

Redaktion

U. Hoppe, Salzburg
P. Stawowy, Berlin



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie erstellt und ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Das Fortbildungsangebot ist auch über www.dgk.org/cme erreichbar.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Der Anaesthetist ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Anaesthesiologie und Reanimation mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

I. Kindermann¹ · M. Kindermann² · F. Mahfoud¹ · C. Ukena¹ · P. Fries³ · M. Böhm¹

¹ Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie u. Internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Homburg/Saar

² CaritasKlinikum St. Theresia, Saarbrücken

³ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Diagnostik und Therapie der Myokarditis

Zusammenfassung

Die Myokarditis ist eine entzündliche Herzerkrankung, die durch eine Vielzahl von Ursachen hervorgerufen werden und zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz führen kann. Es gibt keine pathognomonischen Symptome. Das breite klinische Spektrum reicht von der asymptomatischen Erkrankung über myokardinfarktähnliche Verläufe bis hin zum fulminanten kardiogenen Schock. Nicht-invasive bildgebende Verfahren wie die kardiale Magnetresonanztomographie können richtungsweisende Befunde liefern. Zur Diagnosesicherung ist jedoch weiterhin die Endomyokardbiopsie als Goldstandard unerlässlich. Diese sollte nur durchgeführt werden, wenn eine adäquate histologische, immunhistologische und molekularbiologische Aufarbeitung der Biopsate zur Detektion inflammatorischer Prozesse und zum Virusgenomnachweis gewährleistet werden kann. Trotz der beeindruckenden Fortschritte in der Diagnostik der Myokarditis gibt es bisher keine evidenzbasierte spezifische Therapieempfehlung, da die klinische Studienlage bislang nicht ausreicht. Eine immunsuppressive Therapie scheint bei Patienten mit chronischer, virusnegativer Myokarditis effektiv zu sein. Diese Behandlungsmöglichkeit wie auch andere immunmodulatorische und antivirale Therapiestrategien müssen jedoch noch in weiteren randomisierten und placebokontrollierten Studien untersucht werden.

Schlüsselwörter

Myokarditis · Inflammatorische Kardiomyopathie · Kardiale Magnetresonanztomographie · Herzinsuffizienz · Immunmodulatorische Therapie

Abkürzungsverzeichnis

<i>cMRT</i>	Kardiale Magnetresonanztomographie
<i>DCM</i>	Dilatative Kardiomyopathie
<i>iDCM</i>	Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie
<i>EMB</i>	Endomyokardbiopsie
<i>PCR</i>	Polymerasekettenreaktion
<i>PVB19</i>	Parvovirus B19

Die Ursachen der Herzmuskelentzündung sind nach infektiöser und nichtinfektiöser Genese zu unterteilen

In den westlichen Industrieländern wird die Herzmuskelentzündung meist durch Virusinfektionen verursacht

Lernziele

Nach Absolvierung dieser Lerneinheit

- kennen Sie die vielfältigen Ursachen der Myokarditis.
- kennen Sie die pathophysiologischen Prozesse bei inflammatorischer Kardiomyopathie.
- ist Ihnen der Stellenwert sowohl der nicht-invasiven Untersuchungsmethoden als auch der Endomyokardbiopsie in der Diagnostik der Herzmuskelentzündung bekannt.
- können Sie mit Hilfe prognostischer Parameter die Schwere und den Verlauf der Erkrankung beurteilen.

Definition

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, die in unterschiedlichem Ausmaß die Myozyten, das interstitielle und das perivaskuläre Bindegewebe sowie Koronararteri(ol)en, Kapillaren und selten die großen epikardialen Herzkranzarterien betrifft [1]. Die inflammatorische dilatative Kardiomyopathie (iDCM) ist eine chronische Verlaufsform, die mit einer Dilatation und einer eingeschränkten Funktion der Ventrikel vergesellschaftet ist [2].

Ätiologie

Die Ursachen der Herzmuskelentzündung sind vielfältig und nach infektiöser und nichtinfektiöser Genese zu unterteilen (■ Tab. 1). Die häufigste Ursache der Myokarditis weltweit ist die Infektion mit *Trypanosoma cruzi* (Chagas-Krankheit), die vor allem in Mittel- und Südamerika endemisch auftritt. In den westlichen Industrieländern wird die Herzmuskelentzündung meist durch Virusinfektionen verursacht [3]. Durch die Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Virusgenom im Myokard wie z. B. der In-situ-Hybridisierung und der Polymerasekettenreaktion (PCR) verändert sich das Spektrum der am häufigsten bei Patienten mit iDCM nachweisbaren myokardialen Virusinfektionen mit einem Shift von den klassischen kardiotropen Entero- und Adenoviren zu dem Erythrovirus **Parovirus B19** (PVB19) und den Herpesviren [4, 5, 6]. In Europa wird am häufigsten PVB19 bei Myokarditis nachgewiesen [4, 5]. Weitere nichtviral bedingte Herzmuskelentzündungen können durch Infektionen z. B. mit Bakterien [*Borrelia burgdorferi* (Lyme-Karditis)], Pilzen oder Helminthen (*Echinococcus granulosus*) verursacht werden [3, 6].

Diagnosics and therapy of myocarditis

Abstract

Myocarditis is an inflammatory heart disease resulting from a plethora of causes which may lead to the development of dilated cardiomyopathy and heart failure. There are no pathognomonic symptoms. The broad clinical spectrum ranges from asymptomatic courses to acute coronary syndrome-like presentations and fulminant cardiogenic shock. Non-invasive diagnostic imaging methods, such as cardiac magnetic resonance imaging may contribute important indicative findings; however, for confirmation of the definitive diagnosis endomyocardial biopsy remains crucial as the gold standard. Endomyocardial biopsies should only be carried out if appropriate histological, immunohistological and molecular biological analyses of the biopsy material for detection of inflammatory processes and confirmation of viral genome can be guaranteed. Despite the remarkable advances in the diagnosis of myocarditis, there is no specific evidence-based therapy as there is a lack of sufficient data from clinical trials. Immunosuppressive therapy appears to be efficient in patients with chronic virus negative inflammatory cardiomyopathy; however, this treatment option as well as other immunomodulatory and antiviral therapeutic strategies have to be investigated in further randomized and placebo controlled trials.

Keywords

Myocarditis · Inflammatory cardiomyopathy · Cardiac magnetic resonance imaging · Heart failure
Immunomodulating therapy

Tab. 1 Ätiologie der Myokarditis: infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen

Ursache	Untergruppen
Infektiös	Bakterien: Chlamydien, <i>Corynebacterium diphtheria</i> , Legionellen, Mykobakterien (TBC), <i>Mycoplasma pneumonia</i> , Staphylokokken, Pneumokokken, Pseudomonas, Proteus, Klebsiellen, Meningokokken
	Pilze: Aspergillen, Candida, Kryptokokken, Histoplasmodien
	Helminthen: <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Trichinella spiralis</i>
	Protozoen: <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>
	Viren: Adenoviren, Echoviren, Enteroviren (Coxsackie-Viren, Echoviren, Polioviren), Herpesviren (humanes Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, humanes Herpesvirus 6), Hepatitis-B/C-Virus, humanes Immundefizienzvirus (HIV), Influenzaviren, Parvovirus B19, Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, respiratorisches Synzytialvirus
	Rickettsien: <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Rickettsia typhi</i>
	Spirochäten: <i>Borrelia burgdorferi</i> , Leptospiren, <i>Treponema pallidum</i>
Autoimmunerkrankungen	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Dermatomyositis, Riesenzellmyokarditis, Sarkoidose, lymphofollikuläre Myokarditis, hypereosinophiles Syndrom, Churg-Strauss-Syndrom, Kawasaki-Syndrom, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie
Überempfindlichkeitsreaktionen auf Medikamente	Penicillin, Ampicillin, Cephalosporine, Tetracykline, Sulfonamide, Antiphlogistika (Mesalazin), Benzodiazepine, Clozapin, Schleifen- und Thiaziddiuretika, Methyldopa, Pockenimpfstoff, Tetanustoxoid, trizyklische Antidepressiva
Toxine	Amphetamine, Kokain, Katecholamine, Anthrazykline, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Phenytoin, Trastuzumab, Alkohol
Physikalische Noxen	Arsen, Kupfer, Eisen, Lithium, Bestrahlung, Hypothermie

Die nichtinfektiöse Myokarditis kann toxisch bedingt sein, z. B. durch Zytostatika, Drogen (Kokain) oder Alkohol. Medikamente wie z. B. Antipsychotika (Clozapin), Antibiotika oder Antiphlogistika (Mesalazin) können eine myokardiale Inflammation als Ausdruck einer hypersensitiven Reaktion verursachen, die sich meist nach Absetzen des Medikaments rückläufig zeigt. Eine eosinophile Myokarditis kann sowohl nach Pockenschutzimpfung als auch bei autoimmunen Systemerkrankungen wie z. B. dem Churg-Strauss- oder Löffler-Syndrom auftreten. Die kardiale Sarkoidose und die Riesenzellmyokarditis sind seltene inflammatorische myokardiale Erkrankungen, bei denen eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung notwendig sind, da diese Erkrankungen unbehandelt mit einer hohen Sterblichkeit einhergehen [6, 7].

Epidemiologie

Die genaue Prävalenz und Inzidenz insbesondere der Virusmyokarditis sind aufgrund des sehr breiten Spektrums der klinischen Symptomatik sowie der schwierigen Diagnostik der Erkrankung nicht genau bekannt. Die meisten epidemiologischen Daten stammen aus unselektionierten Autopsiestudien, die eine Prävalenz der Myokarditis von 1–10% angeben [6, 8]. Bei jungen Erwachsenen, die an einem plötzlichen Herztod verstarben, steigt die Prävalenz der Myokarditis auf bis zu 22% an [9]. Hinweise auf eine kardiale Mitbeteiligung während viraler Infektionen ohne Auftreten einer kardialen Symptomatik ergaben sich bei 11% der Patienten mit Influenzainfektion [10]. Als Folgeerkrankung einer Myokarditis kann sich im Verlauf eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) entwickeln – eine Erkrankung, die eine Hauptindikation zur Herztransplantation darstellt. Langzeitbeobachtungen dokumentieren die Entwicklung einer DCM bei 21% der Patienten mit akuter Myokarditis über einen Zeitraum von 3 Jahren [11].

Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Virusmyokarditis sind noch nicht vollständig bekannt. Am besten untersucht ist die Enterovirusinfektion mit Coxsackie-Virus B3. Im Mausmodell verläuft die Enterovirusmyokarditis in 3 Phasen [12]. Zunächst erfolgt die **Internalisierung des Virus** in die Kardiomyozyten über spezifische Rezeptoren. Im Falle von Coxsackie-Virus der Gruppe B sowie einigen Adenoviren wird ein gemeinsamer Transmembranrezeptor, der Coxsackie-Virus-Adenovirus-Rezeptor (CAR), für den Eintritt in die Herzmuskelzelle genutzt [13]. Fehlt die Expression des

Die nichtinfektiöse Myokarditis kann toxisch bedingt sein

Als Folgeerkrankung einer Myokarditis kann sich im Verlauf eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln

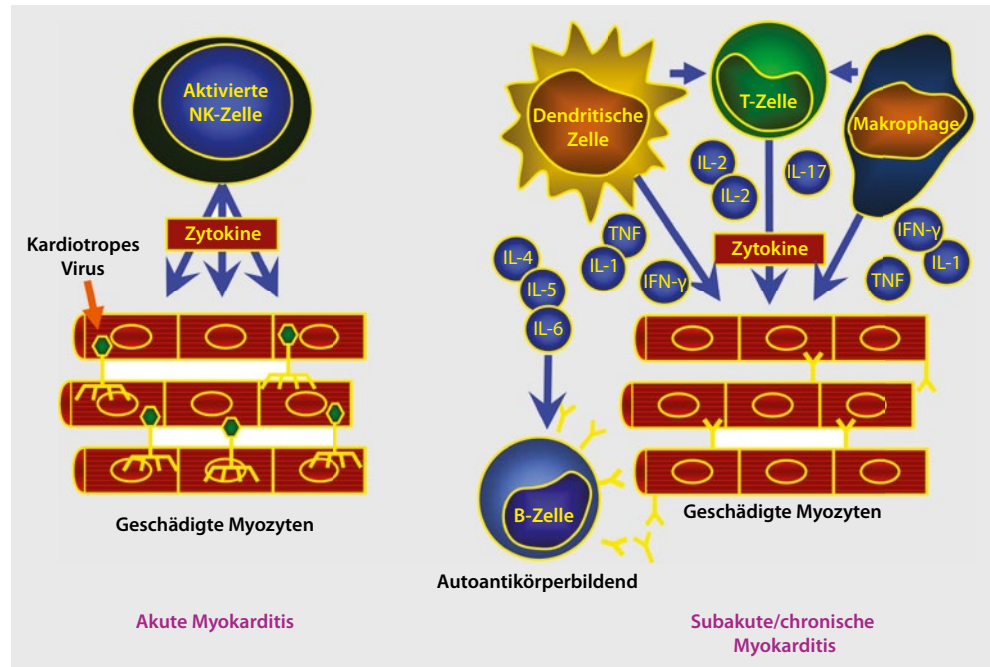


Abb. 1 ▲ Pathophysiologie der Virusmyokarditis: Die Virusinfektion des Kardiomyozyten führt zu Myozytennekrosen (akute Myokarditis) und zur Aktivierung des Immunsystems (subakute/chronische Myokarditis; *NK-Zelle* natürliche Killerzelle, *IFN* Interferon, *IL* Interleukin, *TNF* Tumornekrosefaktor). (Mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach [6]).

Durch Auftreten von Myozytennekrosen mit Freilegung intrazellulärer Antigene wird eine Kaskade humoraler und zellulärer immunologischer Prozesse initiiert

Kardiotrope Viren unterscheiden sich nicht nur in den immunologischen Reaktionen, sondern auch im Muster der befallenen Substrukturen

CAR auf kardialen Myozyten, treten eine virale Infektion und eine Inflammation des Herzens nicht auf. In explantierten Herzen von Patienten mit DCM zeigt sich eine deutlich höhere CAR-Expression als bei Patienten mit anderen Herzerkrankungen oder bei gesunden Herzen [6]. Nach dem Eintritt des Virus in den Kardiomyozyten induziert die nachfolgende **Virusreplikation** die für die Histologie der akuten Myokarditis **pathognomonische Myozytolyse** mit nachfolgender Myozytennekrose. Auch durch die dadurch bedingte Freilegung intrazellulärer Antigene wie z. B. kontraktiler, mitochondrialer und sarkolemmaler Proteine wird nachfolgend eine Kaskade von humoralen und zellulären immunologischen Prozessen initiiert, die vor allem zu einer Viruseliminierung führen soll, sich aber in manchen Fällen im Verlauf auch gegen das myokardiale Gewebe selbst richten kann [6, 14]. Antigen-spezifische T-Zellen sowie antikörperbildende B-Zellen werden aktiviert, die ein Fortschreiten der myokardialen Virusinfektion verhindern sollen [14]. Zytokine, die durch Makrophagen freigesetzt werden, sowie aktivierte natürliche Killerzellen dienen der Eliminierung virusinfizierter Kardiomyozyten. Die Aktivierung von Zytokinen [Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin 1–6] dient damit einerseits der Kontrolle der Virusinfektion, kann jedoch andererseits auch die myokardiale Schädigung aggravierern. Auch die Bildung kardialer Autoantikörper, z. B. gegen Myosin oder den β -adrenergen Rezeptor, kann eine immunologisch getriggerte Entzündungsreaktion aufrechterhalten. So kann sich aus einer initialen akuten Virusinfektion des Herzens ein **chronisch-postinfektiöser (auto-)immunologischer Prozess** entwickeln, der zu einer weiteren Schädigung des Myokards und zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz führt (■ **Abb. 1**). Dieser autoimmunologische Prozess ist dabei nicht an die Viruspersistenz gebunden. Die akute Phase der Myokarditis erstreckt sich nur über einen kurzen Zeitraum von einigen Tagen, während sich die subakute und chronische Phase über Wochen bis Monate erstrecken kann (■ **Abb. 2**).

Kardiotrope Viren unterscheiden sich nicht nur in den immunologischen Reaktionen, sondern auch im Muster der befallenen Substrukturen. Im Gegensatz zum Enterovirus, welches zu einer primären Infektion des Kardiomyozyten führt, infizieren PVB19 und humanes Herpesvirus 6 (HHV-6) zunächst die vaskulären Endothelzellen [3]. Die Infektion der Endothelzellen der kleinen Koronararterien und -venen im Myokard kann eine endotheliale Dysfunktion und Mikrozirkulationsstörung verursachen, die eine myokardiale Ischämie auslösen [15].

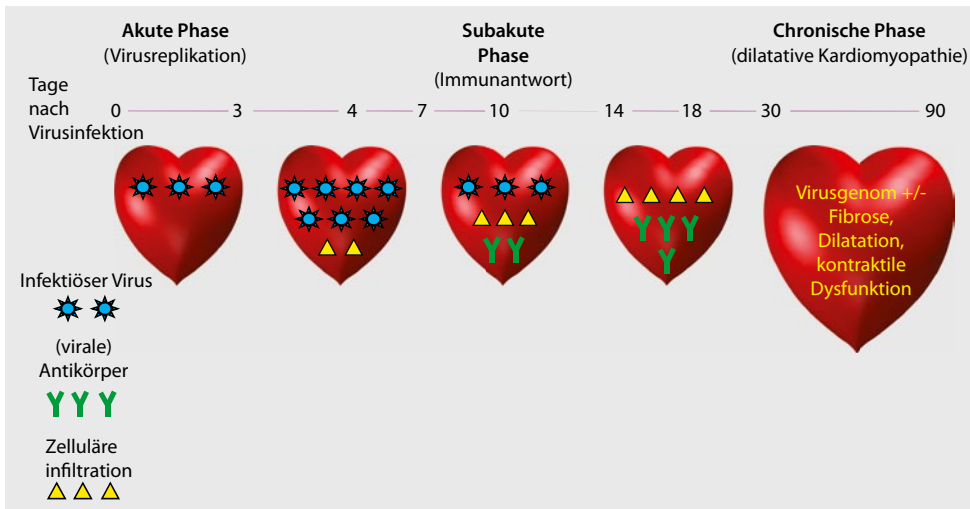


Abb. 2 ▲ Zeitlicher Ablauf der Virusmyokarditis in 3 Phasen (abgeleitet vom Mausmodell): Die akute Phase erstreckt sich über einen kurzen Zeitraum von nur einigen Tagen, während die subakute und chronische Phase über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monate andauern kann. (Mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach [6])

Klinische Symptomatik

Aufgrund der beteiligten unterschiedlichen kardialen Strukturen (Kardiomyozyten, vaskuläre Endothelzellen, Interstitium) präsentiert sich die Myokarditis mit einem weiten Spektrum an klinischen Symptomen. Viele virusbedingte Herzmuskelentzündungen verlaufen klinisch inapparent und verheilen ohne kardiale Folgen [6]. Bei Schädigung des kontraktiven Apparats (z. B. durch Kardiomyozytennekrosen) sowie des Interstitiums und der Matrix kann eine Herzinsuffizienzsymptomatik infolge einer **systolischen und diastolischen Funktionsstörung** auftreten. Besonders bei Infektion mit PVB19 oder HHV-6 kann aufgrund der Beteiligung des vaskulären Endothels eine Myokardischämie mit Angina-pectoris-Symptomatik bis hin zum klinischen Bild eines akuten Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebungen und Ausschüttung myokardialer Nekrosemarker auftreten [15]. Des Weiteren können vermehrt Arrhythmien auftreten [6, 7, 16]. Kinder zeigen im Vergleich zu Erwachsenen häufiger das Bild einer fulminanten Myokarditis mit der Notwendigkeit einer medikamentösen bzw. mechanischen Kreislaufunterstützung [17].

Nicht-invasive Diagnostik

Aufgrund der Pathophysiologie und des Zeitverlaufs der Myokarditis mit langem Zeitintervall zwischen dem initial auslösenden Infekt und dem Auftreten einer kardialen Symptomatik erweist sich die nicht-invasive Diagnostik der Myokarditis, z. B. laborchemisch oder mit bildgebenden Verfahren, als schwierig, da ggf. nachweisbare Pathologien bereits abgelaufen und nicht mehr detektierbar sein können. Aufgrund dessen ist allein basierend auf einer rein klinischen Präsentation die Diagnose einer Myokarditis schwierig.

Laborparameter

Entzündungsmarker

Serummarker der Inflammation wie z. B. Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozytenzahl oder C-reaktives Protein können besonders bei akuter Myokarditis erhöht sein; Normalwerte schließen jedoch ein akutes oder chronisches myokardiales inflammatorisches Geschehen nicht aus.

Viele virusbedingte Herzmuskelentzündungen verlaufen klinisch inapparent und verheilen ohne kardiale Folgen

Basierend auf einer rein klinischen Präsentation allein ist die Diagnose einer Myokarditis schwierig

Besonders bei Patienten mit akuter Myokarditis bzw. im frühen Stadium der Erkrankung lassen sich erhöhte Troponinkonzentrationen im Serum nachweisen

Patienten mit Myokarditis stellen sich häufig erst vor wenn die akute Phase der Erkrankung bereits abgelaufen ist

Die Aussagekraft der Virusserologie ist limitiert durch die hohe IgG-Seroprävalenz für kardiotope Viren in der allgemeinen Bevölkerung

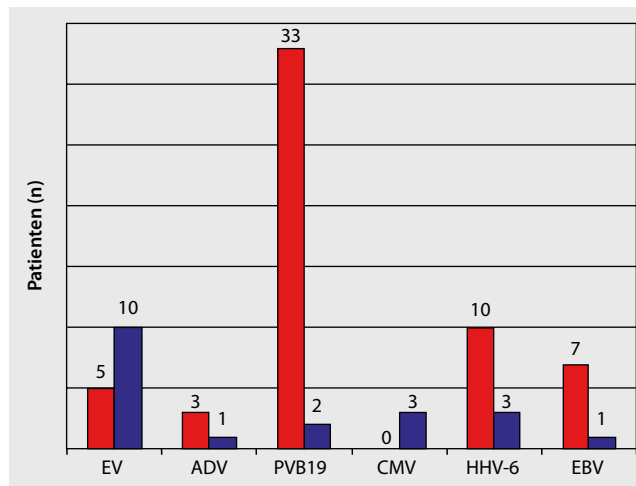


Abb. 3 ◀ Prävalenz von Virusinfektionen im Myokard (rot) und serologisch (blau) bei 124 Patienten mit V. a. Myokarditis: Eine myokardiale Virusinfektion zeigte sich bei 58 Patienten, virusserologisch ließ sich bei 20 Erkrankten eine akute Infektion nachweisen. Lediglich bei 5 von 124 Patienten (4%) zeigte sich serologisch eine frische Infektion mit dem Virus, welches ebenfalls im Myokard detektiert werden konnte (EV Enterovirus, ADV Adenovirus, PVB19 Parvovirus B19, CMV Zytomegalievirus, HHV-6 humanes Herpesvirus 6, EBV Epstein-Barr-Virus). (Modifiziert nach [20], mit freundlicher Genehmigung von Oxford Journals).

Biomarker

Biomarker wie z. B. Troponine oder Kreatinkinase weisen eine niedrige Sensitivität in der Diagnostik der Myokarditis auf [18, 19]. Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis zeigen signifikant häufiger erhöhte Troponinwerte im Vergleich zur Kreatinkinase (CK, CK-MB). Besonders bei Patienten mit akuter Myokarditis bzw. im frühen Stadium der Erkrankung (Symptomatik <1 Monat) lassen sich erhöhte Troponinkonzentrationen (Troponin I und hs-Troponin T) im Serum nachweisen.

BNP und NT-proBNP

Die natriuretischen Peptide BNP („brain natriuretic peptide“) sowie N-terminales proBNP (NT-proBNP) zeigen sich bei Patienten mit Myokarditis und DCM häufig erhöht [6, 19]. Sie sind jedoch auch bei einer Vielzahl von anderen kardiovaskulären Erkrankungen unspezifisch erhöht, die eine Herzinsuffizienz verursachen können.

Virusserologie

Die diagnostische Wertigkeit der Virusserologie ist durch mehrere Faktoren limitiert. Bedingt durch den Zeitverlauf der pathophysiologischen Prozesse stellen sich Patienten mit Myokarditis häufig erst Wochen bis Monate nach dem eigentlichen viralen Infekt mit kardialen Symptomen vor, wenn die akute Phase der Erkrankung bereits abgelaufen ist. Zu diesem Zeitpunkt ist bei einer Vielzahl von Viruserkrankungen die Diagnose einer akuten Virusinfektion durch Nachweis einer Serokonversion [4-facher Titeranstieg der Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper und/oder Nachweis von Immunglobulin-M (IgM)-Antikörpern] nicht mehr möglich. In einer Studie von Mahfoud et al. [20] zeigte sich lediglich bei 5 von 124 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis (4%) serologisch eine akute Infektion mit dem Virus, welches ebenfalls in der Endomyokardbiopsie molekularbiologisch nachgewiesen werden konnte (■ **Abb. 3**). Sensitivität und Spezifität der Virusserologie betragen 9% bzw. 77%. Auch bei Patienten mit kurzer Anamnesedauer (≤ 1 Monat) zeigte sich keine Korrelation zwischen Virusserologie und myokardialen Virusnachweis. Aufgrund der niedrigen Prävalenz der akuten Myokarditis in dieser Studie (4 Patienten, 3%) konnte keine ausreichende Aussage über den Wert der Virusserologie bei Patienten mit akuter Herzmuskelentzündung erfolgen.

Die Aussagekraft der Virusserologie ist ebenfalls limitiert durch die hohe IgG-Seroprävalenz für kardiotope Viren in der allgemeinen Bevölkerung. So sind über 70% der Einwohner in Deutschland seropositiv für PVB19-IgG-Antikörper. Des Weiteren sind IgM-Antikörper gegen PVB19 nur in einem sehr kurzen Zeitraum von 2 bis 10 Wochen nach akuter Infektion nachweisbar, sodass bei vielen Patienten besonders mit chronischer Myokarditis und spät auftretender Klinik kein erfolgreicher Nachweis von IgM-Antikörpern mehr erfolgen kann. Auch die Interpretation der Antikörpertiter ist kompliziert – einerseits durch das Auftreten von Reinfektionen und Reaktivierungen wie z. B. bei Herpesvirusinfektionen, aber auch durch Kreuzreaktionen, wie sie bei der Epstein-Barr-Virus-

Infektion oder bei Enteroviruserkrankungen beschrieben sind. Aufgrund dessen sichert eine positive Virusserologie nicht die Diagnose einer Myokarditis. Ein negativer virusserologischer Befund schließt eine entzündliche Herzerkrankung jedoch nicht aus. Auch in Anbetracht der hohen Kosten ist die Durchführung einer routinemäßigen virusserologischen Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis nicht empfehlenswert.

Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) wird trotz niedriger Sensitivität häufig als Screening-Methode in der Diagnostik der Myokarditis eingesetzt [6, 21]. Die EKG-Befunde variieren von unspezifischen T-Wellen- und ST-Strecken-Veränderungen bis hin zu **ST-Strecken-Hebungen**, die dem Bild eines akuten Myokardinfarkts gleichen [15, 21]. Des Weiteren können sowohl atriale oder ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen als auch Arrhythmien besonders bei Patienten mit Riesenzellmyokarditis und Sarkoidose auftreten. Der Nachweis von Q-Zacken oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock ist mit einer höheren kardialen Letalität assoziiert. In einer Arbeit von Ukena et al. [16] zeigten sich eine QTc-Zeit über 440 ms, ein atypischer Lagetyp sowie eine ventrikuläre Extrasystolie prognostisch relevant. Eine verlängerte QRS-Dauer über 120 ms stellte sich als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines kardial bedingten Todes oder einer notwendigen Herztransplantation dar. Auch der Nachweis einer hohen Herzfrequenz zeigt sich prognostisch ungünstig bei Patienten mit V. a. Myokarditis, besonders bei Erkrankten ohne bekannte chronische Herzinsuffizienz. In der Arbeit von Mahfoud et al. [22] erlitten Patienten mit einer Herzfrequenz über 78/min signifikant häufiger einen kardialen Tod oder mussten herztransplantiert werden. Der günstige prognostische Effekt einer Betablockertherapie bei Patienten mit V. a. Myokarditis konnte ebenfalls nachgewiesen werden [5].

Echokardiographie

Die Echokardiographie gilt als eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden, um verschiedene Ursachen der Herzinsuffizienz wie Klappenerkrankungen oder Kardiomyopathien auszuschließen. Es gibt jedoch keine spezifischen echokardiographischen Veränderungen bei Patienten mit Myokarditis. Bei der akuten oder fulminanten Herzmuskelentzündung zeigen sich die Herzhöhlen oft normal dimensioniert mit verdickten Wänden aufgrund eines myokardialen Ödems [23]. Bei Patienten mit chronischer Myokarditis ist häufig eine ventrikuläre Dilatation mit regionaler oder globaler Hypokinese nachweisbar. Besonders vor einer Endomyokardbiopsie sollte eine Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses sowie intrakavitärer Thromben, die sich bei bis zu 25% der Patienten mit Myokarditis nachweisen lassen, erfolgen [24].

Kardiale Magnetresonanztomographie

In den letzten Jahren hat die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) als nicht-invasives Verfahren in der Diagnostik der Myokarditis erheblich an Bedeutung gewonnen. Die Untersuchung ermöglicht mit Hilfe dreier verschiedener Sequenzen eine Differenzierung myokardialer Gewebeeigenschaften in verschiedenen Phasen der Erkrankung durch Visualisierung von Myokardödem, Hyperämie und Kapillarleck sowie Myokardnekrose und -fibrose [25]. T2-gewichtete Sequenzen erlauben die Darstellung eines **myokardialen Ödems**, welches infolge der inflammatorisch erhöhten Zellmembranpermeabilität besonders in der Frühphase der Myokarditis auftritt. T1-gewichtete Sequenzen, die wenige Minuten nach Gabe des Kontrastmittels Gadolinium akquiriert werden („**early gadolinium enhancement**“, **EGE**), sind geeignet, die Hyperämie infolge der entzündlich bedingten regionalen Vasodilatation und das inflammatorische Kapillarleck nachzuweisen. Die Darstellung von Myokardnekrosen und -fibrosen ist etwa 10–20 min nach Kontrastmittelapplikation mittels LGE („**late gadolinium enhancement**“) möglich. Als extrazelluläres Kontrastmittel kann Gadolinium intakte myokardiale Zellmembranen nicht passieren. Eine Zellmembranschädigung infolge Myozytolyse erlaubt jedoch eine Anreicherung in der Herzmuskelzelle und vergrößert somit das Verteilungsvolumen für Gadolinium. Nach Abheilung der Myokardnekrose vergrößert sich durch Fibrosierung ebenfalls das interstitielle Verteilungsvolumen für Gadolinium, sodass in beiden Fällen ein LGE nachweisbar wird. Da das LGE in verschiedenen Stadien der Myokarditis auftreten kann und weil alle genannten cMRT-Sequenzen Limitationen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität aufweisen, sollte zur cMRT-Diagno-

Eine routinemäßige virusserologische Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis ist nicht empfehlenswert

Atriale oder ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen sowie Arrhythmien treten besonders bei Patienten mit Riesenzellmyokarditis und Sarkoidose auf

Es gibt keine spezifischen echokardiographischen Veränderungen bei Patienten mit Myokarditis

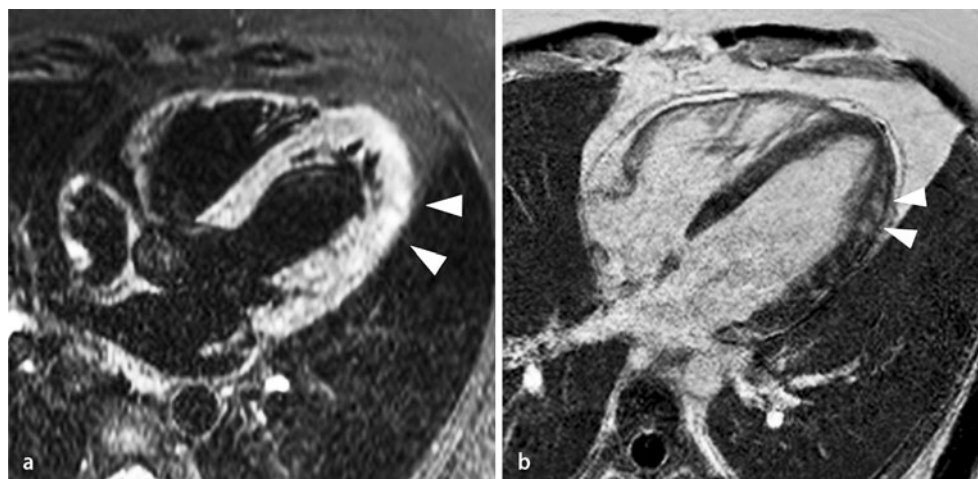


Abb. 4 ▲ Kardiale Magnetresonanztomographie bei akuter Myokarditis: **a** Die T2-gewichtete Sequenz mit Fettsättigung im Vierkammerblick zeigt eine fleckförmige Signalsteigerung (*Pfeilspitzen*) im Bereich des lateralen linksventrikulären Apex; dies entspricht einer vermehrten Flüssigkeitseinlagerung im Sinne eines Ödems. **b** Die T1-gewichtete Inversion-Recovery-Sequenz nach intravenöser Gabe von Gadolinium-BOPTA (0,1 mmol/kg Körpergewicht) weist eine fleckförmige pathologische Mehranreicherung des Kontrastmittels („late gadolinium enhancement“, LGE) in den korrespondierenden Wandabschnitten mit Betonung der subepikardialen Anteile auf

stik der Myokarditis entsprechend der Expertenempfehlung (**Lake-Louise-Kriterien**) eine Kombination von mindestens 2 der 3 genannten Kriterien (Ödemdarstellung in der T2-Gewichtung, EGE in der T1-Gewichtung, LGE-Nachweis) herangezogen werden, um die diagnostische Sicherheit und Aussagekraft zu verbessern [26]. So lässt sich bei akuter Myokarditis ein Ödem in der T2-gewichteten Sequenz, eine Hyperämie in der T1-gewichteten Sequenz und ein positives LGE als Hinweis auf nekrotisches Myokard visualisieren (■ **Abb. 4**). Nach abgelaufener Myokarditis kann sich ein positives LGE ohne Ödem und ohne Hyperämie als Ausdruck einer Narbendefektheilung darstellen.

Neben den beschriebenen Veränderungen in den verschiedenen cMRT-Sequenzen ist auch das Muster der Kontrastmittelanreicherung wesentlich für die Diagnosestellung. Bei der Myokarditis zeigt sich ein multifokal fleckförmiges LGE, welches überwiegend subepikardial oder im interventrikulären Septum auch bandförmig nachweisbar ist. Bei ischämischer Schädigung des Myokards zeigt sich dagegen ein subendokardial oder transmural lokalisiertes, koronarterritoriales LGE.

Spezifität und Sensitivität des cMRT in der Diagnostik der Myokarditis werden in der Literatur in Abhängigkeit der verwandten Sequenzen sowie der myokardbiptischen Diagnosesicherung unterschiedlich angegeben. In einer Untersuchung von Yilmaz et al. [27] mit 214 Patienten mit biventrikulär biptisch gesicherter Myokarditis zeigte sich eine Sensitivität des LGE-cMRT von 54% bei einer Spezifität von 64%. Eine MRT-gesteuerte Entnahme von Endomyokardbiopsien aus Arealen mit LGE-Nachweis führte nicht zu einer Zunahme der Anzahl positiver Befunde. Differenziert man zwischen akuter und chronischer Myokarditis, zeigt das cMRT bei Patienten mit akuter Herzmuskelentzündung eine bessere diagnostische Sicherheit (Sensitivität 81%, Spezifität 71%) als bei chronischer Myokarditis (63% resp. 40%; [28]). Durch die limitierte Aussagekraft des cMRT sollte die Interpretation der Ergebnisse immer im Kontext mit den klinischen Befunden erfolgen. Präzise Informationen über das Ausmaß der Inflammation, die Ätiologie (z. B. Differenzierung von lymphozytärer oder Riesenzellmyokarditis) und das Vorhandensein viralen Genoms sind mittels MRT nicht möglich. Des Weiteren können leichtere Formen der Herzmuskelentzündung aufgrund der eingeschränkten Auflösung häufig nicht nachgewiesen werden.

Invasive Diagnostik

Endomyokardbiopsie

In der Diagnostik der Myokarditis gilt die Endomyokardbiopsie (EMB) weiterhin als Goldstandard. Sie ermöglicht den histologischen und immunhistologischen Nachweis einer myokardialen Inflammation sowie einer Virusinfektion durch molekularbiologische Testverfahren. Nach den

Das Muster der Kontrastmittelanreicherung ist wesentlich für die Diagnosestellung

Die Interpretation der Ergebnisse des cMRT sollte immer im Kontext mit den klinischen Befunden erfolgen

In der Diagnostik der Myokarditis gilt die Endomyokardbiopsie weiterhin als Goldstandard

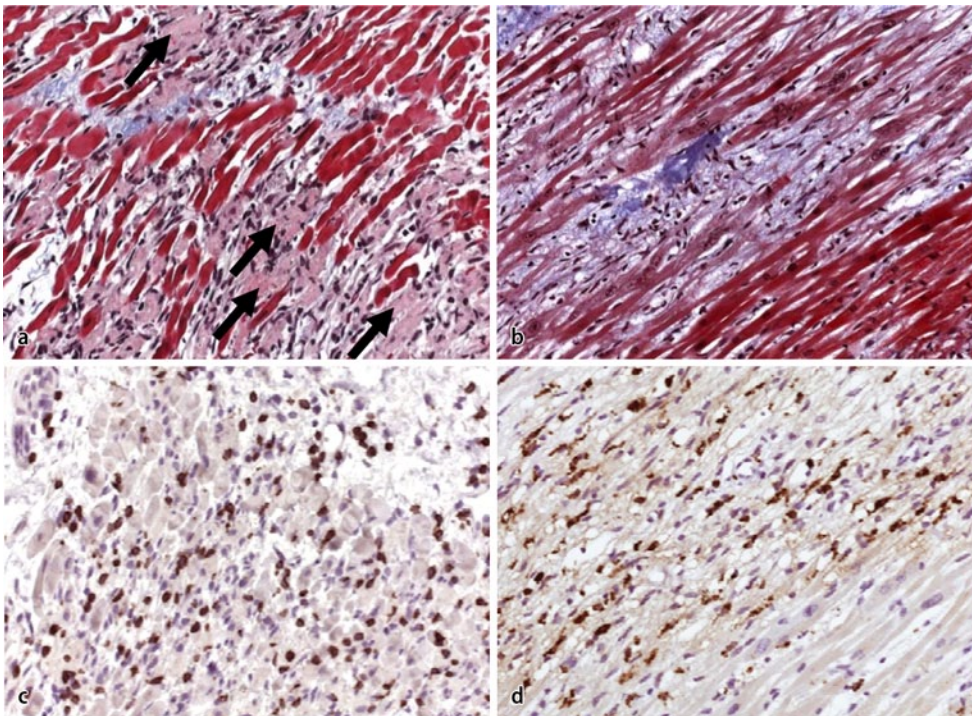


Abb. 5 ▲ Histologie und Immunhistologie bei Myokarditis: histologische (a,b) und immunhistologische (c,d) Endomyokardbiopsiebefunde bei akuter Myokarditis (a,c) mit Nachweis von Myozytennekrosen (a, Pfeile) und CD3+-T-Zell-Infiltraten (c). Die chronische Myokarditis (b,d) ist gekennzeichnet durch inflammatorische Zellen wie CD68+-Makrophagen (d) in Fibrosearealen (b, blau angefärbt). (Modifiziert nach [6], mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Kandolf und Prof. K. Klingel, Universitätsklinikum Tübingen)

Dallas-Kriterien ist die akute Myokarditis gesichert bei Nachweis von Myozytennekrosen, umgeben von mononukleären Zellinfiltraten [29]. Die Diagnose einer **Borderline-Myokarditis** wird gestellt bei Nachweis von inflammatorischen Infiltraten und fehlenden Zellnekrosen. Die Beurteilung der EMB nach den Dallas-Kriterien ist limitiert durch die Tatsache, dass nichtzelluläre inflammatorische Prozesse nicht detektiert werden können. Des Weiteren weist diese Klassifikation der Myokarditis eine hohe Interobservervariabilität auf. Immunhistochemische Untersuchungen der EMB mit spezifischen Antikörpern ermöglichen die Differenzierung und die Lokalisation von mononukleären Zellinfiltraten (z. B. CD3 für T-Lymphozyten, CD 68 für aktivierte Makrophagen) sowie den Nachweis einer Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen in antigenpräsentierenden Makrophagen und im Endothel (■ **Abb. 5**; [3]). Durch die zusätzliche immunhistologische Untersuchung steigt die Anzahl der positiven EMB-Befunde deutlich an [6, 30], wobei eine signifikante myokardiale Inflammation definiert ist durch den immunhistochemischen Nachweis von fokalen oder diffusen Infiltrationen mit mehr als 14 mononukleären Entzündungszellen pro mm^2 (T-Lymphozyten und/oder Makrophagen) in Kombination mit einer verstärkten Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen [3, 6]. Der molekularbiologische Nachweis von kardiotropen Viren und die quantitative Bestimmung der Viruslast im Myokard können durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) erfolgen. Die In-situ-Hybridisierung ermöglicht die Lokalisation infektiöser Erreger in der EMB mit Identifikation von Zielzellen wie z. B. Endothelzellen bei PVB19-Infektion, Myozyten bei Adenovirus oder das Interstitium infiltrierende Entzündungszellen bei Herpesviren (■ **Abb. 6**; [3]). Die Interpretation eines positiven Virusnachweises in der EMB sollte nur in Zusammenhang mit dem immunhistologischen Befund erfolgen. Bei fehlender myokardialer Inflammation muss in Abhängigkeit von der Viruslast eine latente **Viruspersistenz** bzw. ein Zustand nach Virusmyokarditis diskutiert werden. Die molekularpathologische Bestimmung des viralen Replikationsstatus und die Detektion von Virusgenom in Blutkompartimenten (Plasma, Leukozytenpräparation) erlauben ebenfalls eine Differenzierung zwischen akuten und latenten Virusinfektionen.

Die Indikation zur Endomyokardbiopsie wurde im Jahre 2007 durch ein Expertenkomitee der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften diskutiert [7]. Dabei wurden die Indikatio-

Die Interpretation eines positiven Virusnachweises in der EMB sollte nur in Zusammenhang mit dem immunhistologischen Befund erfolgen

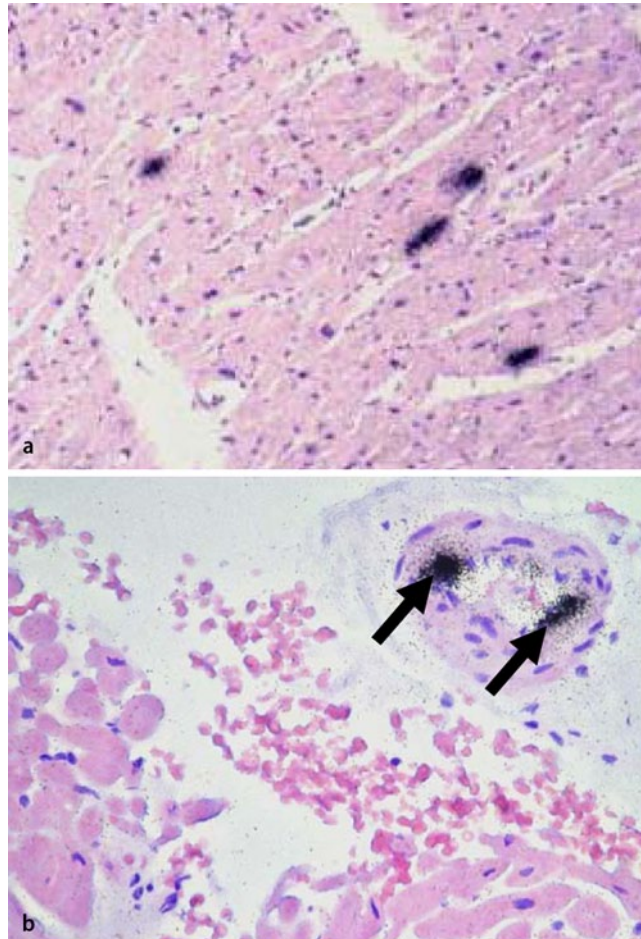


Abb. 6 ◀ Molekularbiologische Detektion von myokardialen Virusgenom bei Myokarditis: **a** Nachweis von Enterovirusgenom in Myozyten eines Patienten mit chronischer Myokarditis mittels In-situ-Hybridisierung. **b** Bei einer Parvovirus-B19-Infektion des Herzens zeigt sich ein anderes Infektionsmuster mit Nachweis von Virusgenom in einer kleinen Arteriole (Pfeile). (Modifiziert nach [6], mit freundlicher Genehmigung von Prof. R. Kandolf und Prof. K. Klingel, Universitätsklinikum Tübingen)

nen in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Szenarien gestellt. Eine Klasse-I-Indikation zur EMB wurde lediglich bei 2 Szenarien gesehen: bei Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz (Anamnesedauer <2 Wochen), die aufgrund einer hämodynamischen Beeinträchtigung eine medikamentöse oder mechanische Unterstützung durch Inotropika oder ein Linksherzunterstützungssystem benötigen, und bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Anamnesedauer von 2 Wochen bis 3 Monaten mit dilatiertem linken Ventrikel und ventrikulären Arrhythmien oder AV-Block 2. oder 3. Grades, die sich innerhalb von 1 bis 2 Wochen unter einer konservativen Therapie nicht erholen. Erfasst werden durch diese Empfehlungen jedoch nur einige wenige Patienten. Im klinischen Alltag sollte eine EMB in Abhängigkeit von den klinischen Befunden, der prognostischen Relevanz sowie der therapeutischen Konsequenz nach Abwägen der Risiken durchgeführt werden (■ **Abb. 7**), wobei die EMB in der Hand von erfahrenen Kardiologen als sichere Prozedur mit einer Komplikationsrate von weniger als 1% anzusehen ist [27].

Therapie

Die Behandlung von Patienten mit Myokarditis ist abhängig von der klinischen Symptomatik, dem Erkrankungsverlauf und den Ergebnissen der EMB. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion sollte gemäß den aktuellen Leitlinien [31] eine evidenzbasierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteronrezeptorantagonist und Schleifendiuretikum eingeleitet werden.

Studiendaten zum Effekt einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Myokarditis liegen nur aus tierexperimentellen Untersuchungen vor [7]. Hier führte die Gabe des ACE-Hemmers Captopril und der Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker Lorsartan und Olmesartan zu einer signifikanten Reduktion von Inflammation, Nekrose und Fibrose bei Mäusen mit autoimmuner oder virusinduzierter Myokarditis. Eplerenone führte zu einer Suppression der Fibrose, während nichtsteroida-

Die EMB ist mit einer Komplikationsrate von <1% als sichere Prozedur anzusehen

Die Behandlung von Patienten mit Myokarditis ist abhängig von der klinischen Symptomatik, dem Erkrankungsverlauf und den Ergebnissen der EMB

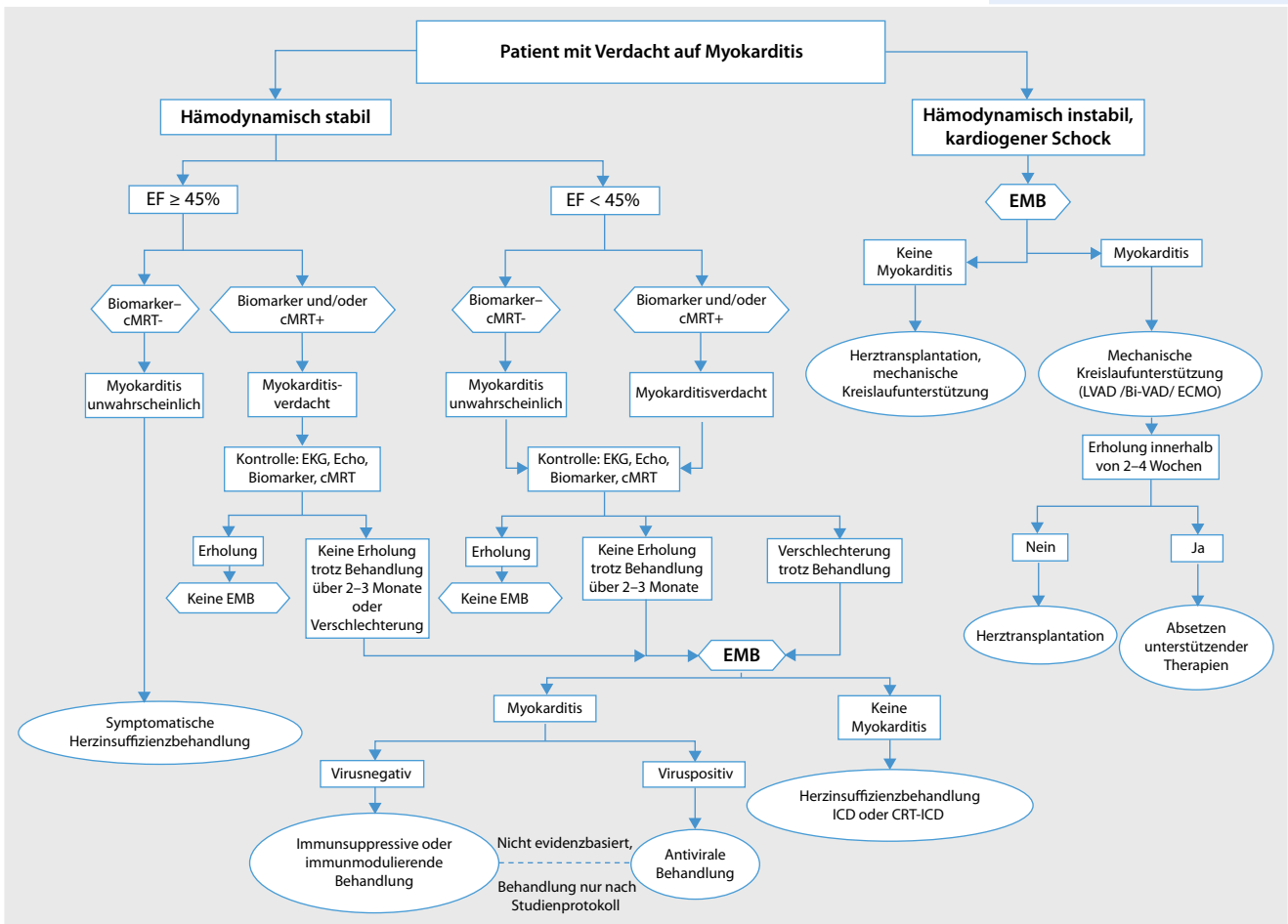


Abb. 7 ▲ Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis unter Berücksichtigung der Biomarker, der kardialen Magnetresonanztomographie (cMRT) und der Endomyokardbiopsie (EMB; EKG Elektrokardiogramm, EF Ejektionsfrequenz, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, LVAD „left ventricular assist device“ = linksventrikuläres Unterstützungssystem, Bi-VAD „biventricular assist device“ = biventrikuläres Unterstützungssystem, LV linksventrikulär, ICD implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, CRT-ICD Schrittmachersystem zur kardialen Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion). (Mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach [6]).

le Antiphlogistika eine verstärkte Entzündungsreaktion und Mortalität verursachten. Die Betablockergabe zeigte im murinen Modell kontroverse Effekte mit Suppression inflammatorischer Zytokine durch Carvedilol sowie einer signifikanten Zunahme der entzündlichen Reaktionen, Myokardnekrosen und der Mortalität unter Metoprolol.

Bei Patienten mit fulminanter Myokarditis und akuter dekompensierter Herzinsuffizienz liegen keine Daten hinsichtlich des Nutzens einer Betablockertherapie vor. Bei Erkrankten mit chronischer Myokarditis war eine fehlende Betablockade vergesellschaftet mit einem schlechteren Überleben [6].

Körperliche Aktivität und Sport

Bei Patienten mit akuter Myokarditis ist Sport kontraindiziert [32]. Im Mausmodell mit Virusmyokarditis induzierte körperliche Belastung eine deutliche Suppression der T-Lymphozyten und einen signifikanten Anstieg der Mortalität [6]. Die Myokarditis ist eine häufige Ursache des plötzlichen Herztodes bei jungen Athleten. Sportler mit vermuteter bzw. gesicherter Herzmuskelentzündung sollten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nicht am Wettkampfsport teilnehmen. Das Training sollte erst wieder aufgenommen werden, wenn sich die linksventrikuläre Pumpfunktion normalisiert hat und kein Anhalt für klinisch relevante Arrhythmien besteht.

Bei Patienten mit akuter Myokarditis ist Sport kontraindiziert

Schrittmacher und implantierbarer kardialer Defibrillator

Patienten mit akuter Virusmyokarditis weisen bei Einhaltung körperlicher Schonung und unter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine gute Prognose mit spontaner Verbesserung in etwa 60% der Fälle auf [6]. Aufgrund dessen ist bei Erkrankten mit Myokarditis und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Dysfunktion ohne Auftreten von symptomatischen ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern ein abwartendes Verhalten hinsichtlich einer primärprophylaktischen Defibrillatorimplantation gerechtfertigt. Zeigt sich nach 3-monatiger maximaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie weiterhin eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion ($EF \leq 35\%$), besteht die Indikation zur Implantation eines kardialen Defibrillators. Bei Patienten mit Sarkoidose oder Riesenzellmyokarditis sollte bei Auftreten eines zweit- oder drittgradigen AV-Blocks oder ventrikulärer Arrhythmien aufgrund der schlechten Prognose direkt dauerhaft ein Schrittmacher bzw. implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) implantiert werden [7].

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme, Herztransplantation

Bei trotz optimaler medikamentöser Therapie hämodynamisch instabilen Patienten mit fulminanter Myokarditis muss die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems oder eine extrakorporale Membranoxigenierung als Überbrückungsmaßnahme bis zur Erholung der linksventrikulären Pumpfunktion („**bridge to recovery**“) oder zur Herztransplantation („**bridge to transplant**“) diskutiert werden. Trotz der initial dramatisch erscheinenden klinischen Präsentation haben diese Patienten eine gute Prognose mit einer Überlebenschance von 60–80% [6].

Spezifische Therapien entzündlicher Herzerkrankungen

Die Indikation zur immunsuppressiven Therapie ist bei Patienten mit Riesenzellmyokarditis, eosinophiler Myokarditis und Sarkoidose gegeben [6, 7].

Die Riesenzellmyokarditis ist histologisch gekennzeichnet durch multinukleäre CD68-positive Riesenzellen mit ausgeprägten nekrobiotischen Veränderungen des Myokards. Die Prognose ist ohne Therapie sehr schlecht mit einem mittleren Überleben von etwa 5,5 Monaten nach Beginn der Symptomatik [7]. Ein aggressives Therapieregime mit Cyclosporin, Hochdosissteroidgabe sowie Anti-CD3-Antikörpern führt zu einem deutlichen Anstieg des Einjahresüberlebens auf 91%. Bei Patienten mit kardialer Sarkoidose (mit Nachweis von nichtnekrotisierenden Granulomen) wie auch eosinophiler Myokarditis (Hypersensitivitätsmyokarditis, Churg-Strauss-Syndrom) führt eine frühe immunsuppressive Therapie mit Hochdosiskortikosteroiden zu einer Besserung der linkskardialen Funktion und einer Prognoseverbesserung mit einem Fünfjahresüberleben von 60–90% [7]. Bei akuter Virusmyokarditis ist eine immunsuppressive Therapie kontraindiziert, da hierdurch eine vermehrte Virusreplikation und eine Hemmung der körpereigenen Abwehr induziert werden können. Da es an randomisierten, placebokontrollierten Studien mit ausreichender Patientenzahl sowie vollständiger Aufarbeitung der EMB inklusive Virusgenomnachweis fehlt, liegen keine evidenzbasierten Therapieleitlinien zur Behandlung der akuten und chronischen Myokarditis mit und ohne Virusgenomnachweis vor. In der größten randomisierten placebokontrollierten Therapiestudie (Myocarditis Treatment Trial) zeigte sich kein Benefit einer zusätzlich zur medikamentösen Therapie durchgeführten immunsuppressiven Behandlung mit Prednisolon und Azathioprin bzw. Cyclosporin [33]. Als Ursache für dieses negative Ergebnis wird zum einen die alleinige histologische Untersuchung der EMB anhand der Dallas-Kriterien diskutiert; eine immunhistologische Untersuchung erfolgte nicht. Des Weiteren wurde kein Ausschluss einer myokardialen Virusinfektion durch molekularbiologische Untersuchungen durchgeführt, sodass auch Patienten mit akuter Virusinfektion des Herzens immunsuppressiv behandelt wurden. Therapiestudien mit Immunsuppressiva bei Patienten mit immunhistologisch gesicherter chronischer Myokarditis, bei denen vor Beginn der Behandlung eine myokardiale Virusinfektion ausgeschlossen wurde, zeigten bessere Ergebnisse mit signifikanter Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion [6, 34]. Die Gabe von Immunglobulinen führte bei Kindern mit akuter Myokarditis zu einer Verbesserung der kardialen Funktion sowie des Einjahresüberlebens [35]. Die Effektivität einer antiviralen Therapie mit Typ-1-Interferonen bei Virusmyokarditis wurde in einigen Pilotstudien untersucht. Eine Behandlung mit Interferon beta bei Patienten mit iDCM und myokardialer Enterovirus- oder Adenoviruspersistenz zeigte eine erfolgreiche Elimination von

Die Indikation zur immunsuppressiven Therapie besteht bei Patienten mit Riesenzellmyokarditis, eosinophiler Myokarditis und Sarkoidose

Bei akuter Virusmyokarditis ist eine immunsuppressive Therapie kontraindiziert

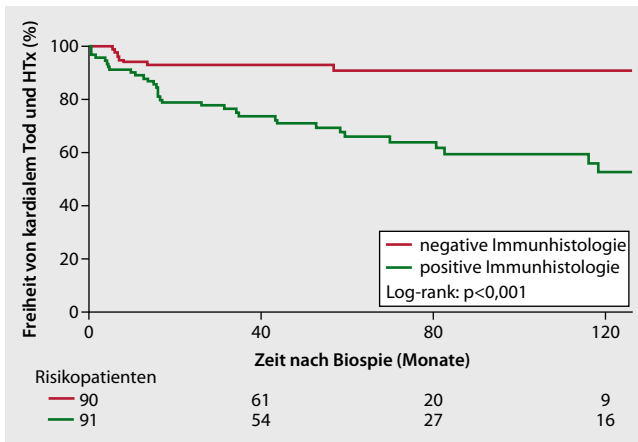


Abb. 8 ▲ Der immunhistochemische Nachweis einer Inflammation im Myokard ist assoziiert mit einer höheren kardialen Ereignisrate [kardialer Tod oder Herztransplantation (HTx)]. (Modifiziert nach [5])

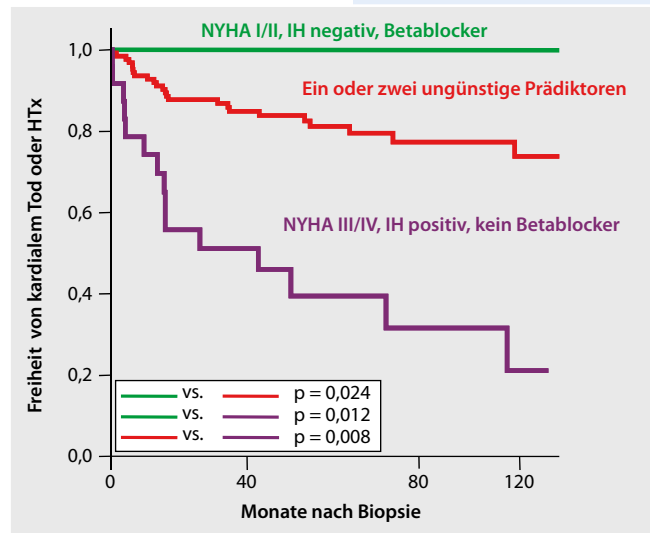


Abb. 9 ▲ Risikostratifizierungsmodell bei Patienten mit V. a. Myokarditis: Überleben anhand eines Risikostratifizierungsmodells unter Berücksichtigung der funktionellen NYHA-Klasse, des immunhistologischen Befundes der EMB sowie einer Betablockertherapie. Ungünstige Prädiktoren für ein schlechtes Überleben sind NYHA-Klasse III/IV, myokardiale Inflammation sowie fehlende Betablockertherapie (IH Immunhistologie, HTx Herztransplantation). (Modifiziert nach [5])

Virusgenom bei allen Patienten mit Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion bei 15 von 22 behandelten Erkrankten [36]. In einer nachfolgenden Studie an Patienten mit myokardialen Enterovirus-, Adenovirus- oder PVB19-Nachweis zeigte sich im Vergleich zu den placebobehandelten Patienten eine signifikante Reduktion der Enteroviruslast im Myokard. Eine Elimination von PVB19 konnte nicht bei allen Patienten erreicht werden [37]. Einen weiteren immunmodulatorischen Therapieansatz stellt die Elimination antikardialer Antikörper gegen verschiedene kardiale Zellproteine dar, welche bei Patienten mit iDCM nachgewiesen werden können. Die Eliminierung der Antikörper durch Immunadsorption führt zu einer Abnahme der myokardialen Inflammation, zur Verbesserung der kardialen Funktion und der Belastbarkeit sowie zu einer Abnahme des NT-proBNP [38]. Aktuell wird der Effekt der Immunadsorption bei 200 Patienten mit iDCM im Rahmen einer multi-zentrischen randomisierten Studie untersucht (NCT 00558584).

Prognose der Myokarditis

Patienten mit fulminanter Virusmyokarditis weisen eine exzellente Prognose auf, wenn frühzeitig eine medikamentöse Therapie und/oder eine mechanische Kreislaufunterstützung initiiert wird [17]. Bei Vorliegen einer kardialen Sarkoidose oder einer Riesenzellmyokarditis ist das Überleben ebenfalls abhängig von einer frühzeitig eingeleiteten immunsuppressiven Therapie. Als klinische Parameter beeinflussen die bestehende Herzinsuffizienzsymptomatik, gemessen an der funktionellen NYHA-Klasse, eine rechtsventrikuläre Dysfunktion sowie erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte das ereignisfreie Überleben des Patienten [6]. Weitere Risikofaktoren wie z. B. niedrige Blutdruckwerte (systolisch <115 mmHg), eine erhöhte Herzfrequenz (>78/min) sowie eine verlängerte QRS-Dauer von über 120 ms gelten bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis ebenfalls als prädiktiv für ein kardiales Ereignis (Tod oder Herztransplantation; [16, 22]). Auch das cMRT erlaubt eine Aussage zur Prognose des Patienten. Der durch die späte Gadoliniumanreicherung mögliche Nachweis einer Narbe erwies sich als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit, wie Grün et al. [39] in einer Studie mit über 200 Patienten mit bioptisch gesicherter Virusmyokarditis, bei denen eine cMRT zu Beginn der Studie und teilweise auch im Verlauf (bei 77 Patienten) durchgeführt wurde und die über einen Zeitraum von im Durchschnitt 4,7 Jahren nachverfolgt wurden, belegen konnten. Die Gesamtmortalität aller Patienten dieser Untersuchung betrug 19,2% und die kardiale Mortalität 15%; 9,9% der Patienten verstarben aufgrund eines plötzlichen Herztodes. Bei Nachweis eines LGE (bei 108 von 203 Pa-

Einen weiteren immunmodulatorischen Therapieansatz stellt die Elimination antikardialer Antikörper gegen verschiedene kardiale Zellproteine dar

Patienten mit fulminanter Virusmyokarditis weisen bei frühzeitiger medikamentöser Therapie und/oder mechanischer Kreislaufunterstützung eine exzellente Prognose auf

tienten) zeigte sich unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion und der klinischen Symptomatik das Sterberisiko um den Faktor 8,4 und die kardiale Mortalität um das 12,8-Fache erhöht.

Die prognostische Wertigkeit der EMB stand auch aufgrund der oft mangelnden therapeutischen Konsequenzen häufig im Mittelpunkt von kontroversen Diskussionen. Bei 181 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis erwies sich der Nachweis inflammatorischer Infiltrate im Myokard als unabhängiger Parameter zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für ein kardial bedingtes Todesereignis oder die Notwendigkeit zur Herztransplantation (■ **Abb. 8**; [5]). Dagegen zeigte weder die histopathologische Beurteilung der EMB anhand der Dallas-Kriterien noch der Nachweis von Virusgenom eine prognostische Aussagekraft. Zur Risikostratifizierung eignete sich eine auf dem Endomyokardbiopsiefund, auf klinischen Parametern sowie auf der bestehenden medikamentösen Therapie basierende Kombination [5]. So zeigten Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III–IV und positiver Immunhistologie ohne Betablockertherapie eine schlechte Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von nur 39% (■ **Abb. 9**).

Fazit für die Praxis

- Die nicht-invasive Diagnostik der Myokarditis ist schwierig. Es gibt keine pathognomonischen Symptome oder klinischen Befunde.
- Die Ergebnisse der cMRT sind nur in Zusammenschau mit der Anamnese und der Klinik des Patienten sowie der klinischen Untersuchungsergebnisse (Echokardiographie, EKG) zu beurteilen.
- Zur Diagnosesicherung der Herzmuskelentzündung gilt weiterhin die Endomyokardbiopsie als Goldstandard. Sie sollte nur durchgeführt werden, wenn eine adäquate histologische, immunhistologische und molekularbiologische Aufarbeitung gewährleistet ist.
- Aufgrund fehlender ausreichender Studiendaten gibt es keine evidenzbasierten spezifischen Therapieempfehlungen für Patienten mit Myokarditis. Bei bestehender iDCM sollte eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie erfolgen.

Korrespondenzadresse

Dr. I. Kindermann
 Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie,
 Angiologie u. Internistische Intensivmedizin),
 Universitätsklinikum des Saarlandes,
 Homburg/Saar
 Kirrbergerstraße, 66421 Homburg/Saar
 ingrid.kindermann@uks.eu

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Strauer BE, Kandolf R, Mall G et al (1994) Konsensusbericht: Myokarditis – Kardiomyopathie. *Med Klin* 89(Suppl 1):23–28
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 29:270–276
3. Kandolf R (2011) Myokarditis-Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 136:829–835
4. Breinhold JP, Moulik M, Dreyer WJ et al (2010) 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* 29:739–746
5. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R et al (2008) Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 118:639–648
6. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F et al (2012) Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 59:779–792
7. Cooper LT, Baughman KL, Feldmann AM et al (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology. *Circulation* 116:2216–2233
8. Gravanis MB, Sternby NH (1991) Incidence of myocarditis. A ten year autopsy study from Malmö, Sweden. *Arch Pathol Lab Med* 115:390–392
9. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y et al (1991) Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 68:388–392
10. Kaji M, Kuno H, Touro T et al (2001) Elevated serum myosin light chain I in influenza patients. *Intern Med* 40:594–597
11. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A et al (2001) The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 85:499–504
12. Kawai C (1999) From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 99:1091–1100
13. Shi Y, Chen C, Lisevski U et al (2009) Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol* 53:1219–1226
14. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT (2012) The management of myocarditis. *Eur Heart J* 32:2616–2625
15. Kühl U, Pauschinger M, Bock T et al (2003) Parovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 108:945–950
16. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I et al (2011) Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 13:308–405
17. Amabile N, Fraisse R, Bouvenot J et al (2006) Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart* 92:1269–1273
18. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW et al (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 95:163–168
19. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M et al (2012) Diagnostic and prognostic value of biomarkers in suspected myocarditis. *Eur Heart J* 33(Abstr Suppl):865
20. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M et al (2011) Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 32:897–903
21. Pauschinger M, Noutsias M, Lassner D et al (2006) Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: whom to biopsy in suspected myocarditis? *Clin Res Cardiol* 95:569–583
22. Mahfoud F, Ukena C, Kandolf R et al (2012) Blood pressure and heart rate predict outcome in patients acutely admitted for suspected myocarditis without previous heart failure. *J Hypertens* 30:1217–1224
23. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH et al (2000) Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 236:227–232
24. Blauwet LA, Cooper LT (2010) Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 52:274–288
25. Wein M, Banach R, Wolf-Pütz A et al (2008) Wertigkeit der kardialen Magnetresonanztomografie bei akuter Myokarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 133:87–91
26. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-menger J et al (2009) Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 53:1475–1487
27. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M et al (2010) Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy. Differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 122:900–909
28. Lurz P, Eitel I, Adam J et al (2012) Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:513–524
29. Aretz HT (1987) Myocarditis: the Dallas Criteria. *Hum Pathol* 18:619–624
30. Schultheiss HP (1993) Dilated cardiomyopathy – a chronic myocarditis? New aspects in diagnosis and therapy. *Z Cardiol* 82(Suppl 4):25–32
31. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al (2012) 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* 33:1787–1847
32. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA et al (2005) Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 45:1340–1345
33. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al (1995) A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 333:269–275
34. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C (2009) Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 30:1995–2002
35. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB et al (1994) Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 89:252–257
36. Kühl U, Pauschinger M, Schwimbeck PL et al (2003) Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 107:2793–2798
37. Schultheiss HP, Piper C, Sowade K et al (2008) The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation* 118: Abstr 3322
38. Felix SB, Staudt A, Landsberger M et al (2002) Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol* 39:646–652
39. Grün S, Schumm J, Greulich S et al (2012) Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 59:1604–1615

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welche Aussage zur Ätiologie der Herzmuskelentzündung ist falsch?

- Die Ursachen der Myokarditis sind nach infektiöser und nichtinfektiöser Genese zu unterteilen.
- In Mittel- und Südamerika wird die Herzmuskelentzündung meist durch Virusinfektionen verursacht.
- Infektiöse Myokarditiden können ebenfalls durch Borrelien und Pilze verursacht werden.
- Eine inflammatorische Kardiomyopathie kann sich nach Gabe von Medikamenten wie Clozapin und Mesalazin entwickeln.
- Auch nichtinfektiöse Noxen wie Zytostatika, Drogen und Alkohol können eine Herzmuskelentzündung verursachen.

? Welche Aussage zur nicht-invasiven Diagnostik der Myokarditis trifft zu?

- Erwachsene zeigen im Vergleich zu Kindern häufiger das Bild einer fulminanten Myokarditis.
- Die Diagnosesicherung einer Myokarditis ist durch nicht-invasive Untersuchungsmethoden immer möglich.
- Pathognomische Symptome bei Patienten mit Myokarditis machen eine weitere bildgebende oder invasive Diagnostik häufig nicht notwendig.
- Bei akuter Myokarditis lassen sich immer laborchemisch erhöhte Leukozytenzahlen sowie ein erhöhtes C-reaktives Protein nachweisen.
- Besonders bei Patienten mit akuter Myokarditis und kurzer Anamnesedauer lassen sich erhöhte Troponinkonzentrationen im Serum nachweisen.

? Welche der aufgeführten Antworten ist im Bezug auf die Symptomatik und Diagnostik der Myokarditis nicht richtig?

- Patienten mit Myokarditis stellen sich häufig erst Wochen bis Monate nach dem eigentlichen viralen Infekt aufgrund einer bestehenden kardialen Symptomatik vor.
- Bei Patienten mit Herzmuskelentzündung korrelieren die virusserologischen Befunde häufig mit dem molekularbiologischen Virusgenomnachweis im Myokard.
- Bei über 70% der Einwohner in Deutschland lassen sich Parovirus-B19-IgG-Antikörper serologisch nachweisen.
- Virale Reinfektionen sowie Reaktivierungen komplizieren die Interpretation virusserologischer Befunde.
- Ein negativer virusserologischer Befund schließt eine entzündliche Herzerkrankung nicht aus.

? Welche Aussage zur Beurteilung von Endomyokardbiopsien trifft nicht zu?

- Die Endomyokardbiopsie ermöglicht sowohl den Nachweis einer myokardialen Inflammation als auch einer Virusinfektion durch verschiedene Testverfahren.
- Die Beurteilung von Endomyokardbiopsien nach den Dallas-Kriterien erfolgt allein anhand der Histologie.
- Nach Expertenmeinung liegt eine signifikante Inflammation schon bei immunhistochemischem Nachweis einer mononukleären Entzündungszelle pro mm² vor.

- Ein Virusgenomnachweis kann sowohl durch die Polymerasekettenreaktion als auch durch die In-situ-Hybridisierung erfolgen.
- Eine Endomyokardbiopsie sollte nur durchgeführt werden, wenn die adäquate histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Aufarbeitung der Biopsate gewährleistet ist.

? Bei Patienten mit akuter Virusmyokarditis und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ...

- ist eine körperliche Schonung nicht angezeigt.
- sollte immer immunsuppressiv behandelt werden.
- ist leitliniengemäß eine antivirale Therapie indiziert.
- sollte immer zunächst der Spontanverlauf ohne Einleitung einer medikamentösen Therapie abgewartet werden.
- sollte leitliniengemäß eine evidenzbasierte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie eingeleitet werden.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Ein 42-jähriger Patient stellt sich mit typischen pektanginösen Beschwerden und Luftnot in der Notaufnahme vor. Er berichtet über einen etwa 1 Woche zuvor stattgehabten respiratorischen Infekt. Elektrokardiographisch lassen sich ST-Strecken-Hebungen in den Ableitungen V3–V6 bei erhöhten Troponinwerten nachweisen. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung konnte eine koronare Herzerkrankung bei mittelgradig eingeschränkter systolischer Pumpfunktion ausgeschlossen werden. In der Endomyokardbiopsie zeigten sich akute Myozytennekrosen, umgeben von mononukleären Zellinfiltraten bei Nachweis von Enterovirusgenom mittels PCR. Wie lautet die Diagnose?

- Chronische Enterovirusmyokarditis
- Autoimmune Myokarditis
- Akuter Myokardinfarkt
- Borderline-Myokarditis
- Akute Enterovirusmyokarditis

? Welcher Parameter besitzt *keine* prognostische Aussagekraft bei Patienten mit Herzmuskelentzündung?

- Virusserologischer Nachweis von Parovirus-B19-IgG-Antikörpern
- Herzinsuffizienzsymptomatik entsprechend der NYHA-Klasse III
- Bestehende Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 100/min.
- Immunhistochemischer Nachweis einer myokardialen Inflammation
- Fehlende Betablockertherapie

? Bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis in Europa am häufigsten nachgewiesen wird eine myokardiale Infektion mit ...

- Coxsackie-Virus.
- Borrelien.
- Adenoviren.
- Staphylokokken.
- Parovirus B19.

? Welche Aussage zur Pathophysiologie bzw. zum Zeitverlauf der Myokarditis ist *falsch*?

- Die akute Phase der Virusmyokarditis erstreckt sich über einen langen Zeitraum von einigen Wochen bis Monaten.
- Die autoimmune Myokarditis ist gekennzeichnet durch die Aktivierung des Immunsystems.
- Das Auftreten von Myozytennekrosen bei akuter Virusmyokarditis ist auch bedingt durch die Virusreplikation.
- Die Bildung von virusspezifischen Antikörpern durch B-Zellen dient der Viruseliminierung.
- Nach stattgehabter Myokarditis lassen sich histologisch häufig Fibroseareale im Myokard nachweisen.

? In der kardialen Magnetresonanztomographie eines jungen Patienten mit vor 5 Tagen stattgehabtem Infekt und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zeigen sich ein Ödem in der T2-gewichteten Sequenz sowie eine Hyperämie in der T1-gewichteten Sequenz bei positivem „late gadolinium enhancement“. Aufgrund dieser Befunde kann folgende Verdachtsdiagnose gestellt werden:

- Chronische Enterovirusmyokarditis
- Akute Parovirus-B19-Myokarditis
- Dilatative Kardiomyopathie
- Akute Myokarditis
- Autoimmune Myokarditis

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmechluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.

Hier steht eine Anzeige.

