

Diplomarbeit

**Die Riesenzellmyokarditis
Literaturresearch und Fallanalyse**

eingereicht von

Elisa Opriessnig BA BA MA

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an

der Abteilung für Kardiologie des LKH Universitätsklinikums Graz

unter der Anleitung von

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

Graz, am 01.05. 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.

Graz, am 01.05.2020

Opriessnig Elisa eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Menschen bedanken, die mich auf größeren und kleineren Abschnitten durch mein Studium begleitet haben und mich stets tatkräftig unterstützt haben. Einen besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald aussprechen, der mich stets fachlich unterstützt hat. Neben dem zeitaufwendigen Feedback hat er mich stets mit viel Geduld und Zuversicht an die wissenschaftliche Bearbeitung dieses Themas herangeführt. Ein weiterer Dank gilt Frau Melanie Schweinzer, BSc MSc von der Universitätsklinik für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, die mir bei meinem Fragebogen und Interviewleitfaden mit ihrem wertvollen Input geholfen hat. Weiters möchte ich mich auch bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die mich durch ihre Einwilligung an dieser Studie mitzuwirken, unterstützt haben. Ohne ihre Kooperationsbereitschaft beim Ausfüllen des Fragebogens und dem Telefoninterview wäre die Erhebung des Outcomes nicht möglich gewesen. Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich immer, so gut es ihnen möglich war, in meinen Entscheidungen bestärkt haben und wesentlich zu meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung beigetragen haben. Ohne deren finanzielle Unterstützung wäre mein Studium nicht möglich gewesen.

Vielen Dank auch an meine beiden Schwestern, Michelle und Jennifer, für ihre Hilfe und Unterstützung während meines Studiums. Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen Freundinnen und Freunden für die Hilfe und den Beistand während des Studiums bedanken. Ein besonderer Dank an meinen besten Freund Jasmin Donlic, der mir auch beim Korrekturlesen behilflich war und mir auch stets während meines Studiums Beratung und Rückhalt gegeben hat.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Riesenzellmyokarditis – Giant Cell Myocarditis (GCM) - ist eine seltene und besonders schwere Form der Myokarditis, die typischerweise junge Menschen betrifft und eine hohe Mortalität aufweist. Die Einführung neuer intensivmedizinischer Therapien wie zB extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) haben dazu geführt, dass Patientinnen und Patienten bis zur Klärung der endgültigen Diagnose am Leben erhalten werden konnten und somit eine kausale Therapie (Immunsuppression) gestartet werden kann.

Methodik: Alle zwischen 2008 und 2019 biopsierten und mittels Histologie oder Gen-Analyse auf Riesenzellen diagnostizierten Patientinnen und Patienten (3w, 4m, mittleres Alter 39+/-10 Jahre) wurden erfasst. Die aktuelle Einschätzung der Lebensqualität, des Gesundheitszustandes, der Arbeitsfähigkeit, sowie soziodemographische Daten der Überlebenden wurden mittels standardisierten WHOQOL_100 Fragebogens erfasst. Anschließend wurden diese Personen (2w, 3m) noch telefonisch mittels eines nicht-standardisierten Interviewleitfadens (20 Fragen) über ihr derzeitiges Befinden und die Einhaltung der Therapieempfehlungen befragt.

Ergebnis: In 2 Personen (2w, 29%) konnte der histologische Nachweis einer GCM geführt werden, die übrigen 5 Personen (1w, 4m, 71%) wurden mittels Genexpressionsprofil für Riesenzellen identifiziert. Zwei Patientinnen und Patienten (1w, 1m, Alter 28 +/- 2 Jahre) wurden wegen eines fulminanten klinischen Verlaufes mit kardiogenem Schock zunächst mittels va-ECMO therapiert, 1 Person (1w) wurde mit einem biventrikulären assist device (BIVAD) versorgt. Die übrigen Patientinnen und Patienten waren bei Diagnosestellung nicht vital bedroht. Alle Betroffenen wurden mit einer kombinierten immunsuppressiven Therapie (Kortison, Cyclosporin A) für mindestens 12 Monate behandelt, die erst nach negativer Kontrollbiopsie (keine Riesenzellen bzw. keine Genexpression für Riesenzellen) ausgeschlichen wurde. In keinem Fall kam es zu einem Rückfall. Bei Diagnosestellung wiesen die Personen durchschnittlich eine LVEF von 23+/-13% (10-45) auf, während diese am Ende der immunsuppressiven Therapie im Mittel 58+/- 10% (45-70) betrug. Zwei Patientinnen und Patienten sind verstorben (1w post Transplantation, 1m infolge eines Multiorganversagens, 29%), 2 Personen (1w, 1m, 29%) zeigen eine Defektheilung mit noch eingeschränkter LVEF. Der Rest weist eine Restitutio ad integrum auf (1w, 2m, 42%).

Von den überlebenden 5 Personen waren zum Zeitpunkt der Befragung (12/2019) noch 2 (1w, 1m) unter immunsuppressiver Therapie, während 3 Personen (1w, 2m) als ausgeheilt galten. Zwei

dieser Personen (2m) weisen zum Zeitpunkt der Befragung eine sehr gute Lebensqualität auf, 2 Personen (1w, 1m) stufen diese als gut ein und eine Person (1m) als schlecht. Dies spiegelt sich auch in der Arbeitsfähigkeit wider. Mit Ausnahme einer Person (1m) sind alle Überlebenden wieder in den Arbeitsprozess eingegliedert. Die Lebensqualität der Betroffenen hängt nur im geringen Ausmaß von Medikamenten oder medizinischen Hilfsmitteln ab mit Ausnahme jener Personen, die an Komorbiditäten leiden bzw. sich noch in Behandlung befinden. Es zeigt sich eine deutliche Beziehung zwischen dem derzeitigen Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten und ihrer Lebensqualität. Grundsätzlich zeigen die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer bereits innerhalb von 2 bis 3 Jahren post GCM eine relativ hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität mit wenig Einschränkung. Die Therapieempfehlungen zur Weiterbehandlung werden eingehalten. Aufgrund von Komorbiditäten geben 2 Personen (1w, 1m) noch Beeinträchtigungen ihres täglichen Lebens an.

Schlussfolgerung: Durch rasche bioptische Diagnostik und Einsatz moderner Methoden wie ECMO und Immunsuppression hat die GCM eine geringere Mortalität als in der Literatur berichtet. Die wenigen Fälle zeigen großteils eine gute Prognose. In den ersten Jahren nach der Erkrankung zeigt sich schon wieder eine gute Lebensqualität.

Abstract

Background: Giant cell myocarditis (GCM) is a rare and particularly severe form of myocarditis that typically affects young people and has a high mortality rate. The introduction of new intensive medical therapies such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has meant that patients have been kept alive until the final diagnosis has been clarified and a causal therapy (immunosuppression) can thus be started.

Methodology: All patients biopsied between 2008 and 2019 and diagnosed on giant cells by histology or gene expression profiles (3w, 4m, mean age 39 +/- 10 years) were recorded. The current assessment of quality of life, state of health, ability to work, and socio-demographic data of the survivors were recorded using a standardized WHOQOL_100 questionnaire. Subsequently, these patients (2w, 3m) were interviewed by telephone using a non-standardized interview guide (20 questions) about their current condition and compliance with the therapy recommendations.

Results: In 2 patients (2w, 29%) histological detection of a GCM could be carried out, the remaining 5 patients (1w, 4m, 71%) were identified by means of gene expression profiles for giant cells. Two patients (1w, 1m, age 28 +/- 2 years) were initially treated with va-ECMO due to a fulminant clinical course with cardiogenic shock, 1 patient (1w) was treated with a biventricular assist device (BIVAD). The other patients were not critically ill when diagnosed. All patients were treated with a combined immunosuppressive therapy (cortisone, cyclosporin A) for at least 12 months, which was only reduced and finally stopped after a negative control biopsy (no giant cells or no gene expression for giant cells). There was no relapse in any case. When diagnosed, the patients had an average LVEF of 23 +/- 13% (10-45), while at the end of the immunosuppressive therapy it was 58 +/- 10% (45-70). Two patients died (1w post transplantation, 1m due to multi-organ failure, 29%), 2 patients (1w, 1m, 29%) showed persistent ventricular dysfunction with limited LVEF. The rest showed full recovery (1w, 2m, 42%).

Of the 5 surviving patients, 2 patients (1w, 1m) were still under immunosuppressive therapy at the time of the survey (12/2019), while 3 patients (1w, 2m) were considered to recovered. Two of these patients (2m) had a very good quality of life at the time of the survey, 2 patients (1f, 1m) rated this as good and one patient (1m) as bad. This is also reflected in the ability to work. With the exception of one patient (1m), all survivors are reintegrated into working process. Quality of life in GCM-patients depends only to a small extent on medication or medical aids, with the exception of those patients who suffer from comorbidities or are still under treatment. There is a

clear relationship between the current state of health of the patients and their quality of life. Basically, the study participants show a relatively high health-related quality of life with little restriction within 2 to 3 years after GCM. The therapy recommendations for further treatment are followed. Due to comorbidities, 2 patients (1f, 1m) still report impairments in their daily life.

Conclusion: Through rapid bioptic diagnostics and the use of modern methods such as ECMO and immunosuppression, GCM has a lower than reported mortality. Most of the few cases show a good prognosis. In the first years after the illness, a good quality of life is evident.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	6
Abkürzungen und Glossar.....	11
Tabellenverzeichnis.....	13
Abbildungsverzeichnis.....	14
1 Einleitung.....	15
1.1 Definition der Myokarditis.....	15
1.2 Epidemiologie.....	15
1.3 Klinik.....	15
1.4 Formen und Einteilung.....	16
1.4.1 Klassifikation nach klinisch-pathologischen Kriterien.....	16
1.4.2 Klassifikation nach histologischen Kriterien.....	17
1.5 Ätiologie.....	18
1.6 Pathogenese.....	19
1.7 Diagnostik.....	19
1.7.1 Elektrokardiogramm (EKG).....	19
1.7.2 Echokardiographie.....	20
1.7.3 Biomarker.....	20
1.7.4 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR).....	20
1.7.5 Nukleare Bildgebung.....	20
1.8 Endomyokardbiopsie (EMB).....	21
1.8.1 Indikation.....	21
1.8.2 Durchführung.....	21
1.8.3 Komplikationen.....	22
1.8.4 Erkenntnisse.....	22
1.9 Therapie.....	23
1.10 Definition der Riesenzellmyokarditis (GCM).....	23
1.11 Epidemiologie.....	23
1.12 Klinik.....	24
1.13 Ätiologie und Pathogenese.....	24
1.14 Diagnostik und Endomyokardbiopsie.....	25
1.15 Therapie, Outcome und Prognose.....	25
2 Methodik und Materialien.....	26
2.1 Beschreibung und Zielsetzung des Forschungsprojektes.....	26

2.2	Methodik der Datenerhebung.....	27
2.3	WHOQOL_100	27
2.4	Deskriptivstatistik.....	29
2.5	Ethikkommission und Votum.....	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Aktueller Wissensstand zur Diagnostik	30
3.1.1	EKG	30
3.1.2	Echokardiographie	30
3.1.3	Biomarker.....	31
3.1.4	Nukleare Bildgebung	32
3.1.5	CMR.....	32
3.1.6	EMB.....	32
3.1.7	Histologie und Gene Expression Profiling.....	34
3.2	Aktueller Wissensstand zur Therapie der Myokarditis und GCM.....	35
3.2.1	Herzinsuffizienztherapie	35
3.2.2	Immunsuppressive Therapie	36
3.2.3	Virostatische und immunmodulatorische Therapie	36
3.2.4	Therapieansätze der GCM	37
3.2.5	Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (va-ECMO)	38
3.3	Outcome und Prognose nach derzeitigen Therapiestandards.....	39
3.4	Ergebnisse der klinischen Daten	41
3.4.1	Entwicklung der LVEF	42
3.4.2	Fallpräsentationen	43
3.5	Ergebnisse der quantitativen Datenerhebung.....	47
3.5.1	Sozialdemographische Faktoren	47
3.5.2	Physische und psychische Lebensqualität.....	48
3.5.3	Medikamente und medizinische Versorgung.....	49
3.5.4	Arbeitsfähigkeit und Alltagsaktivitäten	49
3.5.5	Aktuelle Einschätzung der Gesundheit	51
3.6	Ergebnisse der qualitativen Datenerhebung	52
4	Diskussion und Ausblick	55
4.1	Ergebnisse zur GCM	55
4.2	Ergebnisse zur klinischen Präsentation der GCM.....	55
4.3	Ergebnisse zur Diagnostik der GCM.....	56
4.4	Ergebnisse zur medikamentösen Therapie der GCM.....	56
4.5	Ergebnisse zur va-ECMO und zum BIVAD	57
4.6	Ergebnisse zum Outcome der Patientinnen und Patienten.....	57

4.7	Ergebnisse zur Einhaltung der Therapieempfehlungen bei GCM.....	58
4.8	Limitationen der Literaturrecherche.....	58
4.9	Limitationen der klinischen, quantitativen und qualitativen Datenerhebung.....	59
4.10	Schlussfolgerung und Ausblick	59
	Literaturverzeichnis	61
	Anhang	67

Abkürzungen und Glossar

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Blocker-Nepriylsin-Inhibitor
BTB	Bridge to Bridge
bds.	Beidseitig
BIVAD	biventricular assist device
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CK	Creatin-Kinase
CMR	Cardiac Magnetic Resonance Imaging
CPK	Kreatinphosphokinase
CRP	C-reaktives Protein
CS	kardiale Sarkoidose
CyA	Cyclosporin A
DCM	dilatative Cardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ECLS	Extracorporeal Life Support
EKG	Elektrokardiogramm
EM	Elektronenmikroskopie
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
et.al	und andere
FM	Fulminante Myokarditis
GCM	Riesenzellmyokarditis
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HHV-6	Humanes Herpes Virus 6
HI	Herzinsuffizienz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPF	High Power Field

IA	Immunadsorption
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
ICU	Intensive Care Unit
IHC	Immunhistochemie
IMAC	Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy
IVIG	intravenös verabreichtes Immunglobulin
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LTMCS	long-term mechanical circulatory support
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical Circulatory Support
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der TeilnehmerInnen
NFM	Nicht fulminante Myokarditis
NTproBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ÜLR	Überlebensrate
VAD	ventricular assist device
va-ECMO	venoarterial extracorporeal Membrane Oxygenation
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Patientinnen und Patienten	42
Tabelle 2: Übersicht medikamentöse Therapie.....	49
Tabelle 3: Ergebnisse der qualitativen Datenerhebung.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologien der Myokarditis. (15)	18
Abbildung 2: Pathogenese der Myokarditis. (4)	19
Abbildung 3: GCM histopathologische Diagnose, EMB mit Hämatoxylin und Eosin,	34
Abbildung 4: Immunsuppression und mittlere Überlebensrate bei GCM. (26).....	38
Abbildung 5: Überlebensrate GCM und lymphozytische Myokarditis. (27).....	40
Abbildung 6: LVEF Entwicklung	43
Abbildung 7: Beurteilung der Lebensqualität	48
Abbildung 8: Medikamente und medizinische Hilfsmittel	49
Abbildung 9: Haus der Arbeitsfähigkeit (65)	50
Abbildung 10: Einschätzung der Arbeitsfähigkeit.....	50
Abbildung 11: Zufriedenheit mit der Gesundheit	51

1 Einleitung

1.1 Definition der Myokarditis

Eine Myokarditis ist eine entzündliche Herzmuskelerkrankung, die über histologische, immunologische und immunhistochemische Kriterien definiert ist. Sie zählt zu den erworbenen Kardiomyopathien, die auch als entzündliche oder inflammatorische Kardiomyopathien bezeichnet werden. Sie geht mit einer Schädigung kardialer Myozyten mit reaktiver Infiltration des Myokards durch Entzündungszellen einher, die klinisch mit einer kardialen Dysfunktion assoziiert ist. Laut WHO/ISFC-TaskForce-Nomenklatur aus dem Jahre 1995 zählt sie heutzutage zu den primären Kardiomyopathien. (1,2) Meist wird sie durch eine Virusinfektion oder die darauffolgende Immunantwort bedingt. Typisch für die Myokarditis ist der Verlauf in mehreren Phasen. Weiters ist sie als Auslöser für eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) von großer Bedeutung, die meist mit progredienter Herzinsuffizienz (HI) einhergeht. (1,2)

1.2 Epidemiologie

Die Myokarditis zählt zu den häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer HI bei Personen vor dem 40. Lebensjahr. In weiterer Folge entwickelt sich bei ca. 10-20% der Fälle mit histologischem Nachweis einer Entzündung eine DCM. (3) Post mortem Daten haben gezeigt, dass die Myokarditis für ca. 8,6% bis 12% der verzeichneten plötzlichen Herztode bei jungen Erwachsenen, rund 5% bei Kindern und für rund 2% der Babys verantwortlich ist, wobei Arrhythmien die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod sind. (4-5) Pro Jahr beträgt die Inzidenz in etwa 10 – 20 pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohner. Im Jahr 2013 wurden weltweit 1,5 Millionen Fälle verzeichnet und im Jahr 2015 sind 354.000 Menschen infolge einer Myokarditis oder Kardiomyopathie verstorben. Das entspricht 4,8 pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohnern. (6)

1.3 Klinik

Der typische klinische Verlauf der Myokarditis ist sehr variabel und reicht von asymptomatischem oder mildem Verlauf bis zu fulminantem Verlauf mit tödlichem Ausgang. Chronische Verläufe mit Übergang in eine DCM sind möglich. Die genaue Anamnese ist wichtig, denn die Beschwerden stehen bei einer infektiösen Myokarditis mit einem Infekt im Zusammenhang. (3) Die Ausprägung der Symptome ist variabel und reicht von nicht vorhandener Symptomatik bis hin zu einer akut einsetzenden lebensbedrohlichen Symptomatik. Häufig berichten Patientinnen und Patienten von akutem Brustschmerz, neuer (<3 Monate) oder subakuter/chronischer (>3 Monate)

Dyspnoe oder Fatigue, gegebenenfalls HI-Zeichen, Palpitationen, Arrhythmie, Synkope oder überlebter Herztod. (3) Weitere mögliche Symptome sind: retrosternale Schmerzen, Abgeschlagenheit, Tachykardie, kardiogener Schock, Herzgeräusche oder perikardiale Reibegeräusche bei Auskultation. (3) Da die Myokarditis sehr unterschiedliche klinische Bilder aufweisen kann, ist die Diagnose aufgrund der Symptomatik allein zumeist nicht möglich. In allen Verdachtsfällen auf Myokarditis ist es jedoch zwingend erforderlich, eine koronare Herzerkrankung (KHK) und andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, nichtentzündliche extrakardiale Erkrankungen auszuschließen, die das klinische Erscheinungsbild erklären könnten. (7) Bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten spricht man von einer möglichen subklinischen akuten Myokarditis, wenn sich ein Troponinanstieg, bestimmte Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), in der Echokardiographie oder in der Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisen lassen bzw. sich in der Anamnese ein Auslöser für eine Myokarditis (wie etwa ein viraler Infekt) finden lässt. Es darf keine andere Ursache für eine Herzerkrankung vorliegen. Akute Brustschmerzen (perikarditisch oder pseudoischämisch), Synkopen, eine akute HI, Palpitationen oder andere Arrhythmie-Symptome sind Zeichen einer akuten Myokarditis. Eine definitive Diagnose kann immer nur anhand einer Endomyokardbiopsie (EMB) gestellt werden. (3)

1.4 Formen und Einteilung

Im späten 19. Jahrhundert umfasste der Begriff Myokarditis den Myokardinfarkt und die chronische ischämische Herzkrankheit. Der Begriff wurde verfeinert und bezieht sich gegenwärtig auf akute oder chronische Entzündungsreaktionen des Herzens, die auf umweltbedingte oder endogene Auslöser, am häufigsten Viren und seltener auf Bakterien, Pilze und Parasiten zurückzuführen sind. (6) Die primäre virale Myokarditis umfasst mehrere Formen der Myokarditis, die durch ihre klinisch-pathologischen Manifestationen definiert sind. Dazu gehören fulminante, chronisch aktive, eosinophile und die Riesenzellmyokarditis (GCM). (6)

1.4.1 Klassifikation nach klinisch-pathologischen Kriterien

Nicht fulminante akute Myokarditis (NFM)

Bei der akuten Myokarditis zeigen Patientinnen und Patienten häufig Symptome einer akuten HI bei jedoch meist noch normaler Ventrikeldimension. In bis zu 20-25% der Fälle zeigt sich auch ein Perikarderguss. Histologisch lässt sich meist eine lymphozytäre Myokarditis nachweisen. Der Verlauf ist variabel und reicht von Defektheilung bis hin zur Verschlechterung mit vitaler Bedrohung. Abhängig von der Symptomatik kann auch ein ventricular assist device (VAD)

implantiert werden. (8) Die akute NFM weist eine träge Erscheinung mit einer erhöhten Mortalität von bis zu 20% im ersten Jahr und von 55% nach elf Jahren auf, basierend auf der Erstdiagnose einer akuten Myokarditis. (4)

Fulminante Myokarditis (FM)

Eine FM tritt normalerweise innerhalb von zwei Wochen nach der Präsentation auf. Patientinnen und Patienten haben eine ausgeprägte linksventrikuläre Dysfunktion, in der Regel jedoch ohne linksventrikuläre Dilatation. Die EMB zeigt multiple Herde aktiver Entzündung und Nekrosen. (8-11) Der Verlauf reicht von tödlich bis zur Spontanheilung. Meist ist die akute Implantation eines VAD unabdingbar. Sie ist charakterisiert durch eine akute kardiale Entzündung, welche plötzlich auftritt (<2 Wochen Onset der Symptome). Die Symptome umfassen akute HI, Schock und Rhythmusstörungen. Histologisch lassen sich vor allem Kardiomyozyten-Nekrosen, Ödeme und entzündliche Infiltrate finden. (8-9)

Chronisch aktive Myokarditis

Diese Form geht mit einer mäßigen ventrikulären Dysfunktion einher. Histologisch spricht man meist von einer Borderline-Myokarditis (lymphozytäre Infiltrate ohne Myokardzellnekrosen). (10) Meist entwickelt sich eine chronische HI, die manchmal eine Kardioverter-Defibrillator-Implantation erfordert. (8) Die Betroffenen weisen eine anhaltende Entzündung und Fibrose auf, die in der Regel zwei bis vier Jahre nach der Präsentation zu einer restriktiven Kardiomyopathie führen. (11)

Chronisch persistierende Myokarditis

Laut den Dallas-Kriterien kann man die chronisch persistierende Myokarditis in eine Borderline-Myokarditis (ohne Myokardzellnekrosen) oder persistierende Myokarditis (mit Myokardzellnekrosen) einteilen. Histologisch lässt sie sich nur schlecht von der chronisch aktiven Myokarditis abgrenzen. Verlauf und Symptomatik sind ebenfalls ähnlich einer chronisch aktiven Myokarditis. (8)

1.4.2 Klassifikation nach histologischen Kriterien

Grundsätzlich kann man die Myokarditis nach der Art des entzündlichen Infiltrats einteilen in eine eosinophile, granulomatöse, lymphozytäre oder GCM. (12) Die eosinophile Myokarditis tritt häufig bei Patientinnen und Patienten im mittleren Erwachsenenalter auf, die eine mehr als sechs Monate bestehende Bluteosinophilie von über 1.500 Eosinophilen/mm³ aufweisen. Sie ist gekennzeichnet durch eine Entzündung in beiden Ventrikeln und histologisch durch massive

Infiltration des Endo- und Myokards durch eosinophile Granulozyten (im Rahmen eines hypereosinophilen Syndroms) mit ausgedehnter Herzmuskelnekrose. (13)

Eine granulomatöse Myokarditis tritt meist im Rahmen einer kardialen Beteiligung bei Sarkoidose auf. Histologisch ist die granulomatöse Myokarditis vor allem durch epitheloidzellige Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen gekennzeichnet. Die Riesenzellen können bei der Sarkoidose sehr groß sein und liegen meist in der Wand des linken Ventrikels sowie im Septum interventriculare unter Einbeziehung des Reizleitungssystems. (13)

Die lymphozytäre Myokarditis ist gekennzeichnet durch eine Infiltration durch B- und T-Lymphozyten. Die histologische Diagnose einer lymphozytären (viralen) Myokarditis erfordert das Vorhandensein eines lymphozytenreichen entzündlichen Infiltrats, das auch eine Myozytenentartung bzw. -nekrose aufweist. Meist sind auch Plasmazellen, Makrophagen und Neutrophile in geringen Mengen nachweisbar. (5) Auf die GCM wird im Detail ab Kapitel 1.9. eingegangen.

1.5 Ätiologie

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen infektiösen und nicht infektiösen Myokarditiden, wie in Abbildung 1 dargestellt. In rund 40% der Fälle handelt es sich um eine virale Genese, wobei hier das Enterovirus prädominiert. (6) In Patientinnen und Patienten mit eher chronischer Symptomatik und einer entzündlichen Kardiomyopathie sind vor allem das Parovirus B19 (13) und das Humane Herpes Virus 6 (HHV-6) Genom verantwortlich. (14)

Infectious causes	Non-infectious causes
<p>RNA viruses: picornaviruses (coxsackie A + B, echovirus, poliovirus, hepatitis virus), orthomyxovirus (influenza), paramyxoviruses (respiratory syncytial virus, mumps), togaviruses (rubella), flaviviruses (dengue fever, yellow fever)</p> <p>DNA viruses: adenovirus (A 1, 2, 3, and 5), erythrovirus [1 (B19V) and 2], herpesviruses (human herpes virus 6 A/B, cytomegalievirus, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus), retrovirus (HIV)</p> <p>Bacteria: chlamydia (<i>C. pneumonia/psittacosis</i>) haemophilus influenzae, legionella, pneumophila, brucella clostridium, francisella tularensis, neisseria meningitis, mycobacterium (tuberculosis), salmonella, staphylococcus, streptococcus A, S. pneumonia, tularemia, tetanus, syphilis, <i>Vibrio cholera</i></p> <p>Spirocheta: <i>Borrelia recurrentis</i>, leptospira, <i>Treponema pallidum</i></p> <p>Reckettisia: <i>Coxiella burnetii</i>, <i>R. rickettsii/prowazekii</i></p> <p>Fungi: actinomyces, aspergillus, candida, cryptococcus, histoplasma, nocardia</p> <p>Protozoa: <i>Entamoeba histolytica</i>, leishmania, <i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i>, <i>Trypanosoma brucei</i>, <i>Toxoplasma gondii</i></p> <p>Helminthic: ascaris, <i>Echinococcus granulosus</i>, Schistosoma, <i>Trichinella spiralis</i>, <i>Wuchereria bancrofti</i></p>	<p>Autoimmune diseases: dermatomyositis, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, sjögren syndrome, systemic lupus erythematoses, Wegener's granulomatosis, giant cell myocarditis</p> <p>Drugs: aminophyllin, amphetamine, anthracyclin, catecholamines, chloramphenicol, cocaine cyclophosphamid, doxorubicin, 5-fluoruracil, mesylate, methylsergit, phenytoin, trastuzumab, zidovudine</p> <p>Hypersensitivity reactions (drugs): azitromycin, benzodiazepines, clozapine, cephalosporins, dapsone, dobutamin, lithium, diuretics, thiazide, methyldopa, mexiletine, Streptomycin, sulfonamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs, tetanus toxoid, tetracycline, tricyclic antidepressiva</p> <p>Hypersensitivity reactions (venomes): bee, wasp, black widow spider, scorpion, snakes</p> <p>Systemic diseases: Churg-Strauss syndrome, collagen diseases, sarcoidosis, Kawasaki disease, scleroderma</p> <p>Others: heart stroke, hypothermia, transplant rejection, radiation injury</p>

Abbildung 1: Ätiologien der Myokarditis. (15)

1.6 Pathogenese

Die virale Genese stellt die häufigste Form dar (rund 40%). (6) Grundsätzlich umfasst die Pathogenese der (viralen) Myokarditis drei Phasen. In der ersten Phase (Tag 0-4) dringt das Virus ein, repliziert und initiiert den Myozytenbruch mit einer antigen-unabhängigen Reaktion. Diese schließt Makrophagen, natürliche Killerzellen und Zytokinfreisetzung mit ein. Die zweite Phase (Tag 5-15) beinhaltet die Rekrutierung von T-Lymphozyten, pro-inflammatorischen Zytokinen und die Erzeugung von Antikörpern. Sowohl die Myozytenruptur als auch das Ödem im interstitiellen Raum tragen zu einer Vergrößerung des extrazellulären Raums bei. Die dritte Phase stellt die chronische fibrotische Phase dar, wo nekrotische Myozyten durch Kollagen ersetzt werden. (4) Die drei Phasen werden in der untenstehenden Abbildung dargestellt.

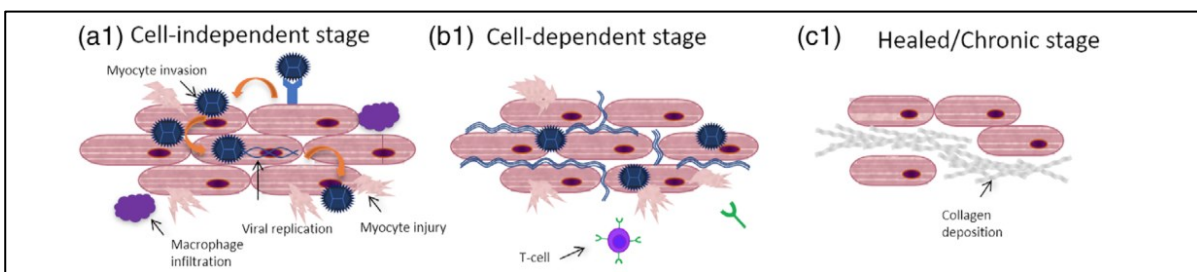


Abbildung 2: Pathogenese der Myokarditis. (4)

1.7 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen ist schwierig, da die Krankheit meist schleichend verläuft. Ein klinischer Verdacht auf Myokarditis besteht, wenn eine Person grippeähnliche Symptome wie z.B. Fieber, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit verspürt, die mit Herzrhythmusstörungen oder Symptomen einer vorher nicht bekannten HI einhergehen. (7) Eine detailliertere Darstellung der Diagnostik sowie der aktuelle Wissensstand zur Therapie werden im Ergebnisteil spezifischer angeführt.

1.7.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Das EKG zeigt häufig pathologische Veränderungen wie z.B. eine Sinustachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Störungen der Erregungsleitung, ST-Senkung und T-Negativierung oder ST-Hebung ohne R-Verlust sowie Niedervoltage bei begleitender Perikarditis. (7)

1.7.2 Echokardiographie

In der Echokardiographie zeigen sich meist unspezifische Veränderungen wie die Dilatation der Herzhöhlen, Hypertrophie, Perikarderguss und eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Die Echokardiographie erlaubt jedoch keine Aussage über die Pathogenese dieser Veränderungen. Meist kommt es aufgrund einer intramuralen Ödembildung zu einer Wandverdickung. Dies kann auf eine zugrundeliegende Entzündungsaktivität zurückgeführt werden. Eine Verstärkung von Kontrast und Heterogenität bzw. eine Helligkeitszunahme des Myokards geben Hinweis auf ein Entzündungsgeschehen. (7,16)

1.7.3 Biomarker

Bei Myokarditisverdacht ist eine gründliche bakteriologische und virologische Diagnostik indiziert. (2) Im Labor findet sich eine Erhöhung der Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP, BSG), gelegentlich auch eine Erhöhung der Herzenzyme (Troponine, CK, CK-MB, GOT, LDH). (7)

1.7.4 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR)

Das CMR ermöglicht eine nicht-invasive Charakterisierung des Myokards und kann somit die Diagnose einer Myokarditis entscheidend unterstützen. Es sollte vor allem bei nicht vital bedrohten Patientinnen und Patienten erfolgen und stets vor der EMB eingesetzt werden. Die neu definierten Lake Louise-Kriterien präsentieren detaillierte Empfehlungen zur Indikation, Implementierung und Analyse geeigneter CMR-Techniken für eine nicht-invasive Diagnostik, die in Kapitel 3 näher ausgeführt werden. (7, 17-20)

1.7.5 Nukleare Bildgebung

Es gibt nur wenig Daten zum Einsatz von Radionukliden, jedoch geht aus diesen hervor, dass die Sensitivität zum Nachweis einer myokardialen Entzündung und die Spezifität gering sind. Grundsätzlich wird die nukleare Bildgebung aufgrund des Risikos der Strahlenexposition und ihrer begrenzten Verfügbarkeit nicht routinemäßig eingesetzt (mit Ausnahme des Verdachts auf Sarkoidose). (7)

1.8 Endomyokardbiopsie (EMB)

Die EMB gilt als Goldstandard für alle Krankheitsbilder, die klinisch auf eine Myokarditis hindeuten. Neben einer histologischen Aufarbeitung ermöglicht sie auch die Beurteilung (qualitativ und quantitativ) der Entzündung mittels Immunhistochemie. Durch molekularbiologische Methoden kann auch ein direkter Erregernachweis gestellt werden. (21-22)

1.8.1 Indikation

Grundsätzlich kommt die EMB zum Einsatz, wenn der Untersuchungsbefund zwingend für die Therapie notwendig ist. Indikationen einer EMB können sein:

- Verdacht auf Myokarditis
- nach Herztransplantation (Abklärung möglicher Transplantatabstoßung)
- zur differentialdiagnostischen Unterscheidung der Kardiomyopathien
- Beurteilung einer kardialen Mitbeteiligung bei Systemerkrankungen (SLE, Amyloidose, Kollagenosen, etc.)
- Intrakardiale Tumore
- für Forschungszwecke
- Abklärung von unerklärbaren Tachyarrhythmien. (24)

1.8.2 Durchführung

In der Regel wird die EMB unter Lokalanästhesie über die V. jugularis oder V. femoralis durchgeführt und ist mit einer schwerwiegenden akuten Komplikationsrate von weniger als 1% unter Verwendung der derzeitigen flexiblen Biopptome verbunden. (24) Da die Wand des rechten Ventrikels dünn ist, ist die Entnahme von Proben aus diesem Bereich gefährlich. Es wird empfohlen mindestens drei Proben aus dem interventrikulären Septum zu entnehmen. (25) Andere Quellen geben an, dass mindestens fünf rechtsventrikuläre Proben entnommen werden müssen. (24) Die EMB kann durch Fluoroskopie oder mittels zweidimensionaler Echokardiographie gesteuert werden. Studien haben diesbezüglich jedoch keine übereinstimmenden Daten gezeigt. (24)

1.8.3 Komplikationen

Die Komplikationsrate ist mit <6% sehr niedrig. Zu den bekannten Komplikationen gehören vor allem der Perikarderguss bis hin zur Perikardtamponade, aber auch Hämatome, vorübergehende Rechtsschenkelblockbilder, transiente Arrhythmien, Trikuspidalinsuffizienz und okkulte Lungenembolie. Lebensbedrohliche Komplikationen treten wesentlich seltener auf (<1%). Patientinnen und Patienten, die sich einer wiederholten EMB unterziehen müssen (z.B. nach Herztransplantation), sind einem höheren Risiko für Langzeitkomplikationen ausgesetzt. (24)

1.8.4 Erkenntnisse

Obwohl die EMB für die Diagnose spezifischer histologischer Pathologien von entscheidender Bedeutung ist, war die breite Verwendung von EMB als Goldstandard aufgrund der Kosten, der Verfügbarkeit erfahrener Zentren und der Empfindlichkeit begrenzt. (6) Die EMB stellt die Grundlage für eine krankheitsspezifische wie bei GCM bzw. eine erregerspezifische Therapie dar. (27) Die Sensitivität von EMB für GCM liegt bei ca. 80% bis 93% (bei wiederholten LV- und RV-Proben), ist jedoch bei häufiger auftretender lymphatischer und sarkoidaler Myokarditis weitaus geringer und wird auf ca. 20% bis 30% geschätzt. Grundsätzlich ist diese Untersuchung jedoch essentiell, da nur diese neben einem histologischen und immunhistochemischen auch einen molekularbiologischen Erregernachweis erlaubt und Grundlage der weiteren Therapie ist (Immunsuppression und antivirale Therapie). (6) Die Anwendung dieser Methode ist patientenspezifisch und hängt von der potenziellen Prognose und dem weiteren Behandlungsverlauf ab, die aus den bisherigen nicht-invasiven Tests (Labor, EKG, Echokardiographie, CMR) gewonnen werden konnten. Für die histologische Diagnose werden die bereits veralteten Dallas Kriterien aus dem Jahre 1986 herangezogen. (11) Die Dallas Kriterien erfordern ein entzündliches Infiltrat und eine damit verbundene Myozytennekrose oder –schädigung, die nicht mit einem ischämischen Ereignis einhergehen. Die Borderline-Myokarditis weist nach Dallas Kriterien ein weniger intensives entzündliches Infiltrat auf und keinen lichtmikroskopischen Nachweis einer Myozytenschädigung. Stichprobenfehler, Unterschiede in der Experteninterpretation, Abweichungen von anderen Markern für Virusinfektionen und Immunaktivierung im Herzen sowie Abweichungen von den Behandlungsergebnissen lassen darauf schließen, dass die Dallas-Kriterien nicht mehr ausreichend sind, um eine exakte Diagnose zu stellen. (11) Trotz vollständiger Auswertung, einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Blutuntersuchung, EKG, Echokardiographie, Koronarangiographie und EMB zeigt sich bei 50% der Patientinnen und Patienten mit DCM keine eindeutige Ätiologie. (11) Die EMB

hat jedoch auch einen prognostischen Wert, da sie eine Unterscheidung der verschiedenen Formen der Myokarditis durch die Biopsie erlaubt. (27)

1.9 Therapie

Grundsätzlich gilt es die Grundkrankheit zu behandeln z.B. antibakteriell oder antimykotisch. Zusätzlich sind Bettruhe, körperliche Schonung sowie medikamentöse HI-Therapie essentiell, um den Therapieerfolg zu verbessern. (2, 7) Die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten variieren je nach Krankheitsstadium. Abhängig vom Infektionserreger unterscheiden sich die Mechanismen einer frühen Gewebeverletzung sowie die resultierenden Muster von Entzündungsmediatoren und Zytokinen. (6-7) Im Allgemeinen setzt sich die Therapie einer Myokarditis aus einer HI-Therapie und einer ursachenspezifischen Therapie zusammen. (7) Bei Patientinnen und Patienten mit fulminantem Verlauf mit kardiogenem Schock und vitaler Bedrohung ist meist die Implantation eines BIVAD bzw. die überbrückende Therapie mittels va-ECMO, eine temporäre mechanische extrakorporale Kreislaufunterstützung, indiziert um sie am Leben zu erhalten bis die endgültige Diagnose feststeht und die eigentliche Therapie eingeleitet werden kann. Speziellere Therapieverfahren und neue Therapieansätze werden im Ergebnisteil detaillierter vorgestellt.

1.10 Definition der Riesenzellmyokarditis (GCM)

Basierend auf den vorherigen Ausführungen und Erkenntnissen (siehe oben) soll nun auf die GCM näher eingegangen werden, um sie in das Spektrum der Myokarditiden einzuordnen. Die GCM ist eine sehr seltene Erkrankung, die unbehandelt meist binnen weniger Wochen zu akutem Herzversagen führt. Sie wurde im Jahre 1905 von Saltykow das erste Mal beschrieben. (25)

1.11 Epidemiologie

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung lässt sich über deren Epidemiologie nur schwer eine Aussage machen. Sie betrifft jedoch in der Regel Jugendliche und junge Erwachsene. Der jüngste in der Literatur aufgezeichnete Fall einer GCM war ein sechs Wochen altes Baby. (27) Die GCM wird in der Regel in 0,2% bis 5% der EMB diagnostiziert. (28) Zwischen 2013 und 2014 betrug die jährliche Erkennungsrate einer GCM in Finnland 0,13 pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohner. Über einen Zeitraum von 23 Jahren (1991-2015) wurden 55 Fälle einer GCM diagnostiziert. Die Erkennungsrate stieg über diesen Zeitraum um das 10-fache an. Dies ist wahrscheinlich auf das gesteigerte Bewusstsein für solche seltenen Erkrankungen, die sofortige

Überstellung bei Verdacht auf GCM in ein Herzzentrum und die Entnahme bi-ventrikulärer Biopsien zurückzuführen. (6)

1.12 Klinik

Die GCM ist eine in der Regel fulminante Erkrankung, die innerhalb weniger Wochen zu schwerer HI führt. Eine plötzlich auftretende HI mit begleitenden Symptomen wie Belastungsdyspnoe, verminderte Bewegungstoleranz und periphere Ödeme sind in 75% der Fälle Teil der Erstpräsentation einer GCM. Herzklopfen und Brustschmerzen treten seltener auf. (29) Jedoch gibt es auch Patientinnen und Patienten mit schleichendem Verlauf und atypischer Klinik. Gelegentlich können die ersten Manifestationen fulminant sein mit einer schnell fortschreitenden hämodynamischen Verschlechterung, Arrhythmie und plötzlichem Herzversagen. Weniger als 10% weisen eine Perikarditis auf. (29) Darüberhinaus geht die GCM häufig mit malignen Herzrhythmusstörungen wie ventrikulärer Tachykardie (14%) oder AV-Block (5%) einher. (26) Elektrokardiographische Anomalien reichen von unspezifischen ST- und T-Wellen-Veränderungen bis hin zu akuten Myokardschäden mit Q-Zacken Entwicklung unter Ausschluss einer KHK. Die Herzenzyme (kardiales Troponin I) zeigen typischerweise eine anhaltend moderate Erhöhung, obwohl normale Kreatinphosphokinase (CPK)-Werte festgestellt werden. (29-30) Der Verlauf der Erkrankung ist variabel und reicht von schleichend bis hin zu fulminant akut mit vitaler Bedrohung. Die Differentialdiagnosen zu GCM sind vor allem Sarkoidose, Vaskulitis und Rheumatische Erkrankungen. (29)

1.13 Ätiologie und Pathogenese

Einer GCM können multiplen Ursachen zugrunde liegen. Eine virale Infektion ist die häufigste Ätiologie für eine lymphozytische Myokarditis und kann auch Grund einer GCM sein. Einzelne Fälle berichten von einer Infektion mit dem HHV, Coxsackie B2 Virus oder Parovirus B19. In den Jahren 1950-1990 war das Enterovirus das am häufigsten identifizierte Pathogen einer akuten viralen Myokarditis, während das Coxsackie Virus vor allem in Nordamerika und in Westeuropa am häufigsten identifiziert wurde. (6) Die Ätiologie/Pathogenese der GCM wird auch autoimmunen Prozessen zugeschrieben. In 20% der Fälle ist die GCM mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa assoziiert. (31) Wie bei den meisten Autoimmunerkrankungen wurden auch exogene Faktoren, insbesondere Viren und Mykobakterien, als mögliche Ursachen für die Entwicklung einer GCM untersucht. Die Forscherinnen und Forscher waren jedoch nicht in der Lage, diese in der Mikroskopie oder Inokulation in Versuchstieren nachzuweisen. Ähnlich wie bei den Nierenläsionen von Personen

mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) wurden bei GCs durch Elektronenmikroskopie (EM) degenerierte Myokardfasern, filamentöse Strukturen und dichte Körnchen beobachtet. Diesen fehlt jedoch die interne Struktur und Organisation etablierter Viruspartikel, und es wird angenommen, dass sie interferonstimulierte histologische Veränderungen widerspiegeln, ohne jedoch für eine Virusinfektion spezifisch zu sprechen. (29)

1.14 Diagnostik und Endomyokardbiopsie

Grundsätzlich ist es essentiell die GCM von der CS zu unterscheiden, da diese Erkrankungen eine unterschiedliche Therapie erfordern. Die Diagnose der GCM sowie auch der anderen Formen werden mit einer EMB gesichert. (32-33) Das Biopsat ermöglicht die histologische Differenzialdiagnose und immunhistologische Differenzierung und Beurteilung der entzündlichen Aktivität. Die Sensitivität ist jedoch eingeschränkt, sodass eine negative Myokardbiopsie nicht unbedingt eine Myokarditis vollständig ausschließen kann. Die Sicherstellung der Diagnose kann durch ein CMR mit anatomischer Lokalisation eines Entzündungsherdes gesteigert werden. (2, 32-33) Die EMB hat bei GCM wegen des diffusen Infiltrats eine hohe Sensitivität (82-85%). In der wissenschaftlichen Stellungnahme zur Rolle der EMB der AHA/ACC/ESC aus dem Jahre 2007 wurde empfohlen, dass die Biopsie indiziert ist, wenn eine neu auftretende HI besteht, die mit einem dilatierten linken Ventrikel, ventrikulären Arrhythmien, und einem AV-Block 2. oder 3. Grades einhergeht. (2)

1.15 Therapie, Outcome und Prognose

Die GCM hat einen rapiden, unbehandelt meist letalen Verlauf mit einer massiven Destruktion der Myozyten durch mehrkernige Riesenzellen in Begleitung von Lymphozyten, Plasmazellen und auch eosinophilen Granulozyten. (32) Vor der Behandlung mit Immunsuppressiva endete die GCM meist binnen kürzester Zeit letal (3-6 Monate). Erst die Einführung neuer moderner intensivmedizinischer Therapievarianten wie der veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (va-ECMO) haben dazu geführt, dass Patientinnen und Patienten mit FM (z.B. einer GCM) bis zur Klärung der endgültigen Diagnose am Leben erhalten werden konnten und somit eine langfristige Therapie (Immunsuppression und HI-Therapie) gestartet werden kann. (32-36) Speziellere Therapieverfahren sowie neue Therapieansätze/Behandlungsstrategien werden im Ergebnisteil genauer beschrieben.

2 Methodik und Materialien

2.1 Beschreibung und Zielsetzung des Forschungsprojektes

Für die retrospektive Datenauswertung werden Befunde männlicher sowie weiblicher Patientinnen und Patienten herangezogen, die aufgrund einer GCM an der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Graz behandelt wurden bzw. aktuell behandelt werden. Es handelt sich um sieben Personen (3w, 4m), die im Zeitraum von 2008-2019 behandelt wurden/werden. Das Ziel ist es, eine Literaturrecherche durchzuführen, den aktuellen Forschungsstand zu erheben und die GCM in das Spektrum anderer Myokarditiden einzuordnen. Aufbauend auf den gewonnenen Erkenntnissen wird eine detaillierte Fallanalyse der Personen durchgeführt und deren Therapiekonzepte und -verläufe erhoben. Anschließend erfolgt die retrospektive Auswertung der Datensätze jener Patientinnen und Patienten, die mit einer GCM diagnostiziert und behandelt wurden. Die retrospektive Fallanalyse erfolgt unter Verwendung der (elektronischen) Krankenakten, OPENMedocs, Ambulanzakten, eventuell OP Berichte und der EMB der Abteilung für Kardiologie am Universitätsklinikum Graz. Abschließend werden die betroffenen Patientinnen und Patienten durch einen Fragebogen via Post und ein Leitfadenterview telefonisch über ihr derzeitiges Befinden, die Lebensqualität und die Einhaltung der Therapieempfehlungen befragt.

Mögliche Nebenzielparameter im Forschungsprojekt sind:

- Echokardiographie bei Diagnosestellung
- Laborwerte (NTproBNP)
- Komplikationen sowohl der Myokarditis als auch der Therapie (zB Infektionen als Folge der Immunsuppression)
- Dauer der immunsuppressiven Therapie
- Normalisierung der LV-Funktion
- Komorbiditäten
- Rezidive

2.2 Methodik der Datenerhebung

Die erhobenen klinischen Daten wurden in einer Datenverarbeitungstabelle im Microsoft Excel eingetragen. Falls Werte nicht in den Krankenakten zu eruieren waren, wurden diese mit einem X in der Tabelle erfasst und als nicht vorhandene Werte verzeichnet. Die quantitativen Daten wurden mittels standardisierten WHOQOL_100 Fragebogen erhoben, während für die qualitative Datenerhebung die überlebenden Personen (2w, 3m) noch telefonisch über ihr derzeitiges Befinden und die Einhaltung der Therapieempfehlungen befragt wurden. Dafür wurde ein Interviewleitfaden mit 20 Fragen erstellt. Die quantitative und qualitative Datenerhebung fand im Dezember 2019 statt. Zwei Patientinnen und Patienten (1w, 1m) waren zu diesem Zeitpunkt noch unter immunsuppressiver Therapie, während drei Personen (1w, 2m) als ausgeheilt galten. Der Fragebogen wurde via Post an die Betroffenen geschickt. Es wurden alle fünf Aussendungen vollständig ausgefüllt retourniert und konnten demnach in die Analyse miteinbezogen werden. Da die Beantwortung im Fragebogen anonym getätigt wurde, kann nicht gesagt werden, von wem welche Antworten stammen.

2.3 WHOQOL_100

Dieses Instrument dient zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität. Unter Lebensqualität wird hierbei „die individuelle Wahrnehmung der eigenen Lebenssituation im Kontext der jeweiligen Kultur und des jeweiligen Wertesystems in Bezug auf persönliche Ziele, Erwartungen, Beurteilungsmaßstäbe und Interessen“ verstanden. (35-37) Dies entspricht der Definition laut Weltgesundheitsorganisation (WHO). Dieses Instrument kann sowohl bei Personen ohne gesundheitliche Beeinträchtigungen als auch bei physisch oder psychisch erkrankten Personen angewendet werden. Eine Voraussetzung für meine Forschungsarbeit war, dass die befragten Personen an einer GCM erkrankt sind oder waren. Für die Befragung wurde ein Zeitfenster von acht Wochen gewählt. Die Personen haben die Fragen dahingehend beantwortet, wie sie sich innerhalb der letzten zwei Wochen gefühlt haben. Für die Auswertung des Fragebogens wurde Microsoft Excel herangezogen (n= 5). Der Fragebogen beinhaltet vier Dimensionen: Physisches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, soziale Beziehungen und Umwelt. Grundsätzlich geht es dabei um die Verknüpfung von Theorie und Praxis beziehungsweise das Messbarmachen der aus der Theorie abgeleiteten Fragestellungen. (37, 38) Die Operationalisierung bildet daher das Kernstück einer quantitativen Untersuchung.

Physisches Wohlbefinden:

- Schmerz und körperliche Beschwerden
- Energie
- Schlaf/Erholung
- Mobilität und Aktivitäten des täglichen Lebens
- Medikamenteneinnahme und Abhängigkeit von Medikamenten
- Arbeitsfähigkeit

Psychisches Wohlbefinden:

- Positive Gefühle
- Denken, Lernen, Gedächtnis, Konzentration
- Körperbild
- Negative Gefühle

Soziale Beziehungen:

- Sexualeben
- Persönliche Beziehung
- Unterstützung

Sonstiges:

- Umwelt
- Finanzielle Situation
- Wohnbedingungen
- Physische Sicherheit
- Gesundheitsversorgung
- Freizeit
- Verkehrsmittel und Infrastruktur. (35)

Für das qualitative Telefoninterview wurde ein Interviewleitfaden mit 20 Fragen erstellt. Dieser diente als Grundlage für die Befragung. Die Interviews dauerten durchschnittlich 40 Minuten und sind als Vervollständigung und Ergänzung der Daten bezüglich des derzeitigen Befindens, der Einhaltung der Therapieempfehlungen, der Arbeitsfähigkeit und des Klinikaufenthalts zu sehen. Es wurden insgesamt fünf Patientinnen und Patienten (2w, 3m) telefonisch befragt. Alle fünf überlebenden Personen erklärten ihr Einverständnis für dieses telefonische Interview. Bei den Angaben im Fragebogen und dem anschließenden Interview bestanden keine Diskrepanzen.

2.4 Deskriptivstatistik

Zur Erstellung der grafischen Darstellungen wurde das Programm Microsoft Office Excel verwendet. Um einen Überblick über das gesamte Datenmaterial zu bekommen, wurden die Häufigkeiten, sowie wesentliche statistische Kenntnisse wie etwa Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Modus usw. berechnet.

2.5 Ethikkommission und Votum

Für die Durchführung dieser Studie und die Erhebung des Outcomes der Patientinnen und Patienten wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, welche gegen die Durchführung der Datenerhebung keine Einwände hatte.

3 Ergebnisse

3.1 Aktueller Wissensstand zur Diagnostik

Der aktuelle Wissensstand zur Diagnostik der Myokarditis bzw. GCM bezieht sich vor allem auf die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahre 2013 und ist ergänzend zu den im Kapitel 1 Diagnostik der Myokarditis zu sehen. (7)

3.1.1 EKG

Laut ESC Guidelines wird empfohlen bei allen Patientinnen und Patienten mit klinisch vermuteter Myokarditis ein Standard-Elektrokardiogramm mit 12 Ableitungen durchzuführen. (7) Grundsätzlich deuten bestimmte EKG-Veränderungen eher auf eine Myokarditis hin als andere. So werden ST Streckenhebungen und –senkungen, sowie T-Wellen Abflachung oder Negativierungen bei Myokarditis beobachtet. Die Erhöhung des ST-T-Segments ist bei Myokarditis jedoch konkav (statt konvex wie bei Myokardischämie). Ein AV-Block bei leichter linksventrikulärer Dilatation wurde zum Beispiel bei GCM, CS oder auch bei Lyme-Borreliose beobachtet. (7, 38-39) Eine QRS-Komplex Verlängerung über 440ms, ventrikuläre Extrasystolen, sowie Abnormalitäten in der QRS-Achse sind mit einer schlechteren klinischen Prognose assoziiert. (7, 40) Laut der Studie von Nakashima et al. ist eine pathologisch breite Q-Zacke mit >40ms mit einer höheren Letalität und einer höheren Inzidenz für einen kardiogenen Schock assoziiert. (41) Ukena et. al. konnten jedoch keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer pathologischen Q-Zacke und dem Herztod bzw. einer Herztransplantation nachweisen. (42)

3.1.2 Echokardiographie

Alle Patientinnen und Patienten mit klinisch vermuteter Myokarditis sollten sich bei der Präsentation einer standardmäßigen trans-thorakalen Echokardiographie (TTE) unterziehen. Diese sollte während des Krankenhausaufenthaltes wiederholt werden, wenn sich die Hämodynamik verschlechtert. (7) Es gibt keine Myokarditis spezifischen echokardiographischen Zeichen. Sie kann jedoch hilfreich sein, um nichtentzündliche Herzerkrankungen auszuschließen. Außerdem kann sie zur Beurteilung der Ventrikelfunktion und Wanddicke, der Detektion eines Perikardergusses sowie zur Beurteilung der Herzhöhlen verwendet werden. Eine globale ventrikuläre Dysfunktion, Wandbewegungsstörungen und diastolische Dysfunktion mit erhaltener LVEF können bei Myokarditis beobachtet werden. Eine Myokarditis mit fulminanten Verlauf

präsentiert sich meist mit nahezu normalen linksventrikulären Verhältnissen, jedoch verdicktem Septum (durch myokardiale Ödeme), während bei einer akuten Verlaufsform eher ein dilatierter linker Ventrikel bei erhaltener Septumdicke festgestellt werden kann. Der Echokardiographie kommt jedoch ein prognostischer Wert für das Outcome zu, da sich die Ventrikelfunktion bei FM nach sechs Monaten stärker bessert als bei der akuten Form. (7, 38)

3.1.3 Biomarker

Troponine sollten bei allen Patientinnen und Patienten bewertet werden. Eine Erhöhung der Entzündungswerte wie z.B. der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), des reaktiven C-Proteinspiegels (CRP) oder der Leukozytenzahl weist jedoch nur eine geringe Sensibilität und Spezifität auf. (7) Routinemäßige Tests der Virusserologie werden nicht empfohlen. Serumproben sollten nach Möglichkeit auf Herzerkrankungen untersucht werden, krankheitsspezifische Autoantikörper sollten vorzugsweise getestet werden. (7)

Die Entzündungswerte können erhöht sein oder im Normbereich liegen, jedoch schließen unauffällige Werte die Erkrankung nicht aus. Die kardialen Troponine werden vor allem bei Herzmuskelschäden freigesetzt, wobei keine Aussage über die Ursache der Myozytenschädigung gemacht werden kann. Die Höhe der Werte weist auch nicht auf das Ausmaß der Nekrose hin. Eine Myokarditis kann bei fehlendem Anstieg nicht ausgeschlossen werden. (7, 43) Das N terminale pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) ist ein Prohormonfragment aus der Gruppe der natriuretischen Peptide. Es ist ein Spaltprodukt des BNP, welches von den Kardiomyozyten synthetisiert wird. Erhöhte Werte weisen auf das Vorliegen einer Herzmuskelschwäche hin. Je stärker ausgeprägt die HI ist, desto höher sind die Messwerte im Blut. Es gelten altersabhängige Normalwerte. Die physiologische Menge liegt bei bis zu 150 pg/ml. (44) Somit können die Marker der Myozytenschädigung sowie Funktionsstörung die Diagnose einer Myokarditis oder GCM nicht sichern, sondern sollten lediglich zur Dokumentation des Therapieansprechens dienen. (7)

In Bezug auf virale Antikörper ist zu sagen, dass eine positive Virusserologie keine Myokardinfektion impliziert. Die virale Serologie ist bei der Diagnostik nur von begrenztem Nutzen, da die Prävalenz von zirkulierenden IgG-Ak gegen kardiotope Viren in der gesunden Allgemeinbevölkerung hoch ist. Laut aktueller Studienlage gibt es auch keine Korrelation zwischen Virusserologie und EMB-Befunden (nur rund 4% Übereinstimmung). (45) Das Fehlen eines viralen Genoms bei EMB mit nachweisbaren Serum-Autoantikörpern deutet auf eine immunvermittelte DCM oder Myokarditis hin. (45)

3.1.4 Nukleare Bildgebung

Die nukleare Bildgebung wird bei der Diagnose einer Myokarditis oder GCM nicht routinemäßig empfohlen, mit der möglichen Ausnahme einer vermuteten CS. Hier erweisen sich die Gallium67-Bildgebung und die 18-Fluordesoxyglykose Positronen-Emissions-Tomographie bei akuter Sarkoidose aufgrund der hohen Sensitivität am geeignetsten. (7, 46)

3.1.5 CMR

Das CMR stellt bei fraglicher Myokarditis und GCM ein sicheres Verfahren dar, um die myokardiale Funktion abzubilden und Nekrosen, Fibrose, Ödeme und andere pathophysiologische Prozesse darzustellen. Die kardiovaskulären Magnetresonanzbefunde im Zusammenhang mit einer fraglichen Myokarditis sollten auf den Lake-Louise-Kriterien basieren, die 2009 eingeführt und 2018 überarbeitet wurden. (7, 17, 47, 48)

- Hauptkriterien
 - Myokardiale Ödeme (T2-Mapping oder T2W images)
 - Nicht-ischämische Myokardverletzung (Abnormal T1, ECV, oder LGE)
- Unterstützende Kriterien
 - Perikarditis (Erguss in cine images oder abnormal LGE, T2 oder T1)
 - Systolische LV Dysfunktion (regionale oder globale Wandbewegungsstörung)

Das CMR ersetzt jedoch die EMB bei der Diagnose von Myokarditis bzw. GCM nicht und sollte die indizierte EMB bei einer lebensbedrohlichen klinischen Präsentation nicht verzögern. (7) Eine Kombination aus verschiedenen Untersuchungen verspricht eine hohe Sensitivität und Spezifität der nicht invasiven diagnostischen Untersuchungsverfahren. Durch die Durchführung des CMR kann die Sensitivität der EMB erhöht werden und dabei die Sampling Errors reduziert werden. Jedoch können keine Aussagen bezüglich der Ätiologie und des Schweregrades gemacht werden, weswegen das CMR für die GCM nicht indiziert ist. Auch ist das CMR bei GCM Patientinnen und Patienten aufgrund ihres schlechten Zustandes nicht immer durchführbar. (47)

3.1.6 EMB

Laut ESC sollten bei allen Patientinnen und Patienten mit klinisch vermuteter Myokarditis eine selektive Koronarangiographie und EMB in Betracht gezogen werden. Das aus der EMB gewonnene Gewebe sollte mittels Histologie, Immunhistochemie und viraler PCR (an

Herzgewebe und einer Blutprobe) analysiert werden. Es sollten mindestens drei Myokardproben mit einer Größe von jeweils 1–2 mm entnommen werden (vom rechten oder vom linken Ventrikel). (7)

Durch die mittels EMB gewonnenen Proben können im Rahmen der Immunhistochemie (IHC) unterschiedliche Zelltypen mit Hilfe von Antikörpern identifiziert und ausgezählt werden (Genprofil für Riesenzellen bei GCM-Verdacht). (32) Für die Bewertung werden vor allem CD-3, LFA-1, CD45R0, Perforin, Mac-1, HLA-1 positive Zellen herangezogen. Zur Quantifizierung der entzündlichen Infiltrate werden CD45-positive Leukozyten und T-Lymphozyten (CD3b) pro Hochleistungsfeld in allen verfügbaren Feldern gezählt und die mittlere Anzahl berechnet. Mehr als zwei CD3+ Lymphozyten pro High Power Field (HPF) (7 pro mm²) werden als abnormal eingestuft. Das Vorhandensein eines entzündlichen Infiltrats von mindestens 14 infiltrierenden Leukozyten/mm² wird für eine Myokarditis als diagnostisch angesehen. Insbesondere kann das Vorhandensein von >14 infiltrierenden Leukozyten/mm² und/oder das Vorhandensein von mehr als 2 CD3-positiven Lymphozyten pro HPF, die häufig an der Kontur von Kardiomyozyten anhaften und fokal mit einer Zellnekrose assoziiert sind, als diagnostisch für eine aktive Myokarditis angesehen werden. (49) Durch PCR kann auch vorhandene virale DNA in den Proben nachgewiesen werden. Dies ist für die Diagnostik einer viralen Herzmuskelerkrankung essentiell. Auf diese Weise ist es möglich eine etwaige Viruspersistenz bzw. Replikationsaktivität vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie auszuschließen und weitere wichtige Informationen für die richtige Diagnostik und Behandlung zu gewinnen. (5) In ca. 20% der Fälle bei GCM Verdacht war die EMB falsch negativ, jedoch ist eine wiederholte Biopsie indiziert, wenn dringlicher Verdacht auf eine GCM bestand. (50) Gezielte Biopsien, die auf den Ergebnissen des CMR und anderen bildgebenden Untersuchungen basieren, können zu einer erhöhten diagnostischen Genauigkeit der anfänglichen EMB führen. Die pathologische Diagnose einer GCM erfordert jedoch immer den Ausschluss anderer Ursachen für Myokarditis, einschließlich Infektionskrankheiten, Amyloidose und Sarkoidose. (51-52)

3.1.7 Histologie und Gene Expression Profiling

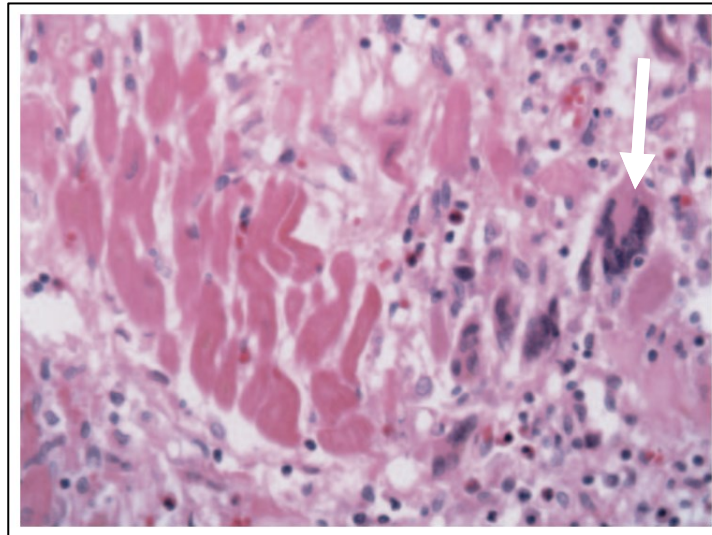


Abbildung 3: GCM histopathologische Diagnose, EMB mit Hämatoxylin und Eosin,

*Riesenzelle mittels Pfeil dargestellt. (5)

Durch das aus der EMB gewonnene Gewebe ist eine histologische Aufarbeitung möglich, um die Diagnose einer GCM zu bestätigen und eine wichtige Unterscheidung zur CS zu machen. Pathologisch ist die GCM vor allem durch das Vorhandensein eines gemischten entzündlichen Infiltrats gekennzeichnet. Dieses enthält vor allem Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und eosinophile Granulozyten sowie zahlreiche Riesenzellen, die den Herzmuskel massiv destruieren. In der aktiven Phase der Krankheit befinden sich die Riesenzellen typischerweise direkt neben nekrotischen Herzmuskelzellen. Granulome sind meist nicht vorhanden bzw. eher untypisch für eine GCM. (5) Weiters zeigt sich eine disseminierte Nekrose der Myozyten. Im Unterschied dazu präsentiert sich die CS durch einen umschriebenen Prozess mit nicht-verkäsenden Granulomen, bei denen vergleichbare zelluläre Infiltrate vorhanden sind. Jedoch liegt die Myozytennekrose ausschließlich in der Peripherie der entzündeten Gebiete vor. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal von GCM und CS ergibt sich jedoch aus den verschiedenen histologischen Mustern. Bei der GCM stellt dies eine diffuse Infiltration durch T-Lymphozyten, Makrophagen oder Histiozyten und das Vorhandensein mehrkerniger Riesenzellen mit Nekrose oder Apoptose benachbarter Myozyten dar. Auch Fibroblasten können vorhanden sein, jedoch ohne körnige Strukturen aufzubauen. Bei CS ist die Entzündung mit Kollagenfasern, die körnige Strukturen aufbauen, fokaler verteilt. Nekrotische oder apoptotische Myozyten sind überwiegend an der Peripherie der entzündlichen Zellherde angesiedelt. (33) Das Erstellen von Genexpressionsprofilen ist eine sehr genaue und zuverlässige Methode um das Vorhandensein

mehrkerniger Riesenzellen im Myokard nachzuweisen und sollte die primäre Diagnostik darstellen, da das Nicht-Vorhandensein von Riesenzellen in der histologischen Aufarbeitung eine GCM nicht ausschließt. Durch Genexpressionsprofile können die Sampling Errors verringert werden. Ein weiterer Vorteil ergibt sich daraus, dass die Gen-Profilierung auch die Unterscheidung zwischen GCM und CS erleichtert und somit eine rasche und gezielte Therapie eingeleitet werden kann. (33) Für die Unterscheidung ist ein Set von rund 10-15 von 25 veränderten Genen notwendig. Diese Genexpressionsprofile müssen jedoch vor Einleitung der Immunsuppression erstellt werden, da die immunsuppressive Therapie die Genexpressionsprofile rasch verändert. (33)

3.2 Aktueller Wissensstand zur Therapie der Myokarditis und GCM

3.2.1 Herzinsuffizienztherapie

Personen mit hämodynamisch instabiler HI sollten gemäß der ESC Richtlinien für HI dringend auf Intensivstationen und mit ausreichender Unterstützung der Atemwege und der mechanischen Herz-Lungen-Funktion behandelt werden. In Fällen mit akutem/fulminantem Verlauf mit kardiogenem Schock und schwerer ventrikulärer Dysfunktion können unter Umständen ein BIVAD oder eine va-ECMO bis zur Transplantation erforderlich sein. (7) Personen mit hämodynamisch stabiler HI sollten mit Diuretika, ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor Blockern und Beta-Blockern behandelt werden. Bei anhaltender HI-Symptomatik sollte zusätzlich eine Behandlung mit Aldosteron-Antagonisten erfolgen. Nichtsteroidale Antiphlogistika, insbesondere die Acetylsalicylsäure, wurden in experimentellen Myokarditis-Modellen mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht. (7) Die Implantation eines Schrittmachers kann bei Vorliegen eines vollständigen atrioventrikulären Blocks erforderlich sein. Die Indikation für einen ICD ist umstritten, da eine Myokarditis vollständig ausheilen kann. Eine Lifevest könnte zur Überbrückung bei Personen mit Myokarditis/GCM und schwerer ventrikulärer Arrhythmie das Problem lösen. (7)

3.2.2 Immunsuppressive Therapie

Bisherige Studien haben vor allem die Sicherheit und Wirksamkeit von Steroiden allein, Azathioprin und Steroiden oder Cyclosporin A (CyA) oder Azathioprin und Steroide untersucht. Bisher wurde das therapeutische Ansprechen vor allem bei chronisch negativen Formen, bei GCM und bei aktiver Myokarditis untersucht. Die Immunsuppression hatte wenig Wirkung bei Personen mit Myokarditis unbekannter Ätiologie. Es ist wichtig, dass Arzneimittel, die eine Überempfindlichkeitsreaktion hervorrufen könnten, identifiziert werden, vor allem wenn bei Personen eine Hypereosinophilie vorliegt. Kürzlich konnte in einer monozentrischen kontrollierten Studie von Frustaci et. al aus dem Jahre 2009 die positive Wirkung der Kombitherapie aus Steroid und Azathioprin bei virusnegativer Myokarditis gezeigt werden. Diese Daten erfordern jedoch eine Bestätigung in multizentrischen Studien. (7, 49) Die CS sollte nach aktuellen Guidelines der ESC bei Vorliegen einer ventrikulären Dysfunktion und/oder Arrhythmie mit Steroiden behandelt werden. Eine Steroidtherapie ist auch bei einer infektiionsnegativen eosinophilen oder toxischen Myokarditis mit HI und/oder Arrhythmie angezeigt. Eine Kontroll-EMB ist gegebenenfalls erforderlich, um die Wirksamkeit der Immunsuppression zu bestimmen. (7)

3.2.3 Virostatische und immunmodulatorische Therapie

Im Rahmen einer antiviralen Therapie hat sich vor allem die Behandlung mit Aciclovir, Ganciclovir und Valaciclovir bei Personen mit HHV-6 Infektion als wirksam gezeigt. (7, 52) Daten zur Interferon-Beta-Behandlung haben gezeigt, dass vor allem enterovirale und adenovirale Genome bei Personen mit linksventrikulärer Dysfunktion eliminiert werden konnten. Hochdosiertes intravenös verabreichtes Immunglobulin (IVIG) beeinflusst die Immun- und Entzündungsreaktion durch verschiedene Mechanismen und wird bei einer Reihe von systemischen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Bei chronischer symptomatischer HI unterschiedlicher Ätiologie hat sich unter der Anwendung von Immunglobulin eine verbesserte linksventrikuläre Auswurffraktion gezeigt. Jedoch zeigte die Intervention in der Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC-) Studie, dass IVIG bei kürzlich aufgetretener DCM (15% der Personen hatten eine Myokarditis unbekannter Ursache) unwirksam war. (54) Aufgrund des milden Nebenwirkungsprofils kann IVIG bei refraktärer Myokarditis angewendet werden. Es gibt jedoch keine multizentrischen randomisierten Studien und aus diesem Grund gibt die ESC keine Empfehlung ab. Die Immunadsorption (IA) zielt auf die Elimination von antikardialen Antikörpern ab. Bei Myokarditis und DCM-Patientinnen und Patienten wurden verschiedene

antikardiale Antikörper nachgewiesen und einigen kam eine pathogene Rolle zu. IA kann eine Behandlungsoption für Autoimmunmyokarditis/DCM darstellen. (7) In kleinen randomisierten Studien mit DCM-Patientinnen und Patienten konnten bereits eine entzündungssenkende Wirkung und eine Verbesserung der LV-Funktion aufgezeigt werden. (54) Im Dezember 2020 wird eine multizentrische randomisierte, prospektive Studie zur Immunadsorption in DCM in Europa abgeschlossen, aus der man sich erhofft neue Erkenntnisse ableiten zu können. (55)

3.2.4 Therapieansätze der GCM

Im Jahre 1987 wurde die erste erfolgreiche Behandlung der GCM mittels einer dreifachen Immunsuppression beschrieben. GCM und CS wurden zu diesem Zeitpunkt in der Diagnostik zusammengefasst, jedoch hat Okura et. al. die unterschiedlichen klinischen und histopathologischen Charakteristika beschrieben, weswegen GCM und CS unbedingt zu unterscheiden sind. CS weist in der Regel mehr Granulome und Fibrosen auf, während GCM mehr Nekrosen und eosinophile Granulozyten aufweist. (56) Vor der Behandlung mit Immunsuppressiva endete die GCM meist binnen kürzester Zeit letal (3-6 Monate), so wurden alle Diagnosen einer GCM bis 1987 ausschließlich post mortem gestellt. Weiters wurde in der Literatur auch von einem letalen GCM Rezidiv nach dem abrupten Absetzen der Immunsuppression berichtet. Es zeigte sich somit, dass ein Risiko einer wiederkehrenden, manchmal tödlichen GCM nach Absetzen der Immunsuppression besteht. Weiters wurde in der Literatur ein Fall einer GCM mit Spontanremission zwölf Monate nach Implantation eines VAD bei fehlender immunsuppressiver Therapie beschrieben. (57) Grundsätzlich gibt es bei derzeitiger Studienlage keine einheitliche Empfehlung bezüglich der Behandlungsstrategie. Jedoch konnte das mittlere Überleben unter einer kombinierten Immunsuppression gesteigert werden (im Durchschnitt 12,3 Monate). (27) Die multizentrische Studie von Cooper et.al. aus dem Jahre 1997 zeigte, dass jene Personen, die ausschließlich mit Kortikosteroiden behandelt wurden, durchschnittlich 3,8 Monate überlebten. Eine alleinige Therapie mittels Kortikosteroiden ist somit nicht indiziert. Eine Therapie mit Kortikosteroiden und Azathioprin verzeichnete ein längeres Überleben von durchschnittlich 11,5 Monaten. (27) Eine kombinierte Immunsuppression mit CyA in Kombination mit einem anderen Wirkstoff (Kortikosteroide, Kortikosteroide und Azathioprin, Kortikosteroide, Azathioprin und Muromonab-CD3 [OKT3]) ist mit einem Überleben von durchschnittlich 12,6 Monaten assoziiert und stellt die Therapie der Wahl dar. (27)

PATIENT GROUP	NO. OF PATIENTS	MEDIAN SURVIVAL FROM SYMPTOM ONSET (MO)	P VALUE*
No immunosuppression	30	3.0	—
Corticosteroids alone	11	3.8	0.68
Corticosteroids plus azathioprine	11	11.5	0.025
Cyclosporine combination therapy†	10	12.6	0.003
All treatment groups except corticosteroids alone	22‡	12.3	0.001
All treatment groups including corticosteroids alone	33	8.2	0.014

*P values are for the comparison of median survival with that in the group that received no immunosuppressive therapy, by the log-rank test.

†Cyclosporine was combined with corticosteroids (three patients), with corticosteroids and azathioprine (five patients), or with corticosteroids, azathioprine, and muromonab-CD3 (OKT3, two patients).

‡This group includes one patient treated with corticosteroids and muromonab-CD3 only.

Abbildung 4: Immunsuppression und mittlere Überlebensrate bei GCM. (26)

Die multizentrische GCM-Folgestudie aus dem Jahre 2008 sollte die Hypothese überprüfen, ob eine einjährige Behandlung mit CyA in Kombination mit Steroiden und zehn Tagen Muromonab-CD3 das transplantatfreie Überleben in Biopsie-bewiesenen Fällen von GCM mit einer Symptombdauer von ca. drei Monaten verbessern würde. Die Studie zeigte, dass eine solche Therapie das Langzeitüberleben deutlich verbessert. Die durchschnittliche Zeit vom Auftreten der Symptome bis zur Präsentation betrug 27 bis 33 Tage. (58) Die Begründung für die Immunsuppression durch Muromonab-CD3 und CyA basiert auf der Annahme, dass die GCM eine T-Zell-vermittelte Krankheit ist. (58) Weiters hat sich gezeigt, dass jene Personen mit einer niedrigeren LVEF eher einen letalen Ausgang aufwiesen bzw. eine Herztransplantation benötigten. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten lag in dieser Studie bei 60 Jahren, also deutlich über jenem dieser vorliegenden Arbeit. Dies kann damit begründet werden, dass die Mehrheit der jüngeren Personen einen fulminanten Verlauf aufwiesen und die Diagnose somit meist erst während der Transplantation, post mortem oder bei Einsetzen eines VAD gestellt werden konnte. (32)

3.2.5 Venovenös-arterielles extracorporelles Membran-Extraktionssystem (va-ECMO)

Extrakorporale lebenserhaltende Geräte (ECLS) bieten eine vorübergehende mechanische Kreislaufunterstützung und werden normalerweise unter Notfallbedingungen bei Patientinnen und Patienten mit klinisch fulminantem Verlauf und kardiogenem Schock implantiert. Sie können als „Bridge to Recovery“, „Bridge to Transplantation“, „Bridge to Decision“ oder „Bridge to Bridge“ verwendet werden. Die Einführung neuer intensivmedizinischen Therapien wie ECMO gewährleisten eine zufriedenstellende Hämodynamik und ermöglichen weitere diagnostische Untersuchungen, die die weitere Diagnostik und Therapie leiten können. (59-61) Wenn ein

Absetzen von ECLS nicht möglich ist oder sich der Zustand der Person nicht wesentlich verbessert, ist je nach Alter, allgemein klinischem und funktionellem Status, Lebenserwartung und Organfunktion (Gehirn, Lunge, Leber und Nieren) eine Herztransplantation oder Implantation eines long-term mechanical circulatory support (LTMCS) Gerätes erforderlich. (61) Laut ESC Guidelines soll eine kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung (MCS) als „Bridge to Recovery“ bei jenen Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz inotroper Therapie, bei einer reversiblen Ursache (virale Myokarditis) oder einer potenziell chirurgisch korrigierbaren Ursache eine Verschlechterung zeigen. (62) Eine Studie von Lebreton et.al. versuchte das Bridge-to-Bridge-Konzept (BTB) zu evaluieren. Jene Patientinnen und Patienten, deren Zustand anfangs schwerwiegender war, verbesserten sich unter der ECLS-Unterstützung. Risikofaktoren für die Mortalität waren das Gesamtbilirubin und Lactat vor LTMCS bzw. die alkalische Phosphatase vor ECLS-Unterstützung. Die Langzeitüberlebensrate betrug 51,6%. Bei Patientinnen und Patienten mit fulminantem Verlauf ermöglicht das BTB-Konzept die Implementierung eines LTMCS-Gerätes und weist ein gleiches langfristiges Überleben wie bei ECLS-Implantation als First-Line Therapie auf (34,59-61). Bei Patientinnen und Patienten mit fulminantem Verlauf mit kardiogenem Schock und vitaler Bedrohung ist die Therapie mittels va-ECMO indiziert. (33-34) Laut aktueller Studienlage stellt die ECMO anstelle des BIVAD die erste Wahl der Behandlungsmethode bei FM bzw. GCM dar, wenn die Versorgung mittels intraaortaler Ballonpumpen unzureichend ist und die Hämodynamik sich zunehmend verschlechtert. Rund 93,3% der Patientinnen und Patienten konnten nach erfolgreicher Behandlung und nach Verbesserung ihres Zustandes von der mechanischen Unterstützung erfolgreich entwöhnt werden. Laut einer Studie von Chen et.al aus dem Jahre 2005 betrug die Überlebensrate (ÜLR) bis zur Entlassung 73,3% und keiner der Überlebenden benötigte eine Herztransplantation. Im Schnitt betrug die Dauer der ECMO rund 137,7 (+/-74,5) Stunden. Weiters ist die ECMO mit einer niedrigen neurologischen Komplikationsrate (6,7%) assoziiert und auch die Komplikationen und Auswirkungen auf die Hämostase v.a. das Vorliegen vaskulärer Entzündungen (8,9%) sind niedriger als die eines BIVAD. (34, 59)

3.3 Outcome und Prognose nach derzeitigen Therapiestandards

Die Mortalitätsrate bzw. Herztransplantationsrate bei GCM beträgt laut internationalem GCM Register aus dem Jahre 1997 89% unabhängig davon, ob Betroffene eine immunsuppressive Therapie erhielten oder nicht. Die durchschnittliche ÜLR war mit 5.5 Monaten angegeben (Zeitraum: Beginn der Symptomatik bis Tod/Transplantation). Bei Kindern ist das Outcome besonders schlecht. Insgesamt haben alle 19 aufgezeichneten Fälle entweder eine

Herztransplantation gebraucht oder die Personen sind verstorben. Nur bei Mädchen wurden auch assoziierte Autoimmunerkrankungen diagnostiziert. (31,62)

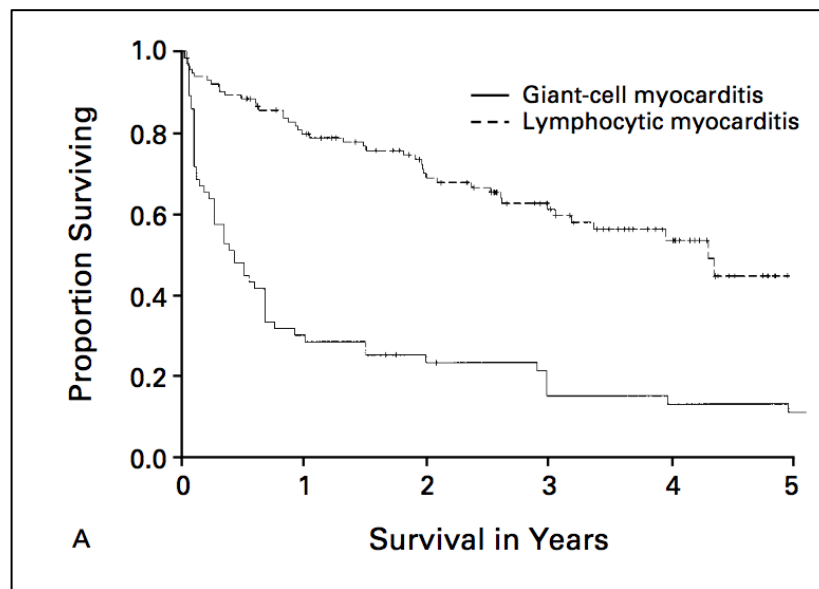


Abbildung 5: Überlebensrate GCM und lymphozytische Myokarditis. (27)

Diese Kaplan-Meier-Überlebens-Kurve zeigt die ÜLR in Jahren von Beginn der Symptomatik von Personen mit GCM und lymphozytischer Myokarditis. Die GCM weist eine deutlich aggressivere Progression auf. (27) Die Folgestudie von Cooper et al aus dem Jahre 2008 zeigt, dass die immunsuppressive Therapie mit einer niedrigen Sterblichkeitsrate nach einem Jahr assoziiert ist. Eine deutliche Verbesserung des entzündlichen Infiltrats, begleitet von einer Zunahme der Fibrose nach vierwöchiger Therapie konnte beobachtet werden. Wie bei anderen Formen der Myokarditis war auch bei Probandinnen und Probanden dieser Studie mit niedrigerer EF die Wahrscheinlichkeit eines Todes oder einer Transplantation höher. Diese Beobachtungen stimmen mit dem aggressiven Verlauf der GCM überein, der bisher in der Literatur beschrieben wurde. (27) Die aktuellste Studie von Ekström et al. aus dem Jahre 2016 beschäftigte sich vor allem mit möglichen prognosebestimmenden Faktoren bei GCM. (63) Die Autorinnen und Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Alter, Geschlecht, NYHA-Klassifikation bei Präsentation nichts über die Prognose und das Outcome voraussagen. Es wird angenommen, dass mehrere Variablen wie zum Beispiel der Grad der Myokardverletzung (Plasma-cTnT, Vorhandensein von Myokardnekrose bzw. -fibrose), LVEF und Plasma-NTproBNP wesentlich die Prognose bestimmen. Anzeichen einer schweren Myokardverletzung (Nekrose oder Fibrose) und ein erhöhter cTnT (>85ng/l) zeigten einen schwereren Verlauf mit schlechterem prognostischem Outcome (früher Tod oder Transplantation). Die LVEF war statistisch signifikant, jedoch schwach prädikativ für das

transplantatfreie Überleben. Der prognostische Wert von NTproBNP ist als statistisch unabhängig von den Auswirkungen von cTnT und der Myokardhistologie zu sehen. (63) Durch eine rasche biopsische Diagnostik und Einsatz moderner Methoden wie va-ECMO bzw. der Implantation eines BIVAD können Patientinnen und Patienten bis zur Klärung der endgültigen Diagnose am Leben erhalten werden und somit eine kausale Therapie (kombinierte Immunsuppression) gestartet werden. Aktuelle Studien zur Mortalitätsrate sind jedoch notwendig um eine genauere Aussage zu machen. (63)

3.4 Ergebnisse der klinischen Daten

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Daten von sieben Patientinnen und Patienten erhoben (3w, 4m, mittleres Alter 39 +/-10 Jahre), die zwischen 2008-2019 mittels EMB diagnostiziert worden sind. Der histologische Nachweis einer GCM konnte in zwei Personen (2w, 29%) geführt werden, fünf Personen (1w, 4m, 71%) wurden mittels Genprofils für Riesenzellen identifiziert. Bei 71% (n=5) der Biopsien konnte eine vorhandene Nekrose nachgewiesen werden, welche einen Hinweis auf ein aktuelles myokardiales Geschehen gab, während bei 29% (n=2) der Patientinnen und Patienten keine Nekrose nachgewiesen werden konnte. Bei je einer männlichen und weiblichen Person (Alter 28 +/- 2 Jahre) wurden wegen eines fulminanten klinischen Verlaufes mit kardiogenem Schock zunächst mittels va-ECMO für 168 (+/-50) Stunden therapiert, eine weitere Person wurde mit einem BIVAD versorgt. Die übrigen Patientinnen und Patienten waren bei Diagnosestellung nicht vital bedroht. Alle Personen wurden mit einer kombinierten immunsuppressiven Therapie (Kortison, CyA) über einen Zeitraum von zumindest 12 Monaten behandelt. Erst nach negativer Kontrollbiopsie (keine Riesenzellen bzw. keine Genexpression für Riesenzellen) wurde die Immunsuppression ausgeschlichen. In keinem Fall kam es zu einem Rückfall. Die Tabelle gibt einen Gesamtüberblick über Demographie, medikamentöse Therapie und Outcome der sieben Patientinnen und Patienten mit GCM.

PAT	Geschlecht	Alter (1. Biopsie)	Symptombeginn (*in Wochen)	Behandlung	LVEF (%) (*bei Diagnosestellung)	Komorbidität (en)	Outcome
001	W	46	X	CyA, S, H	20	SLE	BIVAD, Berlin-Heart, Transplant, verstorben, ++
002	M	47	3	CyA, S, H	32	-	Defektheilung
003	W	26	0	S, CyA, H	15	MS	va-ECMO, Restitutio ad integrum, ++
004	M	29	0	S, CyA, H	10	Arterielle Hypertonie	va-ECMO, Restitutio ad integrum, ++
005	M	52	X	S, CyA, V, H	16	-	verstorben Multiorganversagen
006	M	34	1	S, CyA, H	45	MS	Restitutio ad integrum, ++
*007	W	40	0,5	S, CyA, H	22	-	Defektheilung

CyA= Cyclosporin A, M = männlich, W = weiblich, S = Kortikosteroide, H = Herzinsuffizienztherapie, AK = Muromonab-CD3, V = Valaciclovir X = keine Angabe, *derzeit in Behandlung, ++ = Komorbidität

Tabelle 1: Übersicht der Patientinnen und Patienten

3.4.1 Entwicklung der LVEF

Es konnte bei allen Patientinnen und Patienten nach einer kombinierten immunsuppressiven Therapie eine deutliche Verbesserung der LVEF erzielt werden, mit einem Maximum von 70% und einem Minimum von 36%.

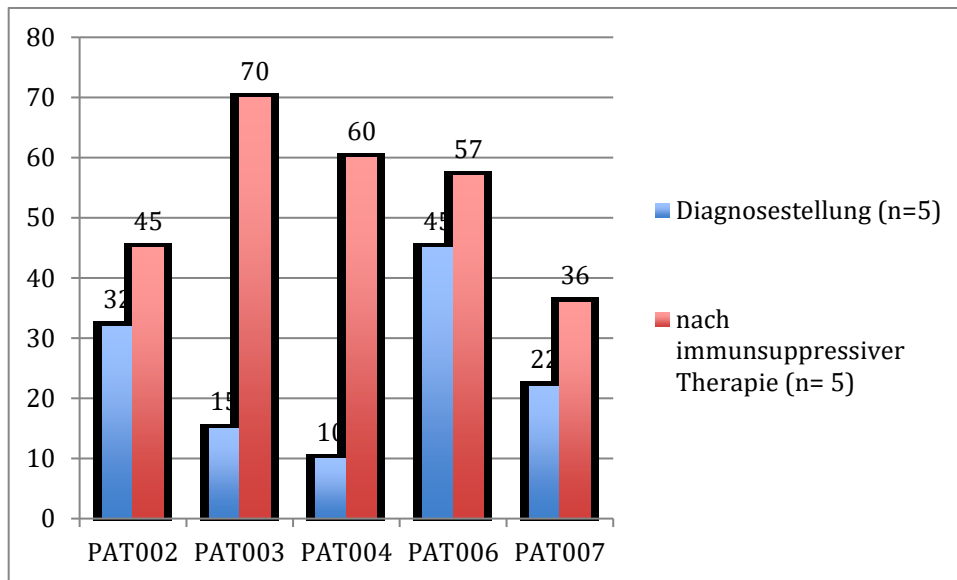


Abbildung 6: LVEF Entwicklung

Bei Diagnosestellung wiesen die Patientinnen und Patienten durchschnittlich eine LVEF von 23+/- 13% (10-45) auf, während diese am Ende der immunsuppressiven Therapie im Mittel 58+/- 10% (36-70) betrug, wie in Abbildung 6 dargestellt wird.

3.4.2 Fallpräsentationen

PAT001 wurde wegen Schwindel und Verwirrtheit in der EBA-Neurologie vorstellig. Als Vorerkrankung ist ein SLE bekannt. Im Labor zeigte sich das NTproBNP mit 35000 pg/ml deutlich erhöht. Weiters waren CK/-MB sowie Troponin pathologisch erhöht, ebenso das D-Dimer. Im EKG zeigte sich eine leichte T-Negativierung. In der Echokardiographie zeigte sich eine LVEF von 20%. Die Herzkatheter Untersuchung gab keinen Hinweis auf eine obstruktive KHK, jedoch ein deutlich funktionseingeschränkter linker Ventrikel, zudem ein langsamer Blutfluss in den Koronarien. In der EMB wurde das Erythrovirus nachgewiesen, jedoch keine signifikanten viralen Kopien. In der Histologie zeigten sich neben einem erhöhten Zellgehalt, auch eine vermehrte Fibrose und frische Nekrosen und der Nachweis von Riesenzellen. Die IHC ergab deutlich erhöhte Parameter. Bei PAT001 muss von einer FM (histologischer Nachweis einer GCM) nach pulmonalem Infekt (7 Tage zuvor) ausgegangen werden. PAT001 entwickelte eine deutliche Verschlechterung der Hämodynamik und es musste eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) angelegt werden. Weiters wurde PAT001 mittels BIVAD versorgt. Nach einem weiteren fulminanten Verlauf mit kardiogenem Schock und vitaler Bedrohung war eine Herztransplantation indiziert. PAT001 ist 12 Monate post Transplantation verstorben.

PAT002 hatte einen leichten Husten bei sonst subjektiv gutem körperlichen Allgemeinzustand (Symptombeginn drei Monate vor Diagnosestellung), gefolgt von Dyspnoe (bestehend seit einer Woche). Es sind keine Vorerkrankungen bekannt. Nach Vorstellung an der Universitätsklinik Graz zeigte sich der linke Ventrikel in der Echokardiographie deutlich dilatiert, während der rechte Ventrikel mit 30mm als grenzwertig einzustufen war. Die LVEF war höhergradig reduziert (32%). Das NTproBNP zeigte sich mit 15365 pg/ml deutlich erhöht. In der EMB konnte das HHV-6 nachgewiesen werden (ohne signifikante Viruslast) bei gleichzeitig bestehender vermehrter Fibrose und normalem Zellgehalt und fehlendem Hinweis auf frische Nekrosen. Als Therapie wurde eine immunsuppressive Therapie mittels Azathioprin für fünf Monate und Kortison für sechs Monate eingeleitet. Auf eine antivirale Therapie wurde verzichtet. Zur HI-Therapie wurden ein Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Aldosteron-Antagonist und Diuretika verabreicht. Die Diagnose nach der ersten Biopsie lautete Virus negativ mit Entzündung. Nach weiteren Kontrollbiopsien konnte mittels Genexpressionsprofil für Riesenzellen eine GCM diagnostiziert werden. Nach einer immunsuppressiven Therapie mittels CyA und Azathioprin für mindestens 12 Monate zeigte sich eine Normalisierung des Genprofils für Riesenzellen. Diese Person zeigte einen schleichenden Verlauf mit atypischer Klinik und war zu keinem Zeitpunkt vital bedroht. PAT002 weist eine Defektheilung bei einer LVEF von 51% auf.

PAT003 hatte eine ganz plötzlich anhaltende Dyspnoe (auch in Ruhe), Schwächegefühl und ein starkes Schwindelgefühl. Als Vorerkrankung ist eine Multiple Sklerose bekannt. Das EKG zeigte einen normalen Sinusrhythmus mit HF 78/min. In der Echokardiographie zeigte sich der linke Ventrikel leicht dilatiert, während der rechte Ventrikel mit 25mm als grenzwertig einzustufen war. Die LVEF war höhergradig reduziert (15%). Das NTproBNP war mit 3990 pg/ml deutlich erhöht. In der EMB konnte kein Virus nachgewiesen werden, jedoch eine bestehende vermehrte Fibrose. Histologisch wies das Interstitium einen normalen Zellgehalt auf, eine geringe Fibrose und wandverdickte Gefäße mit Lymphozyten und Histiozyten perivaskulär. Die Kardiomyozyten waren regelrecht und beginnend atroph, jedoch gab es keinen Hinweis auf akute Myokardzellnekrosen. Immunhistologisch konnten diffuse deutlich erhöhte Lymphozyten bei verstärkter Expression von Adhäsionsmolekülen und massiv erhöhte Makrophagen festgestellt werden, jedoch keine zytotoxischen Zellen. Laut Genexpressionsprofil konnte von einer GCM trotz fehlendem Nachweis von Riesenzellen bzw. Riesenzell-assoziierten Granulomen in der histologischen Probe ausgegangen werden. Durch den fulminanten Verlauf mit vitaler Bedrohung wurde die Person mittels va-ECMO therapiert. Eine immunsuppressive Therapie mit Kortison und CyA wurde für 12 Monate eingeleitet. Auf eine antivirale Therapie wurde verzichtet. Zur HI-

Therapie wurden nach Explantation der va-ECMO ein Beta-Blocker, ACE-Hemmer und ein Aldosteron-Antagonist verabreicht. Die letzten Kontrolluntersuchungen zeigten keinerlei kardiopulmonale Beschwerden. In der Echokardiographie präsentierte sich der linke Ventrikel gering vergrößert mit einer LVEF von 60%. Der rechte Ventrikel erschien normal groß mit normaler Funktion. Aus kardiologischer Sicht sind derzeit unter Beschwerdefreiheit keine weiterführenden diagnostischen oder therapeutischen Schritte notwendig. Es zeigte sich auch eine Normalisierung des Genexpressionsprofil für Riesenzellen. PAT003 nimmt derzeit auch keine Medikamente mehr ein und weist eine Restitutio ad integrum auf.

PAT004 klagte über Druck auf der Brust, Erbrechen über drei Tage, Müdigkeit und einer Synkope zu Hause. Als Vorerkrankung ist eine arterielle Hypertonie bekannt. In der Echokardiographie zeigte sich der linke Ventrikel deutlich dilatiert, während der rechte Ventrikel mit 35mm gering dilatiert war. Die LVEF betrug zu dem Zeitpunkt 10% und war somit höchstgradig reduziert. Das NTproBNP war mit 2548 pg/ml pathologisch erhöht. In der EMB konnte DNA des Erythrovirus nachgewiesen werden, jedoch ohne signifikante virale Kopien. Im histologischen Befund wurde ein erhöhter Zellgehalt bei vermehrter Fibrose und bei vorhandenen frischen Nekrosen nachgewiesen. Die Diagnose nach der ersten EMB lautete GCM, da Riesenzellen mittels Genexpressionsprofil nachgewiesen werden konnten. Durch den fulminanten Verlauf mit vitaler Bedrohung wurde diese Person mittels va-ECMO therapiert. Als medikamentöse Therapie wurde eine immunsuppressive Therapie mittels Kortison und CyA über 13 Monate eingeleitet. Auf eine antivirale Therapie wurde verzichtet. Zur HI-Therapie wurden nach Explantation der va-ECMO ein Beta-Blocker, ACE-Hemmer, ein Aldosteron-Antagonist und Diuretika verabreicht. Eine Kontroll-EMB nach rund einem Jahr und die Untersuchung auf Riesenzellen zeigte keine therapiepflichtige Pathologie, womit die GCM als ausgeheilt galt. Die Person zeigt in der ambulanten Kontrolle eine Restitutio ad integrum bei vollständiger Beschwerdefreiheit.

Zu PAT005 gibt es zum Symptombeginn keine Angabe. PAT005 hatte bereits einen Schrittmacher implantiert. Die Echokardiographie zeigte eine deutlich reduzierte LVEF mit 16% und einen deutlich dilatierten linken Ventrikel mit 81mm, während der rechte Ventrikel mit 35 geringgradig dilatiert war. Das NTproBNP war mit 4203 pg/ml deutlich erhöht. In der EMB konnte das Erythrovirus mit 126 viralen Kopien und das HHV-6 mit 182310 viralen Kopien nachgewiesen werden. In der Histologie konnte ein normaler Zellgehalt, vermehrte Fibrosen und frische Nekrosen nachgewiesen werden. Die immunhistochemische Untersuchung zeigte deutlich erhöhte Parameter. Die GCM wurde mittels Genexpressionsprofil für Riesenzellen diagnostiziert. Es

wurde unmittelbar eine immunsuppressive Therapie mit Kortison über neun Monate und CyA über neun Monate eingeleitet. Zur antiviralen Therapie wurde Valaciclovir 1000mg über vier Monate verordnet. Weiters wurde eine HI-Therapie mit Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten und einem Diuretikum verordnet. Die Kontrollbiopsie nach immunsuppressiver, antiviraler und HI-Therapie zeigte eine Normalisierung des Genprofils für Riesenzellen. Dies kann mit einer Ausheilung gleichgesetzt werden. Es zeigte sich ein Neuauftreten einer HHV6-Myokarditis, deren Therapie ebenfalls eingeleitet wurde. In Folge dessen entwickelte die Person ein Multiorganversagen und ist trotz Implantation einer va-ECMO an Multiorganversagen verstorben. Man kann annehmen, dass die Verschlechterung mit letalem Ausgang ursächlich am wahrscheinlichsten mit der HHV6-Myokarditis im Zusammenhang steht.

PAT006 wurde bei seit drei Tagen anhaltender Müdigkeit, Fieber und Muskelschwäche in der Ambulanz vorstellig. Als Vorerkrankung wurde eine schwere MS-Erkrankung (mit bereits deutlichen physischen Einschränkungen) angegeben. Die Echokardiographie zeigte eine leicht reduzierte LVEF mit 45%, bei gering dilatiertem rechtem Ventrikel und normalen linksventrikulären Verhältnissen. Das NTproBNP war mit 1352 pg/ml erhöht. In der EMB konnte keine Viruslast und somit kein Vorliegen einer viralen Myokarditis nachgewiesen werden. Laut histologischem Befund bestanden ein erhöhter Zellgehalt und vorhandene frische Nekrosen, jedoch keine Fibrosen. In der Immunhistologie zeigten sich vermehrt Lymphozyten und Makrophagen bei verstärkter Expression von Adhäsionsmolekülen, jedoch keine erhöhten zytotoxischen Zellen. Es konnten jedoch auch Riesenzellen mittels Genexpressionsprofil nachgewiesen werden, was mit der Diagnose einer GCM gleichzusetzen ist. Es wurde eine immunsuppressive Therapie mit Kortison und CyA über 12 Monate und eine HI-Therapie mittels Beta-Blocker und ACE-Hemmer eingeleitet. Bei PAT006 konnte nach einer 12-monatigen immunsuppressiven Therapie in der Kontrollbiopsie kein Hinweis auf eine GCM festgestellt werden. Die Echokardiographie zeigt normale Dimensionen beider Ventrikel. Die linksventrikuläre Pumpfunktion mit 60% im Normbereich. Die Farbdopplerechokardiographie ist unauffällig und es kann kein Perikarderguss festgestellt werden. Alle erhobenen Laborparameter sind ebenfalls im Normbereich. Die letzte ambulante Kontrolle zeigt eine gleichbleibende, normalisierte Ventrikelfunktion (Restitutio ad integrum).

PAT007 hatte plötzlich einsetzende Atemnot (bestehend seit drei Tagen). Nach internistischer Untersuchung zeigten sich ausgeprägte Pleuraergüsse bds und eine eingeschränkte LVEF (22%). Stenokardien, Schmerzen, und Infekte in letzter Zeit wurden verneint. Es sind keine

Vorerkrankungen bekannt. PAT007 zeigte im CMR ein typisches Bild einer Vaskulitis. Das Labor ergab einen deutlich erhöhten NTproBNP Wert mit 3057pg/ml. In der EMB gab es einen schwach positiven Nachweis von Erythrovirus-spezifischer DNA mit einer geringen Viruslast von 17 viralen Kopien. Bei negativer cDNA gab es keinen Anhaltspunkt für eine aktive Virusreplikation. Die peripheren Leukozytenpräparate zeigten einen Hinweis auf systemische HHV6-B Reaktivierung, waren jedoch Erythrovirus-frei. In der Histologie zeigten sich einige Nekrosen. Die Kardiomyozyten waren normal groß. Es konnte keine Fibrose im Interstitium nachgewiesen werden, jedoch herdförmige Infiltrate von Histiozyten und Makrophagen sowie Lymphozyten und gering auch von Leukozyten. In der Immunhistologie zeigten sich erhöhte Lymphozyten und Makrophagen bei verstärkter Expression von Adhäsionsmolekülen, jedoch keine erhöhten zytotoxischen Zellen. Es konnten jedoch auch Riesenzellen (mindestens zwei mehrkernige Riesenzellen) nachgewiesen werden und somit kann die histologische Diagnose einer GCM gesichert werden, ohne Hinweis auf eine virale Myokarditis. Neben der immunsuppressiven Therapie mit Kortison und CyA über 12 Monate, wurde auch eine HI Therapie mittels Beta-Blocker, AT2-Blocker, Aldosteron-Antagonisten und einem Diuretikum eingeleitet. Bei der ambulanten kardiologischen Kontrolle berichtet PAT007 aktuell über Belastungsdyspnoe entsprechend einer NYHA II. Die Echokardiographie zeigt den linken Ventrikel mit 53mm normal groß und den Vorhof mit 46mm dilatiert, bei normalen rechtsventrikulären Durchmessern. Die LVEF beträgt 36%. Angesichts der deutlichen Verschlechterung des NTproBNP (doppelt so hoch wie initial) wird die gegenwärtige Situation als dringend beobachtungswürdig eingestuft. Eine weitere für April 2020 geplante Verlaufskontrolle musste aufgrund der Corona-Pandemie auf Mai 2020 verschoben werden. PAT007 wird nach GCM-Diagnosestellung aktuell immunsuppressiv behandelt. Es erfolgte noch keine weitere Biopsie.

3.5 Ergebnisse der quantitativen Datenerhebung

3.5.1 Sozialdemographische Faktoren

Es wurden fünf Personen (2w, 3m) im Alter von 30 bis 52 Jahren befragt. Vier Personen der Gruppe waren österreichischer Herkunft und eine Person stammt aus Armenien.

Betreffend der Schulbildung kann eine Person einen Hauptschulabschluss, zwei Personen eine Matura und zwei Personen einen Universitätsabschluss nachweisen. Was den Familienstatus betrifft, geben zwei Personen an verheiratet zu sein, eine Person lebt alleine und zwei weitere Personen leben mit ihrer Partnerin/ihrem Partner in einem Haushalt. Zwei Personen würden ihren derzeitigen Gesundheitszustand als „sehr gut“, eine Person als „mittelmäßig“, eine Person als

„gut“ und eine weitere Person als „sehr schlecht“ bewerten. Zum Zeitpunkt der Befragung sind zwei Personen noch in Behandlung.

3.5.2 Physische und psychische Lebensqualität

Zum Zeitpunkt der Befragung ergab sich folgende Einschätzung der eigenen Lebensqualität durch die befragten Personen.

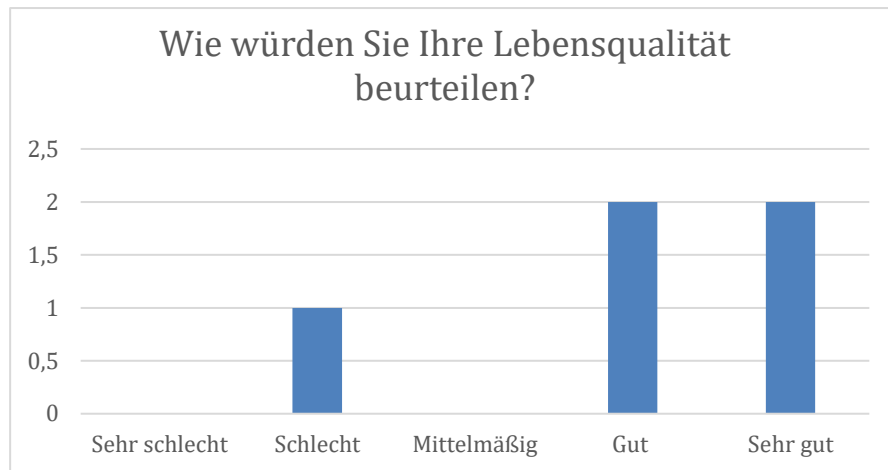


Abbildung 7: Beurteilung der Lebensqualität

Der Großteil der Befragten (80%) weist demnach zwei bis drei Jahre post GCM bereits eine gute bis sehr gute Lebensqualität auf. Demnach kann eine Person (20%) ihr Leben „äußerst“ genießen, zwei Personen (40%) „ziemlich“ und je eine Person (20%) „mittelmäßig“ bzw. „ein wenig“. Wichtig ist es hier festzuhalten, dass jene Patientinnen und Patienten deren GCM bereits ausgeheilt war, ihr Leben zu diesem Zeitpunkt wieder besser genießen können und auch eine höhere subjektive Lebensqualität angaben. Jene Personen (40%), die sich zum Zeitpunkt der Befragung noch in Behandlung befanden, neigten eher dazu sich Sorgen zu machen und sahen demnach weniger zuversichtlich in die Zukunft. Eine dieser Personen beurteilte auch ihre Lebensqualität als „schlecht“, während die andere Person trotz aktueller Behandlung eine „gute“ Lebensqualität aufweist. In Bezug auf körperliche Schmerzen gibt eine Person an „nie“ welche zu haben. Zwei Personen (40%) leiden „nicht oft“ an Schmerzen und zwei Personen (40%) gaben an „zeitweilig“ Schmerzen zu haben. Es kann hier aber nicht gesagt werden, ob die Schmerzen auf die GCM Erkrankung zurückzuführen sind oder andere Ursachen haben (v.a. Komorbiditäten).

3.5.3 Medikamente und medizinische Versorgung

Zum Zeitpunkt der Befragung befanden sich zwei Personen noch unter immunsuppressiver Therapie. Drei Personen nahmen eine HI Therapie ein, während zwei weitere Personen keine Medikamente benötigten.

	Immunsuppressive Therapie	Nur HI Therapie	Keine
Personen (n= 5)	2	3	2

Tabelle 2: Übersicht medikamentöse Therapie

Drei der Befragten (60%) gaben an, dass sie, um das tägliche Leben zu meistern „ein wenig“ und zwei Personen (40%) „ziemlich“ auf Medikamente angewiesen sind. Grundsätzlich fühlen sich jedoch alle Befragten gut medizinisch versorgt und geben an, dass es „ziemlich“ (60%) und „äußerst“ (40%) einfach ist medizinische Versorgung zu erhalten. Dies spiegelt sich auch bei der Frage nach der Abhängigkeit der Lebensqualität von Medikamenten bzw. medizinischen Hilfsmitteln wider. Jene Personen, die zu diesem Zeitpunkt noch in Behandlung waren, sahen einen größeren Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Medikamenten bzw. medizinischen Hilfsmitteln:

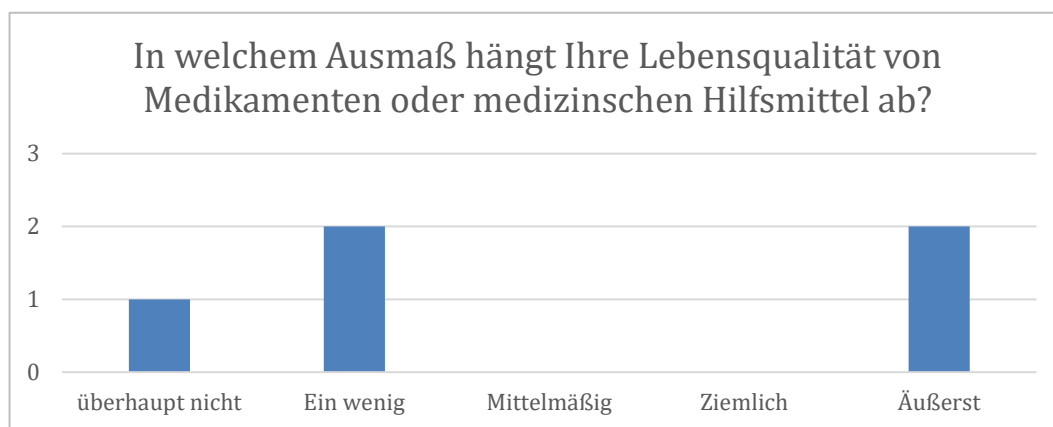


Abbildung 8: Medikamente und medizinische Hilfsmittel

3.5.4 Arbeitsfähigkeit und Alltagsaktivitäten

Die Autoren Ilmarinen und Tempel definieren Arbeitsfähigkeit als eine Summe von Faktoren, welche eine Person in einer bestimmten beruflichen Situation in die Lage versetzen, gestellte Aufgaben erfolgreich zu bewältigen. (64) Die entsprechenden Einflussfaktoren auf die

individuelle Arbeitsfähigkeit werden im untenstehenden Haus der Arbeitsfähigkeit dargestellt (65).



Abbildung 9: Haus der Arbeitsfähigkeit (65)

Die körperliche, psychische, geistig-mentale Gesundheit bilden den Grundstein des Hauses und somit der Arbeitsfähigkeit und waren auch für diese Befragung relevant. Dies spiegelte sich auch in der subjektiven Einschätzung der Arbeitsfähigkeit der befragten Personen wider. Demnach schätzen drei Personen ihre Arbeitsfähigkeit als „sehr gut“ ein, eine Person als „mittelmäßig“ und eine weitere Person als „schlecht“.



Abbildung 10: Einschätzung der Arbeitsfähigkeit

Weiters sind zwei Personen (40%) „sehr unzufrieden“ mit ihrer Arbeitsfähigkeit, während drei Personen (60%) bereits „sehr zufrieden“ sind und keine Einschränkungen in ihrer Leistungsfähigkeit bemerken. Jene drei Personen ohne Einschränkungen hinsichtlich der Arbeitsfähigkeit, sehen sich auch „völlig“ in der Lage Alltagsaktivitäten und Aufgaben zu erledigen, während eine Person sich nur „halbwegs“ dazu in der Lage fühlt. Eine weitere Person ist „eher nicht“ in der Lage zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu erledigen. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass sich diese zwei Personen derzeit noch in Behandlung befinden und die GCM aktuell noch nicht ausgeheilt ist bzw. bei einer Person eine MS Vorerkrankung besteht.

3.5.5 Aktuelle Einschätzung der Gesundheit

Jene drei Patientinnen und Patienten (60%), deren GCM als ausgeheilt gilt, geben eine höhere Zufriedenheit mit der eigenen Gesundheit an. Dies korreliert auch mit der Einschätzung der eigenen Lebensqualität. Es zeigt sich eine deutliche Beziehung zwischen dem derzeitigen Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten und ihrer Lebensqualität.

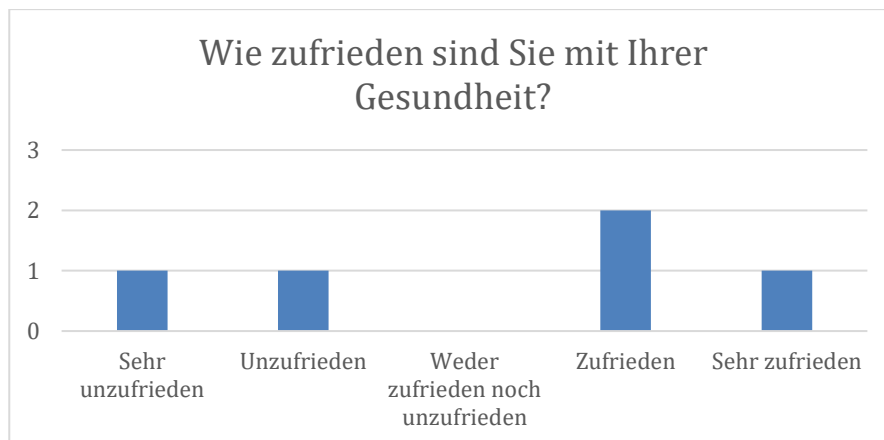


Abbildung 11: Zufriedenheit mit der Gesundheit

3.6 Ergebnisse der qualitativen Datenerhebung

	Anamnese	Arbeitsfähigkeit	Klinikaufenthalt
PAT002	<ul style="list-style-type: none"> – Therapieempfehlungen werden eingehalten. – 5-wöchige Rehabilitation, gefolgt von ambulanter Reha. – keine Vorerkrankungen bekannt. – Positiver Ausblick in die Zukunft. – betreibt Sport und achtet auf die Ernährung (Belastungsgrenzen werden nicht mehr voll ausgenützt). 	<ul style="list-style-type: none"> – unmittelbar nach Krankenhausaufenthalt arbeitsfähig. – Belastbarkeit zu jedem Zeitpunkt gegeben. 	<ul style="list-style-type: none"> – sehr positiv. – sehr zufrieden mit der Behandlung.
PAT003	<ul style="list-style-type: none"> – Therapieempfehlungen werden eingehalten. – 8-wöchige Rehabilitation, gefolgt von ambulanter Reha. – kardiologisches Training v.a. im Herbst/Winter. – Vorerkrankung: Multiple Sklerose. – Keine psychischen Folgeerkrankungen. – Seit GCM erhöhte Interozeption für körperliche Vorgänge. – Stressreduktion, höheres Bewusstsein für das Leben, betreibt regelmäßig Sport. – derzeit hohe Lebensqualität und Beschwerdefreiheit. 	<ul style="list-style-type: none"> – unmittelbar nach dem Rehaaufenthalt wieder arbeitsfähig. – trotz Abraten des Psychologen die Arbeit wieder aufgenommen. – Körperliche und mentale Belastbarkeit ist wieder gegeben. 	<ul style="list-style-type: none"> – sehr positiv. – Aufenthalt in der ICU geprägt von Träumen mit Krankenhausbezug. – Geräusche der MitpatientInnen waren sehr unangenehm. – Information er Angehörigen während des ICU-Aufenthaltes nicht zufriedenstellend.

	<ul style="list-style-type: none"> – aktuell keine bestehende Medikation. 		
PAT004	<ul style="list-style-type: none"> – Therapieempfehlungen werden eingehalten. – 4-wöchige Rehabilitation. – Vorerkrankung: arterielle Hypertonie. – derzeit beschwerdefrei. – Keine psychischen Folgeerkrankungen. – mehr Bewusstsein für das Leben entwickelt. – Steigerung der Lebensqualität. – Regelmäßiger Ausdauersport und gesunde Ernährung. – Nikotinkonsum wurde eingestellt. – derzeit medikamentöse HI-Therapie. 	<ul style="list-style-type: none"> – unmittelbar nach dem Rehaaufenthalt wieder arbeitsfähig. 	<ul style="list-style-type: none"> – sehr positiv. – Hohe Zufriedenheit mit der Behandlung.
PAT006	<ul style="list-style-type: none"> – Therapieempfehlungen werden eingehalten. – 8-wöchige Rehabilitation. – Vorerkrankung: Multiple Sklerose. – derzeit nicht beschwerdefrei aufgrund der Komorbidität. – aktuell Psychotherapie (2h/Woche). – derzeit keine medikamentöse Therapie. 	<ul style="list-style-type: none"> – nicht arbeitsfähig aufgrund der Sprachbarriere und stark ausgeprägter MS-Vorerkrankung. 	<ul style="list-style-type: none"> – sehr positiv. – hohe Zufriedenheit mit der Behandlung.
PAT007	<ul style="list-style-type: none"> – Therapieempfehlungen werden eingehalten. – 8-wöchige Rehabilitation. – keine Vorerkrankungen bekannt. – chronische Stressbelastungen. 	<ul style="list-style-type: none"> – Berufswechsel einen Monat vor Diagnosestellung. – wieder arbeitsfähig. 	<ul style="list-style-type: none"> – sehr positiv. – hohe Zufriedenheit mit der Behandlung.

	<ul style="list-style-type: none"> – derzeit nicht beschwerdefrei (Belastungsdyspnoe, verminderte Leistungsfähigkeit). – keine psychischen Folgeerkrankungen. – Anstreben einer Psychotherapie zur Verarbeitung der Geschehnisse. – betreibt derzeit keinen Sport und ist in den Alltagsaktivitäten stark eingeschränkt. – derzeit immunsuppressive und HI-Therapie. 	<ul style="list-style-type: none"> – aktuell starke Einschränkungen durch Belastungsdyspnoe und verminderte Leistungsfähigkeit. 	
--	---	--	--

Tabelle 3: Ergebnisse der qualitativen Datenerhebung

4 Diskussion und Ausblick

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Literatur zu sichten und den aktuellen Wissensstand zur GCM durch eine Literaturrecherche abzubilden. Weiters werden die an der Kardiologie Graz diagnostizierten GCM Fälle (2008-2019) auf Einhaltung der Therapieempfehlungen analysiert und das Outcome im Sinne der gegenwärtigen Lebensqualität der überlebenden fünf Personen erhoben. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst und interpretiert. Zudem erfolgt eine Reflexion für das klinische Vorgehen und des positiven Outcomes der Patientinnen und Patienten.

4.1 Ergebnisse zur GCM

Die Literaturrecherche zeigte, dass über die GCM, einer äußerst fulminanten Form der Myokarditis, bisher nur wenig bekannt ist. Es wird ein vermehrtes Auftreten bei vor allem jüngeren Patientinnen und Patienten beschrieben. Sie stellt eine besonders schwere Form der Myokarditis dar, die unbehandelt meist mit einem rapiden, letalen Verlauf mit einer massiven Destruktion der Myozyten durch mehrkernige Riesenzellen in Begleitung von Lymphozyten, Plasmazellen und auch eosinophilen Granulozyten einhergeht. Die Pathogenese beruht wahrscheinlich auf einer T-Lymphozyten-vermittelten Entzündung des Herzmuskels. (32-33) Ansonsten konnten bisher nur wenige Daten zur Epidemiologie, Pathogenese und Ätiologie vorgefunden werden. Die bisher durchgeführten Studien zur GCM haben sich speziell mit der Diagnostik und Therapie im Rahmen der Aufarbeitung klinischer Daten auseinandergesetzt. Es gibt keine Studien in Hinblick auf das vor allem längerfristige Outcome der Patientinnen und Patienten post GCM.

4.2 Ergebnisse zur klinischen Präsentation der GCM

Der Vergleich von Publikationen über die Rolle der klinischen Präsentation der GCM zeigte, dass es grundsätzlich den fulminanten Verlauf mit kardiogenem Schock und vitaler Bedrohung vom schleichenden Verlauf mit atypischer Klinik zu unterscheiden gilt. Das klinische Erscheinungsbild kann mit jeder anderen Formen einer Myokarditis übereinstimmen (wie in Kapitel 1 ausgeführt). Folglich wurde auf die Zusammenschau der verschiedenen Studien sowie der Daten des Universitätsklinikums Graz geachtet, um zu erklären wo die Unterschiede liegen, die zu dieser deutlich unterschiedlichen Klinik führen. Entsprechend ließ sich ableiten, dass es bisher kaum Studien über die prognostischen Parameter der GCM gibt. Eine mögliche Annahme stellen das Vorhandensein von Komorbiditäten (MS, arterielle Hypertonie), sowie eine initial niedrige LVEF für die Langzeit-Prognose dar, während Alter, Geschlecht, initiale Symptomatik das Outcome

nicht signifikant beeinflussen. Auffallend war jedoch, dass ein AV-Block häufig bei GCM als eine Erstmanifestation registriert wurde. Jene Personen, die an Komorbiditäten leiden, weisen einen schwerwiegenderen Verlauf auf, als jene ohne bekannte Vorerkrankungen. (32) Bei PAT005, welcher an den Folgen einer HHV-Myokarditis verstorben ist, musste zunächst wegen eines AV-Blocks ein SM wenige Monate vor der ersten EMB implantiert werden.

4.3 Ergebnisse zur Diagnostik der GCM

Die Heterogenität der Symptome und die Seltenheit dieses Krankheitsbildes stellen eine Schwierigkeit in Hinblick auf die Diagnostik einer GCM dar. In der am Massachusetts General Hospital durchgeführten retrospektiven Studie mit 112 Personen zeigte sich eine pathologische Distribution von 55% lymphozytisch, 22% borderline, 10% granulomatös, 6% GCM und 6% eosinophile unter allen diagnostizierten Myokarditis Fällen. (7) Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung beträgt 42,6 (+/-12,7) Jahre ohne wesentliche Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts. (27) Unbehandelt bzw. aufgrund zu langsamer Diagnostik endet die GCM binnen kürzester Zeit letal. Aus diesem Grund ist es entscheidend eine frühestmögliche Diagnose zu stellen, um den Verlauf einer GCM zu bremsen. Ärztinnen und Ärzte der verschiedenen Fachrichtungen müssen auch speziell bei jungen Menschen mit Symptomen einer akuten HI an die Differentialdiagnose einer GCM denken. Aufgrund der variablen Symptomatik und klinischen Präsentation erweist sich dies oft als schwierig. Die Diagnose der GCM sowie auch der anderen Formen wird in der Regel mit einer EMB gesichert. Das Biopsat ermöglicht die histologische Differenzialdiagnose und Beurteilung der entzündlichen Aktivität. Die Sensitivität ist jedoch eingeschränkt, sodass eine negative Myokardbiopsie nicht unbedingt eine Myokarditis bzw. GCM vollständig ausschließen kann. Die Sicherstellung der Diagnose kann durch eine kardiale MRT-Untersuchung mit anatomischer Lokalisation eines Entzündungsherdens gesteigert werden. Leider ist die kardiale MRT bei GCM Patientinnen und Patienten aufgrund ihres schlechten Zustandes nicht immer durchführbar. (2, 67)

4.4 Ergebnisse zur medikamentösen Therapie der GCM

Die kombinierte Immunsuppression (Kortison und CyA) über mindestens 12 Monate gilt als Goldstandard der medizinischen Behandlung bei GCM. Wie die Literaturrecherche jedoch zeigt, gibt es keinen Konsens darüber, wie diese durchgeführt werden sollte. Die Daten der multizentrischen GCM-Studie von Cooper et.al. ergaben, dass die Kombination von Immunsuppressiva das Outcome und die Prognose der GCM verbessert. In den vergangenen Jahren setzte sich die Behandlungsstrategie bei GCM vor allem aus der Anwendung der

Dreifachkombination von Prednison, Azathioprin und CyA zusammen. (58, 67) Ein höheres Risiko eines letalen GCM-Rezidivs ist laut derzeitiger Studienlage mit einem abrupten Absetzen der Immunsuppression assoziiert. (58) Es liegen keine aussagekräftigen Daten bezüglich der Verwendung und Wirkung des Muromonab-CD3 Antikörpers bzw. des Antithymozyten-Globulins bei GCM vor. Somit kann bei derzeitiger Studienlage keine aussagekräftige Empfehlung bezüglich dieser Immunsuppression als Zusatz bzw. als Ersatz für CyA gegeben werden. (58, 66-67)

Weiters ist die beste Behandlungsstrategie zur Prävention bzw. Behandlung eines GCM-Rezidivs nach Genesung und/oder Transplantation noch zu adressieren. Eine antivirale Therapie macht jedenfalls nur Sinn, wenn ausreichend mRNA als Replikationsnachweis vorhanden ist und sonst wenig Entzündungsaktivität nachweisbar ist. (7) Ein verzögerter Therapiestart führt laut einer Studie von Kandolin et.al. zu keiner schlechteren Prognose. (32) Die an der Universitätsklinik in Graz behandelten Fälle zeigten ein äußerst positives Outcome nach einer für mindestens 12 Monate dauernden kombinierten Immunsuppression (CyA und Kortison) mit einer deutlich niedrigeren Mortalitätsrate als in der Literatur beschrieben.

4.5 Ergebnisse zur va-ECMO und zum BIVAD

Zwei GCM Patientinnen und Patienten (1w, 1m, Alter 28 +/- 2 Jahre, 29%) des Universitätsklinikum Graz wurden wegen eines fulminanten klinischen Verlaufes mit kardiogenem Schock zunächst mittels va-ECMO therapiert, eine Person wurde mit einem biventrikulären assist device (BIVAD) versorgt. Aufgrund der geringen Komplikationsrate und einfacheren Anwendung kann die ECMO als Behandlungsmethode der ersten Wahl für FM bzw. GCM mit vitaler Bedrohung angesehen werden, wenn eine IABP unzureichend oder nicht durchführbar ist. Die derzeit verfügbaren Daten zeigen auf, dass die va-ECMO bei Patientinnen und Patienten mit fulminanter und akuter Myokarditis mit kardiogenem Schock und vitaler Bedrohung mit einem Gesamtüberleben zwischen 55% und 78% assoziiert ist. (59-61, 66-67) Durch den raschen Einsatz moderner Methoden wie einer va-ECMO weisen die schweren GCM-Fälle an der Universitätsklinik Graz eine geringere Mortalität auf als in der Literatur berichtet. Die wenigen Fälle zeigen großteils eine gute Prognose.

4.6 Ergebnisse zum Outcome der Patientinnen und Patienten

Bisherige Studien haben ausschließlich die klinischen Daten von Patientinnen und Patienten analysiert, jedoch das Outcome im Sinne der Lebensqualität der Betroffenen vernachlässigt. Aus diesem Grund kann die vorliegende Diplomarbeit zu der bereits bestehenden Forschung und

Datensammlung beitragen um das Wissen rund um die GCM zu erweitern. Cooper et al berichtete von einem besseren Outcome für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit Kortikosteroiden und CyA mit oder ohne Muromonab-CD3 eingeleitet wurde. (57) Grundsätzlich ist eine HI-Therapie bei GCM indiziert, jedoch sollte Digoxin vermieden werden, da dies ein zu hohes Risiko für AV-Block und Arrhythmien mit sich bringt. Wie die Literaturrecherche zeigte, ist eine immunsuppressive Therapie mittels CyA und Kortikosteroiden mit einem mittleren transplantatfreien Überleben von 12,3 Monaten assoziiert. Ein Wiederauftreten einer GCM ist vor allem mit dem Absetzen oder einer Dosisminderung der Immunsuppression bis zu acht Jahre nach Diagnosestellung assoziiert, weswegen eine immunsuppressive Therapie unbedingt fortgesetzt werden sollte. (58, 63) Grundsätzlich ist der Schweregrad von Nekrose und Fibrose mit einem erhöhten Risiko für Tod und Transplantation bei GCM verbunden. (6) Für die richtige Behandlungsoption ist die Identifikation der Ätiologie der Personen mit plötzlich auftretender HI, die derzeit als idiopathisch eingestuft werden, essentiell ebenso die zeitnahe Einleitung einer immunsuppressiven Therapie. (11) Durch rasche bioptische Diagnostik und Einsatz moderner Methoden wie ECMO und Immunsuppression weisen die GCM-Fälle an der Universitätsklinik Graz langfristig (zwei Jahre nach GCM) eine sehr gute Prognose und hohe Lebensqualität auf mit wenig Einschränkungen des täglichen Lebens. Mit Ausnahme einer Person (1m) sind alle Überlebenden wieder in den Arbeitsprozess eingegliedert. Die Patientinnen und Patienten zeigen innerhalb von zwei bis drei Jahren post GCM eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität mit wenig Einschränkung. In keinem Fall kam es zu einem Rezidiv.

4.7 Ergebnisse zur Einhaltung der Therapieempfehlungen bei GCM

Die Resultate der vorliegenden Literaturreview und der Fallpräsentationen sprechen dafür, dass die immunsuppressive Therapie (Kortison, CyA) mit richtiger Dosierung und die Einhaltung der Therapieempfehlungen für das äußerst positive Outcome der Patientinnen und Patienten eine zentrale Rolle spielt und somit das Outcome eine geringere Mortalität als in der Literatur beschrieben aufweist.

4.8 Limitationen der Literaturrecherche

Die bisher durchgeführten Studien zur GCM haben sich speziell mit der Diagnostik und Therapie im Rahmen der Aufarbeitung klinischer Daten auseinandergesetzt, jedoch das Outcome im Sinne der Lebensqualität der Betroffenen vernachlässigt oder ausschließlich einen kurzen Zeitraum von einem Jahr abgebildet. Das Langzeit-Outcome wurde somit in der Literatur noch nicht abgebildet. Es sind aufgrund der Seltenheit der GCM und der wenigen vorliegenden Fallzahlen und Studien

auf jeden Fall weiterführende Studien in Kooperation mit internationalen Zentren notwendig um potentielle und zuverlässigere Prognosen für das (Langzeit-)Outcome unter immunsuppressiver Therapie bei GCM zu etablieren um Aussagen über prognosebestimmende Faktoren, Dauer und Behandlungsstrategien der GCM (v.a. auch bei GCM-Rezidiv) machen zu können. Die vorliegende Arbeit sollte dabei jedoch einen Beitrag leisten.

4.9 Limitationen der klinischen, quantitativen und qualitativen Datenerhebung

Mit nur sieben therapierten Patientinnen und Patienten, von denen bei fünf eine Kontrollbiopsie durchgeführt wurde, ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt. Eine weitere Limitation der Studie ergibt sich aus der niedrigen Fallzahl von nur sieben therapierten Personen (3w, 4m). Problematisch bei der Bewertung des Outcomes mit dem WHOQOL-100 und dem Telefoninterview ist, dass es sich um eine Momentaufnahme handelt. Es kann durchaus möglich sein, dass sich das Outcome bereits durch einen Therapieerfolg verbessert hat und die GCM ausgeheilt ist bzw. jene zwei Personen, die zu dem Zeitpunkt noch in Behandlung waren aufgrund der laufenden Therapie und Symptomatik in ihrer Lebensqualität negativ beeinflusst waren. Die Wahl eines qualitativen Interviews war hierbei von Vorteil, da mehr Informationen über den derzeitigen Gesundheitszustand, die Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und Einhaltung der Therapieempfehlungen gesammelt werden konnten. Außerdem konnte auch rückblickend nach dem Klinikaufenthalt gefragt werden. Die Auswertung und die Vergleichbarkeit mit den vorliegenden klinischen Daten und dem quantitativen Fragebogen sind jedoch problematisch, da die Subjektivität der Bewertung des Outcomes das Ergebnis womöglich verfälscht hat.

4.10 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer bereits kurz nach Ausheilung eine relativ hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen und gut in ihr Leben mit wenig Einschränkung zurückgefunden haben. Lediglich zwei Personen geben an, dass sie noch zum Teil in ihrem täglichen Leben eingeschränkt sind. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sie sich derzeit noch in Behandlung befinden oder an Komorbiditäten leiden. Durch rasche biopsische Diagnostik und Einsatz moderner Methoden wie ECMO und Immunsuppression hat die GCM eine geringere Mortalität als in der Literatur berichtet. Für zukünftige Studien muss die Fallzahl erweitert und die Methode verfeinert werden. Obgleich die vorliegende Arbeit versucht den aktuellen Forschungsstand laut Literatur und GCM Fälle an der

Universitätsklinik Graz und das Outcome der Überlebenden aufzuzeigen, ist darauf hinzuweisen, dass hinsichtlich der GCM und deren Therapie noch weiterer Forschungsbedarf besteht. Hinsichtlich der Erhebung der Lebensqualität sind qualitative Follow-up Befragungen notwendig um herauszufinden, wie sich das Outcome der Betroffenen nach einer größeren Zeitspanne entwickelt und ob es zu Rezidiven gekommen ist.

Literaturverzeichnis

1. Böcker W, Denk H, Heitz PU, et.al. Pathologie. 5. Auflage. München: Urban und Fischer; 2012. 388-389.
2. Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier, 2017.128–129.
3. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold Gerd (Verlag). 2018. 232–242.
4. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: Evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;49(7):22–131.
5. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation. Journal of the American Heart Association*. 2006;113:876–890.
6. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2348–64.
7. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648.
8. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2012; 37(6):644–656.
9. Moslehi JJ. et. al. Fulminant Myocarditis. Evolving Diagnosis, Evolving Biology, Evolving Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(3):312-314. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.026>.
10. Pauschinger M, Kühl U, Schultheiss HP. Entzündliche Herzmuskelerkrankungen. Auch latente Infektionen können entdeckt werden. *Deutsches Ärzteblatt*. 1998;26(95):1659–1660.
11. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113(4):593–595.
12. Sagar S, Liu PP, Cooper LT, et al. Myocarditis. *Lancet*. 2012;379(9817):738–747.
13. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et.al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29:739-746.
14. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et.al. High prevalence of viral genomes and multiple

- viral infections in the myocardium of adults with „idiopathic“ left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111:887–893.
15. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011; 32(21):2616–2625.
 16. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, et al. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):2085–2093.
 17. 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; 53(17):1475–87.
 18. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, et al. Coronary heart disease Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2869–2879. [1]
 19. Yilmaz A, Ferreira V, Klingel K, Kandolf R, Neubauer S, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):747–60.
 20. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-1258.
 21. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779–92.
 22. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss H-P, McCarthy R et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):466–72.
 23. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current Status of Endomyocardial Biopsy. *Mayo*. 2011;86(11):1095–102. [1] Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203000/pdf/mayoclinproc_86_11_009.pdf
 24. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL. Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy. *Am Heart J*. 2005;149:7–12.
 25. Saltykow S. Über diffuse Myokarditis. *Virchows Arch. path Anat*. 1905;182:1–39 Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01995636>.

26. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic Giant-Cell Myocarditis – Natural History and Treatment. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1860-1866.
27. Khoshavi M, Amin A, Youssef M, Taghavi S, Naderi N, Divanbeigi I, et.al. Giant Cell Myocarditis: Case Review. *Multidisciplinary Cardiovascular Annals.* 2018;9(2):e80901.
28. Rosenstein ED, Zucker MJ, Kramer. Giant Cell Myocarditis: Most Fatal of Autoimmune Diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30:1–16.
29. Grabmaier U, Brenner C, Methe H, Klingel K. et. al. An alternative immunosuppressive regimen to prolong transplant free survival in a patient with giant cell myocarditis. *International Journal of Cardiology.* 2013;168:e27–e28.
30. Blauwet LA, Cooper LT. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):733–746. doi: 10.1007/s10741-012-9358-3.
31. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Räisänen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, Treatment, and Outcome of Giant-Cell Myocarditis in the Era of Combined Immunosuppression. *American Heart Association.* 2012;6(1):15–22.
32. Lassner D, Kühl U, Siegismund CS, Rohde M, Elezkurtaj S, Escher F, Tschöpe C, Gross UM, Poller W, Schultheiss HP. Improved diagnosis of idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis by myocardial gene expression profiling. *European Heart Journal.* 2014;35(32):2186–2195. doi: 10.1093/eurheartj/ehu101.
33. Sanders DB, Sowell SR, Willis B, Lane J, Pierce C, Pophal S, Arabia FA, Nigro JJ. The Role of Extracorporeal Life Support in Acute Myocarditis: A Bridge to Recovery?. *JECT.* 2012;44:205-209.
34. Pozzi M, Banfi C, Grindberg D, Koffel C, Bendjelid K, Robin J, Giraud R, Obadia JF. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients. *J Thorac Dis.* 2016;8(7):E495-E502.
35. Angermeyer MC, Kilian R, Matschinger H. WHOQOL – 100 und WHOQOL – Bref. Handbuch für die deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. Göttingen/Bern/Toronto/Seattle: Hogrefe Verlag. 2000.
36. Raab-Steiner E, Benesch M. Der Fragebogen. Von der Forschungsidee zur SPSS-Auswertung. 3. Auflage. Wien: Facultas, 2012.
37. Bühner M. Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. München [u.a.]: Pearson; 2004.
38. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:227–232.

39. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreass L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62:285–291.
40. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(9):779–792. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074>.
41. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J.* 1998;39(6):763–774.
42. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):398–405.
43. Strauer B, Schultheiss H. Cardiac Troponin T in Patients With Clinically Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1354–1359.
44. Bruhn HD, Fölsch UR, Schäfer H. *Labor Medizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte; Pathophysiologie und Klinik.* 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2008.
45. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Kindermann I. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 2011;32(7):897 – 903. doi: 10.1093/eurheartj/ehq493.
46. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K, Pet F. F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(9):1773–1783. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559980>.
47. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
48. Childs H, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54(3):266–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2011.09.003>. SEP
49. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *European Heart Journal.* 2009;30(16):1995–2002. doi:10.1093/eurheartj/ehp249.
50. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914-1931.
51. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. ESC Heart Failure. Wiley Online Library. 2019;6(6):1105-1127.
 52. Krueger GRF, Ablashi DV. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behavior. *Intervirology*. 2003;46(5):257–269.
 53. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;8;103(18):2254–2259.
 54. Bulut D, Scheeler M, Wichmann T, Börgel J, Miebach T, Mügge A. Effect of protein A immunoabsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(10):633–638.
 55. U.S. National Library of Medicine [Internet]. U.S.: Multicentre, Randomized, Double-blind, Prospective Investigation on the Effects of Immunoabsorption on Cardiac Function in Patients With Dilated Cardiomyopathy. U.S. National Library of Medicine. 2007 [updated 2018 July 2]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558584?term=NCT00558584&rank=1>
 56. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:322–328.
 57. Eid SM, Schamp D, Halushka MK, Barouch LA. Resolution of giant cell myocarditis after extended ventricular assistance. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:138-141.
 58. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1535-1539.
 59. Lebreton G, Pozzi M, Mastroianni C, Leger P, Pavie A, Leprince P. Extracorporeal life support as a bridge to bridge: a strategy to optimize ventricular assist device results. *Eur J of Cardio-Thoracic Surg*. 2005;48:785-791.
 60. Chen YS, Yu HY, Huang SC, Chiu KM, Lin Ty, Lai LP, Lin FY, Wang SS, Chu SH, Ko WJ. Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(1):81-87.
 61. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.

62. Das BB, Recto M, Johnsrude C, Klein L, Orman K, Shoemaker L, Mitchell M, Austin EH. Cardiac transplantation for pediatric giant cell myocarditis. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25(4):474-478.
63. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, Räisänen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18:1452-1458.
64. Ilmarinen J, Tempel J. *Arbeitsfähigkeit 2010 - Was können wir tun, damit Sie gesund bleiben?* Hamburg: VSA-Verlag, 2002.
65. Ilmarinen, J. *Haus der Arbeitsfähigkeit.* Wien: OEGB Verlag; 2007. Available from: http://www.arbeitundalter.at/cms/Z03/Z03_50.1.2.2.a/1475744189451/alternsgerechtes-arbeiten/hintergrundwissen/arbeitsfaehigkeit-und-arbeitsgestaltung/haus-der-arbeitsfaehigkeit?d=Touch.
66. Cooper LT Jr, ElAmm C. Giant Cell Myocarditis. Diagnosis and treatment. *Herz.* 2012;37(6):632–636.
67. Fallon JM, Parker AM, Dunn SP, Kennedy JLW. A giant mystery in giant cell myocarditis: navigating diagnosis, immunosuppression, and mechanical circulatory support. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):315-319. doi: 10.1002/ehf2.12564.

Anhang

Interviewleitfaden

Datum:.....

PatientIn: (Pseudonym)	PATxy
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> divers
Alter:	
Beruf:	
Behandelnde Klinik:	
Behandlungsdauer:	

Allgemeine Fragen

1. Letzte stationäre Aufenthalte: Krankenhaus, Reha, etc. Wo?/Wann? in den letzten 5 Jahren.
2. Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein, und in welcher Dosierung?
3. Haben Sie noch Beschwerden? Wenn ja, welche?
4. Waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Vorerkrankungen bekannt?
5. Wie haben Sie gelernt mit dieser Diagnose umzugehen?
6. Hat sich Ihr subjektives körperliches Empfinden mit Ihren Befunden (Labor etc.) gedeckt?
7. Inwiefern hat sich Ihr Lebensstil seit Diagnosestellung verändert?
8. Haben Sie Angst wieder an dieser Erkrankung zu erkranken?
9. Haben sich irgendwelche Begleiterkrankungen entwickelt oder gezeigt? (Angst-, Panikstörung)
10. Wie ist Ihre Familie mit dieser Erkrankung umgegangen?
11. Was oder wer hat Ihnen in dieser schwierigen Zeit besonders geholfen?
12. Welche Ratschläge bzw. Erfahrungen würden Sie anderen PatientInnen weitergeben, die diese Diagnose erhalten?
13. Wie hat sich Ihr Leben seit dieser Erkrankung verändert?

Beruf

14. Welcher beruflichen Tätigkeit sind Sie vor Ihrer Erkrankung nachgegangen?
15. Sind Sie wieder arbeitsfähig? Wenn ja, seit wann?
16. Können Sie Ihren ursprünglichen Beruf wieder ausüben?
17. Haben Sie dies selbst entschieden oder haben Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen?

Klinikaufenthalt

18. Wie haben Sie die Zeit an der Klinik (tlw. mit Intensivaufenthalt) empfunden?
19. Wie zufrieden sind Sie insgesamt mit der Behandlung an der Universitätsklinik in Graz?
20. Welche Momente sind Ihnen besonders in Erinnerung geblieben?