

**Diplomarbeit**

**Myokarditis**  
**Literaturresearch und Aufarbeitung der lokalen Befunde**

eingereicht von

**Claudia Sartori**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**  
**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie am LKH Graz**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Friedrich Fruhwald**

Graz, September 2014

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, September 2014*

*Claudia Sartori eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Menschen bedanken, die mich auf größeren oder kleineren Abschnitten durch mein Studium begleitet und zur Entstehung dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Den größten Anteil am Erfolg meiner Diplomarbeit hatte mein Betreuer, Herr Prof. Fruhwald. Ich möchte ihm für seine fachliche Unterstützung und die gute Führung über die gesamte Zeit der Entstehung dieser Arbeit danken. Neben den zeitaufwendigen Korrekturen hat er mich mit viel Geduld an die wissenschaftliche Arbeitsweise herangeführt.

Dank gebührt auch einem Freund, der sich um alle computertechnischen Probleme gekümmert hat, sowie meiner Schwester Selina, auf deren ehrliche fachliche Kritik ich mich immer verlassen kann.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Ali Risgitch, dessen Begeisterung für die Kardiologie mich zu dieser Diplomarbeit inspiriert und meine Einstellung zur Medizin verändert hat.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter Andrea, die mich immer so gut es geht in meinen Entscheidungen unterstützt und wesentlich zu meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung beigetragen hat.

## Zusammenfassung

Hintergrund: Die virale Myokarditis stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die Endomyokardbiopsie als relative junge Methode mit der Möglichkeit zur histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Diagnostik hat die Therapie grundlegend verändert. Durch den Nachweis von Virusgenomen ist es heute nicht nur möglich kausale Therapien einzusetzen, sondern auch deren Wirksamkeit sowie den Krankheitsverlauf genau zu beurteilen.

Methodik: Ich sammelte die medizinischen Daten von 91 Patienten, bei denen an der Kardiologie des LKH Graz eine Endomyokardbiopsie durchgeführt worden war, und wertete diese in einer deskriptiven Statistik aus. Die Literaturrecherche umfasste die einschlägige Literatur zu Endomyokardbiopsie, Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie im PubMed. Dabei standen Studien zum aktuellen klinischen Stellenwert der Endomyokardbiopsie und Therapiestudien im Vordergrund. Als Hintergrundinformation dienten mir außerdem Inhalte zu Entzündung, Immunsystem und allg. pathophysiologischen Vorgängen aus medizinischen Lehrbüchern.

Ergebnis: Von den 91 Patienten, bei denen eine Endomyokardbiopsie durchgeführt wurde, fand sich bei 54 eine Entzündung in der Biopsie. Bei 78 Patienten konnten in der PCR ein oder mehrere Viren nachgewiesen werden, 20 zeigten auch einen pos. m-RNA-Nachweis als Hinweis auf eine aktive Virusreplikation. In 87 % der Biopsien konnte eine Immunreaktion anhand einer erhöhten Expression von Adhäsionsmolekülen bzw. einer Hochregulation von antigenpräsentierenden HLA-Molekülen festgestellt werden.

10 Patienten wurden virustatisch mit Telbivudine 600mg therapiert, 17 erhielten eine immunsuppressive Therapie bestehend aus Azathioprin 100mg allein bzw. in Kombination mit Prednisolon oder Methylprednisolon. Drei Patienten erhielten wg. Begleiterkrankungen oder individuellen Besonderheiten von diesem Schema abweichende immunsuppressive Therapien und einer wurde antiphlogistisch mit 50mg Diclofenac therapiert.

Konklusion: Die Entscheidung zur kausalen Therapie sollte auf der Zusammenschau von Biopsieergebnis (PCR, Histologie, Immunhistologie), klinischer Symptomatik und der Beurteilung der kardialen Funktion durch EKG und Bildgebung beruhen. Bei positivem Virusnachweis in der PCR auf Parvovirus B19 wird häufig eine 6-monatige antivirale Therapie mit Telbivudine durchgeführt. Kann kein Virus nachgewiesen werden, wird bei immunhistologisch vorhandenen Entzündung und hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion eine immunsuppressive oder antientzündliche Therapie initiiert.

## **Abstract**

**Background:** Viral myocarditis represents a diagnostic and therapeutic challenge. The endomyocardial biopsy, a relatively new method with the opportunity of histological, immunohistological and molecular biological diagnosis has caused a fundamental change in therapy. Due to the possibility to detect viral genome, nowadays it's not only possible to apply therapy directed at the etiology of the disease, but also to precisely assess it's efficacy as well as the course of disease.

**Methods:** I collected the medical data of 91 Patients who underwent an endomyocardial biopsy at the university hospital of Graz, and assessed it using descriptive statistics. The research in pubmed involved the relevant literature concerning endomyocardial biopsy, myocarditis and dilated cardiomyopathy and in doing that, the current clinical significance of endomyocardial biopsies and therapeutic studies were prevalent. The background information included contents from medical textbooks concerning inflammation, immune system and general pathophysiological processes.

**Results:** Of the 91 patients who underwent an endomyocardial biopsy, PCR was positive for cardiotropic viruses in 78 cases, 20 of which were positive for m-RNA as well, indicating active viral replication. 54 patients showed evidence of inflammation on biopsy. In 87 % of cases an immune reaction was evident increased expression of adhesion molecules respectively HLA-upregulation.

10 patients received virustatic treatment consisting of Telbivudine 600mg, 17 were treated with immunosuppression consisting of Azathioprin 100mg only, as well as in combination with Prednisolon or Methylprednisolon. Three patients received immunosuppressive therapy that differed from that scheme due to comorbidity or individual distinctive features. One patient received antiphlogistic treatment consisting of Diclofenac 50mg.

**Conclusion:** The therapeutic decision should be based on the synopsis of the biopsy result (PCR, histology, immunohistology), clinical symptoms and the assessment of cardiac function by ECG and myocardial imaging. In case of the detection of parvovirus B19 in the PCR, an antiviral agent for six months is often started. If no virus is detected but an inflammation is detected, immunosuppressive therapy can be started in patients with severely depressed left ventricular function.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract.....	5
Inhaltsverzeichnis .....	6
Glossar und Abkürzungen .....	8
Abbildungsverzeichnis .....	10
1 Einleitung .....	11
1.1 Definition Myokarditis .....	11
1.2 Epidemiologie.....	11
1.3 Klinik .....	11
1.4 Arten der Myokarditis.....	12
1.4.1 Klassifikation nach Histologie .....	12
1.4.2 Klassifikation nach klinisch-pathologischen Kriterien.....	13
1.5 Ätiologie .....	14
1.5.1 kardiotope Viren.....	14
1.5.2 nichtvirale Ätiologien .....	14
1.6 Pathogenese .....	15
1.6.1 3 Phasen der Myokarditis .....	15
1.6.2 Einfluss von Entzündungsmediatoren und Zytokinen.....	17
1.6.3 Ablauf der Immunantwort auf zellulärer Ebene .....	20
1.6.4 Myokarditis durch Autoimmunität .....	24
1.7 Übergang in DCM .....	25
1.7.1 Zusammenhang Myokarditis-DCM.....	25
1.7.2 Theorien zur Pathogenese.....	25
1.8 Diagnostik.....	26
1.8.1 Serologie.....	26
1.8.2 EKG .....	27
1.8.3 Bildgebung .....	27
1.9 Endomyokardbiopsie .....	29
1.9.1 Indikationen .....	29
1.9.2 Technik und Durchführung .....	30
1.9.3 Komplikationen .....	30
1.9.4 Rechtfertigung der Anwendung.....	30
1.9.5 Diagnostische Beurteilung.....	31
1.9.6 Sensitivität und Spezifität der EMB .....	31
1.9.7 Einschränkungen der EMB.....	32
1.10 Therapie.....	32
1.10.1 antivirale Therapie.....	32
1.10.2 immunsuppressive Therapie .....	33
1.10.3 Herzinsuffizienztherapie.....	33
1.10.4 Immunglobulingabe.....	34
1.10.5 Therapieschema der unterschiedlichen Biopsie-Ergebnisse.....	35
1.11 Outcome .....	36
2 Methoden.....	37
2.1 Organisation der Studie .....	37
2.2 Statistische Analyse .....	38
2.2.1 Zielvariablen.....	38
3 Ergebnisse – Resultate.....	39
3.1 Demographische Daten.....	39

3.2	Ergebnisse zum EKG .....	39
3.2.1	Herzrhythmus .....	39
3.2.2	Reizleitungsstörungen .....	40
3.2.3	Endstreckenveränderungen.....	40
3.2.4	NT-proBNP .....	41
3.3	Ergebnisse zum Echokardiogramm .....	41
3.3.1	LVEF .....	41
3.3.2	Wandbewegungsstörungen.....	41
3.3.3	Dilatation/Hypertrophie.....	42
3.4	Ergebnisse zur Endomyokardbiopsie.....	43
3.4.1	PCR.....	43
3.4.2	Histologie .....	44
3.4.3	Immunhistologie.....	45
3.4.4	Endgültige Diagnose .....	45
3.5	Ergebnisse zur Therapie.....	47
3.5.1	Medikamentöse Therapie .....	47
3.5.2	Rhythmustherapie.....	48
4	Diskussion .....	49
4.1	Resultate zur EMB.....	49
4.2	EMB als Goldstandard der Myokarditis-Diagnostik .....	49
4.2.1	Bedeutung der Histologie .....	49
4.2.2	Bedeutung der Immunhistologie .....	50
4.2.3	Bedeutung der PCR .....	51
4.3	Relevanz von Viruspersistenz.....	51
4.4	Ergebnisse zur Therapie.....	52
4.4.1	Immunsuppression mit Prednison und Azathioprin .....	52
4.4.2	Immunmodulation mit IFN- $\beta$ .....	53
4.5	Schlussfolgerung aus den Ergebnissen .....	53
4.5.1	Sicherheit der EMB .....	53
4.5.2	Therapeutische Konsequenz .....	54
5	Literaturverzeichnis .....	55

## Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ADV	Adenovirus
AG	Antigen
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMLA	Antimyolemme Antikörper
ANT	Adenine-Nucleotide Translocator
AP-1	Aktivator Protein 1
ASA	antisarkolemme Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
AV	antrioventrikulär
BH4	Tetrahydrobiopterin
BVAD	biventricular assist device
Ca	Kalzium
CCS	Canadian Cardiac Society
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
chron.	chronisch
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase
CMP	Cardiomyopathie
CMR	cardiac Magnetresonanz
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTNI	cardiales Troponin I
cTNT	cardiales Troponin T
CVB	Coxsackievirus B
DCM	dilatative Cardiomyopathie
DNA	Deoxyribonucleic acid
Echo	Echokardiographie
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	ejection fraction
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EMB	Endomyokardbiopsie
EMCV	Enzephalomyokarditisvirus
ERST	Erregungsrückbildungsstörung
ESETCID	European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease
ESV	endsystolisches Volumen
EV	Enterovirus
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
GCSF	Granulocyte colony-stimulating factor
HAART	hochaktive antivirale Therapie
HCV	Hepatitis-C Virus
HHV-6	humanes Herpes-Virus 6

HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HTX	Herztransplantation
ICAM	intracellular adhesion molecule
ICD	implantierter ardioverter Defibrillator
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IS	Immunsystem
Kap.	Kapitel
KH	Krankheit
LGE	late gadolinium enhancement
LPS	Lipopolysaccharide
LVAD	left ventricular assist device
LVEF	left ventricular ejection fraction
Mb	Morbus
MHC	major histocompatibility complex
MR	Magnetresonanz
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
neg.	negativ
NF-kB	nuclear factor „kappa-Leichtketten-Verstärker“ der B-Zellen
NCF	Neutrophilenchemotaktischer Faktor
NK-Zellen	natürliche Killer-Zellen
NYHA	New York Heart Association
PAF	platelet activating factor
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
PCR	Polymerase chain reaction
PVB 19	Parvovirus B19
RNA	Ribonucleic acid
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RVAD	right ventricular assist device
sCr	Serum-Kreatinin
SLE	systemischer Lupus Erythematodes
SV	Schlagvolumen
TCR	T-Zell-Rezeptor
TGF	Tumor Growth Factor
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
V.a.	Verdacht auf
VAD	ventricular assist device
VCAM	vascular cell adhesion molecule
WBC	white blood count
WHF	World Heart Federation
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Phasen der Myokarditis .....	16
Abb. 2: Rolle der Mastzellen.....	17
Abb. 3: Ablauf der Immunantwort .....	21
Abb. 4: protektive und schädigende Immunmechanismen.....	22
Abb. 5: Diagnostik und Therapie der viralen/entzündlichen Herzmuskelerkrankung .....	31
Abb. 6: Therapie abhängig vom Biopsieergebnis .....	35
Abb. 7: Herzrhythmus im EKG.....	39
Abb. 8: Reizleitungsstörungen im EKG .....	40
Abb. 9: Endstreckenveränderungen im EKG .....	40
Abb. 10: Wandbewegungsstörungen.....	42
Abb. 11: DNA-Nachweis mittels PCR.....	43
Abb. 12: m-RNA-Nachweis .....	44
Abb. 13: Histologie .....	44
Abb. 14: Immunhistologie.....	45
Abb. 15: Biopsieergebnis .....	46
Abb. 16: medikamentöse Therapie.....	47
Abb. 17: Medikamente .....	48

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition Myokarditis

Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels, meist bedingt durch eine Virusinfektion oder durch die darauffolgende Immunantwort. (1) Sie verläuft in mehreren Phasen und ist einer der wichtigsten Auslöser der dilatativen Kardiomyopathie (DCM), die mit progredienter Herzinsuffizienz einhergeht. Die Klinik ist variabel und oft unspezifisch, weder Serologie noch Bildgebung können mit Sicherheit eine Entzündung oder Virusinfektion nachweisen. (2)

Sind entweder ein Troponinanstieg, oder bestimmte Veränderungen im EKG, Echo oder MR vorhanden und findet sich in der Anamnese ein Auslöser für eine Myokarditis - wie z.B. ein rezenter Virusinfekt - spricht man bei einem asymptomatischen Patienten von einer möglichen subklinischen akuten Myokarditis. Dabei darf keine andere Ursache für eine Herzerkrankung vorliegen.

Sind die Kriterien für eine mögliche subklinische akute Myokarditis erfüllt und findet sich zusätzlich akute Herzinsuffizienz, Brustschmerzen, Synkope oder Perimyokarditis als Zeichen einer akuten Myokarditis, ist eine akute Myokarditis wahrscheinlich. (2)

Die definitive Diagnose kann nur anhand einer Endomyokardbiopsie gestellt werden.

## 1.2 Epidemiologie

Myokarditis zählt zu den häufigsten Ursachen für Herzinsuffizienz bei Patienten vor dem 40. Lebensjahr. In weiterer Folge entwickeln 10 – 20 % aller Patienten mit histologischem Nachweis einer Entzündung eine DCM. (3)

## 1.3 Klinik

Die Ausprägung der Symptome reicht von nicht vorhanden bis zur akut einsetzenden, lebensgefährlichen Symptomatik. Häufig finden sich vorausgehende grippeähnliche Symptome, Palpitationen und Arrhythmien, es sind aber noch eine Reihe anderer Symptome möglich:

Retrosternale Schmerzen und Engegefühl, Müdigkeit, Dyspnoe/ Tachypnoe, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmien, Zeichen von Herzinsuffizienz bzw. Herzversagen (gestaute Halsvenen, periphere Ödeme, erniedrigter RR, Lungenödem, Synkope, kardiogener

Schock), Synkope als Folge von Arrhythmien oder eines Leitungsblocks (2), Herzgeräusche oder perikardiale Reibegeräusche bei Auskultation (1,3-5)

## **1.4 Arten der Myokarditis**

### **1.4.1 Klassifikation nach Histologie**

Die Myokarditis kann nach der Art des entzündlichen Infiltrates in eine Riesenzellmyokarditis, lymphozytäre, eosinophile oder granulomatöse Myokarditis eingeteilt werden und der Grad der Entzündung (mild-moderat-schwer), sowie deren Verteilung (fokal-konfluierend-diffus) genauer beschrieben werden. (6,7)

#### **1.4.1.1 Riesenzellmyokarditis**

Sie ist relativ selten und verläuft meist fulminant mit akuter Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod. In der Histologie finden sich neben ausgeprägten Nekrosen diffuse Infiltrate aus Riesenzellen und Lymphozyten. Die Ätiologie ist unbekannt, es wird ein Autoimmunprozess angenommen. (1) Die Riesenzellmyokarditis kann idiopathisch (primär) oder sekundär bei verschiedensten systemischen Erkrankungen (Sarkoidose, infektiöse Endokarditis, rheumatoide Arthritis, Wegener Granulomatose, Takayasu Arteritis, Tuberkulose, bestimmte Pilzinfektionen, Syphilis, Fremdkörperreaktionen und Hypersensitivität auf Medikamente) auftreten. (31) Bleibt sie unbehandelt, ist der Verlauf fast immer letal. Eine adäquate immunsuppressive Therapie verbessert die Prognose nur geringfügig (mittlere Überlebenszeit von 12 Monaten). Bei erfolgreicher Therapie besteht nach Absetzen der Immunsuppression die Gefahr eines Rückfalls mit meist tödlichem Ausgang. (1) Die massive Symptomatik macht häufig eine mechanische Herzinsuffizienz-Therapie oder einer Herztransplantation notwendig. (8)

Wichtig ist die Unterscheidung von kardialer Sarkoidose und Hypersensitivitätsmyokarditis, die ebenfalls Riesenzellen in der Biopsie aufweisen. (6)

#### **1.4.1.2 lymphozytäre Myokarditis**

Histologisch findet sich eine Infiltration durch Lymphozyten jeglicher Art: B- und T-Lymphozyten, wobei als Untergruppen der T-Lymphozyten T-Helferzellen, T-Suppressorzellen, natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) und aktivierte T-Zellen auftreten können.

### **1.4.1.3 eosinophile Myokarditis**

Eine erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten, z.B. im Rahmen des hypereosinophilen Syndroms, hat zytotoxische Wirkung auf das Herz mit endomyokardialer Fibrose als Endpunkt. Mögliche Ursachen für eine gesteigerte Produktion eosinophiler Granulozyten sind eine allergische Reaktion, eine Autoimmunerkrankung, eine eosinophile Leukämie, eine parasitäre Infektion, einer Churg-Strauss-Vaskulitis oder eine idiopathische Form. (1,8)

### **1.4.1.4 granulomatöse Myokarditis**

Das histologische Bild ist durch eine granulomartige, d.h. haufenähnliche Infiltration mit Entzündungszellen (Lymphozyten und Makrophagen) charakterisiert. Mischformen, z.B. eine lymphogranulomatöse Entzündung, sind möglich. (9)

## **1.4.2 Klassifikation nach klinisch-pathologischen Kriterien**

### **1.4.2.1 fulminante Myokarditis**

Die Symptome umfassen Schock, akute Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen, oft ist akut die Implantation eines ventricular assist device (VAD) notwendig. Der Verlauf ist sehr variabel und reicht von tödlich bis zur Spontanheilung. (8) Histologisch finden sich entzündliche Infiltrate, Kardiomyozytennekrosen und Ödem.

### **1.4.2.2 akute Myokarditis**

Die Patienten zeigen Symptome einer akuten Herzinsuffizienz bei häufig noch normalen Ventrikeldimensionen und in bis zu 20 % zusätzlich einen Perikarderguss. Das histologische Bild gleicht dem einer fulminanten Myokarditis, meist handelt es sich dabei um eine lymphozytäre Myokarditis. Der Verlauf variiert zw. Verschlechterung und Defektheilung. Ein ventricular assist device (VAD - RVAD, LVAD oder BIVAD) wird abhängig von der Symptomatik durchgeführt. (8)

### **1.4.2.3 chronisch aktive Myokarditis**

Es besteht im Vergleich mit der akuten Myokarditis seltener ein Perikarderguss und der linke Ventrikel ist dilatiert. Histologisch handelt es sich meist um eine Borderline-Myokarditis (Nekrosen nicht immer nachweisbar). Häufig entwickelt sich eine chron. Herzinsuffizienz, die in manchen Fällen eine ICD-Implantation notwendig macht. (8)

#### **1.4.2.4 chronisch persistente Myokarditis**

Sie gleicht in Symptomatik, Histologie und Verlauf der chron. aktiven Myokarditis. Nach Dallas-Kriterien handelt es sich um eine Borderline-Myokarditis oder persistierende Myokarditis (Kardiomyozytennekrosen vorhanden). Die histologische Unterscheidung zur chron. aktiven Myokarditis ist nicht eindeutig.(8)

### **1.5 Ätiologie**

#### **1.5.1 kardiotope Viren**

Mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) assoziierte Viren sind humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Enzephalomyokarditisvirus (EMCV), Hepatitis-C Virus (HCV), Adenovirus (ADV), Enterovirus (EV), Coxsackievirus, Influenzavirus, Parvovirus B19 (PVB 19), und humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV-6 (10)

HIV: Das Virus wirkt kardiotoxisch durch das virale GP120 – ein auf der Zelloberfläche exprimiertes Glykoprotein und Abkömmling des, für die Kontaktaufnahme mit dem CD4-Rezeptor der T-Zelle verantwortlichen GP160. Es ermöglicht indirekt eine Myokardschädigung durch opportunistische Infektionen oder durch Toxizität der antiviralen Medikation. Häufig kommt es zu Myokarditis mit Progression zur DCM und Einschränkung der ventrikulären Funktion. Oft ist dabei unklar, welcher der genannten pathogenetischen Mechanismen der Auslöser ist. Die hochaktive antivirale Therapie (HAART) verringert die Inzidenz von Myokarditis und DCM bei HIV. (2)

EMCV: Es handelt sich um ein einzelsträngiges RNA-Virus aus der Gruppe der Kardioviren, welches Myokarditis, Enzephalitis und andere neurologische und systemische Erkrankungen auslöst. Als Rezeptor zum Eindringen in die Zelle verwendet es VCAM-1 (siehe Kap. 1.5.2.7 „*Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM*“) (11)

EV: Durch aktive Replikation führt EV bei chron. Persistenz zu fortlaufender Myokardschädigung. Die Stärke der Replikation ist dabei ein Prognoseparameter für das Outcome. (5)

Außerdem kann es im Rahmen einer FSME-Infektion zu einer Begleitmyokarditis kommen.

#### **1.5.2 nichtvirale Ätiologien**

Neben den Viren gibt es noch eine Reihe andere Ätiologien für eine Myokarditis: (6)

- Verschiedene Bakterien (darunter auch der Syphilis-Auslöser *Treponema pallidum*)
- Pilze (u.a. *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, und *Histoplasma*)
- Protozoen (wie *Trypanosoma cruzi* – der Auslöser der Chagas-KH)
- Parasiten (z.B. *Toxoplasma gondii*)
- Alkohol, zytotoxische Chemotherapie, metabolische Veränderungen (10) und Toxine (v.a. Antrazykline und Kokain)
- Hypersensitivität gegenüber verschiedenen Medikamenten: Antibiotika, u.a. Penicillin, Cefalosporine, Ampicillin und Sulfonamide, Antiphlogistika, Diuretika, Digoxin, Benzodiazepine, Clozapin, Antikonvulsiva, Methyldopa, trizykl. Antidepressiva und Dobutamin (1)
- Autoimmun-KH: Churg-Strauß-Syndrom, die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Mb Crohn und Colitits ulzerosa, außerdem Zöliakie, Mb Whipple, Sarkoidose, systemischer Lupus Erythematoses (SLE), Mb Takayasu, Kawasaki, Wegener-Granulomatose, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, hypereosinophiles Syndrom, und AK gegen myokardiale Antigene, wie bei Riesenzellmyokarditis und lymphofollikulärer Myokarditis (1)
- Impfungen, z.B. gegen Pocken (6)

## **1.6 Pathogenese**

### **1.6.1 3 Phasen der Myokarditis**

Drei große Gruppen nehmen an der Pathogenese von der Virusinfektion bis zur Entstehung einer DCM teil - Virus, humorale Immunität mit AK und Komplementsystem und zelluläre Immunität: (6,12)

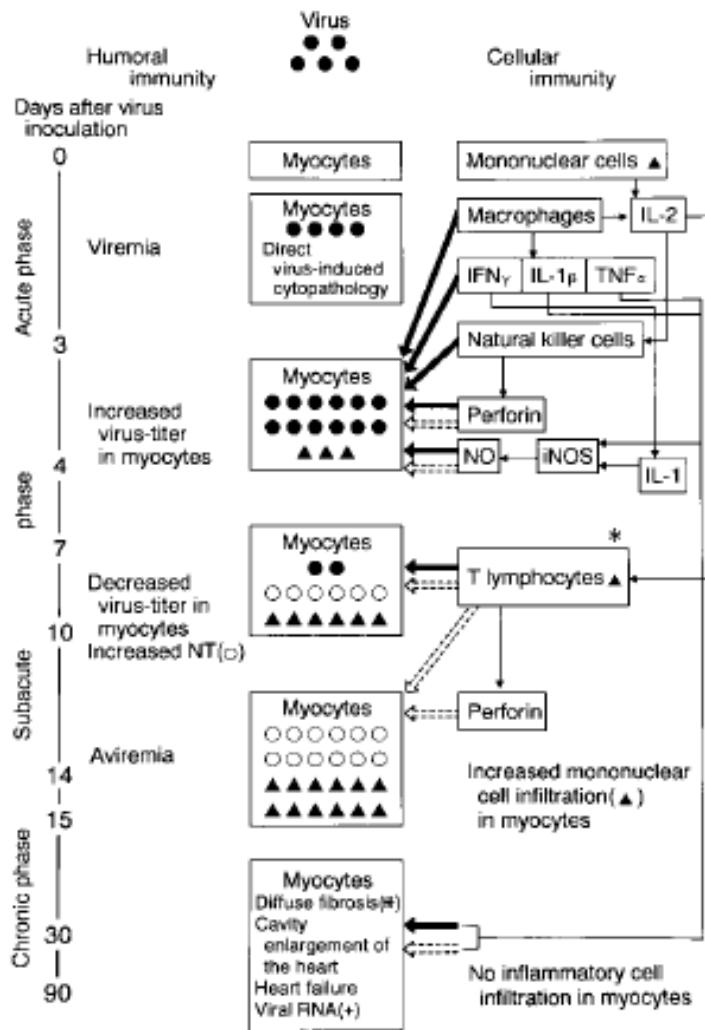


Abb. 1: Phasen der Myokarditis

Die dicken Pfeile zeigen einen positiven Effekt an, strichlierte Pfeile eine schädigende Wirkung und dünne Pfeile stellen einen Prozess dar (Induktion, Produktion oder Aktivierung).

Mit freundlicher Genehmigung von American Heart Association (Copyright Clearance Center) (13)

➤ akut (viral):

Nach Rezeptormedierter Endozytose des Virus kommt es zur initialen Zellschädigung durch Virus-Replikation mit folgender Nekrose.

Häufig verläuft diese Phase subklinisch ohne Symptome einer Herzinsuffizienz.

➤ subakut (Immunantwort: angeborenes u. spezifisches IS):

Es kommt zur Infiltration des Myokards mit NK-Zellen und Makrophagen als Folge der Freisetzung von Botenstoffen im Rahmen der Kardiomyozytennekrose. Die infiltrierenden Zellen setzen proinflammatorische Zytokine – besonders IL-1, IL-2, TNF und  $IFN-\gamma$  frei.

In dieser Phase treten aufgrund des massiven Myozytenuntergangs erstmals Symptome einer Herzinsuffizienz auf.

➤ chronisch

Nach mehr oder weniger erfolgreicher Viruselimination führen Zell-medierte Autoimmunmechanismen zur fortlaufenden Entzündung und Myokardschädigung. Es zeigt sich das Bild einer dilatativen CMP. (13)

Die drei Phasen können sich beliebig häufig wiederholen, wenn es unter Viruspersistenz zu einem Ungleichgewicht von Virus-replikation und Immunreaktion kommt. (12)

## 1.6.2 Einfluss von Entzündungsmediatoren und Zytokinen

Die meisten Zytokine, die am Entzündungsprozess teilnehmen, wirken sich durch zahlreiche Mechanismen ambivalent aus:

### 1.6.2.1 Rolle der Mastzellen

Die von Plasmazellen produzierten spezifischen AK verbinden sich mit dem viralen Antigen und bilden einen AG-AK-Komplex. Sie hemmen dadurch die Bindungsfähigkeit an körpereigene Zellen, opsonisieren, d.h. markieren die Antigene für die Makrophagen, und aktivieren die nachkommenden NK-Zellen über deren Fc-Rezeptor. (14)

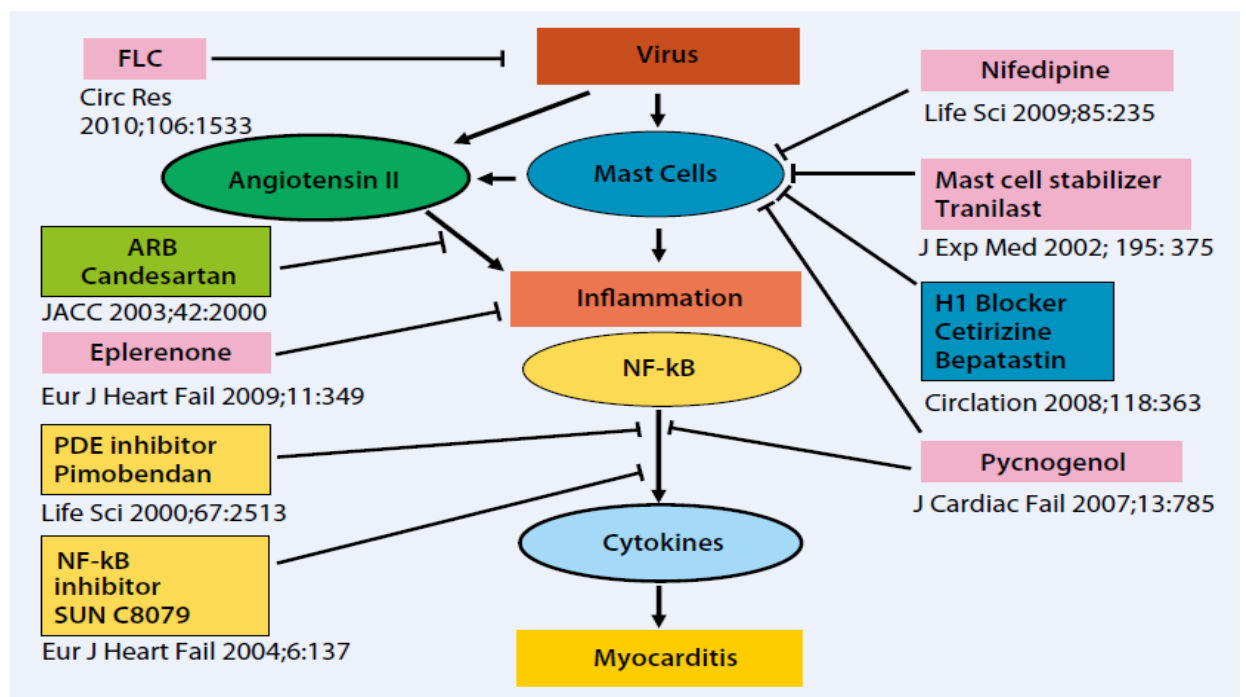


Fig. 2 ▲ Anti-inflammatory therapy for viral myocarditis

Abb. 2: Rolle der Mastzellen

Mit freundlicher Genehmigung von Urban & Vogel (Copyright Clearance Center)

Ungeachtet der medikamentösen Einflüsse zeigt die Darstellung den chronologischen Ablauf von Entzündung und Zytokinproduktion und den Einfluss der Mastzellen. Bei der AG-AK-Reaktion kommt es zu einer Vernetzung des Antigens mit mehreren AK-Molekülen gleichzeitig. Die Vernetzung löst in der Mastzelle die Freisetzung von cGMP, Inositoltriphosphat und Ca aus, was zur Ausschüttung der Entzündungsmediatoren Histamin, Eotaxin, IL-8, Neutrophilenchemotaktischer Faktor (NCF) und platelet activating factor (PAF) führt. Ca löst außerdem die Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen aus, die ebenfalls für die Entzündungsreaktion eine Rolle spielen.

Neben ihrer chemotaktischen Wirkung erhöhen die freigesetzten Mediatoren die Gefäßpermeabilität, was zum MR-technisch diagnostizierbaren myokardialen Ödem führt. (9,14,15)

### **1.6.2.2 Interleukin 1 (IL-1)**

Es setzt sich aus den beiden Untereinheiten IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  zusammen und wird im Rahmen des Phagozytosevorgangs freigesetzt. Es induziert einen Entzündungsprozess indem es:

- T-Helferzellen zur Expression von IL-2-Rezeptoren und zur Ausschüttung weiterer Lymphokine veranlasst. Die Lymphokine führen zur Akkumulation und Aktivierung von Makrophagen, IL-4, 5 und 6 stimulieren das B-Zell-Wachstum und deren Differenzierung zu AK-produzierenden Plasmazellen.
- die Transkriptionsfaktoren NF-kB und AP-1 aktiviert. Diese induzieren die Produktion von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen
- B-Zellen zur Teilung und Differenzierung zu AK-bildenden Plasmazellen anregt.

IL-1 $\beta$  führt zur Produktion von induzierbarer NO-Synthase (9)

### **1.6.2.3 Interleukin 2 (IL-2)**

Interleukin 2 wird bereits in der akuten Phase von mononukleären (Monozyten/Makrophagen) Zellen freigesetzt. Es:

- aktiviert NK-Zellen,
- stimuliert in autokriner Wirkungsweise T-Zellen zu Proliferation, Wachstum und Differenzierung
- veranlasst B-Zellen zur Umwandlung in Plasmazellen, die mit der Bildung spezifischer AK beginnen
- initiiert die Bildung regulatorischer T-Zellen (14)

#### **1.6.2.4 Tumor Nekrose Faktor $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Er wird von Mastzellen, Lymphozyten und Kardiomyozyten ausgeschüttet und hat folgende Aufgaben:

- chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten und Monozyten
- stimuliert Makrophagen zur Granulozytose
- aktiviert Endothelzellen und hat direkte negativ inotrope Effekte. (6)
- führt zur Produktion von induzierbarer NO-Synthase

#### **1.6.2.5 Interferon gamma (IFN $\gamma$ )**

Es wird von T-Helferzellen nach Kontakt mit einem aktivierten Makrophagen, wie auch von NK-Zellen ausgeschüttet und hat folgende Funktionen:

- Freisetzung von IL-1
- Aktivierung von Makrophagen
- Förderung der NO-Bildung

Steigerung der Produktion von MHC-Klasse-II-Molekülen (13)

#### **1.6.2.6 Rolle der NO-Synthase**

Die freigesetzten Zytokine aktivieren die induzierbare NO-Synthase in den Myozyten. Diese führt zur Bildung von NO aus der Aminosäure L-Arginin (dafür benötigt sie als Kofaktoren Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), O<sub>2</sub> und NADPH). NO führt zu Vasodilatation, wirkt der Proliferation glatter Muskelzellen entgegen, verringert das Anhaften von Thrombozyten und hat antiinflammatorische, antioxidative, antifibrotische und neurotransmitterähnliche Wirkung. Es regt das Immunsystem zur Abwehr an und trägt zur Abtötung der Infektionserreger bei, hat aber auch schädigende Einflüsse. (6)

#### **1.6.2.7 Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM**

Die Th2-Zellen setzen IL-4 frei, welches das Endothel aktiviert und zur Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM = intracellular adhesion molecule, VCAM = vascular cell adhesion molecule) veranlasst. Die Adhäsionsmoleküle ermöglichen das Anhaften von Leukozyten an der Gefäßwand und damit deren Diapedese ins Gewebe.

## **1.6.3 Ablauf der Immunantwort auf zellulärer Ebene**

### **1.6.3.1 Ziele der Immunreaktion**

Die im Rahmen einer Myokarditis ablaufende Immunreaktion führt zu folgenden pathophysiologischen Veränderungen:

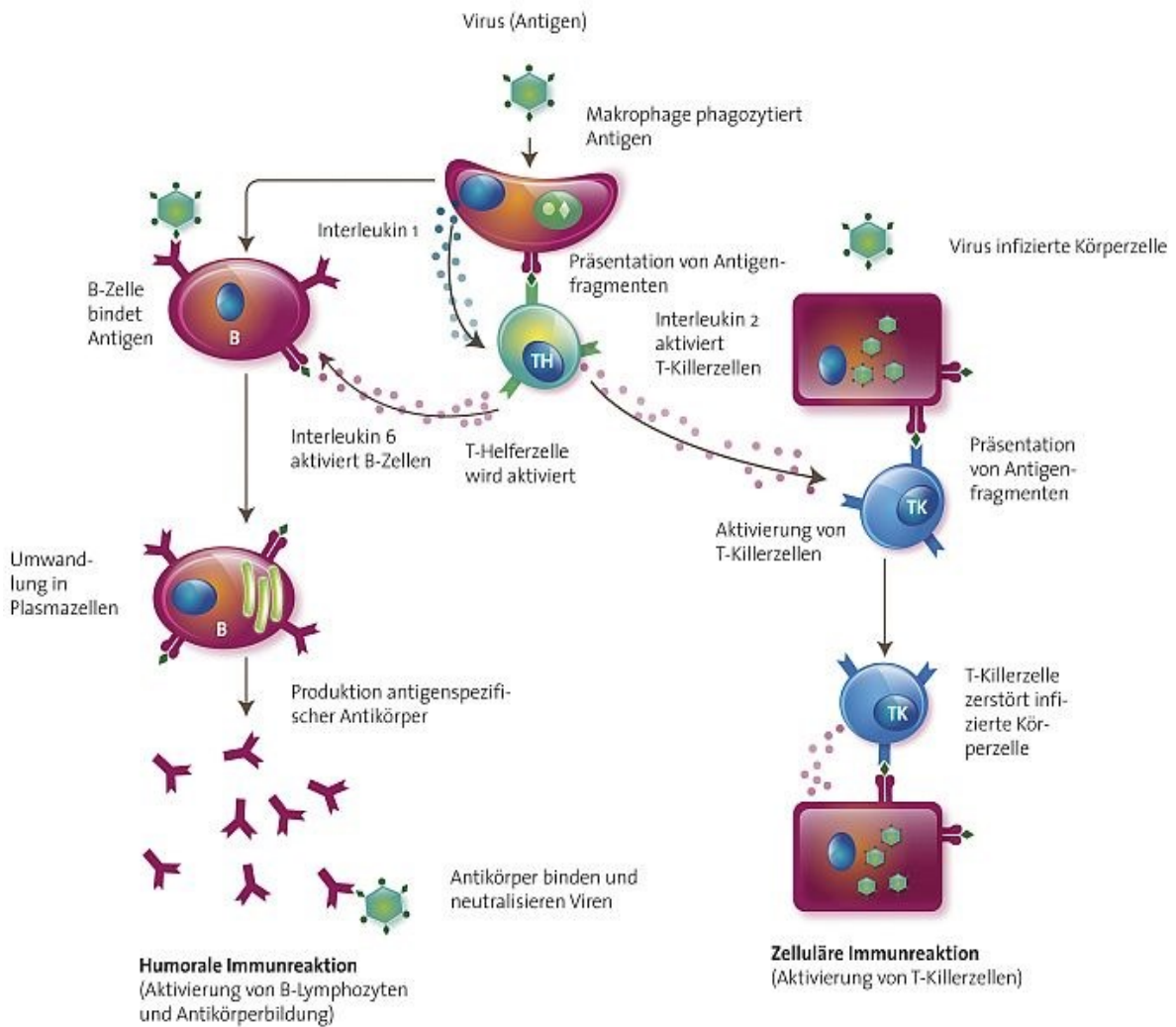
- Myozytolyse der infizierten Kardiomyozyten
- Lokale Entzündung
- Bildung von kardialen AK (6)

### **1.6.3.2 Ablauf der Entzündungsreaktion**

Im Rahmen der virusbedingten Myozytenschädigung werden intrazelluläre Substanzen freigesetzt, die zu Vasodilatation und gesteigertem Blutfluss führen. Gleichzeitig führt eine Steigerung der Kapillarpermeabilität zum Austritt von Flüssigkeit ins Interstitium und Adhäsionsmoleküle werden exprimiert, die die Migration von Granulozyten und Monozyten in das Interstitium fördern. Das nun extrazellulär befindliche Fibrinogen verklumpt und grenzt das Gebiet der Zellschädigung vom übrigen Gewebe ab („Walling-off“ Effekt) und verhindert gleichzeitig die Ausbreitung der Infektion. Dabei ist die Geschwindigkeit des Walling-off von der Intensität der Gewebsschädigung abhängig – je stärker die Schädigung, desto rascher die Abgrenzung, je geringer, desto langsamer und desto höher die Wahrscheinlichkeit der Infektionsausbreitung. (9)

### **1.6.3.3 Ablauf der Immunantwort**

Die Immunreaktion beginnt in der subakuten Phase der Myokarditis und teilt sich in eine unspezifische und spezifische Antwort.



**Abb. 3: Ablauf der Immunantwort**

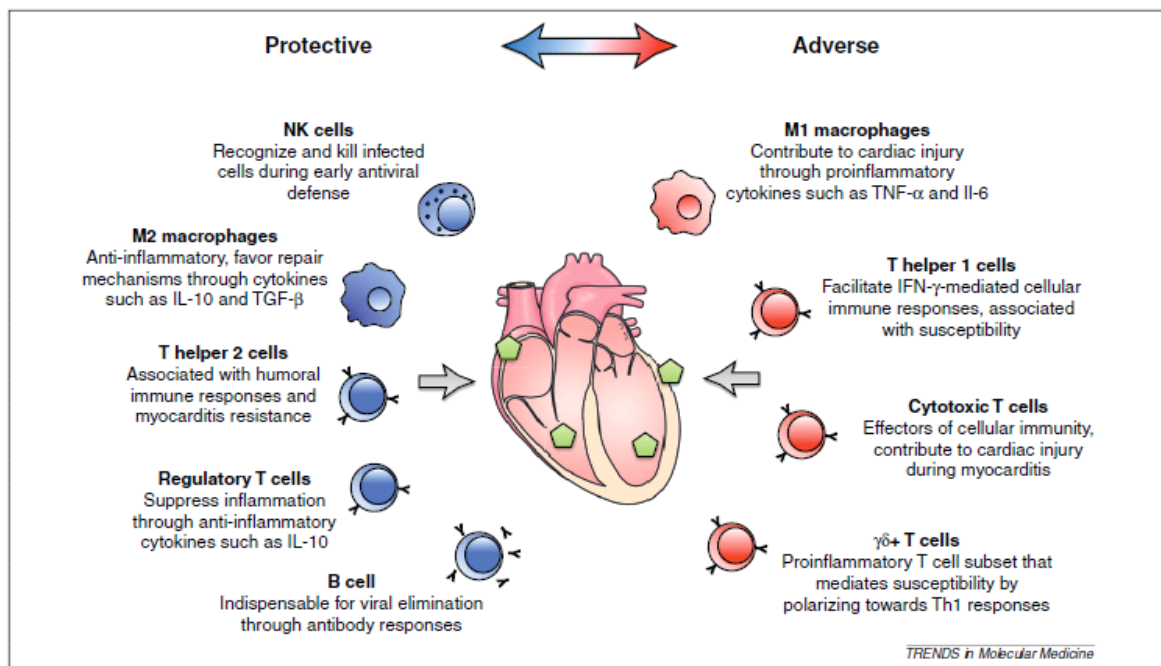
Von <http://www.pta-aktuell.de/aktion/news/7886-Der-Erkaltung-den-Kampf-ansagen/>

Unspezifische Immunabwehr: Durch die Freisetzung intrazellulärer Antigene (u.a. kardiales Myosin) wird das Immunsystem aktiviert. Als erste Abwehrlinie des unspezifischen Immunsystems erscheinen Makrophagen auf der Bildfläche. Sie werden durch den Phagozytosevorgang aktiviert, exprimieren einen Teil des aufgenommenen Moleküls (sog. Epitope - molekulare Anhänge auf der Oberfläche des Virus) auf ihrer eigenen Zelloberfläche gemeinsam mit einem HLA-Klasse I oder II-Molekül und induzieren die Freisetzung von  $\text{IFN-}\gamma$ ,  $\text{IL-1}\beta$  und  $\text{TNF-}\alpha$ .

T-Zell-Aktivierung: T-Zellen werden durch die Entzündungsmediatoren angezogen. Wenn eine antigenpräsentierende Zelle, z.B. ein Phagozyt, einer naiven T-Zelle über ein MHC Klasse II-Molekül ein fremdes Antigen präsentiert und die T-Zelle das Antigen mithilfe ihres T-Zell-Rezeptors (TCR1 oder TCR2) spezifisch erkennt, wird diese zur T-Helferzelle aktiviert. (6,15,16)

Funktion der T-Zellen: Die T-Zelle schüttet Lymphokine (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GCSF, IFN $\gamma$ ) aus und initiiert den Entzündungsprozess durch Rekrutierung von Immunzellen. Zusätzlich initiiert sie die Bildung zytotoxischer T-Zellen und aktiviert B-Zellen zur klonalen Expansion und Differenzierung zu Plasmazellen, die mit der AK-Produktion beginnen. (15)

Weiterer Ablauf der Immunreaktion: (15)



**Abb. 4: protektive und schädigende Immunmechanismen**  
Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier (Copyright Clearance Center)

NK-Zellen und zytotoxische T-Zellen - die Hauptverantwortlichen für die Viruselimination in der frühen KH-Phase - attackieren die von Viren befallenen Körperzellen durch Freisetzung von zytotoxischen Substanzen. Dazu setzen sie Perforine frei, die die Zellmembran durchlöchern und es gleichzeitig freigesetzten zytotoxischen und Verdauungsenzymen ermöglichen einzudringen. Um die von Viren befallenen Zellen zu erkennen, bedienen sich die NK-Zellen der bereits erwähnten Epitope auf der Zelloberfläche der infizierten Zellen. Die zytotoxischen T-Zellen, erkennbar an ihrem CD8-Rezeptor, werden vom Makrophagen durch das von ihm präsentierte Antigen auf spezifische Epitope sensibilisiert.

M<sub>2</sub>-Makrophagen unterstützen die Reparaturmechanismen durch Freisetzung von IL-10 und TGF- $\beta$

Die Th2-Zellen führen zur Expression von Adhäsionsmolekülen (siehe Kap. 1.6.2.7 „Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM“)

Suppressor-T-Zellen bzw. regulatorische T-Zellen verhindern eine überschießende Immunreaktion, welche körpereigenes Gewebe schädigen könnte, indem sie die Funktion der zytotoxischen T-Zellen und der T-Helfer-Zellen supprimieren.

M<sub>1</sub>-Makrophagen verstärken die myokardiale Entzündung durch Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-6.

Die Th-1-Zelle kommuniziert mit dem Makrophagen über IFN- $\gamma$ , woraufhin dieser Antigen-MHC-Komplexe bildet und diese an seiner Oberfläche zur Präsentation am TCR von zytotoxischen T-Zellen exprimiert. (13)

Die, von B-Zellen produzierten, antigenspezifischen AK binden sowohl an Antigene, die auf Zelloberflächen körpereigener Zellen exprimiert werden, als auch an frei herumtreibende Viren. Sie verhindern dadurch einen Befall weiterer Zellen, kennzeichnen die Antigene als Schrott für Makrophagen und aktivieren das Komplementsystem, welches durch Histaminfreisetzung die Entzündungsreaktion fördert. (15)

Insgesamt zeigt sich, dass das Immunsystem sowohl protektive, als auch schädigende Wirkung auf das Myokard hat. Eine adäquate Immunantwort, die zu einer vollständigen Elimination des Virus führt, bei gleichzeitig minimaler Kardiomyozytenschädigung, ist für ein gutes Outcome notwendig.

#### **1.6.3.4 Mustererkennungsrezeptoren**

Zur Erregerbekämpfung besitzt das angeborene Immunsystem (IS) drei Arten von Mustererkennungsrezeptoren:

- Im Plasma zirkulierende, humorale Proteine bilden das Komplementsystem – ein Enzymsystem zur Auflösung körperfremder Zellen.
- Auf der Zelloberfläche exprimierte, endozytische Rezeptoren
- Spezielle Mustererkennungsrezeptoren (Toll-Like-Rezeptoren) intrazellulär (z.B. an Endosomen), als auch an der Oberfläche sowohl von Zellen, die möglicherweise mit Krankheitserregern in Kontakt kommen, als auch von immunkompetenten Zellen der spezifischen Abwehr. (15)

#### **1.6.3.5 Aufgabe der Toll-like-Rezeptoren**

Die im Herzkreislaufsystem exprimierte Mustererkennungsrezeptoren TLR-3 und TLR-4 erkennen bestimmte Antigenmuster von Pathogenen – sog. „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) -, die durch den Virus an der Oberfläche der infizierten Zellen exprimiert werden. Bei Erkennung dieser Antigenmuster induzieren sie eine

intrazelluläre Signaltransduktion, die mit der Aktivierung von speziellen Transkriptionsfaktoren endet. Es kommt zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF, IL-1, IL-6) und Interferonen. Diese wirken auf die angrenzenden Zellen und verhindern eine Ausbreitung der Infektion:

Die transkribierten Zytokine führen zur Hochregulierung von NO-Synthase (siehe Kap. 1.5.2.6 „Rolle der NO-Synthase“), Adhäsionsmolekülen (siehe Kap. 1.5.2.7 „Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM“) und Chemokinen. Diese locken Makrophagen, neutrophile Granulozyten und NK-Zellen an. (16,17)

#### **1.6.4 Myokarditis durch Autoimmunität**

Abhängig von der Stärke der Immunantwort kann es nach Virusinfektion zu verschiedenen Krankheitsverläufen kommen:

Bei adäquater Immunantwort → Viruselimination und Abklingen der Entzündung

Bei unzureichender Immunantwort → Viruspersistenz und chronische Entzündung

Bei überschießender Immunreaktion → Myokardschädigung durch ausgeprägte Entzündungsreaktion und Bildung von Auto-AK, die zu einer chronischen Entzündung führen können (2)

##### **1.6.4.1 Auslösung einer Autoimmunreaktion**

Kommt es im Rahmen einer Infektion bzw. Entzündung zum Gewebsuntergang, werden körpereigene Antigene ins Blut freigesetzt. Die Ähnlichkeit zw. viralen Epitopen, die an der Zelloberfläche von infizierten Zellen exprimiert werden, und denen von körpereigenen Proteinen kann eine Kreuzreaktivität – sog. molekulares Mimikri – auslösen. Dabei richten die T-Zellen ihre Aggression gegen nichtinfizierte Myozyten und es entwickelt sich ein Autoimmunprozess. (15)

##### **1.6.4.2 Impfung gegen Virusmyokarditis**

Eine Immunisierung mit virusspezifischen Epitopen (siehe Kap. 1.5.4.1. „Auslösung einer Autoimmunreaktion“) kann sowohl protektive, als auch schädliche Effekte haben und wird aufgrund der Gefahr einer Immunantwort mit myokardialer Schädigung nicht durchgeführt. (18)

## **1.7 Übergang in DCM**

### **1.7.1 Zusammenhang Myokarditis-DCM**

Die möglichen Ursachen für eine DCM umfassen Infektionen mit Viren, die auch eine Myokarditis auslösen können, Bakterien, Pilze, Parasiten, Toxine, Alkohol, Medikamente und Autoimmunerkrankungen. (19) Eine Biopsie kann Informationen zu Histologie, Virusinfektion und Immunreaktion liefern, eine sichere Aussage darüber, was tatsächlich der auslösende Faktor für die Erkrankung ist, kann aber nicht immer getroffen werden, (da noch viele andere Parameter, wie Genetik, Umweltfaktoren und Immunsystem, beteiligt sind). Da der Großteil der DCM sporadisch auftritt, ist eine virale oder immune Pathogenese in diesen Fällen wahrscheinlich. (20)

Mithilfe von Hybridisierungstechniken konnte bei Patienten mit DCM ohne biopsischen Nachweis einer Entzündung Virusmaterial nachgewiesen werden. Das demonstriert Myokarditis als mögliche Ursache einer DCM und hat Auswirkung auf deren Therapie insoweit, dass der Nachweis eines Virus in der Biopsie eine kausale Therapie ermöglicht. (3)

### **1.7.2 Theorien zur Pathogenese**

Es bestehen vier gängige Erklärungsmodelle zum Übergang von Myokarditis in eine DCM:

- Persistierende Virus-RNA oder DNA: Auch ohne Entzündung gibt es eine fortlaufende Virusreplikation und Produktion von Viruspartikeln und viruspezifischen Antigenen, die, ähnlich wie bei Hepatitis-Infektionen im Carrier-Status, eine chronische Myokardschädigung verursachen. Dabei müssen sich die Viren nicht zwangsläufig im Myokard befinden. (13)
- Immunsystem-mediiert: Ursache für die Entstehung der DCM ist die Bildung von AK gegen myokardiale Antigene, ausgelöst durch molekulare Mimikri im Rahmen der AK-Produktion gegen virusspezifische Antigene. Für die Ausprägung der Entzündung sind die T-Lymphozyten verantwortlich, die die Infiltration durch Immunzellen regulieren. Sie spielen möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese der DCM. (13)
- Apoptose (programmierter Zelltod ohne Auslösung einer Entzündungsreaktion): Kardiotope Viren können Apoptose triggern, die durch einen quantitativen Kardiomyozytenverlust zur Entwicklung der DCM führt. (13)

- Virusspezifische Schädigungsmechanismen: Enteroviren können Endothelzellen infizieren und entweder direkt, oder durch die dagegen gebildeten AK wiederkehrende Koronarspasmen auslösen. Diese führen zu Nekrose von Kardiomyozyten mit gleichzeitiger Hypertrophie der verbleibenden Kardiomyozyten. Insgesamt kommt es zur Dilatation des Herzmuskels und zur Herzinsuffizienz durch den Mangel an funktionstüchtigen Kardiomyozyten. (6,12,13)

10 – 20 % aller Patienten mit histologischem Nachweis einer Entzündung entwickeln in weiterer Folge eine DCM. (3)

## **1.8 Diagnostik**

### **1.8.1 Serologie**

#### **1.8.1.1 Serologische Testmethoden**

Das Prinzip aller serologischen Testmethoden ist der Nachweis von Antikörpern durch Immunkomplexbildung. Die im Serum vorhandenen AK binden an die für sie spezifischen Antigene, und werden dann mit Hilfe verschiedener Methoden sichtbar gemacht.

#### **1.8.1.2 Biomarker**

Bei Verdacht auf Myokarditis routinemäßig bestimmte Biomarker im Serum sind Creatinkinase (CK), sowie kardiales Troponin T (cTNT) und kardiales Troponin I (cTNI). Als unspezifische Zeichen eines Kardiomyozytenschadens sind sie aber ohne entsprechende Klinik unbrauchbar und bei typischer Symptomatik höchstens als Hinweise zu werten.

Im Labor können sich noch Veränderungen weiterer Parameter finden:

Erhöhung von WBC, CK-MB, CRP, ALT und Serum-Kreatinin (sCr), wobei diese Parameter und CK für Myokarditis nur einen geringen prädiktiven Wert besitzen und normale Ergebnisse eine kardiale Entzündung keineswegs ausschließen. (6)

#### **1.8.1.3 Virusnachweis in der Serologie**

Die Blutserologie auf kardiotope Viren ist für die Myokarditisdiagnostik unbrauchbar, da sie in keiner Weise einen prädiktiven Wert für den Virusnachweis im Myokard besitzt.

(21) Weder bedingt eine Virusinfektion des Myokards einen Nachweis in der Serologie, noch kann von einer positiven Serologie auf eine manifeste Infektion geschlossen werden. Außerdem liefert eine positive Serologie keinen Hinweis auf das erkrankte Organ oder Organsystem, was eine Diagnose bei potentiell kardiotropen Viren wie HIV, HHV-6 oder HCV unmöglich macht. Die Serologie kann daher lediglich als Hinweis auf die Ätiologie und zur Verlaufskontrolle verwendet werden.

#### **1.8.1.4 Auto-AK bei Myokarditis und DCM**

Bei Myokarditis und DCM lässt sich eine Vielzahl unterschiedlicher myokardialer Antikörper nachweisen (3):

Antimyolemmale (AMLA), antisarkolemmale (ASA) (22) und antifibrilläre Antikörper, solche gegen kardiales Myosin, gegen  $\beta$ -Adrenozeptoren an der Myozytenoberfläche, gegen den mitochondrialen ADP/ATP-Translokator, Adenine-Nucleotide Translocator (ANT) und gegen kardiales Troponin I sind die häufigsten. (8,14)

Insgesamt finden sich bei Myokarditis dieselben Auto-AK wie bei dilatativer CMP, sie dienen als Beweis für einen Autoimmunprozess.

#### **1.8.2 EKG**

Im EKG findet sich eine Vielzahl pathologischer Veränderungen:

- Unspezifische Endstreckenveränderungen (ST-Streckenhebung und –Senkung, T-Wellenabflachung und –Negativierung, diskordante Endstrecken), die auch einen Myokardinfarkt imitieren können
- Überleitungsstörungen und Schenkelblöcke
- PQ-Zeit-Verlängerung
- Niedervoltage
- supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien

Veränderungen in der elektrischen Erregung des Herzens sind jedoch kurzfristig, die EKG-Ergebnisse im Krankheitsverlauf damit variabel und die Sensitivität und Spezifität gering.

(1)

#### **1.8.3 Bildgebung**

Aufgrund der unterschiedlichen Symptomatik der Myokarditis und der mangelnden Sensitivität und Spezifität von Labor und EKG liefert als nichtinvasive Untersuchung nur

eine kardiale Bildgebung eine Aussage über die Funktion des Herzens, sowie indirekte Hinweise auf Erkrankungsentitäten.

### **1.8.3.1 Gallium- und Indiumbildgebung**

Die Gallium-67 Bildgebung eignet sich gut zum Nachweis einer chronischen Entzündung, besitzt aber nur eine geringe Spezifität, weshalb von dieser Methode wieder Abstand genommen wurde. (23)

Bei der Indiumbildgebung werden mit dem Radionuklid Indium-111 markierte Antimyosin-AK zur Detektion von Kardiomyozytennekrosen verabreicht und diese im CT sichtbar gemacht. Die Methode liefert keinen Hinweis auf die Ätiologie oder Aktualität der Entzündung. Sie besitzt eine hohe Sensitivität und würde sich daher gut als nichtinvasive Screening-Methode eignen, ihr Einsatz als Myokarditis-Screening scheitert aber an der limitierten Verfügbarkeit und der hohen Strahlenexposition. Sie hat aber nur geringe Spezifität: Viele DCM-Patienten zeigen eine positive Antimyosin-AK-Szintigraphie ohne einen Entzündungsnachweis in der EMB. (23)

### **1.8.3.2 Echokardiographie**

Bei Patienten mit Myokarditis finden sich unspezifische Veränderungen, dazu zählen Dilatation der Herzhöhlen, Hypertrophie, segmentale und globale Hypokinesie, Akinesie und Dyskinesie, Perikarderguss und eine verminderte LVEF. Eine Aussage über die Pathogenese der Veränderungen ist aber nicht möglich.

Zu einer Myokarditis-bedingten, transienten Wandstärkenzunahme kommt es aufgrund einer intramuralen Ödembildung im Rahmen der ablaufenden Entzündung. Auch eine Helligkeitszunahme, sowie eine Verstärkung von Heterogenität und Kontrast des Myokards weisen auf einen Entzündungsprozess hin. Das erklärt auch die unterschiedliche Wandstärkenzunahme in verschiedenen Arealen. (23)

### **1.8.3.3 CMR**

Mit dem CMR kann die Herzfunktion (EDV, ESV, SV und EF) beider Ventrikel untersucht werden. Außerdem können mithilfe verschiedener Techniken Aussagen über die Gewebszusammensetzung des Myokards getroffen werden, u.a. in Bezug auf das Vorhandensein von Ödem, Nekrose und Fibrose (24): T1-gewichtete Bildgebung wird innerhalb der ersten Minuten nach Gadoliniuminjektion durchgeführt und zeigt Hyperämie und Kapillarleakage (early enhancement). T2-gewichtete MR-Darstellung ist diagnostisch

für intramurales Ödem. (LGE) ist hochspezifisch für Nekrosen und Fibrosen. Die erhöhte Akkumulation von Gadolinium ist bedingt durch die Hyperämie im Rahmen der Entzündung, die zu einer stärkeren Kontrastmittelanreicherung im Gewebe führt. (24) Zusätzlich ist eine Beurteilung des Perikards hinsichtlich einer Entzündung bzw. eines Perikardergusses möglich. Aufgrund der limitierten räumlichen Auflösung hat das MR nur eine geringe Sensitivität (1), in Verbindung mit den Wandbewegungsstörungen verbessern sich aber sowohl Sensitivität, als auch Spezifität. (3,8,24)

Gemeinsam mit einer Kontrastmitteldarstellung der myokardialen Entzündung im MR verringert sich die Wahrscheinlichkeit eines Sampling Errors und steigt die Sensitivität der EMB.

#### Einschränkungen des CMR:

Es liefert keine Aussage dazu, ob es sich um eine akute oder chron. Entzündung handelt, bzw. welche Myokarditisform vorliegt und gibt keinen Hinweis auf die Ätiologie. (1)

## **1.9 Endomyokardbiopsie**

Die EMB ist eine invasive Methode zur Gewinnung von Myokardgewebe für eine histologische und immunhistologische Beurteilung, sowie zum Virusnachweis. Es handelt sich um eine intravitale Gewebentnahme aus dem rechten oder linken Ventrikel im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung.

### **1.9.1 Indikationen**

- Routinemäßig nach Herztransplantation zur frühzeitigen Diagnose einer Abstoßungsreaktion
- zur definitiven Diagnose bei jüngeren Patienten mit Verdacht auf Sarkoidose oder Hypereosinophile Syndrom
- Diagnostik der kardialen Mitbeteiligung bei Patienten mit bekannter Amyloidose, Kollagenose, Sarkoidose oder Hämochromatose
- Zur ätiologischen Abklärung bei: therapierefraktärer Herzinsuffizienz mit oder ohne systemische Begleitreaktionen (Fieber, Ausschlag), EF-Verschlechterung trotz optimaler Therapie, hämodynamisch wirksamen Arrhythmien ohne ischämische Ursache, junge Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz und V.a. Riesenzellmyokarditis (6)
- zur histologischen Diagnose eines intrakardialen Tumors in der Bildgebung

- bei Patienten mit Anthrazyklin-Therapie und Symptomen vereinbar mit deren kardiotoxischer Wirkung
- bei Verdacht auf Myokarditis oder infiltrative CMP (25)

### **1.9.2 Technik und Durchführung**

Zur Entnahme der Biopsien wird meist ein Rechtsherzkatheter durchgeführt und die Endomyokardbiopsien aus dem rechten Ventrikel entnommen. Üblicherweise wird dazu über die rechte V. jugularis interna eingegangen, wobei auch der Zugang über die Femoralvene oder Femoralarterie – in diesem Fall für eine linksventrikuläre Biopsie-Entnahme – möglich ist. Unter Bildwandler-, oder Ultraschallkontrolle werden zw. 5 und 7 Biopsien aus dem rechten oder linken Ventrikel entnommen, bevorzugt im Bereich des interventrikularen Septums, um die Gefahr einer Ventrikelperforation zu minimieren. (25)

Die Proben werden mittels PCR und anderer molekularbiologischer Methoden auf Krankheitserreger untersucht. Außerdem erfolgen eine histologische und immunhistologische Untersuchung. (22)

### **1.9.3 Komplikationen**

- Perforation der Herzwand mit perikardialem Erguss und Gefahr einer Herzbeutelamponade
- Klappenläsionen, v.a. der Trikuspidalklappe, da in den meisten Zentren die Biopsie aus dem rechten Ventrikel entnommen wird
- Vernarbung bei wiederholter EMB, wie im Rahmen von Follow-up-Untersuchungen nach Herztransplantation
- Verletzungen der Sehnenfäden
- Zentrale und periphere Embolien während der Herzkatheter-Untersuchung (25)

### **1.9.4 Rechtfertigung der Anwendung**

Insgesamt ist die EMB eine sehr sichere diagnostische Methode mit äußerst geringer Komplikationsrate (Häufigkeit einer Perforation 1:10.000 Biopsien, Häufigkeit einer Embolie <1:10.000 Patienten) (26), da sie nur in diagnostischen Zentren mit einer hohen Rate an EMBs und von erfahrenen Medizinern vorgenommen wird. Der Eingriff findet in einem stationären Setting statt und eine Echokardiographie wird routinemäßig zur Kontrolle der Herzfunktion und zum Ausschluss kardialer Läsionen durchgeführt.

### 1.9.5 Diagnostische Beurteilung

Die Dallas-Kriterien bilden seit 1986 die allgemein gültige Klassifikation der Myokarditis nach histopathologischen Kriterien. Ihnen zufolge liegt eine Myokarditis vor, wenn ein entzündliches Infiltrat mit begleitender Myozytennekrose oder einem anderen Schaden, der nicht für ein ischämisches Ereignis charakteristisch ist, vorliegt. Bei einer Borderline-Myokarditis ist das entzündliche Infiltrat geringer und es ist keine Nekrose nachweisbar.

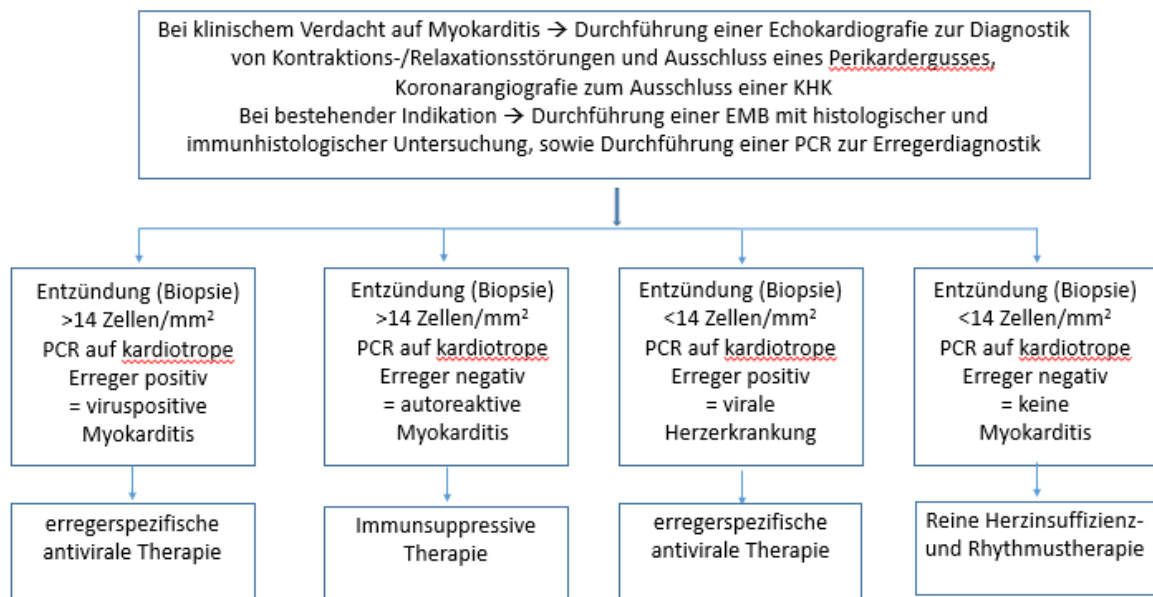


Abb. 5: Diagnostik und Therapie der viralen/entzündlichen Herzmuskelerkrankung (37)

Bei der histologischen Untersuchung geht es um die quantitative Beurteilung des entzündlichen Infiltrates: Eine Myokarditis liegt vor bei **>14 Lymphozyten u. Monozyten bzw. Makrophagen/mm<sup>2</sup>**. In Verbindung mit einem pos. PCR-Nachweis spricht man dann von einer „viruspositiven Myokarditis“. Ist die PCR negativ, lautet die Diagnose „autoreaktive Myokarditis“. Finden sich in der Biopsie weniger als 14 Entzündungszellen/mm<sup>2</sup> gemeinsam mit einer positiven PCR, handelt es sich um eine virale Herzerkrankung. Bei unter 14 Entzündungszellen und neg. PCR liegt keine Pathologie vor. (22)

### 1.9.6 Sensitivität und Spezifität der EMB

Die Sensitivität und Spezifität der EMB ist abhängig von der Zahl der entnommenen Proben, der Beurteilung durch den Pathologen (siehe Kap. 1.8.2.5 „Einschränkungen der EMB“) und der Indikation. Während ihre Sensitivität zum Nachweis einer Transplantatabstoßung bei 98 % liegt, ist diese bei Myokarditis deutlich geringer. (25)

### **1.9.7 Einschränkungen der EMB**

Wie bei der Befundung aller histologischen Präparate gibt es zwar eindeutig festgelegte Diagnosekriterien, trotzdem ist die Beurteilung der EMB stark Untersucher-abhängig (7,10) und häufig abweichend von serologischen Markern für eine virale Infektion. (7)

Gründe für ein falsch negatives Biopsieergebnis können eine fokale Infiltration durch Lymphozyten und andere Immunzellen, die im Rahmen der Biopsie nicht getroffen wurden, sowie eine lokalisierte myokardiale Nekrose sein. In diesem Fall spricht man von einem „sampling error“, dieser ist stark abhängig von der Biopsienzahl. Generell sind linksventrikuläre Biopsien häufiger positiv als rechtsventrikuläre. (27) Aus diesem Grund ist die Beurteilung einer EMB unter ausschließlicher Anwendung einer histopathologischen Untersuchung unzureichend und kann nicht als diagnostischer Goldstandard angesehen werden. Außerdem kann die Histologie allein nicht definitiv zwischen verschiedenen Myokarditisformen unterscheiden. (28) Im Gegensatz zur Histologie sind immunhistologische Entzündungsmarker (z.B. HLA-Hochregulierung) im gesamten Myokard verteilt, was ein falsch negatives Ergebnis unwahrscheinlich macht (10), aber nicht unmöglich: Lymphozyteninfiltration findet sich auch bei immunologischen und granulomatösen Erkrankungen, medikamenteninduzierter Hypersensitivität und sogar im gesunden Myokard.

Auch der Biopsiezeitpunkt ist von Bedeutung:

Die einzelnen Phasen der Myokarditis gehen mit unterschiedlichen histologischen Bildern einher (siehe Kap. 1.6.1 „3 Phasen der Myokarditis“), die Ausprägung der Entzündung ist individuell unterschiedlich und von mehreren Faktoren (u.a. Immunstatus, akut vs. chron. Erkrankung) abhängig. Entzündliche Infiltrate treten besonders bei inflammatorischer CMP intermittierend auf.

## **1.10 Therapie**

### **1.10.1 antivirale Therapie**

Eine antivirale Therapie erhalten Patienten mit chronischer Herzmuskelerkrankung und positivem Virusnachweis bzw. mit chronisch persistenter, viruspositiver Myokarditis. Verwendet werden IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$ , eine generelle Behandlungsempfehlung zur IFN-Therapie gibt es nicht. (10) Beide verringern die Entzündung und schützen vor Myozytenschädigung, allerdings führt nur IFN- $\beta$  zur Viruselimination.

IFN- $\alpha$  bewirkt einen Anstieg der NK-Zellen, wahrscheinlich aufgrund einer Aktivierung des Immunsystems und eine, im Vergleich zur konventionellen Therapie stärkere Verbesserung der EF (77 % versus 66 % bei konventioneller Therapie). (29)

IFN- $\beta$  wirkt direkt virustatisch auf EV, ADV und Coxsackieviren, sowie immunmodulatorisch - es unterdrückt die Virusausbreitung und ermöglicht die Viruselimination durch Wirkung auf zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen und Zytokine. Nebenwirkungen umfassen Grippesymptome, Kopfschmerzen und Entzündungszeichen zu Beginn der Therapie, sowie Angina und Dyspnoe. (5,8)

### **1.10.2 immunsuppressive Therapie**

Eine standardisierte Therapie ist nicht vorhanden, da die Regulationsmechanismen des Immunsystems nicht bekannt sind. Bei negativem Virusnachweis in der EMB werden üblicherweise Cyclosporin oder Prednisolon gemeinsam mit Azathioprin über einen Zeitraum von 6 Mo verabreicht (1): Cyclosporin hemmt dabei die Funktion der T-Helferzellen, Prednisolon die Synthese neutralisierender Antikörper. (13) Eine Ausnahme bildet die Riesenzellmyokarditis, ihre medikamentöse Behandlung ist eine Kombination aus Cyclosporin, Methylprednisolon und dem monoklonalen anti-CD3-AK Muronomab über ein Jahr. (27)

### **1.10.3 Herzinsuffizienztherapie**

Jegliche Herzinsuffizienztherapie ist rein symptomatisch und beeinflusst nicht die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Kardiomyozytenschädigung (viral und immunologisch). Sie verschleiert daher nur die Symptomatik und verzögert womöglich die Progression, kann diese aber nicht verhindern. (5)

#### **1.10.3.1 mechanische Therapie**

Mechanische Herzunterstützungssysteme unterschiedlicher Art (RVAD, LVAD, BIVAD) werden als Bridging bis zur Erholung der Herzfunktion oder zur Herztransplantation implantiert. Dies ist bei medikamentös nicht ausreichend therapierbarer Herzinsuffizienz, besonders bei akuter und fulminanter Myokarditis notwendig. (1)

Ein Schrittmacher ist bei akuter Myokarditis mit AV-Block II. und III. Grades indiziert. (8)

Ein ICD stellt für die Myokarditis grundsätzlich eine Kontraindikation dar, als Ersatz wird für die Dauer der Entzündung eine umschnallbare Life-vest verwendet.

### **1.10.3.2 medikamentöse Therapie**

Eine Therapie mit ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Diuretika und Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker sollte in jedem Fall von Myokarditis oder DCM mit Zeichen einer Herzinsuffizienz angepasst an die NYHA-Klasse erfolgen. (8) Die üblicherweise bei DCM im zeitlichen Verlauf fortschreitende kardiale Dysfunktion ist unter Herzinsuffizienztherapie partiell reversibel. Das zeigt, dass die Funktionseinschränkung nicht nur durch einen irreversiblen Kardiomyozytenverlust, sondern auch durch den Einfluss des Virus bedingt ist. (5)

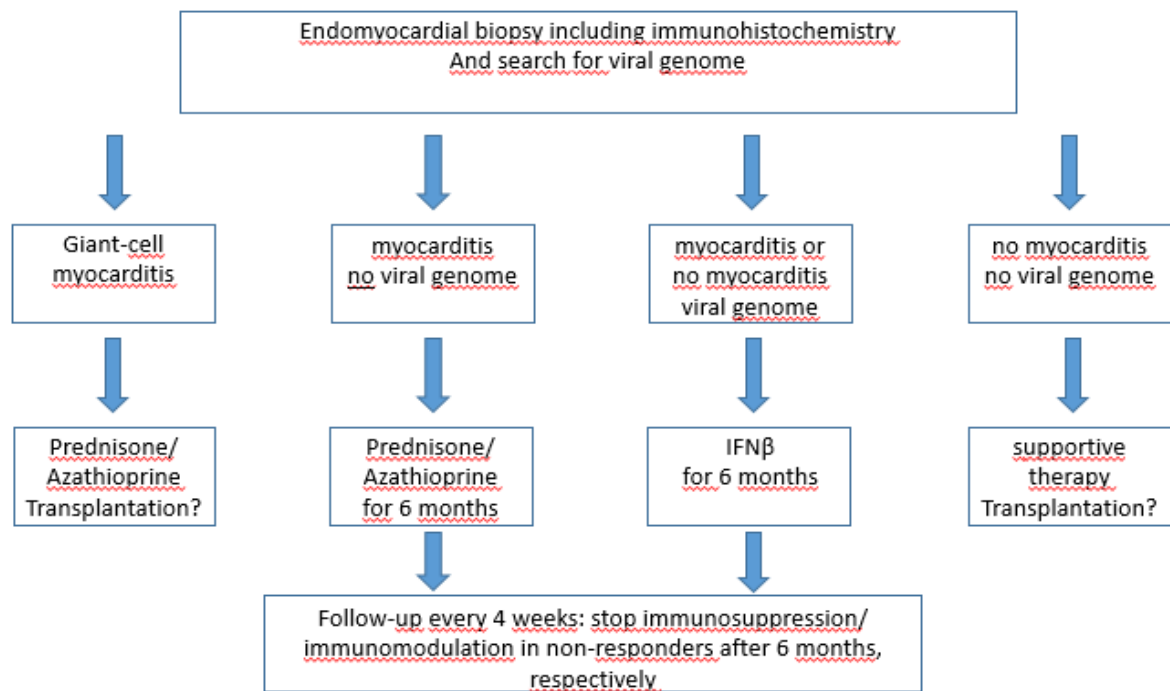
Immunoabsorption In einem extrakorporalen Kreislauf werden Immunglobuline – hauptsächlich IgG, aber auch geringe Mengen IgA und IgM – durch Anlagerung an bestimmte Proteine aus dem Blutkreislauf entfernt. Gleichzeitig werden auch die proinflammatorischen Zytokine eliminiert. Am Ende der Behandlung muss polyklonales IgG wieder zugeführt werden. (8)

### **1.10.4 Immunglobulingabe**

Immunglobuline sind antiviral und antiinflammatorisch wirksam, indem sie die Bildung proinflammatorischer Zytokine regulieren. Neben ihrer Myokarditis-spezifischen Wirkung haben sie auch positive Effekte auf DCM, Herzinsuffizienz und allgemein virale Herzmuskelerkrankungen. (8)

Die positiven therapeutischen Eigenschaften von hochdosiertem ivIG gemessen an der EF sind jedoch bei Patienten mit kürzlich aufgetretener DCM (<6 Mo) und deutlicher EF-Einschränkung nicht nachweisbar. In der Studie verbesserte sich die EF sowohl in der mit ivIG therapierten Gruppe, als auch in der Kontrollgruppe innerhalb von 12 Mo im Mittel um 14 %, die Verbesserung beruht wahrscheinlich auf der Herzinsuffizienztherapie. (20)

### 1.10.5 Therapieschema der unterschiedlichen Biopsie-Ergebnisse



**Abb. 6: Therapie abhängig vom Biopsieergebnis**  
(33)

Am Ende der Untersuchung der EMB mit PCR, Histologie und Immunhistologie gibt es vier unterschiedliche therapierelevante Diagnosen: Riesenzellmyokarditis, Myokarditis ohne Virus-Nachweis, Virus-Nachweis mit/ohne Myokarditis, bzw. weder Myokarditis- noch Virusnachweis.

Eine Riesenzellmyokarditis wird aufgrund ihrer autoimmunen Genese mit einer Kombination aus Cyclosporin, Methylprednisolon und Muromonab therapiert. (27) Wegen des aggressiven KH-Verlaufs und der schlechten Prognose wird auch eine Transplantation in Erwägung gezogen.

Bei einer autoimmunen Myokarditis (ohne Virusnachweis) ist die Therapie ebenfalls immunsuppressiv und besteht aus Azathioprin und Prednisolon bzw. Methylprednisolon. Bei Virusnachweis mit oder ohne Myokarditis wird IFN- $\beta$  verabreicht (siehe Kap. 4.8.1 „*virustatische/antivirale Therapie*“). Die Therapie erfolgt jeweils für 6 Monate.

Finden sich in der Biopsie weder eine Myokarditis, noch ein Virusnachweis, umfasst die Therapie klinikabhängig Herzinsuffizienztherapie, VAD oder Transplantation. (30)

## 1.11 Outcome

Das Outcome ist abhängig von der Klinik, verschiedenen diagnostischen Parametern (Echokardiographie-, EKG- und MRT- Ergebnisse), den Ergebnissen der EMB und dem Therapiebeginn. Dabei liefern besonders die EMB und die Erkrankungsdauer zu Beginn der Therapie Hinweise zum Fortschritt der myokardialen Schädigung und deren Reversibilität: Eine Unterscheidung der Myokarditiden nach ihrer Histologie hat nicht nur therapeutische Konsequenz (siehe Kap. 1.10.2 „*Immunsuppressive Therapie*“), sondern ermöglicht auch Aussagen über den zu erwartenden KH-Verlauf (siehe Kap. 1.4.1.1 „*Riesenzellmyokarditis*“) und die Prognose. Beispielsweise treten bei Riesenzellmyokarditis im Vergleich zu lymphozytärer Myokarditis häufiger ventrikuläre Tachykardien, AV-Block und ein Abfall der EF im Verlauf auf, im Gegensatz zu einer Zunahme bei lymphozytärer Myokarditis. Außerdem kommt es häufiger zum Exitus oder zur Notwendigkeit einer Herztransplantation. (31)

Die Stärke der Entzündung ist nicht zwangsläufig ausschlaggebend für das Ausmaß der Schädigung: Bei einem fulminanten Entzündungsprozess ist das Outcome häufig besser als bei einer nicht fulminant verlaufenden Myokarditis. (1,5)

Allgemeine Risikofaktoren für plötzlichen Herztod oder die Notwendigkeit einer Herztransplantation sind ein niedriger systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie ein geringer arterieller Mitteldruck, Tachykardie und ein verbreiteter QRS-Komplex >120ms.

(1)

## **2 Methoden**

### **2.1 Organisation der Studie**

In die Studie einbezogen wurden 91 Patienten, die sich in den Jahren 2008 - 2013 an der Kardiologie der Universitätsklinik Graz in Behandlung befanden und bei denen eine Endomyokardbiopsie durchgeführt wurde.

Pro Patient wurden 5 - 7 rechtsventrikuläre Myokardbiopsien entnommen und zur pathologischen Diagnostik an das Institut für kardiale Diagnostik und Therapie (IKDT) in Berlin geschickt. Dort wurden sie histologisch und immunhistologisch untersucht, sowie eine quantitative PCR-Untersuchung auf die kardiotropen Erreger Erythrovirus (mit spezieller Untersuchung auf PVB19), Enterovirus (EV), Adenovirus (ADV), humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) und Epstein-Barr-Virus (EBV) durchgeführt. Bei der histologischen Diagnostik hielt man sich an die allgemein gültige Klassifikation der Myokarditis und DCM nach Dallas-Kriterien nach der Empfehlung der WHO.

Die Patienten unterschieden sich zum Zeitpunkt der Biopsie in der Schwere, Art und Aktualität der kardialen Symptomatik. Der Biopsiezeitpunkt stand nicht am Anfang einer kardiovaskulären Therapie. Ausschlusskriterien gab es keine, bei Patienten mit Verdacht auf eine ischämische Ursache der Symptome wurde primär eine Koronarangiografie durchgeführt und erst im Anschluss über eine Myokardbiopsie entschieden.

Bei allen Patienten wurden in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Biopsie ein EKG und ein Echokardiogramm durchgeführt und in die Auswertung miteinbezogen. Als Daten nichtinvasiver diagnostischer Untersuchungen wurden Rhythmus, Leitungsstörungen und Endstreckenveränderungen im EKG, LVEF, Wandbewegungsstörungen, Dilatation und Hypertrophie im Echokardiogramm, sowie das NT-proBNP des Labors im engsten zeitl. Zusammenhang mit der Biopsie (zeitl. Abstand nicht mehr als 10 Tage) verwendet. Die Therapie erfolgte abhängig von der endgültigen Diagnose, die sich aus den Ergebnissen von PCR, Histologie und Immunhistologie in Verbindung ableitete. Auf eine Untersuchung der Therapieergebnisse wurde verzichtet, da bei einem Großteil der Patienten aufgrund der vorliegenden Pathologie keine Kontrollbiopsie vorgesehen war.

## **2.2 Statistische Analyse**

Die Datenaufarbeitung und Auswertung erfolgte im Zeitraum von Juni 2013 bis März 2014. Dabei kam eine deskriptive Statistik zur Anwendung.

### **2.2.1 Zielvariablen**

Berechnet wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für die kontinuierlichen Werte Symptombeginn, NT-proBNP, EF, Alter, sowie Anzahl an Viruskopien.

Häufigkeiten wurden für die folgenden kategorischen Werte bestimmt: Geschlecht, NYHA, Rhythmus, Leitungsstörungen, Endstreckenveränderungen, Wandbewegungsstörungen, Hypertrophie, Dilatation, Verdachtsdiagnose, DNA-Nachweis, mRNA-Nachweis, Histologie, Immunhistologie, Diagnose und Therapie

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Demographische Daten

Verteilung der Patienteneigenschaften: Insgesamt wurden 91 Patienten untersucht, davon 67 Männer und 34 Frauen. Das mittlere Patientenalter zum Biopsiezeitpunkt betrug 47+/- 15 Jahre, der jüngste Patient war 15, der älteste 78. Eine Angabe über die Dauer der Symptomatik war nur in 1/3 der Fälle vorhanden - eine Angabe über die Art der Symptomatik noch seltener, weshalb diese nicht berücksichtigt wurde. Die mittlere Symptombdauer zum Biopsiezeitpunkt lag bei 5,85+/-12,53 Monaten mit einer weiten Spanne zw. 1 Wo und 60 Mo.

### 3.2 Ergebnisse zum EKG

#### 3.2.1 Herzrhythmus

Von den insg. 82 Patienten, bei denen ein EKG in engem zeitl. Zusammenhang mit der Biopsie (innerhalb einer Woche) durchgeführt und dokumentiert wurde, hatten mit Abstand die meisten einen Sinusrhythmus, gefolgt von Vorhofflimmern.

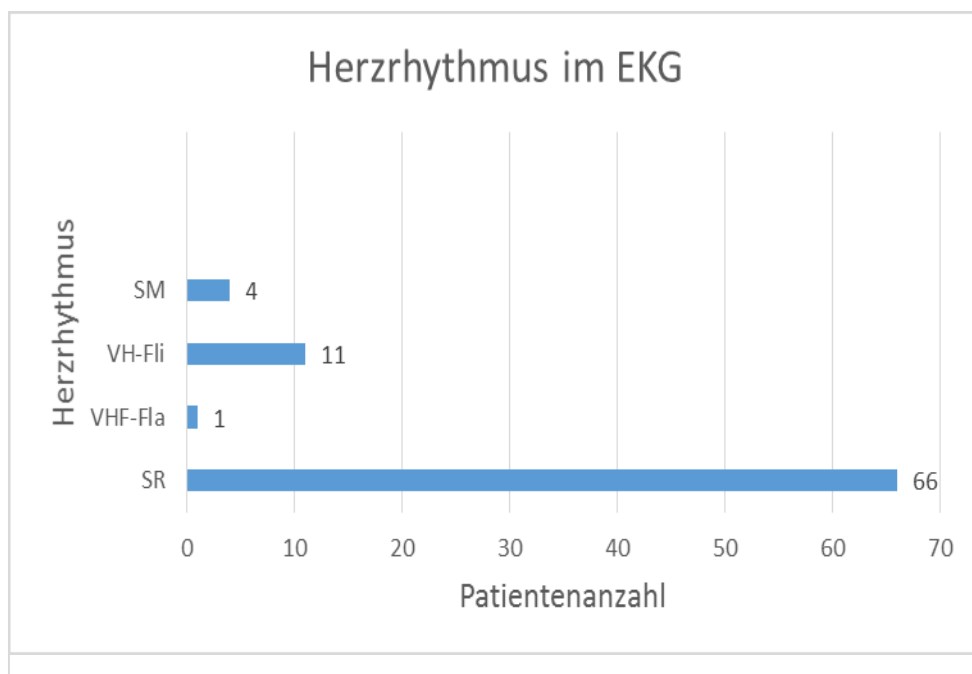


Abb. 7: Herzrhythmus im EKG

SM = Schrittmacher, VH-Fli = Vorhofflimmern, VHF-Fla = Vorhofflattern, SR = Sinusrhythmus

### 3.2.2 Reizleitungsstörungen

36 % der Patienten, bei denen ein EKG dokumentiert wurde, zeigten eine Reizleitungsstörung im Sinne eines Schenkelblocks. Zwei Patienten mit Sinusrhythmus wiesen einen bifaszikulärer Block auf. Über die Hälfte der Patienten hatten keine Reizleitungsstörungen.

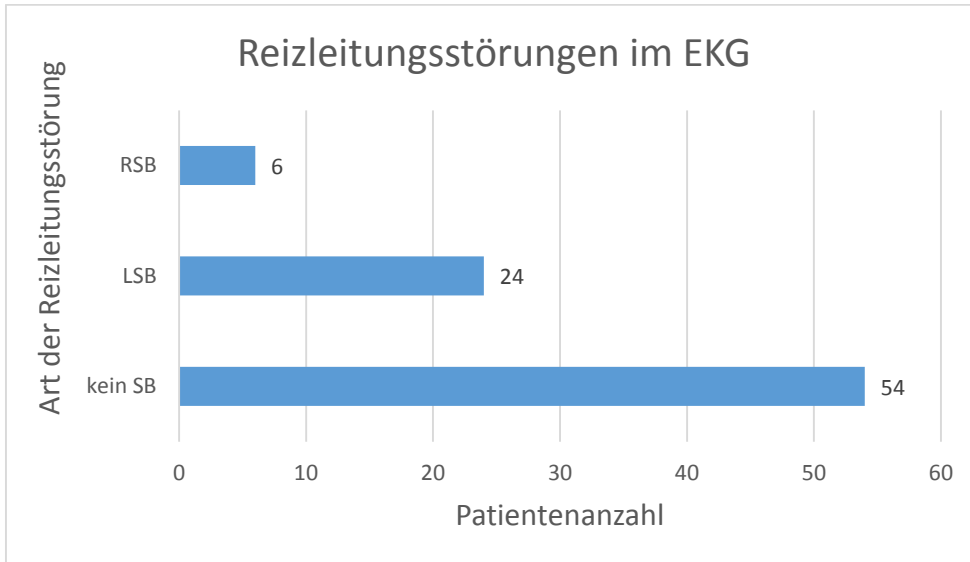


Abb. 8: Reizleitungsstörungen im EKG

RSB = Rechtsschenkelblock, LSB = Linksschenkelblock, SB = Schenkelblock

### 3.2.3 Endstreckenveränderungen

Unter Endstreckenveränderungen wurden T-Wellenabflachung und –Negativierung, ST-Streckenhebung und –Senkung, diskordante Endstrecken und die Diagnose „ERST“ (Erregungsrückbildungsstörung, ein Überbegriff der angeführten pathologischen EKG-Muster), subsummiert.

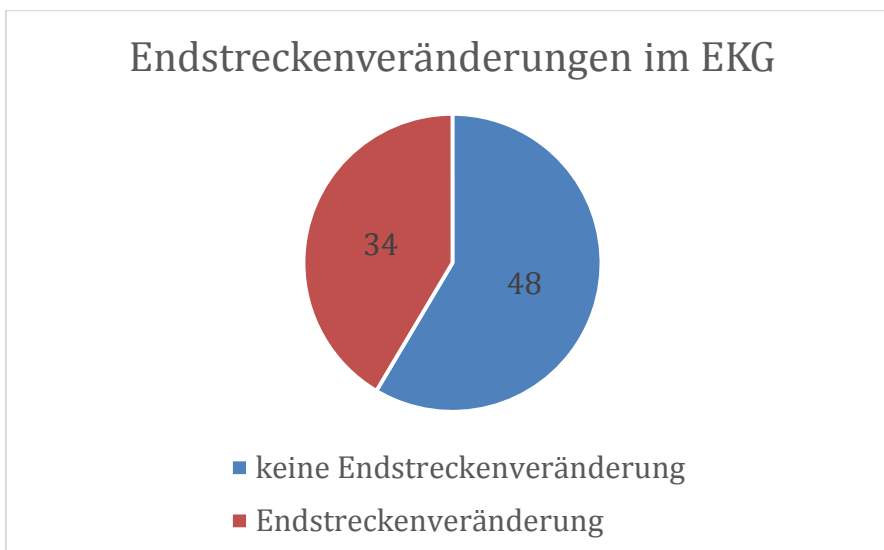


Abb. 9: Endstreckenveränderungen im EKG

### **3.2.4 NT-proBNP**

Das NT-proBNP ist ein Spaltprodukt des von Kardiomyozyten synthetisierten BNP, korreliert direkt mit der NYHA-Klasse und ist ein Marker für Herzinsuffizienz. Die physiologische Menge liegt bei 150pg/ml und kann sich unter pathologischen Bedingungen massiv steigern.

Im Mittel lag der NT-proBNP-Wert bei 3082+/-3871, der minimale Wert war 24 und wurde bei einem Patienten mit Borderline-Myokarditis gemessen, der Maximalwert lag bei 23768.

Die Aussagekraft ist relativ gering aufgrund der großen Spannweite und der Variabilität dieses Parameters.

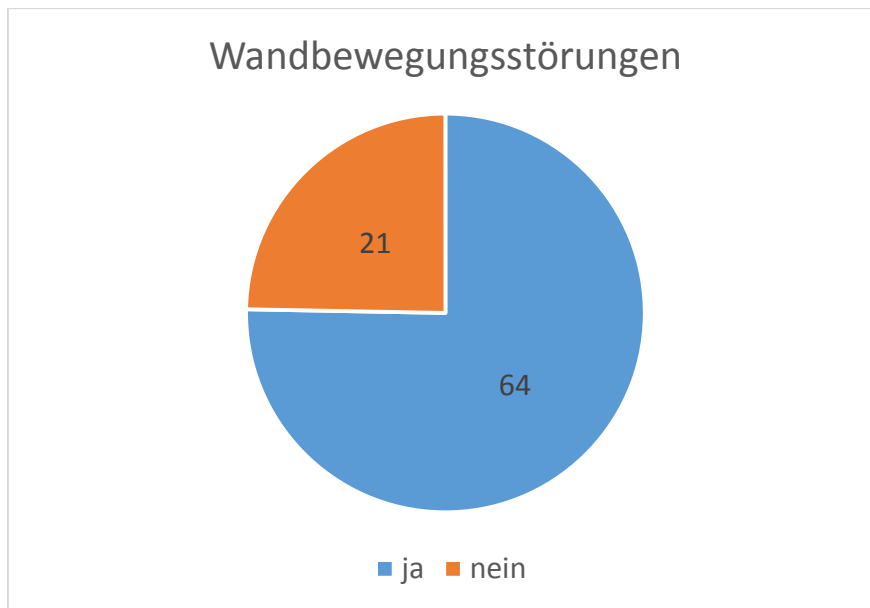
## **3.3 Ergebnisse zum Echokardiogramm**

### **3.3.1 LVEF**

Die im Echo zeitnah zur Biopsie (max. 10 Tage Abstand) gemessene EF betrug im Mittel 31+/-14 % mit einer minimalen EF von 10 % und einer maximalen EF von 70 %, wobei bei 14 Patienten keine EF dokumentiert wurde.

### **3.3.2 Wandbewegungsstörungen**

Die Wandbewegungsstörungen umfassen diffuse und fokale Hypo- und Hyperkinesien. Verwendet wurde die letzte Echokardiographie vor der Biopsie (max. eine Woche Zeitabstand)



**Abb. 10: Wandbewegungsstörungen**

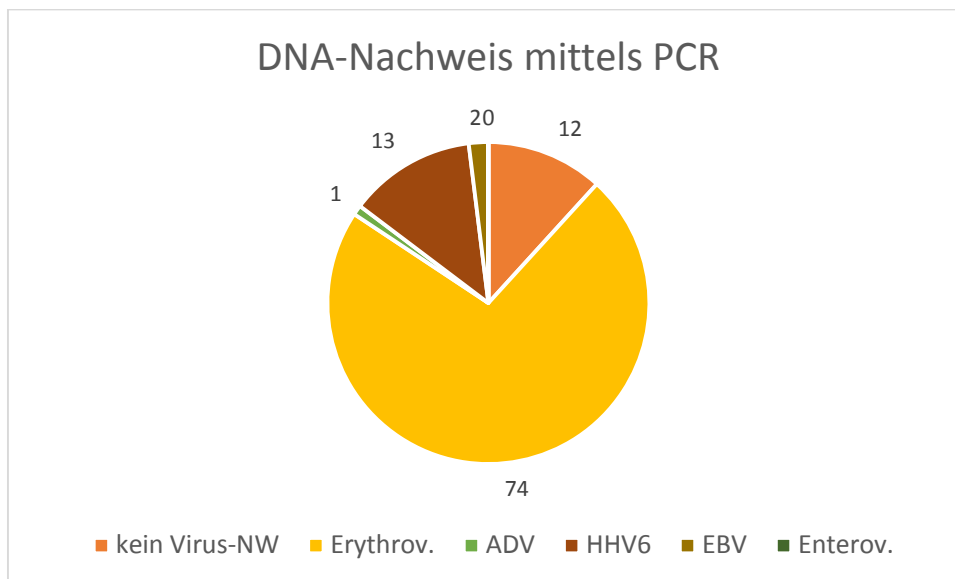
Insgesamt wurde bei 85 Patienten eine Echokardiographie durchgeführt. In 64 Patienten fanden sich Wandbewegungsstörungen unterschiedlichster Art, bei den restlichen 21 ließ sich in dieser Hinsicht keine Pathologie finden.

### **3.3.3 Dilatation/Hypertrophie**

Die Angaben zu Dilatation und Hypertrophie stammen von der Echokardiographie, die im kürzesten zeitlichen Abstand zur Biopsie durchgeführt wurde. Von 85 Patienten fand sich echokardiographisch bei 80 eine kardiale Dilatation bzw. Hypertrophie, am häufigsten zeigte sich eine Dilatation der Vorhöfe und eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Ein Vergleich mit zurückliegenden Echokardiographie-Ergebnissen wurde nicht durchgeführt, was die Aussagekraft dieser Untersuchung relativiert, da die Veränderungen weder ätiologisch noch zeitlich mit den myokardialen Veränderungen in Verbindung gebracht werden können.

### 3.4 Ergebnisse zur Endomyokardbiopsie

#### 3.4.1 PCR

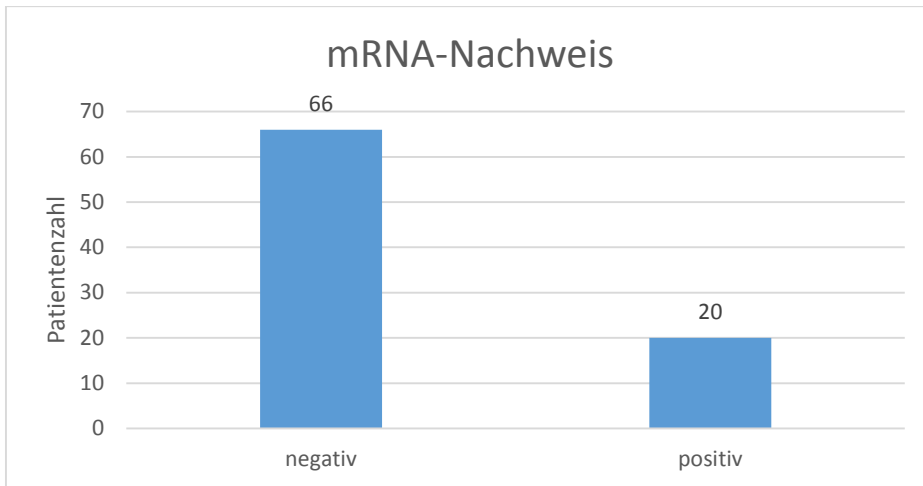


**Abb. 11: DNA-Nachweis mittels PCR**

Bei insg. 74 Patienten wurden in der Biopsie Erythroviren nachgewiesen, ein großer Teil davon Parvovirus B19. Die mittlere Erythrovirus-Kopien-Zahl/ $\mu\text{g}$  myokardialer Nukleinsäure betrug  $284\pm 573$  mit einer Spanne von 3 bis 3876 Kopien. Der am zweithäufigsten detektierte Virus war HHV6 mit im Mittel  $42\pm 35$  Kopien/ $\mu\text{g}$  myokardialer Nukleinsäure und einer Spanne von 8 bis 108 Kopien.

In 11 Biopsien fanden sich sowohl Erythroviren, als auch HHV6, in einer Biopsie Erythroviren und EBV und in einer weiteren Erythroviren, HHV6 und EBV, was die insg. 93 Virusnachweise in 91 Patienten und 12 neg. PCR-Ergebnissen erklärt.

Mittels reverser Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) wurde die m-RNA des Virus quantitativ bestimmt.



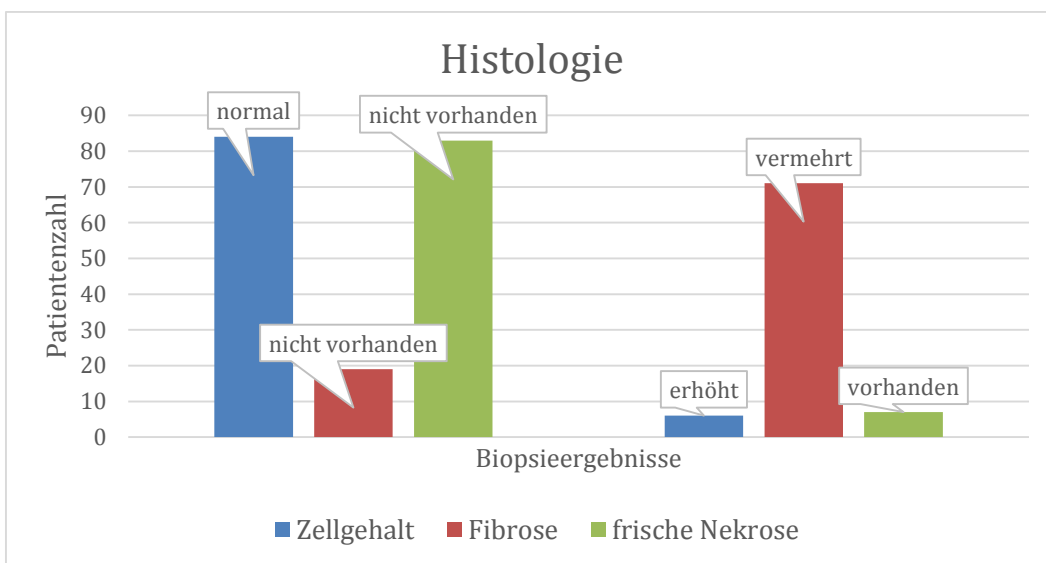
**Abb. 12: m-RNA-Nachweis**

Nicht alle Biopsieergebnisse enthielten ein Ergebnis der RT-PCR, weshalb die Abbildung nur 86 Patienten beinhaltet. In nur 23 % der Biopsien (20 Patienten) konnte virale m-RNA nachgewiesen werden, die genaue Kopienanzahl wurde nicht berücksichtigt, da sie für die Stärke der Immunreaktion und den Krankheitsverlauf irrelevant ist. Die restlichen 77 % (66 Patienten) wurden negativ auf virale m-RNA getestet.

Ein positiver m-RNA-Nachweis bedeutet, dass es sich um eine aktive Virusreplikation handelt, aber nicht zwangsläufig auch um eine aktive Myokarditis: In nur 18 Patienten mit positivem m-RNA-Nachweis wurde gleichzeitig auch eine Entzündung nachgewiesen, jedoch hatten nur 7 Patienten mit viraler m-RNA keine Entzündung in der Biopsie.

### 3.4.2 Histologie

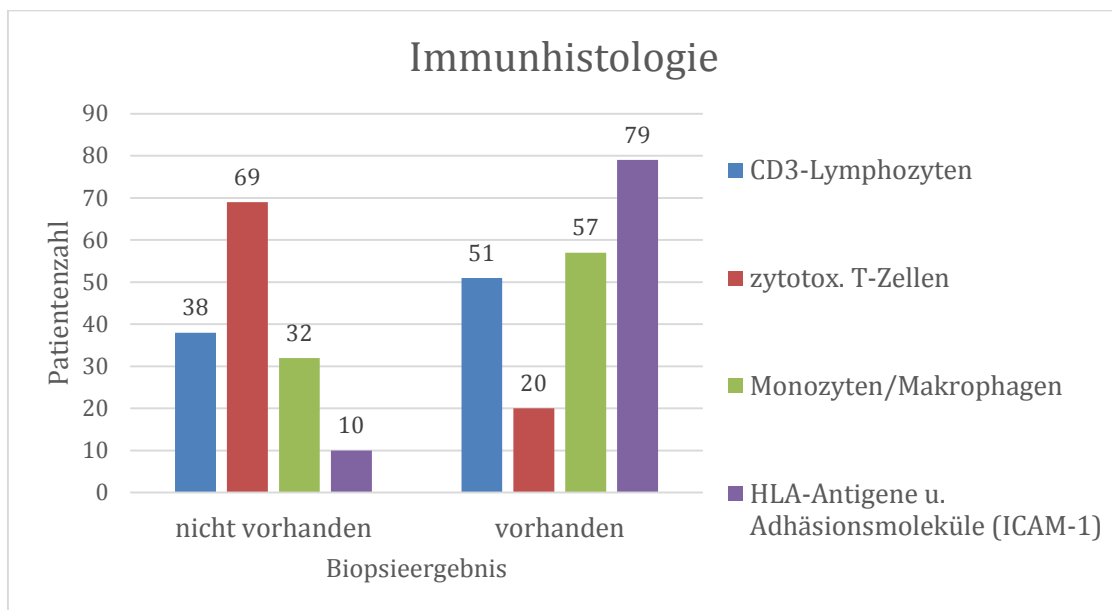
Im Rahmen der histologischen Untersuchung wurden der Zellgehalt, sowie die Nachweisbarkeit von Fibrose und Nekrose untersucht.



**Abb. 13: Histologie**

In einem Großteil der Fälle ist der Zellgehalt normal und es finden sich keine frischen Nekrosen als Hinweis auf einen aktuellen myokardialen Schädigungsprozess. Hingegen finden sich Fibrosen in den meisten Biopsien als Zeichen einer länger zurückliegenden Schädigung, die aber nicht zwangsläufig mit einer Virus-Infektion oder Entzündung in Verbindung steht.

### 3.4.3 Immunhistologie

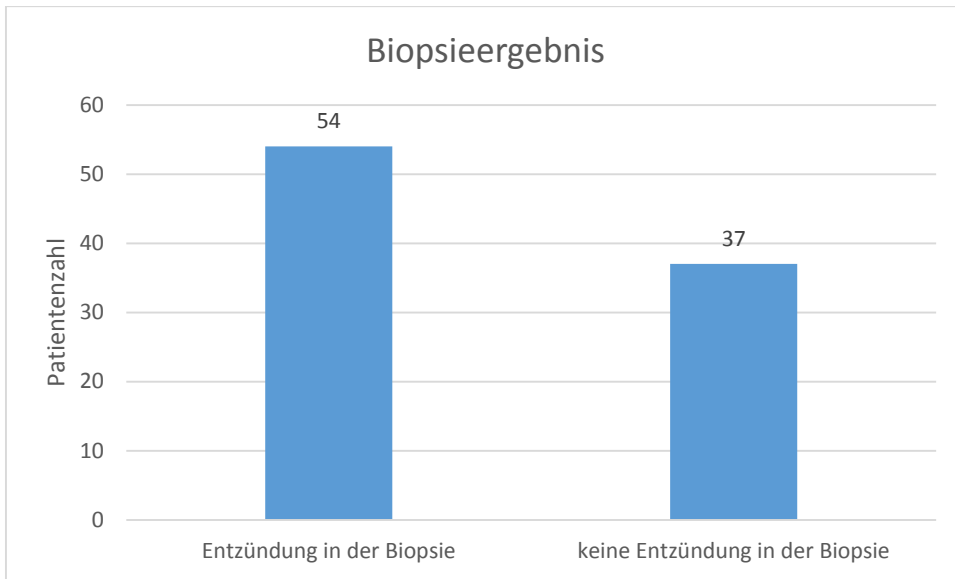


**Abb. 14: Immunhistologie**  
**ICAM-1 = Intercellular Adhesion Molecule 1**

Ergebnisse zur immunhistologischen Untersuchung lagen bei 89 der insg. 91 Patienten der Studie vor, bei den übrigen beiden wurde nur eine Untersuchung auf Amyloidose allein bzw. in Kombination mit einer histologischen Untersuchung durchgeführt. Am häufigsten ließ sich eine erhöhte Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 bzw. einer Hochregulation von antigenpräsentierenden HLA-Molekülen nachweisen (in 87 % der Biopsien), gefolgt von Monozyten und Makrophagen (in 63 % der Biopsien). In etwas mehr als der Hälfte der Fälle fanden sich CD3-Lymphozyten (in 56 % der Biopsien), am seltensten kamen zytotoxische T-Zellen vor (in 22 % der Biopsien) (für absolute Zahlen siehe Abbildung).

### 3.4.4 Endgültige Diagnose

Das Biopsieergebnis ist eine Zusammenführung der Ergebnisse von PCR, Histologie und Immunhistologie.



**Abb. 15: Biopsieergebnis**

In mehr als der Hälfte der Biopsien fand sich eine Entzündung (Borderline-Myokarditis/entzündl. CMP, Virus-assoziierte Myokarditis, Riesenzellmyokarditis, eosinophile und aktive Myokarditis). Die Ergebnisse der Biopsien ohne Entzündungsnachweis umfassten „keine Pathologie“, „St. p. Myokarditis / DCM“, „postentzündl. CMP“, „Amyloidose“, „virale Myokarderkrankung ohne Begleit-entzündung“ (Virusreplikation vorhanden) und „Adenovirus-CMP“.

Am häufigsten fand sich eine Borderline-Myokarditis bzw. entzündliche CMP, gefolgt von DCM.

## 3.5 Ergebnisse zur Therapie

### 3.5.1 Medikamentöse Therapie

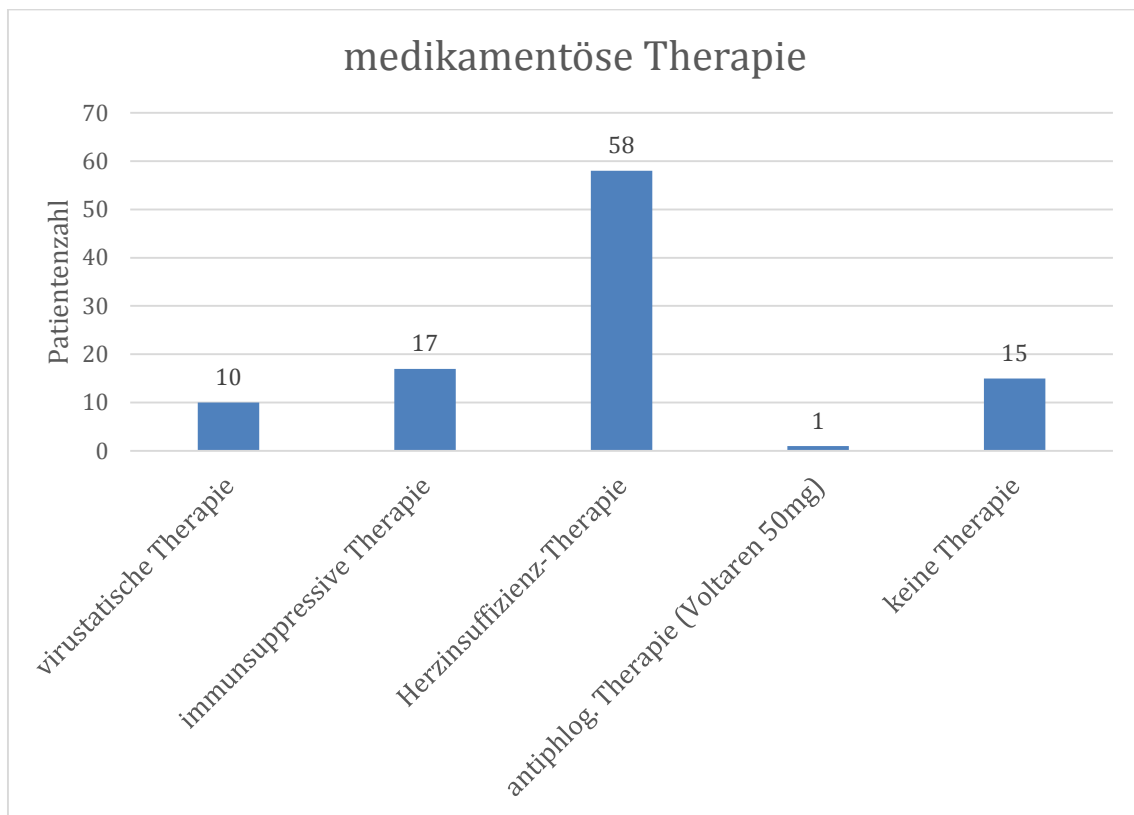
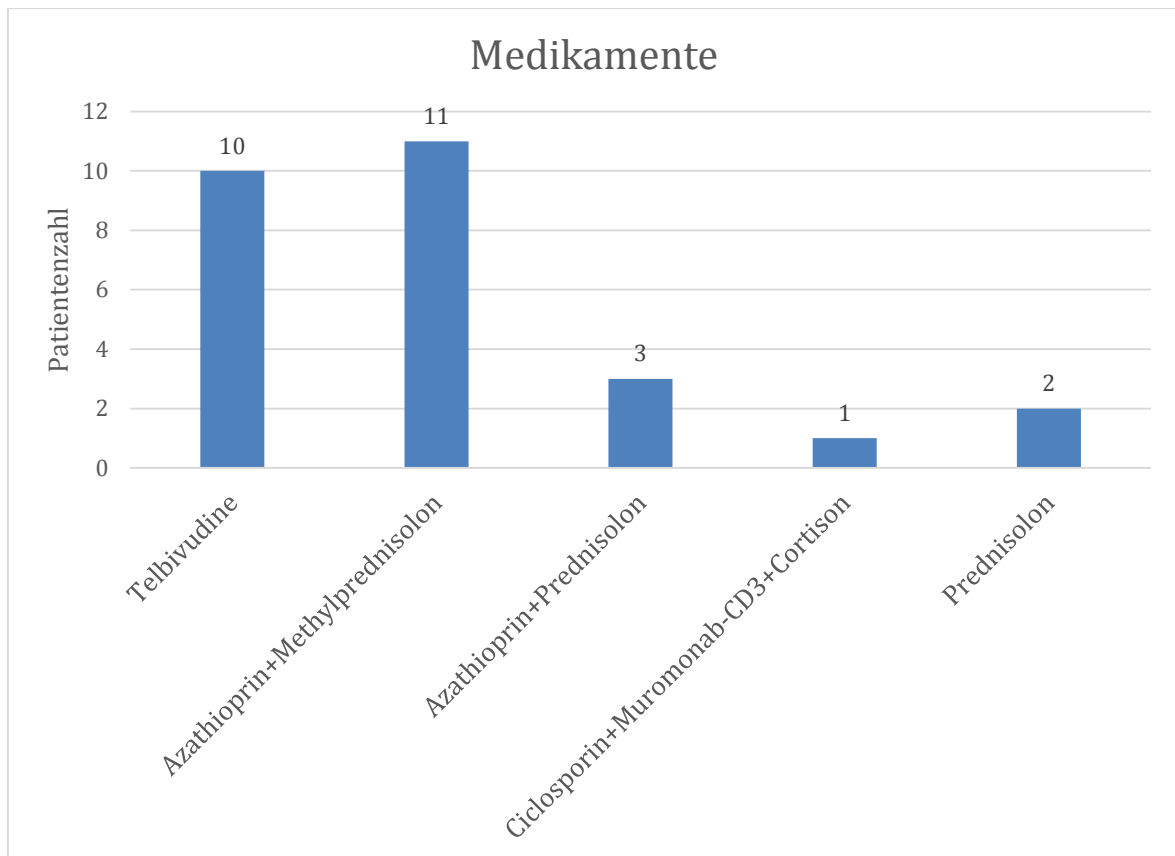


Abb. 16: medikamentöse Therapie

Ein Patient erhielt bei einer Makrophagen-reichen Borderline-Myokarditis eine antiphlogistische Therapie mit Voltaren 50mg. Die meisten Patienten erhielten eine Herzinsuffizienz-Therapie, dafür wurden ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Aldosteronantagonisten und andere Diuretika, sowie Amiodaron eingesetzt. 15 Patienten erhielten keine Therapie.

Die durchgeführte Therapie war nicht allein vom Biopsieergebnis abhängig, unter den nicht therapierten Patienten fanden sich welche mit Borderline-Myokarditis/entzündl. CMP, virus-assoziiertes Myokarditis, St. p. Myokarditis/DCM, virusassoziiertes Myokardierkrankung ohne Begleitentzündung, Amyloidose und ischämischer CMP.



**Abb. 17: Medikamente**

Von den 28 Patienten, die im Anschluss an die Biopsie eine kausale Therapie erhielten, wurden 10 Patienten mit dem Virustatikum Telbivudine 600mg therapiert, 1 Patient erhielt eine antiphlogistische Therapie mit Voltaren und 17 eine immunsuppressive Therapie, die entweder aus Azathioprin 100mg allein oder in Kombination mit Prednisolon oder Methylprednisolon bestand. Eine Patientin wurde immunsuppressiv wegen einer Churg-Strauss-Vaskulitis mit Cyclophosphamid und Prednisolon therapiert, eine weitere mit Prednisolon allein und einer mit einer Mischung aus Cyclosporin, Muromonab (einem anti-CD3-AK) und Cortison. Die Therapie erfolgte jeweils über 6 Monate.

### 3.5.2 Rhythmustherapie

4 Patienten erhielten vorübergehend eine Life Vest, bei 3 davon wurde anschließend eine SM- oder ICD-Implantation durchgeführt. Ein Patient erhielt ein BIVAD, zwei weitere eine Herztransplantation, von denen einer bereits vor der Biopsie mit einem ICD therapiert worden war. Bei 4 war ein SM oder ICD bereits vor der Biopsie vorhanden. Weitere 14 Patienten erhielten im Rahmen der Therapie oder danach einen ICD oder SM, wobei die Patienten, denen ein ICD implantiert wurde, keine Entzündung in der Biopsie aufwiesen, da diese ja eine Kontraindikation darstellt.

## **4 Diskussion**

Die EMB ist die einzige derzeit vorhandene Methode zur Diagnosesicherung myokardialer Pathologien (Myokarditis, Amyloidose und assoziierte Myokarderkrankungen), sowie zur Unterscheidung von autoimmuner und viraler Genese. Sie spielt daher trotz der Invasivität und der mäßigen Sensitivität eine große Rolle in der Therapieentscheidung und der Überprüfung des Therapieerfolgs. Gleichzeitig wirft die EMB aber viele neue Fragen auf. Diese betreffen unter anderem die Relevanz der Infektion mit bestimmten kardiotropen Erregern, wie z.B. PVB19 bei geringer Viruslast und fehlendem histologischem Entzündungsnachweis, die therapeutische Relevanz der histopathologischen Dallas-Kriterien oder die Unterscheidung zw. histologischer und immunhistologischer Entzündung.

### **4.1 Resultate zur EMB**

Insgesamt erhielten nur 28 der 54 Patienten, bei denen im Rahmen der Biopsie eine kardiale Entzündung diagnostiziert wurde, eine kausale Therapie. Dafür gibt es mehrere Gründe: Die Definition einer Biopsie mit Entzündungsnachweis orientiert sich nicht primär an den Dallas-Kriterien, sondern umfasst alle endgültigen Diagnosen, die einen Hinweis auf eine Entzündung beinhalten (siehe Erklärung zu Abb. 17: Biopsieergebnis). Die Zeit zw. Auftreten der Symptome und Durchführung der EMB war bei einigen Patienten möglicherweise zu lang. Bedingt durch die Entwicklung von irreversiblen Folgeschäden (z.B. Fibrose), auf die eine ätiologische Therapie keinen Einfluss hat, war keine kausale Therapie mehr möglich.

Die Entscheidung zur Therapie orientierte sich nicht direkt am Biopsieergebnis, sondern schloss Echo- und EKG-Ergebnisse mit ein. Unter Berücksichtigung der kardialen Performance des Patienten war eine antientzündliche Therapie nicht bei jedem Entzündungsnachweis indiziert.

### **4.2 EMB als Goldstandard der Myokarditis-Diagnostik**

#### **4.2.1 Bedeutung der Histologie**

Ein erhöhter Zellgehalt ist ein Hinweis auf eine mögliche entzündliche Infiltration, interstitielle Fibrosen ebenso wie Nekrosen und Narben auf einen schon länger

andauernden Schädigungsprozess bzw. auf vorausgegangene Kardiomyozytenschäden mit darauffolgender Regeneration. (27)

Die Bedeutung der Dallas-Kriterien für das Biopsieergebnis zeigt sich in der vorliegenden Studie anhand folgender Erkenntnisse:

Nekrosen fanden sich neben Patienten mit Amyloidose nur bei solchen mit einer Entzündung in der endgültigen Diagnose. Demzufolge ist der Nachweis einer frischen Nekrose nach Ausschluss einer Amyloidose beweisend für eine ablaufende Entzündung.

Bei 54 Patienten fand sich eine Entzündung in der Biopsie (siehe Abb.17: Biopsieergebnis). Die Diagnosen „eosinophile Myokarditis“ und „aktive Myokarditis“ gingen immer mit einer Nekrose einher, bei „Erythrovirus-Erkrankung mit Begleitentzündung“ fand sich nur in einem der sieben Patienten eine Nekrose. Das ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass die Infektion durch das Erythrovirus nur eine geringfügige, lokalisierte Entzündung auslöst, die in der Histologie nur selten detektiert wird (siehe Kap. 1.9.2.4 „Sensitivität und Spezifität der EMB“ bzw. Kap. 1.9.2.5 „Einschränkungen der EMB“).

#### **4.2.1.1 Das Dilemma der Diagnostik anhand der Dallas-Kriterien**

Das Ergebnis der PCR-Untersuchung und die Diagnose einer Myokarditis nach den allgemein gültigen histopathologischen Kriterien (Dallas-Kriterien) sind nicht immer kongruent: In manchen Fällen weist die PCR ein Virus nach, aber nach Dallas-Kriterien liegt offiziell keine Myokarditis vor. Die diagnostische Kongruenz von Ergebnissen der PCR und Histopathologie kann sich im zeitlichen Verlauf ändern: Ein initial nach Dallas-Kriterien und PCR positives Ergebnis kann nach einiger Zeit entsprechend der Dallas-Kriterien negativ für Myokarditis ausfallen, in der PCR können sich aber noch Viren nachweisen lassen. (13,32) Demzufolge ist die therapeutische Bedeutung der Dallas-Kriterien zu hinterfragen: Studienergebnisse zeigen, dass die Dallas-Kriterien insensitiv sind und keine Aussagen über das Outcome liefern - ebenso wie ein kardialer Virusnachweis. (10,28) (Der Nachweis einer Entzündung in der Immunhistologie hingegen ist ein unabhängiger Prädiktor.)

#### **4.2.2 Bedeutung der Immunhistologie**

Die Immunhistologie liefert mit der Untersuchung auf CD3-Lymphozyten, zytotoxische T-Zellen, Monozyten/Makrophagen und Adhäsionsmoleküle den sichersten und feinsten Nachweis einer Entzündung. Der Vorteil gegenüber der Histologie besteht darin, dass eine

Hochregulation von HLA-Molekülen im gesamten Myokard nachweisbar ist. Eine Entzündung wird angenommen, wenn eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen in Kombination mit einer Infiltration durch Lymphozyten vorliegt. (1)

Wie auch den Ergebnissen der Studie an der Kardiologie Graz zu entnehmen, ist die Immunhistologie allein nicht ausreichend für die Diagnose einer Myokarditis. Diese ist vielmehr das Ergebnis der Kombination aus dem Biopsieergebnis (PCR, Histologie, Immunhistologie), entsprechender Symptomatik und eingeschränkter Ventrikelfunktion unter Einbeziehung von Bildgebung und AK-Nachweis. (7) Bei 80 Patienten konnte eine Immunreaktion anhand einer erhöhten Expression von ICAM-1 bzw. einer Hochregulation von antigenpräsentierenden HLA-Molekülen belegt werden. Bei Patienten mit einer solchen Überexpression lag aber nicht zwangsläufig eine Pathologie vor und umgekehrt zeigten nicht alle Patienten mit pathologischem Biopsieergebnis eine verstärkte Expression.

#### **4.2.3 Bedeutung der PCR**

Eine molekularbiologische Untersuchung mittels PCR ist für die Virusdiagnostik unerlässlich, zusätzlich liefert die RT-PCR eine Aussage darüber, ob eine aktive Virusreplikation vorliegt oder nicht.

Ein Virusnachweis in der EMB ist nie physiologisch und somit immer Anlass zur Besorgnis. Die Entscheidung zur Therapie sollte sich aber immer an einer tatsächlich vorliegenden Erkrankung orientieren. Schließlich ist der Therapieerfolg immer von der Ausprägung der Erkrankung abhängig. Die PCR beweist nur das Vorhandensein eines Virus im Rahmen einer Myokarditis, liefert aber keine Aussage über die Virulenz und ist auch nicht ätiologisch beweisend.

### **4.3 Relevanz von Viruspersistenz**

Viruspersistenz führt auch unter Herzinsuffizienztherapie zu einer Verschlechterung der EF, im Vergleich zu einer hämodynamischen Verbesserung bei Viruselimination. (33) Weiter zeigt die mögliche partielle Reversibilität der kardialen Dysfunktion bei DCM, dass die fortschreitende Dysfunktion nicht nur durch einen irreversiblen Kardiomyozytenverlust, sondern auch durch den Einfluss des Virus bedingt ist: Eine

Persistenz von Viren konnte in der Diplomarbeit nicht nachgewiesen werden, da dafür eine Kontrollbiopsie notwendig ist und dies nicht Teil der Diplomarbeit war.

## **4.4 Ergebnisse zur Therapie**

Die Therapie der in die Studie eingeschlossenen Patienten richtet sich nach den aktuellen Studienergebnissen:

### **4.4.1 Immunsuppression mit Prednison und Azathioprin**

Die ESETCID-Studie untersuchte verschiedene Therapieansätze bei Patienten mit inflammatorischer DCM abhängig vom Ergebnis der PCR-Untersuchung:

Patienten mit autoreaktiver DCM (PCR-Nachweis neg.) erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Prednison und Azathioprin. Es zeigten sich folgende positive Effekte:

- Erniedrigung in der NYHA-Klasse
- Rückgang der Herzfrequenz
- Verbesserung der abnormen Repolarisation im EKG
- Verbesserung von Dilatation und EF
- Verschwinden des entzündlichen Infiltrats
- Übergang von aktiver zu geheilter Myokarditis (21,26)

Auch die Therapie mit Prednison und Cyclosporin liefert vergleichbare Resultate. (34)

Die TIMIC-Studie untersuchte Patienten mit Virus-neg. Myokarditis und Herzinsuffizienz mit EF<45 % und verglich Immunsuppression mit Prednisone und Azathioprin zusätzlich zur konventionellen Therapie mit Herzinsuffizienztherapie allein. Als Zielvariablen galten EF-Verbesserung, Änderung der NYHA-Klasse und Überleben (Herztod und Transplantation).

Unter immunsuppressiver Therapie zeigte sich bei einem Großteil der Patienten auch bei massiver Ausprägung der Symptome eine deutliche Abnahme der linksventrikulären Dimensionen, sowie eine Verbesserung der kardialen Dilatation, EF und NYHA in Verbindung mit dem Verschwinden des entzündlichen Infiltrats und insgesamt ein Übergang von aktiver zu geheilter Myokarditis. Bei drei Patienten kam es zu einem Wiederaufflammen der Myokarditis, das mit der Rekonstitution der Immunsuppression erfolgreich therapiert wurde. Die Patienten, die sich unter Immunsuppression klinisch nicht verbesserten, zeigten histologisch eine Auflösung der Entzündung, jedoch in Verbindung

mit degenerativen Veränderungen der Kardiomyozyten. Mögliche Erklärungen dafür umfassen das Vorliegen einer Infektion mit Viren, auf die nicht getestet wurde, bzw. Schädigungsmechanismen, auf die die Immunsuppression keinen Einfluss hat.

Im Vergleich zu anderen Studien war der Therapie-Erfolg größer, was auf die Einschlusskriterien zurückzuführen ist: Nicht nur Klinik und Histologie waren ausschlaggebend, sondern auch ein neg. PCR-Ergebnis war Voraussetzung. (35) Das unterstreicht die zentrale Rolle der PCR in der Therapieentscheidung.

#### **4.4.2 Immunmodulation mit IFN- $\beta$**

Eine Studie von Kühl et al. untersuchte die Wirkung von IFN- $\beta$  an Patienten mit Persistenz von Enteroviren oder Adenoviren. Das Ergebnis:

IFN- $\beta$  wirkt direkt virustatisch auf EV und ADV, sowie immunmodulatorisch - es unterdrückt die Virusausbreitung und ermöglicht die Viruselimination durch Wirkung auf zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen und Zytokine.

Eine Therapie mit IFN wurde aber am LKH Graz aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grippe-symptome, Kopfschmerzen und Entzündungszeichen zu Beginn der Therapie, sowie Angina und Dyspnoe) nicht durchgeführt. (5,8)

### **4.5 Schlussfolgerung aus den Ergebnissen**

Es kann festgehalten werden, dass bei Patienten an der Kardiologie Graz die Endomyokardbiopsie nach optimalem Standard der Diagnostik durchgeführt wird. Die kausale Therapie orientiert sich an den aktuellen Studienergebnissen und steht meist in Verbindung mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz-Therapie. Dafür werden ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Aldosteronantagonisten und andere Diuretika, sowie Amiodaron eingesetzt. Interessanterweise werden nicht alle Patienten, bei denen sich eine Entzündung in der Biopsie zeigt oder Virus-Genom zu finden ist, virustatisch, immunsuppressiv oder antiphlogistisch therapiert (siehe Kap. 3.5.1 „*Medikamentöse Therapie*“). In einigen Fällen verlässt man sich offenbar auf eine effektive Viruselimination durch das Immunsystem. Diese Annahme muss aber auf jeden Fall durch eine Kontrollbiopsie überprüft werden.

#### **4.5.1 Sicherheit der EMB**

Komplikationen bei oder nach der Durchführung einer EMB sind sehr selten und meist geringfügig (siehe Kap. 1.9.2.1 „*Komplikationen*“). Sie sind bedingt durch die Kanülierung

der Vene, Störungen der elektrischen Herzfunktion durch endokardiale Irritation, Schädigung des Leitungssystems im Rahmen der Probenentnahme und mechanische Schädigung von kardialen Strukturen. (36)

In unserer Studie traten bei keinem Patienten schwerwiegende Komplikationen auf. Die Biopsien fanden in einem stationären Setting statt und ein postinterventionelles Echo zum Ausschluss eines Perikardergusses, sowie von Verletzungen der Papillarmuskel, Herzklappen und der Herzwand wurde durchgeführt. Das und die relativ häufige Durchführung dieser Intervention an der Kardiologie Graz machen die EMB zu einer sehr sicheren Untersuchungsmethode. Liegt eine entsprechende Indikation vor, sollte sie daher immer durchgeführt werden, weil sie die einzige Möglichkeit für einen myokardialen Virusnachweis ist, der maßgeblichen Einfluss auf die Therapieentscheidung hat.

#### **4.5.2 Therapeutische Konsequenz**

In vielen Fällen ist die therapeutische Konsequenz der EMB beschränkt, wie auch an den Ergebnissen der Diplomarbeit zu sehen ist (nur 28 der 54 Patienten mit bioptischem Entzündungsnachweis erhielten eine kausale Therapie, siehe Kap. 4.1 „*Resultate zur EMB*“).

Einige Fragen sind noch offen, wie beispielsweise die Biopsienzahl für eine optimale Sensitivität bei gleichzeitig minimaler Invasivität, oder wie sinnvoll eine therapeutische Intervention bei einer verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen ist. Unter anderem ist in diesen Bereichen das Forschungsfeld permanent im Fluss.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012 Feb 28;59(9):779-792.
- (2) Sagar S, Liu PP, Cooper LT, et al. Myocarditis. *Lancet* 2012 Feb 25;379(9817):738-747.
- (3) Leuschner F, Katus HA, Kaya Z. Autoimmune myocarditis: past, present and future. *J Autoimmun* 2009 Nov-Dec;33(3-4):282-289.
- (4) Wang Q, Pan W, Shen L, et al. Clinical features and prognosis in Chinese patients with acute fulminant myocarditis. *Acta Cardiol* 2012 Oct;67(5):571-576.
- (5) Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003 Jun 10;107(22):2793-2798.
- (6) Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006 Feb 14;113(6):876-890.
- (7) Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006 Jan 31;113(4):593-595.
- (8) Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz* 2012 Sep;37(6):644-656.
- (9) Silbernagl S, Lang F. Entzündung. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 3.th ed.: Thieme; 2009. p. 46-55.
- (10) Parrillo JE. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? *Circulation* 2001 Jul 3;104(1):4-6.
- (11) Carocci M, Bakkali-Kassimi L. The encephalomyocarditis virus. *Virulence* 2012 Jul 1;3(4):351-367.
- (12) Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003 Oct 15;60(1):5-10.
- (13) Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999 Mar 2;99(8):1091-1100.
- (14) Matsumori A. Lessons learned from experimental myocarditis. *Herz* 2012 Dec;37(8):817-821.
- (15) Mann DL. Tumor necrosis factor and viral myocarditis: the fine line between innate and inappropriate immune responses in the heart. *Circulation* 2001 Feb 6;103(5):626-629.
- (16) Abston ED, Coronado MJ, Bucek A, et al. Th2 regulation of viral myocarditis in mice: different roles for TLR3 versus TRIF in progression to chronic disease. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:129486.
- (17) Mann DL. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. *Circ Res* 2011 Apr 29;108(9):1133-1145.
- (18) Schwimmbeck PL, Badorff C, Rohn G, et al. The role of sensitized T-cells in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996 May;54(2):117-125.
- (19) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the

Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006 Apr 11;113(14):1807-1816.

(20) McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001 May 8;103(18):2254-2259.

(21) Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. *Herz* 2012 Dec;37(8):854-858.

(22) Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz* 2004 Sep;29(6):624-636.

(23) Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, et al. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2006 Nov 21;48(10):2085-2093.

(24) Mavrogeni S, Bratis K, Markussis V, et al. The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus. Differentiation from viral myocarditis. *Lupus* 2013 Jan;22(1):34-43.

(25) From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc* 2011 Nov;86(11):1095-1102.

(26) Maisch B, Pankuweit S, Karatolios K, et al. Invasive techniques--from diagnosis to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Oct;45 Suppl 4:iv32-8.

(27) Kühl S. Myokarditis. *deutsch Ärztebl* 2012 18.5.2012(20):361-368.

(28) Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001 Jul 3;104(1):39-45.

(29) Miric M, Vasiljevic J, Bojic M, et al. Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones initial results. *Heart* 1996 Jun;75(6):596-601.

(30) Burian J, Buser P, Eriksson U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005 Jun 25;135(25-26):359-364.

(31) Davidoff R, Palacios I, Southern J, et al. Giant cell versus lymphocytic myocarditis. A comparison of their clinical features and long-term outcomes. *Circulation* 1991 Mar;83(3):953-961.

(32) Sole MJ, Liu P. Viral myocarditis: a paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct;22(4 Suppl A):99A-105A.

(33) Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005 Sep 27;112(13):1965-1970.

(34) Gagliardi MG, Bevilacqua M, Bassano C, et al. Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2004 Oct;90(10):1167-1171.

- (35) Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009 Aug;30(16):1995-2002.
- (36) Han J, Park Y, Lee H, et al. Complications of 2-D echocardiography guided transfemoral right ventricular endomyocardial biopsy. *J Korean Med Sci* 2006 Dec;21(6):989-994.
- (37) Doerr H, Gerlich W. *Medizinische Virologie – Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen*. 2.Auflage; 2010. S.231.
- (38) Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* 1997 Dec;78(6):539-543.
- (39) Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003 Aug 6;42(3):466-472.
- (40) Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2010 Jul;29(7):739-746.
- (41) Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, et al. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *Eur Heart J* 1997 Feb;18(2):270-275.
- (42) Caforio AL, Iliceto S. Genetically determined myocarditis: clinical presentation and immunological characteristics. *Curr Opin Cardiol* 2008 May;23(3):219-226.
- (43) Catena E, Paino R, Milazzo F, et al. Mechanical circulatory support for patients with fulminant myocarditis: the role of echocardiography to address diagnosis, choice of device, management, and recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009 Feb;23(1):87-94.
- (44) Cooper LT. The heat is off: immunosuppression for myocarditis revisited. *Eur Heart J* 2009 Aug;30(16):1936-1939.
- (45) Cooper LT, Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008 Dec 1;102(11):1535-1539.
- (46) Corsten MF, Schroen B, Heymans S. Inflammation in viral myocarditis: friend or foe? *Trends Mol Med* 2012 Jul;18(7):426-437.
- (47) Costanzo CM, Monte I, Zappal D, et al. Synergy of molecular and serological methods in minimally invasive diagnosis of enteroviral cardiac infection. *New Microbiol* 2011 Jul;34(3):255-262.
- (48) D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001 May;85(5):499-504.
- (49) Grun S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012 May 1;59(18):1604-1615.
- (50) Guyton A, Hall J. *Resistance of the Body to Infection: II Immunity and Allergy*. In: Elsevier Saunders, editor. *Textbook of medical physiology*. 11.th ed.: Elsevier; 2006. p. 439-449.

- (51) Han LN, He S, Wang YT, et al. Advances in monoclonal antibody application in myocarditis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013 Aug;14(8):676-687.
- (52) Inoue S, Shinohara F, Sakai T, et al. Myocarditis and arrhythmia: a clinicopathological study of conduction system based on serial section in 65 cases. *Jpn Circ J* 1989 Jan;53(1):49-57.
- (53) Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013 Jan;6(1):15-22.
- (54) Li YC, Luo Q, Ge LS, et al. Ivabradine inhibits the production of proinflammatory cytokines and inducible nitric oxide synthase in acute coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013 Feb 15;431(3):450-455.
- (55) Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006 Oct 10;114(15):1581-1590.
- (56) Martin ME, Moya-Mur JL, Casanova M, et al. Role of noninvasive antimyosin imaging in infants and children with clinically suspected myocarditis. *J Nucl Med* 2004 Mar;45(3):429-437.
- (57) Martin ME, Moya-Mur JL, Casanova M, et al. Role of noninvasive antimyosin imaging in infants and children with clinically suspected myocarditis. *J Nucl Med* 2004 Mar;45(3):429-437.
- (58) Martin ME, Moya-Mur JL, Casanova M, et al. Role of noninvasive antimyosin imaging in infants and children with clinically suspected myocarditis. *J Nucl Med* 2004 Mar;45(3):429-437.
- (59) Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995 Aug 3;333(5):269-275.
- (60) Molina KM, Garcia X, Denfield SW, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol* 2013 Feb;34(2):390-397.
- (61) Sloan KP, Bruce CJ, Oh JK, et al. Complications of echocardiography-guided endomyocardial biopsy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Mar;22(3):324.e1-324.e4.
- (62) Smith SC, Allen PM. Myosin-induced acute myocarditis is a T cell-mediated disease. *J Immunol* 1991 Oct 1;147(7):2141-2147.
- (63) Uchida Y, Uchida Y, Sakurai T, et al. Relationship between cardioscopic images and histological changes in the left ventricle of patients with idiopathic myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011 May;13(5):504-512.
- (64) Ukimura A, Ooi Y, Kanzaki Y, et al. A national survey on myocarditis associated with influenza H1N1pdm2009 in the pandemic and postpandemic season in Japan. *J Infect Chemother* 2013 Jun;19(3):426-431.
- (65) Veress G, Bruce CJ, Kutzke K, et al. Acute thrombus formation as a complication of right ventricular biopsy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 Oct;23(10):1039-1044.
- (66) Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994 Jun;89(6):2582-2589.

