Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III

Der Medizinischen Fakultät der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz)

# Diagnose, Therapie und Prognose bei Patienten mit Myokarditis im Universitätsklinikum Halle

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Susanne Streuber

geboren am 08.06.1989 in Dessau

Gutachter:

1. PD M. Noutsias

2. Prof. M. Bucher

3. Prof. Dr. Horstkorte (Vertretung für apl. Prof. A. Wienke)

26.01.2017

05.03.2018

**Referat**

Die Myokarditis ist eine schwer diagnostizierbare Entzündung des Herzmuskels. Derzeit existieren Richtlinien hinsichtlich Diagnostik und Therapie bei Myokarditis, die nicht auf randomisierten, prospektiven Studien beruhen. Bei der Myokarditis besteht die Gefahr der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie oder, insbesondere bei Sportlern, für den plötzlichen Herztod. Ein spezielles, klinisches Leitsymptom fehlt. Diagnostisch stehen Labor, Antikörper-Serologie und Elektrokardiogramm zur Verfügung. Bei den bildgebenden Verfahren werden die Echokardiographie und die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) zur Bestimmung eines Late Enhancements eingesetzt. Zudem gilt die Myokardbiopsie weiterhin als Goldstandard der Diagnostik.

In dieser Untersuchung wurden zum einen alle Patienten (n=85), die aufgrund der Diagnose oder Verdachtsdiagnose Myokarditis im Department für Innere Medizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) von 2003-2011 sowie Patienten (n=17), die prospektiv im Rahmen des Myokarditisregisters für Sportler behandelt worden waren, in die Studie eingeschlossen. Letztere mussten zusätzliche Kriterien erfüllen: Alter zwischen 18 und 45 Jahren sowie regelmäßige sportliche Betätigung und/oder regelmäßige Wettkampfteilnahme.

77,5% der Studienteilnehmer waren männlich. Im Durchschnitt waren die Patienten 35,5±14,1 Jahre alt. Als Symptome gaben die Patienten in 46,1% der Fälle pectanginöse Beschwerden, in 38,2% Dyspnoe sowie in 29,4% Leistungsabfall an. Palpitationen traten mit 9,8% und Synkopen mit 8,8% seltener auf. Bei 45,1% der Patienten ging ein Atemwegsinfekt voraus. Diagnostisch erfolgten bei allen Patienten ein Ruhe-EKG sowie ein Blutbild. Alle Patienten erhielten mindestens eine Echokardiographie, wobei sich initial bei 20,4% ein Perikarderguss und bei 36,5% eine Wandbewegungsstörung nachweisen ließ. Eine Myokardbiopsie erfolgte bei 15,6% der Patienten. Auf kardiotrope Viren wurde bei 37,3% der Patienten untersucht, jedoch nur bei 5,9% der Fälle nachgewiesen. Dabei waren die Tests zweimal für das Humane Herpes simplex-Virus, zweimal für Echovirus, einmal für das Varizella-Zoster-Virus sowie bei einem Patienten für Echovirus, Herpesviren und Respiratorisch-syncytial Virus positiv. Eine kardiale MRT erhielten 82 der Patienten, wobei sich in 33,3% ein Late Enhancement, in 16,8% ein Perikarderguss und bei 11,9% eine Wandbewegungsstörung zeigten. Als Endpunkte wurden kardialer Tod und erneute Myokarditis definiert. In dieser Studie starben über den Beobachtungszeitraum vom Einschluss in die Studie September 2011 bis September 2013 vier Patienten, alle männlich, drei erlitten eine erneute Myokarditis. Es fällt der hohe Anteil männlicher Patienten auf, so dass hier das Geschlecht als Risikofaktor hinterfragt werden muss. Zusätzlich werden Symptombreite und die deutliche Assoziation zu einem vorausgegangenen Infekt aufgezeigt. Als nicht invasive Möglichkeit etabliert sich die cMRT in der Myokarditisdiagnostik und verdrängt zunehmend die Myokardbiopsie. Die Versterberate von 3,9% zeigt, dass eine Myokarditis nicht unterschätzt werden darf und evidenzbasierte Richtlinien zur Therapie unbedingt notwendig sind.

Streuber, Susanne: Diagnose, Therapie und Prognose bei Patienten mit Myokarditis im Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2016

# Inhaltsverzeichnis

**Einleitung**

1. Nosologie
2. Physiologie der myokardialen Funktion
3. Pathogenese
4. Ätiologie
5. Epidemiologie und Prognose
6. Verlaufsformen
7. Klinik
8. Differentialdiagnosen
9. Diagnostik
10. Therapie
11. Myokarditis bei Sportlern

**2 Zielstellung**

**3 Methodik**

3.1 Allgemeine Population

3.2 Einschlusskriterien

3.3 Einschluss von Patienten im Rahmen des Myokarditisregisters

3.4 Ausschlusskriterien

3.5 Anamnese und Aufnahmeuntersuchung

3.6 Aufbau der Fragebögen

3.6.1 Prospektive Teilgruppe

3.6.2 Retrospektive Teilgruppe

3.7 Echokardiographie

3.8 Kardiale Magnetresonanztomographie

3.9 Herzkatheter

3.10 Myokardbiopsie

3.11 Polymerasekettenreaktion (PCR)

3.12 Elektrokardiogramm (EKG)

3.12.1 Langzeit-EKG

3.12.2 Belastungs-EKG

3.13 Urinuntersuchung

3.14 Statistik

**4. Ergebnisteil**

4.1 Patientenpopulation

4.2 Labor

4.3 Echokardiographie

4.4. Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

4.5 Diagnosestellung der Myokarditis

4.6 Medikation

4.7 Endpunkte

4.7.1 Kardialer Tod

4.7.2 Erneute Myokarditis

4.8 Follow-up Auswertung

**5. Diskussion**

5.1 Klinische Symptomatik

5.2 Diagnostik der Myokarditis

5.2.1 Labor

5.2.2 Echokardiographie

5.2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

5.2.4 Biopsie

5.2.5 Virologischer Nachweis

5.2.6 Zusammenfassung Diagnostik Myokarditis

5.3 Therapie der Myokarditis

5.3.1 Medikamentöse Therapie

5.3.2 Körperliche. Belastung bei Myokarditis

5.4 Prognose

5.5 Limitationen der Arbeit

5.6 Zusammenfassung

**6. Literaturverzeichnis**

**7. Thesen**

**8. Selbstständigkeitserklärung**

**9. Erklärung über frühere Promotionsversuche**

**10. Tabellarischer Lebenslauf**

**11. Danksagung**

**Abkürzungsverzeichnis**

| | |
|---|---|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme Hemmer |
| AMLA | anti-myolemmalen Antikörper |
| ARB | Angiotensinrezeptorblocker |
| ASA | anti-sarkolemmale Antikörper |
| ASS | Actylsalicysäure |
| AV-Block | Atrioventrikulärer Block |
| aVF | augmented Voltage foot |
| aVL | augmented Voltage left |
| aVR | augmentet Voltage right |
| BMI | Body Mass Index |
| bpm | beats per minute |
| –C | Cholesterin |
| Ca-Antagonisten | Calcium-Antagonisten |
| cDNA | komplementäre DNA |
| CK-(MB) | Kreatininkinase (muscle brain typ) |
| (c)MRT | (Kardiale) Magnetresonanztomographie |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| _E | bei Erstkontakt |
| E/A | ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| E/E´ | ratio of E' with peak E velocity |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESC | European Society of Cardiology |
| FA | Familienanamnese |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HHV6 | humanes Herpesvirus Typ 6 |
| HF | Herzfrequenz |
| ICD | interne Kardioverterdefibrillator |
| ICR | Interkostalraum |
| IgM/IgG | Immunglobulin M / G |
| IVS | interventrikuläres Septum |
| IVSd | interventricular septal end diastole |
| IVDd | interventricular septal end systole |

| | |
|---|---|
| NSAID | nicht-steroidale Antirheumatika |
| KH | Krankenhaus |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| kW | kein Wert |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LK | Lymphknoten |
| LVDs | left ventricular end systolic diameter |
| LVEDD | left ventricular end diastolic diameter |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVOT | linksventrikuläre Ausstrombahn |
| LVPWd | left ventricular posterior wall dimensions |
| m | männlich |
| n | Fallzahl |
| OP | Operation |
| PCR | Polymerasekettenreaktion |
| PVB19 | Parvovirus B19 |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RR | Blutdruck |
| TAPSE | tricuspid annular plane systolic excursion |
| TH1-Zelle | T-Helfer-Zelle |
| TTE | transthorakale Echokardiographie |
| TnC/TnI/TnT | Troponin C/ Troponin I/ Troponin T |
| _V | im Verlauf |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organization |
| w | weiblich |

# 1. Einleitung

## 1.1 Nosologie

Als Myokarditis wird eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels laut der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization (WHO), von 1995 definiert. Sie betrifft im unterschiedlichen Umfang die „…*Myozyten, das interstitielle und perivaskuläre Bindegewebe sowie Koronararteriolen, Kapillaren und -selten - die großen epikardialen Herzkranzgefäße […]“* (Strauer et al., 2001). Erstmals gebraucht wurde der Begriff 1837 von Sobernheim (Sobernheim, 1837). Im 18. Jahrhundert war lediglich die chronische Form der Myokarditis entdeckt. In der Arbeit des französischen Mediziners Corvisart "Essai sur les maladies et les lesions organiques du coeur et des gros vaissaux“ (Über die Krankheiten und organischen Läsionen des Herzen und der großen Gefäße) von 1808 wird der Entstehung der chronischen Herzinsuffizienz zum ersten Mal eine organische Ätiologie zugeschrieben (Corvisart, 1812). Im Verlauf des 19. Jahrhunderts wurde der Begriff der primären Herzmuskelerkrankung geprägt. Durch den Einfluss von Kölliker (Kölliker, 1867) auf histopathologischer Ebene und weiteren Erkenntnissen des Pathologen Köster wurde es möglich Myokardnekrosen anderer Genese von inflammatorischer Schädigung abzugrenzen. Um 1957 kam der Begriff Kardiomyopathie auf. Zu diesem Zeitraum gab es verschiedene Begriffsdefinitionen, unter anderem der WHO von 1980. Dort wurde die Kardiomyopathie als „*Herzmuskelerkrankung unbekannter Ursache*“ bezeichnet (Brandenburg et al., 1980). Heute wird die Myokarditis der Gruppe der primären Kardiomyopathien in der Klassifikation der American Heart Association zugeordnet (Maron et al., 2006).

Durch die Einführung der Myokardbiopsie gewann das Krankheitsbild zunehmend an Bedeutung. Diese stellte in den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts zum heutigen Vergleich einen großen Eingriff dar, in dem mittels Thorakotomie Teile des Herzohres entnommen wurden (Burdette, 1951). Daraus entwickelten Sutton und Sutton 1960 das weitaus weniger invasive Verfahren der transkutanen Nadel-Stanzbiopsie, wobei die Biopsien aus der linken Herzkammer entnommen wurden (Sutton et al. 1956). Trotz der geringeren Invasivität gab es schwerwiegende Komplikationen wie häufige Perikardtamponaden. Außerdem lieferte diese Methode viele nicht verwertbare Proben. Mit der Entwicklung des Bioptoms durch Sakakibara und Kono und mit der Idee des peripheren transvenösen oder transarteriellen Zugangsweges kam es zum Durchbruch (Sakakibara und Konno, 1962). Die Verbesserung der Handhabung und Materialen des Bioptoms senkte die Komplikationsrate, so dass die sich die Biopsie zu einem

regelmäßig durchgeführten Verfahren etablierte. Unter der Nutzung molekularbiologischer und immunhistologischer Aufarbeitungen nimmt die Myokardbiospie heute die entscheidende Rolle in der Diagnostik der Myokarditis ein.

Mit der Einführung der Dallas-Kriterien durch Aretz 1987 wurde eine Standardisierung zur Interpretation des histopathologischen Befundes angestrebt. Die Dallas-Kriterien dienen der Beurteilung von leuko-/lymphozytärem Infiltrat, Myozytolysen benachbarter Myozyten und einem interstitiellem Ödem (Aretz et al., 1987). Diese Kriterien wurden 1991 von Liebermann durch weitere Aspekte ergänzt. Dadurch wurden aufgetretene Prodromalsymptome evaluiert, ventrikuläre Funktionsstörungen beurteilt und der histopathologische Befund zur Diagnosestellung bewertet. Außerdem wurde zwischen plötzlichem oder schleichendem Krankheitsbeginn unterschieden (Liebermann et al., 1991).

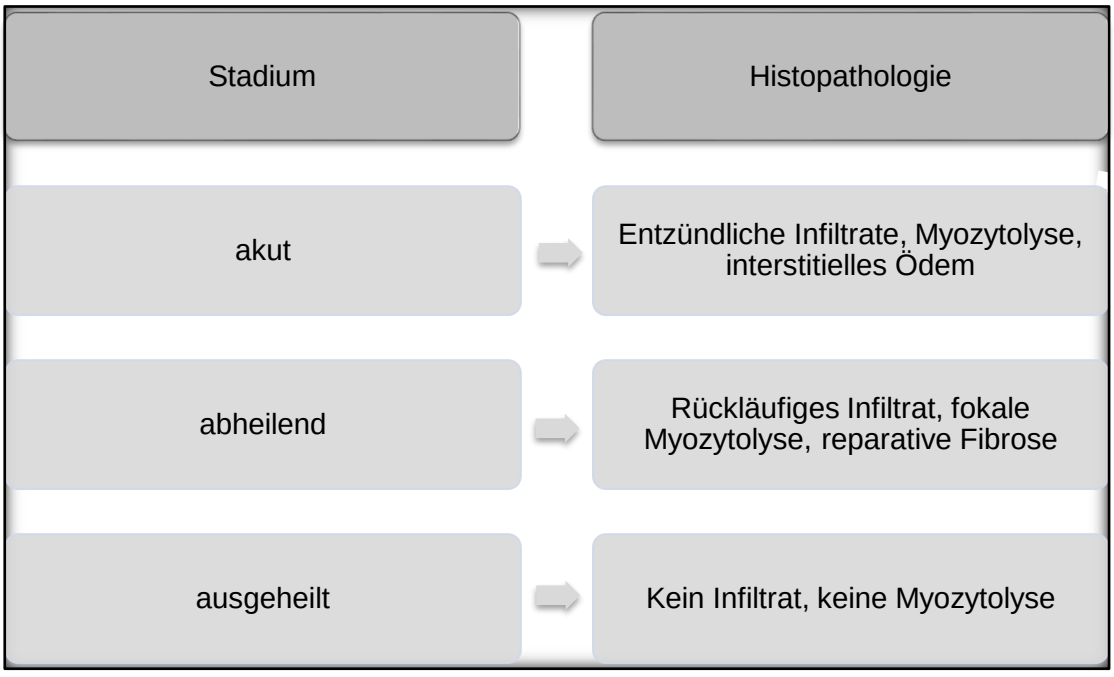


**Abbildung 1** Dallas-Kriterien (modifiziert nach Strauer et al., 2001)

Darauf basierend entstand eine Einteilung in akute, subakute und chronische Myokarditis. In einer Konsensus-Konferenz wurden im Jahr 2000 durch Maisch et al. die Kriterien wegen starker Varianz der lichtmikroskopischen Befunde durch den jeweiligen Untersucher nochmals konkretisiert.

Eine akute Herzmuskelentzündung besteht bei Vorliegen einer Myokardnekrose und eines entzündlichen Infiltrats mit ≥14 Leukozyten/mm$^2$, während bei einer chronischen

Myokarditis ein entzündliches Infiltrat mit ≥14 Leukozyten/$mm^2$ ohne Myokardnekrose nachweisbar ist (Maisch et al. 2000). Damit wurde die immunhistochemische Methode der Diagnosestellung mittels monoklononaler Antikörper spezifisch für Lymphozytensubpopulationen wie aktivierte T-Lymphozyten (CD3) und Leukozyten (CD45) zum Goldstandard.

### 1.2 Physiologie der myokardialen Funktion

Kardiomyozyten sind meist einkernige, verzweigte Zellen mit einer Größe von 100µm, die über Disci intercalares, sogenannten Glanzstreifen bzw. Gap junctions miteinander verknüpft sind. Diese bestehen aus Aktinfilamenten, die die Zelloberfläche (Plasmalemm) der einzelnen Zellen miteinander verbinden. Durch Ionenströme werden so Signale weitergeleitet und eine synchrone Kontraktion ermöglicht. Die Zellen sind vor allem durch Mitochondrien (Sarkosomen) und längs verlaufende Myofibrillen gekennzeichnet, zu dem das sarkoplasmatische Retikulum parallel angeordnet ist. Als longitudinal verlaufende Schläuche (L-Tubuli) und um die Myofibrillen verlaufendes Netz dienen sie dem intrazellulären Calciumtransport. Ein ankommendes Aktionspotential wird über quer verlaufende, durch Einstülpungen des Sarkolemms entstehende Transversal-Tubuli (T-Tubuli) weitergeleitet. Dadurch wird die Freisetzung des Calciums initiiert. Direkt um den Zellkern liegt der Sarkoplasmahof, ein Areal ohne Myofibrillen. Die Zellen sind mit Sarkoplasma ausgefüllt. Der Kontraktionsapparat besteht vor allem aus den Sarkomeren, die durch Z-Streifen miteinander verknüpft sind. Die Kontraktion wird bedingt durch die kontraktilen Myofilamente Aktin und Myosin, die so periodisch angeordnet sind, dass sie die Querstreifung verursachen. Im Polarisationsmikroskop leuchten die aus Myosinfilamenten bestehenden (anisotropen) A-Banden hell auf, während die aus Aktinfilamenten aufgebauten (isotropen) I-Banden nicht aufleuchten. In der Mitte der I-Bande befindet sich der Z-Streifen. Bei der Kontraktion bewegen sich die Sarkomere auf die Z-Streifen zu. Dabei heftet sich das Myosinköpfchen an das mit der Z-Scheibe verbundene Aktinfilament. Der Myosinkopf klappt um und die Z-Scheiben werden durch Aneinandervorbeigleiten der Filamente zusammengezogen. Dieser Prozess wird durch die Baubestandteile Troponin und Tropomyosin der Aktinfilamente gesteuert. Troponin besteht aus den Untereinheiten Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT). Letzteres ist wiederrum mit Tropomyosin verbunden. Durch Erhöhung des Calciumspiegels bei Eintreffen eines Aktionspotentiales bindet Calcium an TnC, das wiederum eine festere Verbindung zu TnI erfährt. Durch eine Konformationsänderung von TnT und Verschiebung des Tropomyosins, wird die

Bindungsstelle am Aktin frei, so dass Myosin daran binden kann. Bei sinkender Calciumkonzentration kehrt der Troponin-Tropomyosin-Komplex in seine vorherige Konformation zurück und hemmt damit das Anheften von Myosin (Alberts et al., 2011; Lüllmann-Rauch, 2009; Silbernagel und Despopoulos, 2012).

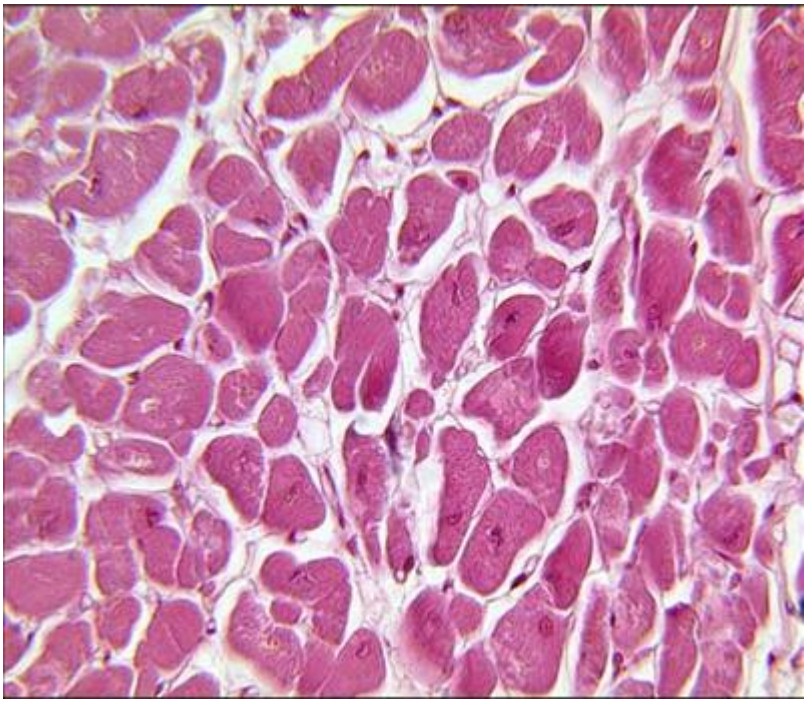

**Abbildung 2** Kardiomyozyt, 25-fache Vergrößerung

Mit freundlicher Genehmigung der Universität Köln
http://www.anatomiedesmenschen.uni-koeln.de/mikro/page.php?p_id=88

### 1.3 Pathogenese

In der Frühphase der Myokarditis steht der direkte zytotoxische Effekt mit Zelluntergang und Störung der myokardialen Funktion durch Zytokinfreisetzung im Mittelpunkt. In der akuten Phase, die etwa bis zum dritten Tag *post infectionem* abläuft, lässt sich noch kein entzündliches Infiltrat nachweisen. Das Ziel der Immunabwehr besteht darin, die aktive Virusreplikation zu unterbinden und durch Aktivierung des Makrophagen-Monozyten-Systems die Viruselimination zu erreichen (Kandolf et al., 1987; Maisch et al., 1993; Schönian et al., 1993). Ein entzündliches Infiltrat und einzelne nekrotische Myozyten lassen sich subakut zwischen dem vierten und 14. Tag nachweisen. An diesen direkt zytotoxischen Prozess schließt sich die immun-vermittelte, potentiell chronische Schädigung des Herzmuskels mit Bildung myokardialer Antikörper an. Aktivierte T-

Lymphozyten wandern in das Gewebe ein und reagieren nun sowohl mit viralen als auch mit myokardialen Antigenen (Schultheiss, 1993). Die dadurch eingeleitete Eliminierung des Virus stellt den Übergang des infektionsausgelösten Krankheitsverlaufes in ein autoimmunes Geschehen mit ausgeprägter Entzündungsreaktion dar. Autoantikörper ließen sich bei Patienten mit chronischer Myokarditis in 25-73% der Fälle mittels Biopsie nachweisen (Pankuweit et al., 1997). Die Viruslast ist in dieser Phase rückläufig. Die Folgen der zunehmenden Myokardiozytendegeneration manifestieren sich zum Teil über Jahre in Form von fibrotischen Veränderungen ohne Entzündungsinfiltrate, zunehmendem Herzgewicht und einer Dysfunktion des linken Ventrikels. Es wird beschrieben, dass die durch die Antikörper vermittelte, antikardiale Zytotoxizität zu einer Zerstörung von Myokardgewebe führt und es in der Folge zur Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie kommt (Maisch et al., 1993; Liu et al., 1996; Knowlton und Badorff, 1999). Als Beleg dafür gilt der Nachweis persistierender Viren im Myokard von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (Kandolf, 1998; Pankuweit et al., 1998; Hufnagel et al., 2000).

### 1.4 Ätiologie

Eine grobe ätiologische Einteilung kann nach infektiösen und nicht-infektiösen Parametern erstellt werden. Die meisten Myokarditiden haben infektiöse Ursachen. Weltweit betrachtet ist der häufigste Erreger das Protozoon Trypanosoma Cruzi, das die Chagas-Krankheit auslöst (Marin-Neto et al., 2007). In Europa und Nordamerika spielen jedoch Viren eine bedeutendere Rolle. In den letzten Jahren waren dies überwiegend Adeno- und Enteroviren, hierbei vor allem das Coxsackie B-Virus (Pauschinger et al., 1999). Neben diesen manifestieren sich das Parvo B19-Virus und das Humane Herpesvirus 6 als Hauptauslöser einer Myokarditis (Kandolf, 2004). Auch eine Vielzahl weiterer Viren wie das Ebstein-Barr-Virus, das Hepatitis-C-Virus, Infuenzavirus A und B sowie das Zytomegalievirus (Frustaci et al., 2002) kommen in Betracht. Dabei hat die regionale Herkunft der Patienten einen entscheidenden Einfluss. Während in der deutschen Bevölkerung vor allem das Parvo-B19-Virus nachgewiesen werden konnte, findet sich bei japanischen Patienten überwiegend das Hepatitis-C-Virus als auslösender Faktor. Darüber hinaus können Bakterien wie das Corynebacterium diphteria und Mycobacterium tuberculosis, Pilze, Würmer und Spirochäten eine Herzmuskelentzündung verursachen.

Demgegenüber stehen seltene, nicht-infektiöse Auslöser einer Myokarditis. Auf direkt toxischen Weg rufen Alkohol, Kokain und Zytostatika (Schoppet und Maisch, 2001) aber

auch spezifische kardiotoxische Substanzen und physikalische Noxen eine Entzündung hervor (Billingham, 1985). Darüber hinaus stehen Systemkrankheiten wie Sarkoidose, Sklerodermie (Clemson et al., 1992), der systemische Lupus erythematodes (Frustaci et al., 1996) und das rheumatische Fieber im Zusammen-hang mit der Auslösung einer Myokarditis. In seltenen Fällen kommt eine idiopathische Riesenzell-Myokarditis bei jungen Erwachsenen vor (Cooper et al., 1997).

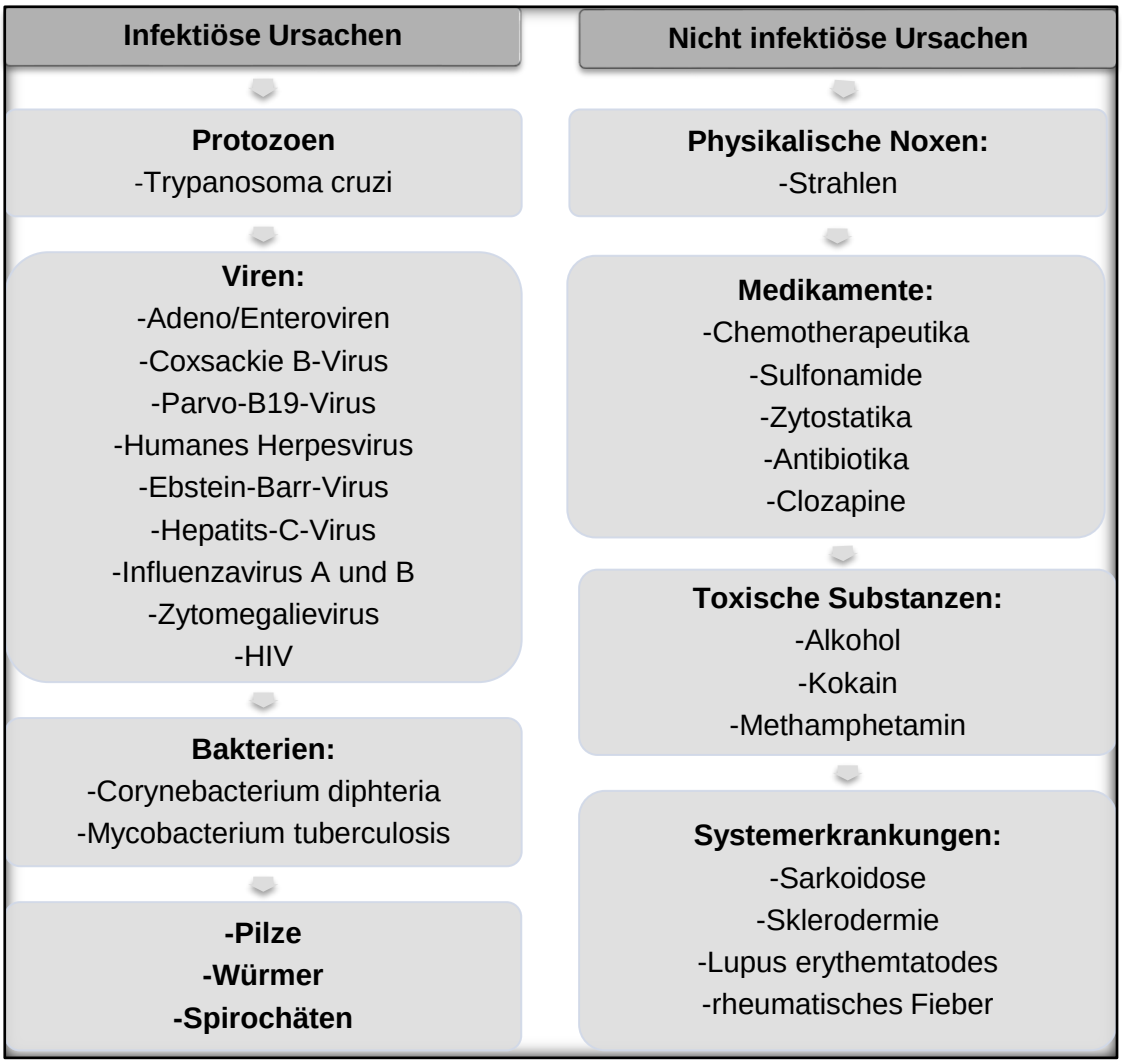


**Abbildung 3** Ätiologie der Myokarditis (modifiziert nach Kühl und Schultheiss, 2012)

### 1.5 Epidemiologie und Prognose

Aufgrund der variablen, häufig unspezifischen Symptome einer Myokarditis fehlen belastbare Daten zur Häufigkeit (Mason, 1999). Hinzu kommt, dass wegen

diagnostischer Schwächen viele Fälle nicht erkannt werden. Die Prävalenz wird auf 1% (Gravanis et al., 1991) bis 9% (Fabre und Sheppard, 2005) geschätzt. Betrachtet man Sportler, die an plötzlichem Herztod starben, steigt diese Zahl erheblich auf bis zu 22% an (Drory et al. 1991). Zur Mortalität liegen ebenfalls keine konkreten Angaben vor. Im Myokarditis-Treatment-Trial wird die Einjahresmortalität mit 20%, die Vierjahres-mortalität mit 56% beschrieben (Mason et al., 1995). Je nach pathologischer Genese heilt ein Großteil der Myokarditiden aus, insbesondere wenn sie sich anfänglich mit der Symptomatik eines akuten Koronarsyndroms präsentieren (Ammann, 2003). Prognostisch ungünstig wirken sich ventrikuläre Funktionseinschränkungen, eine persistierende Virusinfektion, ein chronischer Verlauf und der Nachweis von Antikörpern aus (Why et al., 1994; Frustaci et al., 2003; Caforio et al., 2007). Darüber hinaus stellt nach Cappola et al. die im Verlauf der Myokarditis entstandene sekundäre pulmonale Hypertonie einen prognostisch negativen Faktor dar (Cappola et al., 2002). Insgesamt hängt der Verlauf „[…] *vom auslösenden Erreger, Ausmaß und der Art der Entzündung sowie den bereits initial entstandenen Myokardschäden ab“* (Kühl und Schultheiss, 2012).

### 1.6 Verlaufsformen

Zum Teil verläuft die Myokarditis als akute oder fulminante Erkrankung, bei anderen Patienten manifestiert sie sich als chronisches Geschehen (Abelmann et al., 1989; Dec und Fuster, 1994; Schwartzkopff et al., 1995). Dabei kann die Myokarditis in vier verschiedenen Verlaufsformen auftreten. Bei der fulminanten Herzmuskelentzündung, die sich vor allem bei Kindern und immunsupprimierten Patienten manifestiert (D'Ambrosio et al., 2001), treten plötzlich Ruhe- oder Belastungsdyspnoe auf. Diese abrupt auftretende Herzinsuffizienz kann sich dabei bis zum kardiogenen Schock ausbauen. Die häufigsten Auslöser sind Viren. Bei frühzeitigem Therapiebeginn weist diese Form mit bis zu 90% die besten Chancen auf Heilung auf. Dagegen zeigt sich die akute Myokarditis mit schwächeren Symptomen und langsamerem Beginn. Beide Formen können jedoch zur Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie führen. Der chronische Verlauf kennzeichnet sich häufig durch eine beinahe asymptomatische Ausprägung. Während die chronisch aktive Form sowohl histologisch als auch klinisch chronisch entzündliche Veränderungen bei gestörter linksventrikulärer Ejektionsfraktion zeigt, äußert sich die chronisch persistierende Herzmuskelentzündung durch schwache Beschwerden in Form von Thoraxschmerzen und Herzrhythmusstörungen ohne Funktionseinschränkungen des linken Ventrikels (Gupta et al., 2008).

## 1.7 Klinik

In der Mehrzahl der Fälle ist das klinische Erscheinungsbild unspezifisch. Die Patienten geben häufig eingeschränkte Belastbarkeit, Fieber, uncharakteristische Thorax-schmerzen und Zeichen einer Herzinsuffizienz wie periphere Ödeme und Dyspnoe an. Bei vielen Patienten ging zwei bis vier Wochen ein grippaler Infekt voraus. Die Myokarditis kann initial das Symptombild eines Myokardinfarktes mit Angina pectoris und Arrhythmien zeigen (Constanzo-Nordin et al., 1985). In seltenen fulminanten Verläufen treten linksventrikuläres Pumpversagen, AV-Blöcke und tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf. Ebenso wie die Symptomatik stellt sich auch der Krankheitsverlauf mannigfaltig dar. Häufig kommt es zur Remission der Myokarditis mit Defektheilung und persistierenden, nicht therapiebedürftigen Herzrhythmus-störungen. Bei chronischem Verlauf kann es zur Entstehung einer dilatativen Kardio-myopathie kommen. Von der WHO wird diese als Dilatation mit gestörter Kontraktilität des linken oder beider Ventrikel definiert, die durch virale, immunologische, toxische oder idiopathische Agenzien oder genetische Prädisposition hervorgerufen wird (Richardson et al., 1996). In diesen Fällen ist die Prognose eher ungünstig, da es zur Linksherzinsuffizienz und Vergrößerung der Volumina mit Bildung von Thromben kommt.

## 1.8 Differentialdiagnosen

Aufgrund der Symptomvarianz einer Myokarditis müssen Differentialdiagnosen abgeklärt werden. Hierzu zählt die Koronare Herzkrankheit, insbesondere der akute Myokardinfarkt. Weiterhin ist es notwendig Intoxikationen, eine Hyperthyreose und skelettale Ursachen auszuschließen. Autoimmune Auslöser und verschiedene Formen der Kardiomyopathie kommen in Betracht.

## 1.9 Diagnostik

Ebenso vielfältig wie die Symptome gestaltet sich auch der diagnostische Nachweis der Myokarditis. Deshalb ist es unerlässlich die klinische Beschwerden mit einer umfassenden Anamnese zu kombinieren, insbesondere bezüglich kürzlich abgelaufener Infekte. In der Auskultation kann ein dritter oder vierter Herzton zu hören sein, bei fortgeschrittener Ventrikeldilatation ein Systolikum. Im Ruhe-EKG sind eine Sinustachykardie, supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen oder Erregungsrückbildungsstörungen typisch. Zu Letzterem zählen ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen, abgeflachte T-Wellen und präterminale T-Negativierungen. Dennoch zeigt sich eine Myokarditis oft unspezifisch, so dass der diagnostische Wert des Elektrokardiogramms begrenzt ist. Zusätzlich schließt ein unauffälliges EKG eine Myokarditis nicht aus (Peters und Poole-Wilson, 1991; Spodick et al., 1995; Bultmann et al., 2003 Celik et al., 2006).

Um Wandbewegungsstörungen, Perikarderguss und linksventrikuläre Einschränkungen zu beurteilen, werden als nichtinvasive Diagnostikmethoden die transthorakale Echokardiographie (TTE) und die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt. Sie dienen weiterhin dem Ausschluss von strukturellen Herzerkrankungen, Thromben und der Indikationsstellung für weitere Abklärungen. In der TTE deutet eine Zunahme der Wanddicke in Verbindung mit einem interstitiellen Ödem auf die akute Phase einer Myokarditis hin (Lieback et al., 1996). Zusätzlich eignet sich die TTE zur Verlaufsbeobachtung. Insbesondere in der kardialen Magnetresonanztomographie ist eine genaue Beurteilung möglicher Narbenbereiche durch eine verspätete Kontrastmittelanreicherung, dem sogenannten „Late Enhancement“ möglich. Darüber hinaus bietet die MRT-kontrollierte Myokardbiopsie die Möglichkeit gezielt Proben aus entzündlich veränderten Bereichen zu entnehmen. Dadurch wird die Sensitivität wesentlich verbessert. Spezifische Veränderungen unter einer Myokarditis wie regionale Wandverdickungen findet man auch hier selten.

Auf die Koronarangiographie wird vor allem bei klinischem Bild eines koronaren Syndroms bei höherem Patientenalter notfallmäßig zurückgegriffen, um stenosierende Gefäßprozesse auszuschließen. Bei unklarer Herzinsuffizienz wird ebenfalls eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um eine mögliche ischämische Genese der Symptomatik abzuklären (Mangin et al., 2006). Eine invasive Abklärung ist außerdem dann indiziert, wenn hochgradige linksventrikuläre Einschränkungen und ausgedehnte Kinetikstörungen vorliegen. Der Nachteil der bildgebenden Verfahren besteht darin, dass sie zwar Aussagen über den Umfang der Schädigung liefern, jedoch keine zur möglichen Ursache.

Als diagnostischer Goldstandard gilt die Myokardbiopsie, da über die histologische Begutachtung eine konkrete ätiologische Zuordnung und eine kausale Therapie möglich werden (Cooper et al., 2007). Unter Einbeziehung der Dallas-Kriterien von 1986 finden sich morphologisch bei der akuten Form eine Myozytolyse und ein Ödem. Ist das Ödem rückläufig und ein Infiltrat sichtbar, kann von einer abheilenden Entzündung ausgegangen werden. Während lymphoplasmazelluläre Infiltrate für eine virale Genese sprechen, deuten Leukozytenaggregate auf eine bakterielle und Granulome auf eine systemische Ursache hin. Als Zeichen des Reparaturvorganges sind fibrotische Abschnitte sichtbar.

Entscheidend ist, dass bestenfalls zum Zeitpunkt der maximalen Entzündungsreaktion biopsiert wird, um die Trefferquote zu erhöhen und falsch negative Befunde, die in diesem Zusammenhang als „sampling error“ bezeichnet werden, zu minimieren.

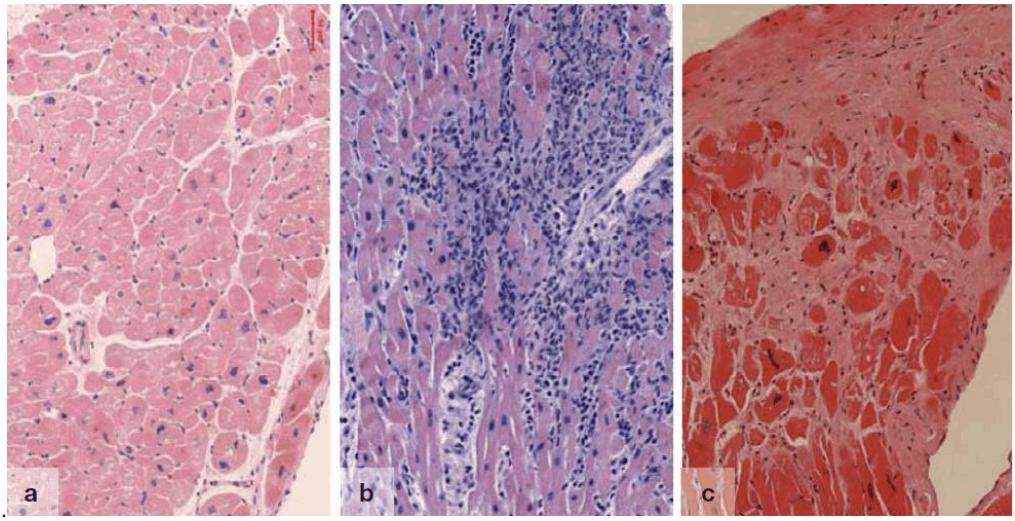


**Abbildung 4** Histopathologische Veränderungen im Myokard (Kühl und Schultheiss, 2012)

a normales Myokard
b akute lymphozytäre Myokarditis mit fokalem Zellinfiltrat und Untergang von Myozyten
c fortgeschrittene postentzündliche dilatative Kardiomyopathie mit Kardiomyozyten-hypertrophie und ausgeprägten Fibrosen/Narben

Vor allem bei jungen Patienten und neu aufgetretener Funktionsverschlechterung mit progressiven Arrhythmien ohne erkennbare Ursache wird eine Myokardbiopsie durchgeführt. Weiterhin wird sie standardisiert bei gezieltem Verdacht auf eine Herzbeteiligung im Rahmen von Systemerkrankungen eingesetzt.
Die Bestimmung von Laborparametern wird ebenfalls zur Feststellung einer Myokarditis eingesetzt. Die Erhöhung der Biomarker Troponin I oder T und CK-MB liefern einen

Hinweis auf eine Schädigung von Herzmuskelgewebe. Während Troponin eine geringe Sensitivität und eine hohe Spezifität hat, bietet die Abnahme von CK-MB lediglich einen geringen prädiktiven Wert. Bei erhöhten Troponinwerten bestätigt sich in den meisten Fällen die Diagnose einer Myokarditis durch die Immunhistologie (Lauer et al., 1997; Smith et al., 1997). Weiterhin zeigen die Erhöhung von dem C-reaktiven Protein, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Leukozyten eine Entzündungsreaktion an. Eine fehlende Erhöhung dieser Marker schließt wiederum eine Myokarditis nicht aus.

Der Virusnachweis kann mittels hochsensitiver Polymerasekettenreaktion und *In-situ*-Hybridisierung molekularbiologisch oder durch die Bestimmung von anti-myolemmalen (AMLA) bzw. anti-sarkolemmalen Antikörpern (ASA) durch immunhistochemische Techniken erfolgen. Naparstek et al. konnten zeigen, dass Autoantikörper als Ausmaß der Entzündungsreaktion bzw. des myokardialen Schadens dienen können und damit die Tendenz der Myokarditis zur Autoimmunerkrankung bestätigen (Naparstek et Poltz, 1993). Problematisch ist dabei, dass lediglich in 10% der Fälle die Resultate aus serologischen Untersuchungen mit den molekularbiologischen Ergebnissen der Myokardbiopsie übereinstimmen (Mangin et al., 2006).

Weiterhin gibt die Myokardszintigraphie als nuklearmedizinisches Verfahren Aufschlüsse über vorhandene Narbenbereiche sowie die Vitalität und Perfusion des Herzens. Die Untersuchungsmethode basiert auf der intravenösen Gabe eines Tracers, meist Thallium 201 oder Technetium 99m, die sich im Herzgewebe anreichern und Gammastrahlen emittieren. Dabei können Aufnahmen von der Ruhe- und der Belastungsphase des Herzens abgebildet werden. Die Indikation sollte jedoch kritisch bedacht sein, da der Patient einer Strahlenbelastung ausgesetzt ist.

### 1.10 Therapie

Eine rechtzeitige Therapie ist notwendig um die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie und eine Verschlechterung der ventrikulären Funktion zu vermeiden. Einen großen Stellenwert nehmen hierbei körperliche Schonung und die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz laut Stufenschema ein. Dazu werden Betablocker, ACE-Hemmer (alternativ Angiotensin-Rezeptor-Blocker = ARB) und bei stärkerer kardialer Funktionseinschränkung zusätzlich Aldosteronantagonisten und Diuretika genutzt. Es wird angenommen, dass sich der frühe Einsatz dieser konventionellen Herzinsuffizienzmedikamente prognostisch günstig auswirkt (Kühl und Schultheiss, 2012). Bei manifester Herzinsuffizienz kann zudem der Einsatz von

Herzglykosiden erforderlich sein. Fulminante Verläufe erfordern zum Teil eine intensivmedizinische Behandlung. Außerdem empfiehlt sich ein gezieltes Monitoring auf Herzrhythmusstörungen. Gegebenenfalls wird ein Schrittmacher bei bleibenden AV-Blockierungen oder Bradykardien implantiert. Bei ventrikulären Tachykardien kann die Implantation eines Defibrillators erforderlich sein. Im Endstadium der schweren Herzinsuffizienz ohne Therapieoptionen stehen eine Kunstherzimplantation oder als *ultima ratio* eine Herztransplantation zur Verfügung.

Neben dieser unspezifischen Therapie kommen je nach Grunderkrankung weitere kausale Therapieoptionen zum Tragen. Im Falle eines bakteriellen Geschehens werden gezielt Antibiotika gegeben. Bei viraler Genese steht die Elimination des Virus häufig mittels Interferon-ß vor der Entstehung irreversibler Myokardschäden im Mittelpunkt (Kühl et al., 2003). Schnelles und aggressives Vorgehen ist bei der Riesenzellmyokarditis durch Gabe von anti-CD3-Antikörpern, Ciclosporin und Kortison nötig (Cooper et al. 1997). Kortison und Azathioprin werden zur Therapie der eosinophilen und der Autoimmunmyokarditis genutzt. Eine sechsmonatige Behandlung führte bei 21 von 41 Patienten, die an einer Myokarditis erkrankt waren, zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (Frustaci et al., 2003). Demnach profitieren Patienten, bei denen Autoantikörper ohne Virusnachweis bestehen, von einer immunsuppressiven Therapie (Frustaci et al., 2003). Myokarditiden, die im Rahmen von Systemerkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Sarkoidose auftreten, werden mit einer Dauergabe von Kortison behandelt. In der TIMIC-Studie wurde außerdem ein positiver Effekt von immunsuppressiver Therapie bei virusnegativen Patienten nachgewiesen (Frustaci et al., 2003).

### 1.11 Myokarditis bei Sportlern

Die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei über 35-Jährigen ist die Koronare Herzkrankheit. Bei unter 35-Jährigen stehen hingegen angeborene Koronaranomalien und die Myokarditis an erster Stelle. Als berühmte Beispiele sind der Mittelstreckenläufer René Herms, der mit Mitte 20 an einer Myokarditis verstarb, und der Fußballer des 1. FC Köln Ümit Özat zu nennen. Bei 5-22% der Sportler, die an einem plötzlichen Herztod verstarben, kann eine Myokarditis nachgewiesen werden (Drory et al., 1991; Maron et al., 1996; Corrado et al., 2003; Maron, 2003). Dabei dient der Sport meist als Verstärker bei bereits vorliegenden genetischen und kardiovaskulären Schäden. Im Falle einer Myokarditis besitzen Sportler durch die physische Hochleistung ein großes Risiko für das Fortschreiten der Entzündungsreaktion. Zudem verstärkt Training im

Anfangsstadium einer Myokarditis durch die Erhöhung der Virusreplikation die Schädigung des Gewebes. Dabei führt die gesteigerte Immunantwort zu einer Zunahme von entzündlichen Läsionen und Nekrosen (Illbäck et al., 1989). Damm et al. konnten zeigen, dass bei Athleten eine regionale Kontraktionsstörung infolge einer Myokarditis durch körperliche Belastung verstärkt wird (Damm et al., 1999). Erschwerend kommt hinzu, dass sich die bereits schwer diagnostizierbare Myokarditis bei Sportlern noch blander verlaufen kann. Ein weiterer Punkt ist, dass anhaltendes Übertraining die Infektanfälligkeit erhöht. Gerade bei Mannschaftssportarten ist über Kontakt- und Tröpfcheninfektion eine Verbreitung der Viren möglich (Friman und Wesslen, 2000).

Aktuell ist umstritten wie lang der Zeitraum der körperlichen Schonung andauern soll und ob bzw. welche diagnostischen Maßnahmen vor Sportfreigabe notwendig sind. Außerdem ist unabhängig von der Wettkampfteilnahme derzeit offen, ob moderates Training bereits früher begonnen werden darf.

## 2. Zielstellung

Die Myokarditis ist ein Krankheitsbild mit vielen Erscheinungsformen, Ätiologien und Verläufen. Obwohl Diagnostik und Therapie der Myokarditis Bestandteil zahlreicher Leitlinien darstellen, sind diese nicht durch eine ausreichende Evidenz gesichert.

Diese Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit dem Erscheinungsbild der Myokarditis und den im Anschluss eingeleiteten Diagnostik- und Therapiepfaden im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale). Hierbei sind einerseits in einem retrospektiven Design alle Patienten erfasst worden, bei denen in den Jahren 2003 bis 2013 diese Diagnose oder Verdachtsdiagnose gestellt wurde. Weiterhin sind prospektiv im Rahmen eines in verschiedenen deutschen Studienzentren rekrutierenden Myokarditisregisters Patienten mit sportlicher Aktivität eingeschlossen worden.

Diese Dissertationsarbeit zielt dadurch auf die Erfassung und Beschreibung möglicher Verläufe ab. Dabei bietet sie die Möglichkeit festzustellen, in welchen Intensitätsgraden sich das Krankheitsbild präsentiert und durch die Kontaktaufnahme zu den Patienten im Verlauf myokarditis-spezifische Komplikationen zu dokumentieren.
Hierdurch soll die bestehende Datenlage zu dem Krankheitsbild der Myokarditis erweitert werden.

# 3. Methodik

## 3.1 Allgemeine Population

Für die Untersuchung wurden retrospektiv alle Patienten erfasst, die aufgrund der Diagnose oder Verdachtsdiagnose Myokarditis im Department für Innere Medizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) ambulant oder stationär in den Jahren 2003 bis 2013 behandelt wurden. Im Zeitraum von September 2011 bis September 2012 erfolgte prospektiv der Einschluss von Patienten mit der Diagnose oder Verdachts-diagnose Myokarditis, die regelmäßig Leistungs- oder Freizeitsport betrieben. Diese Evaluierung erfolgte im Rahmen des „Myokarditisregister für Sportler“. Insgesamt konnten dabei retrospektiv 85 Probanden mit gegebener Einverständniserklärung in die Analyse eingehen und prospektiv 17 Patienten für die Studie gewonnen werden.
Die Kontaktaufnahme zu den Patienten der retrospektiven Teilgruppe erfolgte über ein persönliches Anschreiben. Dieses beinhaltete ein Informationsblatt zur Studie, einen Fragebogen und eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und pseudonymisierter Nutzung personenbezogener Daten. Bei fehlender Rückantwort, zum Teil durch Umzug bedingt, wurde der Kontakt mittels persönlichen Telefonats mit umfangreicher Aufklärung und mündlicher Einwilligung hergestellt. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte dann während des Telefongespräches.
Die prospektive Teilgruppe wurde nach Diagnosestellung über den Ablauf der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte eine umfassende Anamnese.

## 3.2 Einschlusskriterien

Zum Einschluss in die retrospektive Gruppe waren alle Patienten geeignet, bei denen die Diagnose oder Verdachtsdiagnose Myokarditis bestand. Das Mindestalter betrug 16 Lebensjahre, wobei bei Minderjährigen die schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten vorlag.
Der Einschluss der prospektiven Gruppe wurde durch die Kriterien der Population des „Myokarditisregister für Sportler“ definiert. Dabei konnten Patienten im Alter zwischen 18 und 45 Jahren mit einer regelmäßigen sportlichen Betätigung von mindestens drei Stunden pro Woche und/oder regelmäßiger Wettkampfteilnahme eingeschlossen werden. Darüber hinaus erklärten sich die Patienten zur Erhebung eines telefonischen Follow-ups nach einem, drei und fünf Jahren bereit. Im Rahmen dieser Dissertation

intensivierte sich die Kontaktaufnahme zu den Patienten der prospektiven Teilgruppe durch zusätzliche vier Fragebögen. Diese wurden den Patienten in einem Abstand von drei Monaten innerhalb des ersten Jahres nach Studieneinschluss zugesandt. Bei fehlender Rückmeldung erfolgte auch hier die telefonische Kontaktaufnahme. Das 3-Jahres-Follow-up des Myokarditisregisters wurde rein telefonisch erhoben.

### 3.3 Einschluss von Patienten im Rahmen des Myokarditisregisters

Das Myokarditisregister ist eine multizentrische Studie, die unter der Leitung der Abteilung für Sportmedizin des Universitätsklinikums Tübingen ins Leben gerufen wurde. Das Register zielt auf die Erfassung möglichst vieler Sporttreibender mit Verdacht auf oder begründeter Myokarditis ab. Hintergrund ist, dass derzeit keine evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie bei Myokarditis existieren. Aktuell werden Empfehlungen zur Sportpause eher streng ausgesprochen. Dies hat zur Folge, dass Sportler in Wettkämpfen ausfallen. Die eingeschlossenen Patienten suchten entweder selbst eines der aktuell 16 teilnehmenden Studienzentren auf oder wurden durch niedergelassene Hausärzte bzw. Fachärzte zugewiesen. Dies ermöglicht einerseits Daten über das diagnostische Vorgehen als auch zum therapeutischen Ablauf zu sammeln und einzuordnen. Außerdem steht im Mittelpunkt Aussagen zur Dauer der Sportpause und zum optimalen Trainingsbeginn zu erstellen. Durch ein breites Patientenspektrum können darüber hinaus Informationen zu aufgetretenen Komplikationen gesammelt werden. Alle erhobenen Daten fließen in einer Online-Datenbank zusammen.

### 3.4 Ausschlusskriterien

Fehlende Einwilligung und mangelnde Kooperationsbereitschaft stellten sowohl in der prospektiven als auch in der retrospektiven Gruppe Ausschlusskriterien dar. Aufgrund von anschließender, verwehrter Kontaktaufnahme wurden vier Patienten der retrospektiven Teilgruppe aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit einer Kardiomyopathie, einer Koronaren Herzkrankheit und/oder relevanter Vitien wurden nicht in die Studie einbezogen.

### 3.5 Anamnese und Aufnahmeuntersuchung

Zu Beginn der Studie wurde bei allen prospektiven Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben und der körperliche Untersuchungsbefund festgehalten. Die Patienten wurden zu vorliegenden Nebenerkrankungen, vor allem in Bezug auf arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz inklusive Familienanamnese befragt. Anschließend wurde eriuert, welchen Facharzt der Patient als erstes aufsuchte und ob dies im Rahmen einer Routineuntersuchung oder wegen Beschwerde erfolgte. Zusätzlich wurde nach in letzter Zeit abgelaufener Infekte und/oder Fieber sowie deren Behandlung gefragt. Darüber hinaus wurde festgehalten, ob der Patient zu Infekten oder Magen-Darm-Beschwerden neigt oder ob häufig Muskelschmerzen oder Verletzungen auftraten. Außerdem wurde ein Übertraining als potentielle Ursache der Beschwerden mit aufgenommen. Weiterhin wurden Informationen zu kardiologischen Vorbehandlungen, Nahrungsergänzungsmitteln und Nikotinabusus gesammelt. In der körperlichen Aufnahmeuntersuchung lag der Fokus auf der kardialen und pulmonalen Auskultation sowie der Registrierung von Arrhythmien, Lymphknotenschwellungen, Beinödemen und Rachenrötung. Hinsichtlich derzeitiger sportlicher Aktivität wurden Fakten in Bezug auf Art des Sportes, Kaderklasse sowie Dauer und Häufigkeit des Trainings erfragt. Wichtig war auch, ob und wie lange ein Sportverbot ausgesprochen wurde und wer dieses empfohlen hatte (Arzt oder Trainer). Die Abbildung 5 zeigt eine Zusammenfassung.

Bei Patienten der retrospektiven Gruppe wurden diese Informationen aus der Krankenakte entnommen.

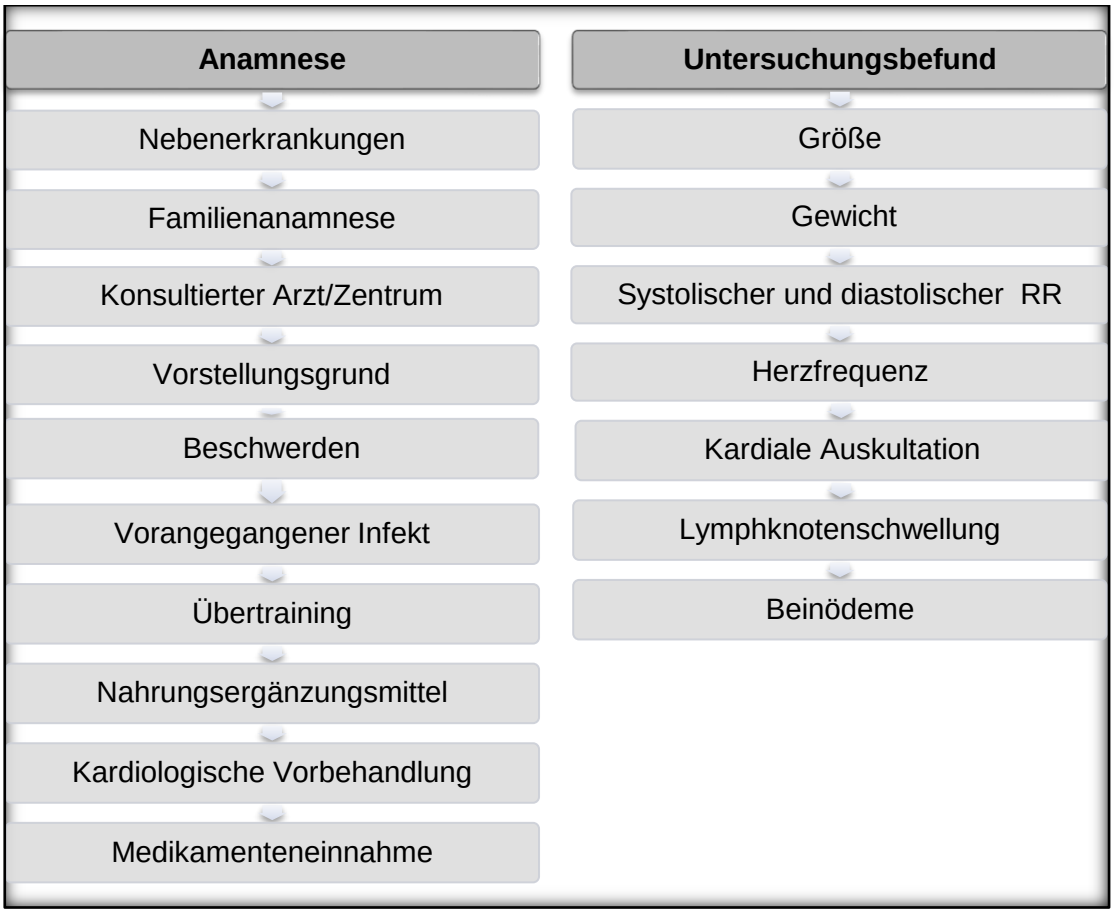


**Abbildung 5** Aufnahmeanamnese und Untersuchungsbefund

Um eine größere gemeinsame Datenmenge beider Gruppen zu erlangen, wurden in der retrospektiven Teilgruppe ebenfalls Informationen zu Neigung hinsichtlich Infekten, Magen-Darm-Infektionen, Muskelschmerzen und Verletzungen sowie Übertraining gesammelt. Außerdem erfolgte nochmals eine intensivierte Familienanamnese in Bezug auf Tumorerkrankungen, Allergien und Infektionskrankheiten. Dies erfolgte entweder in Form eines nachgesandten Fragebogens oder direkt per Telefongespräch. Falls letzteres der Fall war, wurde die Gelegenheit genutzt, um gegebenenfalls fehlende Fakten aus der Aufnahmeanamnese zu vervollständigen.

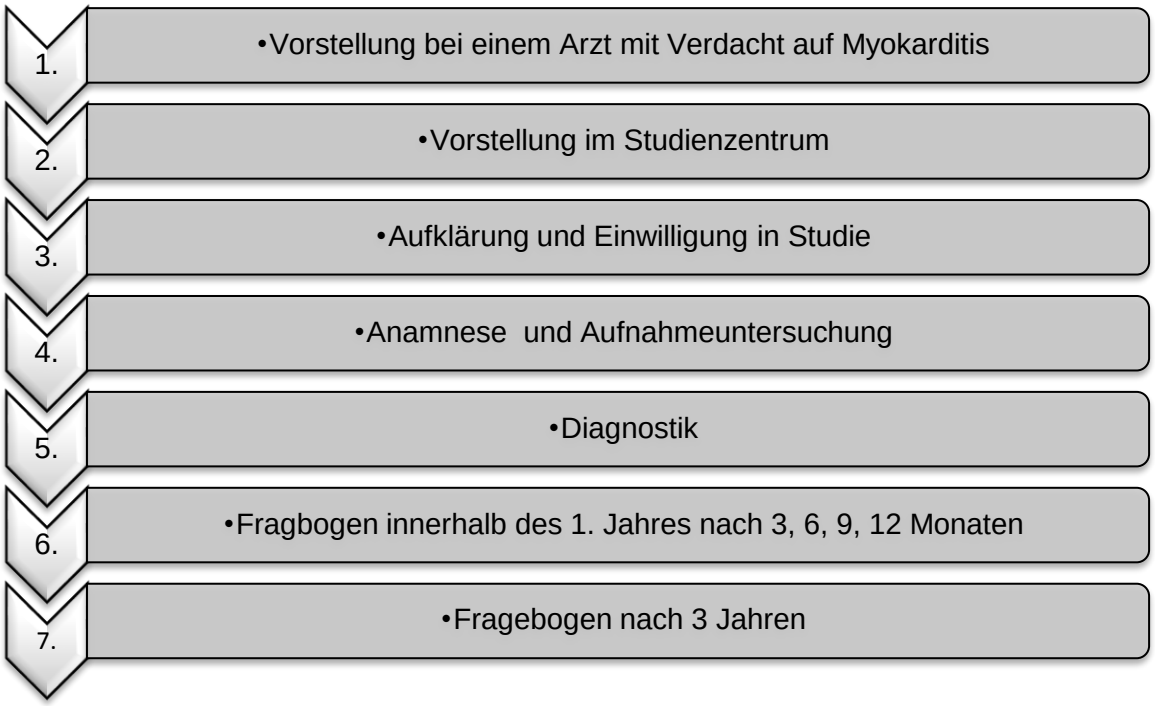


**Abbildung 6** Ablauf in der prospektiven Teilgruppe

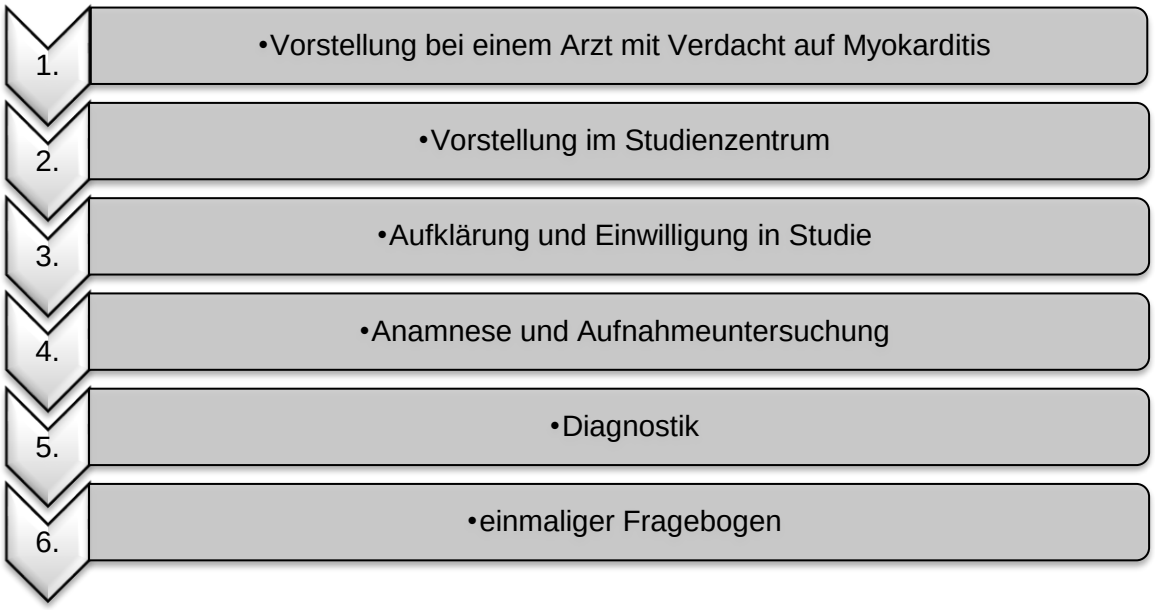


**Abbildung 7** Ablauf in der retrospektiven Teilgruppe

### 3.6 Aufbau der Fragebögen

Die Fragebögen beider Teilgruppen waren unterschiedlich aufgebaut. Dies lag daran, dass mit dem Versenden der retrospektiven Fragebögen bereits vor der Bekanntgabe der standardisierten Fragebögen im Rahmen des Myokarditisregisters begonnen wurde.

### 3.6.1 Prospektive Teilgruppe

Der Fragebogen der prospektiven Teilgruppe im Rahmen des Myokarditisregisters bestand aus elf Fragen. Darin wurden das aktuelle Befinden, die Häufigkeit von Arztkonsultationen, verordnete Medikamente und noch geplante Untersuchungen erhoben. Außerdem wurde explizit erfasst, ob und in welchem Umfang bzw. welcher Intensität der vorher betriebene Sport nach Diagnosestellung ausgeführt werden konnte.

### 3.5.2 Retrospektive Teilgruppe

Der Bogen der retrospektiven Teilgruppe bestand aus zwölf Fragen zu derzeitigen Beschwerden und zum Verhalten während der Myokarditis. Dabei wurden Informationen zur Dauer der körperlichen Schonung und darüber hinaus zu sonstigen sportlichen Aktivitäten gesammelt. Auch hier wurden aktuelle Medikamente evaluiert.

Als Endpunkt in beiden Teilgruppen galt der kardiale Tod. Dieser trat bei vier Patienten ein. (Stand Juni 2013)

1. Wie viel Zeit ist seit dem letzten Besuch in der Uniklinik Halle vergangen?
   O 1-3 Monate O 4-6 Monate

   O 7-9 Monate O 10-12 Monate

2. Wie geht es Ihnen seit der letzten Vorstellung in der Uniklinik Halle?

   O besser O schlechter O gleich

3. Welche Beschwerden liegen vor?

   O Palpitationen („Herzstolpern“) O Luftnot

   O Pectangina ( Brustschmerz) O Schwindel

   O Synkope (Ohnmacht) O vermehrte Müdigkeit

   O Leistungseinschränkung

4. Haben Sie seit Ihrem letzten Besuch des Zentrums im Rahmen der Studie einen Arzt wegen der Myokarditis aufgesucht?

   O JA O NEIN

   Wenn ja, welchen Arzt/Fachrichtung: _____

5. Nehmen Sie weiterhin Medikamente ein, die wegen der Myokarditis verschrieben wurden?
   O NEIN O JA O NIE GENOMMEN

6. Welche Medikamente nehmen Sie derzeit ein?

   _____

7. Sind noch weitere Untersuchungen geplant?

   O Labor O Langzeit-EKG O Ruhe-EKG O Myokardbiopsie

   O MRT O Echo/Ultraschall O Ergometrie

8. Können Sie wieder Ihren Sport ausüben?

   O JA O NEIN O EINGESCHRÄNKT

9. Ist der Umfang der sportlichen Aktivität im Vergleich zur Zeit vor der Teilnahme in der Studie…..?

   O Reduziert O Gleich O Vermehrt

10. Ist die Intensität der sportlichen Aktivität im Vergleich zurzeit vor der Teilnahme in der Studie…..?

    O Reduziert O Gleich O Vermehrt

11. Ist ein weiterer Besuch bei einem Arzt wegen der Fragestellung Myokarditis vorgesehen?

    O JA O NEIN

**Abbildung 8** Inhalt des Fragebogens der prospektiven Teilgruppe

1. Trat nach der Myokarditis im Jahre («……») erneut eine Myokarditis auf?

O NEIN O JA

2. Traten nach der Myokarditis-Behandlung erneut Beschwerden auf?

O NEIN O JA

2.1 Wenn ja, welcher Art?

O Brustschmerz O Leistungsschwäche O Fieber

3. War nach der Myokarditis-Behandlung erneut eine ärztliche Behandlung notwendig?

O NEIN O JA

4. War daraufhin eine stationäre Behandlung erforderlich?

O NEIN O JA

5. Haben Sie sich während der Myokarditis körperlich belastet?

O NEIN O JA

5.1 Falls Sie sich geschont haben, wie lange?

O 2 Wochen O 4Wochen O 6Wochen O länger

6. Treiben Sie regelmäßig (2-3mal die Woche) Sport?

O NEIN O JA

6.1 Wenn ja, treiben Sie:
O Freizeitsport O Wettkampfsport

7. Sind Sie Raucher?
O NEIN O JA

7.1 Bitte geben Sie genau an, wie viele Zigaretten Sie am Tag rauchen oder, falls zutreffend, bis wann Sie geraucht haben:
O ____ Zigaretten pro Tag seit _____ Jahre(n) O Exraucher

8. Haben Sie Diabetes Mellitus?

O NEIN O JA

9. Haben Sie andere Erkrankungen?

---

10. Ist in Ihrer Familie bereits jemand am Herzen erkrankt?

( Herzinfarkt, Herz-OP, Herzinsuffizienz)

O NEIN O JA

11. Welche Medikamente nehmen Sie aktuell ein?

O Keine
O ACE- Hemmer (Ramipril)
O Diuretika (Furosemid)
O andere:
OBetablocker ( Metoprolol)
OCalciumantagonisten(Verapamil)
OAntiarrythmika(Amiodaron)

**Abbildung 9** Inhalt des Fragenbogens der retrospektiven Teilgruppe

### 3.7 Echokardiographie

Das Ultraschallverfahren stellt die primäre Wahl der nichtinvasiven Diagnostik zur Darstellung von Herzstrukturen und Herzfunktion dar. Darüber hinaus können Perikardergüsse, Thromben, Ischämien und infektiöse Prozesse beurteilt werden. Die Untersuchungsmethode basiert auf Ultraschallwellen, die vom Schallkopf ausgesendet und an den Strukturen des Herzens unterschiedlich stark reflektiert werden. Das zurückgeworfene Echo wird vom Schallkopf registriert. Anhand der unterschiedlichen Geschwindigkeiten und Intensitäten entsteht ein zweidimensionales Graustufenbild. Die Bilder entstehen dabei in Echtzeit. Die Nutzung von Ultraschallwellen stellt eine risikofreie Untersuchungsmethode dar. Nach einem standardisierten Schema durchgeführt, gewährt sie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Die Routine-Echokardiographie nutzt parasternale und apikale Anlotungen am entkleideten Patienten in Linksseitenlage. Der Oberkörper sollte dabei um 20-30° angehoben sein. Begonnen wird mit der parasternalen Achse, wobei der Sektorschallkopf in der Medioklavikularlinie im dritten bis fünften Interkostalraum (ICR) platziert wird. In der B-Bild-Einstellung des Längsschnittes soll das Septum interventrikulare, das Perikard und das Aortenklappenecho ersichtlich sein. Weiterhin erscheinen das linke Atrium, beide Ventrikel sowie der linksventrikuläre Ausflusstrakt mit Aortenwurzel. Auf Aortenklappenebene wird ein Zyklus betrachtet um das linke Atrium, Aortenwurzel und die Aortenklappendiameter zu bestimmen. Um das Septum sowie die posterolaterale Wanddicke und den linken Ventrikel zu messen, wird eine weitere Ebene auf Höhe der Mitralklappensegel untersucht. Anschließend wird die Flussdarstellung der Aorten- und Mitralklappe dokumentiert.
Durch 90°-Drehung des Ultraschallkopfes im Uhrzeigersinn wird in der parasternal kurzen Achse der linke und rechte Ventrikel untersucht. In verschiedenen Ebenen wird jeweils ein Zyklus gespeichert und die Wandkontraktilität beurteilt. Im Anschluss werden Trikuspidal- und Pulmonalklappe auf funktionelle Störungen untersucht. Als nächstes erfolgt die Einstellung des apikalen 4- und 5-Kammerblickes. Der Schallkopf wird tangential auf Höhe des Herzspitzenstoßes im 5. ICR lateral der Medio-klavikularlinie aufgesetzt. In dieser Position werden alle vier Herzhöhlen untersucht. Die funktionelle Beurteilung der Mitral- und Trikuspidalklappe erfolgt durch PW-Doppler-Messung (Pulsed-wave-Doppler) in der Zone des größten transvalvulären Flusses der jeweiligen Klappe. Über der Mitralklappe wird das Verhältnis zwischen frühdiastolischer, passiver und der spätdiastolischen, aktiven linksventrikulären Füllung (E/A-Verhältnis) bestimmt. Es erfolgt eine Zyklusspeicherung im B-Mode sowie die Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Als Norm zählen Werte größer 55%.

Betrachtet werden Blutstromgeschwindigkeit, pulmonalarterieller Druck über der Trikuspidalklappe und die diastolische Funktion. Weiterhin können in dieser Ebene die globale Funktion und der Parameter TAPSE, der die Bewegung des Trikuspidalanulus von der Enddiastole zur Endsystole beschreibt, ermittelt werden.
Im 5-Kammerblick wird die Aortenklappe beurteilt. Dazu wird der Schallkopf nach anterior zum Sternum gekippt. Durch Rotation des Schallkopfes um 90° gegen den Uhrzeigersinn ausgehend vom 4-Kammerblick wird der apikale 2-Kammerblick mit Darstellung des linken Atriums und der linken Kammer erfasst.

### 3.8 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) stellt eine weitere Möglichkeit dar, morphologische und funktionelle Parameter des Herzens zu messen sowie Erkrankungen des Herzmuskels, der Herzklappen und des Perikards zu charakterisieren. Mit der cMRT ist die überlagerungsfreie drei- und vierdimensionale Darstellung des Herzens möglich. Fehlende Strahlenbelastung und Invasivität sowie gute räumliche Auflösung bieten beste Voraussetzung für eine breite Anwendbarkeit. Die cMRT basiert physikalisch auf der Wirkung eines starken Magnetfeldes und dem Einsatz von Radiowellen. Dabei senden Protonen, die durch die Radiowellen innerhalb des Magnetfeldes angeregt werden, Signale aus, die von einem Empfangsgerät aufgenommen und dann in Form von digitalen Bildern gespeichert werden.
Zur Untersuchung befindet sich der Patient in Rückenlage auf einer beweglichen Liege. Um eine Synchronisation mit dem Herzrhythmus zu erzielen, werden EKG-Elektroden angeschlossen. Außerdem wird die Empfangsspule für das MR-Signal über der Brust befestigt. Über einen intravenösen Zugang wird zudem ein Kontrastmittel (Gadolinium DTPA) verabreicht. Während der gesamten Untersuchung wird der Patient aufgefordert sich nicht zu bewegen und erhält konkrete Anleitungen bezüglich der Atmung.
Zuerst erfolgt die Erfassung der anatomischen Verhältnisse und Mehrphasenauf-nahmen in Lang- und Kurzachsenschnitten. Im Anschluss können Funktionsauf-nahmen zur Darstellung von Vitalität und Perfusion durchgeführt werden. Zusätzlich erfolgt die Beurteilung von Flussmessung und Herzklappen. Die Auswertung des Bildmaterials erfordert eine Nachbearbeitung mit spezieller Software und liegt in der Regel nicht unmittelbar nach der Untersuchung vor.
Die MRT bietet den Vorteil in jeder beliebigen Ebene Schichtbilder zu erzeugen. Dabei gibt es zu den Hauptebenen (axial, koronar und sagittal) die Möglichkeit in einfach und mehrfach gewinkelten Scans spezifische Informationen zu erlangen. Alternativ wird das

Herz in der kurzen Achse hinsichtlich der regionalen und globalen Kammerfunktion beurteilt und dabei mögliche Septumdefekte sowie die atrioventrikulären Klappen dargestellt. In der 2-Kammer-Bild-Einstellung liegt der Schwerpunkt in der Beurteilung des jeweiligen Atriums, der Vorder- und Hinterwand sowie der Mitralklappe bzw. der Trikuspidalklappe. Diese beiden Klappen werden ebenfalls im 4-Kammer-Blick dargestellt, wobei zusätzlich das Septum und die Seitenwände der Ventrikel abgebildet werden. Der 3-Kammer-Blick dient der Darstellung von linkem Vorhof, Ventrikel und der Aorten- und Mitralklappe. Die Einstellung der linksventrikulären Ausstrombahn mit Aortenklappe (LVOT) zeigt den linken Ventrikel inklusive Ausstrombahn, Aortenklappe, Aortenbulbus und den aufsteigenden Aortenbogen. Außerdem werden verschiedene Sequenzen genutzt mit denen Gewebedifferenzierungen möglich sind. Dabei bietet die T1-gewichtete Aufnahme durch kurze Echo- und Repetitionszeiten morphologische Hinweise, während in der T2-gewichteten Aufnahme mit langen Echo- und Repetitionszeiten vor allem Ödeme beurteilt werden.

In funktionellen Aufnahmen wie den Gradientenechosequenzen mit kurzen Repetitionszeiten erscheint in Relation zur Flussgeschwindigkeit das Blut hell. Darüber hinaus gibt es Einstellungen, wie die Spinecho-Sequenz, die Aussagen zur Morphologie bietet, wobei das Blut signalarm erscheint (Black-Blood-Technik). Dadurch entsteht ein hoher Kontrast zwischen Myokard und Blut. Die funktionellen Cine-Sequenzen spiegeln die Kontraktion des Herzens mit linksventrikulärer Funktion und Herzmuskelmasse wider. Die Aufnahmen des Herzens unter Kontrastmittelgabe dienen vorrangig der Vitalitätsprüfung. Zum einen kann sich ein Early Enhancement zeigen, das auf einer Kontrastmittelanreicherung in inflammatorisch veränderten Arealen unmittelbar nach Gadoliniumgabe entsteht. Zum anderen stellt sich das Late Enhancement dar. Dabei ist das Gadolinium nach 5 bis 20 Minuten aus gesundem Gewebe bereits wieder entfernt und lediglich noch in avitalen Zellen angereichert, das dadurch hyperintens markiert wird. Durch Synchronisation mittels EKG-Sonden und unter Verwendung einer Gradientenechosequenz wird ein optimaler Kontrastunter-schied zwischen Herzgewebe und Narbengewebe erzielt, so dass eine Unterscheidung zwischen dysfunktionalem, aber noch vitalem, und infarziertem Myokardgewebe ermöglicht wird.

### 3.9 Herzkatheter

Diese Untersuchung wird in einem Herzkatheterlabor unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Dabei liegt der Patient auf einer beweglichen Liege auf dem Rücken. Nach Lokalanästhesie und Stichinzision erfolgt die Punktion des Gefäßes. In der Regel erfolgt

dies in der Leiste über die  Arteria femoralis. Es eignen sich dafür ebenfalls die Arteria brachialis oder die Arteria radialis. Nach Einführen eines atraumatischen J- Drahtes wird mittels Seldinger-Technik eine Schleuse eingebracht. Ein Pigtail-Katheter wird unter Röntgenkontrolle über die Arteria iliaca und die Aorta durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel geschoben. Dort wird der linksventrikuläre Druck in der Systole, frühen und späten Diastole gemessen. Nach Gabe einer geringen Kontrastmittelmenge kann in der Lävokardiographie die Beschaffenheit der Ventrikelwand, die Füllungs- und Kontraktionseigenschaften sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beurteilt werden. Zusätzlich wird der Mitteldruck in der Aorta ascendens ermittelt. Danach erfolgt die Darstellung und Beurteilung der Herzkranzarterien auf Stenosen. Im Anschluss kann eine Myokardbiopsie durchgeführt werden. Als invasives Verfahren kann es bei einer Herzkatheteruntersuchung zu Komplikationen wie Extrasystolen, Nachblutungen, Verletzungen oder Perforation am Myokard und Verschleppung von Thromben kommen.

### 3.10 Myokardbiopsie

Eine Herzmuskelbiopsie ist indiziert, wenn Voruntersuchungen keinen klaren Ausschluss einer Myokarditis erbracht haben. Es besteht die Möglichkeit die Punktion sowohl über die Leistengefäße als auch über zervikale Gefäße durchzuführen. Das anfängliche Prozedere ist dabei dem Vorgehen beim Herzkatheter identisch. Nach Desinfektion und Lokalanästhesie der Punktionsstelle wird ein Führungsdraht  über eine Schleuse eingeführt. Danach wird der Draht unter Röntgenkontrolle zum Herzen vorgeschoben. Über einen Führungskatheter wird das Bioptom eingebracht. Dann werden sechs bis acht Proben gewonnen. Es können sowohl links- als auch rechts- oder biventrikuläre Biopsien entnommen werden. Vor und nach der Probenentnahme wird der Druck im rechten Vorhof gemessen.

Die entnommenen Proben werden histologisch und immunhistologisch auf Basis der Dallas-Kriterien untersucht. Durch die Erweiterung der klassischen Dallas-Kriterien durch histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchungen erhöht sich maßgeblich die Sensitivität. Neue Methoden wie *In-Situ*-Hybridisierung und Polymerasekettenreaktion (PCR) können Erreger direkt im Biopsat nachweisen. Außerdem bietet die immunhistochemische Untersuchung unter Nutzung von monoklonalen Antikörpern mit spezifischen Lymphozytensubpopulationen eine Erweiterung mit großem Informationsgewinn.

Einen großen Nachteil stellt die Invasivität mit daraus entstehenden Risiken dar. Das Komplikationsrisiko liegt allgemein zwischen <1% und 6% (Fowles und Mason,1982;

Deckers et al.,1992; Yilmaz et al.,2010). Schwerwiegendere Komplikationen wie die Entstehung einer Perikardtamponade oder gar Tod sind mit einer Häufigkeit von 0,5 % weitaus seltener (Yilmaz et al., 2010).

### 3.11 Polymerasenkettenreaktion (PCR)

Die Myokardbiopsien wurden nach Extraktion von Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA) molekularbiologisch mit der Polymerasenkettenreatkion (PCR) untersucht. Dazu wurden die Proben der viralen RNA zunächst als Zwischenschritt mittels Reverser Transkriptase in komplementäre DNA (cDNA) überführt. Das Material wurde mit spezifischen Nukleinsäuren von Enteroviren (Coxsackievirus und Echovirus), dem Adenovirus, dem Parvovirus B19 (PVB19), dem humanen Herpesvirus Typ 6 (HHV6) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) beschickt. Bei einigen Patienten wurde ausschließlich aus dem Blut DNA extrahiert, um eine systemische Infektion mit den genannten kardiotropen Viren auszuschließen.

### 3.12 Elektrokardiogramm (EKG)

Ein Elektrokardiogramm (EKG) liefert Informationen zur Frequenz, Rhythmus, Erregungsaus-/rückbildung sowie Lagetyp. Dazu werden dem Patienten nach einem festen Schema Elektroden angebracht. Standardisiert wird ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Dieses registriert simultan die Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger, sowie die Brustwandableitung nach Wilson. Bei der Ableitung nach Einthoven handelt es sich um bipolare Extremitätenableitungen. Die Elektrode am rechten Bein stellt dabei die Erdungselektrode dar. Dadurch werden die Potentialänderungen in der Frontalebene zwischen rechtem und linkem Arm (Ableitung I), zwischen rechtem Arm und linkem Bein (Ableitung II) und zwischen linkem Arm und linkem Bein (Ableitung III) gemessen.

In der unipolaren Ableitung nach Goldberger werden die Potentialänderungen einer differenten gegen eine indifferente Ableitung erfasst. Als indifferente Elektrode fungieren dabei zwei Ableitungspunkte nach Einthoven, die gegen die verbliebene abgleitet werden. So entstehen drei Ableitungen aVR (augmented Voltage right), aVL (augmented Voltage left) und aVF (augmented Voltage foot).

Bei der unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson werden sechs Elektroden (V1 bis V6) nach einem standardisierten Schema an der Thoraxwand angebracht. Dabei bilden

V1 bis V6 die differenten Elektroden, die jeweils gegen eine indifferente abgeleitet werden, so dass Potentialschwankungen gemessen werden können.

### 3.12.1 Langzeit-EKG

Bei einigen Patienten mit Arrhythmien oder Extrasystolen wurde ein Langzeit-EKG durchgeführt. Dazu werden wie beim normalen EKG die Elektroden aufgeklebt und über 24 Stunden belassen. Der Patient trägt über diesen Zeitraum ein kleines Aufnahmegerät bei sich, das im Anschluss am PC ausgewertet wird. Außerdem führt der Patient ein Protokoll über den zeitlichen Verlauf seiner Aktivitäten, um mögliche Veränderungen im EKG einem Ereignis zuordnen zu können

### 3.12.2 Belastungs-EKG

Bei einigen Patienten wurde zusätzlich eine Ergometrie durchführt. Ein Belastungs-EKG dient dazu die aktuelle körperliche Belastbarkeit zu beurteilen und belastungsgetriggerte Ischämien zu erkennen. Dazu werden dem Patienten ein EKG und zusätzlich eine Blutdruckmanschette angelegt. Bei dem Verfahren wird mit einer niedrigen Belastung gestartet, die dann stufenweise erhöht wird. Als Folge kommt es zur Steigerung des Herzzeitminutenvolumens und des Sauerstoffverbrauches.

## 3.13 Urinuntersuchung

Bei einigen Patienten wurde außerdem der Urin untersucht. Die Patienten geben dazu eine Mittelstrahlurinprobe ab. Diese wird im Labor auf pH-Wert, das quantitative Vorliegen von Leukozyten, Erythrozyten, Bilirubin und Urobilirubin untersucht. Außerdem wird registriert, ob Glucose, Proteine oder Ketone enthalten sind.

## 3.14 Statistik

Zur Darstellung kontinuierlicher, normal verteilter Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung, zur Darstellung schief verteilter Median und das 25%- bzw. 75%-Interquartil berechnet. Kategoriale Variablen wurden in % dokumentiert. Zum Vergleich der Mittelwerte normalverteilter Variablen kam der T-Test, zum Vergleich schief verteilter

Variablen der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Der Chi-Quadrat-Test wurde im Falle nominaler Variablen durchgeführt.

Die Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgten nach Kaplan Meyer Überlebenskurven mit Log-Rank-Test sowie uni- und multivariat unter Verwendung des Cox-Regressionstestes.

P-Werte von <0,05 wurden als signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 22.0®.

## 4. Ergebnisteil

### 4.1. Patientenpopulation

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der bei Aufnahme der Patienten im Universitätsklinikum Halle-Wittenberg erhobenen Baselinedaten. Hierbei fällt auf, dass mit 77,5% der gesamten Studiengruppe der Großteil der eingeschlossenen Studienteilnehmer Männer waren. Vergleicht man die retrospektive Gruppe mit der prospektiven Gruppe erkennt man, dass Diabetes, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Herzinsuffizienz ähnlich häufig verteilt waren. Dies trifft auch auf die positive Familienanamnese hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu.

**Tabelle 1** Baselinedaten

| Variable | Gesamt-gruppe (n=102) | retrospektive Gruppe (n=85) | prospektive Gruppe (n=17) |
|---|---|---|---|
| männlich, n (%) | 79 (77,5%) | 66 (83,5%) | 13 (76,4%) |
| *Anamnese* | | | |
| Raucher | 40 (36,9%) | 36 (42,9%) | 4 (23,5%) |
| Diabetes | 8 (7,9%) | 7 (8,3%) | 1 (5,9%) |
| Hypertonie | 37 (36,6%) | 31 (36,9%) | 6 (36,6%) |
| Dyslipoproteinämie | 28 (27,7%) | 25 (29,8%) | 3 (17,6%) |
| Herzinsuffizienz | 40 (39,2%) | 34 (40,0%) | 6 (35,3%) |
| positive FA | 42 (41,6%) | 36 (42,9%) | 6 (35,3%) |

Angabe der Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

FA= Familienanamnese hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Patienten waren durchschnittlich 35,5±14,1 Jahre alt, 85,7±22,3 kg schwer und 1,77±0,1m groß. Dabei wurde im Durchschnitt ein Blutdruck von 75±14,4/121,0±20,3 mmHg und eine Herzfrequenz von 76±17,9 bpm gemessen, so dass sich diese Parameter als unauffällig präsentierten (Tabelle 2).

Mit dem Hintergrundwissen, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Herzmuskelentzündungen auf infektiöser Genese basiert, listet die Tabelle 2 den Aufnahmestatus der Patienten sowie dokumentierte Auffälligkeiten auf. In der Untersuchung fielen bei 9,9% der gesamten Gruppe Beinödeme als Zeichen kardialer Dekompensation auf. Dies wurde nur in der retrospektiven Gruppe dokumentiert. Bei 8,8% aller Patienten war eine Rachenrötung und bei 7,8% ein Rasseln in der pulmonalen Auskultation nachzuweisen.

Demzufolge gab es zum Zeitpunkt der ärztlichen Untersuchung bei weniger als einem Zehntel der Studienteilnehmer Hinweise auf eine klinisch nachweisbare Infektion der oberen oder unteren Atemwege bzw. kardiale Stauungszeichen.

**Tabelle 2** Status bei Aufnahme

| Variable | Gesamt-gruppe (n=102) | retrospektive Gruppe (n=85) | prospektive Gruppe (n=17) |
|---|---|---|---|
| Alter bei Aufnahme | 35,5 ± 14,1 | 35,9±14,8 | 33,2±9,7 |
| Gewicht in kg | 85,7±22,3 | 86,2±23,2 | 83,0±17,0 |
| Größe in m | 1,77±0,1 | 1,77±0,1 | 1,78±0,1 |
| BMI in kg/m$^2$ | 27,2±8,2 | 27,8±8,2 | 24,4±8,2 |
| RR diastolisch in mmHg | 75,0±14,4 | 74,4±14,4 | 78,1±14,2 |
| RR systolisch in mmHg | 121,0±20,3 | 120,5±20,9 | 123,5±17,6 |
| Herzfrequenz in bpm | 76,0±17,9 | 78,0±18,0 | 65,8±13,4 |
| Auskultatorisch Systolikum | 5 (4,9%) | 4 (4,7%) | 1 (5,9%) |
| Atemgeräusch verstärkt | 1 (1,0%) | 1 (1,2%) | 0 |
| Atemgeräusch abgeschwächt | 4 (3,9%) | 4 (3,5%) | 1 (5,9%) |
| Giemen | 1 (1,0%) | 1 (1,2%) | 0 |
| Rasseln | 8 (7,8%) | 7 (8,2%) | 1 (5,9%) |
| Arrhythmie | 7 (6,9%) | 6 (7,1%) | 1 (5,9%) |
| Schwellung der LK | 2 (2,0%) | 1 (1,2%) | 1 (5,9%) |
| Rachenrötung | 9 (8,8%) | 8 (9,4%) | 1 (5,9%) |
| Beinödeme | 10 (9,9%) | 10 (11,9%) | 0 |

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung, kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

BMI= Body Mass Index; RR= Blutdruck; HF= Herzfrequenz

Der Großteil der Studienteilnehmer mit 94,1% suchte dabei aufgrund von bestehenden Beschwerden einen Arzt auf, während die übrigen durch eine Routineuntersuchung evaluiert wurden. Bei Patienten, die hinsichtlich der Diagnose Myokarditis auffielen, erfolgte der Einschluss vor allem im Rahmen der stationären Therapie (47,1%) oder im Zuge der Versorgung in der Zentralen Notaufnahme (41,2%). Lediglich 8,8% wurden durch den Hausarzt und nur 2,9% zur ambulanten Versorgung dem Universitätsklinikum Halle (Saale) zugewiesen.

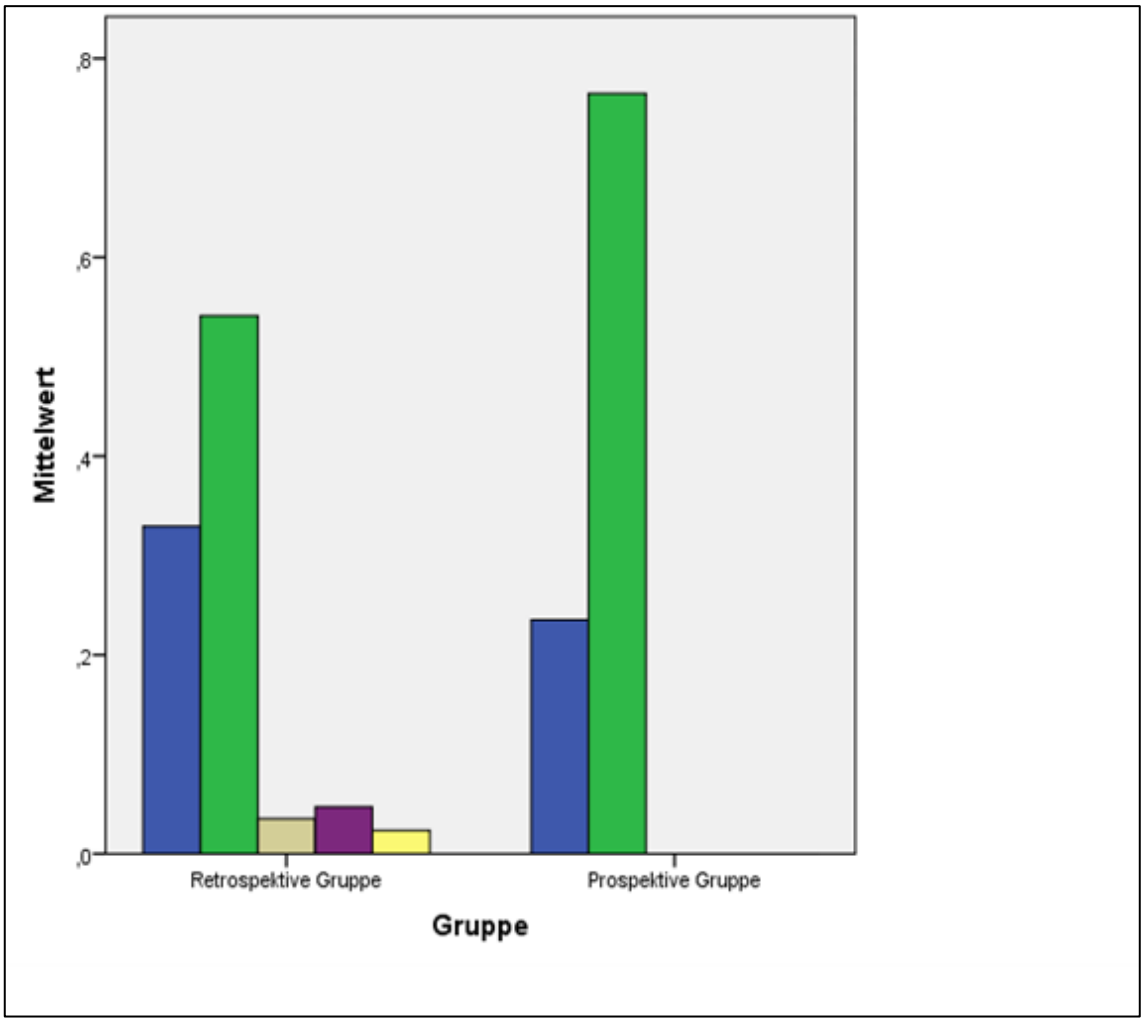


**Abbildung 9** Infektanamnese

blau = kein Infekt; grün = Infekt Atemwege; beige = zahnassoziiert;
violett = Gastroenteritis; gelb = anderer Infekt

Als Symptome wurden in 46,1% der Fälle pectanginöse Beschwerden (47,1% in der retrospektiven Gruppe, 41,2% in der prospektiven Gruppe) und in 38,2% der Fälle Dyspnoe (40% der retrospektiven Gruppe, 29,4% der prospektiven Gruppe) angegeben. Ein knappes Drittel der Patienten (29,4%) klagten über einen Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit. Palpitationen stellten mit 9,8% und Synkopen mit 8,8% seltenere Anlässe für eine Arztkonsultation dar.

Außerdem wurde erfragt in welchem Zeitraum bei den Patienten Infektsymptome auftraten. Dabei bejahten 70,6% der Studienteilnehmer bis zu sieben Tage, 22,4% bis zu vier Wochen und 1,2% bis zu drei Monaten vor der ärztlichen Vorstellung Beschwerden wahrgenommen zu haben. Diese wurden bei 45,1% der Fälle als ein zurückliegender Atemwegsinfekt, in 4,7% als Gastroenteritis und bei 3,5% als zurückliegende Zahnbehandlung beschrieben. Somit war bei 53,3% eine vorangehende,

infektiöse Symptomatik mit der Myokarditis assoziiert. Ein Patient gab an, sich vor kurzem einem Varizenstripping und ein weiterer, sich einer transurethralen Resektion der Prostata unterzogen zu haben. Der Großteil der Gesamtstudiengruppe mit 63,7% verneinte dabei das Vorhandensein von Fieber im Zusammenhang mit dem Infekt. Ein knappes Viertel (23,5%) bejahte eine stattgehabte Therapie mit Antipyretika. Etwa einem Drittel der Studienteilnehmer (32,9%) war ein Infekt nicht erinnerlich.
Die Anordnung aller diagnostischen Schritte oblag dem zuständigen Arzt. Diese basierten vor allem auf dem klinischen Allgemeinzustand der Patienten und dem üblichen Prozedere im Universitätsklinikum Halle (Saale). Konkrete Vorgaben fehlten, so dass die folgenden Daten einen Ist-Zustand der eingeleiteten Maßnahmen widerspiegeln.

### 4.2. Labor

Im Blutbild konnten für Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten sowie für Harnstoff bei den Patienten keine auffälligen Werte nachgewiesen werden. Als Entzündungsparameter wurden Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP) untersucht. Während erstere durchschnittlich nicht pathologisch waren (Referenzbereich Leukozyten 3,80-9,80 Gpt/l), konnte beim CRP (Referenzbereich CRP <5mg/l) ein Anstieg als Hinweis einer Inflammation festgestellt werden. Dabei lag bei 58,1% der Patienten ein CRP>5 mg/l und bei 8,2% der Studienteilnehmer ein Wert von ≤5,0 mg/l vor. Bei den restlichen Patienten wurde dieser Parameter nicht bestimmt. Die Marker Troponin und Kreatininkinase (CK), die auf eine kardiale Schädigung hinweisen, zeigten sich insgesamt erhöht (Referenzwert Troponin <0,04 ng/ml, Referenzbereich CK Männer < 2,85 µmol/l*s, Frauen <2,41 µmol/l*s). Bei den Studienteilnehmern konnten bei 42,8% erhöhte Troponinwerte und bei 37,8% erhöhte CK-Werte bestimmt werden. Bei überwiegend unauffälligen Elektrokardiogrammen stützte dies die Diagnosestellung.

Bei 27,7% bestand anamnestisch eine Dyslipoproteinämie, so dass sich dies auch laborchemisch in den Daten widerspiegelt. Gesamtcholesterin, Triglyceride und LDL-Cholesterin als kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten sich bei einigen Studienteilnehmern leichtgradig erhöht, befanden sich jedoch durchschnittlich im Referenzbereich (Referenzwerte Gesamtcholesterin <6,2 mmol/l; Triglyceride <2,3 mmol/l; LDL <3,9 mmol/l). Das HDL-Cholesterin als protektiver Parameter lag in der retrospektiven Gruppe unter dem Referenzwert von 1,5mmol/l.

**Tabelle 3** Labordaten

| Variable | Gesamt-gruppe (n=102) | retrospektive Gruppe (n=85) | prospektive Gruppe (n=17) |
|---|---|---|---|
| Erythrozyten in Tpt/l | 4,7±0,5 | 4,7±0,5 | 4,8±0,4 |
| Hämoglobin in mmol/l | 8,8±1,0 | 8,7±1,1 | 9,2±0,9 |
| Hämatokrit in l/l | 0,4±0,04 | 0,4±0,05 | 0,4±0,3 |
| Thrombozyten in Gpt/l | 234,3±87,9 | 238,7±86,7 | 214,1±53,1 |
| Leukozyten in Gpt/l | 7,8±2,7 | 8,0±4,9 | 6,8±2,7 |
| CRP in mg/l | 37,6±58,5 | 39,8±58,2 | 26,2±60,6 |
| Troponin in ng/ml | 2,2±4,80 | 2,4±5,2 | 1,2±2,3 |
| CK in µmol/l*s | 4,6±6,8 | 4,3±5,8 | 5,9±10,5 |
| Harnstoff in mmol/l | 5,3±6,2 | 5,6±6,7 | 4,1±1,4 |
| Gesamt-C in mmol/l | 4,6±1,6 | 4,6±1,6 | 4,7±1,7 |
| Triglyceride in mmol/l | 1,5±1 | 1,5±1,0 | 1,4±0,6 |
| LDL-C in mmol/l | 3,1±1,2 | 3,1±1,3 | 3,1±0,9 |
| HDL-C in mmol/l | 1,12±0,4 | 1,0±0,4 | 1,5±0,4 |
| LDL-C/HDL-C-Quotient | 3,1±1,6 | 3,3±1,7 | 2,3±1,0 |

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung

CRP= C reaktives Protein; CK=Kreatininkinase; LDL= Low Density Lipoprotein; HDL= high Density Lipoprotein; –C: Cholesterin

Um die Verdachtsdiagnose Myokarditis zu sichern, wurden bei einigen Patienten weitere diagnostische Schritte eingeleitet. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Eine Probe des Myokards wurde bei 15,6 % der Patienten entnommen. Das zeigt auf, dass die Indikation für dieses invasive Verfahren zu Klärung der Ursache streng gestellt oder gegebenenfalls von Seiten des Patienten abgelehnt wurde.

Eine Polymerasekettenreaktion (PCR) des Blutes zum Nachweis der Virus-DNA wurde bei 20,6% der Gesamtgruppe durchgeführt, um Hinweise auf eine aktuelle oder abgelaufene Infektion zu erhalten. In vier Fällen war die PCR positiv. Hierbei wurden zweimal Adenoviren, sowie jeweils einmal Humane Herpes Viren 6 und Ebsteinbarr-Viren nachgewiesen.

Antikörper gegen kardiotrope Viren im Serum wurden bei 37,3% der Patienten untersucht, dabei jedoch nur insgesamt bei sechs (5,9 %) der Studienteilnehmer nachgewiesen. Dabei waren die Tests zweimal beim Humanen Herpes simplex-Virus, zweimal bei Echovirus, einmal Varizella-Zoster-Virus sowie bei einem Patienten dreifach positiv auf Echovirus, Herpesviren und Respiratorisch-syncytial Virus.

Dabei fällt auf, dass einige diagnostische Schritte wie Myokardbiopsie, PCR des Blutes und die Untersuchung auf kardiotrope Viren in der prospektiven Gruppe seltener durchgeführt wurden (Tabelle 4). Dies weist auf eine Änderung der Diagnostik-strategien hin.

Während jeder Patient ein Ruhe-EKG erhielt, lag bei der Hälfte die Indikation für ein Langzeit-EKG vor und nur in 9,8% der Fälle erfolgte eine Ergometrie. Letzteres lässt sich auf die Ausprägung der Symptomatik und das Gesamtbefinden des Patienten zurückführen. Um eine Beteiligung des urogenitalen Systems, vor allem hinsichtlich einer bestehenden Infektion, zu beurteilen, wurde bei 56,9% der Gesamtgruppe eine Urindiagnostik mittels Urinstatus und -sediment durchgeführt.
Hierbei traten in 12,7% der Fälle pathologische Befunde im Sinne des Nachweises von Nitrit (1,2% vs. 0%), Bakterien (1,2% vs. 0%) oder Leukozyten (10,6% vs. 17,6%) auf.

**Tabelle 4** Diagnostische Parameter

| Variable | Gesamt-gruppe (n=102) | retrospektive Gruppe (n=85) | prospektive Gruppe (n=17) |
|---|---|---|---|
| Myokardbiopsie | 16 (15,6%) | 14 (16,4%) | 2 (11,8%) |
| PCR Blut | 21 (20,6%) | 19 (22,4%) | 2 (11,8%) |
| Virusserologie:<br>kardiotrope Viren untersucht<br>kardiotrope Viren nachgewiesen | <br>38 (37,3%)<br>6 (5,9%) | <br>34 (40%)<br>4 (5,1%) | <br>4 (23,5%)<br>2 (11,8%) |
| 12-Kanal-Ruhe EKG | 102 (100%) | 85 (100%) | 17 (100%) |
| LZ-EKG | 51 (50%) | 40 (47,1%) | 11 (64,7%) |
| Ergometrie | 10 (9,8%) | 8 (9,4%) | 2 (11,8%) |
| Urindiagnostik | 58 (56,9%) | 47 (55,3%) | 11 (64,7%) |

kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

PCR=Polymerasekettenreaktion; EKG=Elektrokardiogramm

### 4.3. Echokardiographie

Eine transthorakale Echokardiographie wurde bei allen Patienten durchgeführt. Die erhobenen Parameter waren zum Teil uneinheitlich, je nach Gruppe oder Untersucher. Die Tabellen 5 (Erstkontakt) und 6 (Verlauf) zeigen einige relevante Echokardiographiebefunde. Die Verlaufsechokardiographien erfolgten im Mittel im Abstand von 6,9 ±2,9 Tagen zum Erstkontakt.

**Tabelle 5** Echokardiographiebefunde bei Erstkontakt

| Echokardiographie_E | Gesamt-gruppe | retrospektive Gruppe | prospektive Gruppe |
|---|---|---|---|
| LVEF in % | 47,4±17,3 | 45,9±16,2 | 56±9,6 |
| LVEF normal | 53 (56,4%) | 42 (53,2%) | 11(73,3%) |
| LVEF gering eingeschränkt | 14 (14,9%) | 11(13,9%) | 3 (20%) |
| LVEF mittelgradig eingeschränkt | 8 (8,5%) | 7 (8,9%) | 1(6,7%) |
| LVEF hochgradig eingeschränkt | 19 (20,2%) | 19(24,1%) | 0 |
| LVPWd_E in cm | 1,08±0,2 | 1,08±0,2 | 1,08±0,1 |
| LVDs_E in cm | 4,11±1,2 | 4,15±1,2 | 3,72±1,3 |
| IVSd_E in cm | 1,08±0,2 | 1,09±0,2 | 0,99±0,2 |
| IVSs_E in cm | 1,36±0,3 | 1,36±0,3 | 1,32±0,3 |
| TAPSE_E in mm | 22,50±4,7 | 21,57±4,1 | 25,57±5,7 |
| E/A_E | 1,49±0,4 | 1,53±0,3 | 1,11±0,7 |
| E/E´_E | 9,66±5,2 | 10,03±5,5 | 7,69±3,2 |
| LVEDD_E in mm/m$^2$ | 34,76±34,6 | 34,76±34,6 | kW |
| Vitium_E | 23 (33,3%) | 20 (37,5%) | 3 (21,3%) |
| Wandbewegungsstörung_E | 27 (36,5%) | 25 (41,7%) | 2 (14,2%) |
| Perikarderguss_E | 17 (20,4%) | 15 (23,1%) | 2 (11,8%) |
| diastolische Funktionsstörung | 16 (16,3%) | 16 (18,8%) | 0 |

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung, kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVPWd= left ventricular posterior wall dimensions; LVDs= left ventricular end systolic diameter; IVSd= interventricular septal end diastole; IVDd= interventricular septal end systole; TAPSE= tricuspid annular plane systolic excursion; E/A= ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities; E/E´= ratio of E' with peak E velocity; LVEDD= left ventricular end diastolic diameter; _E= jeweiliger Parameter Erstkontakt; kW= kein Wert

Bei der ersten Echokardiographie lag in der Gesamtgruppe mit 47,4±17,3% eine gering eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor. Differenziert man zwischen beiden Gruppen zeigt sich eine normale LVEF in der prospektiven Gruppe. Der größte Anteil dieser Gruppe mit 73,3% hatte eine LVEF >55%. In der retrospektiven Gruppe war insgesamt eine geringe Pumpeinschränkung nachweisbar. Die Hälfte der Teilnehmer (53,2%) zeigte keine Einschränkungen. Eine mögliche Ursache liefert die Voraussetzung regelmäßiger sportlicher Aktivität als Einschlusskriterium unter den prospektiven Studienteilnehmern. In der Kategorie einer leichten Einschränkung der Pumpfunktion dominierte der Anteil der prospektiven Gruppe (20% vs. 13,9%), während sich hinsichtlich einer mittelgradigen Einschränkung beinahe kein Unterschied zwischen beiden Gruppen echokardiographisch zeigte. Eine hochgradige Einschränkung der Auswurfleistung mit unter 30% LVEF bestand nur in der retrospektiven Gruppe.

Die Tabelle stellt unter anderem Parameter zur Beurteilung der linken Herzfunktion wie den linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVDs) und den Durchmesser des interventrikulären Septums (IVS) dar.

Der LVDs (Normwert 3,9-5,3 cm) präsentierte sich anfangs unauffällig, während die Dicke des interventrikulären Septums (IVS) in der Diastole sowie die diastolische Hinterwanddicke (LVPWd) (Normwerte 0,6-0,9 cm) leichtgradig erhöht zeigten.

Der im Vierkammerblick mittels M-Mode ermittelte Parameter TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion, Normalwerte > 20mm) beschreibt als Charakteristikum des rechten Herzens die Bewegung des Trikuspidalringes von der Enddiastole und Endsystole. Bei der erhobenen Studiengruppe stellt sich die TAPSE insgesamt ohne pathologischen Wert dar.

Peak E und A stellen Werte der diastolischen Funktion dar. E entsteht durch die frühdiastolische Füllung des Ventrikels, A geht aus der Vorhofkontraktion enddiastolisch hervor. Beide spiegeln eine Relaxation bzw. Dehnung des Ventrikelmyokards wider. Mittels PW-Doppler kann das Verhältnis von E/A über der Mitralklappe und der linksventrikuläre Füllungsindex (E/E', Normwert <8) beurteilt werden. Letzterer beschreibt die passive linksventrikuläre Füllung und stellt sich bei einer systolischen Funktionsstörung bzw. bei einer diastolischen Druckerhöhung des linken Ventrikels pathologisch dar. Ein erhöhter Wert von E/E´ konnte in der Aufnahmeechokardiographie festgestellt werden, wobei der sicher pathologische Bereich (>15) im Mittel nicht erreicht wurde. Das Verhältnis von E/A ist in der Gesamtgruppe der Echokardiographien als unauffällig zu bewerten und spricht somit nicht für eine restriktive Störung. Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD, Normwert 22-32 mm/$m^2$) zeigte sich in der retrospektiven Gruppe leicht erhöht. Dies deutet auf eine Volumenüberladung des linken Ventrikels und/oder eine diastolische Herzinsuffizienz hin. Unter den prospektiven Probanden wurde dieser Parameter nicht bestimmt.

Bei Aufnahme konnten bei 33,3% der Gesamtpopulation ein Vitium, bei 36,5 % Wandbewegungsstörungen und bei 20,4% ein Perikarderguss nachgewiesen werden. Auffallend ist dabei, dass diese Einschränkungen in der retrospektiven Gruppe etwa doppelt so häufig auftraten.

Bei der Kontrollechokardiographie zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion mit durchschnittlich 50,4±18,3% (Ausgangswert 47,4±17,3%). Insgesamt wurde bei einem geringeren Anteil der Patienten eine normale Ejektionsfraktion gemessen, da insbesondere Patienten mit einem pathologischen Erstbefund eine echokardiographische Verlaufskontrolle erhielten. Eine normale Pumpfunktion bestand bei 80% der prospektiven Gruppe, war jedoch in der retrospektiven Gruppe nur bei einem Drittel (33,3%) sichtbar. Eine

hochgradige Reduktion der Herzauswurfleistung konnte in der retrospektiven Gruppe bei 39,5% gemessen werden, während in der prospektiven Gruppe kein Patient von einer starken Einschränkung betroffen war.

**Tabelle 6** Echokardiographiebefunde im Verlauf

| Echokardiographie Verlauf | Gesamt-Gruppe (n=53) | retrospektive Gruppe (n=48) | prospektive Gruppe(n=5) |
|---|---|---|---|
| LVEF in % | 50,4±18,3 | 48,3±18,8 | 50±11,5 |
| LVEF normal | 20 (37,7%) | 16 (33,3%) | 4 (80%) |
| LVEF gering eingeschränkt | 7 (13,2%) | 7 (14,6%) | 0 |
| LVEF mittelgradig eingeschränkt | 7 (13,2%) | 6 (12,5%) | 1 (20%) |
| LVEF hochgradig eingeschränkt | 19 (35,8%) | 19 (39,6%) | 0 |
| LVPWd_V in cm | 1,06±0,3 | 1,05±0,3 | 1,16±0,0 |
| LVDs_V in cm | 3,37±0,8 | 3,73±0,8 | 3,14±0,4 |
| IVSd_V in cm | 0,97±0,3 | 0,97±0,3 | 0,97±0,1 |
| IVSs_V in cm | 1,36±0,3 | 1,40±0,3 | 1,05±0,3 |
| TAPSE_V in mm | 20,22±5,4 | 20,75±5,6 | 16,0±0 (n=1) |
| E/A_V | 1,43±0,2 | 1,43±0,2 | kW |
| E/E´_V | 8,22±2,4 | 8,22±2,4 | kW |
| Vitium_V | 6 (23,2%) | 5 (21,7%) | 1 (33,3%) |
| Wandbewegungsstörung_V | 10 (31,3%) | 10 (35,7%) | 0 |
| Perikarderguss_V | 13 (33,3%) | 12 (35,3%) | 1 (20%) |
| diastolische Funktionsstörung | 4 (1,9%) | 4 (4,7%) | 0 |

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung, kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVPWd= left ventricular posterior wall dimensions; LVDs= left ventricular end systolic diameter; IVSd= interventricular septal end diastole; IVDd= interventricular septal end systole; TAPSE= tricuspid annular plane systolic excursion; E/A= ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities; E/E´= ratio of E' with peak E velocity; LVEDD= left ventricular end diastolic diameter; _V= jeweiliger Parameter im Verlauf; kW = kein Wert

In der Verlaufsechokardiographie zeigten sich LVDs und TAPSE weiterhin unauffällig, wobei hier nur eine geringe Aussagefähigkeit besteht, da in der prospektiven Gruppe der Parameter TAPSE nur bei einem Patienten im Follow-up bestimmt wurde. Die Dicke des interventrikulären Septums (IVS) sowie die diastolische Hinterwanddicke (LVPWd) präsentierten sich wie anfangs leichtgradig erhöht. Die in der Aufnahmeuntersuchung beobachtete leichte Relaxationsstörung zeigte im Follow-up einen regredienten Verlauf. Anzeichen einer restriktiven Störung waren erneut nicht nachweisbar. Pathologische

Befunde wie Vitium, Wandbewegungsstörungen und Perikarderguss zeigten keinen wesentlichen Rückgang im Verlauf. Dagegen ging die Störung der diastolischen Funktion deutlich von 16,3% auf 1,9% zurück.

### 4.4. Kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT)

Zur weiteren Diagnostik bei einer Myokarditis gehört die cMRT, da dieses Verfahren über den Nachweis von Wandbewegungsstörungen und einem Late Enhancement einen großen Teil zur nichtinvasiven Diagnosestellung beiträgt.

**Tabelle 7** Ergebnisse der kardialen Magnetresonanztomographie

| Variable | Gesamtgruppe (n=82) | retrospektive Gruppe (n=67) | prospektive Gruppe (n=15) |
|---|---|---|---|
| Ödemnachweis | 8 (7,8%) | 7 (8,2%) | 1 (5,9%) |
| Late Enhancement-Nachweis | 34 (33,3%) | 27 (31,8%) | 7 (41,2%) |
| Vitiumnachweis | 6 (5,9%) | 6 (7,1%) | 0 |
| Wandbewegungsstörung | 12 (11,9%) | 10 (11,9%) | 2 (11,8%) |
| Perikarderguss | 17 (16,8%) | 16 (19,0%) | 1 (5,9%) |
| LVEF in % | 34,9±15,7 | 33,9±15,7 | 47,5±10,6 |

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung, kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

MRT= Magnetresonanztomographie; LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Wie in Tabelle 7 dargestellt, erhielten in unserer Studiengruppe 82 Patienten der Gesamtgruppe (80,4%) eine cMRT, unter den prospektiven Studienteilnehmer waren es 15 der 17 Patienten (88,2%). Dies zeigt welchen etablierten Stellenwert dieses Verfahren einnimmt. Am häufigsten konnte ein für die Myokarditis typisches Late Enhancement bei einem Drittel der untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Dieses fand sich dabei am häufigsten lateral inferior (28,1%), supepikardial (25%) und in der Lateralwand (21,9%). Seltener war es midmyokardial (12,5%), septal (9,4%) und epimyokardial (3,1%) lokalisiert. Ein Perikarderguss zeigte sich bei 16,8%, eine Wandbewegungsstörung bei 11,9% und ein Ödem nur bei 7,8% der Gesamtgruppe. Ein Vitium konnte nur in der retrospektiven Gruppe nachgewiesen werden. Bezüglich der LVEF zeigten beide Gruppen einen großen Unterschied. In der prospektiven Gruppe wurde eine LVEF von 47,5±10,6% gemessen, während in der retrospektiven Gruppe eine mittel- bis hochgradige Einschränkung der LVEF von 33,9±15,7% bestand. Jedoch konnte insgesamt bei mehr als der Hälfte der Gesamtgruppe (56%) eine normale

linksventrikuläre Ejektionsfraktion nachgewiesen werden. Eine eingeschränkte LVEF zeigte sich beinahe nur bei den retrospektiven Teilnehmern. Dort trat eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion mit einer LVEF von < 30% bei 19,7% der Patienten, eine mittelmäßige Einschränkung mit LVEF von 30-44% bei 16,4% der Teilnehmer und eine geringe Einschränkung mit einer LVEF von 45-54% bei 14,8% der Fälle auf. Es lässt sich also festhalten, dass sich in der prospektiven Gruppe beinahe keine Einschränkung der Funktion des linken Herzens in der cMRT zeigte.

### 4.5 Diagnosestellung der Myokarditis

Die Diagnosestellung erfolgte in den meisten Fällen aufgrund klinischer Hinweise und fachlicher Einschätzung durch den behandelnden Arzt. Dabei nahmen die klinische Untersuchung und die Anamnese einen hohen Stellenwert ein. Bei 46 Patienten (45,1% der Gesamtgruppe, 41 in der retrospektiven und 4 der prospektiven Teilnehmer) zeigten sich in der Echokardiographie deutliche Hinweise auf eine Myokarditis. In der cMRT fanden sich in 42,2% mit einer Herzmuskelentzündung vereinbare Befunde (43 Teilnehmer der retrospektiven Gruppe und sieben der prospektiven Gruppe). Nur bei sieben Patienten erfolgte die Diagnosestellung anhand eines serologischen Nachweises.

### 4.6 Medikation

Die Tabellen 8 und 9 zeigen einen Vergleich der Medikation beider Gruppen sowohl bei der Aufnahme als auch im Follow-up. Die Erhebung dieser Daten erfolgte von Oktober 2011 bis September 2013. Da bisher lediglich Evidenzdaten aus wenigen retrospektiven Studien in den Leitlinien zur Therapie bei Myokarditis existieren, lag hierauf ein besonderes Augenmerk. Die Ausgangswerte beinhalten dabei sowohl bereits vor der Diagnose der Myokarditis eingenommene Medikamente als auch neu angesetzte. Die Verordnung von Medikamenten oblag dabei dem jeweils zuständigen Arzt. Dieser entschied anhand seines Fachwissens und des Gesundheitszustandes des Patienten, ob eine medikamentöse Therapie oder Anpassung erforderlich war und welches Präparat für den Patienten am Geeignetsten schien. Es gab in der Studie diesbezüglich keinerlei Vorgaben.

Bei näherer Betrachtung fällt hierbei der hohe Einsatz von Betablockern in der gesamten Gruppe mit 73,5% und von ACE-Hemmern mit 69,3% auf. Unter den ACE-Hemmern

wurde ausschließlich auf Ramipril zurückgegriffen, mit der Ausnahme eines Patienten der Captopril erhielt.

Neben der Auflistung der Häufigkeit der verschiedenen Medikamentengruppen, zeigen die Tabellen die Anzahl der einzelnen Präparate auf. Unter den Betablockern war Metoprolol mit 50,6% in der Gesamtmenge der am häufigsten verabreichte Wirkstoff, gefolgt von Carvedilol mit 37,3% und Bisoprolol mit 12%. Diese Verteilung bleibt bei einer Gegenüberstellung der retrospektiven und prospektiven Gruppe erhalten. Da bei ärztlicher Vorstellung lediglich 36,6% das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie angaben, stieg der Bedarf einer akuten antihypertensiven Therapie stark an.

Wesentlich seltener kamen Aldosteronantagonisten mit 25,7% und Diuretika mit 25,5% in der gesamten Studiengruppe zum Einsatz. In der prospektiven Gruppe erhielt lediglich ein Patient ein Diuretikum. Insgesamt betrachtet wurden unter den Diuretika in absteigender Reihenfolge Torasemid mit 52%, Hydrochlorthiazid mit 32% und Furosemid mit 16% verordnet. Weniger als jeder zehnte Studienteilnehmer erhielt einen Angiotensinrezeptorantagonisten (8,7%) oder einen Calciumantagonisten (8,8%), wobei in 100% der Fälle Amlodipin gegeben wurde.

In der prospektiven Gruppe kamen weder Calciumantagonisten noch Angiotensinrezeptorantagonisten zum Einsatz. Außerdem wurde nur einem Patienten ein Diuretikum, in dem Fall Furosemid, verordnet.

In der Gegenüberstellung beider Gruppen fällt auf, dass in der retrospektiven Gruppe bei einer größeren Anzahl der Patienten Medikamente notwendig waren.

Die Follow-ups erfassten neben dem aktuellen Befinden und dem Verlauf der Erkrankung die Medikamenteneinnahme. Die Verlaufsdaten zeigen, dass ACE-Hemmer und Betablocker in der mittelfristigen Therapie weiterhin einen hohen Stellenwert besitzen. In der retrospektiven Gruppe erhielten 67,1% (Ausgangswert 75,3%) Betablocker und 65,5% (Ausgangswert 69%) ACE-Hemmer. In absteigender Häufigkeit wurden Metoprolol mit insgesamt 52,5%, Carvedilol mit insgesamt 37,3% und Bisoprolol mit insgesamt 10,2% verordnet. Die Verteilung blieb damit in Bezug zur Ausgangssituation unverändert.

Bei den prospektiven Studienteilnehmern ist der Einsatz dieser beiden Medikamentengruppen stark zurückgegangen. Die medizinische Indikation war nur noch bei jeweils 11,8% (Ausgangswerte ACE-Hemmer 70,6%, Ausgangswert Betablocker 64,7%) gegeben. Dies spricht auch für einen insgesamt positiven Verlauf der Erkrankung.

Aldosteron-, Calcium-, und Angiotensinrezeptorantagonisten sowie Diuretika kamen im Verlauf nur noch in der retrospektiven Gruppe zum Einsatz. Im Vergleich zur Ausgangssituation blieb der Gebrauch von Calcium- (10,6% zu 11,8%) und

Angiotensinantagonisten (10,6% zu 9,4%) bei diesen Studienteilnehmern beinahe unverändert, während Aldosteronantagonisten und Diuretika seltener verordnet wurden. Wie bereits zu Anfang bleibt unter den Aldosteronantagonisten Eplerenon und unter den Diuretika Torasemid das am häufigsten verwendete Präparat. Hinsichtlich der Gabe von Angiotensinrezeptorblockern lagen zu Beginn Candesartan und Valsartan mit jeweils 33,3% vorn, gefolgt von Olmesartan mit 2,2% und Losartan mit 11,1%. In den Follow-ups dominierte die Verordnung von Valsartan in etwa der Hälfte der Fälle, während Losartan bei einem Viertel der Patienten und Candesartan sowie Olmesartan jeweils von einem Achtel der Studienteilnehmer eingenommen wurde. Der Einsatz von Diuretika sank von 25,5% auf 15,7%. Dies deutet auf einen Rückgang kardialer Dekompensationen hin.

**Tabelle 8** Medikation Ausgangswerte

| Variable | Gesamtgruppe (n=102) | retrospektive Gruppe (n=85) | prospektive Gruppe (n=17) |
|---|---|---|---|
| ASS | 18 (17,8%) | 16 (19%) | 2 (11,8%) |
| ACE-Hemmer | 70 (69,3%) | 58 (69%) | 12 (70,6%) |
| *Ramipril* | 69 (98,6%) | 58 (100%) | 11 (91,6%) |
| *Captopril* | 1 (1,4%) | 0 | 1 (8,3%) |
| Betablocker | 75 (73,5%) | 64 (75,3%) | 11 (64,7%) |
| *Metoprolol* | 38 (50,6%) | 32 (50%) | 6 (54,5%) |
| *Carvedilol* | 28 (37,3%) | 25 (40,6%) | 2 (18,2%) |
| *Bisoprolol* | 9 (12,0%) | 6 (9,4%) | 3 (27,3%) |
| Aldosteron-Antagonisten | 26 (25,7%) | 24 (28,4%) | 2 (11,8%) |
| *Eplerenon* | 17 (65,4%) | 16 (66,6%) | 1 (50,0%) |
| *Spironolacton* | 9 (34,6%) | 8 (33,3%) | 1 (50,0%) |
| Ca-Antagonisten | 9 (8,8%) | 9 (10,6%) | 0 |
| *Amlodipin* | 9 (100%) | 9 (100%) | 0 |
| ARB | 9 (8,8%) | 9 (10,6%) | 0 |
| *Olmesartan* | 2 (22,2%) | 2 (22,2%) | 0 |
| *Valsartan* | 3 (33,3%) | 3 (33,3%) | 0 |
| *Losartan* | 1 (11,1%) | 1 (11,1%) | 0 |
| *Candesartan* | 3 (33,3%) | 3 (33,3%) | 0 |
| Diuretika | 25 (25,5%) | 24 (28,2%) | 1 (5,9%) |
| *Furosemid* | 4 (16%) | 3 (12,5%) | 1 (100%) |
| *Torasemid* | 13 (52%) | 13 (54,2%) | 0 |
| *Hydrochlorothiazid* | 8 (32%) | 8 (33,3%) | 0 |

Kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

ASS=Actylsalicylsäure; ACE-Hemmer=Angiotensin Converting Enzyme Hemmer; Ca-Antagonisten= Calcium-Antagonisten; ARB= Angiotensinrezeptorblocker

**Tabelle 9** Medikation Follow-up

| Variable | Gesamtgruppe (n=102) | retrospektive Gruppe (n=85) | prospektive Gruppe (n=17) |
|---|---|---|---|
| ASS | 14 (16,7%) | 14 (13,9%) | 0 |
| ACE-Hemmer | 50 (49%) | 48 (56,5%) | 2 (11,8%) |
| Ramipril | 50 (100%) | 48 (100%) | 2 (100%) |
| Captopril | 0 | 0 | 0 |
| Betablocker | 59 (57,8%) | 57 (67,1%) | 2 (11,8%) |
| *Metoprolol* | 31 (52,5%) | 30 (52,6%) | 1 (50,0%) |
| *Carvedilol* | 22 (37,3%) | 22 (38,6%) | 0 |
| *Bisoprolol* | 6 (10,2%) | 5 (8,8%) | 1 (50,0%) |
| Aldosteron-Antagonisten | 18 (17,8%) | 18 (21,4%) | 0 |
| *Eplerenon* | 14 (77,7%) | 14 (77,7%) | 0 |
| *Spironolacton* | 4 (22,2%) | 4 (22,2%) | 0 |
| Ca-Antagonisten | 10 (9,8%) | 10 (11,8%) | 0 |
| *Amlodipin* | 9 (90%) | 9 (90%) | 0 |
| ARB | 8 (7,8%) | 8 (9,4%) | 0 |
| *Olmesartan* | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 0 |
| *Valsartan* | 4 (50,0%) | 4 (50,0%) | 0 |
| *Losartan* | 2 (25,0%) | 2 (25,0%) | 0 |
| *Candesartan* | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 0 |
| Diuretika | 16 (15,7%) | 16 (18,8%) | 0 |
| *Furosemid* | 3 (18,8%) | 3 (18,8%) | 0 |
| *Torasemid* | 9 (56,3%) | 9 (56,3%) | 0 |
| *Hydrochlorthiazid* | 4 (25,0%) | 4 (25,0%) | 0 |

Kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

ASS=Actylsalicysäure; ACE-Hemmer=Angiotensin Converting Enzyme Hemmer; Ca-Antagonisten= Calcium-Antagonisten; ARB= Angiotensinrezeptorblocker

### 4.7 Endpunkte

Als Endpunkte wurden kardialer Tod und erneute Myokarditis definiert. In dieser Studie starben über den Beobachtungszeitraum vom Einschluss im September 2011 bis September 2013 vier Patienten. Nochmal erwähnt sei, dass retrospektiv zusätzlich der Einschluss von Patienten, die aufgrund der Diagnose oder Verdachtsdiagnose Myokarditis im Department für Innere Medizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) ambulant oder stationär in den Jahren 2003 bis September 2013 vorstellig waren, eruiert wurden. Alle verstorbenen Teilnehmer waren männlich und Teil der retrospektiven

Gruppe. Bei keinem der Todesfälle zeigte sich in der Echokardiographie ein Perikarderguss, dafür jedoch eine Ruhetachykardie. Bei drei der vier Patienten bestand zum Zeitpunkt der Behandlung oder in kürzester Vergangenheit anamnestisch ein Atemwegsinfekt. Durchschnittlich wurden die Patienten 12,8 Tage bei Ersthospitalisation stationär behandelt. Der Todeszeitpunkt lag durchschnittlich 427 Tage nach Einweisung ins Uniklinikum Halle.
Im Weiteren werden die einzelnen Patienten näher beschrieben.

### 4.7.1 Kardialer Tod

**Tabelle 10** Endpunkt „Kardialer Tod“

| Variable | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 | Patient 4 |
|---|---|---|---|---|
| Alter | 27 | 45 | 18 | 24 |
| Geschlecht | m | m | m | m |
| KH Tage bei Ersthospitalisation | 9 | 1 | 20 | 21 |
| Im KH verstorben | ja | ja | ja | ja |
| RR systolisch in mmHg | 90 | 90 | 100 | 194 |
| RR diastolisch in mmHg | 50 | 70 | 51 | 124 |
| Herzfrequenz in bpm | 145 | 124 | 110 | 114 |
| LVEF_E in % | 5 | 15 | 55 | 48 |
| Perikarderguss | nein | nein | nein | nein |
| Drogen/Alkohol | ja/ja | nein/ja | nein/nein | nein/nein |
| Raucher | ja | ja | nein | nein |
| Biopsie | nein | nein | nein | nein |
| Virennachweis | nein | nein | nein | nein |
| Late Enhancement | nein | kW | ja | ja |
| Linksherzkatheter | nein | nein | nein | ja |
| Infekt | Atemwege | kein | Atemwege | Atemwege |
| Fieber | nein | nein | ja | nein |

Kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

m= männlich; w= weiblich; KH=Krankenhaus; RR=Blutdruck; LVEF_E= linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Erstkontakt; kW= kein Wert

Patient 1, wurde bei Zustand nach Reanimation im Rahmen eines kardiogenen Schocks bei Myokarditis, Infarktpneumonie und fulminanter Lungenarterienembolie im Universitätsklinikum in Halle behandelt. Dort erfolgte eine Resektion des rechten Unterlappens mit Anlage von Drainagen sowie bei folgendem Hämatothorax eine

Revisions-OP. Postoperativ wurde bei bestehender Pupillendifferenz eine kraniale CT (Computertomographie) sowie eine Thorax-CT durchgeführt, bei der ein Verschluss der Carotis rechtsseitig sowie thrombotisches Material in der Aorta ascendens diagnostiziert wurde. Zusätzlich ließen sich Thromben im linken Ventrikel nachweisen. Zur weiteren Behandlung wurde der Patient ins Herzzentrum Berlin verlegt. Drei Jahre nach der Behandlung in Halle verstarb er im Alter von 27 Jahren in Berlin. Fremdanamnestisch sind bei ihm regelmäßiger Konsum von Methamphetamin, Alkohol und Nikotinabusus bestätigt worden. Bei Aufnahme ins Krankenhaus wurde ein Blutdruck von 90/50 mmHg sowie eine Herzfrequenz von 145 bpm gemessen. Im Labor zeigten sich erhöhte Leukozytenwerte. Echokardiographisch fand sich eine massiv eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion von 5% bei fehlendem Perikarderguss. Auf eine Serologie, cMRT oder Myokardbiopsie wurde verzichtet.

Bei dem 2. Todesfall handelt es sich um einen 45-Jährigen Obdachlosen mit chronischen Alkohol- und Nikotinabusus in der Anamnese. Er verstarb in Folge eines kardiogenen Schocks bei akuter Myokarditis in der ersten Nacht auf der Intensivstation. Initial wurden folgende Parameter erhoben: Blutdruck 90/70 mmHg, Herzfrequenz von 124 bpm, LVEF von 15% ohne Nachweis eines Perikardergusses, kein Fieber. Bei sehr schlechtem Allgemeinzustand erfolgte weder eine serologische Infektsuche noch eine cMRT oder Myokardbiopsie. Ein Infekt wurde anamnestisch nicht erhoben und konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei Patient 3 erfolgte die stationäre Einweisung wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes nach fieberhaftem Infekt bei Perikarditis und begleitender Myokarditis. Zum Zeitpunkt der stationären Behandlung war er 17 Jahre alt. In der Anamnese wurde eine Hypothyreose angegeben. Der Aufnahmestatus war charakterisiert durch einen positiven Schockindex (Blutdruck von 100/50mmHg, Herzfrequenz 110 bpm) sowie eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 55% ohne Perikarderguss. Serologisch konnten keinen Viren nachgewiesen werden. Eine Linksherzkatheteruntersuchung erfolgte nicht. Hinsichtlich der Diagnosesicherung zeigte sich in der cMRT ein Late Enhancement. Der regelmäßige Konsum von Nikotin, Alkohol oder Drogen wurde verneint. Der Patient erhielt eine intensivierte symptomatische Therapie hinsichtlich Herzinsuffizienz mit Diuretikagabe, Analgesie und die Anweisung zur strikten Bettruhe. Er verstarb im Alter von 19 Jahren an hypoxischen Hirnschaden nach suizidaler Strangulation im Krankenhaus Bad Berka.

Ein weiterer Patient (4) mit einem Marfansyndrom mit Ektasie der Aorta ascendens und Aortendilatation als Hauptdiagnose verstarb im Alter von 24 Jahren fünf Jahre nach der

begleitenden Diagnosestellung einer Myokarditis an Herzkreislaufstillstand bei kardiogenem Schock im Krankenhaus. Während die vorangegangenen Fälle hypotone Blutdruckwerte zeigten, fielen bei diesem Patienten initial Werte von 194/124 mmHg und eine Herzfrequenz von 114 bpm auf. Zusätzlich war dies der einzige Fall, bei dem eine Linksherzkatheteruntersuchung zum Ausschluss einer Koronaren Herzkrankheit durchgeführt wurde. Die linksventrikuläre Pumpfunktion war leicht reduziert, in der cMRT zeigte sich eine Kontrastmittelanreicherung. Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum wurden negiert. Ein nicht fieberhafter Atemwegsinfekt vor der Myokarditis war erinnerlich.

### 4.7.2 Erneute Myokarditis

**Tabelle 11** Endpunkt „Erneute Myokarditis“

| Variable | Patient 5 | Patient 6 | Patient 7 |
|---|---|---|---|
| Alter | 50 | 59 | 28 |
| Geschlecht | w | m | m |
| KH Tage | 10 | 7 | 6 |
| RR systolisch in mmHg | 150 | 116 | 120 |
| RR diastolisch in mmHg | 80 | 73 | 80 |
| Herzfrequenz in bpm | 75 | 92 | 70 |
| LVEF_E in % | 55 | 30 | 55 |
| Perikarderguss | nein | nein | nein |
| Drogen/Alkohol | nein/nein | nein/nein | nein/nein |
| Raucher | nein | nein | ja |
| Biopsie | ja | ja | nein |
| Virennachweis | ja | nein | nein |
| Late Enhancement | nein | nein | nein |
| Linksherzkatheter | ja | ja | ja |
| Leukozyten in Gpt/l | 7,07 | 12,22 | Normbereich |
| Infekt | kein | Z.n. TURP | nein |
| Fieber | kein | kein | nein |

Kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. in %

m= männlich; w= weiblich KH=Krankenhaus; RR=Blutdruck; LVEF_E= linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Erstkontakt; Z.n. TURP= Zustand nach transurethraler Prostataresektion

In unserer Studie erkrankten drei Patienten erneut an einer Myokarditis. Hierbei muss auch an die Möglichkeit einer fortlaufenden chronischen Myokarditis gedacht werden. Bei zwei Patienten erfolgte eine Myokardbiopsie sowie bei allen der Ausschluss einer

Koronaren Herzkrankheit mittels Linksherzkatheteruntersuchung. Bei zwei der drei Fälle erfolgte die Überprüfung der Herzkranzgefäße, wahrscheinlich aufgrund des höheren Alters. Bei erneuter Myokarditis zeigten sich weder Perikarderguss, Ruhetachykardie noch der Nachweis eines Late Enhancements. Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch und ein Infekt konnten nicht eruiert werden.

Darunter befand sich eine 50-jährige Frau (5), die nach neun Monaten mit erneuter Myokarditis, aufgrund zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes stationär behandelt wurde. Als Nebendiagnosen waren bei ihr Arterielle Hypertonie, paroxysmales Vorhofflimmern sowie eine Struma nodosa mit Zustand nach Radiotherapie bekannt. Initial konnte die Diagnose sowohl bioptisch als auch serologisch durch Nachweis von EBV bestätigt werden. Trotz Virennachweis fand sich kein Late Enhancement in der cMRT. Darüber hinaus bestanden weder eine echokardiographische Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion noch ein Perikarderguss, ein Infekt und/oder Fieber. Außerdem wurde bei ihr eine Myokardszintigraphie durchgeführt, die einen Vitalitätsdefekt des linken Ventrikels zeigte. Das weitere Prozedere bestand aus Optimierung der Medikation durch Erhöhung des Betablockers sowie der Empfehlung körperlicher Schonung für sechs bis acht Wochen.

Bei dem nächsten Fall (6) handelte es sich um einen 59-jährigen Patienten, bei dem ein Jahr nach der stationären Behandlung einer Myokarditis erneut die Diagnose Herzmuskelentzündung gestellt wurde. Als Nebendiagnosen fanden sich bei ihm ein Prostata-Karzinom, eine diastolische Dysfunktion Stadium III sowie eine abgelaufene Stauungspneumonie rechtsseitig. Linksventrikulär zeigte sich eine EF von 30%. Viren konnten serologisch nicht nachgewiesen werden und in der cMRT stellte sich keine Kontrastmittelanreicherung dar. In einer durchgeführten Myokardbiopsie fanden sich hypertrophe Kardiomyozyten sowie eine fokale Fibrose, jedoch keine Anzeichen einer Inflammation.

Der dritte Fall (7) war ein 28-Jähriger Patient, der bereits fünf Jahre vor der stationären Behandlung in der Uniklinik Halle aufgrund einer Myokarditis im Krankenhaus in Bremen behandelt wurde. Er stellte sich erneut mit pectanginösen Beschwerden mit Ausstrahlung in den linken Arm und Unterkiefer vor. Anamnestisch war ein Arterieller Hypertonus vorbekannt. Außerdem wurde der Bruder des Patienten zeitgleich wegen einer Myokarditis stationär in einem anderen Krankenhaus behandelt. Aufgrund der bestehenden Symptomatik wurde eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Diese zeigte ebenso wie die Echokardiographie und die cMRT keinen pathologischen

Befund. Die Infektanamnese war leer. Weitere Kontrollen und körperliche Schonung wurden bei Entlassung empfohlen.

### 4.8 Follow-up Auswertung

Von 93 Patienten wurden erfolgreich Follow-up Daten erhoben. Die fehlenden neun Patienten waren entweder nach Einwilligung in die Studie weder telefonisch noch via Postweg persönlich erreichbar oder nicht zur Auskunft bereit.

Im Follow-up gaben 43% der Gesamtgruppe (43,4% vs. 41,2%) weiterhin bestehende Beschwerden an. Darunter wurden mit 35,5% am häufigsten Leistungsschwäche (36,8% vs. 29,4%) sowie mit 17,2% Brustschmerzen (19,7% vs. 5,9%) beschrieben.

Eine erneute ärztliche Vorstellung erfolgte bei 48,4% (48,7% vs. 47,1%). Bei 21,3% der retrospektiven Gruppe war sogar eine stationäre Therapie notwendig. Bei den Studienteilnehmer der prospektiven Gruppe reichte eine ambulante ärztliche Versorgung aus.

Zusätzlich wurden im Verlauf Daten über das Vorliegen und die Dauer der körperlichen Schonung erhoben. Lediglich 21,3% der Studienteilnehmer, ausschließlich Teilnehmer der retrospektiven Gruppe, gaben an sich während der Myokarditis körperlich belastet zu haben.
Die restlichen Patienten bestätigten die Einhaltung einer körperlichen Schonung. Bezüglich der Dauer der Sportpause wurden folgende Daten ermittelt. Der Großteil der Patienten mit 60,8% schonte sich länger als sechs Wochen. Lediglich 2,7% der Patienten bejahten eine Belastungspause von zwei Wochen, während 14,9% vier Wochen und 12,2% der Studienteilnehmer sechs Wochen angaben.
Insgesamt waren 53,5% der Gesamtgruppe regelmäßig sportlich aktiv. In der prospektiven Gruppe war dies als Einschlusskriterium definiert, so dass folglich alle 17 Patienten sowie 43,9% der retrospektiven Studienteilnehmer einer regelmäßigen körperlichen Aktivität nachkamen.

## 5. Diskussion

Die Myokarditis ist ein komplexes Krankheitsbild, bei dem aufgrund unterschiedlicher Ursachen eine akute oder chronisch persistierende Entzündung der Kardiomyozyten

ausgelöst wird. Die Entzündung des Herzmuskels lässt sich durch mikroskopische Korrelate in Form eines Ödems, lymphozytärer Infiltrate, einer Myozytolyse oder Nekrosen nachweisen. Dies wurde im Rahmen der Dallas-Kriterien standardisiert. Bei der viralen Myokarditis kommt es hierbei initial zu einer Zerstörung der Herzmuskelzellen. Als Reaktion folgt die Aktivierung des körpereigenen Monozyten-Makrophagen-Abwehrsystems um eine Abtötung des Erregers zu erzielen. Bei eingeschränkter Wirkung dieses Systems besteht die Gefahr der Entwicklung eines chronischen Verlaufs mit Andauern der Inflammation.

Diagnostik, Therapie und Langzeitprognose der Myokarditis sind seit Jahren Bestandteil zahlreicher Veröffentlichungen. Eine eindeutige Evidenzlage für dieses komplexe Krankheitsbild besteht jedoch nicht. In der vorliegenden Dissertationsarbeit sind die Daten von 102 Patienten zusammengefasst, die im Universitätsklinikum Halle (Saale) ambulant oder stationär im Zeitraum von 2003 bis 2013 im Rahmen der Diagnose Myokarditis behandelt worden sind.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin in deskriptiver Form Symptomatik und häufige diagnostische sowie therapeutische Pfade zu erfassen. Die Dissertation spiegelt das aktuelle Prozedere in einer Deutschen Universitätsklinik wider.

### 5.1 Klinische Symptomatik

Patienten mit der Diagnose Myokarditis zeigen ein breites Spektrum verschiedener Symptome. Hierzu gehören eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Herzpalpitationen, Dyspnoe und Angina-pectoris Symptomatik. Auch asymptomatische Verläufe sind nicht untypisch.

Die Patienten der vorliegenden Studie waren durchschnittlich 35,5±14,1 Jahre alt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Autopsiestudien, in denen die Myokarditis bei plötzlich verstorbenen jungen Erwachsenen einen Anteil von 5-22% ausmachte (Drory et al., 1991; Maron et al., 1996; Corrado et al., 2003; Maron et al., 2003).

Einige der Patienten zeigten bei Aufnahme eine positive Anamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren. Bei 36,9% bestand eine Arterielle Hypertonie, 36,9% der Patienten waren Raucher, 7,9% der Teilnehmer Diabetiker.

Ebenfalls fällt der hohe Anteil junger, männlicher Patienten auf. Eine ähnliche Verteilung zeigen bereits bestehende Arbeiten zum Thema Myokarditis auf (Phillips et al., 1986; McCaffrey et al., 1991; Wesslen et al., 1996). Dieses Muster spiegelt sich ebenfalls in den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes von 2010 wider (Robert-Koch-

Institut 2010). Laut Robert-Koch-Institut betrifft eine Myokarditis überwiegend Männer zwischen 15 und 29 Jahren (Robert-Koch-Institut 2010).
Männer sind ebenfalls häufiger hinsichtlich des plötzlichen Herztodes bei Sportlern betroffen. Da sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede erst nach der Pubertät manifestieren, liegt ein hormoneller Einfluss nahe (Kaushik et al., 2010). Im Tiermodell zeigte sich bei weiblichen Versuchstieren eine stärkere TH1-Zell-vermittelte Immunantwort. Es wird vermutet, dass Sexualhormone unterschiedliche Subpopulationen der T-Zellen und damit die virale Pathogenität beeinflussen (Olszewski et al., 1987; Kuppermann und Newell, 1999.) In einer Studie an mit Coxsackievirus B3 infizierten Mäusen führte dies bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Mäusen doppelt so häufig zu einer Myokarditis. Darüber hinaus zeigte sich bei ersteren ein weit größerer Myokardschaden bei Inflammation (Olszewski et al., 1987;Kuppermann und Newell, 1999). Ebenfalls haben Männer ein höheres Risiko eine dilatative Kardiomyopathie zu entwickeln.

Typischerweise treten bei einer Myokarditis, wie in der Literatur vorbeschrieben, unspezifische Symptome auf. Hierzu gehören Herzrhythmusstörungen, körperliche Schwäche und Luftnot. In der European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) zeigten sich bei 3055 untersuchten Patienten mit Verdacht auf Myokarditis bei 72% Dyspnoe, bei 32% unspezifische Thoraxschmerzen und bei 18% arrhythmische Ereignisse (Hufnagel et al., 2000). Diese Verteilung deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Als Symptome gaben die Patienten in 46,1% der Fälle pectanginöse Beschwerden, in 38,2% Dyspnoe sowie in 29,4% Leistungsabfall an. Palpitationen traten mit 9,8% und Synkopen mit 8,8% seltener auf.

In der vorliegenden Studie fiel in der kardialen Auskultation in 4,9% der Fälle ein Systolikum auf, bei 9,9% der Patienten zeigten sich Beinödeme als Zeichen kardialer Belastung. Letztere traten jedoch nur in der retrospektiven Gruppe auf, sodass dies einen Hinweis auf zusätzlich bestehende Komorbiditäten der Patienten in dieser Teilgruppe liefert. Wahrscheinlich kam es deshalb unter den retrospektiven Studienteilnehmern eher zu einer kardialen Dekompensation. Pulmonal fand sich bei acht Patienten ein Rasseln, bei vier Patienten ein abgeschwächtes Atemgeräusch und bei einem Patienten ein Giemen als Anzeichen eines Atemwegsinfektes.
Ein Zusammenhang zwischen einer Myokarditis und einem vorangegangenen Infekt wird häufig beschrieben (Caforio et al., 2013). In der vorliegenden Studie war den Patienten in 45,1% ein Atemwegsinfekt, in 4,7% eine Gastroenteritis und bei 3,5% eine Zahnbehandlung unmittelbar vor der Erkrankung erinnerlich. Somit war bei 53,3% der Patienten die Infektanamnese positiv. Der Großteil mit 63,7% verneinte dabei das

Vorhandensein von Fieber im Zusammenhang mit dem Infekt. Bei den Patienten, die einen Infekt in der Anamnese angaben, lag bei 32,4% Fieber vor.

### 5.2 Diagnostik der Myokarditis

Die aktuelle Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology) sieht bei Verdacht auf eine Myokarditis die Abnahme der Laborparameter Troponin I oder T sowie CK-MB vor. Darüber hinaus wird die Durchführung einer Echokardiographie und/oder kardialen Magnetresonanztomographie empfohlen (Habib et al., 2015). Letztere ist zum Nachweis einer myokardialen Beteiligung und dem Ausschluss von ischämischen Nekrosen bei fehlendem Koronarsyndrom indiziert. Daraus resultieren klinische und therapeutische Konsequenzen. Die eindeutige Diagnosesicherung und Bestätigung über das Vorliegen einer Myokarditis wird durch eine Biopsie möglich. Kritisch bedacht werden muss dabei, dass bei insgesamt guter Prognose bei Patienten mit fehlender oder leichter Einschränkung der Pumpfunktion und/oder fehlender Herzinsuffizienzsymptomatik keine invasive Biopsie erforderlich ist. In Fällen, in denen sich die Myokarditis mit ähnlicher Beschwerdesymptomatik wie eine Koronare Herzerkrankung darstellt, wird zum Ausschluss einer Stenose eine Herzkatheteruntersuchung empfohlen.

#### 5.2.1 Labor

Die Bestimmung laborchemischer Parameter wird in der aktuellen ESC-Leitlinie empfohlen um Hinweise für eine Myokardschädigung zu finden. Dazu gehört die Abnahme von Troponin I oder T sowie CK-MB (Habib et al., 2015). Die Labordiagnostik der vorliegenden Studie ergab folgendes Bild. Es zeigten sich bei 42,8% erhöhte Troponinwerte, bei 37,8% erhöhte CK-Werte und bei 58,1% der Patienten erhöhte CRP-Werte. Bekannt ist, dass Troponin eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität aufweist. Derzeit zeigen Studien, dass es im Rahmen einer Myokarditis eher zum Anstieg des Troponins als der CK-MB-Werte kommt (Cooper, 2009). Somit erscheint die Labordiagnostik als ein essentieller Baustein in der Diagnosestellung einer Myokarditis.

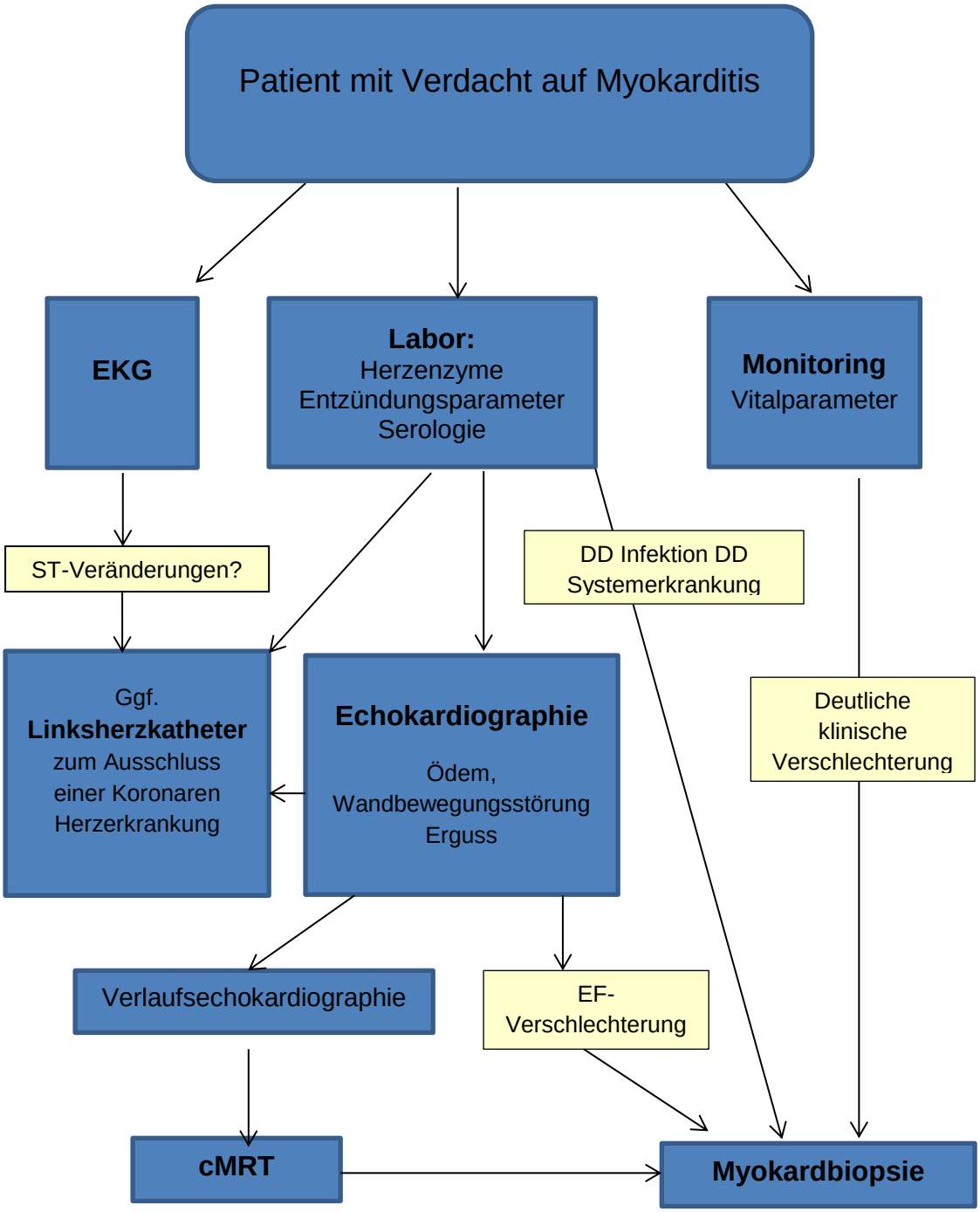


**Abbildung 10** Diagnostikablauf

EKG=Elektrokardiogramm; DD=Differentialdiagnose; EF=Ejektionsfraktion;
cMRT= kardiale Magnetresonanztomographie

### 5.2.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie liefert aufgrund fehlender Invasivität, breiter Verfügbarkeit und zunehmender technischer Optimierungen die Grundlage der myokardialen Diagnostik.
Im Herzultraschall stellt sich eine Myokarditis unspezifisch dar (Pinamonti et al., 1988). Möglich sind sowohl Zeichen einer dilatativen, hypertrophen, restriktiven oder ischämischen Kardiomyopathie. Die Echokardiographie spielt vor allem hinsichtlich der Darstellung von Wandbewegungsstörungen, diastolischer oder systolischer Dysfunktion und Gewebeveränderungen eine große diagnostische Rolle. Ein begleitender Perikarderguss kann vorliegen (Felker et al., 2000). Im Akutstadium zeigt sich aufgrund der lokalen Inflammation und Zellnekrose ein Wandödem in Form von zunehmender Signalintensität und Wanddicke (Felker et al., 2000). In einer Studie von Hiramitsu wurden in der akuten Phase der Entzündung eine Wandverdickung und ein Wandödem bei 88% der Patienten nachgewiesen. Im Verlauf bestand dies nur noch bei 28% der Studienteilnehmer. Die Studie konnte den Rückgang der Verdickung des interventrikulären Septums und der linksventrikulären Wand zeigen (Hiramitsu et al., 2001).
Bei den Patienten der vorliegenden Studie war bei 36,5% der Patienten eine gestörte Wandbewegung sichtbar. Ein Perikarderguss ließ sich bei 20,4% sowie eine diastolische Dysfunktion bei 16,3% optisch darstellen. Das Fehlen pathologischer Hinweise in der Echokardiographie basiert teilweise auf der späten Arztkonsultation durch den Patienten nach Abklingen des Akutstadiums. Zusätzlich können blande Myokarditiden ohne morphologisches Korrelat verlaufen.
Eine echokardiographische Kontrolle im Verlauf erfolgte nicht bei allen Patienten. Es zeigte sich jedoch bei 31,3% eine Wandbewegungsstörung und bei 33,3% ein Perikarderguss. Die diastolische Dysfunktion war mit dem Vorliegen bei 1,9% der Patienten rückläufig. Der häufigere Nachweis eines Perikardergusses im Vergleich zur ersten Echokardiographie (20,4% vs. 33,3%) lässt sich bei engmaschigen Kontrollen unter anderem mit dem Verlauf der Entzündungsreaktion begründen. Einige Patienten suchten bereits in einem frühen Stadium der Myokarditis einen Arzt auf. Die Entzündungsreaktion erreichte jedoch erst zum Zeitpunkt der zweiten Echokardiographie ihr Maximum.
Im Krankheitsverlauf der Myokarditis ist eine Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) und eine Erhöhung der Kammersteifigkeit zu erwarten. Eine leichte Erhöhung des LVEDD als Zeichen einer Volumenüberladung der linken Kammer war bei einigen Patienten nachweisbar, jedoch stellte sich dieser Parameter eher unspezifisch dar.

### 5.2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (cMRT) nimmt einen immer größeren Stellenwert in der Myokarditisdiagnostik ein. Die Durchführung einer cMRT wird bei Myokarditis zum einen bei kardial asymptomatischen Patienten empfohlen. Zum anderen ist sie bei symptomatischen Verläufen zum Nachweis und der Klärung von Differentialdiagnosen entzündlicher Herzerkrankungen oder einer Kardiomyopathie indiziert.

Hinsichtlich einer Myokarditis ist sie die Methode der Wahl und dient zur Sicherung der „[…] *Diagnose und des Schweregrades anhand morphologischer und funktioneller Parameter, insbesondere aber auch anhand der fokalen T2-Signalintensität und Kontrastmittelaufnahme* […]“ (Achenbach et al., 2012).

Über die Darstellung eines Late Enhancements im mid- bis subepikardialen Bereich außerhalb der koronarienversorgenden Bereiche wird ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen einer Myokarditis gestellt, während das subendokardiale Late Enhancement eher für das Vorliegen eines Myokardinfarktes spricht (Hunold et al., 2005). Verschiedene Veröffentlichungen haben hierzu in den letzten Jahren zusätzliche Ergebnisse präsentiert. Eine neuere Studie aus dem Jahr 2012 zeigt, dass bei einer bioptisch gesicherten Myokarditis bei den betroffenen Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 4,7 Jahren eine erhöhte Langzeitmortalität mit 19,2% vorlag. Hierbei korrelierte der Parameter Late Enhancement als eigenständiger Vorhersagewert am aussagefähigsten mit der Mortalität (Grün et al., 2012).

Die aktuellen EuroCMR Leitlinien der ESC empfehlen bei Verdacht auf Myokarditis im Rahmen der Darstellung von Pumpfunktion, Volumina und Myokardmasse Cine-Sequenzen Aufnahmen zur Lokalität des Late Enhancements sowie ggf. T2-gewichtete Black-Blood-Sequenzen (Habib et al., 2015).

Eingeschränkte Aussagen des Late Enhancements bestehen beim Nachweis einer akuten Inflammation ohne Fibrose. Dann sollten entzündungsgetriggerte Hyperämien mittels Early-Gadolinium-Enhancements sowohl in T1- als auch in T2-gewichteteten Sequenzen zum Einsatz kommen (Greulich, 2015).

In den vorliegenden Analysen fand sich das Late Enhancement am häufigsten lateral inferior (28,1%), supepikardial (25%) und in der Lateralwand (21,9%). Seltener war es midmyokardial (12,5%), septal (9,4%) und epimyokardial (3,1%) lokalisiert. Ein Perikarderguss zeigte sich bei 16,8%, eine Wandbewegungsstörung bei 11,9% und ein Ödem nur bei 7,8% der Gesamtgruppe. Insbesondere zu Beginn einer Myokarditis kann ein Ödem sehr gering ausgeprägt sein, so dass dies eine mögliche Ursache für den geringen Nachweis liefert. Um in einer cMRT pathologische Befunde festzustellen,

spielen der Zeitpunkt der Durchführung und die Intensität der Inflammation eine entscheidende Rolle.
Insgesamt konnten bei 23,4% der Patienten in der cMRT typische Zeichen einer Myokarditis nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass die kardiale Magnetresonanz-tomographie in unserer Studie auch nur in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik und weiteren diagnostischen Maßnahmen richtungsweisend war.

### 5.2.4 Biopsie

Die Myokardbiopsie gilt nach wie vor als Goldstandard zur Diagnosesicherung der Myokarditis. Insgesamt weist die Myokardbiopsie jedoch nur eine Sensitivität von etwa 30% bei einer Komplikationsrate von bis zu 6% (Dec et al., 1985) auf. Die Myokardbiospie kann lediglich stichprobenartig fokale Veränderungen darstellen und erlaubt deswegen nur eingeschränkte Aussagen über das gesamte Herzmuskelgewebe. Darüber hinaus wird sie häufig nicht zum Zeitpunkt der maximalen Entzündung entnommen (Dec et al., 1985). Dadurch können falsch negative Befunde entstehen, die in diesem Zusammenhang als „sampling error“ bezeichnet werden. Zudem ist sie abhängig von den Untersuchern (invasiver Kardiologe und Pathologe). Dennoch ergibt sich ein besonders großer Nutzen dieser Diagnostikmethode bei akuten und fulminanten Verläufen mit schneller Progression. Als invasives Verfahren dient sie der Ursachenabklärung bei plötzlicher Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion trotz optimierter medikamentöser Therapie und hämodynamisch bedeutsamen Arrhythmien wie z.B. AV-Blöcken.
Eine Biopsie wurde bei 15,6% der untersuchten Patienten durchgeführt. Dies deckt sich mit der Ansicht, dass nur bei klarer Indikation biopsiert werden soll. Die neusten Empfehlungen zur Durchführung einer Biopsie werden in den Leitlinien der ESC von 2015 ausgesprochen. Insbesondere bei Patienten mit milder linksventrikulären Dysfunktion oder fehlenden Symptomen einer Herzinsuffizienz wird von der Durchführung abgeraten (Habib et al., 2015).
Die TIMIC-Studie zeigte jedoch, dass eine frühe Probenentnahme zur Vermeidung schwerwiegender Verläufe bei unbehandelten Patienten wichtig ist. Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurde an 85 Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis durch eine medikamentöse Therapie mit Prednisolon und Azathioprin eine deutliche Reduktion der Inflammation nachgewiesen (Frustaci et al., 2003). Eine adäquate Therapie ist nur mit ätiologischem Zusammenhang möglich.

### 5.2.5. Virologischer Nachweis

Am häufigsten verursachen in Deutschland Adeno- und Enteroviren, sowie zunehmend das Parvus-B19-Virus und das Humane Herpesvirus 6 eine Myokarditis (Pauschinger et al., 1999; Kandolf, 2004). Als Ursache für den Wandel wird ein epidemiologischer Shift der Viren vermutet. Das Auftreten einer Doppelinfektion von Parvus-B19-Virus und dem Humanem Herpesvirus 6 konnte Kandolf bereits bei 12% seines Patientenkollektives aufzeigen (Kandolf, 2004).

Eine serologische Untersuchung auf Virus-Antikörper hilft den Verlauf einer Myokarditis zu beurteilen. In der Literatur sind spontane Viruseliminationen von bis zu 50% vorbeschrieben (Kühl et al., 2005). Eine Viruspersistenz geht mit einem deutlich schlechteren Outcome unter anderem mit starker Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion einher.

Für eine positive Serologie muss ein signifikanter Titeranstieg von virusneutralisierenden Antikörpern oder das Auftreten von IgM-Antikörpern gegen virusspezifische Antigene vorliegen. Diagnostisch erschwerend ist die hohe Rate positiver Titer aufgrund eines vorangegangenen Viruskontaktes. Bei Sekundärkontakt liegen bereits IgG-Antikörper vor, die im Rahmen einer Booster-Reaktion bei erneuter Exposition vermehrt nachweisbar sind, während IgM-Antikörper nicht signifikant zunehmen. Eine eindeutige Diagnose kann nur im Rahmen der Biopsie erfolgen.

Bei nur 5,9 % der untersuchten Patienten waren Virusantikörper positiv, obwohl bei 37,3% der Patienten eine Serologie stattfand (92,9% ohne Virusnachweis).

Dabei konnte in zwei Fällen eine Infektion mit dem Humanen Herpes simples Virus und in zwei Fällen mit dem Echovirus und in einem Fall mit dem Varizella-Zoster-Virus nachgewiesen werden. Darüber hinaus lag bei einem Teilnehmer eine dreifach Infektion mit dem Echovirus, Herpesvirus und dem Respiratorisch-syncytial Virus vor.

Eine weitere diagnostische Möglichkeit bei Myokarditis zum Nachweis einer Virusinfektion stellt die PCR dar. Bei 20,6% der Patienten wurde eine PCR des Blutes durchgeführt. Dabei war der Test viermal positiv: zweimal erfolgte der Nachweis von Adenoviren, einmal vom Humanen Herpes Virus 6 und einmal vom Ebstein-Barr-Virus. Auch hier liegen in der Literatur differenzierte Häufigkeitsangaben vor. Ein Virusnachweis findet sich in 2 – 40 % (Koide et al., 1992; Grasso et al., 1992; Maisch et al., 1995).

Eine Ursache der niedrigen Nachweisquote liegt in der Tatsache begründet, dass der Test häufig nicht zum Zeitpunkt der maximalen Entzündungsreaktion durchgeführt wird und/oder der Infekt bereits einige Wochen zurückliegt. Darüber hinaus stellt eine hohe

Durchseuchungsrate die Aussagefähigkeit und Konsequenz eines Antikörpernachweises in Frage.
Kritisch betrachtet werden muss der Nachweis dennoch insbesondere hinsichtlich der Therapieindikation, da eine virale Infektion mit Entzündungsreaktion auf zellulärer Ebene anders bewertet werden muss als eine Viruspersistenz (Mason et al., 1995; Baughman, 2006). In vielen Studien wird nicht zwischen einem akuten Entzündungsprozess oder einer latenten Viruspersistenz differenziert. Dazu ist zusätzlich eine Quantifizierung der Viruslast notwendig (Klingel et al., 1992; Pauschinger et al., 1999; Klingel et al., 2003). Eine latente Viruspersistenz beschreibt eine Virus-positive Herzmuskelbiospie ohne Zeichen einer Entzündungsreaktion.

### 5.2.6 Zusammenfassung Diagnostik Myokarditis

Auch wenn der Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf eine Myokarditis mittlerweile definiert ist, zeigt die vorliegende Studie, dass anamnestische, laborchemische, serologische, bioptische, echokardiographische und magnetresonanztomographische Kriterien nur in Zusammenschau in der Lage sind, die Diagnose einer Myokarditis zu sichern. Im Rahmen der Dissertationsarbeit war bei 34,3% der Patienten die cMRT richtungsführend, während bei 27,5% die Echokardiographie deutliche Hinweise lieferte. Bei 35,3% der Studienteilnehmer wurde die Diagnose klinisch und bei positiver Infektanamnese gestellt. Nur bei 2% konnte die Biopsie die Diagnose sichern und nur bei 1% zeigte ausschließlich das EKG pathologische Hinweise.

## 5.3 Therapie der Myokarditis

### 5.3.1 Medikamentöse Therapie

In der aktuellen Leitlinie der ESC wird zur Therapie der Myokarditis zunächst die stationäre Überwachung empfohlen um Differentialdiagnosen und insbesondere ein akutes Koronarsyndrom auszuschließen. Bei einer Myokarditis wird die Gabe von antiinflammatorisch wirkenden Medikamenten wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure 1000-3000mg/d oder der Einsatz von nicht-steroidalen Antitheumatika (NSAID´s) wie Ibuprofen 1200-2400mg/d angeraten. Als zweite Wahl wird auf den Einsatz von Steroiden verwiesen. Dabei wird jedoch kritisch hervorgehoben, dass in Tierstudien unter der Therapie mittels NSAID´s keine Besserung auftrat und sich sogar eine Progression der Inflammation und eine erhöhte Mortalität zeigten (Habib et al., 2015).

Wie weit diese Erkenntnisse auf den menschlichen Organismus transferiert werden können, bleibt fraglich. Aufgrund unklarer Studienlage wird die Bedeutung allgemeiner Empfehlungen deutlich.

Neben der Gabe von ACE-Hemmern, Aldosteronantagonisten, Calciumantagonisten und Diuretika bildet die Betablockertherapie eine essentielle Säule in der Herzinsuffizienztherapie. Es ist bekannt, dass bei klinisch stabilen Patienten eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch Betablockergabe erzielt wird (Osterziel und Dietz, 1997).
In der vorliegenden Analyse nahmen 73,5% der Gesamtgruppe einen Betablocker ein. Dabei erhielten 75,3% der retrospektiven Gruppenteilnehmer und 64,7% der prospektiven Gruppe ein Präparat dieser Medikamentengruppe. Unter den Beta-blockern war Metoprolol in der Gesamtmenge der am häufigsten verabreichte Wirkstoff. Diese Verteilung bleibt auch erhalten, wenn man die Gabe innerhalb der retrospektiven Gruppe der prospektiven Gruppe gegenüberstellt. Detailliert betrachtet wurde bei 50,6% Metoprolol, bei 37,3% Carvedilol und Bisoprolol bei 12% verordnet. Im Verlauf zeigt sich eine ähnliche Verteilung mit insgesamt geringerer Betablockereinnahme, insbesondere in der prospektiven Gruppe. In der Follow-up Erhebung nahmen nur noch 11,8% der prospektiven Teilnehmer (zu Beginn 64,7%) einen Wirkstoff dieser Art ein. Ebenfalls wird ein Rückgang unter der retrospektiven Gruppe mit nun 67,1% (zu Beginn 75,3%) Betablockereinnahme sichtbar.
Wissenschaftliche Studien über Betablockereinsatz bei Patienten mit Myokarditis existieren derzeit nicht. Im Tierexperiment zeigte sich jedoch eine Regredienz der Inflammation bei erhöhter Zytokinexpression unter Einsatz von Betablockern. Dadurch kam es zur Verbesserung der Prognose (Shioi et al., 1996; Nishio et al., 2003). Ein schlechteres Outcome zeigte sich bei Verzicht auf diese medikamentöse Therapie insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Auch im Zusammenhang mit Autoantikörper induzierter Myokarditis zeigt sich ein Benefit im Tierexperiment. Bei Kaninchen mit autoimmun bedingtem Myokardschaden ließ sich unter Behandlung mittels Bisoprolol im Vergleich zu nicht behandelten Tieren eine verringerte Dilatation sowie eine geringere Veränderung der Myozyten sowohl mikro- als auch makroskopisch nachweisen (Matsui et al., 2000). Neben Betablockern konnten im Tierexperiment durch Angiotensinrezeptorblocker (ARB) und ACE-Hemmer positive Effekte in Bezug auf Entzündungsreaktion, Nekrosen- und Fibrosenentstehung gezeigt werden (Kindermann et al., 2012).
Dies erklärt, dass beide Medikamentengruppen therapeutisch bei einem Großteil der Patienten zum Einsatz kamen. Anfänglich erhielten 69,3% ACE-Hemmer, darunter fast

ausschließlich Ramipril und 8,8% der Teilnehmer einen ARB. In den Follow-ups gaben 50 Patienten (49%) eine regelmäßige Einnahme von ACE-Hemmern und mit 18 Patienten (17,8%) ein steigender Anteil die Einnahme von ARBs an.

### 5.3.2 Körperliche Belastung bei Myokarditis

Bereits seit 1972 ist bekannt, dass bei Patienten mit Kardiomyopathie positive Effekte durch Bettruhe erzielt werden. In einer Untersuchung von Burch und Giles wurde bei 103 Patienten für durchschnittlich sieben Monate eine körperliche Belastungspause eingehalten. In Folge zeigte sich bei 40% der Studiengruppe eine Normalisierung der Pumpfunktion und Herzgröße. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in dieser Studie ein Großteil der Myopathien äthyltoxischer Genese waren. Heute ist bekannt, dass es bereits unter Einhalten einer Karenz zu einer Verbesserung kommt (Burch et Giles, 1972). In der vorliegenden Studie lag bei zwei der vier verstorbenen Patienten ein erhöhter Alkoholkonsum vor. Möglicherweise wurde der letale Ausgang durch eine gegenseitige Triggerung von akuter Myokarditis und zusätzlicher toxischer Schädigung im Rahmen des Alkoholabusus verstärkt.
In einer Metaanalyse von zwölf Studien aus dem Jahr 1995 von Maisch et al. wird ebenfalls der positive Verlauf unter Standardtherapie und eingeschränkter körperlicher Aktivität in der Verlaufsbeobachtung von drei bis 60 Monaten deutlich. Dort ließ sich eine spontane Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion bei 58% der Patienten nachweisen (Maisch et al., 1993).
Da bereits bei nicht Sporttreibenden eine myokardiale Beteiligung von 5-10% in Studien im Rahmen von Infekten zu finden ist, wird vermutet, dass dieser Anteil unter Sportlern weitaus höher liegt (Cassimatis et al., 2004). Diese Annahme stützt sich zusätzlich auf den Nachweis von Myokarditiden bei Sportlern, die an plötzlichem Herztod verstarben (Drory et al., 1991; Maron et al., 1996; Corrado et al., 2003; Maron, 2003).
Einerseits raten Pelliccia et al. Athleten mit nachgewiesener Myokarditis von jeglichem Sport ab und empfehlen eine erste Kontrolle nach sechs Monaten (Pelliccia et al., 2006). Andererseits wird von Frick et al. geraten Leistungssport bei unklaren Infekten für einen Monat auszusetzen (Frick et al., 2009). Eine weitere Ansicht sagt „[…] *Die Teilnahme zum Wettkampfsport ist erst dann wieder möglich, wenn sich die linksventrikuläre Funktion erholt hat und relevante Arrhythmien nicht mehr nachweisbar sind […]“* (Chimenti et al., 2006; Pelliccia et al., 2006). Außerdem *„ […] wird empfohlen, während unspezifischer Infekte, vor allem bei erforderlicher Antibiotikatherapie, auf Sport zu verzichten […]“ (*Frick et al., 2009). Dies gilt auch bei bestehendem Fieber. Vor der

Wiederaufnahme sportlicher Aktivitäten wird Patienten geraten sich einer gründlichen körperlichen Untersuchung durch den Arzt, zum Teil sogar einer Kontroll-Biopsie zu unterziehen. (Chimenti et al., 2006; Pelliccia et al., 2006). Diese ungenauen und mitunter widersprüchlichen Angaben zeigen auf, dass kein fachlicher Konsens über das Ausmaß und die Dauer der Sportpause besteht. Da eine Myokarditis jedoch immer auch das Risiko liefert in eine dilatative Kardiomyopathie überzugehen und gleichzeitig das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöht, ist es von wissenschaftlichem Interesse Richtlinien zu erstellen. Bereits Frick et al. datierten 2009, dass aktuell „[…] *unklar ist, wie lange man nach Infekten das Training pausieren soll […]"* (Frick et al., 2009).
In den Leitlinien von 2015 der European Society of Cardiology wird ebenfalls der Verzicht körperlicher Aktivitäten ausdrücklich empfohlen. Dafür wird ein Zeitraum von mindestens sechs Monaten von Beginn der Erkrankung bis zum Aufheben des Sportverbots nach erneuter fachärztlicher Konsultation hervorgehoben (Habib et al., 2015). Ein frühzeitiger Beginn moderater Belastung wird nicht explizit erwähnt und ist aufgrund fehlender Studienlage umstritten (Chimenti et al., 2006; Pelliccia et al., 2006).
78,7 % der Patienten der vorliegenden Analyse hielten während der Myokarditis eine körperliche Schonung ein. Der Anteil der aktiven Studienteilnehmer fand sich hierbei ausschließlich unter der retrospektiven Gruppe. Dies basiert möglicherweise auf blanderen Verläufen und einer subjektiv geringer empfundenen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Andererseits kommen hier auch Unwissenheit bezüglich des Krankheitsbildes zum Tragen. Es ist zu vermuten, dass Sportler, somit alle Teilnehmer der prospektiven Gruppe, intensiver aufgeklärt sind und hier ggf. eine zusätzliche Aufsicht durch den Trainer erfolgt.

### 5.4 Prognose

Die kurz-, mittel- und langfristige Prognose von Patienten mit Myokarditis wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Insgesamt heilt ein Großteil der Myokarditiden ohne Folgeschäden aus. Wie häufig eine akute Myokarditis in eine chronische Form übergeht, ist umstritten. Präzise Angaben bezüglich der Prävalenz und Inzidenz fehlen, möglicherweise aufgrund des ausbleibenden Einschlusses blander Verläufe bei der Breite des klinischen Erscheinungsbildes. Existierende Studien zeigen deutlich den Zusammenhang einer akuten Myokarditis und der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie auf. Diese wiederum ist einer der wichtigsten Ursachen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

In einer Review aus dem Jahr 2001 wurden 26 Studien verglichen. Darin zeigte sich bei 0 bis 52% der Übergang einer akuten Myokarditis in eine dilatative Kardiomyopathie in einem Beobachtungszeitraum von drei bis 153 Monaten. Ambrosio et al. konnten bei 21% der Patienten nach zwei Jahren und neun Monaten die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie nachweisen. Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass diese Studien in den Jahren 1966 bis 1997 unter anderen Standards hinsichtlich der Diagnostik und der Therapie durchgeführt und mitunter nur geringe Fallzahlen sowie Studien mit kurzen Beobachtungszeiträumen evaluiert wurden (D'Ambrosio et al., 2001).
Der Verlauf wird sowohl durch die Art des Virus und damit dessen Pathogenität als auch durch die Immunsituation des Patienten und bestehenden Risikofaktoren beeinflusst. In mehreren Studien wird beschrieben, dass eine ineffektive Elimination des Virus zum Fortbestehen der Inflammationsreaktion führen kann (Wessely et al., 1998; Wessely, 2004). Persistierende Viren wirken als Pathogen induzierend auf einen chronischen Verlauf (Strauer et al., 2001; Maisch et al., 2003; Mason, 2003). Dies hat einen Verlust von Myozyten, hypertrophischen und degenerativen Veränderungen mit reaktiver Myokardfibrose zur Folge. Diese können in eine Dilatation des Herzmuskels mit myokardialer Dysfunktion übergehen. (Savoia und Oxman, 1990; Dec und Fuster, 1994; Strauer et al., 2001). Zusätzlich ist eine Triggerung dieser Entwicklung durch autoimmunologische Abläufe möglich (Maisch et al. 2003; Mason 2003).

In der hier präsentierten Studie erkrankten drei Patienten erneut an einer Myokarditis. Hierbei muss die Möglichkeit einer fortlaufenden, chronischen Myokarditis in Erwägung gezogen werden. Weiterhin verstarben während des Beobachtungszeitraums vier (3,9 %) Patienten. Die Einjahresmortalität wird in einer anderen Studie, dem Myokarditis-Treatment-Trial, mit 20% weitaus höher, die Vierjahresmortalität mit 56% beschrieben (Mason et al., 1995).

Herskowitz et al. zeigten, dass es bei nur leicht eingeschränkter linkventrikulärer Funktion oft zu einer defektfreien Ausheilung kommt. Stellt sich jedoch initial eine starke Einschränkung der linksventrikulären Funktion dar, zeigte sich in der Studie bei einem Viertel eine Normalisierung, bei einem Viertel eine Progression und bei den restlichen Fällen eine Stabilisierung. Aufgrund der Defektheilung verblieb häufig eine kardiale Einschränkung (Herskowitz et al., 1993).
McCarthy et al. beschrieben in ihrer Studie eine 10-Jahres-Überlebensrate bei histologisch gesicherter Myokarditis von nur 45%, während eine Myokarditis mit fulminantem Verlauf und hochgradiger Einschränkung der linksventrikulären Funktion mit Katecholaminbedarf interessanterweise eine deutlich bessere Langzeitprognose mit 93% ereignisfreier Überlebensrate zeigte (McCarthy et al., 2000).

In anderen Studien ging die nicht fulminant aber frühzeitig symptomatisch verlaufende Myokarditis unter Entwicklung einer progredienten Herzinsuffizienz mit einer Letalität von bis zu 56% innerhalb von drei bis zehn Jahren einher (Why et al., 1994; Mason et al., 1995; Magnani et al., 2006). Insgesamt gehört die Myokarditis zu den Hauptursachen des plötzlichen Herztodes bei jungen Erwachsenen (Feldman und McNamara, 2000). Somit spiegelt die in der vorliegenden Studie geringe Letalität nicht die in der Literatur angegebene hohe Mortalität wider. Dies mag mit Faktoren wie der optimalen, zeitgerechten Behandlung zu Beginn der Studie und Empfehlungen zur Sportkarenz assoziiert sein. Zusätzlich profitierten die Patienten von einer Verlaufsbeobachtung und der Möglichkeit einer erneuten Intervention. Die Studiendaten geben Anlass zur Hoffnung, dass die Umsetzung der modernen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie mit einer Prognoseverbesserung einhergehen.

In dieser Studie lag bei einem Patienten und dessen Bruder eine Myokarditis vor. Ob hinsichtlich entzündlicher Myokarderkrankungen eine familiäre Disposition besteht, ist bisher nicht untersucht wurden. Denkbar wäre dies im Rahmen eines autoimmunen Geschehens. Bisher haben Studien lediglich beim Nachweis einer dilatativen Kardiomyopathie zeigen können, dass familiäre Häufungen vorkommen (Towbin et al., 1993).

### 5.5 Limitationen der Arbeit

Die Aussagefähigkeit wird aufgrund der Patientenanzahl von n=102, die im Universitätsklinikum Halle wegen einer Myokarditis oder Verdacht auf eine Myokarditis behandelt wurden, eingeschränkt. Andere Studien zum Thema Myokarditis umfassten jedoch ähnlich kleine Patientengruppen (Caforio et al., 2007). Im Gegensatz dazu stehen groß angelegte Untersuchungen mit 3305 Patienten im Rahmen der ESETCID-Studie (Hufnagel et al., 2000).

Es ist insbesondere auf die Gesamtauswertung der Daten im Rahmen des deutschen Myokarditisregisters zu warten, da hier deutschlandweit in verschiedenen Zentren Patienten evaluiert werden. Es handelt sich jedoch nicht um eine kontrollierte oder randomisierte Studie, so dass ein Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe fehlt.

Zusätzlich bestehen untersucherabhängige Einflüsse, insbesondere der bildgebenden Verfahren wie Echokardiographie und Angiographie, die einer gewissen subjektiven Einschätzung unterliegen.

Die vorliegende Arbeit basiert auf retro- und prospektiv evaluierten Patienten. Aufgrund dessen ist eine 100%-ige Vergleichbarkeit beider Gruppen nicht gegeben. Eine Ursache dieser Unterschiede liegt hierbei in der Definition der Gruppen. In der retrospektiven Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, die die Diagnose oder Verdachtsdiagnose Myokarditis erhielten. Unter den Patienten bestand insgesamt eine große Heterogenität hinsichtlich Krankheitsdauer, Alter und Komorbiditäten. Im Gegensatz dazu war sowohl Altersgruppe als auch sportlicher Aktivitätszustand in der prospektiven Gruppe im Rahmen des Myokarditisregisters klar definiert. Hierbei muss auch an die Möglichkeit der Progredienz der kardialen Entzündungsreaktion durch körperliche Aktivität gedacht werden, die wahrscheinlich einen negativeren Verlauf triggert.
Darüber hinaus erhielten die Patienten differenzierte Diagnostik und Therapien je nach Bemessen des behandelnden Arztes, so dass kein standardisiertes Prozedere bei den Patienten erfolgte.
Zusätzlich wurden viele Daten per Fragebogen erhoben. Hier ist auf Korrektheit und Vollständigkeit der Angaben zu hoffen.

### 5.6 Zusammenfassung

Die Myokarditis stellt eine ernstzunehmende Erkrankung dar. Diese Tatsache wird durch die vier Patienten, die mit einem Durchschnittsalter von 28,5 Jahren in der Studie verstarben, hervorgehoben.
Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine Myokarditis nur in Zusammenschau aller Symptome, einer gründlichen Anamnese und der Betrachtung mehrerer diagnostischer Methoden erkennbar ist.
Trotz der oben aufgeführten Limitationen konnten die Daten der Studie die Beobachtungen vorhergehender Arbeiten bezüglich der Myokarditis bestätigen und weitere Aspekte wie eine erhöhte Prädisposition von Männern bezüglich der Erkrankung aufzeigen.
Darüber hinaus werden die Grenzen der Laboruntersuchungen in Bezug auf Blutbildveränderungen und CRP-Anstieg sowie der serologischen Untersuchungen hinsichtlich Antikörpernachweis beschrieben. Die kardiale Magnetresonanztomografie diente auch in der vorliegenden Studie als effektives diagnostisches Mittel, während die Durchführung einer Biopsie aufgrund der Invasivität in den Hintergrund rückt.
Um weitere Aussagen zum Krankheitsbild, auch bezüglich Schonungsdauer und Wiederaufnahme sportlicher Aktivitäten bzw. Vorteile gewisser Therapiemethoden zu

treffen, werden interessante Daten im Rahmen des Myokarditisregisters für Sportler erwartet.

Um die Entstehung einer Myokarditis zu verhindern, sollte zudem eine umfassende Aufklärung über eine mögliche myokardiale Beteiligung im Rahmen von Infekten durch den konsultierten Arzt, insbesondere bei Sporttreibenden, erfolgen.

## 6. Literaturverzeichnis

1 Abelmann WH, Lorell BH (1989).The challenge of cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 13: 1219-39.

2 Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner KF, Kuhne T, Lotz J, Maintz D, Marholdt M, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R (2012) Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging. Kardiologe 6:105–25.

3 D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. (2001) The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. Heart 85(5):499-504.

4 Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Robert K, Walter P: Das Cytoskelett. In: Schäfer U. (Hrsg): Molekularbiologie der Zelle, 5. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2011, S. 1092-1105.

5 Ammann P, Naegeli B, Schuiki E, Mury R, Frielingsdorf J, Bertel O (2003) Long-term outcome of acute myocarditis is independent of initial cardiac enzyme release. Int J Cardiol 89:217-22.

6 http://www.anatomiedesmenschen.uni-koeln.de/mikro/page.php?p_id=88 Aufrufdatum:12.01.2015

7 Archard LC, Freeke AC, Richardson PJ, Meany B, Olsen EGJ, Morgan-Capnar P, Rose ML, Taylor P, Banner NR, Yacoub MH, BowlesNE (1988). Persistence of enterovirus RNA in dilated cardiomyopathy: a progression from myocarditis. 349-62.

8 Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD (1987) Myocarditis. A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 3-14.

9 Baughman KL (2006) Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. Circulation 113:593-5.

10 Billingham ME (1985) Pharmacotoxic myocardial disease: an endomyocardial study. Heart Vessels (Suppl) 1:278-82.

11 Brandenburg RO, Chazov E, Cherian G (1980) Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J 44:672-3.

12 Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M, Kandolf R(2003) Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease:an endothelial cell-mediated disease. Hum Pathol 34:92-5.

13 Burch GE, Giles TD (1972) Prolonged bed rest in the management of patients with cardiomyopathy. Cardiovasc Clin 4(1):375-87.

14 Burdette WJ (1951) Cardiac biopsy. Surg Forum 94:217-22.

15 Caforio AL, Calabrese F, Angelini A (2007) A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. Eur Heart J 28:1326-33.

16 Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB,Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Hubert Seggewiss, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM (2013) 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 34:2636-48.

17 Cappola TP, Felker G, Kao W, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK, MD (2002) Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. Circulation 105(14):1663-8.

18 Cassimatis DC, Atwood JE, Engler RM, Linz PE, Grabenstein JD, Vernalis MN (2004): Smallpox vaccination and myopericarditis: a clinical review. J Am Coll Cardiol 43(9):1503-10.

19 Celik T, Selimov N, Isik E (2006) Prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in diphtheritic myocarditis after hospital discharge: a long term follow up. Ann noninvasive Electrocardiol 11(1):28-33.

20 Chimenti C, Pieroni M, Frustaci A (2006) Myocarditis: when to suspect and how to diagnose it in athletes. J Cardiovasc Med 7:301–6.

21 Clemson BS, Miller WR, Feriss JA (1992) Acute Myocarditis in fulminant systemic sclerosis. Chest 101(3):872-4.

22 Constanzo-Nordin MR, O'Connell JB, Subramanian R, Robinson JA, Scanlon PJ (1985) Myocarditis confirmed by biopsy presenting as acute myocardial infarction. Br Heart J 53(1):25-29.

23 Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R (1997) Idiopathic giant-cell myocarditis natural history and treatment. N Engl J Med 336:1860-6.

24 Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R: 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 Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 3076–93.

25 Cooper LT (2009) Myocarditis, Medical Progress. N Engl J Med 360:1526-38.

26 Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G (2003) Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? J Am Coll Cardiol 42:1959-63.

27 Corvisart J. (1812) Essai sur les maladies et les lésions organique du coeur. Gates J MMSS 118 299-303.

28 Damm S, Andersson LG, Henriksen E, Niklasson U, Jonason T, Ahrén T, Wesslén L, Nyström-Rosander C, Rolf C, Hedenstierna G,Ringqvist I, Friman G (1999) Wall motion abnormalities in male elite orienteers are aggravated by exercise. Clin Physiol 19:121-6.

29 Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee D, Mills J, Lee DCS, Johnson RA (1985) Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates and clinical outcome. N Engl J Med 312:885-90.

30 Dec GW, Fuster V (1994) Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 331:1564-75.

31 Deckers JW, Hare JM, Baughman KL (1992) Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. J Am Coll Cardiol 19:43-47.

32 Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR (1991) Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. Am J Cardiol 68: 1388-92.

33 Fabre A, Sheppard MN (2005) Sudden death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. Heart 92(3):316-20.

34 Feldman AM, McNamara D (2000) Myocarditis. N Engl J Med 343:1388-98.

35 Felker G, Boehmer J, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM (2000) Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol 36: 227–32.

36 Fowles RE, Mason JW (1982) Endomyocardial biopsy. Ann Intern Med 97:885– 894.

37 Frick M, Pachinger O, Pölzl G (2009) Myokardits als Ursache plötzlichen Herztodes bei Sportlern, Herz 34:299-304.

38 Friman G, Wesslen L (2000) Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: infections and exercise in high-performance athletes. Immunol Cell Biol 78:510–22.

39 Frustaci A, Gentiloni N, Caldarulo M (1996) Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentations of systemic lupus erythematosus. Chest 109:282–4.

40 Frustaci A, Calabrese F, Chimenti C, Pieroni M, Thiene G, Maseri A (2002) Lone hepatitis C virus myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. Chest 122: 1348-56.

41 Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A (2003) Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. Circulation 107(6):857-63.

42 Grasso M, Arbustini E, Silini E, Diegoli M, Percivalle E, Ratti G, Bramerio M, Gavazzi A, Vigano M, Milanesi G (1992) Search for coxsackievirus B3 RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. Am J Cardiol 69:658-64.

43 Gravanis MB, Sternby NH (1991) Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmö, Sweden. Arch Pathol Med 115(4):390-9.

44 Greulich S (2015) Myocardial infl ammation – are we there yet? Curr Cardiovas Imaging Rep 8:6.

45 Grün S, Schumm J, Greulich S , Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H (2012) Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. J Am Coll Cardiol 59: 1604–15.

46 Gupta S, Markham D, Drazner M, Mammen PA (2008) Fulminant myocarditis. Nat Clinic Pract Card Med 5:693–706.

47 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Mas PT, Vilacosta I, Zamoranoet JL (2015) ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J 36(44):3075–128.

48 Herskowitz A, Campbell S, Deckers J, Kasper ED, Boehmer J, Hadian D, Neumann DA, Baughman KL(1993) Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. Am J Cardiol. 15;71(11):982-6.

49 Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura K, Sugiura A, Itoh T, Hishida H (2001) Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. Jpn Circ J 65:863–6.

50 Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B (2000) The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz 25(3):279-85.

51 Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O, Schüler W, Barkhausen J (2005) Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. AJR Am J Roentgenol 184: 1420-6.

52 Ilbäck NG, Fohlman J, Friman G. (1989) Exercise in coxsackie B3 myocarditis: effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. Am Heart J 117:1298–302.

53 Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, Canu A, Hofschneider PH (1987) In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: anapproach to the diagnosis of viral heart disease. Proc Natl Acad Sci USA 84(17):6272-6276.

54 Kandolf R (1998) Enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy. Med Klin (Munich) 93(4):215-222.

55 Kandolf R (2004) Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy. Dtsch Med Wochenschr 129: 2187-92.

56 Kaushik M, Sontineni SP, Hunter C (2010) Cardiovascular disease and androgens: a review. Int J. Cardiol 142 (1): 8-14.

57 Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M (2012) Update on Myocarditis. J Am Coll Cardiol 59: 779–92.

58 Klingel K, Hohenadl C, Canu A (1992) Ongoing enterovirusinduced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: Quantitative analysis of virus replication, tissue damage and inflammation. Proc Natl Acad Sci USA 89:314-8.

59 Klingel K, Schnorr JJ, Sauter M (2003) ß2-microglobulin-associated regulation of interferon-gamma and virus-specific immunoglobulin G confer resistance against the development of chronic coxsackievirus myocarditis. Am J Pathol 162:1709-20.

60 Knowlton KU, Badorff C (1999) The immune system in viral myocarditis: maintaining the balance. Circ Res 85(6):559-61.

61 Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, Ukimura A, Kawamura K, Hirai K (1992) Genomic detection of enteroviruses in the myocardium: studies on animal hearts with coxsackievirus B3 myocarditis and endomyocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Jpn Circ J 52:1081-93.

62 Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP(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 107:2793–8.

63 Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP (2005) Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. Circulation 112:1965-70.

64 Kühl U, Schultheiss HP (2012) Myocarditis Early Biopsy Allows for Tailored Regenerative Treatment. DA 109(20): 361-8.

65 Kupperman J, Newell MK (1999) Hormonal regulation of CD4(+) T-cell responses in coxsackievirus B3-induced myocarditis in mice. J Virol 73(6):4689-95.

66 Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP (1997) Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 30: 1354-9.

67 Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R (1996) Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. Eur Heart J 17: 135-42.

68 Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL (1991) Clinicopathologic description of myocarditis. J Am Coll Cardiol 18:1617–26.

69 Liu, Martino, Opavsky, Penninger (1996) Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. Can J Cardiol 12:935-43.

70 Lüllmann-Rauch R; Taschenbuch Histologie. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2009, S. 227-30

71 Magnani JW, Danik HJ, Dec GW, Jared W, DiSalvo T (2006) Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. Am Heart J 151(2):463-70.

72 Maisch B, Bauer, Cirsi M, Kochsiek K (1993) Cytolytic crossreactive antibodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in Coxsackievirus B3 and B4 myocarditis. Characterization and pathogenetic relevance. Circulation 87:Suppl IV:IV-49-65.

73 Maisch B, Hufnagel G, Schonian U, Hengstenberg C (1995) The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). Eur Heart J 16 Suppl O:173-5.

74 Maisch B, Portig I, Pankuweit S (2000) Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. Herz 3:200-9.

75 Maisch B, Ristic AD, Portig I, Pankuweit S (2003) Human viral cardiomyopathy. Front Biosci 1:39-67.

76 Mangin M, Mahrholdt H, Sechtem U (2006) Diagnosis of myocarditis: description and assessment of available methods. Dtsch Med Wochenschr 131: 1228-34.

77 Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Simoes MV (2007) Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation 115: 1109–23.

78 Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO (1996) Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA 276:199–204.

79 Maron BJ (2003) Sudden death in young athletes. N Engl J Med 349:1064–75.

80 Maron BJ, Towbin JA, Thiene G (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 113:1807-16.

81 Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A (1995) A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med 333:269-75.

82 Mason JW (1999) Myocarditis. Adv Intern Med44:293-310.

83 Mason JW (2003) Myocarditis and dilated cardiomyopathy: An inflammatory link. Cardiovasc Res 60:5-10.

84 Matsui S, Persson M, Fu HM, Hayase M, Katsuda S, Teraoka K, Kurihara T, Fu ML (2000) Protective effect of bisoprolol on beta-1 adrenoceptor peptide-induced autoimmune myocardial damage in rabbits. Herz 25(3):267-70.

85 McCaffrey FM, Braden DS, Strong WB (1991) Sudden cardiac death in young athletes. A review. Am J Dis Child 145: 177-83.

86 McCarthy RE, Boehmer JP, Hrubran RH (2000) Longterm outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med. 342:690-5.

87 Naparstek Y, Poltz PH (1993) The role of autoantibodies in autoimmune diseases. Annu Rev Immunol. ;11:79–104.

88 Nishio R, Shioi T, Sasayama S (2003) Carvedilol increases the production of interleukin-12 and interferon-gamma and improves the survival in mice infected with the encephalomyocarditis virus. J Am Coll Cardiol 41:340-5.

89 Olszewski J, Feran M, Job LP, Huber SA (1987) Coxsackievirus B-3-induced myocarditis. Effect of sex steroids on viremia and infectivity of cardiocytes. Am J Pathol 126(3):432-8.

90 Osterziel KJ; Dietz R (1997) Therapie der Herzinsuffizienz mit ß-Blockern. Z Kardiol; 86:1-8.

91 Pankuweit S, Portig I, Lottspeich F, Maisch B (1997) Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and n-terminal sequence analysis. J Mol Cell Cardiol 29:77-84.

92 Pankuweit S, Hufnagel G, Eckhardt H, Herrmann H, Uttecht S, Maisch B (1998) Cardiotropic DNA viruses and bacteria in the pathogenesis of dilated cardiomyopathy with or without inflammation. Med Klin (Munich) 93(4):223-8.

93 Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP (1999) Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. Circulation 99: 889-95.

94 Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carrè F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth S, Heidbuchel H, Hoffmann E, Hellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, Van-Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff PI, Hoffmann A, Hoffmann E, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Gaetano (2005) Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 26:1422–45.

95 Pelliccia A, Corrado D, Bjørnstad HH, Panhuyzen-Goedkoopd N, Urhausene A, Carref F, Anastasakisg A, Vanheesh L, Arbustinii E, Priorij S (2006) Recommendations for participation in competitive sport and leisuretime physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 13:876-85.

96 Peters NS, Poole-Wilson PA (1991) Myocarditis continuing clinical and pathologic confusion. Am Heart J 121:942-7.

97 Phillips M, Robinowitz M, Higgins JR, Boran KJ, Reed T, Virmani R (1986) Sudden cardiac death in Air Force recruits. A 20-year review. JAMA 256: 2696-9.

98 Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F (1988) Echocardiographic findings in myocarditis. Am J Cardiol 62:285–91.

99 Richardson P, McKenna W, Bristow M , Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfas I, Martin I, Nordet P (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definitionand Classification of cardiomyopathies. Circulation 93: 841-2.

100 Robert Koch-Institut (2010) Myokarditis, Reihe Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 (Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Mikrozensus). Berlin. In www.gbe-bund.de (Stichwortsuche: Myokarditis → Dokumentart Grafiken). Abrufdatum: 14.12.2014

101 Sakakibara S, Konno S (1962) Endomyocardial biopsy. Jpn Heart J 13:537-543.

102 Savoia M, Oxman M: Myocarditis, pericarditis and mediastinitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: Principles and practice of infectious diseases. New York, 1990, S.721- 31.

103 Schönian U, Crombach M, Maisch B (1993) Assessment of cytomegalovirus DNA and protein expression in patients with myocarditis. Clin Immun Immunpathol 68:229-33.

104 Schoppet M, Maisch B (2001) Alcohol and the heart. Herz 26(5):345-52.

105 Schultheiss HP (1993) Die dilatative Kardiomyopathie – eine chronische Myokarditis? Neue Aspekte zur Diagnose und Therapie. Z Kardiol 82 Suppl 4:25-33.

106 Schwartzkopff B, Klein RM, Strauer BE ( 1995 ). Diagnostik und Therapie der Myokarditis. Internist 36:469-83.

107 Shioi T, Matsumori A, Sasayama S (1996) Persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice. Circulation 94:2930-7.

108 Silbernagel S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 8. Aufl. Georg,Thieme, Stuttgart,2012, S. 46-73.

109 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation 95:163-8.

110 Sobernheim JF: Praktische Diagnostik der inneren Krankheiten mit vorzüglicher Rücksicht auf pathologische Anatomie. Hirschwald, Berlin, 1837, S. 117.

111 Spodick DH, Greene TO, Saperia G (1995) Images in cardiovascular medicine. Acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. Circulation 91:1886-7.

112 Strauer BE, Kandolf R, Mall G (2001) Update 2001: Myokarditis -Kardiomyopathie. Med. Klin 96:608-25.

113 Sutton DC, Sutton GC, Kent G (1956) Needle biopsy of the human ventricular Myocardium. Q Bull Northwest Univ Med Sch 30:213-4.

114 Towbin JA, Hejtmancik JF, BrinkP , Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, McCabe ER, Swift M (1993) X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus, Circulation 87(6): 1854-65.

115 Wesslen L, Pahlson C, Lindquist O, Hjelm E, Gnarpe J, Larsson E, Baandrup U, Eriksson U, Fohlman J, Engstrand L, Linglöf T, Nyström-Rosander C, Gnarpe H, Magnius L, Rolf C, Friman C (1996) An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979-1992. Eur Heart J 17:902-10.

116 Wessely R, Klingel K, Santana LF, Dalton N, Hongo M, Lederer WJ, Kandolf R, Knowlton KU (1998) Transgenic expression of replication-restricted enteroviral genomes in heart muscle induces defective excitation-contraction coupling and dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 102:1444-53.

117 Wessely R (2004) Coxsackie viral replication and pathogenicity: lessons from gene modified animal models. Med Microbiol Immunol 193:71-4.

118 Why HJF, Meany BT, Richardson PJ, Olson EGJ, Bowles NE, Cunningham L, Freeke CA, Archard LC (1994) Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. Circulation 89:2582-258–9.

119 Yilmaz A, Kindermann I, Sechtem U (2010) Comparative Evaluation of Left and Right Ventricular Endomyocardial Biposy. Circulation 122:900-909.

## 7. Thesen

Diese Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit dem Erscheinungsbild der Myokarditis und den im Anschluss eingeleiteten Diagnostik- und Therapiepfaden im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale). Hierbei sind zum einen im retrospektiven Design alle Patienten erfasst worden, bei denen in den Jahren 2003 bis 2013 die Diagnose oder Verdachtsdiagnose gestellt wurde. Weiterhin sind prospektiv im Rahmen eines in verschiedenen deutschen Studienzentren rekrutierenden Myokarditisregisters Patienten mit sportlicher Aktivität eingeschlossen wurden.

1. Die Myokarditis wird überwiegend durch Viren ausgelöst. Virale Infektionen sind häufige Geschehen. Bei mehr als der Hälfte (53,3%) der Patienten war durch eine gründliche Anamnese ein Infekt in der Vergangenheit eruierbar.

2. Das männliche Geschlecht scheint ein Risikofaktor in Bezug auf das Auftreten einer Myokarditis zu sein. In der vorliegenden Studie erkrankten signifikant häufiger Männer an dem Krankheitsbild.

3. Die Herzmuskelentzündung geht bei etwa der Hälfte der Betroffenen mit einem ähnlichen Beschwerdebild wie eine koronare Herzkrankheit einher. Unter den Teilnehmern der Studie wurden in 46,1% der Fälle pectanginöse Beschwerden (47,1% in der retrospektiven Gruppe, 41,2% in der prospektiven Gruppe) und in 38,2% der Fälle Dyspnoe (40% der retrospektiven Gruppe, 29,4% der prospektiven Gruppe) beschrieben. Deswegen gilt der Myokardinfarkt auch als eine der wichtigsten Differentialdiagnosen.

4. Die Myokarditis ist ein Krankheitsbild, das sich durch verschiedene unspezifische Symptome manifestiert. Ein spezielles Leitsymptom existiert nicht. In dieser Studie lagen Hinweise auf eine klinisch nachweisbare Infektion der oberen oder unteren Atemwege bzw. kardiale Stauungszeichen bei weniger als einem Zehntel der Studienteilnehmer vor.

5. In der Diagnostik der Herzmuskelentzündung hat die kardiale MRT die invasive Biopsie als Goldstandard zurückgedrängt. Grund hierfür ist neben breiter Verfügbarkeit der MRT die hohe Anzahl falsch negativer Befunde der Myokardbiopsie im Rahmen des „sampling errors“, potentielle Komplikationen wie Perikardtamponade sowie die Ablehnung durch den Patienten. In den vorgelegten Analysen war bei 15,6% eine Biopsie aber bei 80,4% eine MRT durchgeführt worden.

6. Die klinische Untersuchung liefert nur bei einer geringen Patientenanzahl Hinweise. Die Zusammenschau aller Symptome, eine gründliche Anamnese und die Betrachtung mehrerer diagnostischer Methoden sind notwendig.

7. Die Myokarditis kann chronisch verlaufen und in einigen Fällen letal enden. Der Endpunkt dieser Studie war festgelegt als Auftreten einer erneuten Myokarditis und/oder kardialer Tod. Dies trat bei 6,7% der Patienten ein. Jede Myokarditis birgt das Risiko sich durch einen chronischen Verlauf zu einer dilatativen Kardiomyopathie zu entwickeln. Bei den Teilnehmern dieser Studie kann dieser Verlauf aufgrund der eingeschränkten Beobachtungsdauer noch nicht beurteilt werden.

8. Auf körperliche Aktivität sollte während einer Myokarditis verzichtet werden. Eine Myokarditis geht mit einer Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion einher. Dies spiegelte sich in den Analysen wider. Bei 83,4% wurde ein Sportverbot durch den behandelnden Arzt empfohlen.

9. Eine Myokarditis geht häufig mit einer Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion einher. In der Behandlung nimmt die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz einen großen Anteil ein. Hierzu werden vor allem Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und Calciumantagonisten genutzt. Aldosteronantagonisten und Diuretika spielen eine sekundäre Rolle. Auch in der vorliegenden Arbeit waren 73,5% der Patienten mit Betablockern, 69,3% mit ACE-Hemmern und 8,8% mit ARB sowie 8,8% mit Calciumantagonisten behandelt wurden.

10. Um weitere Aussagen zum Krankheitsbild auch bezüglich Schonungsdauer und Wiederaufnahme sportlicher Aktivitäten bzw. Vorteile gewisser Therapiemethoden zu treffen, werden interessante Daten im Rahmen des deutschen Myokarditisregisters für Sportler erwartet. Um die Entstehung einer Myokarditis zu verhindern, sollte zudem eine umfassende Aufklärung über eine mögliche myokardiale Beteiligung im Rahmen von Infekten durch den konsultierten Arzt, insbesondere bei Sporttreibenden, erfolgen.

## 8. Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).
Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Berlin, 29.11.2016
Ort, Datum Unterschrift

## 9. Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Berlin, 29.11.2016
Ort, Datum Unterschrift

Aus datenschutzrechtlichen Gründen (lt. DSG-LSA) wird der Lebenslauf nicht veröffentlicht.