tabelle 9: Klinik der Fälle mit HCM

Lfd. Nr.	SN Alter m/w.	Behand-lung seit	Vorstellungs grund	Herzin-suffizienz	Kardio-megalie	Arrhyth-mie	EKG	Auskultation	Spezielle Herzdiagnostik und Hämodynamik	Allgemeinbefunde Besonderheiten	Klinische Diagnosen
1	1156/71 7 J m.	6,5 J.vor Tod	Zyanose, Dyspnoe	+	+	keine Angabe	Hypertro-phie li	3. u. 4. HT, Austreibungs- u. Intervall-geräusch	syst. und diast. Druck linksventrikulär erhöht; Druck im linken Vorhof und rechten Ventrikel geringer erhöht	OP: Resektion der subvalvulären muskulären Stenose des li Ventrikels; Mastoiditis und Otitis media	Subvalvuläre muskuläre Aortenstenose
2	571/72 12 J m.	Patient plötzlich verstorben, keine Diagnostik möglich									
3	676/78 4 M m.	Geburt	Zyanose; Vd. EFE	+	+	Brady-kardie	AV Block 1.Grades; negatives T ST Senke	Spätsys-tolisches Geräusch	keine syst.-diast. Volumenänderung; p linksventrikulär in Syst. erniedrigt; Wandhypertrophie li: 12 mm; deutlich verzögerter Auswurf; großer li Ventrikel	Familienanamnese: 2 Geschwister - kinder unter Dg.EFE, ein weiteres 5 h nach Geburt ohne Dg. verstorben Ikterus; zunehmende Zyanose	kongenitale Kardio-pathie; EFE des li Herzen bei bekannter Familienanamnese
4	713/80 5 M w.	1 d vor Tod	Nahrungsver weigerung	+	Kurz nach Einweisung tonisch-klonische Zuckungen und Atem-und Herzstillstand. Mehrere Reanimationsversuche; keine weiterführende Diagnostik möglich.					Familienanamnese: Geschwisterkind siehe Sek.Nr. 33/82	Neurotoxikose; Virusmeningo-enzephalitis
5	33/82 17 d m.	Todestag	Nahrungsver weigerung	+	Während Erstuntersuchung irreversibler Schock, Atem-und Herzstillstand. Außer Fest-stellung eines Systolikums keine weitere Diagnostik mgl; mehrere Reanimationsversuche.					Familienanamnese: Geschwisterkind Sek.Nr. 713/80	Vd.: erbliche EFE
6	77/84 5 J w.	Geburt	Vd.: Kardio-pathie Herz-geräusch	-	+	-	negatives T ST-Strecke gesenkt	Austreibungs- u. syst./diast. Intervall-geräusch	Septumhypertrophie mit Einengung der re u. li Ausflußbahn; Druckgradient re extrem, li weniger hoch; Wandhypertrophie li u.re	OP: Resektion von Muskelgewebe aus rechtsventrikulärer Ausflußbahn; NB: Ekzem	Hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie
7	248/84 13 J m.	5 J vor Tod	Kreislauf-kollaps	+	+	supraven trikuläre Tachy-u. Brady-kardien	AV Block 1. Grades; Schenke-block re inkomplett; negatives T, ST- Senke	protomeso-systolisches Geräusch	linksventrikuläre Dilatation; Kontraktili-tätsverminderung ; links-und rechtsven-trikuläre Anspannungszeit verlängert; Ejektionszeit und -volumen vermindert; Ejektionsfraktion vermindert; verlängerte Relaxationszeit, Kammer-septumverbreiterung besonders re	Müdigkeit; Infektanfälligkeit; körperliche Einschränkung; Erhöhung der Influenza-A-KBR	Dilatative KMP nach Influenza-A-Myokarditis
8	E 10992/85 24. SSW w.	Weiblicher Fetus nach Schwangerschaftsabbruch in der 24. SSW wegen einer Omphalozele									
9	1170/87 13 J m.	6 J vor Tod	Tachypnoe; Hepatome-galie;	+	+	Sinus-tachy-kardie	AV Block 1. Grades; negatives T	protomeso-systolisches Geräusch	Septum- u. Hinterwandhypertrophie li bei gleichzeitig zunehmender Ventrikeldilata-tation u. Kontraktilitätsminderung	Blässe; Thymushyperplasie Familienanmnese:Schwester: 1991 an HCM verstorben	Primär HNCM mit Übergang in Dilatation
10	9/90 2 M m.	Geburt	Neonatale Depression	+	+	-	-			Hyperbilirubinämie; Hirnblutung; Anämie; Akrozyanose; pulmonale Infektionen; Atelektasen; Z.n. Ligatur eines Ductus arteriosus	Atemnotsyndrom; posthämorrhagischer Hydrozephalus

Tabelle 10: Klinik der Fälle mit DCM

Lfd. Nr.	SN Alter m./w.	Behandlung seit	Vorstellungsgrund	Herzinsuffizienz	Kardiomegalie	Arrhythmie	EKG	Auskultation	Spezielle Herzdiagnostik und Hämodynamik	Allgemeinbefunde Besonderheiten	Klinische Diagnosen
1	1146/69 11 d w.	Geburt	Trinkschwäche, Zyanose	+	+	-	-	keine pathologischen Geräusche	-	Einleitung der Geburt wegen Übertragung	Vitium cordis, EFE o. Gefäßmißbildung
2	796/70 11 W m.	Todestag	Nahrungsverweigerung	+	bereits ohne Herzaktion in der Kinderambulanz eingetroffen; 1 d vorher vom Hausarzt Meteorismus u. starke Blässe, aber kein pathologischer Auskultationsbefund					Temperatur: 37, 6°C	Vd. Bronchopneumonie
3	540/73 2 J w.	Geburt	Husten, Dyspepsie,	+	zunehmende	Tachykardie	negatives T ST- Senke	Protosystolikum Galopprhythmus	Vergrößerung d. li Ventrikels u. VH; p re Ventrikel hoch; keine systol. Kontraktion	Tracheobronchitis, Bronchopneumonie, Angina follicularis, Röteln	EFE mit chronischer Linksherzinsuffizienz
4	395/74 12 d w.	Geburt	Atemnotsyndrom	+	+	Tachykardie	-	Galopprhythmus	-	metabolische Azidose	Kardiopathie mit Herzinsuffizienz
5	286/78 3 M m.	Geburt	Hepatosplenomegalie	+	zunehmend	-	-	mesosystolisches Geräusch	mittels Herzkatheteruntersuchung keine pathologischen Befunde	Bronchopneumonie; respiratorische Azidose; allgemeine Zyanose FA: Epilepsie der Mutter	Vd. Speicherkrankheit; Lungen-u. Herzfehlbildung;
6	585/78 2 M m.	Geburt	intrauterine Herzrhythmusstörung	+	+	Tachykardie; ES	Rechtsschenkelblock	Protosystolisches Intervallgeräusch	-	Akrozyanose; temporäre metabolische Azidose; z.T. auch bradykarde Phasen; erfolglose Kardioversion	Supraventrikuläre paroxysmale Tachykardie
7	656/79 2 M w.	1 d vor Tod	Luftnot, Unruhe, Lippenzyanose	+	+	Tachykardie	negatives T	-	Hypomotilität der linksventrikulären Hinterwand	Akrozyanose, Lungen-RG, metabolische Azidose, FA: Onkel mit 2 M an Myokarditis gestorben	Tachykardie, Vd. Myokarditis
8	758/79 2 J w.	Geburt	Aufzuchtschwierigkeit	+	+	Tachykardie	ER-Störungen	-	-	frühkindlicher Hirnschaden, Vd. Pneumonie, FA: Epilepsie d. Mutter	Vd. EFE
9	414/83 5 M m.	Todestag	Dyspepsie Erbrechen	+	-	Tachykardie	keine weitere Diagnostik möglich, da plötzlicher Herzstillstand; Reanimationsversuche vergeblich			reduzierter Allgemeinzustand	Dyspepsie; fragliche KMP
10	1136/85 7 M m.	2 M vor Tod	Belastungstachypnoe	+	+	Tachykardie	negatives T	inkonstantes Systolikum	Linksherzdilatation, Kontraktilitätsverminderung, keine Endokardverdickung	Virusdiagnostik negativ, Zyanose, Lungen-RG, Trinkunlust	Vd. DCM; keine EFE wahrscheinlich
11	742/86 1 J w.	2 M vor Tod	Pneumonie	+	+	Tachykardie	negatives T Störung d. Erregungsbildg. u. -rückbildg.	keine konstanten Geräusche	Dilatation aller vier Herzhöhlen; Kontraktilitätsminderung d. linksventrikulären Hinterwand; keine Endokardverdickung	Hexadaktylie; Infektanfälligkeit; Schläfrigkeit; Lungen-RG	DCM
12	741/88 1 M w.	2 d vor Tod	Zyanose, Erbrechen	+	+	-	-	-	Herzkammern schlaff	Infekt; Unruhe	Kardiogener Schock unbekannter Ursache
13	971/88 5 M w.	Geburt	Ductus aterios persistens u. siehe Besonderheit	+	+	Tachykardie	-	transsystolisches Geräusch	-	Enzephalopathie mit Verkalkungs-u. Atrophieherden u. motorischen teilweise spastischen Störungen; latente Herzinsuffizienz,Pneumonie,	Bronchopneumonie; Ventrikelseptumdefekt; Ductus arteriosus persistens
14	220/91 24 d m.	4 d vor Tod	Erbrechen, Kardiopathie	+	+	Tachykardie	AV-Block 1.Grades	Protosystolisches Geräusch	verminderte Kontraktilität und Ejektionsfraktion, li Ventrikel u. Vorhof dilatiert	metabolische Azidose, Zyanose, Infekt, Hypoglykämie, Hyperkaliämie	zuerst: Myokarditis, später HNCM

Tabelle 11: Klinik der Fälle mit RCM

Lfd. Nr.	SN Alter m./w.	Behandlung seit	Vorstellungsgrund	Herzinsuffizienz	Kardiomegalie	Arrhythmie	EKG	Auskultation	Spezielle Herzdiagnostik und Hämodynamik	Allgemeinbefunde Besonderheiten	Klinische Diagnosen
1	337/76 9 d m.	Geburt	Tachypnoe, allg. Ödeme, Zyanose	ja	ja	Sinustachykardie	Linksherzbelastung	Systolikum, Summationsgalopp	Versuch einer Nabelvenenkatheterisierung scheitert	vorzeitiger Blasensprung; Lungen-RG; metabol. u. respir. Azidose; geringe mütterliche Gewichtszunahme	Kardiopathie; Vd.: EFE; Aortenisthmusstenose
2	249/83 7 M m.	?	Herzinsuffizienz	ja	ja	-	-	-	Hyperthrophie li; EFE li mit Mitralklappenbeteiligung; hoher Pulmonalarteriendruck	Forceps bei Asphyxie; Atemnotsyndrom; Leberabszeß mit Sepsis	EFE li; Ductus arteriosus persistens; pulmonaler Hochdruck
3	623/84 20 h m.	Geburt	13 h nach Geburt aus Gesichtslage mit Hb-Abfall, Azidose, fehlenden Reflexen, entrundeten Pupillen u. schlaffer Muskulatur erfolgter Atem- u. Herzstillstand; Reanimationsmaßnahmen; keine weiterführende Diagnostik möglich							vorzeitiger Blasensprung; untergewichtiges Neugeborenes	Hirnblutung

Tabelle 12: Klinik der Fälle mit Kardiomegalie in Kombination mit anderen Organveränderungen

Lfd. Nr.	SN Alter m./w.	Behandlung seit	Vorstellungsgrund	Herzinsuffizienz	Kardiomegalie	Arrhythmie	EKG	Auskultation	Spezielle Herzdiagnostik und Hämodynamik	Allgemeinbefunde Besonderheiten	Klinische Diagnosen
1	246/77 15 J m.	4 W nach Geburt	systolisches Geräusch	ja	ja	-	Kammerhypertrophie bilateral	Systolikum; Summationsgalopp	-	Verringerung der Muskelmasse; Kreatinin erhöht; Infektanfälligkeit; Pseudoinfarktmorphologie im EKG	Progressive Muskeldystrophie; Vd. Ventrikelseptumdefekt
2	1270/86 1 ¼ J w.	1 M nach Geburt	Vd. Relaxatio diaphragmatica	-	-	erheblich tachykard	-	-	-	Spaltwirbelbildung d. HWS; 1 J Respiratortherapie bei Atem-insuffizienz; Hirnblutung u. Hydrozephalus; Muskelbiopsie: Typ-I-Faserdisproportionierung; Hypothyreose; Klumpfuß	Typ I-Faserdisproportionierung
3	1092/88 8 M w.	15 T vor Tod	Hepatomegalie; Herzinsuffizienz	ja	ja	nein	T-Inversion	keine pathologischen Geräusche	erhebliche Hypertrophie von Septum u. li Kammerhinterwand ; li Ventrikel ohne Dilatation; Perikarderguß	Leberwerte mäßig erhöht; keine Stoffwechselerkrankung nachweisbar EEG: Erregbarkeitssteigerung	Hypertrophe KMP Vd: KMP bei Stoffwechselerkrankung
4	8/90 2 M m.	Geburt	neonataler Distress; Tachypnoe; metabolische Azidose; Dextrokardie	ja	ja, zunehmend	-	-	Vd: Trikuspidalinsuffizienz	-	starke Laktat-, geringe Ammoniak-, Harnsäure-u. Alaninerhöhung; unter Biotin- u. Vitamin B1, B2, B12-Gabe Rückgang d. metabolischen Azidose; kein Biotinidasemangel; FA: Mutter EPH-Gestose, 2 Aborte, 1Kind nach 15 h an extremer Azidose gestorben	Trikuspidalinsuffizienz; Laktatazidose bei un-klarer Stoffwechselstörung; Dextrokardie

11. LITERATURVERZEICHNIS

1 Addonizio LJ: Cardiac transplantation for cardiomyopathies of childhood. Prog Pediatr Cardiol 1 (1992) 72- 80

2 Albala A, Fenoglio JJ: Diagnostic electron microscopy of endomyokardial biopsies. In: Papadimitriou JM, Henderson DW, Spagnolo DV (ed): Diagnostic ultrastructure of non-neoplastic diseases. Churchill Livingstone, London, Madrid (usw.), 1992, S.254-263

3 Amini M, Bosman C, Marino B: Histiozytoid cardiomyopathy in infancy: a new hypothesis? Chest 77 (1980) 556-558

4 Anderson RH, Becker AE: Pathologie des Herzens (Farbatlas). G. Thieme, Stuttgart, New York, 1985

5 Appendices. In: Stocker JT, Dehner LP (ed): Pediatric Pathology II. JB Lippincott company, Philadelphia, 1992, S.1293-1323

6 Arbustini E et al: Cardiac ultrastrukture in primary restrictive cardiomyopathy. Chest 84 (1983) 236-38

7 Arola A et al: Detection of enteroviral RNA in endstage dilated cardiomyopathy in children and adolescents. J Med Virol 56 (1998) 364-371

8 Arola A et al: Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. Am J Epidemiol 146 (1997) 385-393

9 Arola A et al: Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. Pediatrics 101 (1998) 369-376

10 Beitzke A et al: Die hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) des Neugeborenen. Helv paediat Acta 33 (1978) 275-288

11 Benotti JR, Grossmann W: Restriktive cardiomyopathy. Ann Rev Med 35 (1984) 113-125

12 Benson LN, Freedom RM: Classification of cardiomyopathies of childhood. Progr Pediatr Cardiol 1 (1992) 4-7

13 Benson LN: Dilated cardiomyopathies of childhood. Prog Pediatr Cardiol 1 (1992) 13-36

14 Bertini E et al: Myopathy and hypertrophic cardiomyopathy with selective lysis of thick filaments. Virchows Arch A Pathol Anat 422 (1993) 327-331

15 Böhm N: Kinderpathologie. F.K. Schattauer, Stuttgart, New York, 1984

16 Boissy C et al: Histiocytoid cardiomyopathy: A cause of sudden death in infancy. Pathol Res Pract 193 (1997) 589-593

17 Botvinick EH et al: Hypertrophic cardiomyopathy in the young: Another form of ischemic cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol 22 (1993) 805-807

18 Brigden W: Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies. Lancet 2 (1957) 1179-1184

19 Bundgaard H et al: Hypertrophic cardiomyopathy. Ugeskr Laeger 160 (1998) 5478-5483

20 Caesar R: Kardiomyopathien. In: Remmele W (ed): Pathologie I. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1984, S. 72-90

21 Carvalho JS, Rigby ML: Hypertrophic cardiomyopathy. Prog Pediatr Cardiol 1 (1992) 48-60

22 Chan DP, Allen HD: Dilates congestive cardiomyopathy. In: Moss AH, Adams FH (ed): Heart disease in infants, children, and adolescents- including the fetus and young adult. Williams and Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong (usw.), 1995, S.1365-1381
23 Chang AC, McAreavey D, Fananapazir L: Identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. Curr Opin Cardiol 10 (1995) 9-15
24 Codd MB et al: Epidemiology of Idiopathic Dilated and Hypertrophic Cardiomyopathy.Circulation 80 (1989) 564-572
25 Dapper F et al: Clinical experience with heart transplantation in infants. Eur J Cardiothorac Surg 14 (1998) 1-6
26 Davies MJ, McKenna WJ: Hypertrophic cardiomyopathy- pathology and pathogenesis. Histopathology 26 (1995) 493-500
27 Davies MJ: The cardiomyopathies: a review of terminology, pathology and pathogenesis. Histopathology 8 (1984) 363-393
28 Denfield SW et al: Restrictive cardiomyopathies in childhood. Etiologies and natural history. Tex Heart Inst J 24 (1997) 38-44
29 Dilsizian V: Myokardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in Young patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 22 (1993) 796-804
30 Doerr W et al: Cardiomyopathie- idiopathische und erworbene Formen und Ursachen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1976
31 Doerr W, Mall G: Cardiomyopathie. Pathologe 1 (1979) 7-24
32 Edwards WD: Cardiomyopathies. Hum Pathol 18 (1987) 625-635
33 Edwards WD: Cardiomyopathies. In: Virmani R, Atkinson JB, Fenoglio JJ (ed): Cardiovascular pathology. WB Saunders company, Philadelphia, London, Toronto (usw.), 1991, S.257-309
34 Farrer-Brown G: Farbatlas der Herzkrankheiten. G. Fischer, Stuttgart, New York, 1980
35 Ferencz C, Neill CA: Cardiomyopathy in infancy: Observations in an epidemiologic study. Pediatr Cardiol 13 (1992) 65-71
36 Ferrans VJ et al: Infantile cardiomyopathy with histiozytoid change in cardiac muscle cells. Circulation 53 (1976) 708-719
37 Ferrans VJ, McAllister HA, Haese WH: Infantile cardiomyopathy with histiozytoid change in cardiac muscle cells. Circulation 53 (1976) 708-719
38 Ferrans VJ, Rodriguez ER: Spezificity of light and electron microscopic features of hypertrophic obstructive and nonobstructive cardiomyopathy. Qualitative, quantitative and etiologic aspects. Eur Heart J 4 (1983) 9-22
39 Fishbein MC, Ferrans VJ, Roberts WC: Histologic and ultrastruktural features of primary and secondary endocardial fibroelastosis. Arch Pathol Lab Med 101 (1977) 49-54
40 Freedom RM, Benson LN: Introduction: Cardiomyopathies of childhood. Progr Pediatr Cardiol 1 (1992) 1-3
41 Frenzel H et al: Licht-und elektronenmikroskopische Befunde in Früh-und Spätstadien der Herzinsuffizienz. Untersuchungen an Endomyokardbiopsien von Patienten mit latenter (LCM) und dilatativer (DCM) Kardiomyopathie. Z Kardiol 74 (1985) 135-143

42 Gelb AB et al: Infantile Histiozytoid Cardiomyopathy-Myocardial or Conduction System Hamartoma: What is the Cell Type Involved? Human Pathology 24/11 (1993) 1226-1231
43 Goodwin JF, Oakley CM: The cardiomyopathies. Br Heart J 34 (1972) 545-552
44 Goodwin JF, Olsen EGJ: Pathological aspects of endomyocardial fibrosis. Postgrad Med J 59 (1983) 135-139
45 Gow RM: Arrhythmias in cardiomyopathies of childhood. Progr Pediatr Cardiol 1 (1992) 51-70
46 Gravanis MB, Ansari AA: Idiopathic cardiomyopathies. Arch Pathol Lab Med 111 (1987) 915-929
47 Grosse-Brockhoff F: Zur Klassifizierung, Ätiologie und Pathogenese der Myokardiopathien. Dtsch Med Wochenschr 96 (1971) 659-663
48 Grouls V, Helpap B: Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie. Med. Welt 30 (1979) 985-988
49 Gunthard J et al: Dilated cardiomyopathy and thromb-embolism. Eur J Pediatr 156 (1997) 3-6
50 Heikkinen A: Cardiomyopathies in children. Scand J Infect Dis 88 (1993) 99-102
51 Hengstenberg C, et al.: Clinical and genetical heterogeneity of familial hypertrophic cardiomyopathy. Herz 19 (1994) 84-90
52 Hengstenberg C, Schwartz K: Molecular genetics of familial hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 26 (1994) 3-10
53 Hort W: Morphologie der Kardiomyopathien. Röntgen-Blätter Klinik und Praxis 30 (1977) 425-474
54 Hübner G, Grantzow R: Mitochondrial cardiomyopathy with involvment of skeletal muscles. Virchows Arch A Pathol Anat 399 (1983) 115-125
55 Hudson REB: The cardiomyopathies: Order from chaos. Am J Cardiol 25 (1970) 70-77
56 Knolle, H: Die Endokardfibroelastose. Monatsschrift Kinderheilkunde 109 (1961) 123-124
57 Knolle, H: Zur Kardiomegalie im frühen Kindesalter. Z gesamte Inn Ihre Grenzgeb 19 (1964) 93-95
58 Kochsiek K: Klassifizierung der Kardiomyopathien. Münch med Wschr 118 (1976) 741-744
59 Kohlschütter A, Hausdorf G: Primary (genetic) cardiomyopathies in infancy. A survey of possible disorders and guidelines for diagnosis. Eur J Pediatr 145 (1986) 454-459
60 Kübler W, Kuhn H, Loogen F: Die Kardiomyopathien. Z Kardiol 62 (1973) 3-22
61 Lin YT et al: Evolution of dilated cardiomyopathy from hypertrophic obstructiv cardiomyopathy in a child. J Formos Med Assoc 97 (1998) 416-419
62 Liu PP: New concepts in myocarditis. Crossroads in the 1990s. Prog Pediatr Cardiol 1 (1992) 37-47
63 Lurie PR: Endomyokardial biopsies in cardiomyopathies of childhood. Progr Pediatr Cardiol 1 (1992) 71-81
64 Maisch B et al: The use of endomyokardial biopsy in heart failure. Eur Heart J 9 (1988) 59-71
65 Maisch B: Anticardiac antibodies in hypertrophic cardiomyopathy as a marker of severity. Postgrad Med J 68 (1992) 29-35

66 Malcic I et al: Myocarditis and dilated cardiomyopathy in children. Old questions-new answers. Lijec Vjesn 121 (1999) 129-136
67 Malhotra V, Ferrans VJ, Virmani R: Infantile histiocytoid cardiomyopathy: three cases and literature review. Am Heart J 128 (1994) 1009-1021
68 Mall G: Kardiomyopathie- Aus der Sicht des Pathologen. Therapiewoche 38 (1988) 1175-1184
69 Marin-Garcia J et al: Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of children with cardiomyopathy. Pediatrics 103 (1999) 456-459
70 Maron BJ et al: Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history. Circulation 65 (1982) 7-17
71 Maron BJ, Roberts WC: Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 59 (1979) 689-705
72 Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. In: Moss AJ, Adams FH (ed): Heart disease in infants, children, and adolescents- including the fetus and young adult. Williams and Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong (usw.), 1995, S.1337-1365
73 McConnell MS, Perkin RM, Hernandez R: Acute dilated cardiomyopathy as a cluster in children. West J Med 158 (1993) 522-525
74 McCullagh P, Gallagher PJ: Familial hypertrophic cardiomyopathy (editorial). J Pathol 169 (1993) 289-290
75 McMahon HE: Infantile Xanthomatous cardiomyopathy. Pediatrics 48 (1971) 312-315
76 Munnich A et al: Klinische Erscheinungsformen der Mitochondriopathien. Med Genetik 3 (1992) 13-16
77 Nishikawa T et al: A case of pediatric cardiomyopathy with severely restrictive physiology. Heart Vessels 7 (1992) 206-210
78 O´Leary PW, Hagler DJ: Echocardiographic evaluation of cardiomyopathies of childhood. Progr Pediatr Cardiol 1 (1992) 40-50
79 Okamoto S et al: A case report of siblings with hypertrophic cardiomyopathy that progressed to dilated cardiomyopathy-case report. Angiology 44 (1993) 406-411
80 Olsen EGJ: Anatomic and light microscopic characterisation of hypertrophic obstructive and non-obstruktive cardiomyopathy. Eur Heart J 4 (1983) 1-8
81 Papadimitriou A et al: Histiozytoid cardiomyopathy of infancy: deficiency of reducible cytochrome b in heart mitochondria. Pediatr Res 18 (1984) 1023-1028
82 Patterson K, Donnelly WH, Dehner LP: The cardiovascular system. In: Stocker JT, Dehner LP (Ed):Pediatric pathology. JB Lippincott company, Philadelphia, 1992, S.575-651
83 Przyrembel H: Erkrankungen des Herzens durch Stoffwechseldefekte. Wien Klin Wochenschr 101 (1989) 1-8
84 Radford DJ, Chalk SM: Infantile xanthomatous cardiomyopathy. Aust Pediatr J 16 (1980) 123-125
85 Rahlf G: Die kleinen intramuralen Arterien und Arteriolen im hypertrophierten Herzen. Herz/Kreislauf 4 (1981) 164-171
86 Reid JD, Hajdu SI, Attah E: Infantile cardiomyopathy: a previously unrecognized type with histiocytoid reaction. J Pediatr 73 (1968) 335-339

87 Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 93 (1996) 841-842
88 Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J 44 (1980) 672-673
89 Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. (3. Aufl.) G. Thieme, Stuttgart, New York, 1993
90 Roberts WC, Ferrans VJ, Buja LM: Pathologic aspects of the idiopathic cardiomyopathies. Adv Cardiol 13 (1974) 349-367
91 Romeis B: Mikroskopische Technik. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
92 Rose AG: Cardiovascular diseases in the tropics. In: Doerr W, Seifert G (ed):Tropical pathology. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1995, S.1033-1082
93 Ross CF, Belton EM: A case of isolated cardiac lipidosis. Br Heart J 30 (1968) 726-728
94 Roux AF et al: Physical and transcription map in the region 14q24.3: identification of six novel transcripts. Genomics 43 (1997) 130-140
95 Schaper J et al: Impairment of the Myocardial Ultrastructure and Changes of the Cytoskeleton in Dilated Cardiomyopathy. Circulation 83 (1991) 504-514
96 Schmaltz AA et al: Differential diagnosis and prognosis of primary and post-myocarditis cardiomyopathy in childhood. Wien Klin Wochenschr 100 (1988) 811-813
97 Schmaltz AA et al: Endomyokardial biopsy in infants and children: experience in 60 patients. Pediatr Cardiol 11 (1990) 15-21
98 Schmaltz AA: Endokardfibroelastose. In: Apitz J (ed): Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. Steinkopff, Darmstadt, 1998, 437-439
99 Schmaltz AA: Hypertrophe Kardiomyopathie. In: Apitz J (ed): Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. Steinkopff, Darmstadt, 1998, 181-185
100 Schöbl R et al: Infantile histiozytoide Kardiomyopathie bei drei Geschwistern. Z Klin Med 45 (1990) 1169-1172
101 Schryer MJP, Karnauchow PN: Endokardial fibroelastosis. Am Heart J 88 (1974) 557-565
102 Schulte HD et al: Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie: chirurgische Therapie. Fortschr Med 110 (1992) 489-493
103 Schwarz F et al: Quantitative morphologic findings of the myokardium in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 51 (1983) 501-506
104 Silver MM, Silver MD: Pathology of cardiomyopathies in childhood. Progr Pediatr Cardiol 1 (1992) 8-39
105 Sperl W: Mitochondriale Enzephalomyopathien im Kindesalter. Sozialpädiatrie 16 (1994) 584-589
106 Stahl J, Couper RT, Byard RW: Oncocytic cardiomyopathy: a rare cause of unexpected early childhood death associated with fitting. Med Sci Law 37 (1997) 84-87

107 Taha TH et al: Cardiocytolytic antimyolemmal antibodies in dilated cardiomyopathy following presentation: observations in 7 patients. Int J Cardiol 38 (1993) 133-140
108 Tazelaar HD: Infantile histiocytoide cardiomyopathy. In: Schoen FJ, Gimbrone MA (ed): Cardiovascular pathology, clinicopathologic correlations and pathogenetic mechanisms. Williams and Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, 1995, S.99-107
109 Tripp ME: Metabolic cardiomyopathies. Prog Pediatr Cardiol 1 (1992) 1-12
110 Ursell PC et al: Endocardial fibroelastosis and hypoplasia of the left ventricle in neonates without significant aortic stenosis. Br Heart J 51 (1984) 492-497
111 Van Calker H: Obstruktive Myokardiopathie. Zbl Allg Path 117 (1973) 106-109
112 Van Noorden S, Olsen EGJ, Pearse AGE: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, a histological, histochemical and ultrastructural study of biopsy material. Cardiovasc Res 5 (1971) 118-131
113 Venugopalan P et al: Improved prognosis of heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy in children. Int J Cardiol 65 (1998) 125-128
114 Voth D: Über die Arachnozytose des Herzmuskels. Frankf Z Pathol 71 (1962) 646-656
115 Wagner G, Musil A: Infantile Kardiomyopathie. Dt Gesundh Wesen 36 (1981) 830-833
116 Waller BF: Pathology of the cardiomyopathies. J Am Soc Echo 1 (1988) 4-19
117 WHO expert committee on cardiomyopathies: Cardiomyopathies. Technical report series (WHO) 697 (1984) 7-68
118 Wistuba I et al: Idiopathische asymmetrische Herzhypertrophie bei einem Neugeborenen. Pathologe 14 (1993) 127-130
119 Yetman AT et al: Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 32 (1998) 1943-1950
120 Yoon KL et al: Mitochondrial disorder assoziated with newborn cardiopulmonary arrest. Pediatr Res 33 (1993) 433-440
121 Zimmermann A, Diem P, Cottier H: Congenital histiocytoid cardiomyopathy: evidence suggesting a developmental disorder of the purkinje cell system of the heart. Virchows Arch A Pathol Anat 396 (1982) 187-195

12. THESEN

1. Kardiomyopathien im Kindesalter sind sehr selten und weisen eine hohe Letalität auf. Viele Kinder sind lange symptomlos und versterben plötzlich.
2. Zur Auswertung kamen 5796 pädiatrische Obduktionen, bei denen in 33 Fällen eine Kardiomegalie unter Ausschluß einer zugrundeliegenden Herzfehlbildung oder Systemerkrankung festgestellt wurde.
3. Jungen waren dabei mit 56,9% der Fälle häufiger von dieser Erkrankung betroffen als Mädchen.
4. Aus morphologischer Sicht unterschieden wir die Hypertrophische Kardiomyopathie, die Dilatative Kardiomyopathie, die Restriktive Kardiomyopathie und die Infantile histiozytoide Kardiomyopathie. Zusätzlich betrachteten wir eine Gruppe von Kindern mit einer Kardiomegalie in Kombination mit pathologischen Veränderungen anderer Organe und Organsysteme ungeklärter Kausalität.
5. Mit 14 von 33 Fällen stellte die DCM die häufigste Form der KMP in unserem Obduktionsgut dar.
6. Morphologische Hauptmerkmale der 10 Fälle mit HCM sind die makroskopisch auffällige Kammerwandverdickung und die histologisch stark hypertrophierten Kardiomyozyten mit Kernpolymorphie, die in einigen Bildausschnitten durch ihren winkelig bis wirbelig zueinander ausgerichteten Verlauf bizarre Bilder hervorrufen.
7. Bei der HCM konnten wir die Hypertrophisch- obstruktive Kardiomyopathie mit einer asymmetrischen Septumhypertrophie und Einengung der links- oder auch rechtsventrikulären Ausflußbahn von der Hypertrophisch nichtobstruktiven Kardiomyopathie mit einer symmetrischen Septum-und Kammerwandhypertrophie unterscheiden.
8. Die 14 Herzen mit einer DCM sind makroskopisch durch eine Ventrikeldilatation und histologisch durch geringer hypertrophierte Fasern in vorwiegend paralleler Ausrichtung mit geringer Anisokaryose gekennzeichnet. Zusätzlich sind in diesen Fällen die Verdickung des Endokards durch Fibroelastose und das Ausstrahlen von Fibrosezügen ins angrenzende Myokard auffällig.
9. Eine Endokardfibroelastose fanden wir in der Mehrzahl der Fälle in Zusammenhang mit den anderen Merkmalen einer DCM, die wir dementsprechend auch im Rahmen dieser Form der KMP diskutierten und nur in 3 Fällen in Zusammenhang mit einer Restriktion des Ventrikellumens, die wir zur Form der RCM zählten.

10. Bei 2 Fällen einer KMP mit Dilatiation aller 4 Herzkammern grenzten sich die Herzen im Sinne einer Infantilen histiozytoiden Kardiomyopathie von den übrigen durch z.T. schon makrokopisch sichtbare subendokardial akzentuierte helle Herde ab. Histologisch werden diese Herde von vergrößerten Myozyten mit sehr hellem feingranulierten Plasma und vakuoligen Auftreibungen gebildet. Hinzu kommen Myofibrillenreduktion und Mitochondrienvermehrung.

11. Neben der Kardiomegalie sind uns bei 2 Kindern Skelettmuskelanomalien und bei 2 weiteren Stoffwechselstörungen bekannt. Eine Kausalität zwischen diesen zusätzlichen Veränderungen und der Kardiomegalie ist unklar.

12. Zur Erkennung mitochondrialer Ursachen myokardialer Veränderungen können elektronenmikroskopische Untersuchungen von Biopsieproben aus dem besser zugänglichen peripheren Skelettmuskel dienen. Damit wäre zudem diagnostisch ein zeitlicher Vorlauf gegeben, da diese mitochondrialen Veränderungen peripher häufig noch vor der kardialen Manifestation vorliegen.

13. Fünf der Herzen, welche die histologischen Merkmale einer Hypertrophischen KMP trugen, wurden makroskopisch mit erweiterten Ventrikeln bzw. als romanisch konfiguriert beschrieben. Diese Konstellation unterstützt die Theorie möglicher Übergangsformen zwischen Hypertrophischer KMP und Dilatativer KMP.

14. Da vermehrte Assoziationen dieser Erkrankungen mit genetischen Defekten und familiäre Häufungen beobachtet werden, sind Fortschritte in der Erforschung der genetischen Grundlagen zu diesem Thema von entscheidender Bedeutung für eine gezielte genetische Familienberatung, Diagnostik und Therapie.

15. Die Diagnose Kardiomyopathie, besonders die DCM, stellt zunehmend auch im Kindesalter eine Indikation zur Herztransplantation als ultima ratio dar.

LEBENSLAUF

Name:	Christiane Friedrich
Geburtsdatum:	10.11.1966
Geburtsort:	Naumburg
Schulbildung:	1973-1983 POS „August Bebel“, Leuna 1983-1985 EOS „Ernst Haeckel“, Merseburg
Schulabschluß:	Abitur
Sprachkenntnisse:	gute Englischkenntnisse; Russisch-und Lateinkenntnisse
Studium:	Humanmedizin
3/85	Zulassung zum Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für das Studienjahr 86/87
9/85 - 8/86	Vorpraktikum im Kreiskrankenhaus Merseburg
9/86 - 9/92	Medizinstudium an der MLU Halle-Wittenberg einschließlich Ableistung des Praktischen Jahres
9/92	Staatsexamen
10/92 - 4/93	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Praxis Dr. med. Großwendt, Fachärztin für Augenheilkunde, Halle
5/93 - 11/93	Auslandsaufenthalt
12/93 - 12/94	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum im Institut für Pathologie der MLU Halle-Wittenberg
12/94	Approbation als Ärztin
12/94 - 6/95	Tätigkeit als wissenschaftliche Assistentin im Institut für Pathologie der MLU Halle-Wittenberg
6/95- 12/97	Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Anästhesie und Intensivmedizin im Kreiskrankenhaus Weißenfels

2/98	Geburt eines Sohnes
2/98 - 5/2001	Erziehungszeit
seit 5/2001	Tätigkeit als Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Anästhesie und Intensivmedizin im KKH Wurzen

Leipzig, Februar 2002

Ich versichere, daß ich die Abhandlung selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Leipzig, Februar 2002

Hiermit erkläre ich, daß ich nur diese eine Eröffnung eines Promotionsverfahren beantragt habe.

Leipzig, Februar 2002

DANKSAGUNG

Bei Herrn Prof. Dr. med. habil. F.-W. Rath, Direktor des Institutes für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, bedanke ich mich für die Überlassung des Themas, seine abschließende Beratung sowie die Genehmigung zur Einsichtnahme in die Obduktionsprotokolle und zur Nutzung der Einrichtungen des Institutes bei den Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Wagner, ehemaliger Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Gewährung der Einsichtnahme in klinische Unterlagen und seine Beratung.

Für die Unterstützung bei der Wertung elektronenmikroskopischer Befunde bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. H.-J. Holzhausen.

Mein Dank gilt besonders Oberärztin Dr. med. A. Musil für die Anleitung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Frau Thaler für die Hilfe bei der Anfertigung der Fotos und den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes für die Unterstützung bei der Herstellung der histologischen Präparate.

Leipzig, Februar 2002