

**Diplomarbeit**

**Myokarditis**  
**Verbessert eine zielgerichtete Therapie das Outcome nach**  
**Myokarditis?**

eingereicht von

**Anna Groß**

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. med. univ. Friedrich Fruhwald**  
**Dr. med. univ. Klemens Ablasser**

*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 2019*

*Anna Groß eh*

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Eine Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, deren Verlauf sehr variabel und abhängig von Ursache und Grad der Entzündung ist. Eine Myokarditis kann völlig ausheilen, aber auch zu einer chronischen Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen führen. Die Diagnose der Myokarditis ist bei unspezifischer Klinik und Laborparametern schwierig. Ein Herz-MRT kann den Verdacht erhärten, erlaubt jedoch keine Diagnose der Ursache. Eine Biopsie des Herzmuskels mit immunhistologischer Auswertung ermöglicht die exakte Diagnose mit Beurteilung des Grads der Entzündung sowie der Ursache (Virusart, Autoimmunerkrankung,...). Dies ermöglicht spezifische Therapieansätze. Die Prognose der Erkrankten in Abhängigkeit der Ursache sowie die Erfolge erregerspezifischer Therapien (Antiviraler bzw. Immunsuppressiver Therapie) sind jedoch weiterhin unklar. Die Kernfrage der Diplomarbeit ist, ob eine zielgerichtete Therapie das Outcome nach Myokarditis verbessert.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Follow-up Studie mit 146 PatientInnen, die von 2008 bis Mitte 2015 an der Kardiologie des LKH Graz eine Endomyokardbiopsie hatten, durchgeführt. Einschlusskriterium war die bioptisch gesicherte Myokarditis und zumindest eine Kontrolle nach 3-8 Monaten bzw. eine weitere Kontrolle nach 9-18 Monaten.

Wichtige Parameter für den Therapieverlauf waren die LVEF und das NTproBNP. Es wurden Daten betreffend der Diagnose (Symptombeginn, Biopsiebefunde, EKG und Ultraschall-Ergebnisse), der Therapie sowie des Krankheitsverlaufes in einer Excel-Tabelle gesammelt und dann mittels SPSS ausgewertet.

**Ergebnisse:** Es wurden insgesamt 45 PatientInnen eingeschlossen. Zur statistischen Auswertung wurden die PatientInnen je nach Erkrankung (entzündliche Kardiomyopathie, Virusmyokarditis, eosinophiler Myokarditis) und Therapie (reine Herzinsuffizienztherapie, Immunsuppression, antiviraler Therapie) in Gruppen eingeteilt. Es konnte im Verlauf eine signifikante Besserung der LVEF und des NTproBNPs festgestellt werden. Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Myokarditiden sowie Therapien konnten nicht gefunden werden.

**Diskussion:** In dieser Arbeit konnte kein Vorteil einer zur Herzinsuffizienz verabreichten spezifischen Therapie gezeigt werden, wobei nur ein kleines Patientenkollektiv eingeschlossen werden konnte und die gebildeten Gruppen nur eingeschränkt vergleichbar sind. Entsprechende Standards sollten geschaffen werden.

## **Abstract**

**Introduction:** Myocarditis is an inflammatory disease of the heart, the progress is highly variable and depends on the cause and degree of inflammation. Myocarditis can heal completely, but can also lead to chronic heart failure and even cardiac death. The diagnosis of myocarditis is difficult with non-specific clinic and laboratory parameters. A cardiac MRI can confirm suspicion, but does not allow a diagnosis of the cause. A biopsy of the heart muscle with immunohistological evaluation allows the exact diagnosis with assessment of the degree of inflammation as well as the cause (virus type, autoimmune disease, ...). This allows specific therapeutic approaches. However, the prognosis of the patients depending on the cause and the success of pathogen-specific therapies (antiviral or immunosuppressive therapy) are still unclear. The core question of the diploma thesis is, if a targeted therapy improves the outcome after myocarditis.

**Methods:** A retrospective follow-up study was carried out with 146 patients who had endomyocardial biopsy from 2008 to mid-2015 at the cardiology department of the LKH Graz. The inclusion criterion was the biopsy-confirmed myocarditis and at least one control after 3-8 months or a further control after 9-18 months. Important parameters for the course of therapy were the LVEF and the NTproBNP. Data concerning the diagnosis (onset of symptoms, biopsy findings, ECG and ultrasound results), the therapy and the course of the disease were collected in an Excel spreadsheet and then evaluated using SPSS.

**Results:** A total of 45 patients were enrolled. For the statistical evaluation, the patients were divided into groups depending on the disease (inflammatory cardiomyopathy, viral myocarditis, eosinophilic myocarditis) and therapy (pure heart failure therapy, immunosuppression, antiviral therapy). Significant improvement of the LVEF and the NTproBNP could be observed during the course of the study. Differences between the different myocarditis entities and therapies could not be found.

**Discussion:** In this study, no advantage of a specific therapy administered for heart failure could be demonstrated, whereby only a small group of patients could be included and the groups formed are only comparably comparable. Appropriate standards should be created.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>III</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IV</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Das Herz – Funktion, Anatomie und Histologie .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Myokarditis.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Epidemiologie .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Ätiologie .....</b>	<b>4</b>
1.4.1 Infektiöse Myokarditis.....	4
1.4.2 Nicht-infektiöse Myokarditis .....	4
<b>1.5 Histologie und Klassifikation .....</b>	<b>7</b>
1.5.1 Lymphozytäre Myokarditis.....	7
1.5.2 Riesenzellmyokarditis.....	7
1.5.3 Kardiale Sarkoidose.....	8
1.5.4 Andere Granulomatöse Myokarditiden .....	9
1.5.5 Eosinophile Myokarditis.....	9
1.5.6 Neutrophile Myokarditis.....	10
1.5.7 Weitere Varianten.....	10
<b>1.6 Pathogenese der viral bedingten Myokarditis .....</b>	<b>11</b>

<b>1.7 Einteilung nach myokardialer Funktionseinschränkung bei viral bedingten Myokarditiden.....</b>	<b>12</b>
<b>1.8 Klinik .....</b>	<b>12</b>
<b>1.9 Diagnostik .....</b>	<b>13</b>
1.9.1 Körperliche Untersuchung .....	13
1.9.2 Labor und Serologie .....	14
1.9.3 Elektrokardiogramm (EKG).....	14
1.9.4 Echokardiographie.....	15
1.9.5 Nuklearmedizinische Diagnostik .....	16
1.9.6 Kardiale Magnetresonanztomographie .....	16
1.9.7 Endomyokardbiopsie (EMB) .....	17
<b>1.10 Therapie .....</b>	<b>20</b>
1.10.1 Symptomatische Therapie .....	20
1.10.2 Gezielte Therapie.....	22
<b>1.11 Prognose und Outcome.....</b>	<b>24</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1 Datenerhebung .....</b>	<b>26</b>
2.1.1 Allgemeine Daten.....	26
2.1.2 Daten zum Zeitpunkt der Biopsien.....	27
2.1.3 Daten zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen .....	30
<b>2.2 Statistik .....</b>	<b>30</b>
<b>2.3 Ethikvotum .....</b>	<b>30</b>
<b>3 ERGEBNISSE UND RESULTATE .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Deskriptive Statistik zum Zeitpunkt des Einschlusses .....</b>	<b>32</b>
3.1.1 EKG Veränderungen zur Baseline .....	33
3.1.2 Herzultraschall zur Baseline .....	34
3.1.3 Laborparameter .....	35
3.1.4 Therapie .....	35

3.1.5 Erste Kontrolle .....	38
3.1.6 Zweite Kontrolle.....	39
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>42</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	42
4.2 Diagnostik .....	43
4.3 Baseline .....	43
4.4 Verlaufskontrollen – Verbessert eine zusätzliche spezifische Therapie nun das Outcome? .....	45
4.5 Fazit.....	46
<b>5 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>47</b>

## Glossar und Abkürzungen

18F-FDG PET	18F-Fluordesoxyglucose Positronenemissionstomographie
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
AFC	Arteria femoralis communis
AHA	American Heart Association
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AT2	Angiotensin2
BIVAD	Biventrikuläres Unterstützungssystem
BMI	Body Mass Index
BNP	B-natriuretisches Peptid
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CK	Kreatinkinase
cMRT	kardiale Magnetresonanztherapie
CMP	Kardiomyopathie
CMV	Zytomegalie
CRP	C-reaktives Protein
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein Barr Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
GCM	Riesenzellmyokarditis
HCV	Hepatitis C Virus
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HHV-6	Humanes Herpes Virus 6
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HTX	Herztransplantation
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
ISFC	International Society and Federation of Cardiology

IL	Interleukin
INF	Interferon
LKH	Landeskrankenhaus
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NK	Natürliche Killerzellen
NTproBNP	N-terminales pro B-natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase Ketten Reaktion
RNA	Ribonukleinsäure
RSB	Rechtsschenkelblock
RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SM	Schrittmacher
TNF	Tumor Nekrose Faktor
VAD	Ventrikuläres Unterstützungssystem
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - schematische Darstellung des Herzens.....	1
Abbildung 2 - Herzmuskelzellen.....	2
Abbildung 4 – Riesenzellmyokarditis mit Makrophagen, Lymphozyten, Eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und mehrkernigen Riesenzellen .....	8
Abbildung 5 - kardiale Sarkoidose mit Granulomatomen mit Riesenzellen, umgeben von T Lymphozyten und Fibrose .....	9
Abbildung 6 - Eosinophile Myokarditis mit Eosinophilen Granulozyten, wenigen Lymphozyten und Makrophagen .....	10
Abbildung 7 - Neutrophile Myokarditis im Rahmen einer Pilzinfektion mit Infiltration von neutrophilen Granulozyten .....	10
Abbildung 8 - Flussdiagramm Ein- und Ausschlußkriterien.....	31
Abbildung 9 - Einteilung der Myokarditis nach Ätiologie (in %).....	33
Abbildung 10 – Linksventrikelfunktion (Anzahl PatientInnen in %) Baseline .....	34
Abbildung 11 - NTproBNP (pg/ml) bei verschiedenen Therapien zur Baseline .....	37
Abbildung 12 - Veränderung der Linksventrikelfunktion (PatientInnen in %) Baseline (blau) gegen 1. Kontrolle (grün) .....	38
Abbildung 13 - Linksventrikelfunktion in % unter verschiedenen Therapien (Kontrolle 1) .....	39
Abbildung 14 - Veränderung der Linksventrikelfunktion (PatientInnen in %) Baseline (blau) gegen 1. Kontrolle (grün) gegen 2. Kontrolle (rot).....	40
Abbildung 15 - NTproBNP (pg/ml) unter verschiedenen Therapien im Verlauf.....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Auslöser der infektiösen Myokarditis .....	5
Tabelle 2 – Auslöser der nichtinfektiösen Myokarditis .....	6
Tabelle 3 - Gegenüberstellung Dallas Kriterien (1987) und IFSC Klassifikation (1998) ..	19
Tabelle 4 - Deskriptive Statistik zum Zeitpunkt des Einschlusses .....	32
Tabelle 5 - EKG Veränderung Baseline.....	34
Tabelle 6 - Echokardiographische Veränderungen Baseline .....	35
Tabelle 7 - Therapien .....	36
Tabelle 8 - Therapien nach Myokarditisart .....	37
Tabelle 9 - NTproBNP (pg/ml) der verschiedenen Myokarditien.....	41

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Herz – Funktion, Anatomie und Histologie

Das Herz ist das zentrale Organ des Herz-Kreislaufsystems und pumpt als muskuläres Hohlorgan Blut sowohl durch den Körper, als auch durch die Lungen.

Dabei kommt das Blut über die Vena cava superior und inferior in den rechten Vorhof (Atrium) und weiter in den rechten Ventrikel, welche durch die Trikuspidalklappe voneinander getrennt sind. Durch die Pulmonalklappe gelangt das Blut schließlich über die Lungenarterien in die Lungen, wo es mit Sauerstoff angereichert wird. Über die Lungenvenen gelangt es in den linken Vorhof, durch die Mitralklappe in den muskelstarken linken Ventrikel, der wiederum das Blut durch die Aortenklappe in den Körper pumpt. Das Herz selbst wird über die Herzkranzgefäße (Koronararterien), welche kurz nach der Aortenklappe abgehen, mit Blut versorgt.

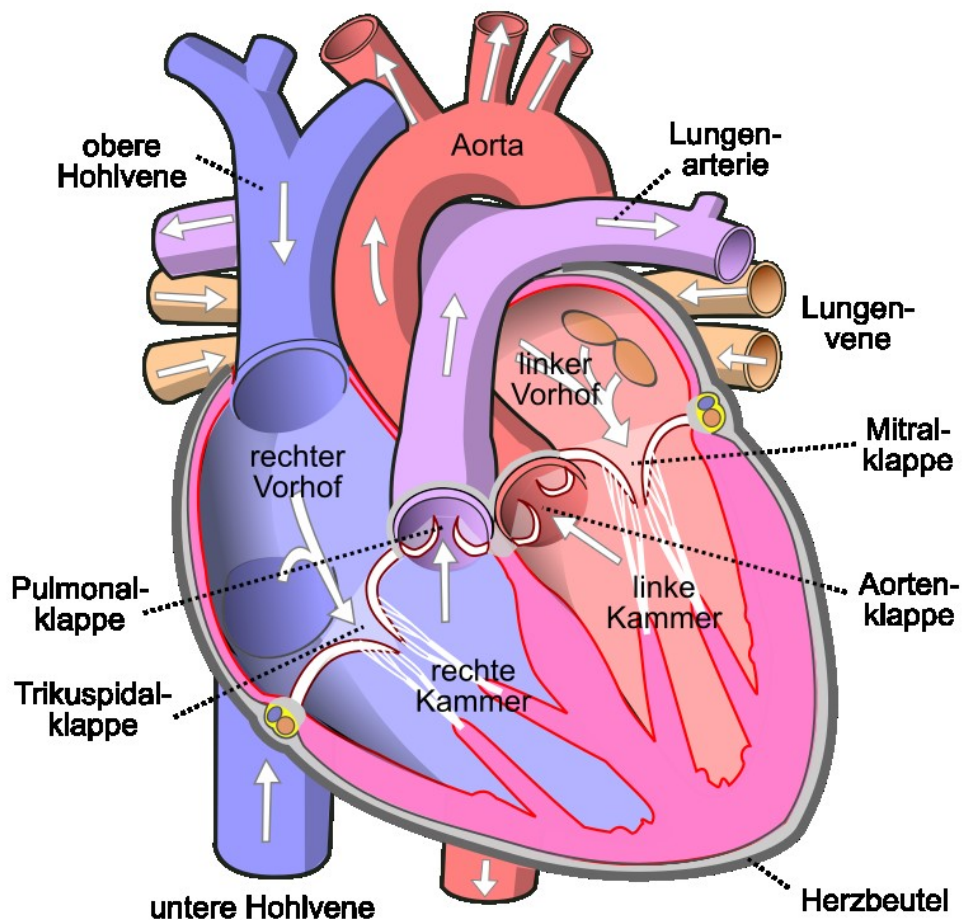
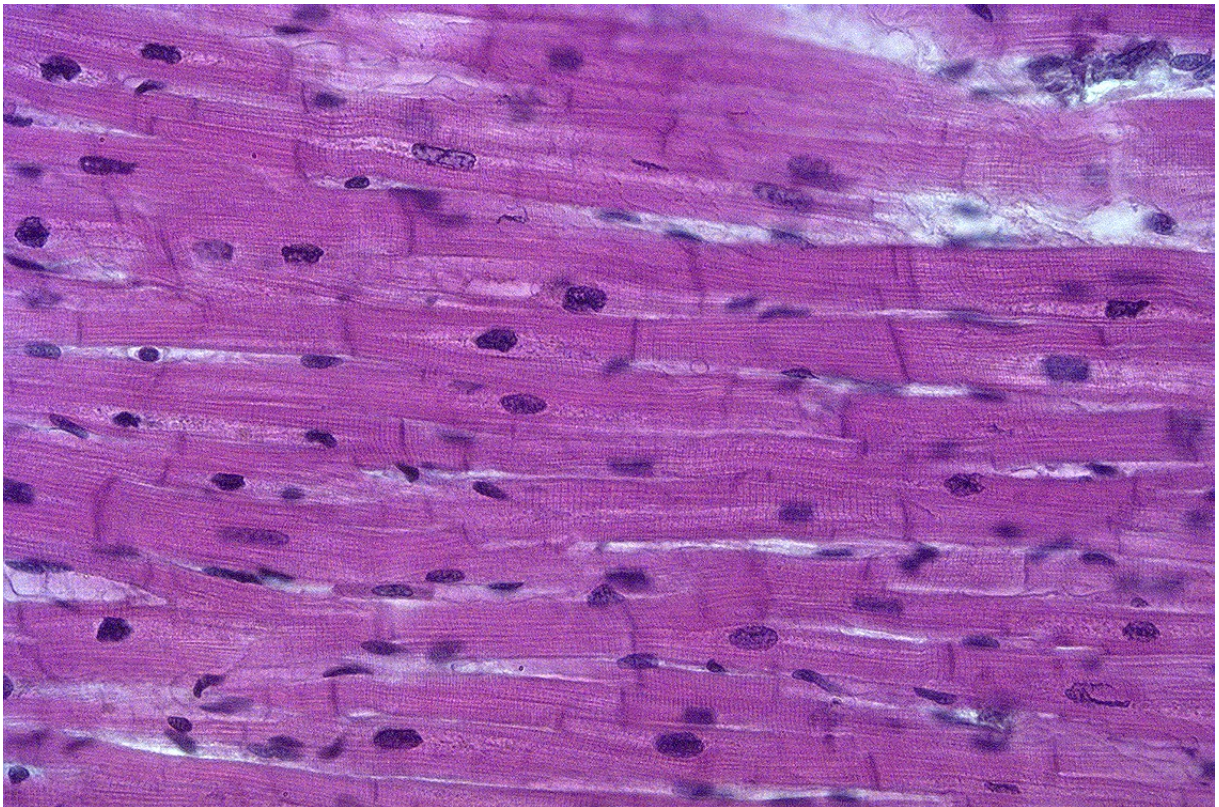


Abbildung 1 - schematische Darstellung des Herzens(1)

Das Herz liegt im mittleren Mediastinum und besteht hauptsächlich aus Muskelmasse (Myokard), wobei zwischen einem Arbeitsmyokard sowie speziellen Muskelzellen, die das Reizleitungssystem bilden, unterschieden wird.(2) Die Herzhöhlen werden vom Endokard, welches auch die Klappen bildet, ausgekleidet und außen vom Epikard überzogen. Dieses geht in einer Umschlagfalte in das Perikard über, dass den Herzbeutel bildet. Das Myokard setzt sich aus den Herzmuskelzellen (Myozyten) und lockerem Bindegewebe, in dem sich Blut- und Lymphgefäße finden, zusammen. Die Myozyten sind netzartig verzweigte, quergestreifte Muskelzellen, die über die Glanzstreifen (Disci intercalares) verbunden sind und zirka eine Größe von 50-120 $\mu$ m haben. Die ein bis zwei zentral gelegenen Zellkerne werden vom myofibrillenreichen Zytoplasma umgeben. (3)



**Abbildung 2** - Herzmuskelzellen (3)

## ***1.2 Myokarditis***

Als Myokarditis bezeichnet man eine akute oder chronische Entzündung des Herzmuskels, wobei nach der noch aktuellen Definition der WHO von 1995 histologische, immunologische und immunhistochemische Kriterien zur Diagnosestellung zutreffen müssen. (4) Als Auslöser des entzündlichen Prozesses kommen idiopathische, autoimmunologische, infektiöse oder toxische Ursachen in Frage. (5) Die klinische Präsentation der Erkrankung enthält von einem asymptomatischen Verlauf bis zur signifikanten Herzinsuffizienz viele Facetten, wobei meist thorakale Beschwerden, EKG Veränderungen sowie Rhythmusstörungen beobachtet werden. (5,6)

Aufgrund der unterschiedlichen und unspezifischen Klinik ist die Diagnosefindung oft sehr schwer, jedoch in Anbetracht der Tatsache, dass sich in 10 % der plötzlichen Todesfälle bei jungen Erwachsenen in der Aufarbeitung eine Myokarditis findet, umso wichtiger. (7) In der Diagnostik kommen neben der Anamnese, klinischen Untersuchung, EKG, Laborchemischen Untersuchungen, sowie bildgebenden Verfahren die Endomyokardbiopsie (EMB) als Goldstandard und Diagnosesicherung zum Einsatz. (8) Der Fokus der Therapie richtet sich auf die Arrhythmie und Herzinsuffizienz, wobei je nach Ursache auch an die Durchführung einer spezifischen Therapie gedacht werden sollte. (5)

Diese Diplomarbeit soll an bioptisch gesicherten MyokarditispatientInnen herausfinden, ob eine spezifische Therapie mit Herzinsuffizienztherapie einer alleinigen Herzinsuffizienztherapie überlegen ist.

## ***1.3 Epidemiologie***

Die Hauptursachen der Myokarditis variieren in den verschiedenen geographischen Regionen stark und auch die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Abklärungswege unterscheiden sich regional voneinander. Die diagnostischen Möglichkeiten, wie die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) und die Endomyokardbiopsie, sind zudem nicht überall verfügbar, ohne diese aber eine sinnvolle Diagnosestellung nicht möglich. Somit wird die Myokarditis als Ursache einer Herzinsuffizienz unterschätzt. (9)

2013 betrug die Inzidenz der Myokarditis weltweit 22 / 100.000, hochgerechnet auf die Weltbevölkerung sind das ca. 1,5 Millionen Fälle. (10)

Bei der Prävalenz der Herzinsuffizienz betrug der Anteil der Myokarditis zwischen 0,5% bis 4,0%, wobei dies abhängig vom Alter der PatientInnen und der Region ist. (9)

In West-Europa waren mehr Männer als Frauen betroffen, zudem wurden bei Männern schwerere Krankheitsverläufe beobachtet. (9,11)

## **1.4 Ätiologie**

Die Ursachen der Myokarditis können stark variieren und werden deshalb in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe umfasst die infektiösen Myokarditiden, die andere Gruppe umfasst die nicht-infektiösen Myokarditiden. (6,9)

### **1.4.1 Infektiöse Myokarditis**

Zu den infektiösen Erregern zählen Viren, Bakterien, Protozoen, Pilze und Parasiten. (6,7)

In Nordamerika und Europa, wo eine ursächliche Diagnose immer häufiger gestellt werden kann, treten in den meisten Fällen Viruserkrankungen auf. (5,12)

Im Vergleich dazu treten bei infektiösen Myokarditiden in Süd- und Zentralamerika hauptsächlich *Trypanosoma cruzi* sowie Protozoen, welche die Chagas-Krankheit auslösen, auf. (13–15)

In den letzten Jahren verbesserten sich die molekularbiologischen Verfahren, vor allem die Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und In-situ-Hybridisierung, die dadurch zur Auswertung von Herzgewebe eingesetzt werden konnten. So konnte neben den klassischen Enteroviren (hauptsächlich Coxsackievirus der Gruppe B), auch andere Viren wie Adenovirus, Parvovirus B19, Humanes Herpes Virus 6 (HHV-6), Cytomegalievirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), Influenzavirus, Herpes simplex Virus, Hepatitis C Virus (HCV), Humanes Immundefizienz Virus (HIV) und andere nachgewiesen werden. (16–20)

### **1.4.2**

### **1.4.2 Nicht-infektiöse Myokarditis**

Die nicht-infektiöse Myokarditis kann durch immunpathologische Mechanismen hervorgerufen werden. Diese können sowohl isoliert im Herzen, als auch in Form einer systemischen Erkrankung, wie einer Sarkoidose, einer rheumatoiden Arthritis, Kollagenosen oder Vaskulitiden, vorkommen. Bei einer Riesenzellmyokarditis (GCM), die auch idiopathische Fiedler-Myokarditis genannt wird, ist die Ursache unklar. Des Weiteren können Drogen und andere toxische Substanzen das Gewebe direkt schädigen, oder

aufgrund der darauf induzierten Hypersensitivität eine Myokarditis auslösen. Außerdem kann eine Myokarditis durch physikalische Noxen, wie Bestrahlung oder im Rahmen einer Abstoßungsreaktion nach einer Herztransplantation ausgelöst werden. (5,6,17,21,22)

**Tabelle 1 - Auslöser der infektiösen Myokarditis (6)**

<b>Viren</b>	<i>DNA Viren:</i> Adenoviren, Parvovirus B 19, Hepatitis B Viren, Herpes Viren (Herpes simplex Typ 1, 2 und 6, Zytomegalie, Epstein Barr, Varizella zoster), Pocken Viren
	<i>RNA Viren:</i> Enteroviren (Coxsackie A/B, Echoviren), Hepatitis C Viren , Humane Immundefizienz Viren, Influenza A/B Viren, Mumps Viren, Röteln Virus, Masern Virus, Polio Viren, Tollwut Viren, Respiratorische Synzytial Viren, Chikungunya Viren, Dengue Viren, Gelbfieber Viren, Lassa Fieber Viren und Junin Viren
<b>Bakterien</b>	Brucellen, Chlamydien, Clostridien, Corynebakterium diphtheriae, Hämophilus influenzae, Gonokokken, Legionellen, Meningokokken, Mycobakterien, Mycoplasma pneumoniae, Pneumokokken, Salmonellen, Staphylokokken, Streptokokken und Vibrio cholerae
<b>Protozoen</b>	Entamoeba histolytica, Leishmania, Plasmodium falciparum (Malaria), Trypanosoma cruzi (Chagas Krankheit), Toxoplasma gondii
<b>Spirochäten</b>	Borrelia burgdorferi (Lyme Borreliose), Leptospira (Weil Krankheit), Treponema pallidum (Syphilis)
<b>Pilze (selten)</b>	Aspergillus, Candida, Aktinomyzeten, Blastomyzeten, Coccidioides, Kryptokokken, Histoplasma, Mucormyzeten, Sporothrix schenckii
<b>Parasiten und Rickettsien (sehr selten)</b>	Echinococcus granulosus (Hundebandwurm) , Taenia solium (Schweinebandwurm), Schistosomen, Toxocara canis (Spulwurm), Trichinella spiralis (Fadenwurm), Coxiella burnetii (Q Fieber), Rickettsia rickettsii (Rocky Mountain Fleckfieber)

**Tabelle 2 – Auslöser der nichtinfektiösen Myokarditis (6)**

<b>Immuno- logische und Autoimmuno- logische Auslöser</b>	<i>Autoantigene:</i> nichtinfektiöse lymphozytäre- oder Riesenzell-Myokarditis (nach Infekt oder autoimmunologisch mediert)
	<i>Im Rahmen einer systemischen autoimmunologischen Erkrankung:</i> Morbus Behcet, Churg Strauss Syndrom, Vaskulitiden , chronisch entzündliche Darmerkrankungen, entzündliche Muskelerkrankungen, Kawasaki Syndrom, Sarkoidose, systemmische Sklerodermie, systemmischer Lupus erythemadodes, rheumatisches Fieber, rheumatische Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis
	<i>Alloantigene:</i> Transplantatabstoßung nach Herztransplantation
	<i>Allergene:</i> Pocken- und Tetanusimpfungen
<b>Medikamentös e und toxische Auslöser</b>	<i>Allergische und/oder Hypersensitivitätsreaktion:</i> <i>Psychopharmaka:</i> Benzodiazepine, Lithium, Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika (Clozapin) <i>Antibiotika:</i> Ampicillin, Azithromycin, Cephalosporine, Ciprofloxacin, Penicillin, Sulfonamide, Tetrazykline, Isoniazid <i>Antiphlogistika:</i> Mesalazin, Phenylbutazon <i>Sonstige:</i> Colchizin, , Thiazide, Methyldopa, Dobutamin, Lidocain, Metoprolol, Adalimumab, Phenytoin
	<i>Direkte toxische Schädigung:</i> <i>Onkologische Therapien:</i> Amsacrin, Cyclophosphamid, 5 Fluorouracil, Imatinib, Interferon alpha, Interleukin 2, Tyrosinkinasehemmer, Mitoxantron, Mitomycin C <i>Sonstige:</i> Amphetaminderivate, Katecholamine, Antimonverbindungen, Antiretrovirale Therapie, Chloramphenicol, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Dopaminantagonisten, Emetin, Phenothiazine, Serotoninderivate, Phenytoin, trizyklische Antidepressiva
	<i>Schädlicher Substanzgebrauch:</i> Alkohol, Amphetamine und Derivate, Anabolika, Steroide, Kokain, Opiatüberdosierung
<b>Andere Auslöser</b>	<i>Schwermetalle:</i> Kupfer, Eisen, Blei, Arsen
	<i>Pysikalische Ursache:</i> Strahlung
	<i>Gifte:</i> Spinnen, Schlangen, Skorpione, Wespen, Bienen

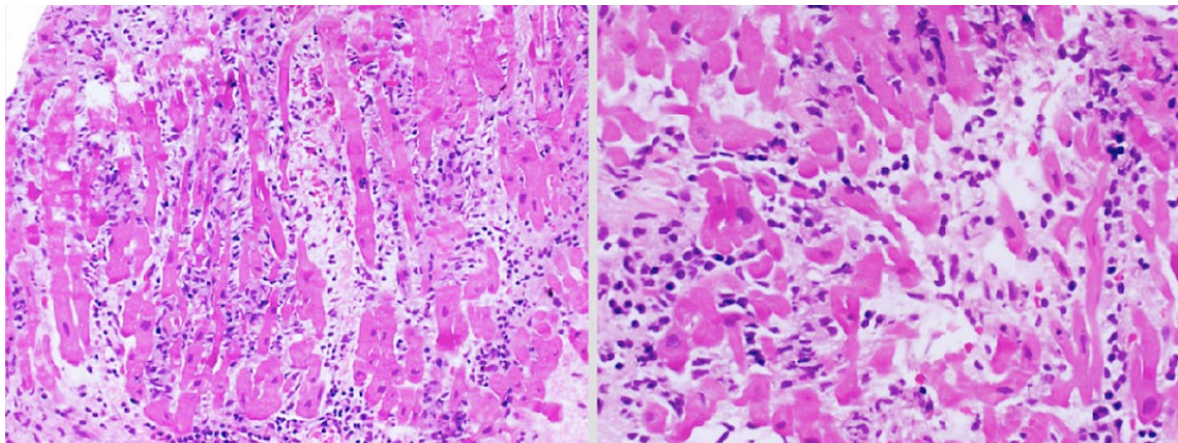
## **1.5 Histologie und Klassifikation**

Die histologische Klassifikation der Myokarditis erfolgt durch histologische Kriterien, wobei die Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrates ausschlaggebend ist. Somit unterscheidet man zwischen lymphozytärer Myokarditis, Riesenzellmyokarditis, kardialer Sarkoidose, anderen granulomatösen Myokarditiden, eosinophiler Myokarditis, neutrophiler Myokarditis und schwer klassifizierbare Varianten. (5,6)

### **1.5.1 Lymphozytäre Myokarditis**

Die lymphozytäre Myokarditis ist der am häufigsten Vorkommende histologische Typ. Ein entzündliches Infiltrat, mit mononukleären Zellen, hauptsächlich T-Lymphozyten und einer variablen Anzahl an Makrophagen, steht dabei im Vordergrund. Aufgrund des Myozytenuntergang kommt auch ein kleiner Anteil an neutrophilen Zellen vor, vereinzelt finden sich Plasmazellen und eosinophile Zellen. (6,23,24)

Die lymphozytäre Myokarditis wird meist durch eine virale Infektion ausgelöst, kann aber auch bei einer systemischen oder lokalisiert auftretenden Autoimmunerkrankung vorkommen. (22,25–28) Diese wären der Systemische Lupus erythematodes (SLE) (29,30), die Systemische Sklerose (31), entzündliche Muskelerkrankungen und Rheumatoide Arthritis (32,33).

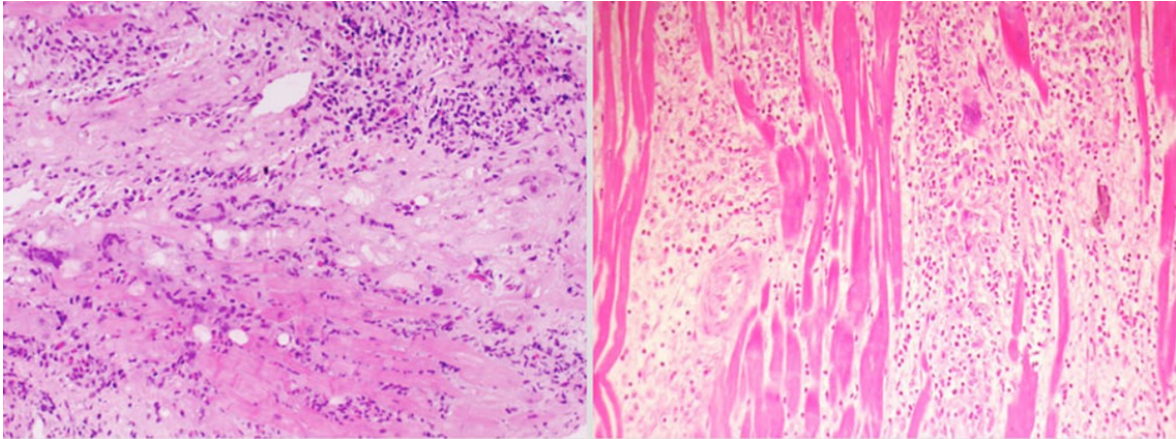


**Abbildung 3 - Lymphozytäre Myokarditis** mit T-Lymphozyten und einzelnen Makrophagen (6)

### **1.5.2 Riesenzellmyokarditis**

Die Riesenzellmyokarditis ist selten und betrifft Jugendliche und PatientInnen im jungen Erwachsenenalter. (2) Im histologischen Bild zeigt sich eine massive Destruktion der Herzmuskelzellen durch mehrkernige Riesenzellen, Lymphozyten, Plasmazellen und

eosinophilen Granulozyten. (2,34) Klinisch ist die Riesenzellmyokarditis durch einen akuten oder fulminanten Verlauf gekennzeichnet. Die Prognose ist äußerst ungünstig und wird therapeutisch mit einer lang andauernden immunsuppressiven Therapie bis hin zur Herztransplantation behandelt. (34)



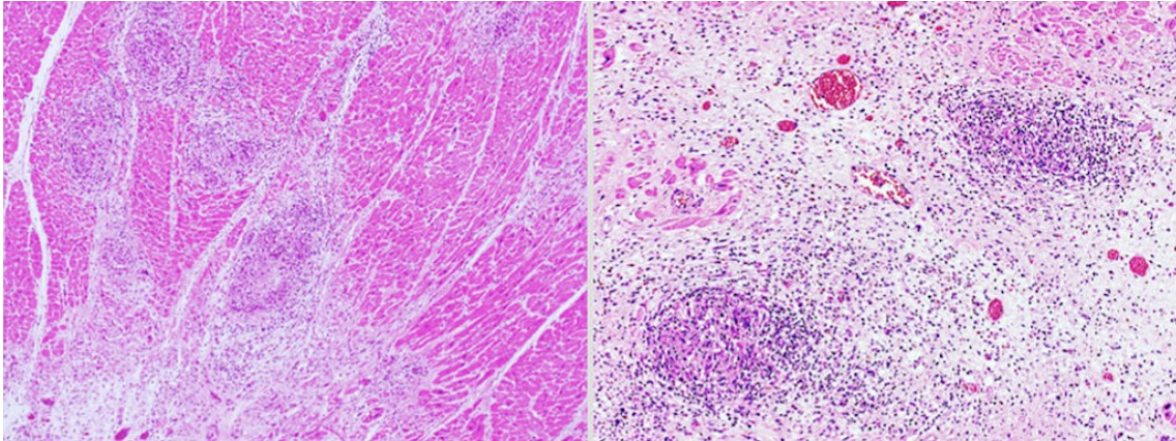
**Abbildung 4 – Riesenzellmyokarditis** mit Makrophagen, Lymphozyten, Eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und mehrkernigen Riesenzellen (6)

### 1.5.3 Kardiale Sarkoidose

Die Ursache der Sarkoidose ist größtenteils noch unbekannt. Es wird vermutet, dass eine Kombination aus genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen, Infektionen und Immunologische Faktoren bei der Entstehung eine Rolle spielen. (35)

In Finnland konnte man bei PatientInnen mit einer Sarkoidose bei 2-5 % eine kardiale Beteiligung feststellen, in Autopsieberichten wird die Zahl sogar mit 20-25% angegeben. (35)

Histologisch zeigen sich epitheloidzellige, nicht-nekrotisierende Granulome mit Langerhans Riesenzellen. Meist sind sie in der linken Ventrikelwand und dem Septum interventrikulare lokalisiert, wo sie das Reizleitungssystem negativ beeinflussen können. (2,36)



**Abbildung 5 - kardiale Sarkoidose** mit Granulomaten mit Riesenzellen, umgeben von T Lymphozyten und Fibrose (6)

#### **1.5.4 Andere Granulomatöse Myokarditiden**

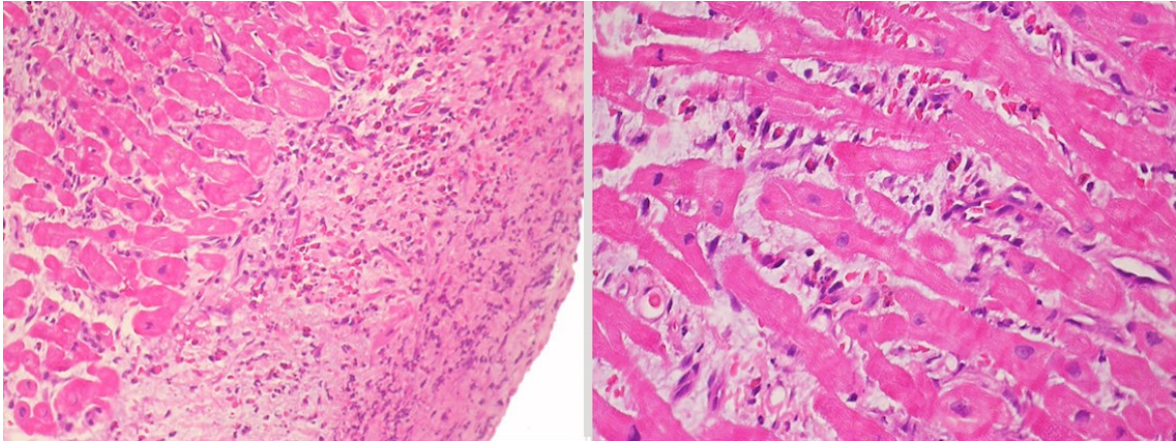
Andere Erkrankungen mit granulomatöser Beteiligung des Herzmuskels können durch Infektionen wie der Tuberkulose, anderen bakteriellen oder mykotischen Erregern, sowie durch Parasiten ausgelöst werden. (2,6)

Das makroskopische Bild zeigt gelbe myokardiale Abszesse, histologisch sind die Granulome verkäsend, nekrotisierend und eitrig. Bei der Diagnosestellung muss immer die klinische Situation mit einbezogen werden. (2,6)

#### **1.5.5 Eosinophile Myokarditis**

Die eosinophile Myokarditis ist eine seltene Erkrankung und kann durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden. Diese sind Überempfindlichkeitsreaktionen auf verschiedene Medikamente, Infektionen, Systemische Immunerkrankungen wie das Churg-Strauss-Syndrom, Idiopathisches Hypereosinophiles Syndrom (HES) und onkologische Erkrankungen. (37–39)

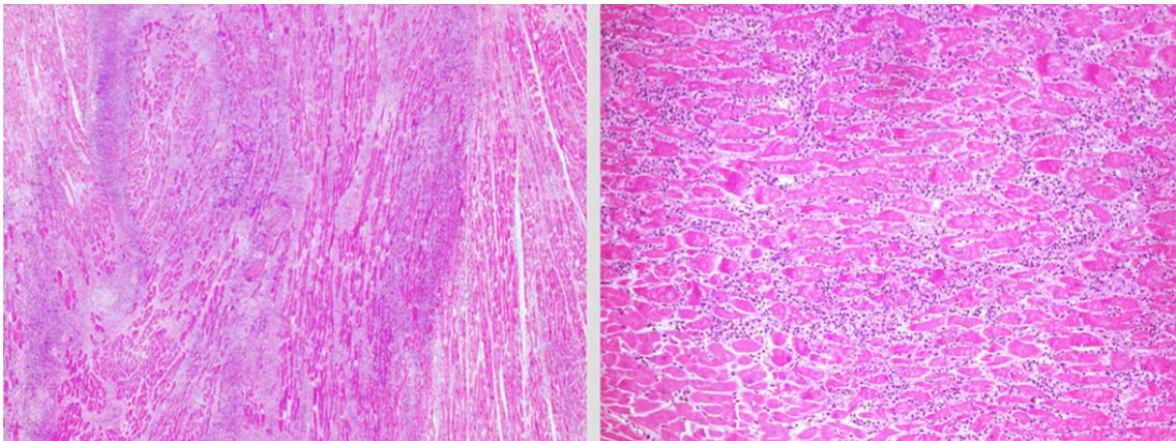
Typisch ist ein gemischtes entzündliches Infiltrat mit Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und vielen eosinophilen Granulozyten im Myokard. (40)



**Abbildung 6 - Eosinophile Myokarditis** mit Eosinophilen Granulozyten, wenigen Lymphozyten und Makrophagen (6)

### 1.5.6 Neutrophile Myokarditis

Die neutrophile Myokarditis ist eine seltene Erkrankung. Üblicherweise kommt sie bei einer bakteriellen Infektion aber auch bei Pilzinfektion bei Immungeschwächten PatientInnen vor. Vorrangig sind neutrophile Granulozyten im entzündlichen Infiltrat. Dieses kommt fleckig um die Herzmuskelzellen oder in herdförmigen Mikroabszessen vor, die meist mit einer myokardialen Schädigung einhergeht. (6)



**Abbildung 7 - Neutrophile Myokarditis** im Rahmen einer Pilzinfektion mit Infiltration von neutrophilen Granulozyten (6)

### 1.5.7 Weitere Varianten

Weiters gibt es noch die lympho-histiozytäre Myokarditis, die Myokarditis mit Vaskulitis und mikrovaskulärer Entzündung sowie die toxische Myokarditis. (6)

## ***1.6 Pathogenese der viral bedingten Myokarditis***

Die Pathophysiologie lässt sich in drei Phasen gliedern:

In der initialen Phase kommt es zur direkten Schädigung von Kardiomyozyten. Hierbei gelingt es zum Beispiel dem Ribonukleinsäure (RNA) Virus Coxsackie B während einer kurzen virämischen Phase durch rezeptorvermittelte Endozytose in die Myozyten einzudringen und dort eine intrazelluläre Virusreplikation vorzunehmen. Diese Viruspersistenz führt zu einer virusinduzierten Lyse der Myozyten, wodurch die unspezifische Immunantwort ausgelöst wird. (2,6,41,42)

Die zweite Phase besteht aus der Aktivierung der unspezifischen Immunantwort, die die reaktive Entzündungsreaktion einleitet. Das Myokard wird von Makrophagen und Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) infiltriert. Es kommt anschließend zur Expression kardiodepressiver Zytokine, wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), die zwar zum massiven Myozytenuntergang führen, jedoch die infizierten myokardialen Zellen und somit die Viren eliminieren. (2,5,42–44)

Des Weiteren kommt es zur Aktivierung der spezifischen Immunantwort, mit T-Zellen, B-Zellen und der Ausbildung von Antikörpern. (41) Diese pathogen-spezifischen-Antikörper können, getriggert durch „Molekulares Mimikry“, eine Kreuzantigenität mit den körpereigenen myokardialen Strukturen entwickeln und somit einen direkten zellschädigenden Einfluss auf den Energiemetabolismus, die Kalziumhomöostase und die Signaltransduktion haben. Außerdem können sie das Komplementsystem aktivieren. (42,45)

Nach der Entfernung des Pathogens kommt es in der dritten Phase zur Herabregulation der Entzündungsreaktion und diese geht in eine subakute oder chronische Entzündung mit Myozytennekrose, Fibrose und Gewebsumbau über. (6,17)

Bei einem Teil der PatientInnen persistiert die Entzündungsreaktion, da sich entweder das Pathogen nicht vollständig entfernen lässt, oder es trotz Eliminierung des Pathogens zur fortlaufenden Kreuzreaktion zwischen Antikörpern und endogenen Epitopen kommt. Dies kann zu einer chronischen Myokarditis mit Übergang in eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) führen. (6,12,17,20)

## ***1.7 Einteilung nach myokardialer Funktionseinschränkung bei viral bedingten Myokarditiden***

Eine weitere Einteilung kann unter Berücksichtigung der myokardialen Funktionseinschränkung, der Entzündungsaktivität und der Viruspersistenz vorgenommen werden. (46,47)

- **Abgeheilte Myokarditis:** Viren werden zügig von der Immunantwort entfernt, bevor schwerwiegende Schäden im Myokard entstehen können. Die Entzündungsreaktion klingt ebenfalls vollständig ab. Durch die Endomyokardbiopsie lassen sich keine ursprünglichen Ursachen feststellen. (46,47)
- **Dilatative Kardiomyopathie:** Entzündungs- und Viruspersistenz sind zwar nicht mehr nachweisbar, das Herzmuskelgewebe ist jedoch stark geschädigt. Es zeigt sich eine eingeschränkte Linksventrikuläre Funktion und eine Ventrikeldilatation. (46,47)
- **Chronische Myokarditis:** Die Viren werden zwar vom Immunsystem eliminiert, die interstitielle Entzündung bleibt aber weiter bestehen, ohne das Myokard grob zu beeinträchtigen. (46,47)
- **Inflammatorische Kardiomyopathie:** Es kommt zwar zur Elimination der Viren, die fortlaufende Entzündungsreaktion führt jedoch zur Schädigung des Herzmuskelgewebes. (46,47)
- **Virale Herzmuskelerkrankung:** Das Immunsystem kann die Viren nicht beseitigen und es kommt so zur chronischen Virusinfektion. Die myokardiale Funktionseinschränkung und Entzündungsreaktion können variabel auftreten. (46,47)

## ***1.8 Klinik***

Die Klinik der Myokarditis präsentiert sich sehr unterschiedlich und kann von einem asymptomatisch Verlauf bis hin zum plötzlichen Herztod reichen. Es gibt jedoch keine bevölkerungsbezogene Studie, die die Symptome der Myokarditis genauer erfasst bzw. aufschlüsselt. Dies ist wahrscheinlich daraufhin zurückzuführen, dass es derzeit keine verlässliche nichtinvasive Testung zur Diagnosesicherung gibt. (12,42)

Als Symptome der Herzmuskelentzündung werden neben einer unspezifischen Klinik in erster Linie kardiale Beschwerden beobachtet.

Bei 10-80% der nachgewiesenen Myokarditisfälle wird eine infektassoziierte Prodromalsymptomatik wie Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit, jedoch auch Fieber und Muskelschmerzen beobachtet. Die vorangegangenen Infekte beziehen sich meist auf die Atemwege bzw. den Gastrointestinaltrakt. (21,22,42)

Von Seiten des Herzens klagen die meisten PatientInnen über thorakale Schmerzen, welche von einer geringen Ausprägung bis hin zu einem Vernichtungsschmerz, ähnlich einem akuten Koronarsyndrom, reichen können. Da es zusätzlich auch zu EKG Veränderungen kommen kann, ist eine genaue Differenzierung oft nicht möglich und eine ischämische Ursache der Beschwerden muss ausgeschlossen werden. Des Weiteren berichten die Erkrankten über Palpitationen, wobei sich im Elektrokardiogramm Extrasystolen, neu aufgetretene atrioventrikuläre Blöcke sowie gefährliche supraventrikuläre Tachykardien finden können. Auch kann eine Myokarditis die Ursache einer Synkope sein. In weiterer Folge kann es im Rahmen der Entzündung zu einer akuten sowie chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion kommen, wobei zusätzlich zu den oben beschriebenen Symptomen eine Luftnotsymptomatik, eine eingeschränkte Belastbarkeit sowie das Auftreten von Ödemen beschrieben werden. (5,12,21,48,49)

Bei einem schweren klinischen Verlauf kann es im Zuge der Herzinsuffizienz sowie bei auftretenden Rhythmusstörungen zu einem kardiogenen Schock und zum plötzlichen Herztod kommen. So werden bis zu 42% der plötzlichen Herztode bei jungen Erwachsenen auf eine Myokarditis zurückgeführt. (5,50)

Klinisch-pathologisch kann die Myokarditis in eine Fulminante, Akute, chronisch aktive und chronisch persistierende Myokarditis eingeteilt werden. (48)

## ***1.9 Diagnostik***

### **1.9.1 Körperliche Untersuchung**

In der körperlichen Untersuchung kann man auskultatorisch manchmal eine Tachykardie sowie einen 3. Herzton als Zeichen einer Herzinsuffizienz hören, zusätzlich kann es bei bestehender Dilatation des Herzens zu Klappeninsuffizienzen kommen, welche sich klinisch in einem Systolikum widerspiegeln, eine entzündliche Perikardveränderung kann sich als sogenanntes Perikardreiben präsentieren. Bei auftreten einer Herzinsuffizienz zeigen sich typische Symptome wie Stauungszeichen in den basalen Lungenabschnitten sowie Beinödeme. (2,51)

### **1.9.2 Labor und Serologie**

Entzündungsparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktives Protein (CRP) können bei einer Myokarditis erhöht sein, ein unauffälliger Befund kann die Erkrankung jedoch nicht ausschließen. Bei der akuten Perikarditis sind die Parameter jedoch meist erhöht. (5,7,52)

Als weitere Labordiagnostik kann man die Kreatinin Kinase bzw. Kreatinin Kinase vom Myokardtyp (CK/CK-MB) heranziehen, wobei die CK- MB vorwiegend im Myokard lokalisiert und somit ein diagnostischer Marker für die Schädigung von Herzmuskelzellen ist. Die Werte können bei PatientInnen mit Myokarditis im Normbereich liegen oder erhöht sein. (53)

Die kardialen Troponine werden bei Herzmuskelschäden freigesetzt, wobei man nicht auf die Ursache der kardialen Zellschädigung schließen kann. Auch die Höhe des Troponins gibt keinen Rückschluss auf das Ausmaß der kardialen Nekrose, auch ein fehlender Anstieg kann eine Myokarditis nicht ausschließen. (53)

Das B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP) bzw. das N-Terminales proBNP (NT-proBNP) sind Laborwerte zur Feststellung einer Herzinsuffizienz. NT-proBNP steigt bei beginnender Herzinsuffizienz und kann auch aufgrund der Entzündung des Myokards erhöht sein. (7,54)

Zusammenfassend kann man sagen, dass weder die Marker der Zellschädigung, noch die Marker der Funktionsstörung am Herzen die Diagnose einer Myokarditis sichern, sondern nur den klinischen Verlauf und das Ansprechen der vorgenommenen Therapie dokumentieren können. (21)

Die virologische Serum- Diagnostik bei PatientInnen mit fraglicher Myokarditis hat sich für die Diagnosestellung als ungeeignet herausgestellt. Bei einer Studie von 124 Erkrankten lag die Erregerübereinstimmung von der PCR der Endomyokardproben und der peripheren virologischen Diagnostik bei 4 %. (55)

Autoantikörper gegen den beta1-adrenergen Rezeptor im Herzen können bei autoimmunologischer Ursache eventuell nachgewiesen werden. (7)

### **1.9.3 Elektrokardiogramm (EKG)**

Das EKG wird breitflächig als Untersuchungsmethode eingesetzt, die Veränderungen im EKG sind jedoch weder spezifisch noch sensitiv für die Myokarditis (5,23), wobei folgende Pathologien beschrieben werden.

Es kann zu Veränderungen im Bereich der Endstrecken kommen, welche jedoch unspezifisch sind und selbst einem akuten Myokardinfarkt ähnlich sehen können. So werden ST Streckenhebungen und –senkungen, sowie Veränderungen bei den T Wellen, wie Abflachung oder Negativierungen, beobachtet werden. (24)

Bei PatientInnen mit entzündlichen Herzerkrankungen können supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien auftreten. (23)

Störungen in der Erregungsleitung, wie verschiedengradige AV-Blöcke, treten oft bei Diphtherie- und Lyme-Karditis auf. (7)

Bei einer Studie von Ukena und seinen Kollegen (56) die 2011 veröffentlicht wurde, wurde der prognostische Wert der EKG-Untersuchung bei PatientInnen mit klinisch fraglicher Myokarditis untersucht. (23,56) Dort zeigte sich, dass eine QTc-Verlängerung über 440ms, eine abnormale QRS-Achse und Ventrikuläre Extrasystolen mit einer schlechteren klinischen Prognose einhergehen. Eine Verlängerung des QRS-Komplexes  $\geq 120$ ms stellte sich als unabhängiger Faktor für eine Herztransplantation oder einen Herztod heraus. (23,56)

Zusammenfassend kann man sagen, dass das 12-Kanal EKG eine einfache, vorhandene Methode zur Risikoabschätzung bei PatientInnen mit fraglicher Myokarditis ist. (5,23,56)

#### **1.9.4 Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist primär sinnvoll um andere Ursachen der Herzinsuffizienz, wie zum Beispiel Herzklappenerkrankungen, zu diagnostizieren, da die Myokarditis keine spezifischen Merkmale in der Echokardiographie aufweist. (5,24)

Bei einer Herzmuskelentzündung kann eine Dilatation der Herzhöhlen, Hypertrophie der Herzwand, segmentale und globale Wandbewegungsstörungen, wie Hypokinesie, Dyskinesie und Akinesie, eine verminderte Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) und ein Perikarderguss vorkommen. (57)

Die Beurteilung der verschiedenen Parameter der Echokardiographie spielt für die Prognose eine Rolle. Es hat sich gezeigt, dass bei PatientInnen mit fulminanter Myokarditis der linke Ventrikel nicht dilatiert und das Septum aufgrund der intensiven Entzündungsreaktion ödematös verdickt ist, wohingegen bei PatientInnen mit akuter Myokarditis der linke Ventrikel geweitet ist und das Septum im Normbereich liegt. (23,58)

### **1.9.5 Nuklearmedizinische Diagnostik**

Die Datenlage der Anwendung von Radionukliden, einschließlich von markierten Antimyosin-Antikörpern, ist sehr spärlich. Es erscheint die Sensitivität für die Erkennung myokardialer Entzündung sehr variabel, die Spezifität jedoch gering.

Nuklearmedizinische Diagnostik sollte nicht routinemäßig bei der Diagnosestellung der Myokarditis angewendet werden, da die Verfügbarkeit eingeschränkt und die Strahlenbelastung zu hoch ist. (5,57)

Die Gallium-67 Bildgebung und vor allem die 18F-Fluordesoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie (18F-FDG PET) sind sehr sensitiv und können sinnvoll in der akuten Phase der Sarkoidose und zur Kontrolle des weiteren Krankheitsverlaufes sein. (5,59)

### **1.9.6 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) stellt ein sicheres, nicht invasives Verfahren dar, um die myokardiale Funktion und Gewebeschäden bei fraglicher Myokarditis zu veranschaulichen. (60) Pathophysiologische Prozesse wie Ödeme, Hyperämie, Nekrose und Fibrose können so im Gewebe mit speziellen Untersuchungsmethoden dargestellt werden: (61)

- Myokardiale Ödeme: T2-Weighted Imaging oder T2-Mapping
- Hyperämie und kapillare Leckage : Early Gadolinum Enhancement oder T1-Mapping
- Myokardiale Nekrose und Fibrose: Late Gadolinum Enhancement oder T1-Mapping (62)

Die Kombination der verschiedenen Untersuchungseinstellungen verspricht die höchste Sensitivität und Spezifität der nicht invasiven diagnostischen Verfahren. (23,61,63)

Für die Diagnosefindung einer Myokarditis mit Hilfe des cMRT wurden 2009 die Lake Louise Kriterien eingeführt und 2018 überarbeitet. (62)

Der Vorteil der Durchführung einer cMRT ist, dass in der Kombination mit einer Endomyokardbiopsie die sogenannten „Sampling Errors“ minimiert werden können und so die Sensitivität der EMB erhöht wird. (62,64,65) Nachteil der Untersuchung ist, dass der genaue Schweregrad und die Ursache bzw. histologische Form nicht herausgefunden werden kann, was zum Beispiel für die Riesenzellmyokarditis oder eosinophile Myokarditis einen Unterschied in der weiteren Behandlung ausmacht. Somit kann die Untersuchung ebenfalls nicht klären ob ein Virus vorhanden ist. (23)

### **1.9.7 Endomyokardbiopsie (EMB)**

Unter EMB versteht man die invasive Entnahme von Gewebeproben aus dem Herzmuskel im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung. Die entnommenen Proben werden histologisch, elektronenmikroskopisch, immunhistologisch und molekularbiologisch untersucht. (6,66)

#### **1.9.7.1 Indikation**

Eine EMB darf klinisch nur dann zum Einsatz kommen, wenn eine therapeutische Konsequenz aus dem Untersuchungsbefund abzusehen ist. Klinische Indikationen können dabei sein:

- nach Herztransplantation routinemäßig um Abstoßungen des transplantierten Herzens frühzeitig erfassen und behandeln zu können
- differentialdiagnostische Abklärung von restriktiver versus konstriktiver Kardiomyopathie
- bei Verdacht auf Myokarditis
- Diagnostik bei PatientInnen von Systemerkrankungen (Sarkoidose, Amyloidose, Kollagenose oder Hämochromatose) zur Beurteilung einer kardiale Mitbeteiligung
- Anthrazykin-Kardiomyopathie
- bei intrakardialen Tumor in der Bildgebung zur histologischen Diagnosefindung (66,67)

#### **1.9.7.2 Technik und Durchführung**

Die Untersuchung findet in der Regel unter Lokalanästhesie statt. Es kann sowohl eine linksventrikuläre als auch eine rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie vorgenommen werden. Entscheidend hierfür ist unter anderem die Lokalisation der vermuteten entzündlichen Pathologie. Je nach dem wird der venöse (z.B. Vena femoralis oder Vena jugularis) und arterielle (z.B. Arteria femoralis) Zugangsweg gewählt. Bevorzugt wird der Zugangsweg über die rechte Arteria femoralis communis (AFC) (Judkins-Technik) und die rechte Vena femoralis. Es kann eine Koronarangiographie mit LV-Angiographie in Verbindung mit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie einer linksventrikulären Myokardbiopsieentnahme vorgenommen werden. Für die rechtsventrikuläre Probenentnahme wird gängig die Vena jugularis gewählt. (68) Die Entnahme wird unter Röntgenkontrolle und/oder Ultraschallkontrolle durchgeführt. (67) Die Anzahl der Biopsien richtet sich nach klinischer Fragestellung, Qualität und Größe der entnommenen

Proben und kann zwischen 5-10 Biopsien mit 1-2mm variieren. (66,68) Direkt nach der Myokardbiopsie wird eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. (68)

### **1.9.7.3 Komplikationen**

Die Komplikationsrate der Endomyokardbiopsie ist gering (0-0.8) wenn die Durchführung von einem erfahrenen Team vorgenommen wird. (5)

Folgende Komplikationen können auftreten:

- Perforation des rechten Ventrikels mit der Gefahr einer Herzbeutelamponade
- Pneumothorax (bei Punktion der V. jugularis interna)
- Vasovagale Reaktion
- Ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachyarrhythmien
- Passagerer Rechtsschenkelblock oder Linksschenkelblock
- Herzklappenläsionen, insbesondere der Trikuspidalklappe
- Vernarbungen, bei wiederholt durchgeführter EMB
- Systemische Embolien, Gefahr vor allem bei linksventrikulärer Biopsie (65–67)

### **1.9.7.4 Diagnostische Beurteilung**

Die Myokarditis ist erst eine klinische Verdachtsdiagnose und kann erst mit der histologischen und immunhistologischen Beurteilung einer Endomyokardbiopsie bestätigt werden. (5,8,69)

Die Dallas Klassifikation von 1986 unterscheidet dabei in den histologischen Präparaten der Erstbiopsie zwischen einer akuten Myokarditis, einer Borderline Myokarditis und keiner Myokarditis. In der Folgebiopsie, nach gesicherter Myokarditis in der ersten Biopsie, wird zwischen chronischer, abheilender und abgeheilte Myokarditis unterschieden. Die Einteilung erfolgt dabei nach Vorhandensein von entzündlichem Infiltrat, Ödem, Myozytolyse und Fibrose. (2,7)

Aufgrund der untersucherabhängigen Befundinterpretation, der fraglichen prognostischen Relevanz sowie der eingeschränkten Sensitivität ist die Dallas Klassifikation als diagnostisches Mittel überholt worden. So wurde 1996 von der WHO/ISFC Task Force on the Definition an Classification of Cardiomyopathies eine neue Definition der inflammatorischen Kardiomyopathie veröffentlicht und 1999 überarbeitet. Die Untersuchungsmöglichkeiten verbesserten sich und immunhistochemische Verfahren zur Identifizierung von Zelloberflächenmerkmalen konnten zur Diagnostik eingeführt werden.

Dabei wird der Nachweis einer fokalen oder diffusen Infiltration durch mononukleäre Zellen (>14 T-Lymphozyten oder Makrophagen pro mm<sup>2</sup>) und eine vermehrte Expression von HLA- Klasse-II-Molekülen detektiert. (5,23,69,70)

Außerdem werden Molekularbiologische Techniken zum Virusnachweis eingesetzt. Hierzu zählen die PCR und die In-situ-Hybridisierung. (23)

**Tabelle 3** - Gegenüberstellung Dallas Kriterien (1987) und IFSC Klassifikation (1998) (7)

<b>Diagnose</b>	<b>Dallas Kriterien (1987)</b>	<b>IFSC Klassifikation (1998)</b>
<b>Aktive/akute Myokarditis</b>	Infiltrat, Myozytolyse, Ödem	Infiltrat mit monoklonalen Antikörpern, Immunglobulin- und Komplementfixation, neu aufgetretene Expression von HLA Antigen der Klasse I und II und Adhäsionsmolekülen
<b>Fortbestehende Myokarditis</b>	Infiltrat, Myozytolyse, Ödem in der Kontrollbiopsie	
<b>Abheilende Myokarditis</b>	Rückläufiges Infiltrat, fakultative Myozytolyse, Fibrose	
<b>Borderline Myokarditis</b>	Eingestreute, vereinzelte Lymphozyten ohne Myozytolyse	Grenzbefund zur Myokarditis bei 1-13 Lymphozyten/mm <sup>2</sup>
<b>Chronische Myokarditis, dilatative CMP mit Entzündung</b>	Nicht definiert	≥ 14 Lymphozyten (und Makrophagen/mm <sup>2</sup> fakultativer immunhistologischer Nachweis von viraler RNA oder DNA

## **1.10 Therapie**

Die Behandlung einer Myokarditis besteht aus zwei Therapieansätzen.

Einerseits sollte eine symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz sowie möglicher Arrhythmien eingeleitet werden, wobei neben verschiedener medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten auch intermittierend technische Behandlungen wie Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) sowie mechanische Kreislaufunterstützung notwendig sein können. Meist werden diese jedoch nur bei schweren Verläufen bis zur Ausheilung der Entzündung beziehungsweise bis zu einer Herztransplantation benötigt. (6,23,71)

Das zweite Therapiestandbein besteht aus der Behandlung einer mittels Endomyokardbiopsie nachgewiesenen Ursache oder einer nicht kardialen Grunderkrankung. Hierbei kommt je nach Ätiologie eine antivirale Therapie, eine Immunsuppression, Immunadsorption oder eine intravenöse Immunglobulingabe zum Einsatz. (5,41)

### **1.10.1 Symptomatische Therapie**

Bei der symptomatischen Therapie kann man zu Beginn der Behandlung zwei verschiedene Gruppen unterscheiden. So muss man zwischen hämodynamisch stabilen und instabilen PatientInnen differenzieren. (21)

#### **1.10.1.1 Therapie bei hämodynamisch stabilen PatientInnen**

Bei den hämodynamisch stabilen Erkrankten, welche noch eine akzeptable, jedoch eingeschränkte Linksventrikelfunktion besitzen, sollte eine entsprechende medikamentöse Therapie nach den aktuellen Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie durchgeführt werden. (72,73)

Als Basistherapie empfiehlt sich die Einleitung einer Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer (ACE Hemmer) sowie einer Betablocker Therapie, welche beide zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion sowie zu einer geringeren Hospitalisierungsrate führen können. Zusätzlich hat man bei den ACE Hemmern nachgewiesen, dass sie die Progression der Myokarditis zu einer dilatativen Kardiomyopathie reduzieren und die Nekrose und den fibrotischen Umbau des Herzmuskels verringern. (23) Bei Unverträglichkeiten dieser Substanzklasse kann auf Angiotensin Rezeptor Blocker ausgewichen werden. (72)

Bei nach wie vor anhaltender Symptomatik im Sinne einer Leistungseinschränkung NYHA II-IV kann eine Therapie mittels Aldosteronantagonisten eine Verbesserung der Beschwerden mit sich bringen. Auch hier zeigte sich neben einer Verbesserung der Überlebensrate ein positiver Effekt im Sinne einer antientzündlichen und antifibrotischen Wirkung. (23)

Ein zusätzlicher Benefit für die PatientInnen kann sich je Klinik in der Prävention beziehungsweise Behandlung von peripheren sowie zentralen Ödemen mittels Diuretika ergeben. (23)

In den Guidelines für die Behandlung der Herzinsuffizienz (72,73) werden noch Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (*ARNI*) und IF Kanalblocker besprochen, wobei diese in der Literatur zur Behandlung der Myokarditis bisher nur wenig abgebildet sind.

Unter gewissen Bedingungen haben auch Herzglykoside zur Behandlung einer Herzinsuffizienz ihren Stellenwert, sollten aber in Anbetracht der Tatsache, dass sie proinflammatorische Zytokine begünstigen in der Behandlung der Myokarditis nicht eingesetzt werden. (23)

Als weitere Maßnahme wird körperliche Schonung und Vermeiden von Sport empfohlen, wobei dies für mehrere Monate beziehungsweise bis zur Ausheilung der Myokarditis eingehalten werden sollte. (23,41)

Auch Nicht-steroidale-Antirheumatika und Colchicin sollten bei der Myokarditis nur bei PatientInnen mit bestehender Perimyokarditis, erhaltener Linksventrikelfunktion und einer ausgeprägten thorakalen Schmerzsymptomatik in niedriger Dosierung verwendet werden, da im Tierversuch eine Verschlechterung der Kardiomyopathie sowie eine erhöhte Mortalität beobachtet werden konnte. (23,41)

### **1.10.1.2 Therapie bei hämodynamisch instabilen PatientInnen**

Bei fulminant verlaufenden Myokarditiden mit kardiogenem Schock und instabilen PatientInnen ändert sich das Therapieregime insofern, dass der Erkrankte initial stabilisiert werden muss. Dazu ist meist eine Versorgung auf einer Intensivstation mit der Möglichkeit der Gabe von positiv inotropen Substanzen und Vasopressoren notwendig. Zusätzlich sollte die Möglichkeit einer Unterstützung mittels ECMO und/oder eines ventrikulären Unterstützungssystems (Ventricular Assist Device/ VAD) gegeben sein, da diese das Herz entlasten und sich so positiv auf die Entzündung, die Wandbelastung sowie die Kontraktilität der Myozyten auswirkt. (21,42)

### **1.10.1.3 Therapie von Arrhythmien**

Im Rahmen einer Herzmuskelentzündung kann es zu Sinusbradykardien, Leitungsblöcken, linksventrikulären Hypokinesien sowie erhöhten Troponinen kommen, welche das Auftreten von Arrhythmien begünstigen. (5) Eine spezielle Empfehlung zur Behandlung der Rhythmusstörungen bei einer Myokarditis gibt es nicht, hier sollte man sich an die Leitlinien der entsprechenden Gesellschaften (ACC, AHA und ESC) halten. (74,75). In diesen werden unter anderem verschiedene medikamentöse Therapien wie Betablocker, Amiodaron, der Ausgleich von Elektrolytstörungen, Implantation von Schrittmachern und Defibrillatoren sowie interventionelle Maßnahmen wie eine Ablation oder chirurgische Eingriffe am Herzen besprochen. Da die Myokarditis jedoch vollständig ausheilen kann, sollte von einer frühzeitigen Implantation eines intrakorporalen Schrittmachers beziehungsweise eines Defibrillators Abstand genommen werden. Eine überbrückende Therapie mit externen Schrittmachern sowie einer Life Vest zur Prävention eines plötzlichen Herztodes wird jedoch bei bestehenden höhergradigen atrioventrikulären Blöcken oder Ventrikulären Tachykardien empfohlen. Bei persistieren der Rhythmusstörung und/oder fehlender Besserung der Herzleistung kann in weiterer Folge die Implantation eines permanenten Gerätes indiziert sein. (6,21,23)

### **1.10.2 Gezielte Therapie**

#### **1.10.2.1 Antivirale Therapie**

Sollte mittels Biopsie eine virale Myokarditis nachgewiesen worden sein, kann je nach Virus eine entsprechende Therapie zur Elimination des auslösenden Agens eingeleitet werden.

Dazu kommen einerseits Virostatika wie zum Beispiel Aciclovir oder Valaciclovir in Frage, wobei diese bei Infektionen mit Herpes Viren in Betracht gezogen werden sollte. (5) Bei Entero- und Adenoviren zeigten Studien keine signifikanten Therapieerfolg, (16) wobei es bei zirka der Hälfte der PatientInnen zu einer spontanen Elimination des Virusgenom gekommen ist. (20)

Andererseits ist die Behandlung einer chronisch viralen Myokarditis mittels Interferongabe möglich. Hierbei zeigte sich in erster Linie bei Entero- oder Adenoviren induzierten Entzündungen die vollständige Elimination des Virusgenoms, ein Rückgang der entzündlichen Infiltrate und ein damit einhergehende Verbesserung der linksventrikulären Funktion sowie Symptomatik. (41)

Die Therapie mittels Interferon Beta (INF-  $\beta$ ) sollte 6 Monate durchgeführt werden und zur Sicherstellung einer guten Verträglichkeit in langsam aufsteigender Dosierung eingeleitet werden. So sollten initial  $2 \times 10^6$  IU für eine Woche, danach  $4 \times 10^6$  IU für 2 Wochen und anschließend  $6 \times 10^6$  IU für 21 Wochen verabreicht werden, wobei die Gabe subkutan jeden 2. Tag erfolgen sollte. Bereits nach 3 Monaten konnte bei den meisten Erkrankten unter diesem Therapieschema in einer Re-Biospie kein Virusgenom mehr nachgewiesen werden. (41,49)

Die Therapie ist gut verträglich und als Nebenwirkungen werden Müdigkeit, grippeähnliche Symptome und Ausschläge an der Injektionsstelle beschrieben. Auch kann es zu Beginn der Therapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik kommen, welche durch eine Ödembildung im Herzmuskel bedingt ist. Nach 4-12 Wochen kommt es jedoch zu einer stetigen Verbesserung der klinischen Beschwerden. (41)

### **1.10.2.2 Immunsuppression**

Ein weiterer Therapieansatz zur Behandlung der Myokarditis ist die Unterdrückung der Entzündung mittels Immunsuppression, wobei vor Einleitung einer solchen Therapie eine ausführliche Diagnostik mittels Endomyokardbiopsie erfolgen sollte. So zeigte eine immunsuppressive Therapie bei fehlenden Kontraindikationen bei PatientInnen mit nachgewiesener Autoimmunmyokarditis ohne aktive Virusinfektion, bei Riesenzellmyokarditis, kardialer Sarkoidose und einer Myokarditis im Rahmen von anderen Autoimmunerkrankungen einen Nutzen im Sinne einer Symptom- und Linksventrikelfunktionsverbesserung. (5,6) Bei einer Myokarditis unklarer Ätiologie oder einer aktiven Virusmyokarditis ließ sich in Hinblick auf eine Immunsuppression kein Nutzen nachweisen, wobei jedoch daran gedacht werden sollte, dass die Entzündungsreaktion bei einer Virusmyokarditis auch nach der Viruselimination anhalten kann. (5,6,41)

Als mögliche Medikation wurde in den bisher durchgeführten Untersuchungen meist Prednisolon, Azathioprin und Cyclosporin eingesetzt, wobei die empfohlen Dosierung meist 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon für 4 Wochen, mit einer anschließenden 2 wöchentlichen Reduktion um 10 mg, bis zu einer Erhaltungsdosis von 10 mg sowie einer begleitenden Gabe von Azathioprin 100-150 mg beziehungsweise 2 mg/kg Körpergewicht beschrieben wird. Die Therapiedauer wird mit 3- 6 Monaten empfohlen. (6,41,49)

Wie bereits weiter oben angemerkt kommt es bei einer diagnostisch gut selektierten Patientenpopulation so einer signifikanten Besserung der Herzinsuffizienzsymptomatik,

zur Verkleinerung der linksventrikulären Maße sowie zu einer verbesserten Herzleistung. (5,23,41)

### **1.10.2.3 Immunglobulingabe**

Hochdosierte intravenöse Immunglobulingabe wird bei vielen systemischen Autoimmunerkrankungen therapeutisch eingesetzt, da sie sowohl das Immunsystem, als auch die Entzündungsreaktion modulieren. (5) Aus diesem Grund wurde die Wirkung dieser Substanzen zur Behandlung der antikörpervermittelten Myokarditis untersucht. Dabei konnte jedoch keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion erzielt werden und auch positive Effekte bezüglich der Mortalität ließen sich nicht nachweisen. (5,23,42) Da es jedoch keine große multizentrische randomisierte Studie dazu gibt, kann keine Empfehlung zu dieser Therapiemöglichkeit getätigt werden, wobei eine protektive Wirkung nicht zur Gänze ausgeschlossen werden konnte. (5,21)

### **1.10.2.4 Immunadsorption**

Eine Behandlung der Myokarditis mittels Immunsadsorption kommt ebenfalls aus der Therapie von systemischen Autoimmunerkrankungen und beruht auf der Idee, dass Antikörper gegen kardiale Zellproteine und Immunkomplexe sowohl aus dem Blutplasma als auch dem Herzen entfernt werden. Dazu sollte die Therapie über zumindest 5 Tage durchgeführt werden. (23,41)

Bisher wurden darüber kleinere Studien mit PatientInnen mit Autoimmunmyokarditis durchgeführt, welche eine Verbesserung des klinischen Zustandbildes, eine Steigerung der linksventrikulären Funktion sowie eine Reduktion der myokardialen Entzündung zeigen konnten. (5,23,41)

## ***1.11 Prognose und Outcome***

Die Prognose der PatientInnen mit Myokarditis hängt von der klinischen Manifestation der Symptome und dem weiteren klinischen Verlauf ab. Des Weiteren spielen die klinischen Untersuchungsergebnissen, das Resultat der Endomyokardbiopsie und die darauffolgenden Therapien eine entscheidende Rolle (23,76)

So konnte Blauwet et al. (76) zeigen, dass erwachsene PatientInnen mit akuter Myokarditis und kaum eingeschränkter LVEF eine gute Prognose mit spontaner Besserung ohne Folgeschäden haben. Es hat sich gezeigt, dass hämodynamisch instabile PatientInnen mit

fulminanter viraler Myokarditis und initial statt gefundener intensivmedizinischer Betreuung eine bessere Langzeitprognose haben, als PatientInnen mit akuter Myokarditis. (77) Bei PatientInnen mit kardialer Sarkoidose oder Riesenzellmyokarditis hängt die Prognose ganz von der initial statt gefundenen immunsuppressiven Therapie oder Herztransplantation ab. (23) Wie in 1.9.3 *Echokardiogramm (EKG)* schon beschrieben, kann ein verlängerter QRS-Komplex  $\geq 120\text{ms}$  ein unabhängiger Prädiktor für Herztod oder Herztransplantation sein. (56) In einer Studie von Kindermann et al. (78) stellte sich heraus, dass PatientInnen mit NYHA Klassifikation III-IV, nachgewiesenem entzündlichen Infiltrat in der Endomyokardbiopsie, gleich ob ein Virus detektiert werden konnte oder nicht, und das Fehlen einer Beta-Blocker Therapie das schlechteste Outcome haben. (78)

## **2 Material und Methoden**

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Datenanalyse einer retrospektiven Follow-up Studie. Es wurden 146 PatientInnen die an Myokarditis erkrankt sind eingeschlossen und Verlaufskontrollen unterzogen.

Für diese Diplomarbeit wurden Daten aus den Krankenakten bzw. dem Computersystem OpenMEDOCS erhoben und durch aktuelle Befunde, die im Rahmen der Arbeit erhoben wurden, ergänzt. Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich dabei aus den in der Kardiologie Ambulanz des LKH Graz betreuten PatientInnen zusammen, die eine Biopsie mit Verdacht auf Myokarditis durchmachen mussten sowie darauf folgend Kontrolltermine nach 3-8 und 9-18 Monaten hatten. Diese Voraussetzungen erfüllten PatientInnen, bei denen eine Herzmuskelzellbiopsie von 2008 bis Mitte 2015 an der Kardiologie des LKH Graz durchgeführt wurde. Es wurden erwachsene PatientInnen aller Altersstufen sowie beider Geschlechter eingeschlossen. Bestehende Vorerkrankungen wurden erhoben aber verhinderten nicht den Einschluss in die gegenständliche Studie.

Es wurden Daten betreffend der Diagnose (Symptombeginn, Biopsiebefunde, EKG und Ultraschall-Ergebnisse), der Therapie sowie des Krankheitsverlaufes in einer Excel-Tabelle gesammelt und dann mittels Excel sowie SPSS ausgewertet.

### ***2.1 Datenerhebung***

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenverarbeitungstabelle, Microsoft Excel, eingetragen. Im Folgenden werden die Daten aufgeschlüsselt dargestellt. Falls Werte nicht in den Krankenakten zu eruieren waren, wurde dies mit einem x in der Tabelle markiert und im SPSS als nicht vorhandene Werte kodiert.

#### **2.1.1 Allgemeine Daten**

Es wurden allgemeine Daten zu den PatientInnen zum Zeitpunkt der Biopsien und den Kontrollterminen gesammelt. Diese umfassen:

- Geschlecht
- Geburtsdatum: mit Hilfe dieser Information wurde das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der ersten Biopsie bestimmt
- Körpergröße in cm und Gewicht in kg: Daraus konnte der BMI in kg/m<sup>2</sup> der jeweiligen Person berechnet werden

- Systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg
- Symptombeginn in Monaten vor der ersten Biopsie
- NYHA-Klassifikation der Beschwerdesymptomatik, bei nicht eindeutigen Angaben wurde dabei immer das nächst höhere Stadium berücksichtigt

## 2.1.2 Daten zum Zeitpunkt der Biopsien

### 2.1.2.1 EKG

Der **Rhythmus** wurde in Schläge pro Minute angegeben. Hierbei wurden die Ergebnisse in drei Gruppen eingeteilt. Unter 50 Schlägen pro Minute wurde als Bradykardie, zwischen 50 und 100 Schlägen pro Minute als normocarder Rhythmus und über 100 Schlägen pro Minute als Tachykardie angegeben.

Bei der **Frequenz** wurde zwischen Sinusrhythmus, Sinustachykardie, Sinusarrhythmie, Vorhofflattern, Vorhofflimmern und Schrittmacherrhythmus unterschieden.

Der **Lagety**p wurde auch erfasst. Hierbei wurden der überdrehte Rechtstyp, Rechtstyp, Steiltyp, Indifferenztyp, Linkstyp und überdrehter Linkstyp berücksichtigt.

Störungen in der Erregungsleitung wurden mithilfe der Überleitungszeit, **PQ-Zeit**, detektiert. Normal für eine Dauer von 120-200ms, AV-Block Grad I über 200ms (jedem P folgt ein QRS-Komplex), AV-Block Grad II (Typ Wenkebach), AV-Block Grad II (Typ Mobitz) und Grad III (Vorhof und Kammer schlagen unabhängig voneinander).

Die Kammererregung kann mit Hilfe des **QRS-Komplexes** beschrieben werden. Normal liegt die Zeit bei 60-100ms, zudem kann noch ein Linksschenkelblock (LSB), ein inkompletter LSB, ein Rechtsschenkelblock (RSB), ein inkompletter RSB Bifaszikulärer Block und eine unspezifische Verbreiterung beobachtet werden.

Die Endstrecke, also **ST-Strecke** und **T-Welle** wurde in normal, ST-Hebung über 1mm in der Extremitätenableitung und über 2mm in der Brustwandableitung, ST-Senkung über 1mm und T-Negativierung eingeteilt.

Beim **R/S-Umschlag** wird unter normal und in Verzögerung der R-Progression unterschieden.

### 2.1.2.2 Echokardiographie

Bei der Echokardiographie wurde die **Ejektionsfraktion** in den Archivdaten in Prozent angegeben. Um ein übersichtlicheres Ergebnis zu erlangen, wurden die Werte in Gruppen eingeteilt. Diese schlüsseln sich wie folgt auf: Normal größer bzw. gleich 55%,

leichtgradig reduziert 45-54%, mittelgradig reduziert 30-44% und hochgradig reduziert unter 30%.

Außerdem wurden **Wandbewegungsstörungen** in normal, diffuse Hypokinesie, Dyskinesie und Akynesie eingeteilt.

Zudem wurde eruiert ob **sonstige Auffälligkeiten** wie Hypertrophie, Dilatation der einzelnen Herzvorhöfe und Herzkammern, Trikuspidalklappen-, Mitralklappen- oder Aortenklappeninsuffizienz oder ein Perikarderguss, bestehen.

Diese Angaben wurden in Ja, vorhanden oder Nein, nicht vorhanden, angegeben.

### 2.1.2.3 Laborparameter

Es wurde NT-proBNP in pg/ml, Leukozyten in G/l, HB in g/dl, C-reaktives Protein (CRP) in mg/l und Kreatinin in mg/dl angegeben.

Für NT-proBNP reicht der Messbereich von 5-35000 pg/ml, Werte unter 5 pg/ml werden mit 1 pg/ml und Werte über 35000 pg/ml werden mit 35000 pg/ml gleichgesetzt.

### 2.1.2.4 Endomyokardbiopsien

Bei den Biopsiedaten wurde zu aller erst das **Datum** der vorgenommenen Biopsie angegeben.

Die Biopsieergebnisse wurden in drei Teile gegliedert. In den Virusstatus mittels PCR, die Histologie und die Immunhistologie.

#### 2.1.2.4.1 Virusstatus mittels PCR

Der Virusstatus wurde jeweils für Erythrovirus, Humanes Herpes Virus 6 (HHV6), Epstein Barr Virus und Enterovirus erhoben.

- **DNA Nachweis:** positiv oder negativ
- **Virale Kopien:** vorhanden oder nicht vorhanden. Anzahl der viralen Kopien wurde in virale Kopien/ $\mu$ g myokardialer Nukleinsäure angegeben. Für Werte unter 5 virale Kopien/ $\mu$ g myokardialer Nukleinsäure wurde 1 Kopien/ $\mu$ g myokardialer Nukleinsäure in die Tabelle eingetragen.
- Die Virale Aktivität wurde mit Hilfe des Nachweises von **mRNA** veranschaulicht. Diese wurde erst mit Nachweis positiv oder negativ und in weiterer Folge mit der Quantifizierung von mRNA Kopien/ $\mu$ g myokardialer Nukleinsäure angegeben.

#### **2.1.2.4.2 Histologie**

Bei der histologischen Aufarbeitung der Biopsie wurden **Zellgehalt, Fibrose und frische Nekrose** berücksichtigt. Hier wurde der Zellgehalt mit normal oder erhöhter Anzahl, Fibrose nicht vorhanden oder vermehrt vorhanden und frische Nekrose nicht oder vorhanden angegeben.

#### **2.1.2.4.3 Immunhistologie**

Für die Auswertung der immunhistologischen Biopsieergebnisse wurden das Vorhandensein von **CD3-Lymphozyten, zytotoxischen T-Zellen und Monozyten** beziehungsweise **Makrophagen** bestimmt. Außerdem wurde das Auftreten einer verstärkten **Expression von Adhäsionsmolekülen** wie HLA und ICAM-1 in die Tabelle eingetragen.

#### **2.1.2.5 Diagnose**

Die Einteilung der Ergebnisse der Herzmuskelzellbiopsie erfolgte in folgende Gruppen:

- keine Pathologie: hierzu wird auch ein möglicher Erythrovirus-Nachweis ohne Replikation dazugezählt
- Borderline Myokarditis bzw entzündliche Kardiomyopathie
- Aktive Myokarditis

#### **2.1.2.6 Therapie**

Die vorgenommene Therapie wurde abschließend in drei verschiedene Ansätze unterteilt. Diese umfassen die spezifische Therapie, die Herzinsuffizienz Therapie und die Rythmustherapie.

##### **Spezifische Therapie:**

- Sebivo (=Telbivudine): Behandlung ja/nein und Dauer der Therapie in Monaten
- Imurek (=Azathioprin): Behandlung ja/nein und Dauer der Therapie in Monaten
- Kortison: Behandlung ja/nein und Dauer der Therapie in Monaten
- Ciclosporin: Behandlung ja/nein und Dauer der Therapie in Monaten
- Muromonab-CD3 (anti CD3 AK): Behandlung ja/nein und Dauer der Therapie in Monaten

### **Herzinsuffizienztherapie:**

Hier wurden verschiedene gängige Medikamente bzw. Medikamentenklassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz aufgelistet. Es wurde hierbei keine weiteren Angaben zu Dauer, Präparat und Dosierung gemacht.

Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen waren beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT2-Blocker, MR-Blocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten, Digitalis und Ivabradin.

### **Rythmustherapie:**

Für die medikamentöse Rythmustherapie wurde die Anwendung von Sedacoron angegeben, ohne näher auf die Dauer und Dosierung der Gabe einzugehen.

Für die weiteren Behandlungen des Herzrhythmus wurde entweder keine Therapie, SM-Implantation, SM vor Biopsie bereits vorhanden, ICD-Implantation, ICD vor Biopsie vorhanden, Life West, BIVAD und HTX angegeben.

#### **2.1.2.7 Patienten und Patientinnen Verstorben**

Patienten und Patientinnen die bis zur nächsten Kontrolle verstorben waren wurden tabellarisch erfasst.

#### **2.1.3 Daten zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen**

Die Datensammlung bei den klinischen Kontrolluntersuchungen berücksichtigt die Untersuchungsergebnisse von EKG, Echokardiographie, Laborparameter und Therapie wie in *2.1.2 Daten zum Zeitpunkt der Biopsien* schon näher beschrieben wurde.

## **2.2 Statistik**

Die erstellte und bearbeitete Excel Tabelle wurde in SPSS Version 25 (Lizenz Medizinische Universität Graz) importiert und damit statistisch ausgewertet. Die Häufigkeitsunterschiede der einzelnen Daten wurde mittels Chi Quadrat Test ermittelt, wobei eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert von  $<0,05$  angenommen wurde.

## **2.3 Ethikvotum**

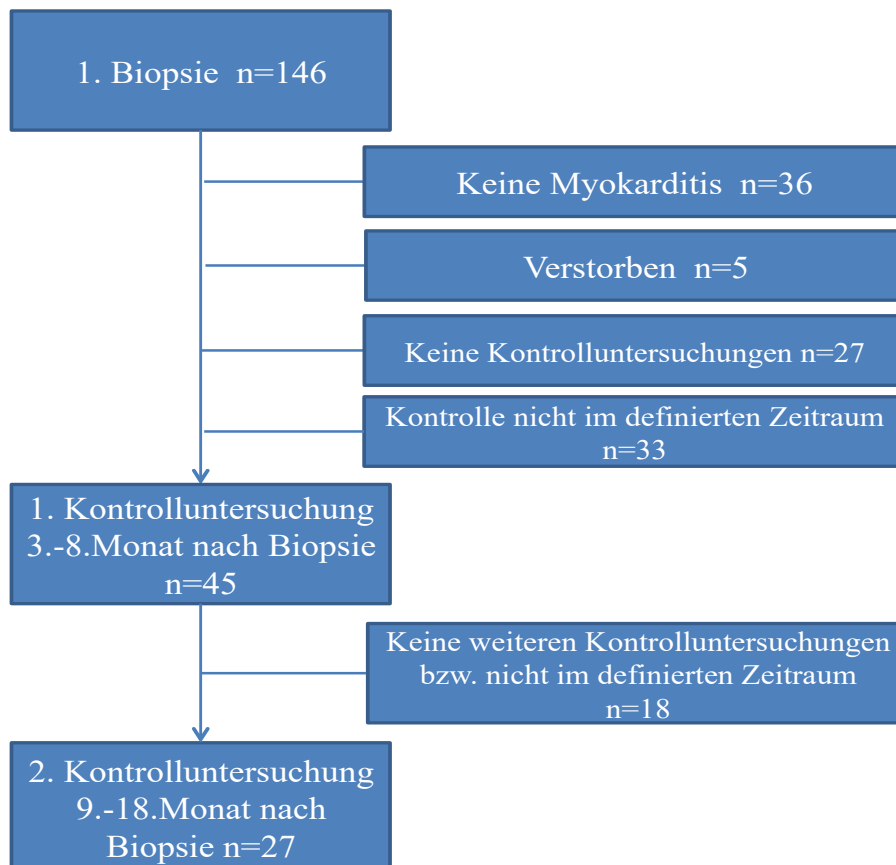
Für die Studie mit Verlaufskontrollen wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, welche keine Einwände gegen die Durchführung hatte.

### 3 Ergebnisse und Resultate

Insgesamt wurden 146 PatientInnen in die vorliegende Studie einbezogen, bei denen wegen des Verdachtes auf Myokarditis eine Biopsie durchgeführt worden war. Der histologische Befund zeigte bei 36 PatientInnen keine Myokarditis (8 Amyloidose, 27 blande Pathologie mit positivem Erregernachweis, 1 ischämische Cardiomyopathie). 5 PatientInnen sind, vor der Möglichkeit zu einer Kontrolluntersuchung einberufen zu werden, verstorben (1 Riesenzellmyokarditis, 2 mal aktive Myokarditidis, 2 mal Borderline Myokarditis). Weitere 27 PatientInnen wollten an keiner Kontrolluntersuchung teilnehmen und insgesamt 33 PatientInnen wurden verlaufskontrolliert allerdings nicht in dem für die vorliegende Studie notwendigen Zeitfenster zwischen 3. und 8. Monat nach der ersten Endomyokardbiopsie.

Bei insgesamt 45 PatientInnen war es möglich eine Kontrolluntersuchung zwischen dem 3. und 8. Monat nach der Endomyokardbiopsie durchzuführen. Diese PatientInnen werden in die vorliegende Studie und Analyse mit einbezogen. (Abbildung 8).

**Abbildung 8** - Flussdiagramm Ein- und Ausschlußkriterien



### 3.1 Deskriptive Statistik zum Zeitpunkt des Einschlusses

Es wurden insgesamt 45 PatientInnen eingeschlossen. Von den eingeschlossenen PatientInnen waren 10 weiblich (22,2%) und 35 männlich (77,8%), mit einem medianen Alter von 43 (38-52 Jahre). Der mediane BMI der PatientInnen lag bei 25,8 kg/m<sup>2</sup> (23,4-31,02 kg/m<sup>2</sup>).

Bei 27 PatientInnen (60%) wurde eine entzündliche Kardiomyopathie ohne direktes Korrelat und aktiven Erregernachweis beschrieben, bei 17 PatientInnen (37,8%) eine viral assoziierte Myokarditis und bei 1 PatientIn (2,2%) eine eosinophile Myokarditis.

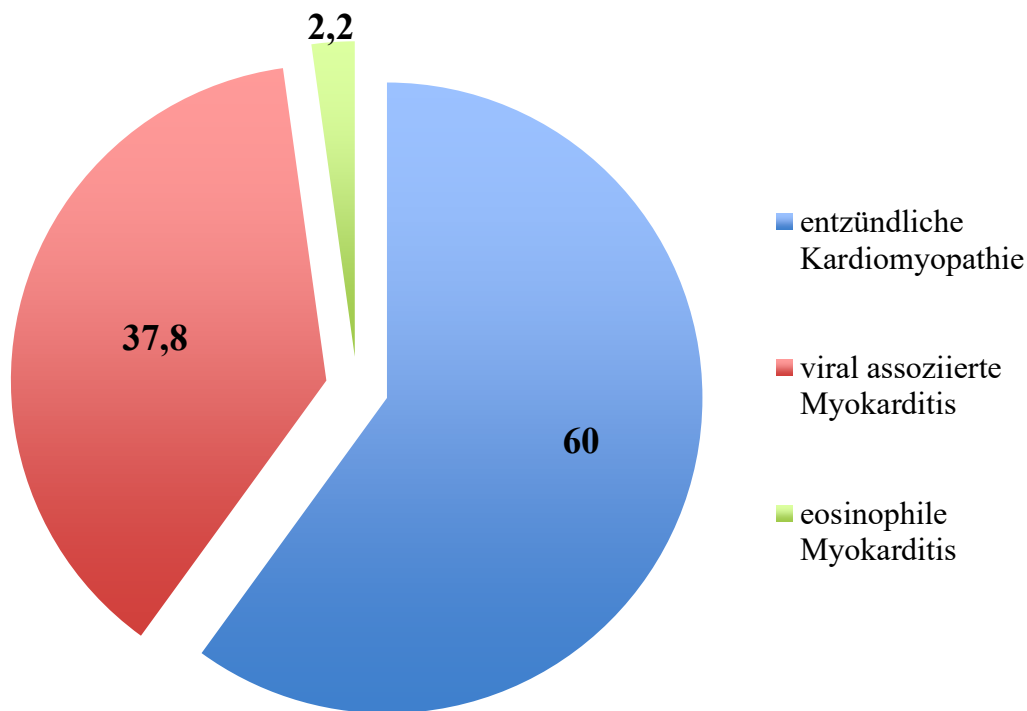
Die eingeschlossenen PatientInnen hatten einen medianen systolischen Blutdruck von 129 (110-180) mmHg sowie eine Diastole von 80 (75-95) mmHg. Von Seiten der NYHA Klassifikation wurden die Patienten vor allem in NYHA 2 (22,2%) eingeteilt, wobei diese nur bei 19 PatientInnen (43,3%) erhoben wurde.

Die deskriptive Statistik zur Baseline wurde in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4** - Deskriptive Statistik zum Zeitpunkt des Einschlusses

<b>Geschlecht</b>	weiblich	10 (22,2%)
	männlich	35 (77,8%)
<b>Alter (Jahre)</b>		43 (38-52)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		25,8 (23,4-31,02)
<b>Blutdruck (mmHG)</b>	systolisch	129 (110-180)
	diastolisch	80 (75-95)
<b>NYHA</b>	1	4 (8,8%)
	2	10 (22,2%)
	3	4 (8,8%)
	4	1 (2,2%)
	Keine Angaben	26 (57,7%)

**Abbildung 9** - Einteilung der Myokarditis nach Ätiologie (in %)



### **3.1.1 EKG Veränderungen zur Baseline**

Zwei PatientInnen der eingeschlossenen PatientInnen (6.8%) zeigten eine Bradykardie, 34 (75%) waren normofrequent und 8 PatientInnen (18.2%) waren tachykard. Bei den meisten PatientInnen lag ein Sinusrhythmus vor (41 PatientInnen, 91%).

EKG Rhythmusveränderungen zeigten sich bei 4 (9%) PatientInnen zur Baseline der Studie, diese zeigten eine Vorhofflimmerarrhythmie. Keiner oder keine der eingeschlossenen PatientInnen waren Träger eines Herzschrittmachers.

Zwölf PatientInnen hatten Verbreiterungen des QRS Komplexes (26.7%) zur Baseline der Studie. Keiner der PatientInnen hatte einen höhergradigen AV Block (ab AV Block II).

Insgesamt zeigten 18 PatientInnen (40%) Veränderungen der ST Strecken, davon hatten 15 PatientInnen (34.1%) T Negativierungen, 2 PatientInnen (4.5%) ST Senkungen und 1 PatientIn (2.3%) ST Hebung. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die durchgeführte EKG Diagnostik zu Studienbeginn.

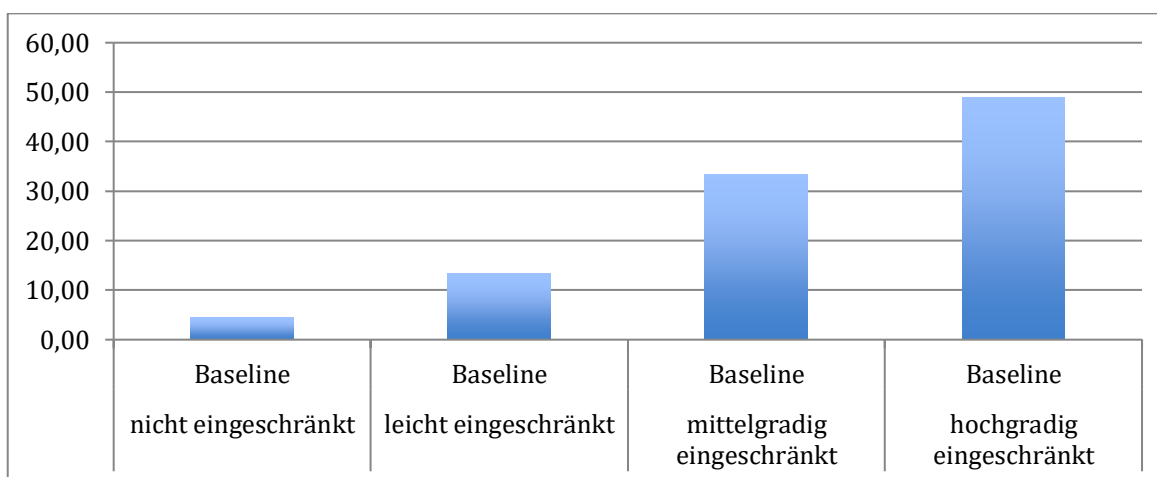
**Tabelle 5 - EKG Veränderung Baseline**

<b>Herzfrequenz EKG</b>	Bradykardie	2 (6.8%)
	Normokardie	34 (75%)
	Tachykardie	8 (18.2%)
<b>Rhythmus</b>	Sinusrythmus	41 (91.1%)
	Vorhofflimmerarythmie	4 (9%)
	Schrittmacherrythmus	-
<b>AV Blockierung</b>	Grad I	2 (4.5%)
	Grad II (a und b)	-
	Grad III	-
<b>QRS Komplex Verbreiterung &gt; 120 ms</b>	Linksschenkelblock	12 (27.3%)
	Rechtsschenkelblock	-
	Unspezifische Verbreiterung	2 (4.5%)
<b>ST Streckenveränderungen</b>	ST Hebung	1 (2.3%)
	ST Senkung	2 (4.5%)
	T Negativierung	15 (34.1%)

### 3.1.2 Herzultraschall zur Baseline

Die linksventrikuläre Funktion (LVEF) war bei 2 PatientInnen (4.4%) normal, bei 6 leicht eingeschränkt (13.3%), bei 15 (33.3%) mittelgradig eingeschränkt und bei 22 (48.9%) hochgradig eingeschränkt.

**Abbildung 10 – Linksventrikelfunktion (Anzahl PatientInnen in %) Baseline**



Insgesamt zeigten 38 (86.4%) der PatientInnen Wandbewegungsstörungen, davon 8 (17.8%) eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Der linke Ventrikel zeigte sich bei 35 PatientInnen (79.5%) dilatiert, der linke Vorhof bei 25 (29.5%) der PatientInnen.

Die Ergebnisse des Herzechos zur Baseline wurden in Tabelle 6 zusammengefasst.

**Tabelle 6 - Echokardiographische Veränderungen Baseline**

<b>Wandbewegungsstörung</b>	Diffuse Hypokinesie	38 (86.4%)
	Keine Wandbewegungsstörung	7 (13.6%)
<b>Hypertrophie des linken Ventrikels</b>	Vorliegende Hypertrophie	8 (17.8%)
	Keine Hypertrophie	37 (82.2%)
<b>Rechtes Atrium</b>	Vorliegende Dilatation	24 (54.5%)
	Keine Dilatation	21 (45.5%)
<b>Linkes Atrium</b>	Vorliegende Dilatation	25 (29.5%)
	Keine Dilatation	20 (43.2%)
<b>Rechter Ventrikel</b>	Vorliegende Dilatation	13 (29.5%)
	Keine Dilatation	32 (70.5%)
<b>Linker Ventrikel</b>	Vorliegende Dilatation	35 (79.5%)
	Keine Dilatation	10 (20.5%)
<b>Trikuspidalinsuffizienz</b>	Vorliegende Trikuspidalinsuffizienz	16 (35.6%)
	Keine Trikuspidalinsuffizienz	29 (64.4%)
<b>Mitralklappeninsuffizienz</b>	Vorliegende Mitralklappeninsuffizienz	33 (73.3%)
	Keine Mitralklappeninsuffizienz	12 (26.7%)
<b>Aortenklappeninsuffizienz</b>	Vorliegende Aortenklappeninsuffizienz	7 (15.6%)
	Keine Aortenklappeninsuffizienz	38 (84.4%)

### 3.1.3 Laborparameter

Das mediane NTproBNP der eingeschlossenen PatientInnen lag bei 1485 pg/mL (345-3802 pg/mL), die PatientInnen zeigten keine Leukozytose mit einer medianen Leukozytenzahl 7.4 G/l (5.8-8.7 G/l).

### 3.1.4 Therapie

Bei 7 PatientInnen (15.6%) wurde eine antiinfektiöse Therapie mit Telbivudin (Sebivo) eingeleitet, insgesamt 11 PatientInnen (24.4%) erhielten eine immunsuppressive Therapie, 9 davon in einer Kombination aus Azathioprin (Imurek) und Kortison, 1 PatientIn mit Kortison alleine und 1 PatientIn mit Azathioprin alleine.

Alle PatientInnen hatten eine Herzinsuffizienztherapie in verschiedenen Formen. Der Hauptteil der PatientInnen hatte eine Beta Blocker Therapie (n=42, 93.3%), 38 PatientInnen (84.4%) wurden mit ACE Hemmer, 7 PatientInnen (15.6%) mit AT2 Blocker therapiert. Insgesamt 19 PatientInnen nahmen diuretische Medikation (42.2%), 33 PatientInnen (73.3%) hatten Aldosteronantagonisten und 3 PatientInnen (6.7%) wurden zusätzlich mit Digitalis therapiert.

**Tabelle 7 - Therapien**

<b>Spezifische Therapie</b>	Telbivudin	7 (15,6%)
	Azathioprin	10 (22,2%)
	Kortison	10 (22,2%)
<b>Herzinsuffizienztherapie</b>	Betablocker	42 (93,3%)
	ACE Hemmer	38 (84,4%)
	AT2 Blocker	7 (15,6%)
	Diuretika	19 (42,2%)
	Aldosteronantagonisten	33 (73,3%)
	Digitalis	3 (6,7%)

Zur statistischen Aufarbeitung wurden die PatientInnen je nach Erkrankung in verschiedene Gruppen geteilt. PatientInnen mit Myokarditis ohne Korrelat (n=27, 60%), PatientInnen mit viraler Myokarditis (n=17, 37.8%) und PatientInnen mit eosinophiler Myokarditis (n=1, 2.2%)

Generell wurde bei 27 PatientInnen eine reine Herzinsuffizienztherapie durchgeführt (60%) und bei 18 PatientInnen (40%) eine spezifische Therapie mit Immunsuppression oder Telbivudin verabreicht, davon nahmen 7 PatientInnen (15.6%) Telbivudin und 11 PatientInnen (24.4%) Immunsuppression ein.

Eingeteilt nach Diagnosen wurden 16 PatientInnen mit entzündlicher Kardiomyopathie eine reine Herzinsuffizienztherapie bei 2 PatientInnen wurde eine zusätzliche antivirale Therapie und bei 9 eine zusätzliche immunsuppressive Therapie durchgeführt. Von 17 PatientInnen mit viraler Myokarditis wurde bei 11 eine reine Herzinsuffizienztherapie alleine, bei 5 eine zusätzliche antivirale Therapie und bei 1 PatientIn eine zusätzliche immunsuppressive Therapie durchgeführt.

Die PatientIn mit der eosinophilen Myokarditis wurde immunsuppressiv therapiert.

**Tabelle 8** - Therapien nach Myokarditisart

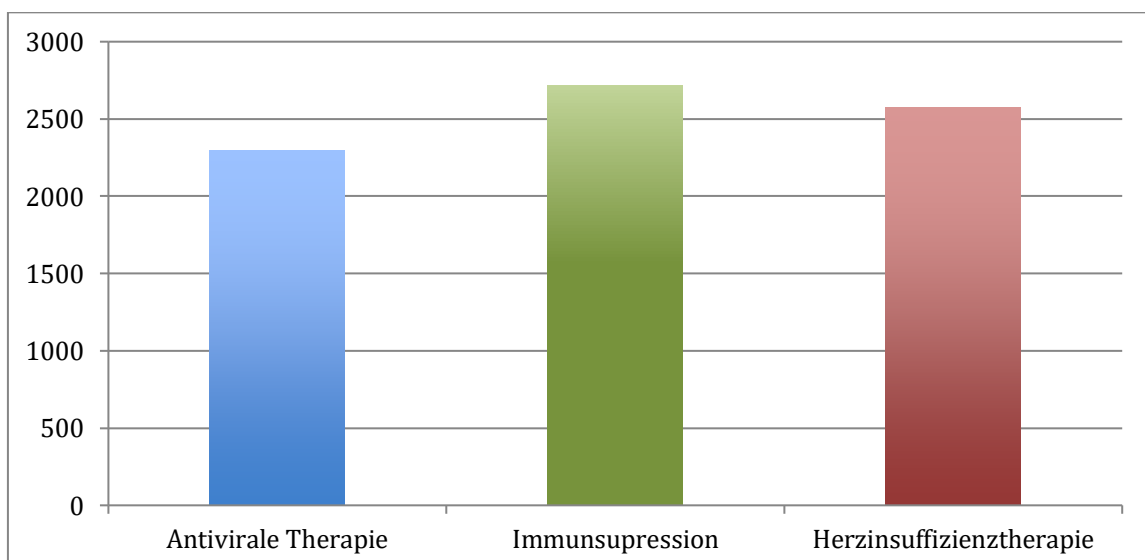
	<b>Antivirale Therapie</b>	<b>Immunsuppression</b>	<b>Herzinsuffizienztherapie</b>
<b>Myokarditis ohne Korrelat (N=16)</b>	2 (12,5%)	9 (56,25%)	16 (100%)
<b>Virale Myokarditis (N=11)</b>	5 (45,45%)	1 (9,09%)	11 (100%)
<b>Eosinophile Myokarditis (N=1)</b>	-	1 (100%)	1 (100%)

Die linksventrikuläre Funktion war bei PatientInnen mit entzündlicher Kardiomyopathie ohne Korrelat bei 27.67 +/- 11.87 % und bei jenen mit viraler Myokarditis bei 27.53 +/- 11.62% nicht signifikant unterschiedlich (p=0.97). Ebenso verhielt sich die linksventrikuläre Funktion bei PatientInnen mit Herzinsuffizienztherapie, antiviraler Therapie und Immunsuppression alleine (p=0.33).

Das NT proBNP war bei eosinophiler Myokarditis deutlich höher als bei PatientInnen mit viralen oder bei entzündlichen Kardiomyopathien ohne Korrelat (viral: 2480 pg/mL vs entzündlich: 2267 pg/mL vs eosinophil 11784 pg/mL; p=0.001).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in NTproBNP Werten zwischen den einzelnen Therapiekonzepten (Herzinsuffizienztherapie: 2572 pg/mL, virale Therapie: 2293 pg/mL, immunsuppressive Therapie: 2714 pg/mL; p=0.12).

**Abbildung 11** - NTproBNP (pg/ml) bei verschiedenen Therapien zur Baseline

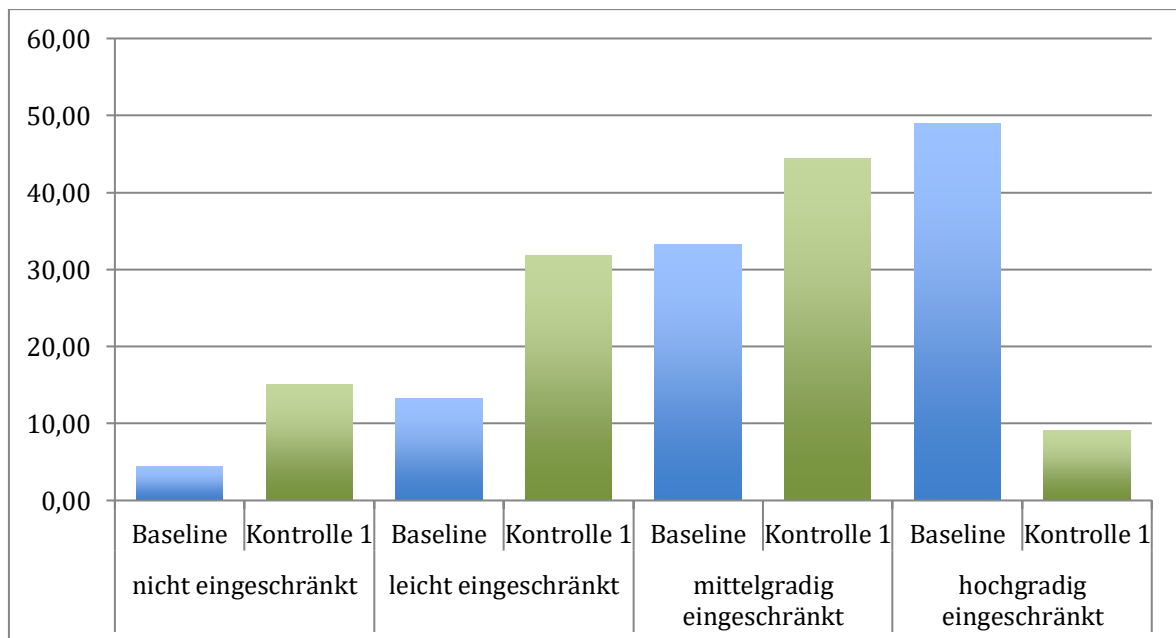


### 3.1.5 Erste Kontrolle

Bei allen PatientInnen wurde eine Kontrolle nach 3-8 Monaten nach der durchgeführten Endomyokardbiopsie gemacht.

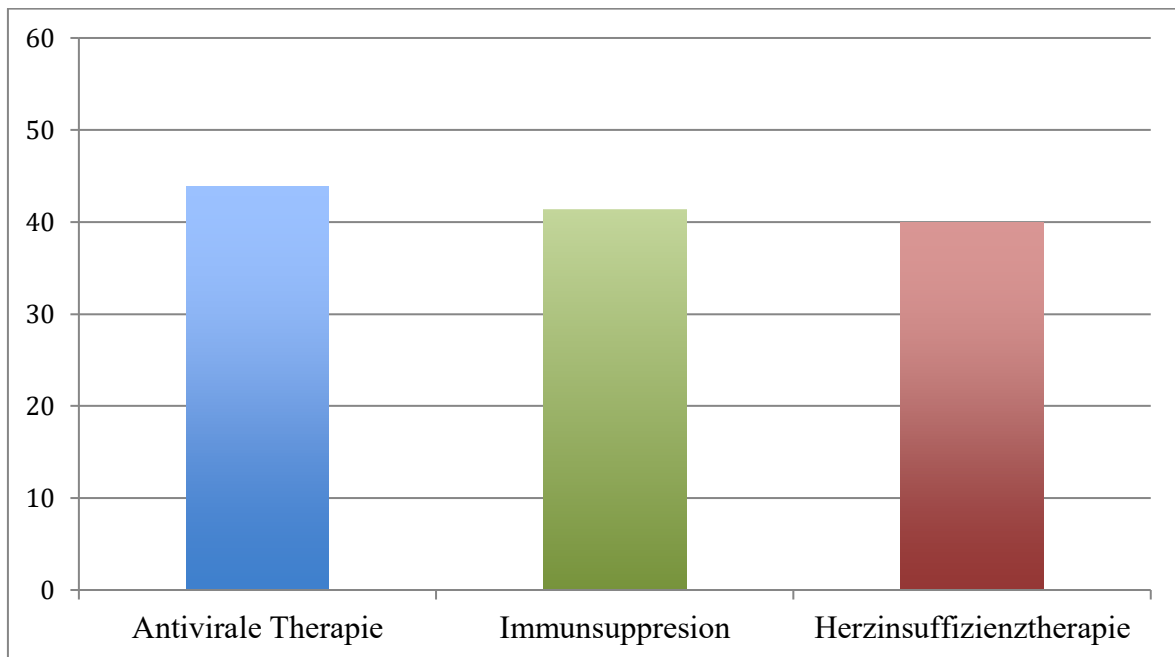
Bei der ersten Kontrolle war die linksventrikuläre Funktion (LVEF) bei 7 PatientInnen (15%) normal, bei 14 leicht eingeschränkt (31.8%), bei 20 (45.5%) mittelgradig eingeschränkt und bei 4 (8.9%) hochgradig eingeschränkt. Damit zeigt sich verglichen mit der LVEF zur Baseline eine deutliche Zunahme der LVEF ( $p=0.01$ ) und damit Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion. Abbildung 12

**Abbildung 12** - Veränderung der Linksventrikelfunktion (PatientInnen in %) Baseline (blau) gegen 1. Kontrolle (grün)



Die einzelnen Therapien zeigten keinen Einfluss auf die mittleren LVEF im Rahmen der ersten Kontrolle (Herzinsuffizienztherapie: 39.9%, virale Therapie: 43.86%, Immunsuppression: 41.36%;  $p=0.24$ ). Ebenso war die gemessene LVEF nicht unterschiedlich zwischen den einzelnen Erkrankungsformen (entzündliche Myokarditis: 39.8%, virale Myokarditis: 41.8%, eosinophile Myokarditis: 55%;  $p=0.47$ ).

**Abbildung 13** - Linksventrikelfunktion in % unter verschiedenen Therapien (Kontrolle 1)



Bei der ersten Kontrolle zeigte sich eine deutliche Abnahme des NT proBNP ohne Zusammenhang mit der zu Grunde liegenden Erkrankung (viral Baseline: 2480 pg/mL vs Kontrolle 1 701 pg/mL,  $p=0.001$ ; entzündlich Baseline: 2267 pg/mL vs 776 pg/mL,  $p=0.001$ ).

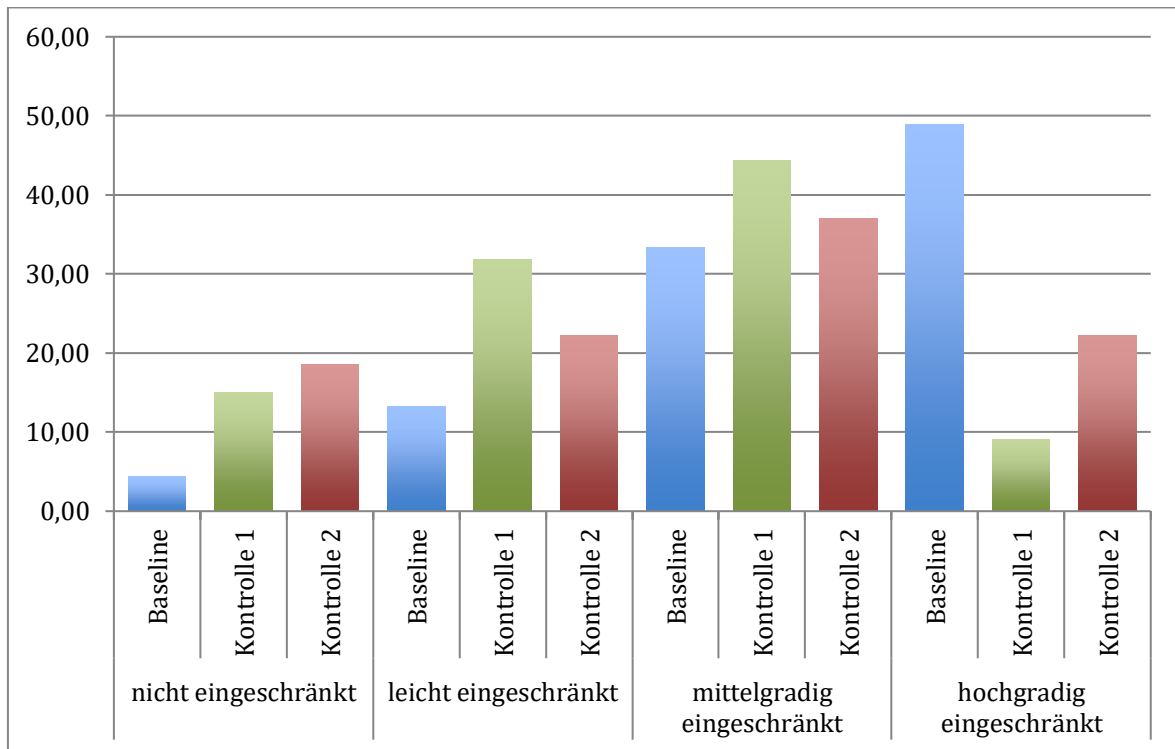
Ebenso zeigte sich eine deutliche Abnahme der NTproBNP Werte zwischen den einzelnen Therapiekonzepten (Herzinsuffizienztherapie Baseline: 2572 pg/mL vs Kontrolle 1: 914 pg/mL,  $p=0.001$ ; virale Therapie: 2293 pg/mL vs. Kontrolle 1: 659 pg/mL,  $p=0.001$ ; immunsuppressive Therapie: 2714 pg/mL vs. Kontrolle 1: 328 pg/mL,  $p=0.001$ ).

### 3.1.6 Zweite Kontrolle

Insgesamt 27 PatientInnen (60%) erschienen zu einer Abschlusskontrolle 9-18 Monate nach der ersten Biopsie.

Von diesen PatientInnen wurde die LVEF bei 5 (18.5%) als nicht eingeschränkt, bei 6 (22.2%) als leicht, bei 10 (37%) als mittelgradig und bei 6 (22.2%) als hochgradig eingeschränkt klassifiziert. (Abbildung 14)

**Abbildung 14** - Veränderung der Linksventrikelfunktion (PatientInnen in %) Baseline (blau) gegen 1. Kontrolle (grün) gegen 2. Kontrolle (rot)



Dies bedeutet einerseits eine Zunahme der LVEF bei einigen PatientInnen, allerdings auch bei einige PatientInnen eine Abnahme der LVEF und somit eine deutliche Zunahme der als hochgradig eingeschränkt eingestuft PatientInnen ( $p=0.05$ ).

Die verabreichte Therapie zeigte keinen Einfluss auf die LVEF bei der 2. Kontrolle (alle Therapien  $p=0.3$ ), ebenso die zu Grunde liegende Erkrankung ( $p=0.4$ ).

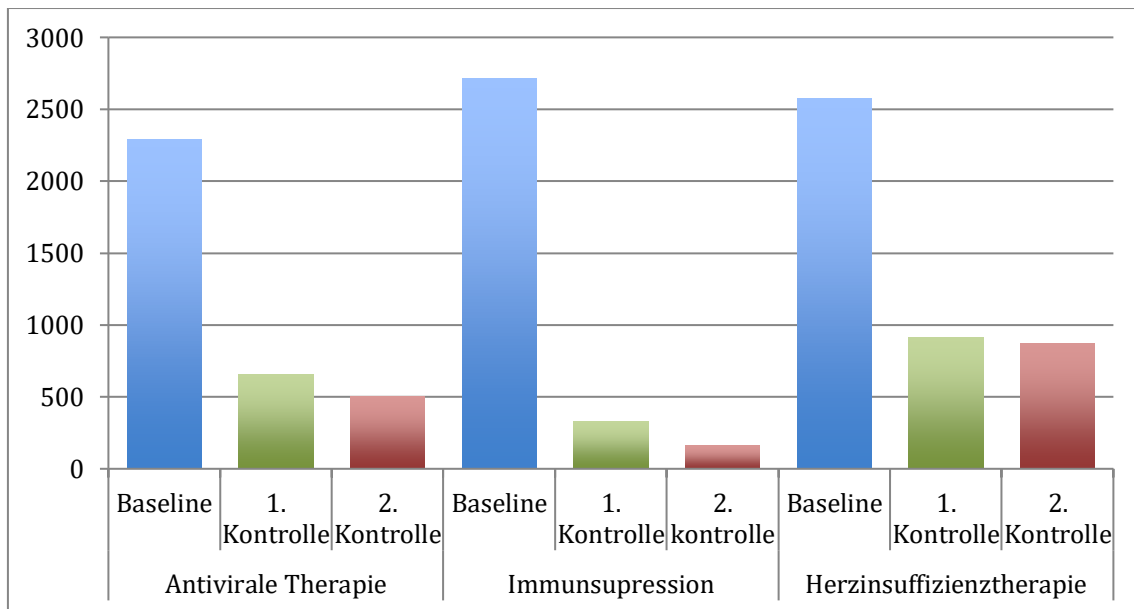
Das NTproBNP sank im Vergleich zu den Vorkontrollen und abhängig von der zu Grunde liegenden Erkrankung weiter für Erkrankungen mit entzündlicher Genese (Baseline: 2267 pg/mL vs 776 pg/mL,  $p=0.001$  vs Kontrolle 2: 507,  $p=0.03$ ). Bei PatientInnen mit viraler Erkrankung blieb es stabil ohne signifikante Veränderung (Baseline: 2480 pg/mL vs Kontrolle 1 701 pg/mL vs Kontrolle 2: 776 pg/mL,  $p=0.001$  zwischen Baseline und Kontrolle 1 bzw Baseline und Kontrolle 2,  $p=0.5$  zwischen Kontrolle 1 und Kontrolle 2).

**Tabelle 9** - NTproBNP (pg/ml) der verschiedenen Myokarditiden

	Baseline	Kontrolle 1	Kontrolle 2
<b>Myokarditis ohne Korrelat (N=16)</b>	2267 pg/mL	776 pg/mL	507 pg/mL
<b>Virale Myokarditis (N=11)</b>	2480 pg/mL	701 pg/mL	776 pg/mL
<b>Eosinophile Myokarditis (N=1)</b>	2267 pg/mL	-	136 pg/mL

Zwischen den einzelnen Therapiekonzepten konnte der Effekt im Sinken des NTproBNP nachgewiesen werden. Alle durchgeführten Therapien zeigten einen deutlichen Rückgang von NTproBNP (Herzinsuffizienztherapie Baseline: 2572 pg/mL vs Kontrolle1: 914 pg/mL vs Kontrolle 2: 872 pg/mL,  $p=0.001$ ; virale Therapie: 2293 pg/mL vs. Kontrolle 1: 659 pg/mL vs Kontrolle 2: 502 pg/mL,  $p=0.001$ ; immunsuppressive Therapie: 2714 pg/mL vs. Kontrolle 1: 328 pg/mL vs Kontrolle 2: 161 pg/mL  $p=0.001$ ).

**Abbildung 15** - NTproBNP (pg/ml) unter verschiedenen Therapien im Verlauf



## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit bestand daraus, herauszufinden, ob eine zusätzlich zur Herzinsuffizienztherapie verabreichte spezifische Therapie, bezogen auf die Ätiologie, einen signifikanten Nutzen, im Sinne einer klinischen, echokardiographischen sowie laborchemischen Besserung, für einen an Myokarditis erkrankte(n) PatientIn hat.

### 4.1 *Patientenkollektiv*

Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung mit 22/100.000 weltweit (10) wurde dazu ein retrospektives Studiendesign gewählt, um eine möglichst große Fallzahl zu erreichen, wobei nur PatientInnen mit bioptischer Sicherung der Diagnose, welches der Goldstandard ist, in die Studie einbezogen wurden.

Somit wurde am LKH Graz von 2008 bis Mitte 2015 bei 146 PatientInnen mit Verdacht auf Myokarditis eine Biopsie durchgeführt, wobei sich die Diagnose bei 36 PatientInnen nicht bestätigte. Eine weitere Problematik der retrospektiven Untersuchung ergab sich daraus, dass bisher keine standardisierten Kontrollintervalle definiert wurden, außerdem wurden Kontrollen zusätzlich außerhalb des Zentrums durchgeführt, wobei die Ergebnisse unsererseits nicht vorliegend sind. Aufgrund dessen wurde zur Maximierung der Fallzahl zwar weitere Kontrolluntersuchungen als Follow-up durchgeführt, jedoch brachte dies keine signifikante Verbesserung der einzuschließenden Erkrankten. So wurden bei 27 Personen keine Kontrolluntersuchungen und bei 33 Personen zwar Kontrollen, jedoch nicht im definierten Zeitraum durchgeführt. Auch 5 Erkrankte wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Auswertung aufgenommen, da sie verstorben sind. Somit konnten von den 146 PatientInnen lediglich 45 Personen ausgewertet werden, die zumindest eine mittels Biopsie gesicherte Myokarditis hatten und einen Kontrolltermin nach 3-8 Monaten an der betreuenden Stelle erhielten. In weiterer Folge reduzierte sich die Fallzahl im Verlauf der Untersuchung, da 18 Personen keine zweite Kontrolluntersuchung nach 9-18 Monaten an der Kardiologischen Abteilung der LKH Graz hatten. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass wie bereits oben erwähnt, keine definierte Kontrollintervalle vorhanden sind und gute bzw. milde Verläufe oft im niedergelassenen bzw. in peripheren Krankenhäusern weiter betreut wurden.

Um diese Problematik und somit die auswertbare Fallzahl zu verbessern, sollten einerseits die Kontrollintervalle standardisiert und andererseits PatientInnen mit einer Myokarditis an

einer zentralen Stelle weiter betreut werden. Dafür wäre eine prospektive Studie geeignet, aufgrund der niedrigen Inzidenz müsste diese jedoch über Jahre bzw. in verschiedenen Zentren durchgeführt werden.

## **4.2 Diagnostik**

Eine weitere Problematik, die sich jedoch allgemein auf die Erkrankung Myokarditis bezieht ist die, dass nach wie vor die Endomyokardbiopsie der Goldstandard zur Diagnostik ist. Eine nicht invasive, zuverlässige Testung zur Diagnosesicherung gibt es bisher nicht und somit werden, insbesondere da die Myokarditis eine vielschichtige Symptomatik aufweist (12,42), viele Fälle nicht erkannt bzw. bei asymptomatischen und milden Verläufen keiner Endomyokardbiopsie zugeführt. Zwar geben kardiale MRT- sowie Nuklearmedizinische-Untersuchungen Hinweise auf eine kardiale Entzündung, jedoch erreicht man damit keine Sicherung der Diagnose und kann auch über die Ätiologie keine Aussage treffen (23). Eine entsprechende nicht invasive Untersuchungsmethode mit hoher Sensivität und Spezifität könnte eine Verbesserung der nicht entdeckten bzw. nicht mittels Biopsie gesicherten Myokarditisfälle mit sich bringen.

## **4.3 Baseline**

In dieser Arbeit kamen schließlich 45 PatientInnen mit einer bioptisch gesicherten Myokarditis zur Auswertung, wobei im Vergleich zu anderen Studien bezüglich einer Myokarditis ein hoher Anteil an Männern (77,8%) betroffen war. Dies ist wahrscheinlich auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen. Das mediane Alter der Erkrankten Personen mit 43 Jahren zeigte sich ähnlich und somit mit anderen Studien vergleichbar.

Zur statistischen Auswertungen wurden die eingeschlossenen PatientInnen in die entsprechenden Myokarditisentitäten nach der Ätiologie eingeteilt, wobei 60% eine entzündliche Kardiomyopathie ohne Nachweis einer auslösenden Ursache, 37,8% eine viral assoziierte Myokarditis und lediglich ein(e) PatientIn eine eosinophile Myokarditis hatte. Andere Formen der Erkrankung kamen zwar im gesamten untersuchten Patientenkollektiv vor, konnten jedoch nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Eine weitere Einteilung erfolgte nach der durchgeführten Therapie, wobei hier zwischen einer reinen Herzinsuffizienztherapie, einer antiviralen Therapie mittels Telbivudin plus einer Herzinsuffizienztherapie sowie einer immunsuppressiven Therapie mittels Azathioprin

und/oder Kortison plus einer Herzinsuffizienztherapie unterschieden wurde. Die meisten Patienten mit einer entzündlichen Kardiomyopathie (N= 27) wurden mit einer reinen Herzinsuffizienztherapie (N= 27) behandelt, nur 7 von 17 PatientInnen erhielten eine antivirale Therapie und bei 11 (24,4%) wurde eine Immunsuppression durchgeführt. Der niedrige Anteil der antiviralen Therapie könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei gewissen Viren eine spezifische Therapie keinen signifikanten Therapieerfolg brachte (16) und somit auf die Einleitung verzichtet wurde. Eine Auswertung der unterschiedlichen Viren erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nicht. Eine immunsuppressive Therapie wurde im Vergleich zu den erhobenen Myokarditisarten häufig eingesetzt, wobei die Therapie neben den autoimmunologischen Myokarditiden auch, trotz fehlendem nachgewiesenen Nutzen, bei Myokarditiden unklarer Ätiologie eingesetzt werden kann, da eine Entzündungsreaktion nach einer Virusmyokarditis auch nach Viruselimination anhalten kann.(5,6,41)

Als Endpunkte dieser Untersuchung waren zur klinischen Einschätzung die entsprechende NYHA Klassifikation, zur Objektivierung der Herzleistung die echokardiographische Messung der linksventrikulären Funktion sowie die laborchemische Bestimmung des Herzinsuffizienzparameters NTproBNP geplant. Während die Laborparameter sowie die Linksventrikelfunktion sehr gut erfasst werden konnten, zeigten sich in den vorliegenden Befunden eine nur schlecht dokumentierte NYHA Klassifikation. Diese wurde bei 19 PatientInnen (42,3%) aufgezeichnet und fehlte somit bei 26 (57,7%). Aus diesem Grund konnte der klinische Verlauf nicht sinnvoll beurteilt werden. In den erfassten Werten zeigten jedoch die meisten Erkrankten eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit (NYHA 2-4), weshalb davon ausgegangen werden muss, dass keine asymptomatischen bzw. leichte Myokarditisfälle einer Biopsie unterzogen wurden.

Konkordant dazu zeigten die meisten PatientInnen eine eingeschränkte Linksventrikelfunktion (43 PatientInnen/95,6%), wobei diese bei 22 Fällen (48.9%) hochgradig reduziert war. Ein signifikanter Unterschied der Linksventrikelfunktion zwischen den verschiedenen Myokarditiden sowie der Therapien konnte bei PatientInnen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht festgestellt werden.

Ähnliche Beobachtungen konnten auch bezüglich des NTproBNPs festgestellt werden. So zeigte sich dies bei allen eingeschlossenen PatientInnen bei Studieneinschluss deutlich erhöht, bei der/dem PatientIn mit eosinophiler Myokarditis sogar signifikant höher als bei den anderen Ätiologien. Da jedoch nur ein(e) PatientIn diese Entität hatte, kann dies nicht als repräsentativ angesehen werden. Zwischen den einzelnen Therapieschemata zeigte sich in der Baseline kein Unterschied in dem laborchemischen Herzinsuffizienzparameter.

#### ***4.4 Verlaufskontrollen – Verbessert eine zusätzliche spezifische Therapie nun das Outcome?***

Zur Beurteilung der einzelnen Therapien wurde in der statistischen Auswertung die verabreichte Therapie mit der Veränderung der linksventrikulären Funktion bzw. mit dem Wert des NTproBNP verglichen. Dabei zeigte sich, als Zeichen der Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie, eine signifikante Besserung in allen Krankheits- und Therapiegruppen.

Betrug die linksventrikuläre Funktion zu Beginn der Studie bei entzündlichen Kardiomyopathien im Durchschnitt 27,67%, so war diese in der Kontrolle bei 39,8%, bei den viralen Myokarditiden war eine Steigerung von 27,53% auf 41,8%. Ein signifikanter Unterschied bei einer zusätzlichen spezifischen Therapie im Vergleich zu einer reinen Herzinsuffizienztherapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. So betrug die Linksventrikelfunktion in der ersten Kontrolle in der Herzinsuffizienztherapie 39,9%, in der Gruppe mit zusätzlicher antiviraler Therapie 43,86% und in der Gruppe mit zusätzlicher Immunsuppression 41,36%. ( $p=0,24$ ) Sprich die zusätzliche Durchführung einer spezifischen Therapie brachte keine Verbesserung der Pumpleistung in der ersten Kontrolle. Ein ähnliches Ergebnis brachte die Auswertung des NTproBNPs. Hier sanken die gemessenen Werte signifikant bei der entzündlichen Kardiomyopathie von 2267pg/ml auf 776 pg/ml und bei der viralen Myokarditis von 2480 pg/ml auf 701 pg/ml. Auch in der Gruppen der unterschiedlichen Therapien zeigte sich überall eine signifikante Senkung des Wertes (Herzinsuffizienztherapie 2572 pg/ml auf 914 pg/ml, antivirale Therapie 2293 pg/ml auf 659 pg/ml und unter Immunsuppression von 2714 pg/ml auf 328 pg/ml). Jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Als Einschränkung dieser Interpretation ist, neben der kleinen Fallzahl auch die schlechte Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen sowie das Fehlen einer richtigen Kontrollgruppe zu nennen. So wurden verschiedene Ätiologien der Myokarditis mit verschiedenen Therapiekonzepten behandelt und auch innerhalb einer Gruppe wurden nicht alle PatientInnen nach dem gleichen Schema therapiert. Auch hier wäre ein prospektives Studiendesign mit standardisierten Therapiekonzepten und die Einführung einer doppelverblindeten Kontrollgruppe anzustreben.

In der zweiten Kontrolle zeigte sich ein ähnliches Bild bezüglich der kardialen Pumpfunktion sowie des NTproBNPs wie in der ersten Kontrolle. Auffällig ist jedoch, dass prozentuell wieder mehr PatientInnen eine hochgradig reduzierte Linksventrikelfunktion

im Vergleich zur ersten Kontrolle zeigten. (8,9% in der 1. Kontrolle gegen 22,2% in der 2. Kontrolle). In ganzen Zahlen relativiert sich der Unterschied jedoch wieder, hier zeigten bei der ersten Kontrolle 4 PatientInnen eine Linksventrikelfunktion unter 30% und in der zweiten Kontrolle waren es 6 Erkrankte. Eine konkrete Ursache für diesen Anstieg konnte nicht herausgefunden werden, da jedoch erneut 18 PatientInnen aufgrund von fehlenden Kontrollen aus der Studie ausschieden, sind die Gruppen nicht mehr zur Gänze vergleichbar. Der absolute Anstieg könnte einerseits damit erklärt werden, dass in erster Linie schwer Erkrankte und komplizierte Verläufe vermehrt kontrolliert wurden, andererseits, dass die Echokardiographie eine untersucherabhängige Bildgebung ist und sich somit je Untersucher die Einteilung unterscheiden kann. Auch die Compliance der PatientInnen bezüglich der Medikamenteneinnahme auf längere Zeit konnte nicht kontrolliert werden. Eine weitere Auffälligkeit in der zweiten Kontrolle war, dass es in der Gruppe der viralen Myokarditis zu keinem weiteren Abfall des NTproBNPs. Auch bei der zweiten Kontrolle konnte, unter Berücksichtigung der bereits oben genannten Einschränkungen, keine Überlegenheit einer zusätzlich verabreichten spezifischen Therapie gegenüber einer reinen Herzinsuffizienztherapie gezeigt werden.

#### **4.5 Fazit**

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob eine zielgerichtete Therapie das Outcome einer Myokarditis verbessert. Ein Vorteil einer zusätzlichen spezifischen Therapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, wobei lediglich eine niedrige Fallzahl zur Auswertung kam. Auch die Gruppen bezüglich Myokarditisentitäten und durchgeführter Therapie war aufgrund von nicht standardisierten Kontrollintervallen sowie nicht standardisierten Therapieschemata nur bedingt vergleichbar. Zur besseren Bearbeitung der Fragestellung sollten solche Standards eingeführt und in einer prospektiven Studie untersucht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Wikipedia 21.9.2019. Schema des menschlichen Herzens [Internet]. Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Herz#/media/Datei:Diagram\\_of\\_the\\_human\\_heart\\_\(cropped\)\\_de.svg](https://de.wikipedia.org/wiki/Herz#/media/Datei:Diagram_of_the_human_heart_(cropped)_de.svg)
2. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie. 2008. 486–489 p.
3. Hartmann M., Pabst A. SR et al. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie. 2005.
4. Richardson P, Mc Kenna W, Bristow M. et. all. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* [Internet]. 1996 Mar 1;93(5):841–2. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.841>
5. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48.
6. Leone O, Pieroni M, Rapezzi C, Olivotto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics. *Virchows Arch*. 2019;279–301.
7. Herold G. und M. Innere Medizin. 2017. 231 p.
8. Thiene G, Bruneval P, Veinot J, Leone O. Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: A consensus statement. *Virchows Arch*. 2013;463(1):1–5.
9. Cooper LT, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: Part 1: A systematic literature review for the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2010 study. *Glob Heart* [Internet]. 2014;9(1):121–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.007>
10. Suman A, Schaafsma FG, Elders PJ, van Tulder MW, Anema JR, Mayer T, et al. Engel Yeger and Dunn 2011 sensory processing in adults and affect.pdf. *Pain ...* [Internet]. 2015;12(6):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2016.07.010>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x/full>  
<http://download.springer.com/static/pdf/301/art%3A10.1186%2Fs12889-015-1876->

1.pdf?originUrl=http://http://bmcpublichealth.biomedcen

11. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: A cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2009;95(23):1925–30.
12. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, Mcmanus B. Review Myocarditis. 2016;496–514.
13. Pudukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2007;115(3):279–83.
14. Andrade D V., Gollob KJ, Dutra WO. Acute Chagas Disease: New Global Challenges for an Old Neglected Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):1–10.
15. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):324–49.
16. Rose NR. Viral Myocarditis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):383–9.
17. Sagar S, Liu PP, Jr LTC. Seminar Myocarditis. 2012;379.
18. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, 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* [Internet]. 2003;42(3):466–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00648-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00648-X)
19. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: From experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):683–702.
20. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2348–64.
21. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(7).
22. Rose NR. Myocarditis: Infection versus autoimmunity. *J Clin Immunol*. 2009;29(6):730–7.
23. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C et al. Update on myocarditis. *JACC* [Internet]. 2012;59(9):779–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074>
24. Cooper Jr. LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526–38.
25. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: Prognostic relevance of clinical

- and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326–33.
26. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2073–82.
  27. Caforio AL, Keeling P., McKenna W, All E. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1994;344(8925):773–7.
  28. Li Y, Heuser JS, Cunningham LC, Kosanke SD, Cunningham MW. Mimicry and Antibody-Mediated Cell Signaling in Autoimmune Myocarditis. *J Immunol*. 2006;177(11):8234–40.
  29. Bulkley M.D. BH, Roberts M.D. W. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: A study of 36 necropsy patients. *Am J Med*. 1975;58(2):243–64.
  30. Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2002;113(5):419–23.
  31. Mueller KAL, Mueller II, Eppler D, Zuern CS, Seizer P, Kramer U, et al. Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy. *PLoS One*. 2015;10(5):1–22.
  32. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734–47.
  33. Josselson A, Bagnall J, Virmani R. Acute rheumatic carditis causing sudden death. *Am J Forensic Med Pathol*. 1984;5(2):151–4.
  34. Cooper LT. Acute heart failure due to fulminant and giant cell myocarditis. *Herz*. 2006;31(8):767–70.
  35. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac sarcoidosis: Epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131(7):624–32.
  36. Dubrey SW, Bell A, Mittal TK. Sarcoid heart disease. *Postgrad Med J*. 2007;83(984):618–23.
  37. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2363–75.
  38. Séguéla PE, Iriart X, Acar P, Montaudon M, Roudaut R, Thambo JB. Eosinophilic cardiac disease: Molecular, clinical and imaging aspects. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;108(4):258–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.01.006>

39. Sohn K-H, Song W-J, Kim B-K, Kang M-K, Lee S-Y, Suh J-W, et al. Eosinophilic myocarditis: case series and literature review. *Asia Pac Allergy* [Internet]. 2015;5:123–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5415/apallergy><http://apallergy.org>
40. Al Ali AM, Straatman LP, Allard MF, Ignaszewski AP. Eosinophilic myocarditis: Case series and review of literature. *Can J Cardiol*. 2006;22(14):1233–7.
41. Schultheiss HP, Khl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616–25.
42. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113(6):876–90.
43. Kawai C. From Myocarditis to Cardiomyopathy : Mechanisms of Inflammation an Cell Death: Learning From the Past for the Future. *Heart*. 1999;99:1091–100.
44. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;72(6):561–6.
45. Kaya Z, Afanasyeva M, Wang Y, Dohmen KM, Schlichting J, Tretter T, et al. Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: A role for complement. *Nat Immunol*. 2001;2(8):739–45.
46. Kühl U, Schultheiss H. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*. 144(w14010):1–9.
47. Schultheiss HP, Kühl U. Stand der diagnostik und therapie der inflammatorischen kardiomyopathie. *Internist*. 2008;49(1):7–16.
48. Biesbroek PS, Beek AM, Germans T, Niessen HWM, Van Rossum AC. Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;191:211–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.008>
49. Escher F, Tschöepe C, Lassner D, Schultheiss HP. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: From diagnosis to treatment. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(8):739–48.
50. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims : macroscopic , microscopic and molecular findings. 2001;50:290–300.
51. Keikawus A, Baenkler H-W, Christiane B, All E. *Innere Medizin*. 2009. 162–164 p.
52. Caforio ALP, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Ghirardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies : evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. 2010;779–84.

53. Strauer B, Schultheiss H. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *JACC J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1354–9.
54. Jensen J, Michael LM, Hammarsten O. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP / BNP ratio. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:445–52.
55. Kindermann M, Ukena C, Mahfoud F, Ga B, Gadomski K, Klingel K, et al. Myocardial disease Virus serology in patients with suspected myocarditis : utility or futility ? *Eur Heart J*. 2011;32:897–903.
56. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bo M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:398–405.
57. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. FOCUS ISSUE : CARDIAC IMAGING State-of-the-Art Paper Noninvasive Imaging in Myocarditis. 2006;48(10).
58. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic Findings in Fulminant and Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000;36(1):227–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00690-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00690-2)
59. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K, Pet F. F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. 2011;1773–83.
60. Childs H, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2011;54(3):266–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2011.09.003>
61. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis : A JACC White Paper. *JAC* [Internet]. 2009;53(17):1475–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
62. Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Journal J, Moc CME. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation Expert Recommendations Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation Expert Recommendations. 2019;72(24).
63. Abdel-aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, et al. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005;45(11):1815–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.069>

64. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Coronary heart disease Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. 2009;2869–79.
65. Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. 2008;512:475–512.
66. Lapp H et. al. Das Herzkatheterbuch. 2014. 144–146 p.
67. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current Status of Endomyocardial Biopsy. 2011;1095–102.
68. Rechtsherzkatheteruntersuchung L-, Nauck M. DZHK-SOP-K-05 Herzkatheter. 2014;
69. Besler C, Schuler G, Lurz P. Myokarditis in der Differenzialdiagnose von Kardiomyopathien: Endomyokardiale Biopsie oder MRT? Herz. 2015;40(4):607–15.
70. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis death of Dallas criteria. Circulation. 2006;113(4):593–5.
71. Topkara VK, Dang NC, Barili F, Martens TP, George I, Cheema FH, et al. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. 2006;(May):1190–1.
72. Task A, Members F, Ponikowski P, Poland C, Voors AA, Germany SDA, et al. Guia Insuficiencia Cardiaca 2016. 2016;2129–200.
73. Yancy CW, Givertz MM, Steven Hollenberg FM, Lindenfeld J, Frederick Masoudi FA, McBride PE, et al. ACC/AHA/HFSA FoCuSed updAte WRITING COMMITTEE MEMBERS\* 2016 ACC/AHA/HFSA Focused update on New pharmacological therapy for Heart Failure: An update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2016;134:282–93.
74. Bp LEST. 2013 ESC Pocket guidelines cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J [Internet]. 2013;34(29):2281–329. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh150>
75. Zamorano JL, Priori SG, Tamargo JL, Buxton AE, Halperin JL, Smith SC, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. J Am Coll Cardiol. 2006;48(5):e247–346.
76. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 2010;52:274–88.

77. E. R, MC CARTHY III MD, BOEHMER JMD, HRUBAN RHMD et al. LONG-TERM OUTCOME OF FULMINANT MYOCARDITIS AS COMPARED WITH ACUTE (NONFULMINANT) MYOCARDITIS. N Engl J Med. 2000;342(10):690–5.
78. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, et al. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. 2008;

