

Diplomarbeit

**Literaturstudie:
Die virale Myokarditis**

eingereicht von

Daniela Andrea Gritschacher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald

Univ.-Ass. Dr. med. univ. Klemens Ablasser

Linz, am 17.4.2020

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.

Linz, am 17.4.2020

Daniela Gritschacher eh

Danksagungen

Mein Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald für dessen geduldige Vorgangsweise im Zuge der Betreuung dieser Diplomarbeit. Diese Haltung während der Heranführung an die Methoden des wissenschaftlichen Arbeitens sowie das stets rasche und hilfreiche Feedback haben wesentlich zum Erfolg der Diplomarbeit beigetragen.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich meiner Familie - insbesondere meiner Mutter und meinen drei Großeltern - aussprechen, deren Zusammenhalt, Rückhalt sowie finanzielle Unterstützung von wesentlicher Bedeutung für die Absolvierung des Medizinstudiums waren.

Darüber hinaus möchte ich mich bei all jenen Menschen bedanken, die mir im Zuge des Medizinstudiums sowie der Erstellung der Diplomarbeit mit motivierenden Worten zur Seite standen.

Mein Dank gilt auch FreundInnen und StudienkollegInnen, die dazu beigetragen haben, sehr vielseitige und positive Erinnerungen an die Studienjahre zu schaffen und die Begeisterung für das Fach zu teilen und zu fördern.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die virale Myokarditis ist eine entzündliche Herzmuskelerkrankung, deren Diagnose und Therapie als klinische Herausforderung gelten. Sie stellt eine wesentliche Ursache einer DCM sowie des Herztods dar.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen strukturierten Überblick über den aktuellen Wissensstand zur viralen Myokarditis zu bieten. Dabei werden Empfehlungen, Erkenntnisse, Kontroversen, Forschungsansätze sowie offene Forschungsfragen exploriert und diskutiert. Entsprechende Schlussfolgerungen zur klinischen Anwendbarkeit werden erwogen.

Methodik: Im Rahmen der Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte via PubMed. Zudem wurden Google Scholar, Ovid MEDLINE, Science Direct und die Cochrane Library for Reviews verwendet. Einerseits wurden aktuelle Leitlinien und Publikationen herangezogen, die breite fachliche Anerkennung finden. Andererseits erfolgte eine Suche nach rezenten Studienergebnissen. Weitere Literaturverweise fanden sich auf Webseiten von Fachgesellschaften. Zudem wurden Quellen durch die Analyse zitierter Studien in aktuellen Publikationen oder mittels Web of Science aufgesucht.

Ergebnis: Die Endomyokardbiopsie (EMB) gilt als diagnostischer Goldstandard. Der Nachweis des Virusstamms sowie dessen aktiver Transkription sind zentral. Die klinische Diagnose ist aufgrund der Heterogenität schwierig. Etablierte sowie neue Biomarker wie Micro-Ribonukleinsäure (miRNA) erbringen wertvolle Zusatzinformationen. Das EKG ist als Screening-Methode geeignet und kann prognostische Hinweise geben. Tissue Doppler Imaging (TDI) und Speckle Tracking Echocardiography (STE) zeigen frühzeitig myokardiale Funktionsverluste. Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) hält sich als nicht-invasiver Goldstandard und wurde durch Mapping erweitert.

Die Therapie der Herzinsuffizienz, Vermeidung von Arrhythmien und ein ursachenorientiertes Vorgehen sind grundlegend. Bei negativem Virusnachweis wird eine Immunsuppression, bei positivem Virusnachweis eine antivirale Therapie initiiert. Mangels einheitlicher Empfehlungen für Letztere sollen ExpertInnen konsultiert werden. Eine Stratifizierung entsprechend der Entzündungsreaktion gewinnt zunehmend an Bedeutung. Anstatt genereller Empfehlungen werden vermehrt individualisierte Therapiekonzepte erwogen. Präventive Maßnahmen mittels Impfungen werden untersucht.

Schlussfolgerung: Die frühestmögliche Diagnose stellt ein zentrales Ziel dar, da ein rasches Eingreifen die Prognose günstig beeinflussen kann. Die Therapie gestaltet sich nach wie vor schwierig. Eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit ist notwendig. Zukünftige Studien werden das therapeutische Potenzial neuer Targets klären.

Abstract

Background: Viral myocarditis is an inflammatory disease of the heart muscle, diagnosis as well as therapy can be challenging. It is a major cause of DCM and cardiac death.

The purpose of this diploma thesis is to provide a structured overview of the current level of knowledge about viral myocarditis. Thus, recommendations, insights, controversies, research approaches and open research questions are explored and discussed. Corresponding conclusions on clinical practise are drawn.

Methods: In the course of this diploma thesis, a literature research was conducted on the selected database PubMed. Additionally, Google Scholar, Ovid MEDLINE, Science Direct and Cochrane Library for Reviews were used. On the one hand, current guidelines and publications which are widely recognised were consulted. On the other hand, a search was made for recent study results. Additional bibliographic references were found on the websites of scientific and medical societies. Also, sources were searched by analysing bibliographies of recent publications or by using Web of Science.

Results: Endomyocardial biopsy (EMB) is still the diagnostic gold standard. Detection of the virus strain as well as its active transcription are essential. Due to heterogeneity, clinical diagnosis is difficult. Established as well as new biomarkers such as microRNA (miRNA) provide valuable additional information. ECG is a suitable screening method and can supply indications of prognostic relevance. Tissue Doppler imaging (TDI) and speckle tracking echocardiography (STE) are useful for early detection of myocardial loss of function. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is effective as the non-invasive gold standard and is enhanced by mapping.

Therapy for heart failure, prevention of arrhythmia and a cause-oriented approach are fundamental. In virus-negative cases, immunosuppressive therapy is started. In virus-positive cases, an antiviral therapy is started. Due to lack of generalised recommendations for antiviral therapies, experts should be consulted. Stratification of inflammatory reaction is gaining in importance. As opposed to generalised recommendations, individualised therapeutic concepts are increasingly considered. Preventive measures such as vaccinations are currently examined.

Conclusion: An early diagnosis is a key objective, since a fast intervention can positively affect the prognosis. Therapy is still challenging. Enhanced interdisciplinary cooperation is necessary. Future studies will clarify the therapeutic potential of new targets.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Definition der Myokarditis	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Klinik	2
1.4 Ätiologie	3
1.4.1 Virale Infektion.....	3
1.4.2 Nicht-virale Auslöser.....	4
1.5 Pathogenese	4
1.5.1 Phase 1	5
1.5.2 Phase 2.....	5
1.5.3 Phase 3.....	6
1.6 Diagnostik.....	6
1.6.1 Elektrokardiografie (EKG).....	7
1.6.2 Transthorakale Echokardiografie (TTE)	7
1.6.3 Nukleare Bildgebung.....	7
1.6.4 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR).....	8
1.6.5 Biomarker	8
1.7 Endomyokardbiopsie (EMB).....	9
1.7.1 Indikationen bei Myokarditis.....	9
1.7.2 Durchführung	9
1.7.3 Sicherheit und Komplikationen.....	9
1.7.4 Erkenntnisse	10
1.7.5 Stichprobenfehler.....	11
1.8 Prognose.....	11
1.9 Therapie	12
2 Methoden.....	15
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Einteilungen myokardialer Entzündungen.....	17
3.2 Die fulminante Myokarditis.....	19
3.3 Auswirkungen der viralen Erregerstämme	20
3.4 Aktueller Wissenstand zur Diagnostik	22

3.4.1	Klinische Syndrome	22
3.4.2	Biomarker	24
3.4.3	EKG	26
3.4.4	TDI und STE	26
3.4.5	CMR	27
3.4.6	Computertomografie (CT).....	30
3.4.7	EMB	30
3.4.8	Histologie	31
3.5	Aktueller Wissensstand zur Therapie	34
3.5.1	Reduktion der Herzfrequenz.....	35
3.5.2	Vorbeugung von Arrhythmien	36
3.5.3	MCS.....	37
3.5.4	Perikardbeteiligung.....	38
3.5.5	Immunsuppressive Therapie.....	38
3.5.6	Immunmodulatorische Therapie.....	40
3.5.7	Stammzelltransplantation	44
3.5.8	Neue therapeutische Targets.....	45
3.6	Präventive Ansätze	49
4	Diskussion	50
4.1	Ergebnisse zur Bedeutung der Virusstämme	50
4.2	Ergebnisse zur fulminanten Myokarditis	50
4.3	Ergebnisse zur klinischen Präsentation der viralen Myokarditis.....	51
4.4	Ergebnisse zur Diagnostik	51
4.4.1	Biomarker	51
4.4.2	EKG	52
4.4.3	TDI und STE	52
4.4.4	CMR	52
4.4.5	CT	53
4.4.6	EMB	53
4.5	Ergebnisse zur Therapie.....	54
4.5.1	Herzinsuffizienz.....	54
4.5.2	Arrhythmien	54
4.5.3	Perikardbeteiligung.....	55
4.5.4	Immunsuppressive Therapie.....	55
4.5.5	Immunmodulatorische Therapie.....	55
4.5.6	Neue therapeutische Targets.....	57
4.5.7	Prävention.....	57
4.6	Limitationen der Literaturquellen	57

5 Literaturverzeichnis 59

Glossar und Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACA	Anti-Cardiolipin-Antikörper
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren
AECVP	Association for European Cardiovascular Pathology
Anti-HA	Anti-Heart-Antibodies
AHA	American Heart Association
AMNEF	Autoimmune Myokarditis mit normaler Ejektionsfraktion
Anti-miR	Antisense-Gegenstück der microRNA
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren
AV	Adenoviren
BICC-Trial	Betaferon In Chronic Viral Cardiomyopathy Trial
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAR	Coxsackie- und Adenovirus-Rezeptor
CardAP-Zellen	Cardiac-Derived Adherent Proliferating Cells
CD	Cluster of Differentiation
ci	chromosomal integriert
CMP	Kardiomyopathie
CMPi	Inflammatorische Kardiomyopathie
CMR	Kardiale Magnetresonanztomografie
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CVB	Coxsackievirus B
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns

DANISH	Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality
DC	Dendritische Zellen
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DCMi	Dilatative Kardiomyopathie mit Entzündung
DIG	Digitalis Investigation Group
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EGEr	Early Gadolinium Enhancement Ratio
EKG	Elektrokardiografie
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
EV	Enteroviren
FDG	Fluordesoxyglucose
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HFmrEF	Herzversagen mit mittelgradiger Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzversagen mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzversagen mit verminderter Ejektionsfraktion
HHV6	Humanes Herpesvirus 6
hiPSC-CMs	Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA-DR	Humanes Leukozytenantigen des DR-Isotyps
HPIV-2	Humanes Parainfluenzavirus Typ 2

IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	International Classification of Diseases
IHC	Immunhistochemie
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-1-RA	IL-1-Rezeptor-Antagonist
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
IvIgGAM	Kombinationspräparat der intravenösen Immunglobuline G, A und M
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LLC	Lake Louise Criteria
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical Circulatory Support
MHC	Major Histocompatibility Complex
miRNA	Mikro-Ribonukleinsäure
MINOCA	Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries
MNEF	Myokarditis mit normaler Ejektionsfraktion
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
ms	Millisekunden
NK	Natürliche Killerzellen
NLR	Nod-Like-Rezeptor
NLRP3	Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3
NO	Stickstoffmonoxid

NOD2	Nucleotide-Binding Oligomerisation Domain-Containing Protein 2
NT-proBNP	N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PAS-Reaktion	Periodic Acid-Schiff Reaction
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PVB19	Parvovirus B19
qPCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
S1P	Sphingosin-1-phosphat
SCVP	Society for Cardiovascular Pathology
siRNA	Small-interfering-Ribonukleinsäure
STE	Speckle Tracking Echocardiography
TDI	Tissue Doppler Imaging
T _H	T-Helferzellen
TGF	Transforming Growth Factor
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
Tregs	Regulatorische T-Lymphozyten
TSE	Turbo-Spin-Echo
TTE	Transthorakale Echokardiografie
TWI	T-Wellen-Inversionen
UPS	Ubiquitin-Proteasom-System
VMNEF	Virale Myokarditis mit normaler Ejektionsfraktion
VP	Virusprotein
WCD	Wearable Cardioverter Defibrillator

WHF
WHO

World Heart Federation
World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

<i>Table 1.</i> Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt entsprechend der Klinik, LV-Funktion sowie anhand von Zusatzkriterien.	2
<i>Table 2.</i> Diese Einteilung der viralen Myokarditis anhand des EMB-Ergebnisses bietet eine Grundlage für die Evaluierung des therapeutischen Vorgehens.....	18
<i>Table 3.</i> Veronese et al. verglichen unterschiedliche Diagnosekriterien der fulminanten Myokarditis und empfehlen, darauf beruhend, die folgende Definition.	19
<i>Table 4.</i> Die Myokarditis kann sich klinisch durch mindestens vier Symptomkonstellationen präsentieren.....	22
<i>Table 5.</i> Die bisher für die Diagnose der Myokarditis verwendeten LCC umfassten drei Kriterien. Dabei war der Nachweis von zumindest zwei von drei dieser Kriterien erforderlich.	28
<i>Table 6.</i> Die neuen LCC von Dezember 2018 sehen nun zwei Haupt- und zwei Nebenkriterien vor. Deren Vorliegen ist nicht obligat für die Diagnosestellung einer Myokarditis.....	29
<i>Table 7.</i> Die Beurteilung der myokardialen Entzündungsaktivität kann anhand der Dallas- und der WHF-Kriterien erfolgen. Erstere werden in den USA, zweitere in Europa bevorzugt angewendet.	32
<i>Table 8.</i> Die antiviralen Therapiemöglichkeiten richten sich je nach Verlauf sowie Entzündungs- und Erregernachweis.	40

1 Einleitung

1.1 Definition der Myokarditis

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, deren Diagnose über histologische, immunhistochemische und immunologische Kriterien gestellt wird (1). Die Myokarditis zeichnet sich durch ein stark variierendes klinisches Bild sowie einen heterogenen Verlauf aus (2). Die akute Myokarditis weist eine Symptombdauer von bis zu acht Wochen auf, die chronische besteht darüber hinaus (3).

Initial stellte die Histologie anhand der Dallas-Kriterien die diagnostische Basis dar. Inzwischen wurde diese im Sinne der Kriterien der World Health Organisation (WHO) um Verfahren aus der Immunhistochemie (IHC) und die virale Genomanalyse durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) erweitert (4).

Durch neue Erkenntnisse über die Rolle kardiotoxischer Viren wird eine breitere Definition der Myokarditis und eine alternative Einteilung diskutiert. Unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik sollen z.B. eine fulminante, subakute, chronisch aktive und chronisch persistierende Myokarditis unterschieden werden (5).

1.2 Epidemiologie

Die hohe Variabilität der klinischen Manifestation erschwert die Erhebung der genauen Prävalenz. In den zwei größten Biopsieserien ließ sich bei 9-16% der Erwachsenen, die eine neu aufgetretene dilatative Kardiomyopathie (DCM) unklarer Ursache entwickelten, eine Myokarditis nachweisen (5).

In einer anderen Studie wurden in 8,6% der PatientInnen mit plötzlichem Herztod eine entzündliche Herzerkrankung nachgewiesen, wobei die lymphozytäre Myokarditis und die kardiale Sarkoidose inbegriffen wurden. In Routineuntersuchungen an Verstorbenen wurde in bis zu 9% der Fälle eine Myokarditis vorgefunden (6).

Männer weisen ein höheres Risiko als Frauen auf, das in etwa dem Verhältnis 2:1 entspricht. Zudem wird mit zunehmender Häufigkeit die peripartale Myokarditis diagnostiziert (7).

Die akute Myokarditis manifestiert sich häufiger bei Kindern und Jugendlichen, während chronische Formen einen Erkrankungsgipfel in höheren Altersgruppen aufweisen (3).

Das Erregerspektrum unterscheidet sich mit geografischem Bezug. In Frankreich wurden Enteroviren (EV) als die einzigen verbreiteten kardiotropen Viren gefunden (8). Im Gegensatz dazu stellen in Deutschland Parvovirus-B19 (PVB19) und Humanes Herpesvirus 6 (HHV6) die häufigsten Erreger dar (9). In Süd- und Zentralamerika liegt Myokarditiden am häufigsten *Trypanosoma cruzi*, der Erreger der Chagas-Krankheit, zugrunde (10).

1.3 Klinik

Da die Myokarditis sehr unterschiedliche klinische Bilder aufweisen kann, ist die Diagnose aufgrund der Symptomatik allein zumeist nicht möglich (11).

Die Myokarditis kann sich asymptomatisch, lediglich mit geringen Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), präsentieren. Vorübergehende EKG-Veränderungen treten während endemischen Virusausbrüchen auf. In manchen Fällen geht der kardialen Symptomatik ein viraler Prodromalzustand voraus, der mit unklar zuzuordnenden Symptomen wie Fieber, Muskelschmerz, Palpitationen, respiratorischen oder gastrointestinalen Beschwerden einhergeht. Demgegenüber stehen schwere Verläufe mit akutem oder chronischem Herzversagen, kardiogenem Schock, ventrikulären Rhythmusstörungen sowie plötzlichem Herztod. (5,12).

Die Symptomatik kann einem akuten Koronarsyndrom gleichen und pectorale Beschwerden aufweisen. Dyspnoe oder Erschöpfung sind ebenso möglich. Die Symptomatik kann auch peripartal auftreten (4).

Häufig liegt das klinische Bild einer Herzinsuffizienz vor. Diese wird in drei Gruppen eingeteilt, das Herzversagen mit reduzierter (HFrEF), mittelgradiger (HFmrEF) und erhaltener (HFpEF) Ejektionsfraktion. Die folgende *Tabelle 1* bietet einen Überblick zu dieser Einteilung. Die Zuordnung im Zuge der Diagnostik ist für die Wahl des individuellen therapeutischen Vorgehens von Bedeutung. (13)

Tabelle 1. Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt entsprechend der Klinik, LV-Funktion sowie anhand von Zusatzkriterien.

Art der Herzinsuffizienz	Symptome und evtl. klinische Zeichen	LVEF [%]	Zusatzkriterien
HFpEF	✓	≥50	1. natriuretische Peptide ↑: <ul style="list-style-type: none"> • BNP >35pg/mL und/oder • NT-proBNP >125pg/mL 2. a) diastolische Funktion ↓ oder b) signifikante Strukturpathologie des linken Herzen
HFmrEF	✓	40-49	
HFrEF	✓	<40	X

Adaptiert nach (13).

Eine HFpEF liegt vor, wenn die LVEF ≥50% beträgt, während eine HFrEF eine LVEF <40% aufweist. Als Zwischenstadium gibt es die HFmrEF mit einer LVEF von 40-49%. In allen

drei Fällen liegen Beschwerden sowie optional klinische Zeichen vor. Ab einer LVEF von zumindest 40% muss ebenso eine Erhöhung der natriuretischen Peptide vorliegen und a) entweder eine reduzierte diastolische Funktion oder b) signifikante Strukturveränderungen des linken Herzens (13).

1.4 Ätiologie

Die Auslöser der Myokarditis sind infektiöser oder nicht-infektiöser Art. Da in den vergangenen vier Jahrzehnten virale Infektionen als die am meisten verbreitete Ursache anerkannt wurden (12), wird im Folgenden eine Einteilung in virale und nicht-virale Ätiologien getroffen.

1.4.1 Virale Infektion

Die genaue Ursache der Myokarditis kann in vielen Fällen nicht bestimmt werden. Untersuchungen mittels molekularer Verfahren wie der PCR, weisen darauf hin, dass in Europa und Nordamerika Infektionen mit kardiotropen Viren am häufigsten mit der Myokarditis assoziiert sind (4).

Dazu zählen Adenoviren (AV), Enteroviren, Parvovirus B19, Humanes Herpesvirus 6, Zytomegalievirus (CMV), Echoviren, das Humane Immundefizienzvirus (HIV), Influenza-A-Virus, Epstein-Barr-Virus (EBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) (11).

Es wurde ein Erregershift von den vormals am häufigsten mit der Myokarditis assoziierten EV (wie Coxsackieviren) hin zu PVB19 und HHV6 beobachtet. In ca. 67% der EMB von PatientInnen mit „idiopathischer“ linksventrikulärer Dysfunktion ließen sich virale Genome nachweisen (14).

Der Nachweis einer myokardialen Parvovirus-Infektion hat keinen obligaten Krankheitswert, da dies auch bei gesunden Personen in latenter Form auftritt. Daher wird hierbei zusätzlich erhoben, ob eine aktive Transkription stattfindet. Diese ist mit einer Kardiomyopathie assoziiert (15).

Im klinischen Alltag liegt meist eine virale Ursache und/oder eine Immunreaktion vor. Sogar bei virusnegativen Befunden der PCR und Serologie gilt die virale Infektion als wahrscheinlichste Ursache einer idiopathischen Myokarditis. Dies lässt sich bei fortgeschrittenen Infektionen (z.B. in der 3. oder 4. Woche nach Erregerbefall) damit erklären, dass die Immunreaktion die Viren zu dem gegebenen Zeitpunkt bereits eliminiert hat (16).

1.4.2 Nicht-virale Auslöser

Infektiöse Ursachen

Nicht-virale Infektionen, die mit der Entstehung der Myokarditis in Verbindung stehen, können durch Bakterien, Pilze, Rickettsien, Spirochäten, Helminthen oder Protozoen hervorgerufen werden. Als Beispiele für bakterielle Erreger sind u.a. Borrelien, Streptokokken, Mykoplasmen, Mykobakterien und *Treponema pallidum* zu nennen. Ebenso stehen Pilzinfektionen mit etwa *Candida*, *Aspergillus*, Kryptokokken und Histoplasmen im Zusammenhang mit Myokarditiden. Ein Befall durch Parasiten wie *Schistosoma* oder *Larva migrans* sowie Protozoen wie *Trypanosoma cruzi* stellen mögliche Ursachen dar (12).

Nicht-infektiöse Ursachen

Demgegenüber stehen Autoimmunerkrankungen, Hypersensitivitätsreaktionen, Zustände erhöhter Katecholaminwirkung, Medikamente, Drogen sowie toxische oder physikalische Ursachen (16,17).

Als Beispiele pharmakologischer Substanzen sind etwa Digoxin, Sulfonamide, Cephalosporine, Trizyklische Antidepressiva, Dobutamin oder Anthrazykline zu nennen. Das Rauschmittel Kokain stellt ebenso eine mögliche Ursache dar (12). Die Autoimmunerkrankungen können isoliert am Herzen auftreten oder mit Manifestationen an anderen Organen einhergehen. Dies tritt vor allem bei Sarkoidose, Sklerodermie, systemischem Lupus erythematodes und dem hypereosinophilen Syndrom auf (4). Auch Vaskulitiden wie das Churg-Strauss-Syndrom, Takayasu-Arteriitis oder die Granulomatose mit Polyangiitis sowie Diabetes mellitus, Thyreotoxikose oder das Reizdarmsyndrom stellen Erkrankungen mit immunologischen Vorgängen dar, die mit einer Myokarditis im Zusammenhang stehen (12).

1.5 Pathogenese

In Tierversuchen ließ sich die Rolle von Sexualhormonen, profibrotischen Zytokinen sowie Mechanismen der angeborenen Immunabwehr sowohl bei der Entstehung der Myokarditis als auch der dilatativen Kardiomyopathie nachweisen (18).

Am Beginn der viralen Myokarditis steht die Infektion mit pathogenen Viren oder die Reaktivierung einer latenten Infektion, wie es bei PVB19 auftreten kann. Nachdem sich der Erreger in geeignetem Gewebe vermehrt hat, gelangt er durch hämatogene und/oder lymphogene Streuung in das Myokard (19).

Der Übergang einer akuten viralen Myokarditis in eine DCM erfolgt in drei Phasen:

1.5.1 Phase 1

Das kardiotope Virus wird rezeptorvermittelt in die Kardiomyozyten aufgenommen. Im Falle des Coxsackievirus B (CVB) und manchen AV erfolgt dieser Eintritt über den Coxsackievirus- und Adenovirus-Rezeptor (CAR). Wird der CAR in Tierversuchen entfernt, treten weder die Infektion noch eine histologisch nachweisbare Entzündung auf (12).

Aufgrund des Virusbefalls wird die angeborene Immunabwehr mit vorwiegend Makrophagen und Natürlichen Killerzellen (NK) aktiviert. Auch Interferon gamma (IFN- γ) und Stickstoffmonoxid (NO) werden vermehrt ausgeschüttet (20).

Es ist möglich, dass diese erste Abwehrreaktion die Viren erfolgreich eliminiert und somit einen asymptomatischen Verlauf bewirkt. (21). In den meisten Fällen tritt die Genesung ein. Ansonsten erfolgt die Progression in die nächste Phase (22).

Eine verstärkte Reaktion des angeborenen Immunsystems wurde in Modellversuchen mit männlichem Geschlecht bzw. einer genetischen Prädisposition in Verbindung gebracht (19).

1.5.2 Phase 2

Die zweite Phase weist einen Übergang von der angeborenen zur adaptiven Immunabwehr auf. Virusfragmente werden von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen, im Golgi-Apparat zersetzt und CD8⁺-T-Lymphozyten über den Major Histocompatibility Complex der Klasse I (MHC-I) dargereicht. Diese eliminieren befallene Kardiomyozyten anschließend durch Zytokine oder Perforine (21). Durch die T-Zell-Aktivierung werden in weiterer Folge auch B-Lymphozyten aktiviert, die Antikörper produzieren. Die virale Infektion führt zwar direkt zur myokardialen Schädigung, den größten Teil zum Untergang und Umbau der Kardiomyozyten trägt allerdings ebendiese Abwehrreaktion des Immunsystems bei (19).

Wenn zwischen den Antigenen des Erregers und jenen der körpereigenen Kardiomyozyten molekulares Mimikry auftritt, kann daraus eine Autoimmunreaktion resultieren (21). Hierbei werden Anti-Heart-Antibodies (anti-HA) ausgebildet, die sich gegen herzeigene Proteine wie Myosin, mitochondriale Strukturen sowie muskarinische oder β 1-Rezeptoren richten (19). IL-13 kann in experimenteller Umgebung vor einer autoimmunologisch verursachten Myokarditis schützen, indem es die Differenzierung der Makrophagen beeinflusst (18).

In den meisten Fällen erfolgt auch in dieser Phase eine Viruselimination und das Abklingen der Abwehrreaktion. Bleibt dies aus, kann sich als Phase 3 eine inflammatorische Kardiomyopathie (CMPi) entwickeln, die eine Sonderform der DCM ist (20).

Bei der Entwicklung der DCM sind auch autoimmunologische Mechanismen beteiligt. Die oben beschriebene Kreuzreaktion mit Ausbildung von Autoantikörpern kann den Übergang

in eine DCM vorhersagen. Zudem werden durch die direkte Schädigung der Kardiomyozyten durch den Virusbefall körpereigene intrazelluläre Proteine freigesetzt, die eine autoreaktive T-Zell-Antwort auslösen (17).

1.5.3 Phase 3

Im chronischen Stadium zeigt sich eine geringe Entzündungsaktivität, Zelluntergang, Fibrose und der Übergang in eine DCM (18). In manchen Fällen entwickelt sich eine beide Ventrikel betreffende Dilatation mit Herzversagen. Dies geht mit einer Erregerpersistenz oder latenten Replikation im Endomyokard einher (21).

Bei Enteroviren steht die direkte Schädigung der Kardiomyozyten durch den viralen Befall im Vordergrund, die über zellschädigende Effekte zu einer systolischen Dysfunktion führt. Das PVB19 hingegen kann nach einer Infektion über viele Jahre im Knochenmark verbleiben und befällt erst dann das Endothel des Herzens. Als Folge einer erhöhten Produktion von IL-6 und TNF und der vermehrten Infiltration der Koronarien mit T-Lymphozyten entwickelt sich eine endotheliale Schädigung. Daraus können Perfusionsstörungen entstehen, die in eine systolische Dysfunktion resultieren (12).

Es wird angenommen, dass IL-1 β , IL-4 und IL-17 sowie Transforming-Growth-Factor- β -1 (TGF- β 1) und TNF- α bereits während des akuten Entzündungsstadiums das Remodelling des Herzens auslösen, das sich nach Wochen als Fibrose bzw. der Entwicklung einer DCM manifestiert. Es ist unklar, ob die chronische DCM durch Erregerpersistenz, Autoimmunmechanismen oder Autoinflammation entsteht. Das Verbleiben von Viren im Myokard führt nur bei anfälligen Mäusen zur Entwicklung einer chronischen Myokarditis und DCM. Demgegenüber tritt die chronische Erkrankung auch bei autoimmunen Formen der Myokarditis auf (18). Der Übergang in eine chronische Myokarditis tritt im Tierversuch nur bei Mäusen auf, die während der akuten Myokarditis eine Antwort mit Typ-2-T-Helferzellen (T_H2) entwickeln (18).

1.6 Diagnostik

Die Myokarditis ist unterdiagnostiziert (23). Aus der Klinik oder der Bildgebung ergibt sich kein Befund, der eine Myokarditis definitiv bestätigt (24).

Nach der gründlichen Erhebung der Anamnese erfolgt die körperliche Untersuchung, durch die Hinweise auf die Ätiologie gefunden werden können (16). Gemäß der klinischen Symptomatik sollten zunächst häufige Erkrankungen atherosklerotischer Ursache sowie Klappendefekte ausgeschlossen werden (19).

1.6.1 Elektrokardiografie (EKG)

Bei Verdacht auf Myokarditis ist die Durchführung eines 12-Kanal-EKG empfohlen. Meist treten unspezifische und wenig sensitive Veränderungen wie Störungen der Erregungsrückbildung, Blockbilder, Niedervoltage oder Tachyarrhythmien auf (4).

Stärker auf eine Myokarditis hinweisend ist eine konkave Hebung der ST-Strecke, die über den präkordialen Ableitungen lokalisiert ist und bei der keine reziproken Veränderungen vorhanden sind. Eine T-Negativierung findet bei der Myokarditis meist statt, nachdem die ST-Strecke sich wieder normalisiert hat. Im Gegensatz dazu tritt diese bei einem Myokardinfarkt zumeist auf, während die ST-Strecke noch angehoben ist (25).

Das EKG trägt zur Risikoabschätzung für PatientInnen mit Verdacht auf Myokarditis bei (11). Hinweise auf einen geringeren Behandlungserfolg sind ventrikuläre Extrasystolen, eine pathologische QRS-Achse, eine QTc-Zeit von ≥ 440 ms oder eine QRS-Dauer von ≥ 120 ms (26).

1.6.2 Transthorakale Echokardiografie (TTE)

Bei Verdacht auf Myokarditis wie auch bei hämodynamischen Verschlechterungen bei bestätigter Diagnose wird die Durchführung einer TTE empfohlen. Die Wanddicke, Ventrikelgröße und -funktion und das Vorhandensein eines Perikardergusses können dabei nicht-invasiv beurteilt werden (4).

Die Spezifität ist gering, aber es ist eine Beurteilung der Herzklappen wie auch der Ausschluss anderer kardialer Pathologien möglich. Der Befund variiert nach Art der Myokarditis sowie dem Zeitpunkt der Untersuchung. Bei fulminanter Myokarditis lässt sich eine reduzierte Kontraktilität und eine erhöhte Wandstärke des linken Ventrikels feststellen. Der diastolische Durchmesser des linken Ventrikels zeigt sich dabei unauffällig, das Septum verdickt. Bei der akuten viralen Myokarditis ist der diastolische Durchmesser normal oder vergrößert, aber die Septumdicke nicht erhöht. Letzteres Bild zeigt sich auch bei anderen Arten der akuten DCM (12,25).

Aneurysmen im Apex des linken Ventrikels weisen auf die Chagas-Krankheit hin (25).

1.6.3 Nukleare Bildgebung

Diese Verfahren gehen mit einer Strahlenbelastung einher. Es wird nicht empfohlen, nukleare bildgebende Verfahren standardmäßig einzusetzen. Eine mögliche Ausnahme stellt der Verdacht einer kardialen Sarkoidose dar (4).

Hierbei finden die Szintigrafie mit Gallium-67 sowie eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit Fluordesoxyglukose (FDG) Anwendung (25).

Die Spezifität unter Einsatz von Radionukliden wie Anti-Myosin-Antikörpern gilt für die Myokarditis-Diagnostik als sehr gering und die Sensitivität als stark schwankend (4,27).

1.6.4 Kardiale Magnetresonanztomografie (CMR)

Bei Verdacht auf Myokarditis hat sich das CMR als das nicht-invasive Diagnoseverfahren der Wahl etabliert. Hierbei finden die Lake-Louise-Kriterien (LLC) Anwendung. Diese wurden aufgrund neuer technischer Entwicklungen im Dezember 2018 aktualisiert (24,28). Das CMR kann zwischen akuten wie chronischen sowie ischämischen und nicht-ischämischen Erkrankungen differenzieren. Bei noch erhaltener Funktion des LV sind bereits Beeinträchtigungen des Myokards erkennbar. Ebenso zeigen sich in dem CMR Hinweise, ob die Schäden sich zurückbilden können (29).

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt, bei stabilen PatientInnen das CMR vor einer EMB in Erwägung zu ziehen, jedoch stellt diese keinesfalls einen Ersatz dar. Im Notfall darf eine EMB nicht durch ein CMR verzögert werden (4).

1.6.5 Biomarker

Im Serum können Herzparameter wie Troponin I und Troponin T erhöht sein, deren Sensitivität ist aber eingeschränkt. Diese Werte sollen lediglich als Hinweise betrachtet werden (12). Eine Erhöhung der Troponine zeigt sich hinsichtlich einer Schädigung des Herzmuskels sensitiver als die Kreatinkinase, steht aber nicht im proportionalen Zusammenhang (23,27). Zudem lässt sich anhand der Troponine nicht feststellen, ob der Myokarduntergang auf einer Myokarditis oder auf anderen Ursachen beruht. Unauffällige Troponinwerte schließen eine Myokarditis nicht aus. (23). Weitere Parameter wie die ventrikulären Stressmarker BNP und NT-proBNP oder zirkulierende Zytokine haben keine hohe Spezifität und sind nicht zum Ausschluss einer Myokarditis geeignet (4). Eine Erhöhung der Entzündungswerte wie das C-reaktive Protein (CRP), die Blutsenkung (BSG) oder die Leukozytenzahl weist eine geringe Sensibilität und Spezifität auf (12). Der Nachweis zirkulierender anti-HA im Serum erfolgt durch indirekte Immunofluoreszenz und deutet auf eine Autoimmunreaktion hin (23). Die Virusserologie eignet sich nicht als Alternative zu einem Virusnachweis in einem Biopsat mittels PCR (30,31). Die Laboruntersuchung ist insbesondere für die Diagnose von ANCA-assoziierten Vaskulitiden, systemischem Lupus erythematodes, dem hypereosinophilen Syndrom, Sarkoidose, idiopathischen entzündlichen Myopathien und anderen Erkrankungen, die mit einer kardialen Beteiligung einhergehen können, von Bedeutung (23).

1.7 Endomyokardbiopsie (EMB)

Die EMB ist ein invasives Verfahren, bei dem Myokardproben entnommen werden. Diese werden histologisch, immunhistochemisch und durch molekulare Verfahren zum Virusnachweis ausgewertet (32). Die EMB gilt als Basis zukünftiger spezifischer Diagnose- sowie Prognose- und Therapieansätze der viralen Myokarditis (33).

1.7.1 Indikationen bei Myokarditis

Die EMB gilt als Goldstandard bei vorhandenem Verdacht auf eine virale Myokarditis, wenn die PatientInnen einen kardiogenen Schock aufweisen oder – mit geringerem Empfehlungsgrad – trotz konservativer Therapie keine Besserung zeigen (33). Neuerdings wird eine EMB von der ESC auch für PatientInnen mit einer Pseudo-Infarkt-Symptomatik unter Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit empfohlen (34).

1.7.2 Durchführung

Mindestens drei Proben von 1-2 mm Größe sollten entnommen werden (4). Dies erfolgt während einer Rechts- oder Linksherzkatheter-Untersuchung in liegender Lagerung unter Lokalanästhesie. Währenddessen werden EKG, Blutdruck und Sauerstoffsättigung überwacht. Die häufigsten Zugangswege sind die Vena oder Arteria femoralis, Vena jugularis und Vena subclavia. Eine neue Alternative stellt der transradiale Zugangsweg dar. Unter echokardiografischer und/oder Durchleuchtungskontrolle werden Gewebeproben aus dem rechten oder linken Ventrikel entnommen. Diese werden für die weiteren Untersuchungen in Formalin fixiert oder in Flüssigstickstoff schockgefroren. Vor und nach der Durchführung sollte echokardiografisch sichergestellt werden, dass kein Perikarderguss vorliegt. (32,34).

1.7.3 Sicherheit und Komplikationen

Im rechten Ventrikel erfolgt die Biopsie am Septum interventriculare. Die freie Wand birgt durch ihre geringe Dicke ein höheres Risiko einer Perforation. Im linken Ventrikel besteht das Risiko der Ruptur einer Chorda tendinea, resultierend in einer Mitralklappeninsuffizienz (34). Das Risiko für Komplikationen liegt, gemäß den meisten Fallserien, unter 6%. Dazu zählen ein Hämatom, Arrhythmien, ein Rechtsschenkelblock, Pulmonalarterienembolien oder Regurgitation im Bereich der Trikuspidalklappe (32). Zudem können ein Pneumothorax, eine Perikardtampnade sowie eine Schädigung von Arterien, Venen oder des Nervengewebes auftreten (35). Lebensbedrohliche Komplikationen wie eine rechtsventrikuläre Perforation treten in weniger als 1% der Fälle auf. Einzelne Todesfälle sind dokumentiert (32).

1.7.4 Erkenntnisse

Durch die EMB können virale Erregerstämme sowie eine myokardiale Entzündung nachgewiesen werden (34). Entsprechend diesen Befunden wird die Therapie ausgewählt. Eine Kontroll-Biopsie bereits behandelter PatientInnen ergibt Hinweise, ob die Virusreplikation rückläufig ist. Dies ermöglicht die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens (34). Folgende Untersuchungen werden an dem Biopsat durchgeführt:

Histologie:

Eine aktive Myokarditis weist histologisch eine Infiltration durch Entzündungszellen sowie Nekrosen auf. Fehlt die Nekrose, handelt es sich um eine Borderline-Myokarditis. Die Entzündung wird als gering, mittelgradig oder schwer und nach ihrer Ausbreitung als fokal, konfluierend oder diffus klassifiziert (5). Nach dem Entzündungsinfiltrat werden die eosinophile, lymphozytäre, polymorphe, Riesenzellmyokarditis und die kardiale Sarkoidose unterschieden. Weiters gibt es die virale sowie die autoimmune Myokarditis und eine kombinierte Form (4). Die virale Myokarditis präsentiert sich meist als lymphozytäre Myokarditis (7).

Immunhistochemie:

Hierdurch werden die Subtypen der Entzündungszellen sowie ihr Ausmaß bestimmt (36). Um die Sensitivität zu gewährleisten, werden eine Vielzahl von Antikörpern wie Anti-CD3 oder Anti-CD68 sowie T-Lymphozyten nachgewiesen. Ebenso kann eine autoimmune Myokarditis mit negativem Virusnachweis durch eine Hochregulierung des Humanen Leukozytenantigens des DR-Isotyps (HLA-DR) festgestellt werden (4).

PCR:

Der Virusnachweis erfolgt durch eine Reverse-Transcription-PCR (RT-PCR) der EMB sowie zusätzlich einer Blutprobe. Letztere ergibt Hinweise über eine systemische akute Virusinfektion und dient dem Ausschluss, dass einem positiven Virusnachweis in der EMB infizierte Blutzellen zugrunde liegen. Durch die RT-PCR kann weiters die aktive Virusreplikation anhand viraler Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) festgestellt werden. Diagnostisch erschwerend ist, dass diese mRNA bei chronischen Infektionen oft nur in geringem Maß vorhanden ist. Die RT-PCR soll stets gemeinsam mit bioptischen Positiv- und Negativkontrollen erfolgen (4).

1.7.5 Stichprobenfehler

Eine Limitation der EMB stellt der Stichprobenfehler (Sampling Error) dar: Werden nur wenige Gewebeproben entnommen, treten häufiger falsch-negative Ergebnisse auf (33). Die Proben werden entsprechend in höherer Zahl sowie an verschiedenen Stellen des Ventrikelmyokards entnommen, um falsch-negative Resultate bei fokalen Entzündungen möglichst zu verhindern (34).

1.8 Prognose

Die Ätiologie der Myokarditis sowie das Ausmaß der kardialen Schädigung und des Umbaus bestimmen die Prognose (23). Männer sind häufiger von einer Myokarditis betroffen, weisen schwerere Verläufe und eine insgesamt schlechtere linksventrikuläre Funktion als Frauen auf (37).

Eine akute Myokarditis bildet sich in der Hälfte der Fälle binnen 2-4 Wochen zurück. Bei einem Viertel bleiben Funktionseinschränkungen zurück. Bis zu 25% entwickeln schwere Komplikationen, bis hin zur DCM mit Notwendigkeit einer Herztransplantation (4). Liegt eine DCM vor, beträgt das 5-Jahres-Überleben unter Therapie der Herzinsuffizienz 55% (38).

Bei erhaltener LVEF und milder Klinik reicht eine konservative Therapie aus. Sobald sich EKG und Echokardiografie normalisiert haben, gelten diese PatientInnen als gesund (16).

Bei einer fulminanten Myokarditis tritt häufiger der Bedarf einer Herztransplantation sowie eine höhere Mortalität auf als bei einem nicht-fulminanten Verlauf. Dies gilt auch bei viraler Myokarditis. Ebenso ist die LVEF anfänglich geringer und bleibt im weiteren Verlauf unter dem Level der PatientInnen mit nicht-fulminantem Verlauf (39).

Die Mortalität bei viraler Myokarditis, über 4,7 Jahre beobachtet, betrug 19,2%. LGE galt dabei als unabhängiger Prädiktor der Prognose, der zuverlässiger als das Stadium nach der New York Heart Association (NYHA), LVEF und der linkventrikuläre enddiastolische Durchmesser war (40).

Eine beidseitig eingeschränkte Herzfunktion bei Diagnosestellung, eine Viruspersistenz und das Vorhandensein von anti-HA sind jeweils als nachteilige prognostische Marker bekannt (41). Die Viruselimination steht mit einer Reduktion des LV-Durchmessers und einem Anstieg der LVEF im Zusammenhang (36).

Eine frühe Steigerung der LVEF geht mit einer besseren Langzeitprognose einher (2).

Wie Rigopoulos et al. in einem Review aus dem Jahr 2019 zeigen, gilt das Vorliegen einer Entzündung im Herzmuskelgewebe in diversen Studien als Hinweis für eine schlechtere

Prognose (42). Ebenso ist eine subklinische Entzündung mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet (23).

Kindermann et al. fanden im Zuge ihrer im Jahr 2008 publizierten Studie drei unabhängige Faktoren, die mit einem schlechten klinischen Ergebnis bei Myokarditis-Verdacht vergesellschaftet sind:

- die fehlende Therapie mit Beta-Blockern
- das initiale Vorliegen NYHA-Stadium III oder IV sowie
- ein Entzündungszellinfiltrat im Herzmuskelgewebe, gesichert durch einen immunhistochemischen Nachweis.

Die Detektion eines Virus oder die Erfüllung der Dallas-Kriterien im histologischen Befund standen in keinem Zusammenhang mit einem ungünstigen Therapieergebnis (43).

Es ist nicht belegt, dass eine antivirale oder immunsuppressive Therapie oder die Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIg) das Überleben begünstigen. Dennoch zeigten sich Hinweise auf positive Effekte auf die Herzfunktion sowie eine Besserung der klinischen Beschwerden (16). Die Therapie mit Prednison und Azathioprin wies bei PatientInnen mit chronischer Myokarditis, symptomatischem Herzversagen und virusnegativer EMB eine Verbesserung der Dyspnoe und der Herzfunktion auf (22).

1.9 Therapie

Die akute Myokarditis benötigt bei normaler Ventrikelfunktion meist keine Behandlung. Für 6 Monate sollte auf körperliche Anstrengung verzichtet werden. Nach einer echokardiografischen Kontrolle, dem Ausschluss relevanter Arrhythmien unter Belastung sowie einem 24-Stunden-EKG kann danach wieder sportlichen Aktivitäten nachgegangen werden (20).

Bleibt die Ventrikelfunktion eingeschränkt, sind eine Flüssigkeitsrestriktion, natriumarme Ernährung und die Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) empfohlen (22).

Im Folgenden wird die Therapie der Herzinsuffizienz beschrieben. Speziellere Therapieverfahren sowie neue Therapieansätze werden im Ergebnisteil detailliert vorgestellt. Die allgemeine Therapie der viralen Myokarditis kommt unabhängig von der hämodynamischen Stabilität zur Anwendung und entspricht jener der chronischen Herzinsuffizienz. Dabei steht die neurohumorale Blockade durch die Gabe von Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE-I) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB), Beta-Blockern oder Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) im Mittelpunkt (13,27,44).

Gemäß den ESC-Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2016 ist obiges Regime für alle PatientInnen mit HFrEF empfohlen, wenn keine Gegenanzeigen vorliegen. Bei Verabreichung dieser Medikamente, mit Ausnahme der ARB, konnte eine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden. Dementsprechend gilt die Empfehlung des Einsatzes von ARB bei HFrEF nur in jenen Fällen, in denen a) die Anwendung eines ACE-I nicht möglich ist, oder b) ein ACE-I eingenommen, ein MRA aber nicht angewendet werden kann (13).

Die ACE-I werden bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert. ACE-I sollten ebenso bei beschwerdefreien PatientInnen mit reduzierter systolischer LV-Funktion eingesetzt werden, weil damit die Progression, die Krankenhauseinweisungen und die Mortalität vermindert werden können (13).

Eine rezente Therapieoption stellen die Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) dar. Ein Beispiel aus dieser Wirkstoffklasse ist die Kombination Sacubitril/Valsartan. In der PARADIGM-HF-Studie aus dem Jahr 2014 wurden über 8000 Fälle von Herzinsuffizienz ausgewertet und die Effekte des ACE-I Enalapril jenen der ARNI gegenübergestellt. Dabei wurde nachgewiesen, dass ARNI bei HFrEF günstige therapeutische Effekte wie eine geringere Mortalität und weniger Klinikeinweisungen bewirken (45).

Die ESC-Leitlinien empfehlen den Einsatz der ARNI anstelle der ACE-I in jenen Fällen, in denen die Kriterien der Studie vergleichbar erfüllt sind und bei denen therapierefraktäre Beschwerden vorliegen (13).

In Bezug auf Beta-Blocker gibt es unterschiedliche Positionen. Während Roubille et al. anmerkten, dass Beta-Blocker in mehreren Empfehlungen gar nicht oder nur unspezifisch erwähnt werden, verwiesen Maisch et al. auf diese als wichtigen Bestandteil der Therapie der Herzinsuffizienz hin, unabhängig der Ätiologie (46,47). Beta-Blocker zeigten sich auch im konkreten Kontext der Myokarditis als bedeutsam: Wurden sie nicht verabreicht, so stand dies in deutlichem Zusammenhang mit einem schlechten klinischen Ergebnis. (43). Erklärungsansätze für positive Effekte der Beta-Blocker stellen eine anti-arrhythmische Wirkung sowie eine Verlängerung der Diastolen-Dauer dar (46).

Ergänzend haben sich auch Diuretika sowie Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten bewährt (27). Gemäß den ESC-Leitlinien sind Diuretika als zusätzliche Medikation für jene PatientInnen empfohlen, die Stauungszeichen aufweisen. Die Dosierung sollte dem jeweiligen Bedarf angepasst werden (13).

Der akute Einsatz pharmakologischer Vasodilatoren (z.B. Nitroglycerin, Nitroprussid) oder Inotropika (z.B. Dobutamin, Dopamin, Milrinon) sollte im Falle der Myokarditis nur mit großer Vorsicht und wenn, dann lediglich auf der Intensivstation stattfinden (48).

Entwickelt sich eine hämodynamische Instabilität, so muss eine Verlegung in ein intensivmedizinisches Setting erfolgen, um die Atem- und Kreislauffunktion pharmakologisch und unter Umständen mechanisch zu stabilisieren (27).

Mechanische Kreislaufunterstützung (MCS)

Bei einer Verschlechterung trotz bestmöglicher medikamentöser Therapie kann eine MCS erforderlich werden. Dazu zählen ein Left Ventricular Assist Device (LVAD), eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) und die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Bei schweren Verläufen und kardiogenem Schock wird ECMO als Bridge-to-Transplant-Verfahren oder als Bridge-to-Recovery angewendet (20).

Arrhythmien

Für die Vermeidung von Arrhythmien gelten die allgemeinen Leitlinien. Bei komplettem AV-Block kann ein passagerer Schrittmacher angewendet werden. Ein tragbarer Kardioverter-Defibrillator (WCD) wie etwa LifeVest bietet bei schweren ventrikulären Arrhythmien eine nicht-invasive Zwischenlösung. Der Einsatz eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) gilt als umstritten, da eine vollständige Remission eintreten kann (4).

2 Methoden

Die Diplomarbeit wird als Literaturrecherche durchgeführt.

Hierbei handelt es sich nicht um einen systematischen Review, der möglichst vollständig die aktuell verfügbare Literatur einschließen soll.

Das Ziel ist stattdessen, basierend auf dem Studium möglichst rezenter Literatur, eine geordnete Übersicht über die Thematik der viralen Myokarditis zu schaffen, auf deren Grundlage das Thema vom Allgemeinen in die Tiefe geführt wird. Dabei wird der aktuelle Wissensstand beleuchtet sowie auf neue Forschungserkenntnisse und Empfehlungen eingegangen. Dies erfolgt strukturiert, wobei ein Thema nach dem anderen abgehandelt wird.

Ein besonderes Augenmerk liegt auf unterschiedlichen Aussagen verschiedener Quellen. In solchen Fällen werden diese gegenübergestellt, kritisch reflektiert und es erfolgt der Versuch, die Zusammenhänge und Hintergründe zu finden, die divergierende Sichtweisen erklären können.

Zudem werden neueste Forschungsansätze und Hypothesen in die Diplomarbeit miteinbezogen. Somit sollen letzten Endes empirische und theoretische Ansätze miteinbezogen werden.

Für diese Literaturstudie wurden zu großen Teilen allgemein oder im Zuge der Erstellung der Diplomarbeit kostenlos zugängliche Publikationen und Empfehlungen herangezogen.

Zunächst erfolgte das allgemeine Einlesen in das Thema der viralen Myokarditis, wobei Fachbücher für das Medizinstudium sowie das Online-Angebot (kostenloser Zugriff auf Volltexte bzw. E-Books) der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz herangezogen wurden.

Für tiefergehende Informationen und die Recherche des aktuellen Wissensstandes wurde möglichst systematisch nach aktuellen Publikationen in Online-Datenbanken gesucht. Diese Quellen wurden im Vergleich gelesen, wobei Gemeinsamkeiten und Unterschieden identifiziert wurden. Zu diesen Datenbanken zählt primär die textbasierte Referenzdatenbank PubMed. Weiters wurde die Literatur-Suchmaschine Google Scholar genutzt sowie Ovid MEDLINE, die Online-Datenbank Science Direct und die Cochrane Library for Reviews.

Die Suche nach weiteren Publikationen erfolgte ergänzend mithilfe der Zitationsdatenbank Web of Science (vormals: ISI Citation Indices).

Die Suche erfolgte primär in englischer Sprache, ergänzend dazu ebenfalls auf Deutsch.

Für spezifischere Fragestellungen wurde der PubMed Advanced Search Builder angewandt, um irrelevante Literaturquellen aus den Suchergebnissen schrittweise möglichst auszuschließen. Dabei wurde beispielsweise der Suchbegriff „myocarditis“ AND „viral“ mit themenspezifisch wechselnden Schlagworten wie „biopsy“, „imaging“, „pathogenesis“, „recommend“, „shift“, „therapy“ oder „treatment“ kombiniert. Dabei wurde darauf geachtet, stets die aktuellsten Publikationen heranzuziehen.

Gelegentlich wurden Referenzen aus rezenten Artikeln nachverfolgt, um weitere Erkenntnisse sowie thematisch verwandte Publikationen der Autoren zu finden.

Bei der Suche nach Empfehlungen wurde darauf geachtet, dass es sich möglichst um Veröffentlichungen international anerkannter Organisationen wie der ESC handelt. Ebenfalls wurde hierbei, wie auch bei anderen Referenzen, darauf geachtet, ob diese häufig zitiert wurden oder ob Reviews vorhanden sind. War dies der Fall, wurden diese Reviews herangezogen, um die Qualität der Publikationen zu bewerten und mögliche Hinweise auf Limitationen oder Korrekturen zu bekommen.

Bei Studien wurde hinterfragt, ob die Größe des PatientInnenkollektivs aussagekräftige Schlussfolgerungen über die Hypothese erlaubt. Weiters lag das Augenmerk auf die Erklärung von Interessenskonflikten.

Für die Recherche wurde auch auf Webseiten verschiedener Fachgesellschaften wie der ESC zugegriffen, um Informationen über aktuelle und weitere Publikationen zu suchen. Gelegentlich erfolgte auch eine Web-Suche nach spezifischen Autoren und deren Publikationslisten.

In diese Literaturrecherche wurden Publikationen, die auf Konzepten basierten, die wissenschaftlich nicht anerkannt sind, nicht miteingeschlossen. Zudem wurden keine Publikationen berücksichtigt, die sich vorwiegend auf die Anwendung in der Veterinärmedizin beziehen.

Für die Sammlung, Organisation und Zitation der Literaturquellen wurde die webbasierte Software RefWorks verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Einteilungen myokardialer Entzündungen

Im Jahr 1996 vereinheitlichte die Task Force zur Definition und Klassifikation der Kardiomyopathie die CMPi über den Nachweis einer myokardialen Entzündung anhand der Dallas-Kriterien sowie eines Funktionsverlusts. Nach diesen werden die aktive, wiederkehrende und abheilende Form sowie die Borderline-Variante abgegrenzt. Eine nicht-inflammatorische virale Kardiomyopathie wird demnach durch einen positiven Virusnachweis ohne Entzündungszeichen nachgewiesen (44).

Eine einheitliche quantitative Definition einer myokardialen Entzündung wurde im Zuge des World Heart Federation (WHF) Consensus Meeting im Jahr 1999 erzielt. Dabei einigte man sich auf den Nachweis von mindestens 14 den Herzmuskel infiltrierenden Entzündungszellen pro mm². Dazu zählen bis zu vier Monozyten oder Makrophagen je mm² sowie B- und T-Lymphozyten (49). Nach dem Positionspapier der ESC-Arbeitsgruppe für myo- und perikardiale Erkrankungen aus dem Jahr 2013 ist es empfohlen, dass dabei mindestens 7 CD3+-T-Lymphozyten/mm² vorhanden sein sollen (4). Für die fulminante Myokarditis müssen, gemäß der Kriterien der WHF, mindestens 50 infiltrierende Entzündungszellen pro mm² vorhanden sein (44).

Die WHF-Kriterien definieren ebenfalls die Abgrenzung der viralen von einer autoreaktiven Myokarditis. Dazu wird eine quantitative Real-Time-PCR (qPCR) durchgeführt. Sind virale Genome nachweisbar, handelt es sich um eine virale Myokarditis. Liegt dagegen eine myokardiale Entzündung bei fehlendem Erregernachweis vor, so handelt es sich um eine autoreaktive Myokarditis bzw. autoreaktive inflammatorischen CMP (44,49).

Die virale Myokarditis kann anhand des EMB-Befundes in unterschiedliche Formen eingeteilt werden. Dabei werden eine Viruselimination oder -persistenz, die myokardiale Entzündung sowie die LV-Funktion betrachtet. Dies wird in *Tabelle 2* veranschaulicht.

- Es ist möglich, dass die Immunreaktion den viralen Erreger erfolgreich eliminiert und die Entzündung wieder abklingt. Bleiben dabei keine bioptisch feststellbaren Folgeschäden zurück, so stellt dies den günstigsten Fall dar, die Restitutio ad integrum. Bleibt dagegen eine Funktionseinschränkung zurück, wird dies als DCM klassifiziert.

- Alternativ kann die Entzündungsreaktion trotz Viruselimination chronisch bestehen bleiben. Wirkt sich dies nicht auf die LV-Funktion aus, so handelt es sich um eine chronische Myokarditis. Ist die LV-Funktion dagegen reduziert, definiert das die virale inflammatorische CMP.
- Im Gegensatz zu den obigen Verläufen kann auch der Fall eintreten, dass die Viren im Myokard verbleiben. Unabhängig davon, ob dies mit einer Entzündungsreaktion oder funktionellen Einschränkungen einhergeht, handelt es sich dabei um eine virale Herzmuskelerkrankung (50). Nach Maisch et al. aus den Jahren 2014 und 2019 wird die virale Herzmuskelerkrankung dagegen schon durch die Erfüllung der Kriterien einer DCM, also auch über das Vorliegen einer Funktionseinschränkung, definiert. Das Vorliegen eines positiven Erregernachweises sowie der myokardialen Entzündung wird hier übereinstimmend als Diagnosekriterien vorausgesetzt (44,49).

Tabelle 2. Diese Einteilung der viralen Myokarditis anhand des EMB-Ergebnisses bietet eine Grundlage für die Evaluierung des therapeutischen Vorgehens.

	Virusnachweis	Entzündung	Funktion
Restitutio ad integrum	-	-	o.B.
DCM	-	-	↓
Chronische Myokarditis	-	dauerhaft +	o.B.
Viral bedingte inflammatorische CMP	-	dauerhaft +	↓
Virale Herzmuskelerkrankung	dauerhaft +	+/-	o.B./↓

Adaptiert nach (50).

Eine die Funktion betreffende Sonderform stellt die Myokarditis mit normaler Ejektionsfraktion (MNEF) dar. Dabei liegt bioptisch der Entzündungsnachweis vor, dennoch sind keine nennenswerten dilatativen Veränderungen oder funktionellen Einbußen feststellbar. Als Erweiterung können, entsprechend der obigen Unterscheidung, die autoimmune sowie virale Myokarditis mit jeweils normaler Ejektionsfraktion unterschieden werden. Dafür finden die Termini AMNEF und VMNEF Anwendung (44,49).

3.2 Die fulminante Myokarditis

Die fulminante Myokarditis ist eine Verlaufsform der akuten Myokarditis, die durch ihr rasches Voranschreiten geprägt ist. Charakteristisch sind ein plötzlicher Beginn durch eine rasch zunehmende Kreislaufinstabilität, potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien sowie eine mögliche Schocksymptomatik. Im Jahr 2018 schlugen Veronese et al. eine Definition der fulminanten Myokarditis nach jenen Charakteristika vor, die in *Tabelle 3* gegenübergestellt werden (51).

Für die Diagnosestellung muss ein eindeutiger Krankheitsbeginn vorliegen. Es handelt sich um einen akuten Verlauf, d.h. dass der Beginn der Beschwerden weniger als 2-4 Wochen zurückliegt. Die PatientInnen präsentieren sich mit labiler Kreislaufsituation und benötigen entsprechende Unterstützung. Die floride Entzündung, unabhängig des histologischen Typs, besteht multifokal. Hinweise auf den Übergang einer akuten in eine fulminante Myokarditis stellen pathologische Rhythmus- und Endstreckenveränderungen im EKG, ein Abfall der systolischen Funktion, ein Blutdruckabfall, ein sowie ein Anstieg der Troponinwerte dar. (3,51).

Tabelle 3. Veronese et al. verglichen unterschiedliche Diagnosekriterien der fulminanten Myokarditis und empfahlen, darauf beruhend, die folgende Definition.

	Kriterium	Charakteristika
1	Akut	bisherige Beschwerdedauer max. 2-4 Wochen
2	Instabile Kreislaufverhältnisse	Herzrhythmusstörungen, kardiogene Schocksymptomatik, plötzlicher Herztod u.a.
3	Unterstützungsbedarf des Herz-Kreislauf-Systems	medikamentös oder MCS
4	Mehrere parallele aktive Herde	wobei die histologische Klassifikation des Infiltrats (z.B. lymphozytär, eosinophil, granulomatös...) unerheblich ist

Adaptiert nach (51).

Über die fulminante Myokarditis existieren nur wenige epidemiologische Daten. Sie tritt in jedem Lebensalter, v.a. aber in jungen Lebensjahren, auf (51).

Eine retrospektive Studie von Ammirati et. al. aus dem Jahr 2017 ergab eine Verteilung von 29% (55 Personen) mit einer fulminanten und 71% (132 Personen) mit einer nicht-fulminanten Verlaufsform unter insgesamt 187 Myokarditis-Fällen. Die virale Myokarditis

wies dabei einen Anteil von 26% (34 Personen) der fulminanten und 74% (96 Personen) der nicht-fulminanten Verlaufsform auf (39).

Wenn die fulminante Myokarditis rechtzeitig erkannt und adäquat therapiert wird, so ist die Prognose mit einer Überlebensrate von ca. 90% günstig. Die nicht-fulminante, akute Verlaufsform ist dagegen weniger eindeutig zu erkennen und weist eine ungünstige Prognose auf. Hier liegt die Sterberate binnen eines Jahres, bei zeitnaher Diagnosestellung, bei 20% und binnen 11 Jahren bei 55% (3).

3.3 Auswirkungen der viralen Erregerstämme

Dennert et al. kamen im Zuge eines Reviews aus dem Jahr 2008 zu dem Schluss, dass die Prognose einer akuten Myokarditis bei positivem EMB-Nachweis von PVB19, besonders in Kombination mit HHV6, schlechter ist (17).

In einem systematischen Review von Rigopoulos et al. aus dem Jahr 2019 wurde diese Annahme in Frage gestellt. Einerseits war das einbezogene PatientInnenkollektiv einer der beiden Studien, auf die Dennert et al. sich beriefen, sehr spezifisch ausgewählt. Andererseits erbrachte eine vergleichbare Studie gegenteilige Ergebnisse. Eine Vielzahl an anderen Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Nachweisbarkeit von PVB19 im Myokard und einer schlechteren Prognose auf (42).

Ebenso besteht kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Viruslast an PVB19 im Myokard und dem Langzeit-Outcome (52).

Der positive PCR-Nachweis von PVB19 im Myokard ist nicht zwangsläufig als Beweis dafür zu betrachten, dass dieser Virusstamm die Ursache einer Myokarditis oder DCM darstellt. PVB19 ist dazu imstande, nach einer Erstinfektion lebenslang in diversen Körperzellen zu persistieren, was als Bioportfolio-Effekt bezeichnet wird. Dies ist nicht zwangsläufig von Krankheitswert (42).

Dennoch scheint eine hohe Last an Kopien der Desoxyribonukleinsäure (DNA) des PVB19 für das Krankheitsbild der viralen Myokarditis von Bedeutung zu sein (33). So konnte beispielsweise von Schultheiss et al. im *Betaferon In Chronic Viral Cardiomyopathy Trial* (BICC-Trial) aus dem Jahr 2016 ein deutlicher Rückgang der klinischen Beschwerden beobachtet werden, wenn die Viruslast von PVB19 im Zuge einer Therapie mit IFN- β -1b vermindert wurde. Dieser Effekt trat ein, obwohl das Virus nicht vollständig eliminiert wurde (53). Ebenso ging die Behandlung mit IFN- β bei Vorliegen einer PVB19-Infektion mit einem Rückgang der endothelialen Dysfunktion einher, auch wenn das Virus in den Körperzellen persistierte (44).

Darüber hinaus ist die Bemessung der Transkriptionsaktivität von PVB19 von Aussagekraft. Das Ausmaß der Transkription lässt sich über die Virusprotein-RNA VP1-/VP2 beurteilen. Es liegt die Annahme vor, dass bei einer hohen Transkriptionsaktivität die Genexpression im Myokard verändert stattfindet. Entsprechende Unterschiede der Proteinexpression wurden ebenfalls bei An- und Abwesenheit von PVB19 zugehöriger mRNA im Myokard nachgewiesen. Eine weitere Annahme lautet, dass die myokardiale Präsenz von PVB19 erst in Kombination mit anderen Viren von Bedeutung für die Entstehung einer viralen Myokarditis oder DCM ist (33).

Diese Erkenntnisse sind mit dem Ansatz vereinbar, dass PVB19 nicht zwangsläufig in latenter Form, sehr wohl aber bei Vorliegen in großer Zahl oder gemeinsam mit anderen Viren im Zusammenhang mit einer Myokarditis steht.

Inzwischen wurde gezeigt, dass eine Transkriptionsaktivität von PVB19 bei 15-25% der Fälle einer symptomatischen Herzinsuffizienz nachweisbar ist (44).

Klinisch tritt bei PatientInnen mit einer PVB19-assoziierten Herzmuskelerkrankung, ob mit oder ohne Entzündungsaktivität, signifikant häufiger eine Angina-Pectoris-Symptomatik auf (54).

Hinsichtlich der Elimination des Erregers kamen Van Linthout et al. in einem Review aus dem Jahr 2018 zu dem Schluss, dass die Prognose bei anhaltender Präsenz von PVB19 oder HHV6 im Myokard günstiger oder zumindest nicht wesentlich schlechter ist, als bei EV oder AV (33).

Deutlicher zeigte sich die Bedeutung von CVB3 für die Entwicklung einer Myokarditis. Durch Versuche an Mäusen, wie auch durch eine Metastudie, konnte ein ursächlicher Zusammenhang gezeigt werden. Hier zeigte eine erregerspezifische Therapie darüber hinaus Vorteile hinsichtlich des Krankheitsverlaufs (42).

Frustaci et al. beobachteten im Jahr 2015 eine besonders ungünstige klinische Prognose bei jenen PatientInnen, die nicht auf die immunsuppressive Therapie ansprachen und bei denen der myokardiale Nachweis von AV oder EV positiv blieb (31).

3.4 Aktueller Wissenstand zur Diagnostik

3.4.1 Klinische Syndrome

Die Myokarditis kann sich durch sehr heterogene Symptome manifestieren. Dennoch ist es möglich, mindestens vier charakteristische Syndrome zusammenzufassen, die in *Tabelle 4* dargestellt sind. Dabei handelt es sich um eine rasch progrediente, lebensbedrohliche Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörung, ein klinisches Bild wie bei einem akuten Koronarsyndrom oder eine akute oder chronische Herzinsuffizienz (44,47).

Tabelle 4. Die Myokarditis kann sich klinisch durch mindestens vier Symptomkonstellationen präsentieren.

	Klinische Manifestation	Klassische Befunde	Mögliche Auslöser
1	vital bedrohliche Herzinsuffizienz/ Arrhythmien	<u>Klinik:</u> kardiogener Schock, NYHA III-IV <u>Labor:</u> ↑ NT-proBNP, ↑ Troponin I/T	fulminante Myokarditis
2	Akutes Koronarsyndrom	<u>Klinik:</u> pektanginöse Beschwerden <u>EKG:</u> Abnormitäten der Endstrecken <u>Labor:</u> ↑ NT-proBNP, ↑ Troponin I/T	häufig postinfektiös, viral (v.a. PVB19), +/- Perikarditis
3	Akute Herzinsuffizienz	<u>Klinik:</u> Zeichen der systolischen/diastolischen Dysfunktion <u>EKG:</u> heterogene Veränderungen möglich <u>Labor, temporär:</u> ↑ NT-proBNP, ↑ Troponin I/T	virale/autoreaktive DCMi
4	Chronische Herzinsuffizienz	<u>Klinik:</u> chronische reduzierte Herzfunktion <u>EKG:</u> AV-Block, Schenkelblöcke, Abnormitäten der Endstrecken <u>Labor:</u> ↑ NT-proBNP, ↑ Troponin I/T	virale/autoreaktive DCMi, fokale Entzündung oder Borderline-Myokarditis

Adaptiert nach (44,47).

Welche dieser Symptomkonstellationen auftritt, steht in engem Zusammenhang mit vorbestehenden Erkrankungen, der individuellen Anfälligkeit sowie der Ursache der Myokarditis. So ist es gelegentlich sogar möglich, Hinweise auf die Krankheitsentstehung abzuleiten. Bei Verdachtsfällen muss mittels Herzkatheteruntersuchung gesichert werden, dass die Klinik nicht aufgrund einer KHK besteht (47). Durch eine Perikardreizung kann es im Zuge einer Myokarditis zu ähnlichen Thoraxschmerzen kommen (27).

Liegen trotz koronarangiografischen KHK-Ausschlusses auffällige Biomarker im Blutlabor, ST-Strecken-Veränderungen im EKG und Wandbewegungsstörungen im Herzultraschall vor, so wird dies als Myokardinfarkt mit nicht-obstruktiven Koronararterien (MINOCA) bezeichnet. In solchen Fällen wird eine Abklärung mittels CMR angeraten, da eine Myokarditis eine mögliche Ursache dieses Beschwerdebilds darstellt (3).

Die subklinische Myokarditis

Im Falle der Myokarditis ist es möglich, die charakteristischen Befundkonstellationen in Laboruntersuchungen sowie der Bildgebung vorzufinden, ohne dass eine klassische klinische Präsentation vorliegt. Ein solcher Zufallsbefund kann etwa im Zuge einer sportmedizinischen Untersuchung auftreten. Da eine kardiale Mitbeteiligung häufig mit einer schlechten Prognose einhergeht, formulierten Caforio et al. im Jahr 2017 die Empfehlung, dass klinische Hinweise auf eine aktive Herzbeteiligung jedenfalls zu einer Abklärung führen sollen, sofern die Aussicht besteht, dass die vermuteten Befunde auch behandelt werden können (23).

Die klinische Wahrscheinlichkeit

Bei der Diagnostik einer Myokarditis ist es sinnvoll, die klinische Wahrscheinlichkeit zu berücksichtigen. Diese ist, gemäß den ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2013, insbesondere dann erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Zustand nach einer manifesten Myokarditis oder deren Verdacht
- positive Familienanamnese hinsichtlich Myokarditis oder DCM
- positive PatientInnen- oder Familienanamnese gegenüber Allergien, allergischem Asthma oder Autoimmunerkrankungen
- in den letzten 30 Tagen Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, mit oder ohne vorangegangenen Atemwegs- oder gastrointestinalem Infekt
- bei Frauen der Zeitraum kurz vor oder nach einer Geburt (4).

3.4.2 Biomarker

Im Blutlabor können die Parameter BNP, NT-proBNP oder MMPs Hinweise auf eine Reduktion der Herzfunktion zeigen. Der Untergang myokardialer Strukturen zeigt sich durch einen Anstieg an CK-MB sowie Troponin. Zur Risikostratifizierung eignet sich die alleinige Beurteilung von Laborwerten wie u.a. CRP, high sensitive Troponin T, NT-proBNP jedoch nicht (33,48). Caforio et al. empfehlen in den ESC-Leitlinien dennoch, CRP, BSG und Troponine in allen Fällen zu bestimmen (4).

Die Bestimmung von IL-6, CRP und TNF- α sowie ACA ermöglicht eine Beurteilung der Entzündungsaktivität. Ebenso bietet die Serologie teilweise die Möglichkeit der Erregerdiagnostik. Dabei können Viren wie HIV und Hepatitis C sowie differentialdiagnostisch zur viralen Myokarditis Infektionen mit z.B. Borrelien, Chlamydien oder Tuberkulose nachgewiesen werden. (48).

Ein positiver Autoantikörper-Nachweis gegenüber EV ist nicht beweisend für eine myokardiale Infektion, da nicht alle EV-Stämme kardiotrop sind. Die Immunantwort präsentiert sich in beiden Fällen serologisch ident (4).

Ein serologischer Virusnachweis kann eine akute virale Myokarditis von einer Reaktivierung einer vorbestehenden Infektion mit PVB19 oder HHV6 abgrenzen. Dies ist besonders bei einer hohen Anzahl an Viruskopien sinnvoll, was bei HHV6 gelegentlich auftritt (33).

Rezente Forschungsergebnisse ergaben neue, jedoch unspezifische Biomarker wie im Blut zirkulierende Zytokine, Copeptine, Pentraxin 3 und Growth Differentiation Factor 15 (27). Eine aktuelle Studie von Wang et al. aus dem Jahr 2020 erbrachte jedoch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dauerhaft erhöhten Plasmaspiegeln von IL-4 und IL-17 und der Entwicklung einer DCM infolge einer viralen Myokarditis. Dies könne eine Prognose des Übergangs in eine DCM ermöglichen. Weiters bestand dabei eine Assoziation mit dem Alter und der LVEF. Wang et al. weisen darauf hin, dass autoreaktive Immunprozesse für die Entwicklung einer DCM von größerer Relevanz sind als das klinische Zustandsbild. Entsprechend empfehlen die Autoren, insbesondere bei Myokarditis-PatientInnen mit geringen Beschwerden, die Plasmaspiegel von IL-4- und IL-17 hinsichtlich therapeutischer Erwägungen zu berücksichtigen (55).

MiRNAs

Einen neueren Ansatz stellt im Blut zirkulierende MicroRNA (miRNA) dar. Diese sind kleine nicht-kodierende RNA-Strukturen, die imstande sind, die Genexpression posttranskriptionell zu beeinflussen. Dabei kann eine miRNA auf mehrere Proteine mit ähnlicher Funktion (z.B. der Entzündungsreaktion) Einfluss nehmen. Im Falle der Myokarditis wirken sich miRNAs epigenetisch auf immunologische Vorgänge am Herzen aus (56).

Durch miRNA-208 und miRNA-499 kann z.B. eine Schädigung des Herzmuskelgewebes festgestellt werden. Entsprechend sind diese aber nicht spezifisch für die virale Myokarditis, sondern treten ebenso bei Veränderungen durch Bluthochdruck oder Myokardinfarkte auf (33).

Insgesamt sind 29 unterschiedlich regulierte Arten von miRNA bekannt, wodurch eine Unterscheidung zwischen latenten und reaktivierten PVB19-Formen möglich ist (33).

Durch miRNA-Profile können in Fällen mit negativem PCR-Ergebnis der EMB vorbestehende Virusinfektionen des Myokards festgestellt werden. Dies ermöglicht bereits nach der ersten EMB die Einleitung einer adäquaten Therapie, angepasst an die zu erwartende klinische Entwicklung (57).

Die Musteranalyse von miRNA ermöglicht eine Einschätzung der Prognose. So lassen sich z.B. bei einer CVB3-assoziierten Herzmuskelerkrankung Hinweise über die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Viruselimination oder einer myokardialen Viruspersistenz ableiten. Weiters kann die Tendenz einer Verschlechterung der klinischen Präsentation abgeschätzt werden (33). Es konnten folgende acht miRNAs identifiziert werden, die ausschließlich in Fällen einer CVB3-Viruspersistenz und fortschreitender Abnahme der Herzfunktion vermehrt nachweisbar waren: miRNA-135b, 155, 190, 422a, 489, 590, 601 sowie 1290 (56).

Darüber hinaus bietet es sich prinzipiell an, miRNAs für therapeutische Zwecke heranzuziehen: MiRNAs lassen sich durch ihre Antisense-Gegenstücke, die anti-miRs, blockieren. Dies kann gezielt oder systemisch angewendet werden (56).

Im Falle einer akuten viralen Myokarditis mit CVB3 wurde eine Hochregulierung von miRNA-21, 146b und 155 beobachtet. Wurden diese systemisch durch die Gabe ihrer Antisense-Gegenstücke blockiert, zeigte sich im Mausmodell ein Rückgang der Entzündung und der Schädigung des Herzmuskelgewebes. Bemerkenswert war, dass diese drei sowie weitere mi-RNAs, die mit entzündlichen Prozessen vergesellschaftet sind, bei akuter Myokarditis nicht vermehrt im Blutstrom aufzufinden waren. Dies wurde auf eine verminderte Freisetzung zurückgeführt (56).

Auf ähnliche Weise weist miRNA-590 eine proinflammatorische Wirkung auf. MiRNA-221 und 222 hemmen dagegen die Virusreplikation sowie Entzündungsaktivität, was zu einer kardioprotektiven Wirkung führt (56).

3.4.3 EKG

Der Einsatz des EKG kann als Screening erfolgen, um mögliche unspezifische Veränderungen festzustellen (3). Die Myokarditis geht mit unspezifischen EKG-Veränderungen einher, die sich insbesondere im Bereich der Endstrecken manifestieren. Die ST-Strecken können Hebungen oder Senkungen aufweisen. Besonders charakteristisch ist eine ST-Strecken-Hebung mit konkaver Morphologie. Ein häufiger Befund bei Myokarditiden sind weitere Störungen der Erregungsleitung (27).

Beträgt die Dauer des QRS-Komplexes ≥ 120 Millisekunden (ms), so gilt dies bei bestehendem Verdacht einer Myokarditis als unabhängiger Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Herztransplantation oder für das Auftreten eines tödlichen kardialen Ereignisses (26).

In der von Ukena et al. im Jahr 2011 publizierten EKG-Studie zur Myokarditis konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Q-Zacken oder Störungen der Erregungsrückbildung und klinischen oder EMB-Befunden, einer myokardialen Virusinfektion, einem positiven LGE oder einem Perikarderguss gefunden werden (26).

Keine unabhängigen Risikofaktoren, aber Veränderungen von prognostischer Relevanz, stellen eine pathologische elektrische Herzachse, eine QTc-Zeit von ≥ 440 ms und ventrikuläre Ektopien dar. Demgegenüber scheinen sich aus EKG-Hinweisen einer myokardialen Ischämie keine Schlüsse über das klinische Outcome ableiten zu lassen (26).

De Lazzari et al. konnten in ihrer im Jahr 2016 publizierten Studie erstmals zeigen, dass ödematöse Veränderungen im linksventrikulären Myokardgewebe mit dynamischen T-Wellen-Inversionen (TWI) einhergehen. Somit ergibt sich aus dem EKG-Befund bei entsprechender Klinik ein Verdacht auf eine akute myokardiale Entzündungsreaktion. In diesem Akutstadium ließ das Auftreten von TWI jedoch keine Prognosen hinsichtlich der Entwicklung einer reduzierten systolischen Herzfunktion zu (58).

3.4.4 TDI und STE

Gursu et al. veröffentlichten im Jahr 2019 eine Studie zur Anwendung des Tissue Doppler Imaging (TDI) sowie der Speckle Tracking Echocardiography (STE) bei der akuten viralen Myokarditis. Beide Verfahren erwiesen sich als geeignet, um Informationen zur frühzeitigen Diagnose einer myokardialen Funktionseinschränkung, zu dem Therapieerfolg sowie dem

Vorliegen einer Besserung des myokardialen Zustands nach Therapie zu sammeln. Lag eine akute virale Myokarditis vor, zeigten sich der zirkumferenzielle sowie longitudinale Strain des Myokards verändert. Mittels STE war es möglich, pathologische von gesunden Befundgruppen zu unterscheiden. (59).

Im Zusammenhang mit einer akuten Myokarditis mit HFpEF empfehlen Crişan et al. die Anwendung des STE sowie die Bemessung des globalen longitudinalen Strain (27).

3.4.5 CMR

Das CMR gilt als nicht-invasives Verfahren erster Wahl zur Diagnose einer Myokarditis. Gemäß der Einschätzung von Gannon et al. wird das CMR im klinischen Bereich zu selten angewandt, obwohl es einen erheblichen diagnostischen Mehrwert bietet. So wurde bei Fällen eines MINOCA gezeigt, dass mittels systematischen Einsatzes des CMR die Inzidenz der Myokarditis um mehr als das Sechsfache anstieg (3).

Das Verfahren ermöglicht weiters, invasive Eingriffe wie eine EMB oder Koronarangiografie zu vermeiden, wenn diese nicht unbedingt notwendig sind (28). Nach Gursu et al. ist das CMR in akuten Fällen, die mit einer vitalen Bedrohung einhergehen, ungeeignet, da es mit einem vergleichsweise hohen Zeit- sowie Kostenaufwand einhergeht (59).

Die Darstellung des Myokards

Mithilfe des CMR kann der Herzmuskel in seiner Form und Funktion dargestellt sowie das Gewebe genauer beurteilt werden. In der T1-gewichteten Bildgebung wird eine entzündungsbedingt verstärkte Durchblutung des Herzmuskelgewebes ersichtlich. Die T2-gewichtete Bildgebung eignet sich vor allem für die Darstellung eines Myokardödems (3).

Die T1-Relaxationszeit kann nativ oder mit Gabe eines Kontrastmittels wie Gadolinium gemessen werden. Sie eignet sich insbesondere, um strukturelle Pathologien des Myokards darzustellen. Eine Zunahme der T1-Zeit tritt z.B. bei Vorliegen eines Myokardödems auf. Eine Abnahme ist in fett- oder eisenhaltigen Geweben zu beobachten. Durch Kontrastmittelgabe lässt sich feststellen, wo myokardiale Umbauprozesse wie Infiltration, Narbenbildungen oder Fibrosierungen vorhanden sind. Diese Veränderungen führen zu einer Vermehrung des Interstitiums, was eine reduzierte T1-Zeit bewirkt (60).

Durch die T2-Relaxationszeit kann das Aktivitätsniveau einer Herzmuskelentzündung detektiert werden (61).

Durch T1-Mapping werden ein Ödem, pathologische Umbauprozesse und Nekrosen erkannt (3,61). Das native T1-Mapping ist zur Feststellung einer akuten Myokardentzündung besser

geeignet als LGE oder herkömmliche T2-gewichtete Sequenzen. Das T2-Mapping eignet sich besonders zur Beurteilung des Ausmaßes eines entzündlichen Ödems und zur Abgrenzung ischämischer Areale (62). Wie von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. feststellten, konnte mittels T2-Mapping - aber nicht mittels T1-Mapping - eine Unterscheidung zwischen einer akuten Herzmuskelentzündung und einem Zustand nach Ausheilung getroffen werden (61).

Revision der Lake-Louise-Kriterien

Die bisher gültigen LLC umfassten drei Hauptkriterien, von denen zumindest zwei erfüllt werden mussten, sodass die Diagnose einer Myokarditis gestellt werden konnte (24):

Tabelle 5. Die bisher für die Diagnose der Myokarditis verwendeten LCC umfassten drei Kriterien. Dabei war der Nachweis von zumindest zwei von drei dieser Kriterien erforderlich.

	Kriterium	Diagnostisches Verfahren
1	Ödem	T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE-Sequenz)
2	Hyperämie und Kapillarleck	Early Gadolinium Enhancement Ratio (EGEr) via T1-gewichtete TSE-Sequenz
3	Nekrosen und Fibrosen	Late Gadolinium Enhancement (LGE)

Adaptiert nach (24).

Wie in *Tabelle 5* dargestellt, können mithilfe des CMR ein Ödem, eine Hyperämie bzw. ein Kapillarleck sowie Nekrosen bzw. Fibrosen detektiert werden. Um die pathologischen Veränderungen möglichst umfassend festzustellen, wurde empfohlen, alle drei Sequenzen durchzuführen (24). Durch das LGE kann nicht festgestellt werden, ob gewisse Strukturveränderungen durch akute oder chronische Vorgänge bedingt sind (3).

Eine Meta-Analyse stellte eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 88% fest. Aus einer weiteren Meta-Analyse ließ sich eine gesamte Sensitivität der LLC von 80% sowie Spezifität von 87% ableiten. Die Genauigkeit der LCC lag dabei bei 83% (28).

Limitationen der LCC betreffen insbesondere Myokarditis-PatientInnen mit dem klinischen Bild einer Herzinsuffizienz. Ein Erklärungsversuch ist, dass bei diesen eine diffusere Verteilung pathologischer Herzmuskelveränderungen vorliegt und es vermehrt chronische Entzündungsprozesse gibt (63).

Aufgrund der zunehmenden Relevanz neuer Untersuchungsmethoden wie dem T1- und T2-Tissue-Mapping wurde im Dezember 2018 eine Revision der LLC veröffentlicht (28,61):

Tabelle 6. Die neuen LCC von Dezember 2018 sehen nun zwei Haupt- und zwei Nebenkriterien vor. Deren Vorliegen ist nicht obligat für die Diagnosestellung einer Myokarditis.

	Hauptkriterien	Diagnostisches Verfahren
1	Ödem im Myokard	T2-Gewichtung oder T2-Mapping
2	Nicht-ischämiebedingter Myokardschaden	T1, Extrazellulärvolumen oder LGE
	Nebenkriterien	Diagnostisches Verfahren
1	Perikarditis	Perikarderguss oder Auffälligkeiten in T1, T2 oder LGE
2	Reduzierte systolische LV-Funktion	Wandbewegungsstörung

Adaptiert nach (28).

Wie in *Tabelle 6* ersichtlich, wird in den neuen LCC der diagnostische Mehrwert des T1- und T2-Tissue-Mappings miteinbezogen (28).

Der positiv prädikative Werts des CMR unterscheidet sich stark je nach Art der Myokarditis-Symptomatik. Diese kann zwischen PatientInnen deutlich variieren. Bei Verdacht auf eine akute Myokarditis kann bei einem entsprechenden Befund im CMR davon ausgegangen werden, dass in 9 von 10 Fällen tatsächlich die Erkrankung vorliegt (64).

Demgegenüber zeigte sich das CMR bei Fällen, in denen sich die Myokarditis durch Herzinsuffizienz äußerte, vielfach als unzuverlässig (65).

Das CMR ist für den Ausschluss einer Myokarditis ungeeignet. Daher betonten Francone et al., bei Myokarditis-Verdacht nicht automatisch auf invasive Diagnoseverfahren, wie eine EMB, zu verzichten, wenn unauffällige CMR-Befunde vorliegen (65). Eine Kombination des CMR mit der EMB ist sinnvoll, da sich die Sensitivität erheblich erhöht. Eine hundertprozentige Sensitivität liegt bislang ausschließlich in Autopsiebefunden vor (23).

Einen zukünftigen Ansatz stellt die Anwendung des Machine Learning sowie Convolutional Neural Networks für das myokardiale T1-Mapping dar. So können unter anderem pathologische Texturveränderungen festgestellt werden, die sich der menschlichen Wahrnehmung entziehen. Weiters besteht Forschungsbedarf, um die CMR-Diagnostik zu beschleunigen, Fehlerraten zu reduzieren sowie einheitliche Normwerte zu finden (62).

3.4.6 Computertomografie (CT)

Eine CT-Koronarangiografie kann bei jenen PatientInnen angewandt werden, die ein mittleres oder niedriges Risiko aufweisen. Dabei soll das Vorliegen einer KHK beurteilt werden. Liegt eine akute Entzündung vor, kann versucht werden, myokardiale Schäden im Herz-CT durch späte Jod-Anreicherungen darzustellen (3). Entsprechend den Diagnoseempfehlungen von Caforio et al. aus dem Jahr 2017 sollte bei Fällen einer neu aufgetretenen DCM routinemäßig eine Koronarangiografie durchgeführt werden (23).

3.4.7 EMB

Die EMB gilt als diagnostischer Goldstandard für alle Krankheitsbilder, die klinisch auf eine Myokarditis hinweisen. Dazu zählen ebenso Symptomkonstellationen, die zunächst klinisch bzw. laborchemisch einem akuten Koronarsyndrom ähneln, wie es bei dem oben genannten MINOCA zutrifft (23).

Ebenso erschwert die Ähnlichkeit der klinischen, laborchemischen und echokardiografischen Befunde bei einer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie die Differenzierung zwischen einer aktiven oder länger bestehenden Entzündung sowie einer idiopathischen DCM. Folglich wird bei Herzinsuffizienz mit LV-Funktionsverlust eine EMB durchgeführt, um die Entzündungsaktivität zu beurteilen. Dabei steht die Ausprägung der Myokarditis in der EMB in keiner Korrelation mit der Dauer, wie lange die klinische Symptomatik bereits vorbesteht (63).

Hinsichtlich der Sicherung einer inflammatorischen Kardiomyopathie gilt die EMB lediglich dann als Goldstandard, wenn die Immunhistochemie und molekulare Methoden mit einer histologischen Beurteilung kombiniert werden (66).

Die im Zuge der EMB gewonnenen Proben ermöglichen Untersuchungen, die im klinischen Bereich nicht routinemäßig durchgeführt werden. Dazu zählen die Bestimmung der mRNA der viralen Transkriptionsaktivität, epigenetischer Marker sowie die Anwendung der Massenspektrometrie, um die Proteinexpression in bestimmten Regionen genauer zu untersuchen. Diese Verfahren liefern Erkenntnisse als Basis für das weitere klinische Vorgehen, und eröffnen zudem neue Behandlungsmöglichkeiten (33).

Die entnommenen Proben werden histologisch, immunhistochemisch und durch molekulare Verfahren untersucht. Dabei werden Virusgenome nachgewiesen, genauer zugeordnet und quantifiziert. Weiters werden die in das myokardiale Gewebe eingewanderten Entzündungszellen bemessen und identifiziert (33).

Die Endomyokardbiopsie stellt ein zentrales diagnostisches Mittel dar. Deren Einsatz wurde zwischen den USA und Europa jedoch sehr unterschiedlich gehandhabt. Diese

divergierenden Empfehlungen wurden durch ein gemeinsam veröffentlichtes Konsenspapier der AHA, ESC und dem American College of Cardiology (ACC) vereinheitlicht (35,48).

Zur Abklärung einer Myokarditis werden 5-10 ml venöses Blut abgenommen und in Natriumcitrat oder EDTA fixiert. Durch molekulare Verfahren erfolgt die Suche nach viraler RNA oder DNA. Ist diese vorhanden, wird sie mit etwaiger in der EMB vorhandener viraler Erbinformation abgeglichen. Weiters bietet eine Blutprobe die Möglichkeit, Testungen hinsichtlich genetisch bedingter CMPs durchzuführen. Es wird empfohlen, weiters zwei Proben – oder eine, sofern sie mehr als 3 mm² misst – für den Nachweis viraler Genome zu sichern. Die Fixierung soll dabei durch RNA-Stabilisator-Lösung oder Schockgefrierung erfolgen (67).

3.4.8 Histologie

Die im Zuge der EMB entnommenen Gewebeproben werden histologisch untersucht. Durch den histologischen Befund - eventuell auch in Kombination mit molekularen Verfahren - besteht die Möglichkeit, die Diagnose einer Myokarditis zu bestätigen sowie Hinweise auf deren Ursache zu finden (67). Die histologische Untersuchung ist dazu geeignet, Hinweise zur Bestätigung einer Myokarditis oder inflammatorischen Kardiomyopathie zu geben, keinesfalls aber, diese auszuschließen (50).

An der EMB wird eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) durchgeführt. Zudem stehen die Elastica-Färbung oder die PAS-Reaktion zur Verfügung, um reaktive Veränderungen wie Fibrosen oder Hypertrophien darzustellen. Für die differentialdiagnostische Abgrenzung seltener Erkrankungen wie einer Hämosiderose oder Amyloidose werden, bei Vorliegen eines entsprechenden Verdachts, histologische Spezialverfahren eingesetzt (50).

Die virale Myokarditis imponiert histologisch zumeist als lymphozytäre Myokarditis. Dabei liegt ein entsprechendes Infiltrat von Lymphozyten-Subtypen, Makrophagen, NK, dendritischen Zellen (DC) u.a. vor (7).

Dallas- und WHF-Kriterien

Die histologische Befundung einer Myokarditis beruht auf den Dallas-Kriterien, die im Jahr 1984 festgelegt wurden. Eine Myokarditis liegt dementsprechend vor, wenn in topografischer Nähe von Nekrosen in das myokardiale Gewebe eingewanderte, mononukleäre Entzündungszellen zu finden sind. Fehlen die Nekrosen, handelt es sich per definitionem um eine Borderline-Myokarditis. Dieser histologische Befund kann auch chronisch vorliegen und wird dann als CMPi klassifiziert (50). Dies stellt jedoch ein

terminologisches Problem dar, da die Borderline-Myokarditis somit synonym ein akutes oder chronisches Geschehen beschreiben kann (23).

Wie Maisch in seinem Review-Artikel aus dem Jahr 2019 beschrieb, werden in US-amerikanischen Literaturquellen die qualitativen Dallas-Kriterien zur Auswertung der Entzündungsaktivität in EMB herangezogen, währenddessen in Europa die WHF-Kriterien häufiger Verwendung finden (44). In der folgenden *Tabelle 7* wird nach Maisch et al. aus dem Jahr 2018 eine Gegenüberstellung der Dallas- und der WHF-Kriterien vorgenommen (47).

Tabelle 7. Die Beurteilung der myokardialen Entzündungsaktivität kann anhand der Dallas- und der WHF-Kriterien erfolgen. Erstere werden in den USA, zweitere in Europa bevorzugt angewendet.

Myokarditis-Typ	Akut	Fulminant	Chronisch-aktiv oder persistierend
Dallas-Kriterien	Aktive Entzündung, häufig fokal betontes lymphozytäres Infiltrat	Zellinfiltrat und Nekrosen	Borderline-Entzündung, kleinere fokal betonte Infiltrate
WHF-Kriterien	≥14 eingewanderte Zellen/mm ² , lymphozytäre Betonung, Nekrose/(-tendenz)	≥50 eingewanderte Zellen/mm ² , evtl. Riesenzellen, Nekrose	≥14 eingewanderte Zellen/mm ² , Makrophagen, Lymphozyten, ± Apoptose/Nekrose

Adaptiert nach (47).

Die Dallas-Kriterien weisen zahlreiche Limitationen auf. So sind sie z.B. wenig sensitiv für die virale Kardiomyopathie. Dies zeigte sich insofern, als die Dallas-Kriterien in 50% der Biopsien negativ waren, obwohl ein positiver Virusnachweis in der EMB festgestellt werden konnte (17).

Zudem werden die infiltrierenden Entzündungszellen nach den Dallas-Kriterien nicht nach ihrem immunhistochemischen Typ unterschieden. Weiters finden weder das Ausmaß etwaiger fibrotischer Umbauprozesse noch die Art der myokardialen Schädigung Berücksichtigung (23).

Eine weitere Limitation der Dallas-Kriterien ist, dass autoimmunologische Vorgänge sowie eine Viruspersistenz nicht miteinbezogen werden. Die histologische Beurteilung an sich

steht zudem in engem Zusammenhang mit der Erfahrung und dem Ermessen der untersuchenden Person (17).

Qualitätsstandards für die EMB

Um die Fehlerquote zu reduzieren, wurde vonseiten der Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP) und der Society for Cardiovascular Pathology (SCVP) ein Konsenspapier veröffentlicht. Darin wird empfohlen, mindestens 3-4 Proben von 1-2mm Größe im Zuge der EMB zu entnehmen. Besteht bereits der Verdacht auf ein fokales Verteilungsmuster der Entzündung, sollten noch mehr Proben gesichert werden (23,67).

Demgegenüber betrachteten Van Linthout und Tschöpe eine Probenzahl von weniger als 8-10 als „gering“ und damit anfällig für einen Stichprobenfehler (33).

Die Biopsate sollen direkt nach der Entnahme mit 10% gepufferter Formalinlösung behandelt werden. Für andere Testungen wie molekulare Verfahren oder spezielle Färbungen, werden andere Fixierungsmethoden beschrieben (67).

Es ist außerdem zu beachten, dass die Entzündungsaktivität im Herzmuskelgewebe zu unterschiedlichen Zeitpunkten stark variieren kann. Demgegenüber gilt es auch die örtliche Komponente zu beachten, die im Sinne des Stichprobenfehlers der EMB zu falsch negativen Befunden führen kann (17).

Es wird empfohlen, den PathologInnen zusätzlich klinische Befunde bereitzustellen (67). Allgemein gilt es, das Beschwerdebild und die pathologischen Befunde interdisziplinär in Zusammenhang zu betrachten. So soll ein Austausch zwischen den involvierten Fachrichtungen stattfinden (66).

Nach Einhaltung der Qualitätsstandards sowie der Miteinbeziehung neuer diagnostischer Verfahren zeigte sich, dass eine beträchtliche Anzahl von Myokarditis-Fällen zuvor nicht adäquat erkannt und deren Häufigkeit somit unterschätzt worden war (23).

Immunhistochemie

Die immunhistochemische Untersuchung ergibt, je nach Art der Myokarditis, zu unterschiedlichen Befunden. Bei der akuten Myokarditis finden sich IgA, IgG und IgM. Bei der fulminanten Myokarditis sind insbesondere IgM sowie eine Komplementbindung nachweisbar. Demgegenüber ist bei der chronisch-aktiven und bei der persistierenden Form vor allem IgG vorhanden. Alle genannten Immunglobuline weisen eine Bindung an Fibrillen sowie die kardiomyozytäre Zellmembran auf (47).

Schultheiss et al. wiesen darauf hin, dass das vollständige Biopsat anhand von 40-50 Schnitten untersucht werden muss, um die inflammatorische Aktivität aussagekräftig abbilden zu können. Im blanden Herzmuskel sind <6 T-Lymphozyten/mm² sowie eine

normale CAM-Expression der vorhandenen Endothelien oder Zellen nachweisbar. Liegen >7 CD3+-T-Lymphozyten/mm² gemeinsam mit einer verstärkten CAM-Expression vor, so gilt dies als Nachweis eines chronischen inflammatorischen Prozesses im Myokard. Im Gegensatz zu den Lymphozyten, die lokal vermehrt lokalisierbar sein können, verhält sich die CAM-Expression weitgehend homogen und entzieht sich so einem Stichprobenfehler (50).

Molekulare Diagnostik

Der Beginn und der Verlauf der viralen Myokarditis können anhand molekularer Verfahren beurteilt werden. TNF- α und andere Zytokine, die Entzündungsreaktionen begünstigen, werden dabei bemessen. Eine Differenzierung, ob die Herzerkrankung entzündlichen Ursprungs ist, kann mittels Microarray-Analyse vorgenommen werden (66).

Mittels PCR wird eine virale Ursache der Myokarditis bestätigt oder ausgeschlossen, was von grundlegender Bedeutung für die Wahl der Therapie ist (44). Bei 50-60% der Verdachtsfälle einer DCMi oder Myokarditis können so kardiotope Viren gefunden werden (50).

Das Ausmaß der myokardialen Infektion mit PVB19 kann mittels qPCR bemessen werden. Für PVB19 sowie weitere kardiotope Erreger wie AV, CVB, CMV, EBV, HHV6 sowie Influenza A wird der Einsatz entsprechender Primer-Paare empfohlen (44). Die qPCR ermöglicht gemeinsam mit einer Sequenzierung die rasche Erhebung der genauen Untertypen sowie des Ausmaßes der Virusreplikation. Theoretisch ist weiters die Lokalisation des Erregers via In-Situ-Hybridisierung möglich. Diese wird im klinischen Alltag aus praktischen Gründen aber nicht angewendet (50).

3.5 Aktueller Wissensstand zur Therapie

Das therapeutische Vorgehen bei Vorliegen einer Myokarditis wird insbesondere durch Konsenserklärungen von FachexpertInnen sowie den Erkenntnissen aus Fallberichten begründet. Die Therapie besteht aus drei Säulen:

1. Zunächst stehen die Symptomkontrolle sowie die Verbesserung der Hämodynamik im Vordergrund.
2. Eine Hemmung der Entzündungsaktivität wird mittels Glukokortikoiden oder NSAR vorgenommen.
3. Für die kausale Therapie kommen antivirale, antibiotische, immunsupprimierende und weitere ursachenspezifische Pharmaka zur Anwendung (23).

Bereits bei dem Verdacht auf eine Myokarditis wird eine körperliche Schonung für mindestens 6 Monate empfohlen. Diese ist so lange einzuhalten, bis die myokardiale Entzündung in der EMB oder dem CMR nicht mehr nachweisbar und die Herzfunktion wiederhergestellt ist (47). Bei Herzinsuffizienz mit ischämischer oder nicht-ischämischer Ätiologie hat sich die Einhaltung von Bettruhe bewährt (48).

Es muss auf eine ausreichend dosierte antikoagulatorische Prophylaxe geachtet werden (47).

Hinsichtlich der Therapie muss auch die klinische Verlaufsform der Myokarditis beachtet werden. Maisch et al. publizierten im Jahr 2018 die Empfehlung, die akute und die fulminante Myokarditis bei negativem Virusnachweis in der PCR immunsuppressiv und bei positivem Nachweis mit IVIG zu behandeln. In jedem Falle sollten indikationsgerecht ein ICD sowie eine mechanische Kreislaufunterstützung angewendet werden. Für die chronisch-aktive oder persistierende Form der Myokarditis wurde empfohlen, bei PatientInnen mit negativer PCR ebenfalls eine Immunsuppression vorzunehmen, bei positivem Virusnachweis in der PCR sollten IVIG oder IFN im Rahmen kontrollierter Studien angewendet werden. In jedem Fall sollte bei einem Absinken der EF unter 35% ein WCD oder ICD mit prophylaktischer Indikation eingesetzt werden. Ebenso ist die Therapie der Herzinsuffizienz angezeigt (47).

Bei Vorliegen einer viralen Myokarditis zeigte der Aldosteron-Antagonist Eplerenon zusätzliche günstige Wirkungen. Im Mausexperiment wurden dabei eine Verringerung der kardialen Umbaureaktion, eine Hemmung der Genexpression auf Ebene der Mastozyten, sowie eine Entzündungshemmung beobachtet (68).

Die Anwendung von Statinen ging bei bioptisch gesicherter Myokarditis mit einer Verbesserung der NYHA-Klasse und LVEF einher (69).

3.5.1 Reduktion der Herzfrequenz

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte die Auswirkungen der Gabe des I_f-Kanal-Hemmers Ivabradin bei Mäusen mit chronischer Myokarditis. Dabei wurde eine Infektion durch CVB3 hervorgerufen. Es stellte sich die Frage, ob sich die Apoptose der Myokardzellen veränderte. Dabei lag die Annahme zugrunde, dass Ivabradin in die Regulation der Apoptose eingreift. Bei dieser sind anti-apoptotische Proteine wie Bcl-2 sowie pro-apoptotische Proteine wie Bax von Bedeutung. Wird nun Bcl-2 hinauf- und Bax hinunterreguliert, so wird die Bildung von Caspase-3 gesenkt. Dies ist bedeutsam, weil Caspasen die zentralen Proteine der Apoptose sind. Folglich tritt weniger Apoptose auf. Daher bleibt mehr Myokard erhalten, wodurch eine bessere Herzfunktion in der Ivabradin-

Gruppe vorliegen sollte. Dies bestätigte sich in der Studie. Zudem zeigte sich eine geringere Herzfrequenz (70).

Ebenso wiesen Maisch et al. auf den möglichen Einsatz von Ivabradin hin, um die Herzfrequenz bei Sinustachykardien auf unter 70 Schläge pro Minute zu senken (47).

Weitere Untersuchungen mit Ivabradin oder dem Beta-Blocker Carvedilol bestätigten ebenfalls eine schützende Wirkung auf das Myokard und eine Abnahme entzündungsfördernder Zytokine. Dabei sind insbesondere IL-6 und TNF- α von Bedeutung. Ebenso wurde weniger NO gebildet (46).

Diese Studienergebnisse stehen im Einklang mit den ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2016, in denen der Einsatz von Ivabradin empfohlen wurde, da es der gesteigerten Herzfrequenz entgegenwirkt, die im Kontext des HFrEF häufig vorliegt. Zudem liegt eine günstige Wirkung auf das Therapieergebnis vor (13).

Obwohl dies ebenfalls die Herzfrequenz senkt, rieten Roubille et al. von der Anwendung von Digoxin bei Myokarditis ab, da es entzündungsfördernde Wirkungen zeigte (46). Im Gegensatz dazu berichtete Maisch von positiven Ergebnissen von Herzglykosiden zur Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie, ohne diesen Effekt zu kommentieren (47). Die Anwendung von Herzglykosiden zeigte in der randomisierten doppelblinden Studie der Digitalis Investigation Group (DIG-Trial) keine Auswirkung auf die Mortalitätsrate bei der Therapie der Herzinsuffizienz, jedoch gab es eine geringere gesamte Hospitalisierungsrate. In Fällen tachykarder Herzrhythmusstörungen konnte eine Steigerung der Lebensqualität unter Herzglykosid-Therapie beobachtet werden (48).

3.5.2 Vorbeugung von Arrhythmien

Die Myokarditis kann, unabhängig ihres zeitlichen Verlaufs, zu Herzrhythmusstörungen führen. Dabei stellt sie mit bis zu 12% eine wesentliche Ursache für den plötzlichen Herztod dar. Ebenso können fibrotische Veränderungen am Myokard Arrhythmien wie etwa Reentry-Tachykardien begünstigen (3).

Um bedrohliche Komplikationen durch ein Absinken der Herzfrequenz zu vermeiden, hat sich der Einsatz von Herzschrittmachern bewährt. Im Zuge einer akuten lymphozytären Myokarditis kann ein höhergradiger Reizleitungsblock auftreten, der sich nach dem Abklingen der Entzündung wieder auflöst. Entsprechend ist zunächst der Einsatz eines temporären transvenösen Schrittmachers angezeigt (56).

Die Anwendung von Schrittmachern kommt bei PatientInnen in Frage, die eine DCM in Kombination mit mindestens einem AV-Block Grad II oder einer anderen bradykarden

Rhythmusstörung aufweisen. Sinkt im Rahmen einer akuten Myokarditis die Ejektionsfraktion (EF) unter 35% ab, sollte zunächst ein WCD, wie z.B. LiveVest, zur Anwendung kommen, der direkt der Haut der PatientInnen aufliegt. Demgegenüber ist die Anwendung eines ICD nicht sinnvoll, wenn zunächst eine kausale Therapieoption besteht. Erst wenn die EF trotz kausaler Therapie unter 35% bleibt, ist die Anwendung eines ICD empfohlen (47). Crişan et al. kamen in ihren Empfehlungen aus dem Jahr 2019 zu dem Schluss, dass es nach wie vor keinen Konsens darüber gibt, wann ein ICD bei HF_rEF zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes eingesetzt werden soll. Die Autoren verwiesen dabei auf die DANISH-Studie von Køber et al. aus dem Jahr 2016, in welcher keine Steigerung der Überlebenszeit bei DCM durch eine ICD-Implantation bewirkt werden konnte. Dennoch zeigten sich Hinweise auf günstige Effekte bei PatientInnen jüngeren Alters (27,71).

Hinsichtlich einer spezifischen antiarrhythmischen Pharmakotherapie bestehen keine konkreten Empfehlungen, da sich diese nicht bewährt haben. Eine Ausnahme stellt die Gabe von β -Blockern dar (47).

3.5.3 MCS

Nach bisherigem Wissensstand kann der frühzeitige Einsatz mechanischer Kreislaufunterstützungsverfahren, zusätzlich zur neurohumoralen Blockade, ggf. Immunsuppression und anderweitig indizierten Behandlungsmaßnahmen, zu einem deutlichen Rückgang der kardialen Funktionseinschränkung im Falle einer fulminanten Myokarditis führen. Bei einer fulminanten Myokarditis mit kardiogener Schocksymptomatik stellen MCS eine mögliche Primärtherapie dar, die frühzeitig angewendet werden soll (72,73).

Der Einsatz einer IABP ist bei einer akuten Myokarditis mit schwerem Verlauf empfohlen. Eine ECMO oder ein VAD können zur Überbrückung der Zeit bis zur Besserung der Symptomatik oder ansonsten einer Herztransplantation eingesetzt werden. Die Voraussetzung dafür ist eine schwerwiegend reduzierte Herzfunktion (4).

Saito et al. beschrieben im Jahr 2018 folgende Kriterien, die eine Therapie erfüllen muss, um als Bridge-to-Recovery geeignet zu sein:

- das Einsetzen soll möglichst unkompliziert und schonend sein
- beide Ventrikel sollen sich entleeren können
- ein ausreichendes Herzzeitvolumen soll gewährleistet werden
- die Therapie soll kosteneffektiv sein (72).

Im Falle eines akut auftretenden kardiogenen Schocks empfahlen Saito et al. eine perkutane ECMO, da diese notfalls rasch und direkt am Bett der PatientInnen angelegt werden kann. Die Anwendung eines temporären VAD ist indiziert, wenn die ECMO keine ausreichenden hämodynamischen Verhältnisse herstellen kann und sollte einem implantierbaren VAD möglichst vorgezogen werden (72).

3.5.4 Perikardbeteiligung

In Fällen, bei denen ebenfalls eine Perikarditis vorliegt, wird der zusätzliche Einsatz von NSAR wie Indometacin oder Ibuprofen empfohlen (44). Liegt eine Myokarditis ohne Perikardbeteiligung vor, sollten NSAR wie Acetylsalicylsäure jedoch nicht angewandt werden, da sie mit erhöhten Sterblichkeitsraten einhergehen (27).

Bei NSAR ist eine zeitliche Limitation der Anwendung zu beachten. Im Mausmodell ergaben sich diesbezüglich Hinweise auf ungünstige Effekte bei Myokarditiden, die durch CVB3 verursacht wurden. Bei einer Perikardbeteiligung stellt weiters der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1-RA) Anakinra eine pharmakologische Therapieoption dar. Neuerdings wird bereits ab dem erstmaligen Auftreten einer entzündlichen Infiltration des Perikards die Anwendung von Colchicin angeraten. Dieses stört die Ausbildung des Spindelapparats in neutrophilen Granulozyten und Makrophagen (44).

Colchicin weist dadurch endothelschützende und antifibrotische Wirkungen auf (33).

3.5.5 Immunsuppressive Therapie

Es gilt die Annahme, dass Virusstämme, die Kardiomyozyten befallen, eine Sequesterbildung auslösen können. Bei entsprechender Anfälligkeit führt diese zu einer Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems. Als Folge dieser Abwehrreaktion kommt es zu einer Abnahme der Myokardfunktion. Entsprechend lässt sich der therapeutische Ansatz ableiten, die körpereigene Immunantwort zu unterdrücken. Dazu wird Prednison, wahlweise auch gemeinsam mit Cyclosporin oder Azathioprin, verabreicht. Die immunsuppressive Therapie darf nicht angewandt werden, solange die EMB Virus-positiv ist (44).

Dies zeigte sich auch in der Studie von Frustaci et al. aus dem Jahr 2015, in der ein deutlicher Zusammenhang zwischen myokardialer Virusfreiheit und dem Erfolg der immunsuppressiven Therapie mit Prednison und Azathioprin ersichtlich war. Die Non-Responder wiesen dagegen großteils Virus-positive Biopsien auf. Bei diesen sollte folglich ein antivirales Therapieregime angedacht werden (31).

Wird in der EMB 6 Monate nach der Infektion eine Viruselimination, aber eine fortbestehende Entzündung festgestellt, so können Glukokortikoide und Azathioprin sowie eine Immunadsorption positive Effekte erzielen (27).

Chen et. al. kamen in ihrem aktualisierten Review aus dem Jahr 2013 zu dem Schluss, dass Glukokortikoide keine Verbesserung der Überlebensraten bei der viralen Myokarditis bewirken können. Möglicherweise sind sie imstande, funktionelle Verbesserungen hinsichtlich der LVEF zu bewirken. Es zeigten sich aber keine Änderungen hinsichtlich der zugeordneten NYHA-Klasse und ebenso der diastolischen Funktion. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch aufgrund geringer PatientInnenzahlen, hoher Heterogenität der Befunde sowie weiteren Kritikpunkten an den vorhandenen Studien reduziert. Die Autoren empfehlen darüber hinaus, nachteilige Wirkungen der Glukokortikoid-Therapie miteinzubeziehen (74).

Lösliche TNF-Antagonisten galten als möglicher neuer Therapieansatz. In klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass diese unwirksam und potenziell schädlich sind (12).

3.5.6 Immunmodulatorische Therapie

Antivirale Therapie

Eine frühe antivirale Behandlung bietet einen kausalen Ansatz, reduziert die viralen Genome und verhindert die ungünstige Prognose, die mit einer Viruspersistenz einhergeht (75). Zurzeit gibt es noch keine spezifischen Empfehlungen (12), mögliche Behandlungsansätze entsprechend dem Erreger- und Entzündungsnachweis sind in *Tabelle 8* dargestellt.

Tabelle 8. Die antiviralen Therapiemöglichkeiten richten sich je nach Verlauf sowie Entzündungs- und Erregernachweis.

Akut		
Virusunabhängig	Entzündung (+)	HFM (Heart Failure Medication)
Chronisch		
EV, AV, reaktiviertes PVB19	Entzündung (+/-)	HFM + IFN- β für 6 Monate
Latentes PVB19	Entzündung (+/-)	HFM; bei Entzündung: Immunsuppression möglich bei serologischem und klinischen Ausschluss einer aktiven Infektion
ciHHV6A/B*	Entzündung (+/-)	HFM + Valganciclovir
HHV6A/B	Entzündung (+)	Immunsuppression bei Ausschluss akuter Infektion
HHV6A/B	Entzündung (-)	Spontanremission abwarten
Postinfektiös		
Kein Virus	Entzündung (+)	Prednisolon + Azathioprin

* ci = in das Chromosom integrierte Form

Adaptiert nach (75).

Crişan et al. empfehlen übereinstimmend, dass bei chronischer Infektion mit AV oder EV IFN- β für 6 Monate verabreicht werden kann. Bei PVB19 wird die Endothelfunktion verbessert sowie die Virusreaktivierung unterdrückt, auch wenn keine Elimination erzielt werden kann. Valganciclovir zeigte eine günstige Wirkung bei einer Reaktivierung von HHV6 mit konsekutiver symptomatischer Herzinsuffizienz (27).

IFN- α stammt aus Leukozyten und IFN- β aus Fibroblasten. IFN hemmen virusunabhängigen Replikationszyklus. Zudem zeigt sich ein protektiver Effekt auf benachbarte, virusfreie Zellen. An MHC-Komplexen werden vermehrt Antigene exprimiert und NK und

Makrophagen aktiviert (75). IFN- α und - β reduzieren die Viruslast sowie die Schädigung des Myokards. IFN- β erreicht häufig eine vollständige Virusfreiheit von AV und EV in der Kontroll-EMB. Demgegenüber ist IFN- β weniger wirksam gegen PVB19 (12).

IFN- β zeigt sich in Fällen deutlich erfolgreich, bei denen trotz medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz keine Besserung eintrat und eine bioptisch gesicherte Persistenz von AV oder EV vorlag. Dieser Effekt trat auch Jahre nach Krankheitsbeginn auf (20). In fast allen Fällen klang die myokardiale Entzündung ab. Häufig verbesserte sich die LVEF und das NYHA-Stadium (75).

Eine umfassende klinische Studie zur chronisch-viralen DCM ergab dagegen keinen verbesserten Therapieerfolg von IFN- β gegenüber der Kontrollgruppe (76).

Schultheiss et al. zeigten im Jahr 2016 im BICC-Trial, einer placebokontrollierten Phase-II-Studie, dass die kausale Therapie mittels IFN- β -1b mit einer Verminderung der myokardialen Viruslast, oder sogar einer vollständigen Viruselimination, einherging. Diese Wirkung trat bei PatientInnen mit chronischem Krankheitsverlauf und mittelgradiger Herzinsuffizienz ein, bei denen eine bioptisch gesicherte Infektion mit AV, EV oder PVB19 vorhanden war. IFN- β -1b wurde dabei über 6 Monate angewendet. Es wurden weiters günstige Effekte auf die NYHA-Klasse sowie das Patient Global Assessment und die Lebensqualität beobachtet. Die Therapie erwies sich als sicher und zeigte auch bei einer LVEF von unter 35% eine gute Verträglichkeit (53). Als unerwünschte Wirkungen einer IFN-Therapie sind u.a. grippale Symptome, Fatigue, Kopf- und Gelenkschmerzen und Beschwerden an der Injektionsstelle bekannt (75).

Nach aktuellem Wissensstand stellt IFN- β -1b folglich eine ergänzende, kausale Therapieoption bei chronischen Krankheitsverläufen dar, bei denen unter der herkömmlichen Therapie keine ausreichende Besserung eingetreten ist (53).

Zu beachten ist, dass IFN- β sich bei der viralen Myokarditis durch PVB19 oder HHV-6 als weniger effektiv erwies als bei Infektionen mit AV oder EV (44). Besonders bei EV verbesserte sich unter IFN-Therapie die 10-Jahres-Prognose (4). Aufgrund der geringen Wirksamkeit von IFN- β bei PVB19-assoziiierter Myokarditis schlugen Rigopoulos et al. vor, einen immunmodulatorischen Therapieansatz in jenen Fällen anzudenken, in denen PVB19 nachweisbar und die Viruslast stark ausgeprägt ist. Darüber hinaus formulierten sie die Empfehlung, bei der Diagnosestellung der Myokarditis und der DCM zukünftig eine

einheitliche Unterscheidung zwischen relevanten und nicht relevanten myokardialen PVB19-Infektionen zu etablieren. Dadurch könnten u.a. gezieltere Therapiestudien entworfen werden (42).

Wenngleich IFN- β bei der PVB19-assoziierten Myokarditis wenig effizient ist, stellt nun Telbivudin einen vielversprechenden Therapieansatz dar. Telbivudin ist ein Nukleotid-Analogon, das die Reverse Transkriptase hemmt. Dadurch wirkt es antiviral. Zudem weist es entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkungen auf. Gegen das Hepatitis-B-Virus sowie Retroviren findet Telbivudin bereits Anwendung. Da die Replikation des PVB19 jener dieser Viren ähnelt, könnte dieser Wirkstoff auch bei der PVB19-Myokarditis wirksam sein (33). Ein endothelschützender Effekt durch Telbivudin bei PVB19-Infektion wurde nachgewiesen. Bei inflammatorischer Kardiomyopathie mit aktiver PVB19-Replikation wurde eine reduzierte Viruslast und eine Verbesserung der Klinik festgestellt. Derzeit gibt es noch keine Empfehlung (38).

Pleconaril ist ein antiviraler Wirkstoff, der auf Strukturen zur Rezeptorbindung u.a. an CVB3 und Enteroviren abzielt. Es gibt erste klinische Hinweise auf seine Wirksamkeit, wobei diese mit Vorsicht betrachtet werden müssen, da die Fallzahlen klein waren (76).

Gegen eine myokardiale HHV6-Infektion können Aciclovir, Ganciclovir und Valaciclovir trotz unklarem Wirkungsnachweis eingesetzt werden (4). In der Kinderheilkunde wurde Artesunat gegen HHV6 erfolgreich angewendet. Ganciclovir zeigte sich bei einer Myokarditis mit CMV wirksam (76).

Bei HIV-Infektionen mit opportunistischen Erregern in der EMB erfolgt eine antiretrovirale Medikation in Kombination mit spezifischen Maßnahmen wie z.B. einer Antibiose (23).

Werden gezielte antivirale Medikamente eingesetzt, sollte eine Rücksprache mit ExpertInnen erfolgen (4).

Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

IVIG beeinflussen die Reaktion des Immunsystems. Zu ihren entzündungsfördernden Wirkungen zählen die Erreger-Opsonierung, die Verstärkung der zellulären Immunantwort sowie das Auslösen der Komplement-Kaskade. Entzündungshemmend wirken sie über die Elimination diverser Toxine, Abfallstoffe sowie überschüssigen Komponenten des Immunsystems. Daraufhin werden vermehrt entzündungshemmende Zytokine wie IL-8 sowie IL-1-RA und vermindert entzündungsfördernde Zytokine wie IL-1 und IL-6

ausgeschüttet (47). Zudem fördern IVIG die Bindung an Fc γ -Rezeptoren und die Ausbildung des hemmenden Fc γ -Rezeptor-IIb (44).

IVIG werden aus Spenderplasma gewonnen. Die Wirksamkeit schwankt, vermutlich aufgrund unterschiedlicher Ätiologien, stark. Zurzeit gibt es keine Empfehlung, da weitere Studien erforderlich sind (76). IVIG weisen einen Zusammenhang mit einer verbesserten Herzfunktion und einem Rückgang der Viruslast bei DCM auf (16).

Hinsichtlich der viralen Myokarditis konnte bei PVB19 die Entzündung, nicht aber das Virus, vollständig aus dem Myokard entfernt werden. Dabei trat eine symptomatische Verbesserung und teilweise eine Reduktion der myokardialen Viruslast auf. Demgegenüber gelang es bei AV die Entzündung und das Virus zu entfernen und die Symptomatik zu verbessern. Bei CMV wurden durch ein hochdosiertes Hyperimmunglobulin-Schema der Erreger sowie die Entzündung aus dem Myokard beseitigt (47).

Bei einer VZV-Myokarditis konnte durch eine hochdosierte Therapie die Entzündungsreaktion gehemmt und die Symptomatik verbessert werden (44).

Eine weitere Option stellt IvIgGAM dar. Dies ist eine Kombination von intravenösem IgG mit IgA und IgM. Dies weist eine antioxidative Wirkung auf und zeigte u.a. bei der akuten, chronischen sowie fulminanten Myokarditis, bei DCM und viraler Herzerkrankung durch PVB19 oder EV Therapieerfolge. IgM besitzt ausgeprägte günstige Wirkungen gegenüber Entzündungs- sowie Autoimmunreaktionen. Sind IgA und IgM in Kombinationspräparaten enthalten, so wirken diese bereits in geringeren Konzentrationen (47).

Ebenso liegen Daten zur Kombination mit antiviralen Wirkstoffen vor. Dabei zeigten sich Therapieerfolge durch die Gabe von IVIG mit Aciclovir gegen PVB19 sowie IVIG mit Peramivir gegen Humanes Parainfluenzavirus Typ 2 (HPIV-2). Im Falle eines Patienten mit fulminanter Myokarditis durch das H1N1-Influenzavirus wurde erfolgreich IVIG mit Peramivir eingesetzt (76).

Mangels schwerer Nebenwirkungen können hochdosierte IVIG bei der viralen Myokarditis eingesetzt werden, wenn die Therapie der Herzinsuffizienz versagt. Dies gilt insbesondere bei Vorhandensein autoreaktiver Antikörper (4).

Immunoabsorption

Dieser potenzielle Therapieansatz der DCM befindet sich in der experimentellen Phase. Dabei erfolgt die Elimination zirkulierender Autoantikörper, die sich gegen das Herz richten sowie ebenfalls entzündungsfördernder Zytokine. IVIG werden als Ersatz zugeführt, um Infektionen vorzubeugen und eine reaktiv gesteigerte Antikörperbildung zu vermeiden. (44,77). Eine Verbesserung der Herzfunktion, Klinik und eine kürzere Hospitalisation wurden beobachtet. Ein großer Anteil der PatientInnen blieb jedoch therapierefraktär. Das Therapieansprechen kann durch das Vorhandensein kardiodepressiver Antikörper und eines veränderten Expressionsmusters kardialer Gene vorhergesagt werden (76).

COR-1 ist ein künstlich hergestelltes zyklisches Peptid, das Bestandteile des körpereigenen β 1-adrenergen Rezeptors (β 1-AR) imitiert. Somit können Autoantikörper gegen β 1-AR neutralisiert werden, was eine günstige und möglicherweise schonendere Alternative zur Immunoabsorption darstellt (76).

Zelltherapie

Mesenchymale Stromazellen (MSCs) wirken antiviral, kardioprotektiv und verändern die Immunreaktion. Im Tierversuch wurden diese intravenös gegen CVB3 verabreicht und erwiesen sich als effektiv (33).

Ein aktueller Forschungsansatz sind Cardiac-Derived Adherent Proliferating Cells (CardAP-Zellen). Diese weisen dieselben obengenannten Eigenschaften wie MSC auf. Die Vermehrung von CVB3 wird gehemmt. Diese antiviralen Wirkungen treten ein, wenn NO, IL-10 und IFN- γ vorhanden sind (33).

Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind eine Untergruppe der CD4⁺-T-Lymphozyten, die Autoimmunreaktionen unterdrücken. Bisher wurde die Eignung des adoptiven Zelltransfers sowie einer Stimulation der Differenzierung von Tregs für die Therapie der Myokarditis untersucht. Die Bestimmung von Tregs sowie von TGF- β , den sie sezernieren, aus dem Blut ist ein möglicher Weg, um die Wahrscheinlichkeit eines Herzversagens zu bewerten. Beides korreliert invers mit einer Verschlechterung (76).

3.5.7 Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation birgt ein bisher unklares therapeutisches Potential. Obwohl es bereits Erfahrungswerte bei Herzinfarkten sowie Fällen von Herzversagen im Zuge von Myokarditiden gibt, sind Anwendbarkeit und Nutzen bei Myokarditis-PatientInnen mangels entsprechender Studiendaten noch nicht erforscht (44,48).

3.5.8 Neue therapeutische Targets

Anlässlich neuer Erkenntnisse über die Bedeutung von Zytokinen im Kontext der viralen Myokarditis werden diese intensiv als neue potenzielle therapeutische Ansatzpunkte erforscht. So wurden etwa vermehrte Blutplasmaspiegel von IL-1 α und IL-1 β sowie TNF- α bei Myokarditis-Fällen mit kardialer Dekompensation nachgewiesen. Ebenso lag im Kontext der Myokarditis häufiger eine Hochregulierung von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) vor. Dies weist auf eine erhöhte Makrophagenaktivierung hin (78).

Das Inflammasom ist Bestandteil der angeborenen Immunabwehr und ist u.a. in Makrophagen zu finden. Dabei fördert es via IL-1 β und IL-18 entzündliche Immunreaktionen sowie Pyroptose. Dies wird durch Damage- (DAMPs) und Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) unter Vermittlung durch Nod- (NLR) und Toll-like-Rezeptoren (TLR) veranlasst. Folglich tritt ebenso eine Reaktion des erworbenen Immunsystems ein. Störungen dieser Abläufe werden bei der autoreaktiven Herzmuskelentzündung beobachtet. Dabei wird, über die oben genannte Sequesterbildung, ein Zusammenhang mit einer viralen Myokardinfektion angenommen (44).

IL-1 β -Antikörper

Der humane monoklonale IL-1 β -Antikörper Canakinumab wird derzeit als mögliche neue Therapieoption untersucht. Dabei zeigten sich Vorteile einer individuell orientierten Therapiewahl: Bei PatientInnen mit überlebtem Myokardinfarkt und CRP-Spiegeln von ≥ 2 mg/L wurde dabei, ohne Zusammenhang zu einer Lipidsenkung, die Rate erneuter kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber der Placebogruppe vermindert (33).

IL-10-bildende B-Lymphozyten

Wei et al. untersuchten im Jahr 2019, welche Rolle B-Lymphozyten, die IL-10 bilden, im Kontext der akuten viralen Myokarditis innehaben. Dabei zeigte sich, dass diese die Präsenz von T_{H1}- und T_{H17}-Lymphozyten im anfänglichen Erkrankungsstadium reduzieren können. Folglich wird der Herzmuskel durch die Entzündungsreaktion weniger geschädigt. Dies zeigte sich bei einer CVB-Infektion. Demnach stellen B-Lymphozyten, die IL-10 bilden, eine potenzielle neue Therapieoption der viralen Myokarditis dar (79).

IL-13-Therapie

Yang et al. publizierten im Jahr 2017 ihre Erkenntnisse zur kardioprotektiven Rolle von IL-13 im Mausmodell einer CVB3-assoziierten Myokarditis. Es wird angenommen, dass dieses Zytokin die Polarisierung der Makrophagen beeinflusst. Dabei entwickelt sich die

Makrophage zu einem Untertyp, der spezielle Aufgaben übernimmt. Infolge der Anwendung von IL-13 wurde eine Verringerung der Myokardschädigung sowie des Funktionsverlusts bei viraler Myokarditis beobachtet. Dies beruht auf einer Verringerung der Immunität der T-Lymphozyten sowie einer vermehrten Polarisierung von M2-Makrophagen (78).

IL-17-Antikörper

Tang et al. beschrieben in ihrer Studie aus dem Jahr 2018 die Bedeutung der Expression des IL-17A im Rahmen der viralen Myokarditis. Dabei wurde der Einzelnukleotid-Polymorphismus rs2275913 identifiziert. War diese Variante vorhanden, so zeigte sich die Anfälligkeit gegenüber einer viralen Myokarditis erhöht und deren Verlauf schwerwiegender. Zudem lagen höhere IL-17A-Werte im Serum vor. Diese zeigten einen Zusammenhang mit einem vermehrten LV-Funktionsverlust sowie myokardialer Schädigung (80). Im Mausexperiment wurden bereits Antikörper gegen IL-17 getestet (76).

Antikörper gegen CD80

Huang et al. publizierten ebenfalls im Jahr 2017 ihre Erkenntnisse zu CD80 als Ansatz einer potenziellen Immuntherapie der viralen Myokarditis. Durch den Einsatz monoklonaler Antikörper gegen CD80 konnte in vivo ein Rückgang der Entzündungsreaktion im Herzmuskel erreicht werden. Dabei wird die Differenzierung von T_H17-Lymphozyten in der Pathogenese der akuten viralen Entzündungsreaktion beeinflusst. Werden zugleich Antikörper gegen CD86 verabreicht, so hebt sich die günstige Wirkung auf die myokardiale Entzündung wieder auf (81).

DAMPs und CVB3

DAMPs sind biologische Strukturen, die im Zusammenhang mit Entzündungsprozessen stehen. In Bezug auf die virale Myokarditis sind dabei die kalziumbindenden DAMPs S100A8 und S100A9 zu nennen. Wie Müller et al. im Jahr 2017 feststellten, wiesen diese bei einer CVB3-Infektion sowohl im Mausexperiment als auch in humanem Myokard eine erhöhte Expression auf. Demgegenüber ging eine verminderte Expression derselben mit einer Besserung des klinischen Beschwerdebilds im Zeitverlauf einher. Im Mausexperiment zeigte sich die Abwesenheit von S100A8 und S100A9 bei CVB3-Myokarditis kardioprotektiv hinsichtlich der Entzündungsreaktion sowie oxidativem Stress. Insofern stellen diese DAMPs mögliche neue Biomarker sowie Therapieansätze dar. Ein entsprechender immunmodulatorischer Wirkstoff, Paquinimod, ist bereits bekannt. Dieser setzt an S100A9 an. Das therapeutische Potenzial hinsichtlich der viralen Myokarditis ist noch unbekannt (33,82).

NOD2 und CVB3

Tschöpe et al. befassten sich in ihrer im Jahr 2017 publizierten EMB-Studie mit Nucleotide-binding oligomerisation domain-containing protein 2 (NOD2), das in Fällen CVB3-positiver Myokarditis eine vermehrte Hochregulierung aufweist. Dieser Mustererkennungsrezeptor kann CVB3 identifizieren. NOD2 war bei myokardialen CVB3-Infektionen vermehrt nachweisbar, jedoch nicht bei anderen Virusinfektionen des Myokards. Ebenso übten gleichzeitig bestehende Infektionen neben CVB3, z.B. mit PVB19 oder HHV6, sowie die Entzündungsreaktion an sich, als auch funktionelle oder morphologische Veränderungen des Herzens keinen Einfluss auf die Präsenz von NOD2 aus. Nach erfolgter Viruselimination bei Myokarditis-PatientInnen mit CVB3-Nachweis konnte ein Abfall der Expression des NOD2 nachgewiesen werden (33,83).

Tschöpe et al. zeigten weiters durch einen Mausversuch mit NOD2-Knockdown, also einer geminderten Genexpression, eine protektive Wirkung gegenüber der üblicherweise auftretenden Myokardschädigung durch CVB3. Dabei waren Viruslast, Entzündung, Zelluntergang, Fibrosierung und LV-Funktionsverlust geringer ausgeprägt (83).

Die Überprüfung von NOD2 im Zuge der EMB stellt eine mögliche zukünftige Diagnose- sowie Therapieoption einer myokardialen CVB3-Infektion dar (33).

CAR-Blockade mittels siRNA

Sharma et al. konnten in ihrer im Jahr 2017 veröffentlichten Studie zeigen, dass eine Blockade des CAR durch Small-interfering-RNA (siRNA) CVB-Infektion Erfolge gegenüber einer myokardialen CVB-Infektion aufwies. Diese Versuche ließen jedoch nicht auf die Anwendbarkeit in vivo schließen, was eine Anregung für weitere Studien darstellt (84).

Spezifische Hemmung des Immunproteasoms

Althof et al. präsentierten im Jahr 2018 eine Studie, in der das therapeutische Potential von ONX-0914 anhand von Mäusen mit hoher genetischer Empfänglichkeit für eine CVB3-Myokarditis untersucht wurde. Dieser Wirkstoff ist ein spezifischer Inhibitor des Immunproteasoms. Unter der Therapie mit ONX-0914 waren ein geringeres Ausmaß der Myokardschädigung sowie ein höhere Pumpleistung zu beobachten. Die Viruslast zeigte nur geringe Veränderungen. Fulminante Verläufe konnten gemildert werden, wobei ein Rückgang des entzündlichen mononuklearen Zellinfiltrats erfolgte. Ebenso wurden reaktive humorale Immunreaktionen eingebremst. Ein Abfall der Lymphozytenzahl wurde verhindert. Insgesamt waren ein milderer Krankheitsverlauf sowie eine geringere Sterberate zu beobachten. In Zusammenschau dieser Erkenntnisse aus dem Mausmodell stellt ONX-

0914 einen möglichen neuen Therapieansatz einer schweren Virus-getriggerten Myokarditis dar (85).

Hemmung des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS)

Zhang et al. befassten sich in ihrer im Jahr 2019 publizierten Studie mit den Auswirkungen von MG-132 auf TNF- α und TGF- β 1 bei Vorliegen einer akuten Virusmyokarditis. Dies erfolgte im Rahmen eines Mausexperiments. MG-132 ist ein UPS-Inhibitor. Das UPS steht in engem Zusammenhang mit der Virusreplikation und der Entstehung oxidativen Stresses bzw. myokardialer Schädigung. Bei Verabreichung von MG-132 zeigte sich übereinstimmend ein Rückgang der Expression von Entzündungsfaktoren im Herzmuskelgewebe sowie der Zellschädigung. Die Mortalität war deutlich verringert. Obwohl das detaillierte Zusammenspiel der Entzündungsfaktoren noch unklar ist, zeigten sich signifikante günstige Effekte durch MG-132. Entsprechend empfahlen die Autoren die weitere Erforschung dieser möglichen Therapie der viralen Myokarditis. (86).

Ulinastatin

Song et al. veröffentlichten im Jahr 2018 eine Studie zu den kardioprotektiven Wirkungen des Serinproteasen-Inhibitors Ulinastatin im Mausexperiment. Dieser Wirkstoff fand bereits u.a. bei Pankreatitis Anwendung. Song et al. stellten fest, dass Ulinastatin deutliche günstige Effekte bei akuter CVB3-Myokarditis aufwies. Dabei waren weniger Entzündungsmediatoren sowie ein verstärkter Schutz vor oxidativem Stress und anderweitiger myokardialer Schädigung vorhanden. Weiters wurde gezeigt, dass der Nrf2-Rezeptor in den Wirkmechanismus involviert war. Die Autoren regten weitere Forschungsbestrebungen an, um das therapeutische Potenzial für die akute Virusmyokarditis sowie weitere entzündliche Krankheitsbilder zu erforschen (87).

Weitere Forschungsansätze

Bei Vorliegen einer CVB3-Myokarditis wurden Hinweise auf günstige Effekte durch 20(S)-Protopanaxatriol gefunden (88).

Eine spezifische Hemmung der Langzeitaktivität von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) stellt einen neuen Therapieansatz bei DCM nach einer Myokarditis dar (76).

In ihrem im Jahr 2017 publizierten in-vivo-Experiment mit Mäusen fanden Wang et al. Hinweise auf eine Besserung bei CVB3-Myokarditis unter Supplementierung von Sphingosin-1-phosphat (S1P). S1P weist eine über den S1PR1-Rezeptor vermittelte modulierende Funktion gegenüber Immunreaktionen auf. Bei S1P-Supplementierung wurde eine vermehrte Expression von S1PR1 in der Milz festgestellt. Es erfolgte eine Zunahme an

invarianten NK im linksventrikulären Blut sowie der Milz mit Reduktion der Entzündung sowie Apoptose im Herzmuskelgewebe. Ein entsprechend gegenteiliger Effekt im Sinne einer relativen Verringerung wurde bei einer Infektion durch CVB3 beobachtet. Dabei war ebenso die Expression des S1PR1 in der Milz reduziert. Aus einer früheren Studie war zudem eine inverse Korrelation zwischen der Ausprägung der CVB3-Myokarditis und der Menge der invarianten NK in der Milz bekannt. (89).

Sharma et al. präsentierten im Jahr 2014 eine neue Möglichkeit, um Therapien der viralen Myokarditis durch CVB3 zu erforschen und Medikamente zu testen. Dabei wurden Kardiomyozyten aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSC-CMs) herangezogen und mit CVB3 infiziert. Das Verfahren nennt sich hiPSC-CM/CVB3-Luc-Assay (90).

3.6 Präventive Ansätze

Die Wirksamkeit einer Impfung gegen IL-17 wurde bereits an Mäusen untersucht (76). Für die virale Myokarditis besteht ein möglicher zukünftiger präventiver Ansatz in Impfungen gegen verschiedene EV-Stämme (4). Diesbezüglich konnten Zhang et al. im Jahr 2012 Erfolge im Mausexperiment unter Einsatz eines CVB3-Impfstoffs erzielen. Durch die Injektion eines Kapsid-Proteins und die nachfolgende Immunantwort konnte ein effektiver Myokarditis-Schutz erzielt werden (91).

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den aktuellen Wissenstand zur viralen Myokarditis durch eine Literaturrecherche abzubilden. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst und interpretiert. Zudem erfolgt eine Reflexion möglicher Schlussfolgerungen für das klinische Vorgehen.

4.1 Ergebnisse zur Bedeutung der Virusstämme

Der Vergleich der gefundenen Publikationen zeigte, dass einzelne Studien zu stark widersprüchlichen Ergebnissen führen können. Folglich wurde auf die Zusammenschau der Ergebnisse unterschiedlicher Quellen sowie die Berücksichtigung ihrer Limitationen geachtet.

Es ließ sich ableiten, dass vermutlich weder das Vorhandensein von PVB19 im Herzmuskelgewebe noch die quantitative Viruslast von Relevanz für die Langzeit-Prognose sind. Eine mögliche Ausnahme stellt die Co-Infektion mit weiteren kardiotropen Virusstämmen dar (33,42,52). Von erheblicher Bedeutung zeigte sich die PVB19-Viruslast dagegen hinsichtlich der klinischen Symptomatik sowie endothelialen Dysfunktion. Beides bildete sich infolge einer Reduktion der Viruslast infolge IFN-Therapien deutlich zurück. Bei einer PVB-19-Infektion treten weiters vermehrt pektanginöse Symptome auf (44,53,54). Bei der Interpretation des positiven Nachweises einer myokardialen Parvovirus-Infektion muss überprüft werden, ob eine aktive Transkription des viralen Genoms vorhanden ist. Erst so ergibt sich die pathologische Bedeutung bzw. die Assoziation mit einer Herzmuskelerkrankung (15,42).

Eine Myokardinfektion mit CVB3 weist einen engeren Zusammenhang mit der Myokarditis sowie dem klinischen Verlauf auf (42). Persistieren AV oder EV trotz immunsuppressiver Therapie im Myokard, tritt häufiger eine ungünstige Prognose auf (31).

4.2 Ergebnisse zur fulminanten Myokarditis

Die Literaturrecherche zeigte, dass über die Sonderform der fulminanten Myokarditis bisher nur wenig bekannt ist. Ein vermehrtes Auftreten bei jüngeren PatientInnen ist beschrieben, ansonsten waren nur wenige Daten zur Epidemiologie vorzufinden. Hinsichtlich der Klinik ließen sich frühzeitige Hinweise der Entwicklung einer fulminanten aus einer akuten Myokarditis finden, die sich z.B. durch einen Abfall des Blutdrucks und der Pumpfunktion, erhöhten Troponinen und EKG-Pathologien manifestieren. Eine entsprechend frühzeitige Diagnose und Therapie ermöglichen hierbei eine gute Prognose (3,39,51).

4.3 Ergebnisse zur klinischen Präsentation der viralen Myokarditis

Trotz der Heterogenität der Symptome einer viralen Myokarditis gibt es eine Einteilung in mindestens vier klinische Syndrome. Diese ähneln der akuten oder chronischen Herzinsuffizienz, einem akuten Koronarsyndrom oder einem rapide voranschreitenden Herzversagen mit hoher Mortalität. Prädisposition, Ätiologie und Komorbidität sind dabei entscheidend. Zur Differentialdiagnose ist eine KHK koronarangiografisch auszuschließen. Zudem empfiehlt es sich allgemein, die klinische Wahrscheinlichkeit einer Myokarditis zu berücksichtigen (4,44,47).

Als Schlussfolgerung zur subklinischen Myokarditis gilt die Empfehlung einer weiteren Abklärung, sofern geplant ist, auch entsprechende Therapiemaßnahmen zu ergreifen (23).

4.4 Ergebnisse zur Diagnostik

Aufgrund der schwierigen Therapiewahl sowie der entscheidenden Rolle hinsichtlich der Prognose, bleibt die frühestmögliche Diagnose ein wesentlicher Ansatzpunkt, um den Verlauf der viralen Myokarditis zu bremsen. Dabei ist es wichtig, dass ÄrztInnen diverser Fachrichtungen dieses Krankheitsbild als Differentialdiagnose andenken. Dies gestaltet sich aufgrund der variablen Symptomatik oftmals schwierig.

4.4.1 Biomarker

Biomarker wie Entzündungswerte sowie Herzparameter sollten stets bestimmt werden, zeigten sich aber zur alleinigen Risikostratifizierung ungeeignet. Eine serologische Abklärung differentialdiagnostischer Infektionen oder Autoimmunerkrankungen ist empfehlenswert. Dabei sollte beachtet werden, dass der Nachweis von Virusstämmen, die nicht allein kardiotrop sind, nicht zwangsläufig eine myokardiale Infektion bedeutet (4,33,48). Bei PVB19 und HHV6 ist eine serologische Unterscheidung einer akuten Myokarditis von einer Virusreaktivierung möglich (33).

Neue Biomarker wie Copeptine, Growth Differentiation Factor 15, Pentraxin 3 und Zytokine erwiesen sich als unspezifisch (27). Dauerhaft erhöhte Plasmaspiegel von IL-4 und IL-17 gingen jedoch mit dem Übergang einer viralen Myokarditis in eine DCM einher. Dies korrelierte nicht zwangsläufig mit der Schwere der Symptomatik. Diese Erkenntnis kann zur Prognoseabschätzung herangezogen werden. Als klinische Überlegung sollten, auch bei geringen Beschwerden, die Plasmaspiegel von IL-4 und IL17 im Zuge therapeutischer Erwägungen miteinbezogen werden (55).

In Zusammenschau der aktuellen Forschungsergebnisse stellt die Analyse der miRNA einen vielversprechenden Ansatz zur zukünftigen Diagnose, Therapiewahl und Prognoseabschätzung der viralen Myokarditis dar.

Dabei ermöglicht die Erstellung von miRNA-Profilen auch bei negativer PCR die Feststellung einer vorbestehenden Virusinfektion des Herzmuskels. Diagnostisch können z.B. miRNA-208 und miRNA-499 unspezifisch auf Myokardschäden hinweisen. Eine Abgrenzung einer latenten von einer reaktivierten PVB19-Infektion ist möglich. Prognostisch lässt sich bei CVB3-Infektionen des Myokards via miRNA-Musteranalyse die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Viruselimination sowie einer klinischen Verschlechterung beurteilen. Therapeutisch wurden mittels anti-miRs kardioprotektive Ergebnisse im Mausmodell erzielt (33,56,57).

4.4.2 EKG

Nach aktuellem Wissenstand soll das EKG als unspezifische Screening-Methode angewendet werden. Erregungsleitungsstörungen und Auffälligkeiten der Endstrecken wie die typische konkave ST-Strecken-Hebung werden häufig beobachtet (3,27). Q-Wellen oder Erregungsrückbildungsstörungen korrelieren nicht mit typischen Befunden der Virusmyokarditis. Prognostisch bedeutend ist eine QRS-Verlängerung von ≥ 120 ms als unabhängiger Risikofaktor einer Herztransplantation oder eines tödlichen Herzereignisses. Von prognostischer Relevanz sind ebenso ventrikuläre Ektopien, eine pathologische elektrische Herzachse sowie eine QTc-Zeit ≥ 440 ms. Ischämiezeichen sind diesbezüglich nicht aussagekräftig (26).

Dynamische TWI treten bei einem LV-Myokardödem auf, was auf eine Entzündung hinweist. Als klinische Schlussfolgerung gilt es, bei dynamischen TWI und klinischem Verdacht eine Myokarditis anzudenken (58).

4.4.3 TDI und STE

Die Literaturrecherche zu TDI und STE ergab deren Eignung, um die Myokardfunktion vor und nach Therapie zu beurteilen. Ein Funktionsverlust ist so bereits in frühen Krankheitsstadien feststellbar (27,59).

4.4.4 CMR

Die neuen Erkenntnisse zum CMR bestätigen, dass dieses Verfahren ein bedeutendes nicht-invasives Diagnoseverfahren der Myokarditis darstellt. Bei der klinischen Anwendung sollte beachtet werden, dass die Zuverlässigkeit der Diagnose abnimmt, je länger die klinischen Beschwerden vorbestehen. Weiters hängt die Sensitivität des CMR von dem klinischen

Muster der Myokarditis ab. Die LCC haben nach wie vor einen zentralen Stellenwert inne, werden nun aber durch neue Mapping-Verfahren ergänzt (3,24,28,61,63,65).

Das native T1-Mapping birgt weiters den Vorteil, dass es ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt werden kann. Die weiteren Forschungsbestrebungen gelten der Suche nach einheitlichen Referenzwerten sowie einer Verbesserung der Genauigkeit und Beschleunigung CMR-Diagnostik. Zudem ergeben sich im Bereich des Machine Learning sowie der Convolutional Neural Networks zukünftige Forschungsfragen, inwiefern diese Verfahren auch für die Diagnostik und Risikostratifizierung der viralen Myokarditis mittels CMR einsetzbar sind (62).

4.4.5 CT

Die CT-Koronarangiografie soll vor allem zum KHK-Ausschluss mit oder ohne Auftreten einer DCM angewendet werden. Späte Jod-Anreicherungen können zudem Myokardschädigungen anzeigen (3,23).

4.4.6 EMB

Die Literaturrecherche bestätigt den Stellenwert der EMB als Goldstandard der Myokarditis-Diagnostik, wobei eine histologische, immunhistochemische sowie PCR-Untersuchung durchgeführt wird (4,23,33). Anlässlich international unterschiedlicher Empfehlungen zur EMB wurde ein gemeinsames Konsenspapier der AHA, ACC und ESC erstellt (35,48). Ein weiteres Konsenspapier liegt vonseiten der AECVP und SCVP vor, um die diagnostische Fehleranfälligkeit zu verringern. Die genaue Einhaltung der Qualitätsstandards ist auch deshalb bedeutend, da die Myokarditis unterdiagnostiziert ist (23,67).

Die PCR dient dem Virusnachweis sowie zur Wahl einer geeigneten Therapie (44).

Für das klinische Vorgehen ist das Verständnis wichtig, dass sich die Histologie nur zur Bestätigung einer Myokarditis, nicht aber zu deren Ausschluss eignet. Zusätzlich sollte im klinischen Setting berücksichtigt werden, dass die Ausprägung der Entzündung in der EMB und die Dauer der Beschwerden nicht proportional sein müssen (50,63).

Die Literaturrecherche legt den Schluss nahe, die Diagnose einer Borderline-Myokarditis aufgrund terminologischer Unklarheiten mit Vorsicht zu stellen (23).

Als konkrete klinische Implikation ergibt sich, die Myokarditis-Therapie unter interdisziplinärer Betrachtung und Besprechung durchzuführen. Zudem soll auch die pathologische Befundung unter Bereitstellung klinischer Befunde stattfinden (66,67).

Es liegt eine Vielzahl an neuen Erkenntnissen hinsichtlich der mRNA-Bestimmung, epigenetischen Befundung, und der massenspektrometrische Analyse der Proteinexpression vor. Microarrays und In-Situ-Hybridisierung bieten ergänzende Informationen. Virale Subtyp-Analysen können mittels qPCR und Sequenzierung erfolgen (33,44,50,66). Durch diese Verfahren lassen sich wichtige diagnostische, prognostische und therapeutische Informationen ermitteln. Es stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die Durchführung solcher Untersuchungen im klinischen Alltag tatsächlich umsetzbar ist. Das Angebot hochtechnisierter Diagnostik ist eher größeren Zentren vorbehalten.

4.5 Ergebnisse zur Therapie

Der Wissensstand hinsichtlich virusspezifischer Therapien ist noch vergleichsweise gering. So sind z.B. für die antivirale Therapie noch keine einheitlichen Empfehlungen verfügbar und deren Einsatz sollte unter Rücksprache mit entsprechenden Fachpersonen erfolgen (4,12). Diese stellt KlinikerInnen vor die Herausforderung, trotz dieser Unklarheit eine bestmögliche Therapieauswahl für aktuelle Myokarditis-PatientInnen zu treffen.

4.5.1 Herzinsuffizienz

Die Therapie der Herzinsuffizienz bildet die Grundlage der Myokarditis-Therapie (13,27,44). Ab Myokarditis-Verdacht ist eine Bettruhe von mindestens 6 Monaten einzuhalten. Zudem ist auf eine ausreichende Antikoagulation zu achten (47,48). Eplerenon sowie Statine zeigten ebenso Hinweise auf günstige Effekte (68,69).

Die rezente Literatur legt nahe, den Einsatz von Ivabradin zu erwägen. Ivabradin reduziert die Herzfrequenz und wirkt kardioprotektiv und somit günstig auf das Therapieergebnis (13,46,47,70). Digoxin ist bei Myokarditis derzeit nicht empfohlen. Die Zusammenschau der Studien zeigt Hinweise auf mögliche Vorteile der Therapie mit herzfrequenzsenkenden Medikamenten bei Myokarditis. Diese simulieren die Auswirkungen einer körperlichen Schonung der PatientInnen. Dennoch ist zu beachten, dass eine konkrete Überprüfung an menschlichen PatientInnen schwierig umsetzbar ist (46-48).

4.5.2 Arrhythmien

Nach dem aktuellen Wissensstand ist ein temporärer Schrittmacher indiziert, wenn eine weitgehend reversible Ursache vorliegt bzw. eine kausale Therapieoption gegeben ist. Fällt die EF unter 35%, soll ein WCD eingesetzt werden. Bleibt die EF trotz Entzündungsrückgang <35%, ist ein ICD indiziert. Es besteht kein Konsens, wann ein ICD als Primärprävention des Herztods bei HFrEF angewendet werden soll. Abseits der β -Blocker ist eine antiarrhythmische Pharmakotherapie nicht allgemein empfohlen (27,47,56).

Die aktuelle Literatur spricht für den frühen Einsatz der MCS bei fulminanter Myokarditis mit Zeichen des kardiogenen Schocks, womöglich auch als Primärtherapie (72,73). Bei akuter schwerer Myokarditis soll die IABP zum Einsatz kommen. Bei hochgradig verminderter Herzfunktion sind ein VAD oder bevorzugt die ECMO als Bridging-Verfahren sinnvoll (4). Letztere ist bei akutem kardiogenem Schock perkutan schnell einsetzbar (72).

4.5.3 Perikardbeteiligung

Nach aktuellem Wissensstand sollen Indometacin oder Ibuprofen, mit zeitlicher Limitierung, eingesetzt werden. Eine weitere Option stellt Anakinra dar. Neuerdings wird ab der erstmaligen Perikardbeteiligung Colchicin empfohlen (33,44).

4.5.4 Immunsuppressive Therapie

Gemäß dem aktuellen Wissensstand herrscht breiter Konsens über die Gabe von Prednison. Dies kann allein oder mit Cyclosporin oder Azathioprin gegeben werden. Die Immunsuppression darf nur bei negativem EMB-Virusnachweis zum Einsatz kommen. Bei positivem PCR-Virusnachweis kann eine IVIG-Therapie oder, im Falle eines chronisch-aktiven oder persistierenden Verlaufs, alternativ eine IFN-Therapie begonnen werden. (31,44,47). Glukokortikoide, Azathioprin sowie eine Immunsuppression können bei einer persistierenden Entzündung eingesetzt werden, nachdem in der EMB 6 Monate nach der Infektion eine Elimination des Virus eingetreten ist. Die zahlreichen Nebenwirkungen der Glukokortikoide müssen beachtet werden (27,74). Lösliche TNF-Blocker zeigen sich zurzeit nicht wirksam sowie möglicherweise schädlich (12).

4.5.5 Immunmodulatorische Therapie

4.5.5.1 Antivirale Therapie

Eine frühzeitige antivirale Intervention verbessert die Prognose. Ein Konsens über spezifische medikamentöse Empfehlungen konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Es gilt vorerst die Empfehlung, ExpertInnen zu konsultieren (4,12,75).

Die Literaturrecherche ergab eine große Evidenz, dass eine 6-monatige IFN- β -Gabe eine kausale, gut verträgliche Therapiemöglichkeit der viruspositiven Myokarditis darstellt, wenn unter der herkömmlichen Therapie der Herzinsuffizienz keine ausreichende Besserung eingetreten ist. Dies gilt auch Jahre nach Beginn der Erkrankung. Ein Rückgang der Entzündung und der Viruslast und eine Steigerung der LVEF waren häufig zu beobachten. Dabei lag gegenüber PVB19 und HHV-6 eine geringere Effektivität als gegenüber AV oder EV vor (20,42,44,53,75).

Demgegenüber zeigte Telbivudin günstige Effekte bei inflammatorischer Kardiomyopathie mit aktiver PVB19-Replikation. Eine Empfehlung kann derzeit nicht gegeben werden (38). Hinsichtlich zukünftiger Therapiestudien sollte eine einheitliche Abgrenzung zwischen relevanten und nicht relevanten PVB19-Infektionen des Myokards getroffen werden, um deren Genauigkeit zu verbessern (42).

Pleconaril ging mit günstigen Effekten bei EV einher, die Fallzahlen dieser Studien waren aber gering. Die Evidenzlage zum Einsatz von Aciclovir, Valaciclovir und Ganciclovir ist unklar, dennoch können diese bei HHV6-Myokarditis eingesetzt werden. Letzteres wies auch Erfolge bei CMV-Myokarditis auf. Bei Kindern wirkte Artesunat gegen HHV6. Valganciclovir erwies sich bei HHV6-Reaktivierung mit folglich symptomatischer Herzinsuffizienz als effektiv (4,27,76).

4.5.5.2 IVIG

Es gibt zurzeit keine Empfehlungen zu IVIG. Bezüglich deren Wirksamkeit liegt stark abweichende Evidenz vor, was auf ätiologische Unterschiede zurückgeführt wird. In Anbetracht geringer schwerwiegender Nebenwirkungen kann erwogen werden, IVIG hochdosiert einzusetzen, wenn die herkömmliche Therapie versagt. Dies trifft vor allem bei Vorhandensein autoreaktiver Antikörper zu (4,16,44,76).

IvIgGAM wirkte bereits in geringen Konzentrationen und gegen PVB19 und EV (47).

Eine Kombinationstherapie von IVIG mit antiviralen Medikamenten erzielte Erfolge gegenüber PVB19, HPIV-2 und H1N1 (76).

4.5.5.3 Immunoabsorption

Der Einsatz der Immunoabsorption wird momentan experimentell getestet. Positiven Effekten standen ein großer therapierefraktärer Anteil gegenüber. Kardiodepressive Antikörper und die Analyse genetischer Expressionsmuster ermöglichen Hinweise auf ein Therapieansprechen. Als Alternative wird COR-1 untersucht (76).

4.5.5.4 Zelltherapie

Die Zelltherapie ist Gegenstand aktueller Forschung, entsprechend steht die Evaluierung der therapeutischen Einsetzbarkeit noch aus. MSC und CardAP-Zellen zeigten sich gegenüber CVB3 wirksam (33).

Tregs bieten durch adoptiven Zelltransfer oder eine Stimulation derer Differenzierung therapeutisches Potential. Prognostisch kann eine Blutanalyse der Tregs und TGF- β die Wahrscheinlichkeit eines Herzversagens vorhersagen (76).

4.5.5.5 Stammzelltransplantation

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien ist das therapeutische Potential der Stammzelltransplantation ungewiss (44,48).

4.5.6 Neue therapeutische Targets

Rezente Erkenntnisse zur Pathogenese der Virusmyokarditis eröffneten eine Vielzahl neuer potenzieller therapeutischer Ansätze. Dabei spiegelt sich in den aktuellen Forschungsbestrebungen eine deutliche Tendenz in Richtung individualisierter Therapiekonzepte wider. Die Effekte beruhen jedoch teilweise erst auf experimenteller Evidenz.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein genaueres Verständnis jener Prozesse, die zur Krankheitsentstehung führen, von zentraler Bedeutung ist, um Ansatzpunkte für Prävention, Diagnostik und Therapien zu finden. Darüber hinaus lassen sich so mögliche Risikogruppen eruieren. Potenziell schädliche Effekte durch die Therapie bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen könnten ebenfalls besser abgeschätzt werden.

Zukünftig wird vermehrt eine Stratifizierung der Entzündungsreaktion hinsichtlich derer Art und deren Ausmaßes stattfinden. Bei der Wahl der Therapie wird ursachenspezifisch vorgegangen, anstatt pauschale Empfehlungen zu verfolgen. Ebenso wird dabei auf geografische, genetische Faktoren und Suszeptibilität sowie womöglich auf das Geschlecht der PatientInnen Rücksicht genommen.

4.5.7 Prävention

In Zukunft könnten auch präventive Maßnahmen im Sinne einer Schutzimpfung gegen CVB3 und weitere EV sowie IL-17 dazu beitragen, das Risiko einer viralen Myokarditis zu verringern (4,76,91).

4.6 Limitationen der Literaturquellen

Viele im Rahmen dieser Diplomarbeit herangezogene Studien beruhen auf Erkenntnissen aus Mausexperimenten. Dabei stellt sich die Frage, inwieweit die dabei gewonnenen Schlussfolgerungen auf die Immunologie, Pathophysiologie sowie Pharmakodynamik und -kinetik des Menschen übertragbar sind.

Eine Vielzahl der Studien zur viralen Myokarditis weist kleine Patientenkollektive mit hoher Heterogenität auf. Dies lässt sich etwa durch die hohe Variabilität der klinischen Präsentation, die schwierige Diagnostik sowie die Unterrepräsentation früher Erkrankungsstadien erklären. Letztere entsteht unter anderem auch durch eine potenzielle Vorselektion der PatientInnen. So werden entsprechende Studien eher in größeren Zentren

durchgeführt. In jene werden PatientInnen häufig erst überwiesen, wenn der Gesundheitszustand vergleichsweise schlecht ist.

Eine weitere Limitation ist die bekannte geografische Variabilität hinsichtlich der Epidemiologie der Virusstämme. Ebenfalls variieren die Suszeptibilität und der klinische Verlauf bei bestimmten genetischen Veranlagungen. Darüber hinaus liegen länderspezifische Unterschiede im Bereich der Gesundheitssysteme sowie technischen und wissenschaftlichen Ressourcen vor. Entsprechend stellt sich die Frage, inwieweit Studienergebnisse international übertragbar sind bzw. einheitliche Aussagen über jene PatientInnen erlauben, die konkret behandelt werden sollen.

Insbesondere bei den Therapieempfehlungen fiel auf, dass wenige einheitliche Empfehlungen bestehen. Die Studienlage zu spezifischen Therapien sowie zu neueren Therapieansätzen ist gering. Diese sind jedoch Gegenstand aktueller Forschungsbestrebungen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):841-842.
- (2) Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013 Nov 26;128(22):2384-2394.
- (3) Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: Evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging* 2019 Jun;49(7):e122-e131.
- (4) Caforio AL, 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 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
- (5) Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006 Feb 14;113(6):876-890.
- (6) Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006 Mar;92(3):316-320.
- (7) Rose NR. Viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol* 2016 Jul;28(4):383-389.
- (8) Andreoletti L, Venteo L, Douche-Aourik F, Canas F, Lorin de la Grandmaison G, Jacques J, et al. Active Coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007 Dec 4;50(23):2207-2214.
- (9) Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006 Oct 10;114(15):1581-1590.
- (10) Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity. *J Clin Immunol* 2009 Nov;29(6):730-737.
- (11) Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012 Feb 28;59(9):779-792.
- (12) Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol* 2015 Nov;12(11):670-680.
- (13) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European

Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016 Aug;18(8):891-975.

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

(15) Sotiriou E, Heiner S, Jansen T, Brandt M, Schmidt KH, Kreitner KF, et al. Therapeutic implications of a combined diagnostic workup including endomyocardial biopsy in an all-comer population of patients with heart failure: a retrospective analysis. *ESC Heart Fail* 2018 May 10.

(16) Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2016 Sep;91(9):1256-1266.

(17) Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008 Sep;29(17):2073-2082.

(18) Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2012 Jun;98(11):835-840.

(19) Sagar S, Liu PP, Cooper LT, Jr. Myocarditis. *Lancet* 2012 Feb 25;379(9817):738-747.

(20) Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J* 2013 Mar;15(3):180-185.

(21) Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2009 June–July 2009;102(6):559-568.

(22) Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Jr, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009 Nov;84(11):1001-1009.

(23) Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep* 2017 Jul;19(7):63-017-0870-x.

(24) Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr 28;53(17):1475-1487.

(25) Caforio AL, Marcolongo R, Basso C, Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2015 Aug;101(16):1332-1344.

(26) Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011 Apr;13(4):398-405.

(27) Crisan S, Tint D, Petrescu L. Therapeutic Advances in Emergency Cardiology: A Focus on Acute Myocarditis. *Am J Ther* 2019 Mar/Apr;26(2):e294-e300.

- (28) Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018 Dec 18;72(24):3158-3176.
- (29) Schulz-Menger J. Diagnostic accuracy of CMR in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014 Mar;7(3):264-266.
- (30) Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011 Apr;32(7):897-903.
- (31) Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J* 2015;79(1):4-7.
- (32) From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc* 2011 Nov;86(11):1095-1102.
- (33) Van Linthout S, Tschope C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. *Curr Opin Cardiol* 2018 May;33(3):325-333.
- (34) Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschope C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016 Feb;69(2):178-187.
- (35) Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007 Nov 6;116(19):2216-2233.
- (36) Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly* 2014 Oct 2;144:w14010.
- (37) 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. *Global Heart* 2014 March 2014;9(1):121-129.
- (38) Van Linthout S, Tschope C, Schultheiss HP. Lack in treatment options for virus-induced inflammatory cardiomyopathy: can iPSC-derived cardiomyocytes close the gap? *Circ Res* 2014 Aug 29;115(6):540-541.
- (39) Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, Sormani P, Varrenti M, Raineri C, et al. Survival and Left Ventricular Function Changes in Fulminant Versus Nonfulminant Acute Myocarditis. *Circulation* 2017 Aug 8;136(6):529-545.
- (40) Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis: Predictors of Mortality and Incomplete Recovery. *Journal of the American College of Cardiology* 2012 1 May 2012;59(18):1604-1615.
- (41) Caforio AL, 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 Jun;28(11):1326-1333.

- (42) Rigopoulos AG, Klutt B, Matiakis M, Apostolou A, Mavrogeni S, Noutsias M. Systematic Review of PCR Proof of Parvovirus B19 Genomes in Endomyocardial Biopsies of Patients Presenting with Myocarditis or Dilated Cardiomyopathy. *Viruses* 2019 Jun 18;11(6):10.3390/v11060566.
- (43) Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008 Aug 5;118(6):639-648.
- (44) Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options. *Front Cardiovasc Med* 2019 Apr 12;6:48.
- (45) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- (46) Roubille F, Tournoux F, Roubille C, Merlet N, Davy J, Rhéaume E, et al. Management of pericarditis and myocarditis: Could heart-rate-reducing drugs hold a promise? *Archives of Cardiovascular Diseases* 2013 December 2013;106(12):672-679.
- (47) Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy : Focus on i.v. immunoglobulins. *Herz* 2018 Aug;43(5):423-430.
- (48) Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz* 2012 Sep;37(6):644-656.
- (49) Maisch B, Ruppert V, Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options. *Curr Heart Fail Rep* 2014 Jun;11(2):166-177.
- (50) Schultheiss HP, Kuhl U. State of diagnostics and therapy of inflammatory cardiomyopathie. *Internist (Berl)* 2008 Jan;49(1):7-16.
- (51) Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol* 2018 Apr;19(4):279-286.
- (52) Greulich S, Kindermann I, Schumm J, Perne A, Birkmeier S, Grun S, et al. Predictors of outcome in patients with parvovirus B19 positive endomyocardial biopsy. *Clin Res Cardiol* 2016 Jan;105(1):37-52.
- (53) Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-beta treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2016 Sep;105(9):763-773.
- (54) Maisch B, Noutsias M, Ruppert V, Richter A, Pankuweit S. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin* 2012 Jan;8(1):53-78.
- (55) Wang ZH, Liao YH, Yuan J, Jin XJ, Yu M, Chen RZ, et al. Continued Elevation of Plasma IL-4 and IL-17 Predicts the Progression from VMC to DCM. *Dis Markers* 2020 Jan 8;2020:9385472.

- (56) Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2016 29 November 2016;68(21):2348-2364.
- (57) Escher F, Tschoepe C, Lassner D, Schultheiss HP. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015 Dec;43(8):739-748.
- (58) De Lazzari M, Zorzi A, Baritussio A, Siciliano M, Migliore F, Susana A, et al. Relationship between T-wave inversion and transmural myocardial edema as evidenced by cardiac magnetic resonance in patients with clinically suspected acute myocarditis: clinical and prognostic implications. *J Electrocardiol* 2016 Jul-Aug;49(4):587-595.
- (59) Gursu HA, Cetin II, Azak E, Kibar AE, Surucu M, Orgun A, et al. The assessment of treatment outcomes in patients with acute viral myocarditis by speckle tracking and tissue Doppler methods. *Echocardiography* 2019 Aug 26.
- (60) Friedrich MG. Myocardial T1: the rise of a novel biomarker continues. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015 Jan;8(1):47-49.
- (61) von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schuler J, Doganguzel S, Dieringer MA, Rudolph A, Greiser A, et al. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017 Feb;10(2):10.1161/CIRCIMAGING.116.005242.
- (62) Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T1 mapping: Techniques and applications. *J Magn Reson Imaging* 2019 Jul 23.
- (63) Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, et al. Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015 Jun;8(6):10.1161/CIRCIMAGING.114.003073.
- (64) Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012 May;5(5):513-524.
- (65) Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014 March 2014;7(3):254-263.
- (66) Thiene G, Bruneval P, Veinot J, Leone O. Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: a consensus statement. *Virchows Arch* 2013 Jul;463(1):1-5.
- (67) Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012 Jul-Aug;21(4):245-274.
- (68) Xiao J, Shimada M, Liu W, Hu D, Matsumori A. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2009 Apr;11(4):349-353.

- (69) Winter MP, Sulzgruber P, Koller L, Bartko P, Goliasch G, Niessner A. Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis-a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2018 Jul;23(4):573-581.
- (70) Li-Sha G, Li L, De-Pu Z, Zhe-Wei S, Xiaohong G, Guang-Yi C, et al. Ivabradine Treatment Reduces Cardiomyocyte Apoptosis in a Murine Model of Chronic Viral Myocarditis. *Front Pharmacol* 2018 Mar 5;9:182.
- (71) Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016 09/29; 2020/04;375(13):1221-1230.
- (72) Saito S, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Hata H, Yoshioka D, et al. Diagnosis, medical treatment, and stepwise mechanical circulatory support for fulminant myocarditis. *J Artif Organs* 2018 Jun;21(2):172-179.
- (73) Mody KP, Takayama H, Landes E, Yuzefpolskaya M, Colombo PC, Naka Y, et al. Acute mechanical circulatory support for fulminant myocarditis complicated by cardiogenic shock. *J Cardiovasc Transl Res* 2014 Mar;7(2):156-164.
- (74) Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 18;(10):CD004471. doi(10):CD004471.
- (75) Kuhl U. Antiviral treatment of myocarditis and acute dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2005 Oct;1(3):467-474.
- (76) Jensen LD, Marchant DJ. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis. *Pharmacol Ther* 2016 May;161:40-51.
- (77) Felix SB, Beug D, Dorr M. Immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015 Feb;13(2):145-152.
- (78) Yang H, Chen Y, Gao C. Interleukin-13 reduces cardiac injury and prevents heart dysfunction in viral myocarditis via enhanced M2 macrophage polarization. *Oncotarget* 2017 Aug 10;8(59):99495-99503.
- (79) Wei B, Deng Y, Huang Y, Gao X, Wu W. IL-10-producing B cells attenuate cardiac inflammation by regulating Th1 and Th17 cells in acute viral myocarditis induced by coxsackie virus B3. *Life Sci* 2019 Sep 4;235:116838.
- (80) Tang H, Pei H, Xia Q, Tang Y, Huang J, Huang J, et al. Role of gene polymorphisms/haplotypes and serum levels of interleukin-17A in susceptibility to viral myocarditis. *Exp Mol Pathol* 2018 Apr;104(2):140-145.
- (81) Huang Y, Li Y, Wei B, Wu W, Gao X. CD80 Regulates Th17 Cell Differentiation in Coxsackie Virus B3-Induced Acute Myocarditis. *Inflammation* 2018 Feb;41(1):232-239.
- (82) Muller I, Vogl T, Pappritz K, Miteva K, Savvatis K, Rohde D, et al. Pathogenic Role of the Damage-Associated Molecular Patterns S100A8 and S100A9 in Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis. *Circ Heart Fail* 2017 Nov;10(11):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004125.

- (83) Tschope C, Muller I, Xia Y, Savvatis K, Pappritz K, Pinkert S, et al. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) Is a Major Pathogenic Mediator of Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis. *Circ Heart Fail* 2017 Sep;10(9):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003870.
- (84) Sharma M, Mishra B, Saikia UN, Bahl A, Ratho RK. Inhibition of coxsackievirus infection in cardiomyocytes by small dsRNA targeting its cognate coxsackievirus adenovirus receptor. *Indian J Med Res* 2017 Oct;146(4):520-527.
- (85) Althof N, Goetzke CC, Kespohl M, Voss K, Heuser A, Pinkert S, et al. The immunoproteasome-specific inhibitor ONX 0914 reverses susceptibility to acute viral myocarditis. *EMBO Mol Med* 2018 Feb;10(2):200-218.
- (86) Zhang H, Yu J, Sun H, Zhao Y, Wang J, Zhang J, et al. Effects of ubiquitin-proteasome inhibitor on the expression levels of TNF-alpha and TGF-beta1 in mice with viral myocarditis. *Exp Ther Med* 2019 Oct;18(4):2799-2804.
- (87) Song F, Kong F, Zhang H, Zhou Y, Li M. Ulinastatin Protects against CVB3-Induced Acute Viral Myocarditis through Nrf2 Activation. *Inflammation* 2018 Jan 30.
- (88) Wang X, Wang Y, Ren Z, Qian C, Li Y, Wang Q, et al. Protective effects of 20(s)-protopanaxtriol on viral myocarditis infected by coxsackievirus B3. *Pathobiology* 2012;79(6):285-289.
- (89) Wang X, Yu Y, Li M, Yu Y, Liu G, Xie Y, et al. Sphingosine 1-phosphate alleviates Coxsackievirus B3-induced myocarditis by increasing invariant natural killer T cells. *Exp Mol Pathol* 2017 Oct;103(2):210-217.
- (90) Sharma A, Marceau C, Hamaguchi R, BurrIDGE PW, Rajarajan K, Churko JM, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes as an in vitro model for coxsackievirus B3-induced myocarditis and antiviral drug screening platform. *Circ Res* 2014 Aug 29;115(6):556-566.
- (91) Zhang L, Parham NJ, Zhang F, Aasa-Chapman M, Gould EA, Zhang H. Vaccination with coxsackievirus B3 virus-like particles elicits humoral immune response and protects mice against myocarditis. *Vaccine* 2012 Mar 16;30(13):2301-2308.