

Aus der Klinik für Innere Medizin III
- Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin -
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Michael Böhm

**Auftreten potentiell lebensbedrohlicher ventrikulärer
Arrhythmien nach ICD-Implantation bei Patienten mit
bioptisch gesicherter Myokarditis**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2019

vorgelegt von: Jan Michael Wintrich
geb. am: 07.08.1992 in Saarbrücken

Tag der mündlichen Prüfung: 23.09.2019

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger

Erstberichterstatteerin: PD Dr. med. Ingrid Kindermann

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungen und Symbole	IV
1. Zusammenfassung	1
1.1. Zusammenfassung – Deutsch	1
1.2. Zusammenfassung – Englisch	3
2. Einleitung	5
2.1. Definition der Myokarditis	5
2.2. Ätiologie	5
2.3. Epidemiologie	6
2.4. Pathophysiologie	6
2.5. Diagnostik	9
2.5.1. Klinisches Beschwerdebild	9
2.5.2. Laborchemische Parameter und Virusserologie	9
2.5.3. Elektrokardiografie	10
2.5.4. Echokardiografie	10
2.5.5. Kardiale Magnetresonanztomografie	11
2.5.6. Endomyokardbiopsie	12
2.5.7. Histopathologische, immunhistologische und molekularbiologische Diagnostik	13
2.6. Therapie	14
2.7. Prognose	15
2.8. Herzrhythmusstörungen bei Myokarditis	16
2.9. Fragestellungen der Arbeit	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Studiendesign	18
3.2. Nachbeobachtungszeitraum	20
3.3. Endpunkte	20
3.4. Untersuchungen	21
3.4.1. Anamnese, Körperliche Untersuchung und Vitalparameter	21
3.4.2. 12-Kanal-Elektrokardiogramm	21

3.4.3. Klinisch-chemische Laborparameter	22
3.4.4. Echokardiografie	22
3.4.5. Kardiale Magnetresonanztomografie	23
3.4.6. Herzkatheteruntersuchung	25
3.4.7. Endomyokardbiopsie	26
3.4.7.1. Entnahme der Endomyokardbiopsien	26
3.4.7.2. Bearbeitung der Endomyokardbiopsien	27
3.4.7.3. Histopathologie	27
3.4.7.4. Immunhistologie	29
3.4.7.5. Molekularbiologie	31
3.5. Statistische Auswertung	33
4. Ergebnisse	34
4.1. Einschlusskriterien	34
4.2. Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	35
4.3. Medikamentöse Therapie nach Endomyokardbiopsie	36
4.4. Auswertung der Endomyokardbiopsien	37
4.5. Vergleich von Patientenmerkmalen zwischen den Biopsiegruppen	39
4.6. Follow-Up und Endpunkte nach Endomyokardbiopsie	41
4.7. ICD-Implantation und ICD-Therapie	42
4.7.1. ICD-Indikation und ICD-Typen	42
4.7.2. Zeit bis zur primär-/sekundärprophylaktischen ICD- Implantation	43
4.7.3. Zeit bis zur primärprophylaktischen ICD-Implantation	46
4.7.4. Eintrittszeit und Häufigkeit therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien	48
4.7.4.1. Zeit bis zum Auftreten therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien	48
4.7.4.2. Häufigkeit therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien	52
4.8. Todesfälle und Herztransplantationen	53
4.9. Subgruppenanalyse „Kardiale MRT-Diagnostik“	54
4.10. Verlauf der linksventrikulären Funktion	55
5. Diskussion	57
5.1. Ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis	58

5.1.1.	Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis	58
5.1.2.	Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei molekularbiologischem Nachweis von Virusgenom	59
5.1.3.	Entstehungsmechanismen ventrikulärer Arrhythmien bei Myokarditis	59
5.2.	Prognostischer Stellenwert der kardialen MRT-Diagnostik für Patienten mit Myokarditis	60
5.3.	Notwendigkeit einer ICD-Implantation bei Patienten mit Myokarditis	61
5.3.1.	Prognostischer Stellenwert nicht-invasiver Parameter für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation	61
5.3.2.	Prognostischer Stellenwert histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Parameter für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation	62
5.4.	Therapie mit einem „Wearable Cardioverter Defibrillator“ bei klinischem Verdacht auf Myokarditis	62
5.5.	Stellenwert der Studienergebnisse für die Therapie mit einem WCD und ICD bei klinischem Verdacht auf Myokarditis	63
5.6.	Kardiales bzw. HTx-freies Überleben in Abhängigkeit der invasiven Diagnostik	64
5.7.	Limitationen	65
5.8.	Schlussfolgerung und Ausblick	65
6.	Literaturverzeichnis	67
7.	Publikationen/Danksagung	81
7.1.	Publikationen	81
7.2.	Danksagung	83
8.	Lebenslauf	85

Abkürzungen und Symbole

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADV	Adenovirus
AK	Antikörper
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ATP	Antitachykardes Pacing
AVB	Atrioventrikulärer Block
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Isoenzym MB
CMR	Kardiale Magnetresonanztomografie
CVB3	Coxsackievirus Typ B-3
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DCMi	Inflammatorische Kardiomyopathie
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
EV	Enterovirus
F	French
FS	Verkürzungsfraction (Fractional Shortening)
G	Gauge
HHV-6	Humanes Herpesvirus Typ 6
ICD	Implanted Cardioverter Defibrillator
IVSDD	Interventrikulärer Septumdiameter (enddiastolisch)
IVSDS	Interventrikulärer Septumdiameter (endsystolisch)

LGE	Late Gadolinum Enhancement
LV	Linksventrikulär
LVAD	Left-ventricular Assist Device
LVEDD	Linksventrikulärer Septumdiameter (enddiastolisch)
LVEDS	Linksventrikulärer Septumdiameter (endsystolisch)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRA	Aldosteronantagonist
MRT	Magnetresonanztomografie
NICM	Nicht-ischämische Kardiomyopathie
NT-pro-BNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PCR	Polymerasekettenreaktion
Pro-BNP	Pro B-Typ natriuretisches Peptid
PVB-19	Parvovirus B19
V.	Vena
VF	Kammerflimmern (Ventricular Fibrillation)
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WCD	Wearable Cardioverter Defibrillator
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung - Deutsch

Einleitung: Das klinische Bild einer viralen Myokarditis reicht von inapparenten bis hin zu akut-fulminanten Krankheitsverläufen, die in der Folge völlig ausheilen oder chronisch-progredient bis zum Vollbild einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) voranschreiten können. Lebensbedrohliche Arrhythmien, wie z.B. ventrikuläre Tachykardien als auch eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion können den Verlauf komplizieren, so dass eine Implantation eines „Implanted Cardioverter Defibrillators“ (ICD) zur Primär- und Sekundärprophylaxe eines plötzlichen Herztodes notwendig werden kann. Bisher liegen keine ausreichenden Daten über das Auftreten von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Myokarditis im Langzeitverlauf vor. Die vorliegende Studie untersucht daher die Notwendigkeit einer ICD-Implantation sowie das Auftreten von therapiebedürftigen ventrikulären Arrhythmien nach ICD-Implantation bei Patienten mit Herzmuskelentzündung.

Methodik und Ergebnisse: Zwischen 2000-2016 wurden 191 Patienten (mittleres Alter 43 ± 13 Jahren, 71% männlich, linksventrikuläre Ejektionsfraktion $33 \pm 15\%$) mit den klinischen Kriterien für das Vorliegen einer viralen Myokarditis prospektiv über einen Zeitraum von 6,9 (4,1-13) Jahre nachverfolgt. Bei allen Patienten wurde eine Endomyokardbiopsie (EMB) zur Diagnosestellung durchgeführt. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Notwendigkeit einer primärprophylaktischen oder sekundärprophylaktischen ICD-Implantation definiert. Das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien, die durch den ICD terminiert werden mussten, und das Eintreten eines kardialen Todes sowie die Notwendigkeit einer Herztransplantation stellten die sekundären Studienendpunkte dar. Entsprechend den Ergebnissen der EMB zeigte sich bei 96 Patienten (50,3%) eine chronische Myokarditis, bei 10 Patienten (5,2%) eine akute Myokarditis und bei 85 Patienten (44,5%) eine DCM. Eine ICD-Implantation erfolgte bei 58 der Erkrankten (30,4%) 4,4 (0,5-47,2) Monate nach EMB. Patienten mit chronischer Myokarditis erhielten 3,8 (1,6-35,3) Monate nach EMB einen ICD zur Primärprophylaxe und damit signifikant früher als Patienten mit einer DCM (27 (2-50,4) Monate nach EMB; $p=0,045$). Bei 29 der 58 ICD-Patienten (50%) wurden therapiebedürftige ventrikuläre Arrhythmien im Verlauf nachgewiesen. Dabei trat die erste Arrhythmie 13,7 (2,3-37) Monate nach EMB auf. Die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien betrug bei Patienten mit einer bioptisch nachgewiesenen myokardialen Entzündungsreaktion 59% und war gegenüber Patienten mit einer DCM (41%) nicht signifikant erhöht. Innerhalb des ersten Jahres nach EMB wurden therapiebedürftige ventrikuläre Arrhythmien nur bei Patienten mit nachgewiesener myokardialer Inflammation verzeichnet. Insgesamt traten in den ersten 12 Monaten nach EMB 38 lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien bei 7 Patienten mit

Myokarditis (12,1%, n=58) auf, die durch den ICD terminiert werden mussten. Patienten mit DCM blieben in dieser Zeit frei von ventrikulären Arrhythmien ($p=0,019$). Die erste therapiebedürftige ventrikuläre Arrhythmie wurde bei Patienten mit DCM nach 19 Monaten detektiert.

Schlussfolgerung: Etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patienten entwickelten die Indikation zur primär- oder sekundärprophylaktischen ICD-Implantation im Studienverlauf. Der Nachweis einer chronischen myokardialen Inflammation ging mit der Notwendigkeit einer signifikant früheren primärprophylaktischen ICD-Implantation einher. Im ersten Jahr nach EMB traten behandlungsbedürftige ventrikuläre Arrhythmien ausschließlich bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis auf. Die myokardiale Entzündungsreaktion muss daher als richtungsweisender prognostischer Parameter für das frühzeitige Einsetzen von ventrikulären Arrhythmien diskutiert werden.

1.2. Zusammenfassung - Englisch

Introduction: Viral myocarditis may appear as a clinically inapparent or as an acute-fulminant disease from which patients completely recover or which progresses chronically, eventually leading to DCM. At any time of the disease, life-threatening ventricular arrhythmias and severe impairment of left ventricular function can occur, subsequently requiring a primary or secondary ICD-implantation to prevent patients from sudden cardiac death. Studies on the occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias during long-term follow-up in patients with myocarditis have not been conducted yet. Therefore, this study investigates the need of ICD-implantation and occurrence of ventricular arrhythmias requiring termination through the ICD in these patients.

Methods and Results: Between 2000-2016 one hundred and ninety-one patients (age 43 ± 13 years, 71% male, left ventricular ejection fraction $33\pm 15\%$) with clinically suspected myocarditis were prospectively enrolled for 6.9 (4.1-13) years. All patients underwent EMB at the beginning of the study. The primary endpoint of the study was defined as ICD-implantation for either primary or secondary prevention. Occurrence of ventricular arrhythmias requiring ICD-therapy after ICD-implantation and cardiac death or heart transplantation during follow-up were defined as secondary endpoints. Workup of EMB revealed chronic myocarditis in 55.5% (n=96), acute myocarditis in 5.2% (n=10) and DCM in 50.3% (n=85) of the patients. ICD-Implantation was performed in 58 patients (30.4%) after 4.4 (0.5-47.2) months. Patients with chronic myocarditis received an ICD for primary prevention after 3.8 (1.6-35.3) months after EMB, which was significantly earlier than patients with DCM (27 (2-50.4) months after EMB; $p=0.045$). Ventricular arrhythmias requiring ICD-therapy were reported in 29 patients (50%; n=58) after 13.7 (2.2-37) months. There was no statistically relevant difference in incidence of ventricular arrhythmias in patients with myocardial inflammation (59%) and patients with DCM (41%). During the first year after EMB, ventricular arrhythmias requiring ICD-therapy were only documented in patients with detection of myocardial inflammation. In total, 38 arrhythmic events had to be terminated by the ICD in 7 patients with myocarditis (12.1%; n=58) during the first 12 months after EMB. In contrast, patients with DCM did not experience any arrhythmic episode within the first year after EMB ($p=0,019$). The first ventricular arrhythmia in patients with DCM occurred 19 months after EMB.

Conclusion: Nearly one third of all patients enrolled in the study needed an ICD for primary or secondary prevention during follow-up. Patients with chronic myocarditis received an ICD for primary prevention earlier than patients with DCM. Within the first year after EMB, ventricular arrhythmias requiring ICD-termination were detected in patients with biopsy-proven myocarditis only. As a consequence, myocardial inflammation must be discussed as a crucial prognostic marker for early occurrence of ventricular arrhythmias.

2. Einleitung

2.1. Definition der Myokarditis

Entsprechend dem aktuellen Positionspapier der „Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases“ der European Society of Cardiology (ESC) wird die Myokarditis als eine Inflammation des Herzmuskels definiert, die durch histologische, immunologische und immunhistochemische Methoden diagnostiziert wird (Caforio et al., 2013). Eine inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi) bezeichnet das zusätzliche Vorliegen einer kardialen Dysfunktion, die durch eine Dilatation sowie Funktionseinschränkung des linken oder beider Ventrikel gekennzeichnet ist.

2.2. Ätiologie

Die Ursachen einer Myokarditis sind vielfältig.

Autoreaktive Erkrankungen, wie das Churg-Strauss-Syndrom (Chaudhry et al., 2018) oder der Lupus erythematoses (Thomas et al., 2017) sind als mögliche Auslöser einer Myokarditis beschrieben. Des Weiteren können Antibiotika (Ben Khelil et al., 2017) oder Antipsychotika, wie z.B. Clozapin (Sackey et al., 2018), eine hypersensitive Reaktion verursachen und dadurch eine myokardiale Inflammation, die durch eosinophile Zellinfiltrate dominiert wird, hervorrufen. Obwohl diese in der akuten Krankheitsphase mit einer hohen Letalität vergesellschaftet ist, lässt sich in den meisten Fällen eine anschließende Erholung der linksventrikulären (LV-) Funktion und eine günstige Langzeitprognose beobachten (Brambatti et al., 2017). Darüber hinaus kann eine Myokarditis Folge einer Therapie mit kardiotoxischen Substanzen sein, die eine Schädigung der Kardiomyozyten mit anschließender Entzündungsreaktion verursachen können. Die Mechanismen sind dabei je nach Substanz unterschiedlich. Anthrazykline führen zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen, reversiblen DNA-Einlagerungen (DNA-Interkalation) und beeinträchtigen Reparaturmechanismen von Sarkomeren (Pallazola et al., 2018). In der Tumorthherapie zunehmend eingesetzte Immuncheckpoint-Inhibitoren können ebenfalls eine Herzmuskelentzündung verursachen, welche bereits früh nach Therapiebeginn auftreten kann und bei 46% der Betroffenen mit einem komplizierten Verlauf assoziiert ist (Mahmood et al., 2018). Insbesondere die Kombination der beiden Substanzen Ipilimumab und Novolumab, die z.B. zur Therapie maligner Melanome eingesetzt werden, kann eine ausgeprägte myokardiale T-Zell-Infiltration mit resultierender Herzmuskelentzündung bewirken (Johnson et al., 2016).

Führende Ursachen einer Myokarditis sind Infektionen des Herzmuskels durch Parasiten (Nunes et al., 2017), Bakterien (Komuro et al., 2018), Pilze (Nosanchuk, 2002) oder Viren (Trachtenberg and Hare, 2017). Ursache der weltweit am häufigsten auftretenden Myokarditis ist eine Infektion mit dem Protozoon *Trypanosoma cruzi*, Erreger der Chagas-

Krankheit (Nunes et al., 2018). In Europa ist die Myokarditis meist viral bedingt (Caforio et al., 2015). Während in früheren Studien noch Adeno- und Enteroviren als häufigste Erreger der Myokarditis nachgewiesen wurden, werden heute, auch aufgrund erweiterter diagnostischer Möglichkeiten, überwiegend myokardiale Infektionen mit Parvovirus B19 (PVB-19) und Humanem Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) detektiert (Breinholt et al., 2010).

2.3. Epidemiologie

Die genaue Prävalenz und Inzidenz der Herzmuskelentzündung ist aktuell nicht klar zu benennen. Das ist zum einen durch das breite Spektrum an Symptomen und der teils schwierigen Diagnostik ohne pathognomonische Befunde begründet. Des Weiteren kann die Diagnose letztendlich nur durch eine EMB gesichert werden, die aufgrund befürchteter Komplikationen oftmals nur unregelmäßig durchgeführt wird (Caforio et al., 2013; Kindermann et al., 2012; Leone et al., 2012). Besonders durch Etablierung immunhistochemischer Methoden zur Untersuchung der Myokardbiopsien wird die Myokarditis zunehmend häufiger diagnostiziert. In einer Untersuchung, bei der zum Nachweis der Myokarditis ausschließlich die histopathologischen Dallas-Kriterien Anwendung fanden, zeigte sich bei 9,6% der Patienten mit ungeklärter nicht-ischämischer DCM (NICM) das myokardbiopsische Bild einer Myokarditis (Mason et al., 1995). In einer Studie aus dem Jahr 2013 konnte eine Myokarditis mit Hilfe von immunhistologischen Verfahren bei der Hälfte der Patienten mit unklarer DCM diagnostiziert werden (Krejci et al., 2013).

2.4. Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Prozesse einer Virusmyokarditis bei Menschen sind aktuell noch nicht ausreichend geklärt (Zhao and Fu, 2018). Der aktuelle Wissensstand über die pathophysiologischen Abläufe beruht hauptsächlich auf Tiermodellen und in-vitro-Untersuchungen, die mit Enteroviren durchgeführt wurden (Bracamonte-Baran and Cihakova, 2017). Wie in Mausmodellen gezeigt werden konnte, ist die Virusmyokarditis in drei Phasen zu unterteilen (Fung et al., 2016) (Abbildung 1).

Nach Aufnahme des Virus in die Myozyten, welche über virusspezifische Rezeptoren unter Beteiligung von Co-Rezeptoren vermittelt wird, erfolgt die Virusreplikation. Der „coxsackie-adenoviral receptor“ (CAR) wurde hierbei als spezifischer Rezeptor für Adeno- und Coxsackieviren identifiziert (Freimuth et al., 2008). Als Korezeptoren für Adenoviren gelten die Integrine „ $\alpha\beta 3$ “ und „ $\alpha\beta 5$ “ (Wickham et al., 1993), während Enteroviren an den „decay accelerating factor“ (DAF) binden (Martino et al., 1998). PVB-19 nutzt das „P-Antigen“, das auf der Oberfläche von Endothelzellen exprimiert wird (Klingel et al., 2002).

Die Virusreplikation mit anschließender Freisetzung des Virus aus der Wirtszelle kann mit einer Beeinträchtigung der Kardiomyozyten sowie mit einer Myozytolyse verbunden sein. In diesem Zusammenhang spielen die viralen Proteinase 2A und 3C eine wichtige Rolle. Unter anderem beeinträchtigen sie die zelluläre Integrität und Proteinbiosynthese der infizierten Myozyten (Fung et al., 2016). Einen weiteren bedeutenden Aspekt stellt die Interaktion zwischen micro-RNAs (miRNAs) und kardiotropen Viren dar. Hierbei handelt es sich um nichtkodierende, kurze RNA-Moleküle, die an messenger-RNAs (mRNAs) binden und damit die Genexpression beeinflussen können (Chen et al., 2017). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine Coxsackievirus Typ B-3 (CVB3)-induzierte Myokarditis zu einer Überexpression von miRNA-21 und -146b führt, die die Differenzierung von T-Helferzellen hemmen und daher eine verstärkte myokardiale Inflammation verursachen (Liu et al., 2013).

Die virale Infektion der Kardiomyozyten ruft eine Immunantwort hervor, die die Viruselimination zum Ziel hat (Zhao and Fu, 2018). Natürliche Killerzellen und Makrophagen wandern in das Myokard ein, gefolgt von T-Lymphozyten (Fung et al., 2016). Einen wichtigen Beitrag zur gezielten Immunabwehr leisten die „Toll-like Receptors“ (TLRs), die mikrobielle Pathogene anhand spezifischer Muster erkennen (Trachtenberg and Hare, 2017). Hierdurch werden molekulare Signalwege stimuliert, die z.B. zu einer Proliferation von T-Lymphozyten und zur verstärkten Bildung von Zytokinen, wie Interferon- γ und Tumor Nekrose Faktor- α , führen (Sesti-Costa et al., 2017). Diese Entzündungsmediatoren sind Teil des humoralen Immunsystems und unterstützen die Immunabwehr, indem sie unter anderem die Antigenpräsentation verbessern und immunkompetente Zellen aktivieren und stimulieren (Fung et al., 2016). Diese akute Phase der Myokarditis dauert nur wenige Tage (1-3 Tage) an (Linicus et al., 2016).

In der nachfolgenden zweiten Phase dominiert eine spezifische Immunantwort, die durch aktivierte virus-spezifische T-Lymphozyten sowie durch antikörperproduzierende Plasmazellen gekennzeichnet ist (Trachtenberg and Hare, 2017). Die zweite oder auch subakute Phase der Myokarditis umfasst wenige Wochen bis mehrere Monate und endet häufig mit der erfolgreichen Viruselimination und einer Restitutio ad integrum (Dominguez et al., 2016).

Die Immunantwort kann sich jedoch auch gegen das körpereigene myokardiale Gewebe richten und einen chronisch-autoimmunologischen Prozess hervorrufen, der unabhängig von der Viruselimination persistieren kann (Kindermann et al., 2013). Dies ist zum einen durch eine immunologische Kreuzreaktion zwischen viralen und myokardialen Antigenen möglich, welche als molekulares Mimikry bezeichnet wird (Bracamonte-Baran and Cihakova, 2017). Darüber hinaus werden durch die anfängliche Zytolyse intrazelluläre Strukturen freigesetzt, die von immunkompetenten Zellen als körperfremd erkannt werden und zur Bildung von

Antikörpern (AK) führen können (Krejci et al., 2016). Hierzu zählen unter anderem AK, die gegen alpha- oder beta-Myosin-Schwer-Ketten gerichtet sind. Letztere bewirken eine eingeschränkte myokardiale Kontraktionsfähigkeit, weil sie die Kalziumsensitivität der Myofilamente herunterregulieren (Warrach et al., 2006). Diese dritte chronische Phase der Myokarditis kann über Wochen bis Monate verlaufen und kann zu Remodelingprozessen führen, die durch einen fibrotischen Umbau des Herzmuskels gekennzeichnet sind und häufig mit dem klinischen Vollbild einer DCM mit konsekutiver Herzinsuffizienz enden (Huber, 2016).

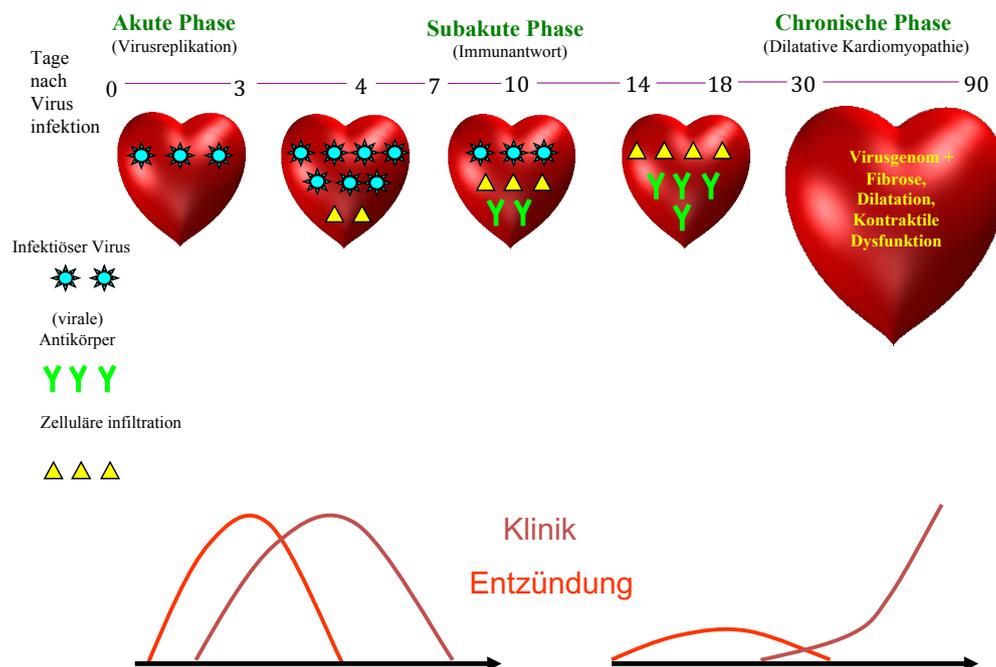


Abb. 1: Pathophysiologisches Modell der Myokarditis in 3 Phasen
 Modifiziert nach Kindermann et. al, J Am Coll Cardiol 2012;59:779–92.

2.5. Diagnostik

2.5.1. Klinisches Beschwerdebild

Die Diagnostik einer Myokarditis stellt häufig eine Herausforderung dar. Dies ist durch die Vielzahl klinischer Symptome und dem Fehlen eines spezifischen Leitsymptoms zu erklären (Linicus et al., 2016). Oft bleiben die Patienten mit Herzmuskelentzündungen asymptomatisch oder entwickeln lediglich eine milde Symptomatik (Bracamonte-Baran and Cihakova, 2017). Ein häufiges durch eine Myokarditis verursachtes Krankheitsbild stellt die Herzinsuffizienz dar, die sich beispielweise durch Dyspnoe, periphere Ödeme sowie eine schnelle Ermüdbarkeit bis hin zum kardiogenen Schock äußern kann (Maisch et al., 2017). Darüber hinaus kann eine Herzmuskelentzündung Angina Pectoris-typische Brustschmerzen hervorrufen und dem Bild eines akuten Koronarsyndroms bzw. eines Myokardinfarktes ähneln (Caforio et al., 2017). Des Weiteren können Arrhythmien auftreten, die als Palpitationen, Schwindel oder Synkopen symptomatisch werden (Krejci et al., 2016). Der Beschwerdebeginn steht häufig in Zusammenhang mit einem stattgehabten Infekt des Respirations- oder Gastrointestinaltraktes (Dominguez et al., 2016).

2.5.2. Laborchemische Parameter und Virusserologie

Laborparameter, die bei Verdacht auf Myokarditis von Bedeutung sein können, umfassen myokardiale Nekroseparameter, Herzinsuffizienzmarker und Entzündungswerte. Natriuretische Peptide (NT-pro-BNP, pro-BNP) stellen etablierte Biomarker zum Nachweis einer vorliegenden Herzinsuffizienz dar, sind aber nicht spezifisch für eine Herzmuskelentzündung (Kindermann et al., 2013). Entzündungswerte, wie das C-reaktive Protein (CRP) und die Leukozytenzahl, gehen ebenfalls nur mit einer geringen Spezifität einher (Blauwet and Cooper, 2010). Ferner können erhöhte myokardiale Nekroseparameter (Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase-MB (CK-MB), Troponin T) auf eine Myokarditis hinweisen. Vor allem die Erhöhung des hochsensitiven Troponin T (hs-TnT) konnte mit dem bioptischen Nachweis einer akuten Myokarditis assoziiert werden (Ukena et al., 2014). Die Durchführung einer Virusserologie ist zum Nachweis einer myokardialen Infektion nicht geeignet, da gezeigt wurde, dass eine molekularbiologisch detektierte Infektion nur bei 5 von 124 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis serologisch bestätigt werden konnte (Mahfoud et al., 2011).

2.5.3. Elektrokardiografie

Das aktuelle Positionspapier der „Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases“ der ESC empfiehlt bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis die Durchführung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) (Caforio et al., 2013). Aufgrund der geringen Sensitivität schließt ein unauffälliges EKG eine Myokarditis jedoch nicht aus (Dominguez et al., 2016). Zu den möglichen EKG-Veränderungen zählen z.B. Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle, die bis hin zu ST-Strecken-Hebungen reichen können (Krejci et al., 2016). In Abgrenzung zum Myokardinfarkt entstehen die ST-Strecken-Hebungen bei Myokarditis meist aus der tiefen S-Zacke und treten diffus ohne reziproke Veränderungen auf (Caforio et al., 2015). Außerdem kann eine Herzmuskelentzündung atrioventrikuläre und intraventrikuläre Leitungsstörungen sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen hervorrufen (Caforio et al., 2017). Ein AV-Block III° und ventrikuläre Tachykardien (VTs) können Ausdruck einer kardialen Sarkoidose oder einer Riesenzellmyokarditis sein, die einer sofortigen Diagnostik und Therapie bedürfen (Kusano and Satomi, 2016; Trachtenberg and Hare, 2017). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine verlängerte QTc-Zeit über 440ms, eine abnorme QRS-Achse und eine ventrikuläre Extrasystolie mit einer höheren kardialen Sterblichkeit und Notwendigkeit einer Herztransplantation (HTx) bei Patienten mit Myokarditis assoziiert sind (Ukena et al., 2011). Hierbei stellte jedoch ausschließlich eine verlängerte QRS-Breite über 120ms einen unabhängigen Prognoseprädiktor dar.

2.5.4. Echokardiografie

Die Durchführung einer Echokardiografie bei Myokarditis wird ebenfalls in dem Positionspapier der ESC „Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases“ empfohlen. Spezifische, pathognomonische Befunde gibt es jedoch nicht (Caforio et al., 2013). Als mögliche echokardiografische Veränderungen bei Myokarditis können regionale oder globale Wandbewegungsstörungen, eine systolische oder diastolische Dysfunktion, als auch eine Größenzunahme der Herzhöhlen auftreten (Fung et al., 2016). Außerdem kann die Bestimmung der Wanddicke der Differenzierung zwischen einer subakuten bzw. chronischen und fulminanten Verlaufsform dienen (Felker et al., 2000). Ein subakuter Verlauf mit resultierender Herzinsuffizienz äußert sich bspw. durch eine LV-Dilatation mit normaler Wanddicke. In Abgrenzung dazu zeigt sich bei einem fulminanten Verlauf oft ein normal großer, hypokontraktiler linker Ventrikel, der aufgrund eines interstitiellen Ödems mit einer verdickten Wand imponiert. Eine Echokardiografie dient außerdem dem Ausschluss anderer Ursachen einer bestehenden Herzinsuffizienz, wie z.B. Klappenvitien oder angeborene Herzfehler (Dominguez et al., 2016). Darüber hinaus lassen sich verlässliche Aussagen über das Vorliegen eines Perikardergusses sowie intracavitärer Thromben treffen, welche bei bis

zu 25% der Patienten mit akuter Myokarditis nachweisbar sind (Linicus et al., 2016). Letztere sollten vor einer EMB ausgeschlossen werden, da ansonsten ein höheres periinterventionelles Komplikationsrisiko, insbesondere eines Schlaganfalls, besteht (Kindermann et al., 2012). Des Weiteren ist durch den präinterventionellen Ausschluss eine sichere Identifikation von neu aufgetretenen Perikardergüssen als Folge einer EMB möglich.

2.5.5. Kardiale Magnetresonanztomografie

Die kardiale Magnetresonanztomografie (CMR) hat sich als ein bedeutsames bildgebendes Verfahren zur Abklärung einer Herzmuskelentzündung etabliert (Ferreira et al., 2018). Mit dieser Untersuchung lassen sich Aussagen über die Morphologie und Funktion des Herzens treffen (Greulich et al., 2015). Zudem bietet die Anwendung verschiedener Sequenzen die Möglichkeit Gewebeveränderungen wie ein myokardiales Ödem oder Fibrose zu visualisieren (Friedrich et al., 2009), wobei klassischerweise drei Methoden eingesetzt werden: T2-gewichtete Verfahren und die Beurteilung einer frühen und späten Kontrastmittelanreicherung.

Hyperintense Signale in T2-gewichteten Aufnahmen weisen auf ein myokardiales Ödem und somit eine Entzündungsreaktion hin, welche vor allem in der frühen Phase einer Myokarditis zu beobachten ist (Abdel-Aty et al., 2005). Das „Early Gadolinum Enhancement“ (EGE) entspricht einem raschen Anfluten von Kontrastmittel in den ersten Minuten, nachdem dieses verabreicht wurde. Dies ist auf eine Hyperämie und vermehrte Kapillarpermeabilität zurückzuführen, die infolge der entzündlichen Prozesse entstehen. Zusätzlich wird durch die Entzündung die Integrität der Zellmembran herabgesetzt, so dass mehr Kontrastmittel intrazellulär aufgenommen werden kann (Friedrich et al., 1998). Zur Beurteilung eines „Late Gadolinum Enhancements“ (LGE) werden T1-gewichtete Inversion-Recovery Aufnahmen 15-25 Minuten nach Kontrastmittelapplikation eingesetzt. Der Nachweis des LGE ist Ausdruck irreversibler Myokardschäden, welche im akuten Stadium auf Nekrosen und im chronischen Stadium auf myokardiale Fibrose zurückzuführen sind (Friedrich and Marcotte, 2013). Die 2009 erstmals veröffentlichten Lake Louise Kriterien empfehlen die Anwendung aller drei genannten Methoden. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine myokardiale Inflammation mit einer diagnostischen Genauigkeit von 78% nachgewiesen werden kann, wenn mindestens zwei der drei Kriterien ein positives Ergebnis aufweisen (Friedrich et al., 2009). Ein Nachteil der Lake-Louis Methoden besteht aber darin, dass diese auf semiquantitativen Auswertungen beruhen. Hierzu ist zunächst das Festlegen eines gesunden Referenzareals im Myokard oder auch im Skelettmuskel notwendig (Friedrich et al., 2009). Anschließend erfolgt ein Abgleich des Myokards mit dieser Referenz, wodurch insbesondere diffuse und schwach ausgeprägte inflammatorische Prozesse schwer abzugrenzen sind. In den letzten Jahren haben daher zunehmend sogenannte

Mappingverfahren an Bedeutung gewonnen, die keine Referenz benötigen und daher auch diffuse Veränderungen des Myokards sehr gut darstellen können (Ferreira et al., 2018). Auswertungen des MyoRacer-Trials haben zeigen können, dass die Mappingmethoden den konventionellen Lake-Louis Methoden überlegen sind (Lurz et al., 2016). Diese neueren Verfahren wurden in den überarbeiteten Lake Louis Kriterien berücksichtigt (Ferreira et al., 2018). Entsprechend dieser neuen Kriterien kann eine myokardiale Inflammation angenommen werden, wenn bei ausreichendem klinischen Verdacht mindestens ein T2-basiertes Verfahren als Hinweis für das Vorliegen eines myokardialen Ödems (klassische T2-gewichtete Verfahren, T2-Mapping) sowie mindestens ein T1-basiertes Verfahren als Zeichen eines begleitenden myokardialen Schadens (EGE, LGE, T1-Mappingverfahren) positiv sind.

Neben der Bedeutung in der Diagnostik der Myokarditis erlaubt die kardiale MRT-Bildgebung auch Aussagen über die Prognose der Patienten. Anhand 203 Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis konnte belegt werden, dass der Nachweis eines LGE mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit, einer erhöhten kardialen Sterblichkeit und einer erhöhten Rate an plötzlichen Herztoden einhergeht (Grün et al., 2012). Dabei ist insbesondere die linienförmige späte Kontrastmittelanreicherung im anteroseptalen mittmyokardialen Bereich, die typischerweise fibrotisches Gewebe repräsentiert und auch als „midwall sign“ bezeichnet wird, mit einem höheren Risiko für einen plötzlichen Herztod und somit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Aquaro et al., 2017; Gräni et al., 2017; Halliday et al., 2017).

2.5.6. Endomyokardbiopsie

Die EMB ist die einzige Methode, mit der eine Myokarditis gesichert werden kann und stellt weiterhin den diagnostischen Goldstandard dar. Die „Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases“ der ESC empfiehlt die Durchführung der EMB bei allen Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis, welcher durch unterschiedliche symptomatische (z.B. Angina Pectoris) und diagnostische (z.B. Veränderungen der ST-Strecke) Kriterien definiert wird (Caforio et al., 2013). Ein Expertenkomitee amerikanischer und europäischer Fachgesellschaften favorisiert jedoch ein zurückhaltendes Vorgehen und empfiehlt die EMB nur in zwei Szenarien mit einer Klasse-I-Indikation. Zum einen bei neu aufgetretener Herzinsuffizienz in den letzten 2 Wochen mit einem normal großen oder dilatierten linken Ventrikel und einer zusätzlich vorliegenden hämodynamischen Instabilität mit Notwendigkeit einer kreislaufunterstützenden Therapie sowie bei neu aufgetretener Herzinsuffizienz mit einer Dauer von mindestens 2 Wochen und maximal 3 Monaten, in Assoziation mit einem dilatierten linken Ventrikel und ventrikulären Arrhythmien, einem AV-Block zweiten oder dritten Grades oder einem unzureichenden therapeutischen Ansprechen innerhalb von 2 Wochen (Cooper et al., 2007). Diese klinischen Szenarien können Ausdruck einer

Riesenzellmyokarditis oder kardialen Sarkoidose sein, die mit einer hohen Letalität assoziiert sind und frühzeitig immunsuppressiv behandelt werden sollten (Linicus et al., 2016).

Die Komplikationsrate der EMB liegt in der Hand eines erfahrenen Interventionalisten bei unter 1% und ist damit vergleichbar mit der Komplikationsrate einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung (Caforio et al., 2007; Holzmann et al., 2008; Kindermann et al., 2008; Yilmaz et al., 2010). Neben der Diagnosesicherung sind die Biopsieergebnisse essentiell für die Einleitung einer spezifischen Therapie und zur Prognoseeinschätzung (Caforio et al., 2017). Um das Risiko des „sampling errors“ möglichst klein zu halten, sollten 5-10 myokardiale Gewebeproben entnommen werden (Cooper et al., 2007). Außerdem sollten die Biopsien nach Möglichkeit gezielt in solchen Regionen entnommen werden, die in bildgebenden Methoden im Sinne einer Inflammation auffällig erscheinen (Klingel et al., 2017).

2.5.7. Histopathologische, immunhistologische und molekularbiologische Diagnostik

Bei Verdacht auf Myokarditis sollten die Herzmuskelproben histopathologisch, immunhistologisch und molekularbiologisch untersucht werden.

Zur histopathologischen Auswertung dienen die 1987 publizierten Dallas Kriterien (Aretz et al., 1987). Nach der Dallas Klassifikation wird eine akute Myokarditis durch das gleichzeitige Vorliegen von Myokardnekrosen und Entzündungsinfiltraten definiert. In Abgrenzung dazu lassen sich bei einer Borderline Myokarditis Entzündungsinfiltrate ohne Nekrosen beobachten. Vor allem die Diagnosestellung einer Borderline Myokarditis kann durch eine hohe Interobservervariabilität bei der Einschätzung inflammatorischer Infiltrate und einer damit einhergehenden Abnahme der Sensitivität erschwert sein (Baughman, 2006).

Aus diesem Grund gewannen immunhistochemische Verfahren in der Diagnostik einer Herzmuskelentzündung zunehmend an Bedeutung. Zur immunhistochemischen Färbung werden monoklonale AK eingesetzt, die spezifisch an Oberflächenantigenen von Entzündungszellen binden (Shauer et al., 2013). Neben einem verbesserten Nachweis der Entzündungsinfiltrate ist hiermit eine Differenzierung der Entzündungszellen, wie z.B. T-Lymphozyten und Monozyten möglich (Dominguez et al., 2016). Dadurch konnte eine signifikante Zunahme der Sensitivität erreicht werden. Kindermann et. al untersuchten 181 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis. Während der klinische Verdacht einer Myokarditis anhand der Dallas-Kriterien nur bei 38,1% der Patienten bestätigt wurde, erfolgte der Nachweis einer Herzmuskelentzündung mittels immunhistologischer Färbung bei 50,3% der Patienten (Kindermann et al., 2008).

Die Konsensuskonferenz von Marburg definierte, aufbauend auf den genannten histologischen und immunhistologischen Methoden, die akute Myokarditis als entzündliches

Infiltrat mit ≥ 14 Leukozyten/mm² und begleitenden Myozytolysen. Von der akuten Herzmuskelentzündung ist die chronische Myokarditis abzugrenzen, die durch ein entzündliches Infiltrat mit ≥ 14 Leukozyten/mm² ohne vorliegende Myozytolysen gekennzeichnet ist (Maisch et al., 2000). Gemäß dem aktuellen Positionspapier der „Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases“ der ESC ist die Immunhistologie dann als positiv zu werten, wenn im Myokard ein entzündliches Infiltrat mit ≥ 14 Leukozyten/mm², bestehend aus maximal 4 Monozyten/mm² und mindestens 7 CD-3 positiven T-Lymphozyten/mm², nachzuweisen ist (Caforio et al., 2013).

Der Nachweis einer myokardialen Infektion kann molekularbiologisch durch eine nested-PCR (Polymerasekettenreaktion) erfolgen (Dominguez et al., 2016). Zusätzlich ist eine Quantifizierung der Viruslast durch eine real time-PCR möglich. Des Weiteren können mit Hilfe einer In-situ Hybridisierung infektiöse Erreger in der EMB lokalisiert und infizierte Zellen identifiziert werden (Klingel et al., 2017). Während PVB-19 und HHV-6 vorrangig Endothelzellen befallen, verursachen Enteroviren meist eine Infektion der Kardiomyozyten (Bock et al., 2010; Klingel et al., 2004; Krueger et al., 2008). Durch die zusätzliche Detektion von Virusgenom in Blutkompartimenten und die Bestimmung der Viruslast kann außerdem zwischen einer akuten und latenten Virusinfektion unterschieden werden (Kindermann et al., 2013).

2.6. Therapie

Eine spezifische, evidenzbasierte Therapie der Virusmyokarditis steht aktuell nicht zur Verfügung. Eine Behandlungsmöglichkeit besteht in einer symptomorientierten Herzinsuffizienztherapie, die nach den Empfehlungen der ESC erfolgen sollte (Ponikowski et al., 2016). Experimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass Angiotensin Converting Enzyme (ACE-) Inhibitoren (Godsel et al., 2003) bzw. Angiotensin-II Rezeptor-Antagonisten (ARBs) (Bahk et al., 2008) sowie Beta-Blocker (Yuan et al., 2004), Diuretika (Veeraveedu et al., 2008) und Aldosteronantagonisten (MRAs) (Xiao et al., 2009) der Inflammation und dem Remodeling im Myokard entgegenwirken. In einer klinischen Studie, in die 181 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis eingeschlossen wurden, ging der Einsatz von Beta-Blockern mit einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes „kardialer Tod oder Notwendigkeit einer HTx“ einher (Kindermann et al., 2008). Daher könnte eine Herzinsuffizienztherapie auch bei Patienten mit erhaltener LV-Funktion von Vorteil sein.

Die spezifischen Therapien der Herzmuskelentzündung lassen sich prinzipiell anhand zweier unterschiedlicher Therapieansätze unterscheiden: die Suppression bzw. Modulation des Immunsystems und die antivirale Therapie. Der Einsatz von Immunsuppressiva wird bei der autoimmunologischen chronischen Myokarditis diskutiert. Vor Beginn der Therapie muss jedoch eine virale Infektion ausgeschlossen werden, weil ansonsten eine vermehrte virale

Replikation mit resultierender Schädigung der Kardiomyozyten begünstigt wird (Mason et al., 1995). In der TIMIC-Studie konnte durch den Einsatz von Prednisolon und Azathioprin bei Patienten mit bioptisch gesicherter, virus-negativer, lymphozytärer Myokarditis eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bzw. eine signifikante Abnahme des linksventrikulären, enddiastolischen Volumens (LVEDV) und des linksventrikulären, enddiastolischen Diameter (LVEDD) erreicht werden (Frustaci et al., 2009). Ferner wird die Immunadsorption als spezifischer Behandlungsansatz einer DCMi diskutiert. Felix et al. konnten zeigen, dass diese Therapieform unter anderem mit einem Anstieg des Herzindex assoziiert ist (Felix et al., 2002). Als eine weitere Therapieoption der Myokarditis wurde die Gabe von Immunglobulinen untersucht. In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 62 Patienten mit kürzlich aufgetretener DCM, definiert als eine maximale Anamnesedauer von 6 Monaten, konnte jedoch kein signifikanter Anstieg der LVEF durch die Applikation von Immunglobulinen nachgewiesen werden (McNamara et al., 2001). Die Therapie mit verschiedenen antiviralen Substanzen, wie z.B. Interferon-Beta-1b bei Patienten mit DCMi und nachgewiesener Virusinfektion (BICC-Studie), zeigte bisher ebenfalls keinen prognostischen Nutzen für die Patienten (Schultheiss et al., 2016). Im Gegensatz zur Viursmyokarditis ist bei Nachweis einer kardialen Sarkoidose oder Riesenzellmyokarditis jedoch eine sofortige immunsuppressive Therapie indiziert, da diese Krankheitsbilder mit einer hohen Letalität vergesellschaftet sind (Padala et al., 2017; Xu and Brooks, 2016). Wenn die Diagnose einer Myokarditis gesichert wurde, sollte entsprechend den Empfehlungen der ESC eine Sportkarenz von 3-6 Monaten eingehalten werden (Pelliccia et al., 2019). Eine Wiederaufnahme der sportlichen Betätigung kann erwogen werden, wenn eine Normalisierung der LV-Funktion und kardialer Biomarker (z.B. NTpro-BNP, Troponin T) nachzuweisen ist und das Auftreten relevanter Arrhythmien während eines 24-Stunden-Langzeit-EKGs sowie während einer Belastungs-EKG-Untersuchung ausgeschlossen wurde.

Bei progredientem Pumpversagen und Entwicklung eines kardiogenen Schocks kann eine mechanische, kreislaufunterstützende Therapie, z.B. mittels eines „Left-Ventricular Assist Device“ (LVAD) oder einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), notwendig sein, um die Zeit bis zur Rekonvaleszenz („bridge to recovery“) oder HTx („bridge to transplantation“) zu überbrücken (Fung et al., 2016).

2.7. Prognose

Für die Prognose einer Myokarditis ist das Vorliegen einer myokardialen Inflammation bedeutsam (Kindermann et al., 2008). Auch das Fehlen einer Beta-Blocker Therapie und eine fortgeschrittene Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA III/IV) gehen mit einer ungünstigen Prognose hinsichtlich kardialer Sterblichkeit und Notwendigkeit einer HTx einher. Die

prognostische Bedeutung des myokardialen Virusnachweises wiederum ist umstritten. Während Caforio et al. die myokardiale Virusinfektion mit einer vermehrten Sterblichkeit in Verbindung bringen konnten (Caforio et al., 2007), besaß der myokardiale Virusnachweis in Untersuchungen von Kindermann et al. (Kindermann et al., 2008) und Krejci et al. (Krejci et al., 2013) keinen prognostischen Stellenwert. Die chronische Verlaufsform der Myokarditis kann zur Entwicklung einer DCM führen. Das Risiko des Übergangs einer Myokarditis in eine DCM wird auf ca. 30% geschätzt (Klingel et al., 2017). Die DCM ist weltweit einer der führenden Gründe für eine HTx (Lund et al., 2016).

2.8. Herzrhythmusstörungen bei Myokarditis

Eine Herzmuskelentzündung kann zu Extrasystolen bis hin zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen. In postmortalen Untersuchungen konnte eine Myokarditis bei bis zu 42% der Verstorbenen als Ursache eines plötzlichen Herztodes junger Erwachsener nachgewiesen werden (Basso et al., 2001). Experimentelle Daten zeigen, dass sowohl die Virusinfektion als auch die inflammatorischen Prozesse für das Entstehen von Herzrhythmusstörungen maßgeblich verantwortlich sind, indem sie strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen auf Zellebene initiieren (Tse et al., 2016). Ventrikuläre Arrhythmien können dann zum einen durch Nachdepolarisationsphänomene getriggert oder über einen Reentry-Mechanismus verursacht werden. Während bradykarde Herzrhythmusstörungen hauptsächlich durch die Implantation eines Schrittmachers behandelt werden, kann zur Therapie von ventrikulären Arrhythmien neben der Gabe von Antiarrhythmika, wie z.B. Amiodaron oder Beta-Blockern, die Implantation eines ICDs zur Primär- oder Sekundärprävention eines plötzlichen Herztodes erforderlich sein.

Die ESC-Leitlinien empfehlen die Implantation eines ICDs zur Primärprophylaxe, wenn die Patienten nach drei Monaten optimaler Herzinsuffizienztherapie weiterhin eine stark reduzierte LVEF von $\leq 35\%$ aufweisen (Priori et al., 2015). Bei gleichzeitigem Vorliegen eines Linksschenkelblocks wird eine zusätzliche kardiale Resynchronisationstherapie mit einem Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator (CRT-D) empfohlen. Die sekundärprophylaktische ICD-Implantation ist nach überlebtem Kammerflimmern (VF) oder nach einer hämodynamisch relevanten VT indiziert. Da der Verlauf einer Myokarditis sehr variabel ist und die Erkrankung mit einer Restitutio ad integrum ausheilen kann, wird die Therapie mit einem ICD- bzw. CRT-D kontrovers diskutiert (Caforio et al., 2013). Als mögliche Alternative zu einer dauerhaften ICD-Implantation steht bis zur Ausheilung der Myokarditis der „wearable cardioverter defibrillator“ (WCD) zur Verfügung (Prochnau et al., 2010; Sperzel, 2016).

Aufgrund des hohen Rezidivrisikos sollte eine frühzeitige Schrittmacher- bzw. ICD-Implantation bei Patienten mit kardialer Sarkoidose oder Riesenzellmyokarditis und

dokumentiertem AV-Block III° bzw. hämodynamisch relevanten VTs erwogen werden (Evidenzgrad C) (Priori et al., 2015).

2.9. Fragestellungen der Arbeit

Bislang liegen keine Studien vor, die sich explizit mit der Notwendigkeit einer ICD-Implantation und dem anschließenden Auftreten von therapiebedürftigen ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit Myokarditis bzw. DCMi auseinandergesetzt haben (Caforio et al., 2013). Die Empfehlungen zur Indikation und Zeitpunkt der ICD-Implantation bei Patienten mit Herzmuskelentzündung basieren primär auf Studien, die das Kollektiv einer NICM untersucht haben. Es ist außerdem unklar, ob es möglich ist, das Risiko für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation und für das anschließende Auftreten von ventrikulären Arrhythmien anhand prognostischer Parameter einzuschätzen. Die Fragestellungen der Arbeit lauten daher wie folgt:

- 1) Wann und wie oft benötigen Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis einen ICD zur Primär- oder Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes?
- 2) Wann und wie oft treten nach erfolgter ICD-Implantation bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien auf, die entweder mittels ATP oder Schockabgabe terminiert werden müssen?
- 3) Lässt sich das Risiko für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation sowie für das Auftreten von therapiebedürftigen ventrikulären Arrhythmien nach erfolgter ICD-Implantation mittels prognostischer Parameter abschätzen?

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Im Zeitraum von April 2000 bis Januar 2015 wurden insgesamt 191 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Myokarditis und einem Mindestalter von 16 Jahren prospektiv in die Registerstudie eingeschlossen und bis zum Februar 2016 nachverfolgt.

Der Verdacht auf eine Myokarditis bestand bei Patienten, die anamnestisch in den letzten 6 Monaten einen Infekt des Bronchialsystems oder des Magen-Darm- oder Urogenitaltrakts erlitten hatten und mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllten:

- eingeschränkte globale oder regionale LV-systolische Pumpfunktion
- erhöhte kardiale Nekroseparameter (Troponin T, CK/CK-MB)
- Nachweis eines Perikardergusses
- VT bzw. VF unklarer Genese

Bei allen Patienten erfolgte zunächst eine Koronarangiografie und Echokardiografie. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde ferner eine CMR durchgeführt. Anschließend wurde eine EMB zur histopathologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Diagnostik durchgeführt.

Bei Nachweis einer signifikanten koronaren Herzerkrankung, angeborener Herzfehler oder hämodynamisch relevanter Klappenvitien erfolgte keine Aufnahme in die Studie. Patienten, bei denen andere Entitäten einer Kardiomyopathie (z.B. restriktive, hypertrophe oder unklare Kardiomyopathien) vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Registerstudie (Homburger Myokarditis Register). Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt (Ethik-Kommission des Saarlandes Nr. 180/11).

Das Studiendesign wird im folgenden Flusschema dargestellt (Abbildung 2).

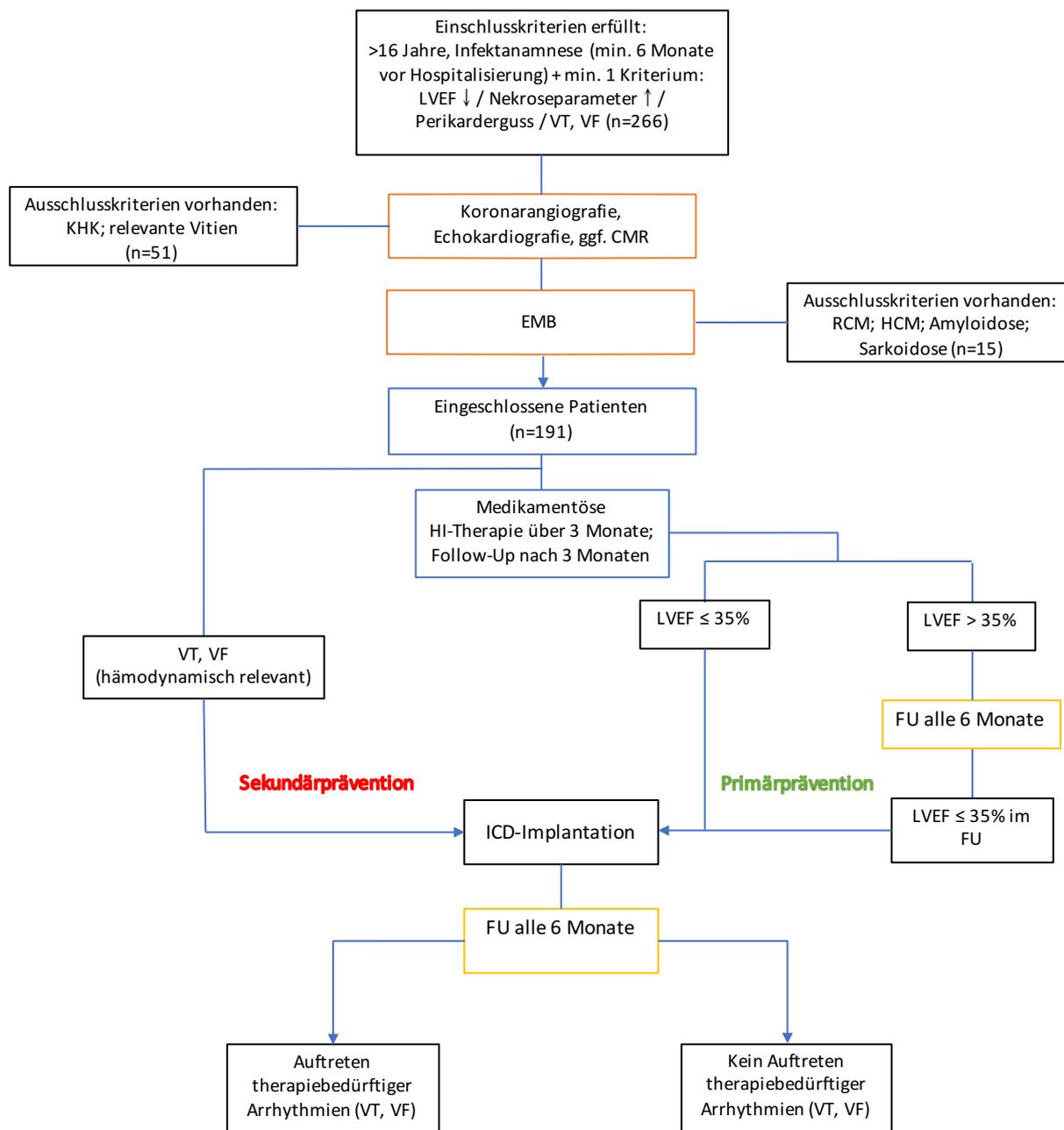


Abb. 2: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Schema

Überblick über das Studiendesign. Abkürzungen: FU=Follow-Up; HCM=hypertrophe Kardiomyopathie; HI=Herzinsuffizienz; KHK=koronare Herzerkrankung; RCM=restriktive Kardiomyopathie.

3.2. Nachbeobachtungszeitraum

Während der Nachbeobachtungszeit erfolgten regelmäßige ambulante Kontrolltermine im Abstand von 6 Monaten. Im Rahmen der Kontrollen wurden die Patienten ausführlich anamnestiziert und körperlich untersucht sowie weiterführende Untersuchungen, wie z.B. eine Echokardiografie oder laborchemische Untersuchungen, durchgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt der EMB eine eingeschränkte LVEF von $\leq 35\%$ aufwiesen, wurden 3 Monate nach EMB und leitliniengerechter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie zur echokardiografischen Kontrolle der LV-Funktion und zur Evaluation einer primärprophylaktischen ICD-Implantation einbestellt. Bei den Patienten, die einen ICD erhielten, erfolgte regelmäßig im Abstand von 4-6 Monaten eine Kontrolle des Gerätes mit Speicherabfrage in der ICD-Ambulanz. Wenn die Patienten zu den Kontrollterminen nicht erscheinen konnten, wurden sie telefonisch kontaktiert und die Befunde der Verlaufskontrollen vom ambulant behandelnden Kardiologen bzw. Internisten angefordert.

3.3. Endpunkte

Als Endpunkte der Studie wurden definiert:

- Primärer Endpunkt: Zeit bis zur primär-/sekundärprophylaktischen ICD-Implantation nach EMB
- Sekundäre Endpunkte:
 - Zeit bis zum Auftreten von ventrikulärer Arrhythmien nach EMB bei Patienten mit ICD
 - Zeit bis zum kardialen Tod oder Herztransplantation

3.4. Untersuchungen

3.4.1. Anamnese, körperliche Untersuchung und Vitalparameter

Die Patienten wurden bei Studieneinschluss ausführlich anamnestiziert und körperlich untersucht. Die Evaluation des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgte anhand der NYHA-Klassifikation (Tabelle 1) (Criteria Committee New York Heart Association, 1964). Der systemarterielle Blutdruck wurde entweder mit Hilfe einer Oberarmmanschette und eines Stethoskops nach der Riva-Rocci Methode bestimmt oder nach Anlage einer arteriellen Kanüle invasiv gemessen.

Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen. Bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen. Bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Tabelle 1: Übersicht NYHA-Klassifikation

Modifiziert nach The Criteria Committee of the New York Heart Association; 6th ed., Little, Brown and Co., Boston 1964.

3.4.2. 12-Kanal-Elektrokardiogramm

In der Studie wurden mit einem 12-Kanal-EKG der Grundrhythmus sowie die Herzfrequenz der Patienten bestimmt. Außerdem wurden Überleitungszeiten gemessen und intra- und atrioventrikuläre Blockierungen sowie ST-Strecken-Veränderungen dokumentiert. Das 12-Kanal-EKG umfasste drei bipolare Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III), drei unipolare Extremitätenableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF) sowie sechs unipolare Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6). Die EKG-Diagnostik erfolgte bei allen Patienten und wurde am Tag der stationären Aufnahme und bei den weiteren Verlaufskontrollen standardmäßig durchgeführt.

3.4.3. Klinisch-chemische Laborparameter

Bei Studieneinschluss wurden der CRP-Wert, die Leukozytenzahl, die myokardialen Nekroseparameter CK, CK-MB und Troponin-T sowie die natriuretischen Peptide pro-BNP oder NT-pro-BNP bestimmt. Die laborchemischen Untersuchungen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt. Die Quantifizierung der Leukozytenzahl erfolgte mittels einer durchflusszytometrischen Zählung aus venösem Vollblut durch das Blutzellgerät Sysmex XE 5000 (Sysmex, Frankfurt). Der CRP-Wert wurde aus dem Patientenplasma mit Hilfe einer Immunturbidimetrie bestimmt (Cobac c 702, Roche, Mannheim). Die myokardialen Nekroseparameter CK und CK-MB wurden anhand eines enzymatischen UV-Tests aus dem Plasma ermittelt (Cobas c 702, Roche, Mannheim). Der für Herzmuskelzellschäden spezifische Troponin-T-Wert wurde wie die natriuretischen Peptide pro-BNP und NT-pro-BNP mit Hilfe einer ECLIA-Methode (Cobas e 602, Roche, Mannheim) aus dem Patientenserum bestimmt.

3.4.4. Echokardiografie

Vor Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung erfolgte zunächst eine transthorakale Echokardiografie nach den Kriterien der American Society of Echocardiography (ASE) (Henry et al., 1980). Im Rahmen der echokardiografischen Untersuchung wurden folgende Parameter erhoben:

- Linksventrikuläre Wanddicken (Septum, Posterolaterale Wand) am Ende der Diastole (IVSDD, LVPWDD) und Systole (IVSDS, LVPWDS) in mm
- Linksventrikulärer Diameter am Ende der Diastole (LVEDD) und Systole (LVEDS) in mm
- Verkürzungsfraction (fractional shortening; FS) des linken Ventrikels in %
- LVEF in %, bestimmt nach Teichholz (Teichholz et al., 1976) oder Simpson (Lang et al., 2006)
- Rechtsventrikuläre Dimension und Funktion
- Nachweis von Wandbewegungsstörungen, eines Perikardergusses, Klappendysfunktionen

Das Messen der LV-Diameter und der Wanddicken erfolgte mit Hilfe des M-Modes. Zur Quantifizierung der LV-Funktion erfolgte entweder die Bestimmung der FS sowie der LVEF nach Teichholz oder die biplane LVEF-Bestimmung nach Simpson. Der ermittelte LVEF-Wert wurde nach den Leitlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie eingeordnet (Lang et al., 2006) (Tabelle 2). Darüber hinaus erfolgte die Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen. Die Klappenfunktionen wurden mit Hilfe einer farbkodierten Dopplerechokardiografie bewertet. Zusätzlich wurde eine semiquantitative Messung von Größe und Funktion des rechten Ventrikels durchgeführt und Perikardergüsse mit Lokalisation, Größe und Ausdehnung dokumentiert.

LVEF (%)	Beurteilung
≥55	normale LV-Funktion
45 – 54	leicht eingeschränkte LV-Funktion
30 – 44	moderat eingeschränkte LV-Funktion
<30	schwer eingeschränkte LV-Funktion

Tabelle 2: Beurteilung der LV-Funktion nach Lang et al.

Dargestellt ist die Beurteilung der LV-Funktion in Abhängigkeit vom ermittelten LVEF-Wert in der echokardiografischen Untersuchung. Modifiziert nach Lang et al, Eur J Echocardiogr 2006;7:79–108.

3.4.5. Kardiale Magnetresonanztomografie

Als etablierte Methode zur Abklärung einer Myokarditis mittels CMR gilt die Beurteilung einer späten Kontrastmittelanreicherung (Friedrich et al., 2009). Das LGE wird durch eine Zunahme des extrazellulären bzw. interstitiellen Raums hervorgerufen und kennzeichnet irreversible myokardiale Schäden, die im akuten Stadium vor allem durch Nekrosen entstehen und im chronischen Stadium fibrotisches Narbengewebe repräsentieren (Friedrich and Marcotte, 2013). Für eine Myokarditis sind vor allem zwei Schädigungsmuster in der LGE-Sequenz charakteristisch: ein bandförmiges, mittmyokardiales Muster in der Septumwand und eine fleckige, subepikardiale Hyperintensität in der freien LV-Lateralwand (Mahrholdt et al., 2006). Das bandförmig mittmyokardiale Muster in der Septumwand („midwall sign“) repräsentiert dabei meist fibrotisches Gewebe (Halliday et al., 2017). Die typischen Schädigungsmuster sind in den Abbildungen 3a-d dargestellt. Ischämisch induzierte Verletzungen des Herzmuskels zeichnen sich ebenfalls durch ein LGE aus, das sich aber auf subendokardiale Regionen konzentriert (Friedrich et al., 2009). Wie unter anderem im MyoRacer-Trial gezeigt wurde, ist die Sensitivität der LGE-Sequenz vom Zeitpunkt der Untersuchung abhängig und sollte möglichst früh erfolgen (Lurz et al., 2016).

Die kardiale MRT-Diagnostik erfolgte mittels EKG-Synchronisation bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T) in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (Prof. Dr. med. Bücken). Hierbei wurden unter klinischen Bedingungen zwei etablierte Magnetresonanztomographen der Firma Siemens verwendet (Magnetom Symphony, Magnetom Aera, Siemens Medical System, Erlangen). Zu Beginn der Untersuchung wurden primäre Scout-Sequenzen in axialer, koronarer und sagittaler Schichtführung und anschließend Scout-Sequenzen zur Etablierung der Kurzachsen-, 2-Kammer-Blick und 4-Kammer-Blick Orientierung akquiriert. Ausgehend von diesen Ebenen wurden T2-gewichtete Single-Shot-Sequenzen (HASTE, Schichtdicke 6 mm) und T2-gewichtete Turbo-Inversion-Recovery-Sequenzen mit Fettunterdrückung (TIRM, 6 mm Schichtdicke) in Atemanhaltetechnik im 4-Kammer-Blick aufgenommen. Anschließend erfolgte die Akquisition von Cine-Sequenzen mittels retrospektivem EKG-Gating (balanced SSFP, 6 mm) in Kurzachsen-, 2-Kammer-Blick und 4-Kammer-Blick Orientierung. Diese Aufnahmetechnik erlaubt die Beurteilung der Kontraktilität des Myokards und der Wandmotilität sowie die Quantifizierung der ventrikulären Ejektionsfraktionen. Zur Detektion eines LGE wurde den Patienten 0,1 mmol/kg KG Gadolinium-BOPTA (MultiHance, Bracco Imaging, Mailand, Italien) intravenös verabreicht und T1-gewichtete Inversion-Recovery Sequenzen mit Myokardunterdrückung nach 10-15 Minuten im 4-Kammer-Blick akquiriert. In der statistischen Analyse dieser Studie wurde nur das Ergebnis der LGE-Sequenz berücksichtigt. Die Patienten wurden innerhalb von 14 Tagen nach Aufnahme auf eine späte Kontrastmittelanreicherung im Myokard untersucht.

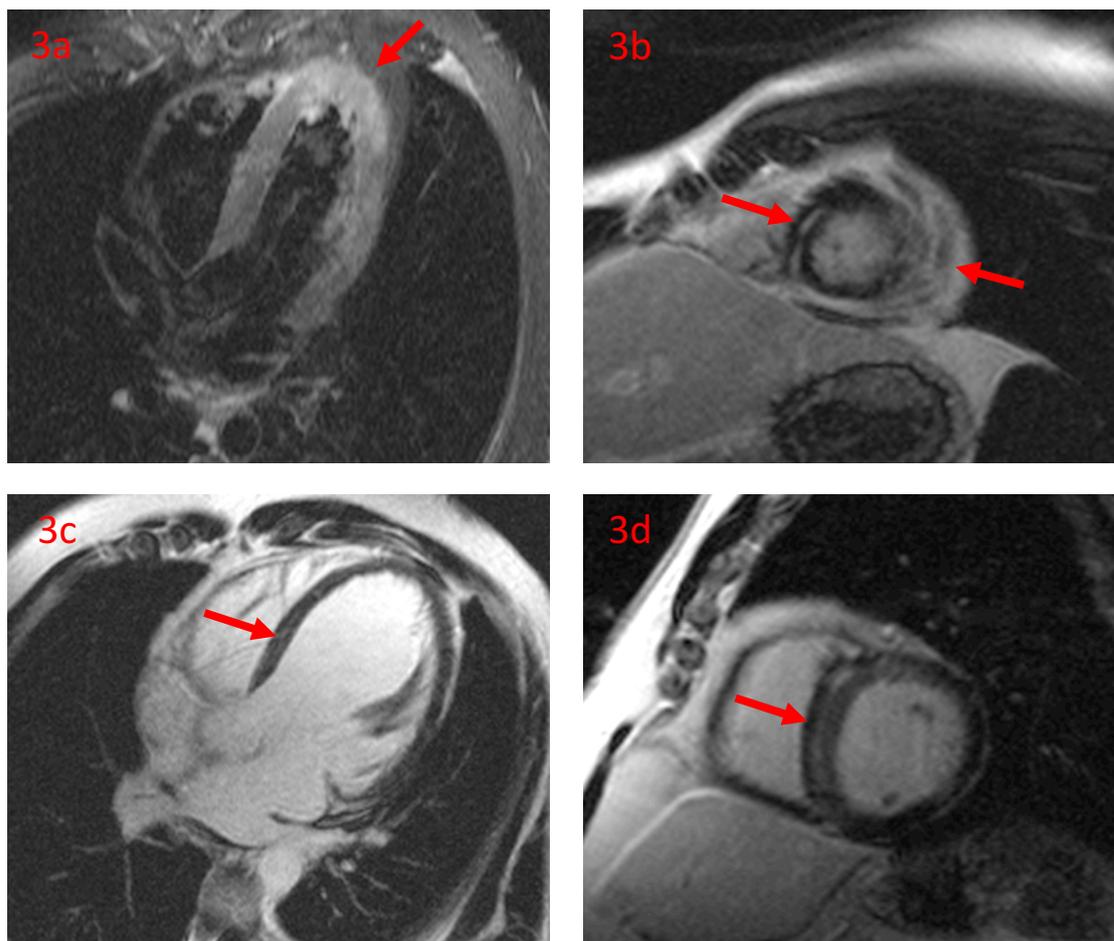


Abb. 3a-d: Kardiale MRT-Diagnostik bei Myokarditis

In der T2-gewichteten Aufnahme lässt sich in der langen Achse eine Hyperintensität im LV-Apex (Pfeil) nachweisen (Abb. 3a). Nach Kontrastmittelapplikation kommt in der kurzen Achse ein LGE (Pfeile) zur Darstellung (Abb. 3b). Diese Befunde sind typisch für eine akute myokardiale Inflammation. In Abb. 3c (lange Achse) und Abb. 3d (kurze Achse) zeigt sich bei einem Patienten mit abgeheilter Myokarditis ein septales mittventrikuläres LGE („midwall sign“) (Pfeile), hinweisend auf fibrotisches Gewebe.

Mit freundlicher Genehmigung überlassen von Herrn PD. Dr. med. Peter Fries (Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes).

3.4.6. Herzkatheteruntersuchung

Bei jedem eingeschlossenen Patienten erfolgte eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiografie zum Ausschluss einer relevanten koronaren Herzerkrankung und einer Lävokardiografie zur Evaluation der systolischen LV-Funktion. Die Untersuchung wurde über einen femoralen Zugang durchgeführt: Nach lokaler Desinfektion und Lokalanästhesie wurde die rechte A. femoralis communis direkt unterhalb des Leistenbandes mit einer 18 Gauge (G)-Kanüle punktiert. Die Anlage einer 7 French (F)-Schleuse in das Gefäß erfolgte dann über einen J-Draht in Seldinger-Technik. Zur Messung des enddiastolischen LV-Drucks wurde ein Pigtail-Katheter (Cordis Corporation, Miami, FL 33103-5700, FL, USA) in den linken Ventrikel platziert. Danach erfolgte in der 30° RAO-Projektion eine Lävokardiografie

nach Gabe einer Kontrastmittelmenge von 40ml mit einem Fluss von 14ml/sec. Abschließend wurden die Herzkranzgefäße mit einem links- oder rechtskoronaren Katheter (meist Judkinskatheter, Größe 4) (Cordis Corporation, Miami, FL 31103-5700, FL, USA) selektiv dargestellt.

3.4.7. Endomyokardbiopsie

3.4.7.1. Entnahme der Endomyokardbiopsien

Bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis wurde zur weiteren diagnostischen Abklärung eine EMB durchgeführt. Diese fand im Anschluss an die Herzkatheteruntersuchung statt und wurde, falls technisch möglich, gezielt in den Arealen durchgeführt, die in den bildgebenden Methoden (Echokardiografie, CMR) auffällig erschienen. Überwiegend wurden die Biopsien aus dem linken Ventrikel entnommen (n=175; 91,6%). Bei einigen Patienten wurden je nach Bildgebung auch rechts- (n=12; 6,3%) und biventrikuläre (n=4; 2,1%) Gewebeproben entnommen. Bei einer LV-Biopsie wurde die Aortenklappe retrograd mit einem J-Draht atraumatisch passiert und der Draht im linken Ventrikel platziert. Zur Durchführung einer rechtsventrikulären Biopsie wurde zunächst eine 7 F-Schleuse in die V. femoralis communis eingebracht, über welche die Trikuspidalklappe mittels eines J-Drahtes antegrad atraumatisch passiert wurde. Über die J-Drähte in der linken bzw. rechten Herzkammer wurde ein Führungskatheter in den linken bzw. rechten Ventrikel eingebracht. Dabei handelte es sich bei LV-Biopsien meist um einen rechtskoronaren 7F-Führungskatheter (Medtronic Launcher, LA 7JR40, Danvas, MA, USA). Dieser erleichtert aufgrund seiner gebogenen Struktur die Biopsie im LV-Septumbereich. Die rechtsventrikuläre Biopsie erfolgte in der Regel mit Hilfe eines 7F-Multipurpose-Katheters (Medtronic, Launcher LA7MP, Danvas, MA, USA). Nach Positionierung des Führungskatheters wurde mit Hilfe des Biotoms (EH1518.01-A, H. + H. Maslanka, Tuttlingen, Germany oder Endo-Flex, H1518.02-A, Vörde) im Mittel 5-6 Proben entnommen, wobei die Proben etwa 1-2mm groß waren. Um die weitere Verarbeitung zu gewährleisten, wurden die Biopsien umgehend in einem geeigneten Transportmedium konserviert (s. 3.5.7.2.). Nach der Prozedur wurden die Katheter und Schleusen entfernt und die arterielle Punktionsstelle entweder mit einem Verschlussystem (Perclose, Abbot Vascular, Abbot Park, Illinois, USA; Angioseal, St. Jude Medical, St. Paul. MN 55117, USA) verschlossen oder manuell komprimiert. Postinterventionell erfolgte bei allen Patienten eine Echokardiografie zum Ausschluss eines Perikardergusses.

3.4.7.2. Bearbeitung der Endomyokardbiopsien

Von den entnommenen Myokardproben wurden mindestens zwei Proben in einer gepufferten 4%-igen Formalinlösung fixiert. Eine bis zwei weitere Proben wurden in RNAlater fixiert. Die Gewebeprobe(n) wurden zur histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Aufbereitung und Diagnostik in die Abteilung Molekulare Pathologie (†Prof. Dr. med. Kandolf, Prof. Dr. med. Klingel) des Universitätsklinikums Tübingen übersandt.

3.4.7.3. Histopathologie

Zunächst wurden die in Formalin-fixierten Biopsien in Paraffin eingebettet und mit einem Mikrotom 4µm dicke Schnitte angefertigt. Anschließend wurden eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung und eine Masson-Trichrom-Färbung durchgeführt, so dass die Proben lichtmikroskopisch begutachtet werden konnten. Es erfolgte eine Beurteilung von Form, Größe und Zellkernmorphologie der Myozyten. Außerdem wurde das Vorliegen von Myozytennekrosen und lymphozytären Infiltraten sowie einer Fibrose beurteilt. Die Einteilung der Befunde richtete sich nach der Dallas-Klassifikation, wonach eine akute Myokarditis durch den Nachweis einer lymphozytären Infiltration und Myozytennekrosen definiert war. Eine Borderline-Myokarditis zeichnete sich durch eine lymphozytäre Infiltration ohne Myozytennekrosen aus. Eine DCM wurde diagnostiziert, wenn Kaliberschwankungen der Myozyten sowie eine ausgeprägte interstitielle Fibrose, aber keine Inflammation vorlag.

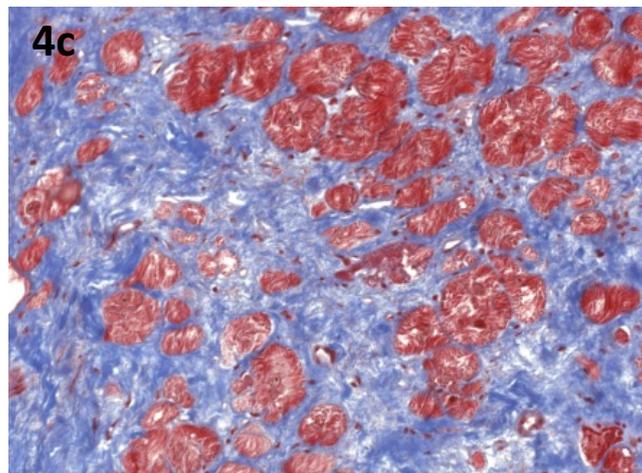
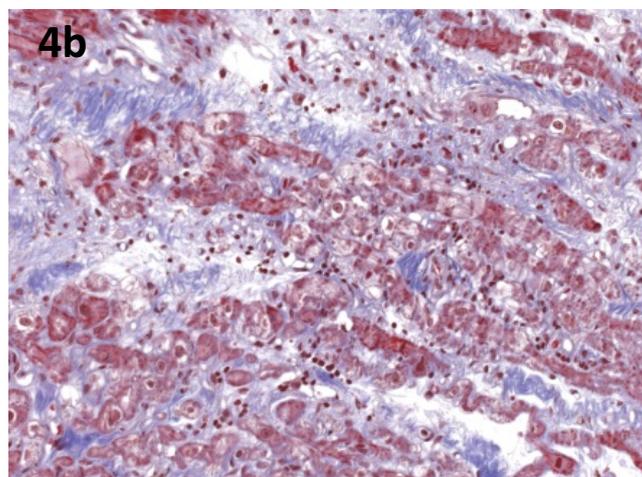
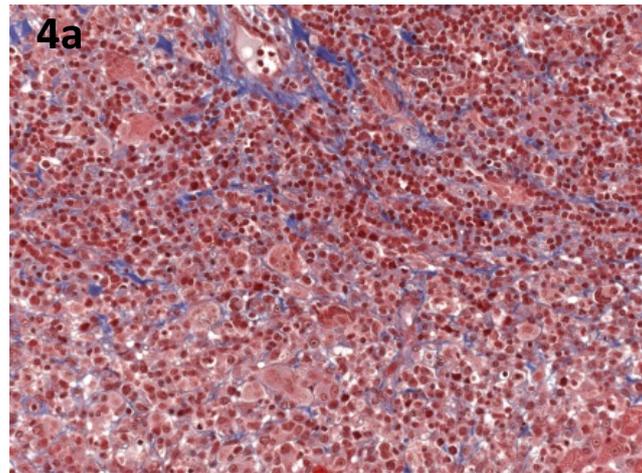


Abb. 4a-c: Histopathologische Befunde bei akuter Myokarditis, Borderline-Myokarditis und DCM

Während bei einer akuten Myokarditis (Abb. 4a, Masson-Trichrom-Färbung) mononukleäre Zellinfiltrate und Myozytolyse nachzuweisen sind, lassen sich bei einer Borderline-Myokarditis (Abb. 4b, Masson-Trichrom-Färbung) mononukleäre Zellinfiltrate ohne Myozytolyse nachweisen. Das histopathologische Bild einer DCM (Abb. 4c, Masson-Trichrom-Färbung) weist eine ausgeprägte interstitielle Fibrose ohne nachweisbare myokardiale Inflammation auf.

Mit freundlicher Genehmigung überlassen von Frau Prof. Dr. med. Karin Klingel (Institut für Pathologie und Neuropathologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen).

3.4.7.4. Immunhistologie

Zur immunhistologischen Untersuchung erfolgte eine Behandlung der paraffineingebetteten Schnitte nach der Avidin-Biotin Immunperoxidase Färbemethode, die sich nach den Vorgaben des Testkit-Herstellers richtete (Vectastain Elite ABC Kit, Vector, Burlingame, CA, USA). Zum Nachweis und zur Differenzierung entzündlicher Zellinfiltrate wurden folgende AK verwendet: CD3 zur Detektion von T-Zellen (Novacastra Laboratories, Newcastle upon Tyne, Great Britain), Phosphoglucomaltose-1 (PGM1) zur Detektion von Makrophagen (CD68-AK) (DAKO, Glostrup, Denmark), alpha SM (smooth muscle)-Aktin zur Darstellung glatter Muskelzellen und Myofibroblasten und HLA-DR- α (Human Leukocyte Antigen-D-related- α), um eine verstärkte HLA-Klasse-II-Expression in antigenpräsentierenden Zellen nachzuweisen. Die Immunhistologie wurde als positiv gewertet, wenn die Kriterien der WHO/ICSF erfüllt wurden. Demnach lag eine Inflammation vor, wenn fokal oder diffus angeordnete mononukleäre Zellinfiltrate (CD3+ T-Lymphozyten und/oder CD68+ Makrophagen) mit ≥ 14 Zellen /mm² detektiert werden konnten sowie eine verstärkte HLA-Klasse-II Expression in antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems oder Endothels nachgewiesen wurde (Caforio et al., 2013). In Anlehnung an die Konsensuskonferenz von Marburg wurde zwischen einer akuten Myokarditis mit myokardialer Inflammation und Myozytennekrosen und einer chronischen Myokarditis mit myokardialer Inflammation und ohne Myozytennekrosen unterschieden (Maisch et al., 2000). Bei der statistischen Analyse wurde die immunhistologische Diagnose einer Myokarditis berücksichtigt, da die Dallas Kriterien mit einer geringen Sensitivität und hohen Interobservervariabilität verbunden sind. Dies ist insbesondere bei Vorliegen einer chronischen Myokarditis der Fall, da die Zellinfiltrate häufig diffus verteilt und daher schwierig zu identifizieren sind.

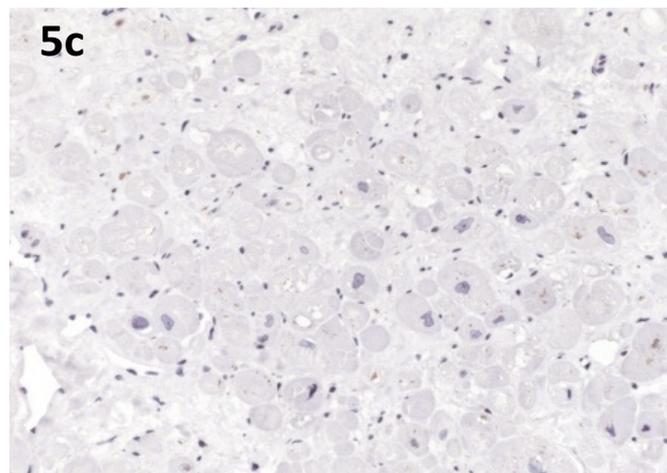
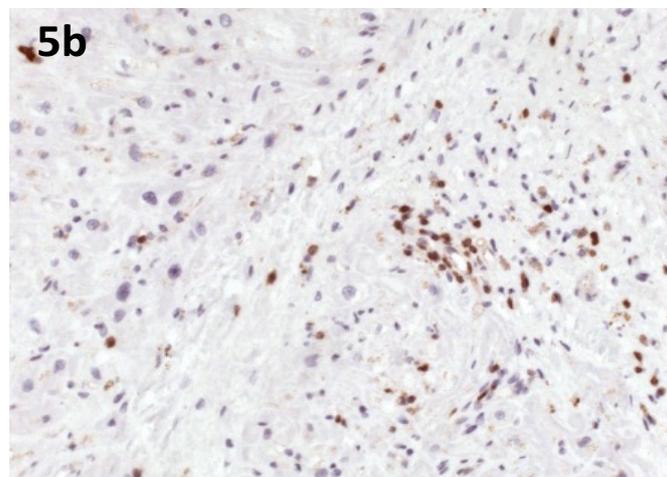
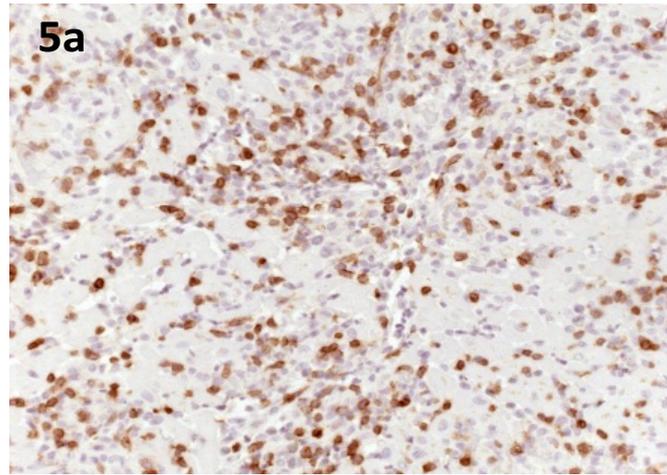


Abb. 5a-c: Immunhistologische Befunde bei akuter Myokarditis, chronischer Myokarditis und DCM

Nach immunohistochemischer Färbung des Präparates mit anti-CD68+-AK sind bei einer akuten Myokarditis makrophagozytäre Zellinfiltrate in räumlicher Nähe zu Myozytolyse nachzuweisen (Abb. 5a). Bei einer chronischen Myokarditis können nach dem Einsatz von anti-CD3+-AK T-Lymphozyten innerhalb der mononukleären Zellinfiltrate identifiziert werden (Abb. 5b). Eine DCM weist keine signifikanten entzündlichen Zellinfiltrate (<14 Leukozyten/mm²) auf (Abb. 5c, nach immunohistochemischer Färbung mit Anti-CD3+-AK).

Mit freundlicher Genehmigung überlassen von Frau Prof. Dr. med. Karin Klingel (Institut für Pathologie und Neuropathologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen).

3.4.7.5. Molekularbiologie

Die Detektion von viralen Genomen im Myokard erfolgte durch eine nested (Reverse Transkriptase-) PCR. Hiermit lassen sich kleinste Mengen gewünschter, in diesem Fall viraler, DNA- und RNA-Sequenzen amplifizieren, so dass sie in einer Gelelektrophorese sichtbar gemacht werden können (Mahrholdt et al., 2004). Die PCR zeichnet sich durch eine äußerst hohe Sensitivität aus, so dass der Qualitätskontrolle eine entscheidende Bedeutung zukommt, um eine hohe Spezifität zu gewährleisten. Die nested-PCR beschreibt zwei nacheinander ablaufende PCR-Folgen mit zwei unterschiedlichen Primerpaaren, wodurch die Sensitivität und Spezifität nochmals gesteigert werden kann (Haff, 1994).

In der Studie wurden RNAlater fixierte Biopsien für eine nested-PCR verwendet. Die Proben wurden auf eine Infektion mit Enteroviren (einschließlich Coxsackie- und Echoviren), Adenoviren, Epstein-Barr-Virus (EBV), PVB-19 und HHV-6 getestet. Zum Nachweis von Enteroviren wurde die genomische RNA durch eine AMV-reverse-Transkriptase gemäß dem Herstellerprotokoll (AGS, Heidelberg) in cDNA transkribiert. Als Ausgangsmaterial für die erste bzw. zweite PCR diente 10µl cDNA/DNA Reaktionsflüssigkeit bzw. 5µl des ersten PCR-Produktes. Daneben befand sich jeweils ein PCR-Puffer (Perkin-Elmer, Weiterstadt), 1,5 mM MgCl₂, 200 µM dnTPs/2,5 Einheiten Taq-Polymerase (Perkin-Elmer, Weiterstadt) in einem Probenansatz. Außerdem wurde 0,2mM eines Primers verwendet, der durch seine Komplementarität spezifisch an virale DNA-Sequenzen band. Zur Durchführung der PCR wurde ein Perkin-Elmer GeneAmp PCR System 9600 (Applied Biosystems, Weiterstadt) eingesetzt. Die Denaturierung erfolgte bei 94° Celsius über eine Minute, das Annealing bei 56° Celsius über 30 Sekunden und die Extension bei 72° Celsius über 45 Sekunden. Die gesamte Prozedur bestand letztendlich aus zwei 30 Zyklen-Programmen. Die erfolgreiche Isolation von Nukleinsäuren wurde durch eine PCR auf Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) überwacht. GAPDH ist ein in Zellgenomen ubiquitär vorkommender Bestandteil. Folglich musste GAPDH in jedem Probenansatz nachzuweisen sein. Die entstandenen Amplifikationsprodukte wurden anschließend durch eine automatische DNA-Sequenzierung auf ihre Spezifität getestet.

Die eingesetzten Primer sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Virus und Kontrollgen GAPDH**Primersequenz und -länge**

<i>Parvovirus B19</i>	Primer 1	AGC ATG TGG AGT GAG GGG GC	20mer
		AAA GCA TCA GGA GCT ATA CTT CC	23mer
	Primer 2	GCT AAC TCT GTA ACT TGT AC	20mer
		AAA TAT CTC CAT GGG GTT GAG	21mer
<i>Humanes Herpesvirus Typ 6</i>	Primer 1	TCT CAC AGG CCA GGA CAA TGG ATT ATA TAT	30mer
		TGA GAT CAT TCT CCC GTT CTT GAG GG	26mer
	Primer 2	TCC ACT ACT TAA AAC CGA	18mer
		TGA TGA AGT ATG TGATAG	18mer
<i>Ebstein-Barr-Virus</i>	Primer 1	AAG GAG GGT GGT TGG GAA AG	20mer
		AGA CAA TGG ACT CCC TTA GC	20mer
	Primer 2	ATC GTG GTC AAG GAG GTT CC	20mer
		ACT CAA TGG TGT AAG ACG AC	20mer
<i>Coxsackieviren</i>	Primer 1	CGG TAC CTT TGT GCG CCT GT	20mer
		GTT CCG CTG CAG AGT TGC CCG	21mer
	Primer 2	CCC CGG ACT GAG TAT CAA TA	20mer
		CAG TTA GGA TTA GCC GCA TT	21mer
<i>Adenoviren</i>	Primer 1	GCC GCA(AG) TGG TCT TAC ATG CAC ATC	24mer
		GGC(AGC) GTG CCG GA(AG)T AAG GT (AC)AA	21mer
	Primer 2	GCC ACC GA(GT)A C(GC)T ACT TCA GCC TG	23mer
		CAG CAC GCC GCG GAT GTC AAA GT	23mer
<i>GAPDH</i>	Primer 1	GAC AAC AGC CTC AAG ATC ATC	21mer
		GAC GGC AGG TCA GGT CCA CCA	21mer
	Primer 2	AAT GCC TCC TGC ACC ACC	18mer
		ATG CCA GTG AGC TTC CCG	18mer

Tabelle 3: PCR-Primer

Aufgeführt sind die bei der nested-PCR eingesetzten Primer zum Nachweis myokardialer Viren und des Kontrollgens GAPDH. Die erste PCR erfolgte mit Hilfe der äußeren Primer (Primer 1), die zweite mit den inneren Primer (Primer 2). Abkürzungen: A=Adenin; C=Cytosin; G=Guanin; T=Thymin.

3.5. Statistische Auswertung

Alle Parameter wurden mit Hilfe eines Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung geprüft. Bei Normalverteilung wurde der Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung des Mittelwerts angegeben. Die Lagebeschreibung nicht-normal verteilter Variablen erfolgte durch den Median sowie das 25%- und 75%-Quartil. Zum Gruppenvergleich qualitativer Merkmale diente der Chi-Quadrat-Test, Unterschiede hinsichtlich quantitativer Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Die Überlebenskurven der Patienten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und signifikante Unterschiede zwischen den Kurven mit dem Log-Rank-Test berechnet. Um eine Darstellung kontinuierlicher Parameter durch das Kaplan-Meier-Verfahren zu ermöglichen, erfolgte eine Dichotomisierung und Definition der Variablen als kategorisch. Zusätzlich erfolgten Cox-Regressionsanalysen, um den Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen, wie z.B. dem Ergebnis der EMB, mit der Zeit bis zum Eintreten der primären sowie sekundären Studienendpunkte zu überprüfen. Die Parameter wurden zunächst auf eine prognostische univariate Bedeutung gescreent. Im Anschluss erfolgte eine multivariate Analyse, bei der alle Variablen mit einem univariaten p-Wert $<0,10$ berücksichtigt wurden. Signifikante unabhängige Prognoseprädiktoren mussten einen multivariaten p-Wert von $<0,05$ aufweisen. Das Hazard Ratio (HR), angegeben mit dem 95%-Konfidenzintervall, beschreibt das Risiko für das untersuchte Ereignis. Alle Analysen wurden mit dem SPSS-Statistikprogramm (Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Einschlusskriterien

Zwischen April 2000 bis Januar 2015 wurde bei insgesamt 266 Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis eine EMB durchgeführt. Hiervon erfüllten 191 (71,8%) Patienten die Kriterien zum Studieneinschluss (Tabelle 4). Bei 75 Patienten (28,2%) lag mindestens ein Ausschlusskriterium vor.

Einschlusskriterium	n	Wert, (%)
Eingeschränkte globale oder regionale LV-systolische Pumpfunktion	191	170 (89)
• LVEF <50%	191	24 (13)
• LVEDD >56mm	191	10 (5)
• LVEDD >56mm + LVEF <50%	191	129 (67)
• Regionale Wandbewegungsstörungen	191	7 (4)
Erhöhte myokardiale Nekroseparameter	191	11 (6)
• Mit ST-Streckenhebungen im EKG	191	6 (3)
• Ohne ST-Streckenhebungen ohne EKG	191	5 (3)
Nachweis eines Perikardergusses	191	6 (3)
VT oder VF unklarer Genese	191	4 (2)

Tabelle 4: *Einschlusskriterien der Studie*

4.2. Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Tabelle 5 fasst die erhobenen Patientenmerkmale zum Zeitpunkt der EMB zusammen.

Merkmal	n	Wert
Alter (Jahre)	191	43,4±12,6
Männliches Geschlecht, n (%)	191	136 (71,2)
Weibliches Geschlecht, n (%)	191	55 (28,8)
Anamnesedauer (Tage)	191	30 (14-90)
NYHA-Klasse I, n (%)	191	25 (13,1)
NYHA-Klasse II, n (%)	191	47 (24,6)
NYHA-Klasse III, n (%)	191	87 (45,5)
NYHA-Klasse IV, n (%)	191	32 (16,8)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	183	125,4±26,3
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	183	77,3±16,1
Herzfrequenz (1/min)	191	82,7±21,8
Sinusrhythmus, n (%)	191	167 (87,4)
Vorhofflimmern, n (%)	191	22 (11,5)
AV-Block II/III°, n (%)	191	2 (1,1)
LVEF (%)	191	32,9±14,8
LVEDD (mm)	185	63,4±10,1
CRP (mg/l)	190	7,4 (3-28,8)
Leukozytenzahl, 10x10 ⁹ /l	190	8,2 (6,4-11,2)
Erhöhte CK/CK-MB- oder Troponinwerte, n (%)	188	42 (22)
Positives Late Enhancement im CMR, n (%)	100	45 (45)
Diabetes mellitus, n (%)	191	15 (7,9)
Arterielle Hypertonie, n (%)	191	82 (42,9)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	191	62 (32,5)
Nikotinabusus, n (%)	191	66 (34,6)
Positive Familienanamnese, n (%)	191	71 (37,2)
BMI (kg/m ²)	189	27,3±5,1

Tabelle 5: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der EMB

Erhöhte CK/CK-MB-Werte lagen bei einem CK-Wert über 190 U/l mit einem signifikanten CK-MB-Anteil von ≥ 6 vor. Erhöhte Troponinwerte lagen bei einem erhöhten Troponin-T-Wert über 0,1 ng/ml bzw. einem erhöhten hs-TnT-Wert über 14 ng/ml vor. Abkürzungen: BMI=Body Mass Index.

Die eingeschlossenen Patienten waren mehrheitlich männlich (71%) und in einem mittleren Alter von 43,4 Jahren. Die LVEF war im Mittel mit $32,9 \pm 14,8\%$ mittel- bis hochgradig eingeschränkt, der LVEDD zeigte sich mit $63,4 \pm 10,1\text{mm}$ stark erweitert. Zum Zeitpunkt der Biopsie litten 119 Patienten (62,3%) unter einer ausgeprägten Herzinsuffizienzsymptomatik, entsprechend einem NYHA-Stadium III oder IV. Bei 72 Personen (37,7%) zeigten sich nur milde bzw. keine Herzinsuffizienzsymptome (NYHA-Klasse I oder II). Mehrheitlich konnte bei den EKG-Aufzeichnungen ein normofrequenter Sinusrhythmus (87,4%) mit einer mittleren Herzfrequenz von 83/min nachgewiesen werden. Der mittlere Blutdruckwert lag zum Zeitpunkt der Biopsie bei 125/77mmHg. Bei 42,9% der Patienten bestand eine arterielle Hypertonie und 7,9% der Patienten waren Diabetiker. Laborchemisch zeigten sich erhöhte Troponin-T-Spiegel bzw. CK/CK-MB-Spiegel bei 42 Patienten (22%) als Hinweis auf eine akute myokardiale Schädigung. Zum Zeitpunkt der Biopsie lag der mediane CRP-Wert bei 7,4 mg/l und die mediane Leukozytentzahl bei $8,2 \times 10^9/l$. Bei 100 Patienten (52,3%) wurde im Mittel 4,58 Tage vor der EMB eine CMR durchgeführt. Der Nachweis eines LGE erfolgte dabei bei 45 Patienten (45%).

4.3. Medikamentöse Therapie nach Endomyokardbiopsie

Die Medikation der Patienten, die nach EMB etabliert wurde, wird in der folgenden Tabelle 6 aufgeführt.

Substanzklasse	n	Wert
ACEI oder ARB, n (%)	191	176 (92,1)
Beta-Blocker, n (%)	191	148 (77,5)
Diuretika, n (%)	191	144 (75,4)
MRA, n (%)	191	108 (56,5)
Digitalisglykoside, n (%)	191	46 (24,1)
Amiodaron, n (%)	191	22 (11,5)
Statin, n (%)	191	75 (39,3)
Spezifische immunsuppressive Therapie, n (%)	191	3 (1,6)

Tabelle 6: Medikamentöse Therapie

Abkürzungen: ACEI=ACE-Hemmer

In der statistischen Auswertung wurde nur die Medikation mit Beta-Blockern als Prognosefaktor untersucht. Da ACE-Hemmer bzw. ARBs bei nahezu allen Patienten Anwendung fanden (92,1%), war ein valider Vergleich mit Patienten ohne eine entsprechende Therapie aufgrund der deutlich unterschiedlichen Fallzahlen nicht möglich. Der Gebrauch von Diuretika und MRAs war in hohem Maße vom vorliegenden NYHA-Stadium abhängig, so dass eine „bias by confounding“ nicht auszuschließen war. Bei einer NYHA-Klasse von I/II erhielten 54% der Patienten Diuretika und 39% der Probanden MRAs, wohingegen im NYHA-Stadium III/IV 88% der Patienten Diuretika und 67% der Probanden MRAs einnahmen. Digitalisglykoside und Amiodaron wurden ebenfalls bevorzugt in fortgeschrittenen Herzinsuffizienzstadien eingesetzt und wurden fast ausschließlich (96%) zwischen den Jahren 2000-2002 verordnet. Bei 3 Patienten (1,6%) wurde eine spezifische immunsuppressive Therapie etabliert, nachdem eine myokardiale Inflammation nachgewiesen und das Vorliegen von viralem Genom in den Myokardbiopsien ausgeschlossen wurde.

4.4. Auswertung der Endomyokardbiopsien

Bei 106 der 191 Patienten (55,5%) konnte eine Inflammation mit mehr als 14 Leukozyten/mm² und einer verstärkten HLA-Klasse-II Expression im Sinne einer floriden Myokarditis bioptisch nachgewiesen werden (Abbildung 6). Bei 10 Probanden (5,2%) zeigte sich eine akute Myokarditis mit Nachweis von Myozytennekrosen. Eine chronische Myokarditis lag bei 96 Erkrankten (50,3%) vor. Bei 85 Patienten (44,5%) wurde eine DCM mit auffälliger myokardialer Fibrose ohne Zeichen einer signifikanten, myokardialen Inflammation diagnostiziert. Die molekularbiologische Diagnostik erbrachte den Nachweis von Virusgenom im Myokard von 67 Patienten (35%). Davon wiesen 37 Patienten (55,2%) eine chronische Myokarditis und 4 Erkrankte (6%) eine akute Myokarditis auf. In den Biopsien von 26 Patienten (38,8%) zeigte sich eine Viruspersistenz ohne Zeichen einer entzündlichen Herzerkrankung. Die am häufigsten nachgewiesenen kardiotropen Viren waren PVB-19 (61,2%) und HHV-6 (22,4%) (Abbildungen 7a/b).

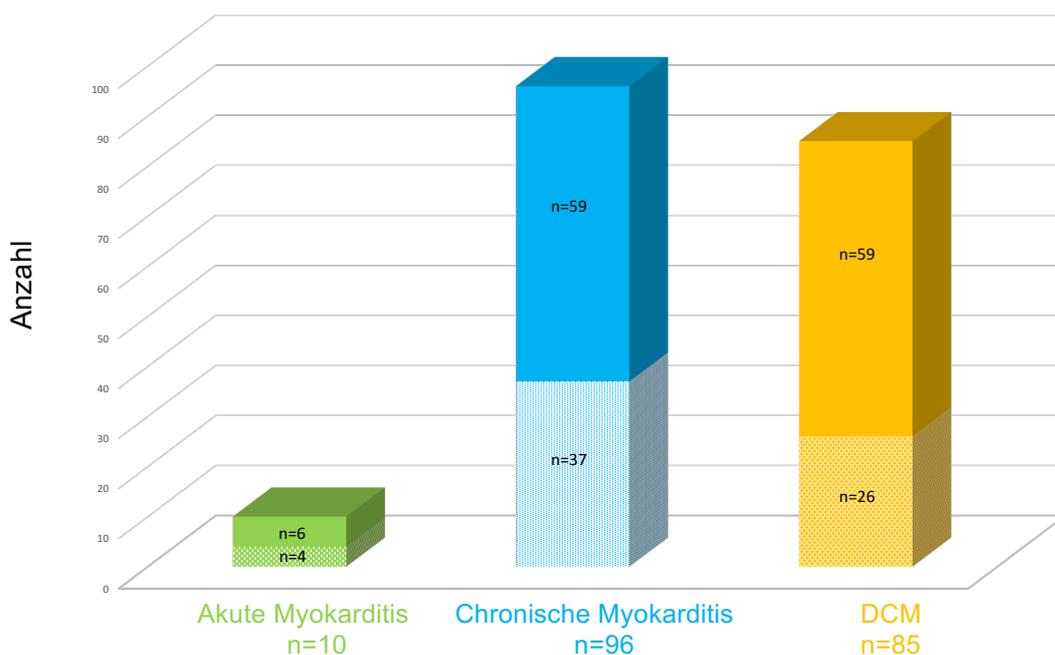


Abb. 6: Ergebnisse der EMB

Die Säulen repräsentieren die EMB-Ergebnisse gemäß histologischer/immunhistologischer Kriterien: Nachweis einer akuten Myokarditis (grün), chronischen Myokarditis (blau) und DCM (gelb). Die schraffierten Flächen innerhalb der Säulen stellen die absoluten Zahlen der Patienten dar, bei denen Virusgenom mittels molekularbiologischer Verfahren nachgewiesen werden konnte.

7a

	Wert (%)	n
Molekularbiologischer Virusgenomnachweis im Myokard	67 (35)	191
Patienten mit Myokarditis	41 (39)	106
Patienten mit DCM	26 (31)	85
Virusspezies		
Parvovirus B 19	41 (61,2)	
Humanes Herpes Virus Typ 6	15 (22,4)	
Epstein-Barr Virus	8 (11,9)	
Enteroviren und Coxsackievirus Typ B-3	7 (10,4)	
Adenovirus	3 (4,5)	
Humanes Herpesvirus Typ 7	1 (1,5)	
Hepatitis B-Virus	1 (1,5)	
Doppelinfektion	9 (13,4)	
Parvovirus B 19 + Humanes Herpes Virus Typ 6	4	
Parvovirus B 19 + Hepatitis B-Virus	1	
Parvovirus B 19 + Adenovirus	1	
Parvovirus B 19 + Epstein-Barr Virus	1	
Humanes Herpes Virus Typ 6 + Enteroviren	1	
Humanes Herpes Virus Typ 6 + Adenovirus	1	

7b

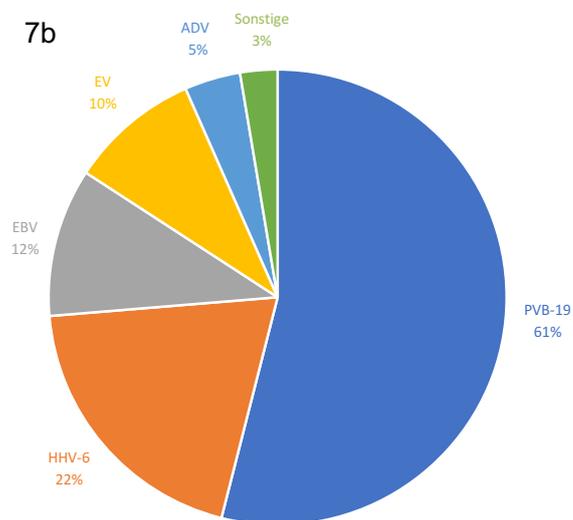


Abb. 7a/b: Molekularbiologischer Virusgenomnachweis im Myokard

Abkürzungen: ADV=Adenovirus; EV=Enterovirus.

4.5. Vergleich von Patientenmerkmalen zwischen den Biopsiegruppen

Bei Patienten mit akut und chronischer Myokarditis als auch bei Patienten mit DCM ließ sich im Mittel eine starke Einschränkung der systolischen LV-Funktion sowie eine deutliche LV-Dilatation nachweisen (Tabelle 7). Vor allem bei Patienten mit akuter Myokarditis zeigten sich erhöhte myokardiale Nekroseparameter (50%, n=10) als auch erhöhte Entzündungsparameter (90%, n=10). Die Anamnesedauer betrug in der Gruppe der akuten Myokarditis im Median 9 Tage. Die mediane Anamnesedauer bei Patienten mit einer chronischen Myokarditis hingegen lag bei 30 Tagen und bei Patienten mit DCM bei 60 Tagen. Hinsichtlich des Auftretens relevanter tachykarder und bradykarder Arrhythmien (nicht-anhaltende oder anhaltende VTs, VF, AVB II/III°) sowie der Notwendigkeit einer Katecholamintherapie während des Indexaufenthaltes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit akuter Myokarditis, chronischer Myokarditis und DCM festgestellt werden. Eine kardiale MRT-Diagnostik wurde in allen Biopsiegruppen in vergleichbarer Häufigkeit durchgeführt. Die Detektion eines LGE erfolgte bei 55,2% der Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis (akut oder chronisch), während sich nur bei 28,9% der Patienten mit DCM ein LGE nachweisen ließ.

Merkmale	Akute Myokarditis (n=10)	Chronische Myokarditis (n=96)	DCM (n=85)	p
Alter (Jahre)	34,9±14,8	43,1±12,8	44,7±12,6	0,062
Männliches Geschlecht, n (%)	8 (80)	67 (69,8)	61 (71,8)	0,785
Anamnesedauer (Tage)	9 (6-44)	30 (14-60)	60 (21-150)	0,003
NYHA-Klasse bei Aufnahme				0,197
I, n (%)	3 (30)	12 (12,5)	10 (11,8)	
II, n (%)	1 (10)	20 (20,8)	26 (30,6)	
III, n (%)	4 (40)	43 (44,8)	40 (47,1)	
IV, n (%)	2 (20)	21 (21,9)	9 (10,5)	
LVEF (%)	36,7±18,2	33,9±15,2	31,3±13,8	0,357
LVEF ≤35%, n (%)	6 (60)	57 (59,4)	60 (70,6)	0,278
LVEDD (mm)	62,2±19,1	62,6±10,4	64,4±8,1	0,461
Systolischer Blutdruck (mmHG)	119±11,2	126,3±27,1	125,1±26,9	0,704
Diastolischer Blutdruck (mmHG)	76,7±11,7	75,9±15,2	78,9±17,6	0,468
Herzfrequenz (1/min)	83,8±27	81,6±20,2	83,9±23	0,781
Sinusrhythmus, n (%)	10 (100)	87 (90,6)	70 (82,4)	0,126
Erhöhte Nekroseparameter, n (%)	5 (50)	24 (25)	13 (15,3)	0,003
Leukozytenzahl >10x10⁹/l, n (%)	8 (80)	31 (32,3)	17 (20)	<0,001
CRP >5mg/l, n (%)	9 (90)	60 (62,5)	37 (43,6)	0,004
Arrhythmien während Indexaufenthalt				
nsVT, n (%)	0 (0)	19 (19,8)	18 (21,2)	0,274
VT/VF, n (%)	1 (10)	8 (8,3)	8 (9,4)	0,961
AVB II/III, n (%)	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)	0,372
Reanimationspflichtigkeit, n (%)	0 (0)	4 (4,2)	4 (4,7)	0,778
Katecholaminpflichtigkeit, n (%)	3(30)	11 (11,5)	7 (8,2)	0,112
Arterielle Hypertonie, n (%)	1 (10)	41 (42,7)	40 (47,1)	0,085
Hyperlipoproteinämie, n (%)	2 (20)	30 (31,3)	30 (35,3)	0,864
Nikotinabusus, n (%)	4 (40)	30 (31,3)	32 (37,6)	0,599
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)	11 (11,5)	4 (4,7)	0,320
Positive Familienanamnese, n (%)	3 (30)	37 (38,5)	31 (36,5)	0,818
BMI (kg/m ²)	25,8±5,5	27,2±4,8	27,6±5,4	0,552
MRT durchgeführt, n (%)	4 (40)	58 (60,4)	38 (44,7)	0,078
Positives Late Enhancement, n (%)	2 (50)	32 (55,2)	11 (28,9)	0,040
Myokardialer Virusnachweis, n (%)	4 (40)	37 (38,5)	26 (30,6)	0,505
Medikation nach EMB				
Beta Blocker, n (%)	6 (60)	77 (80,2)	65 (76,5)	0,331
ACEI oder ARB, n (%)	8 (80)	90 (97,9)	78 (91,8)	0,302
MRA, n (%)	5 (50)	60 (62,5)	43 (50,6)	0,248
Diuretikum, n (%)	6 (60)	71 (74)	67 (78,8)	0,382
Digitalisglykosid, n (%)	1 (10)	22 (22,9)	23 (27,1)	0,457
Amiodaron, n (%)	1 (10)	7 (7,3)	14 (16,5)	0,153

Tabelle 7: Patientenmerkmale in Abhängigkeit vom Biopsieergebnis

Abkürzungen: nsVT=nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie.

4.6. Follow-Up und Endpunkte nach Endomyokardbiopsie

Die mittlere Follow-Up Zeit betrug 8 Jahre (95,6 Monate) und der Median der Nachbeobachtungszeit 6,9 Jahre (83 Monate).

Der primäre Endpunkt „Primär-/sekundärprophylaktische ICD-Implantation“ wurde von 58 Patienten (30,4%) erreicht. Der sekundäre Endpunkt „Aufreten behandlungsbedürftiger ventrikulärer Arrhythmien nach ICD-Implantation“ trat bei 29 der 59 ICD-Patienten (50%) ein. Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 47 Patienten (24,6%), wobei 20 Todesfälle (10,5 %) kardial bedingt waren (Tabelle 8). Hierbei lag bei 12 Patienten das myokardbiopsische Bild einer chronischen Myokarditis (60%) und bei 8 Patienten das Bild einer DCM (40%) vor. 9 Patienten (4,7%) wurden im Verlauf herztransplantiert. Davon wiesen 5 Patienten eine chronische Myokarditis (55,6%) und 4 Patienten eine DCM (44,4%) auf. Ferner konnte bei 9 Personen (4,7%) über 12 Monate kein Kontakt mehr hergestellt werden, so dass bei diesen das künftige Eintreten eines Endpunktes nicht mehr überprüft werden konnte (Lost of Follow-Up).

	n	Wert (%)
Todesfälle	191	47 (24,6)
Kardiovaskulärer Tod	191	20 (10,5)
Terminale Herzinsuffizienz	20	12 (60)
Plötzlicher Herztod	20	4 (20)
Myokardinfarkt	20	2 (10)
Kardialer Tod, genauere Zuordnung nicht möglich	20	2 (10)
Nicht-kardiovaskulärer Tod	191	27 (14,1)
Malignes Tumorleiden	27	9 (33,3)
Verkehrsunfall	27	1 (3,7)
Intrakranielle Blutung	27	1 (3,7)
Sepsis	27	11 (40,8)
Nekrotisierende Pankreatitis	27	1 (3,7)
Unklare Todesursache, Ausschluss kardiovaskulärer Tod	27	4 (14,8)

Tabelle 8: Übersicht über Todesursachen

4.7. ICD-Implantation und ICD-Therapie

4.7.1. ICD-Indikation und ICD-Typen

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit wurde bei 58 Patienten (30,4%) die Versorgung mit einem ICD notwendig. Eine Myokarditis (akut oder chronisch) wurde bei 34 der 58 (58,6%) Patienten diagnostiziert, wobei der zusätzliche Nachweis von Virusgenom bei 13 Patienten (38,2%) erfolgte. Bei 24 Personen (41,4%) zeigte sich in der vorausgegangen EMB eine DCM, mit Detektion von Virusgenom bei 8 Erkrankten (33,3%). Die Indikation zur ICD-Implantation war in 38 Fällen (65,5%) primärprophylaktisch, 20 Patienten (34,5%) erhielten einen ICD zur Sekundärprophylaxe (Tabelle 9). Die sekundärprophylaktische Implantation erfolgte bei 10 Patienten (11%) mit chronischer Myokarditis (jeweils bei 5 Patienten nach überlebtem plötzlichem Herztod bzw. nach einer hämodynamisch relevanten VT-Episode), bei einem Patienten (10%) mit akuter Myokarditis nach einer hämodynamisch relevanten VT-Episode sowie bei 9 Patienten (10,6%) mit DCM (bei 6 Probanden nach überlebtem VF und bei 3 Patienten nach einer hämodynamisch relevanten VT-Episode).

Eine Schrittmacherimplantation wurde bei 7 Patienten (3,7%) nach 1,33 (0,3-32,7) Monaten notwendig. Diese erfolgte zur Behandlung eines AV-Block III° bei 2 Patienten mit DCM (28,6%), nach erfolgter His-Bündel-Ablation bei einem Patienten mit chronischer Myokarditis (14,3%) und zur Therapie symptomatischer Sinusbradykardien bei 3 Patienten mit DCM (42,8%) und einem Patienten mit chronischer Myokarditis (14,3%).

Ein 1-Kammer-ICD-System wurde 28-mal implantiert (48,3%). Die Implantation eines 2-Kammer-ICD-Systems zur besseren Diskriminierung zwischen atrialen und ventrikulären Tachykardien bei vorbestehenden paroxysmalen atrialen Tachykardien sowie zur Schrittmacherstimulation bei bradykardem Sinusrhythmus erfolgte bei 7 Personen (8,2%). Bei 23 Patienten (27,1%) wurde zusätzlich zum ICD ein biventrikulärer Schrittmacher zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT-D) implantiert.

Merkmal	Akute Myokarditis (n=10)	Chronische Myokarditis (n=96)	DCM (n=85)	p
ICD-Implantation, n (%)	1 (10)	33 (34,4)	24 (28,2)	0,238
Primärprophylaxe, n (%)	0 (0)	23 (69,7)	15 (62,5)	0,324
Sekundärprophylaxe, n (%)	1 (100)	10 (30,3)	9 (37,5)	0,324
ICD-Typ				
1-Kammer-ICD, n (%)	1 (100)	16 (48,5)	11 (45,8)	0,762
2-Kammer-ICD, n (%)	0 (0)	3 (9,1)	4 (16,7)	0,762
CRT-D, n (%)	0 (0)	14 (42,4)	9 (37,5)	0,762
Schrittmacher, n (%)	0 (0)	4 (4,1)	3 (3,5)	0,797

Tabelle 9: Übersicht über ICD-Indikation und ICD-Typen

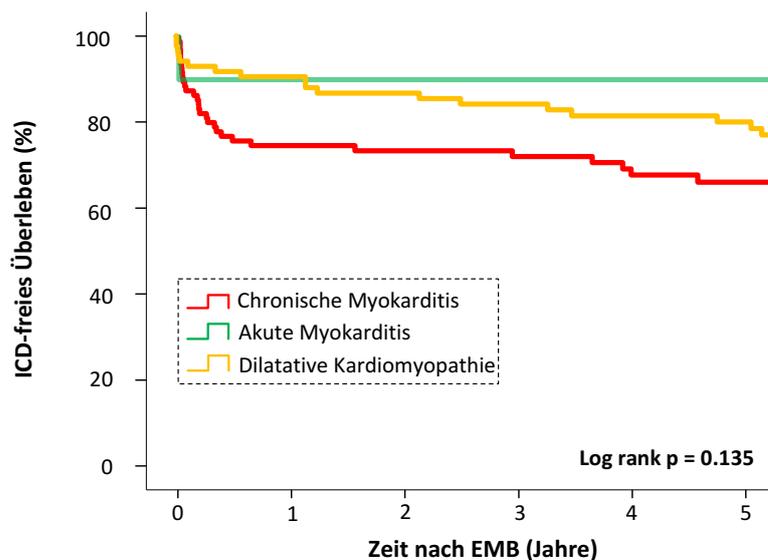
Initial wurde ein CRT-D bei 14 Patienten mit chronischer Myokarditis und bei 9 Patienten mit DCM implantiert. Bei 3 Probanden wurde der ICD im Verlauf aufgrund eines neu aufgetretenen Linksschenkelblocks auf ein CRT-D-System aufgerüstet. Zwei Patienten mit chronischer Myokarditis erhielten ein CRT-D-Gerät 7,5 und 81 Monate nach EMB, während ein Patient mit DCM 57,2 Monate nach EMB auf ein CRT-D-System aufgerüstet wurde.

4.7.2. Zeit bis zur primär-/sekundärprophylaktischen ICD-Implantation

Insgesamt betrug die Zeit bis zum Eintreten des primären Endpunktes „Primär-/sekundärprophylaktische ICD-Implantation“ im Median 4,4 (0,5-47,2) Monate. Die ICD-Implantation erfolgte bei Patienten mit chronischer Myokarditis nach 2,3 (0,4-27,0) Monaten und bei Patienten mit Nachweis einer DCM nach 85,63 (31,6- 160,8) Monaten. Von 10 Patienten mit akuter Myokarditis benötigte ein Patient einen ICD (sekundärprophylaktische ICD-Indikation), welcher nach 3 Monaten implantiert wurde. Als uni-/multivariate Prognosefaktoren hinsichtlich der Notwendigkeit einer primär-/oder sekundärprophylaktischen ICD-Implantation konnte der systolische Blutdruck (HR=0,97 [0,96-0,99]; p=<0,001) und die LVEF (HR=0,97 [0,95-0,99]; p=0,046) identifiziert werden.

Die Abbildungen 8a und 8b stellen das ICD-freie Überleben in Abhängigkeit vom histologischen, immunhistologischen Ergebnis und dem molekularbiologischen Virusnachweis dar. Abbildung 9 und Abbildung 10 zeigen die prognostische Bedeutung des Blutdrucks und der LVEF zum Zeitpunkt der EMB. Die Dichotomisierung der Variablen systolischer Blutdruck und LVEF erfolgte am jeweiligen Median (120mmHG und 33%).

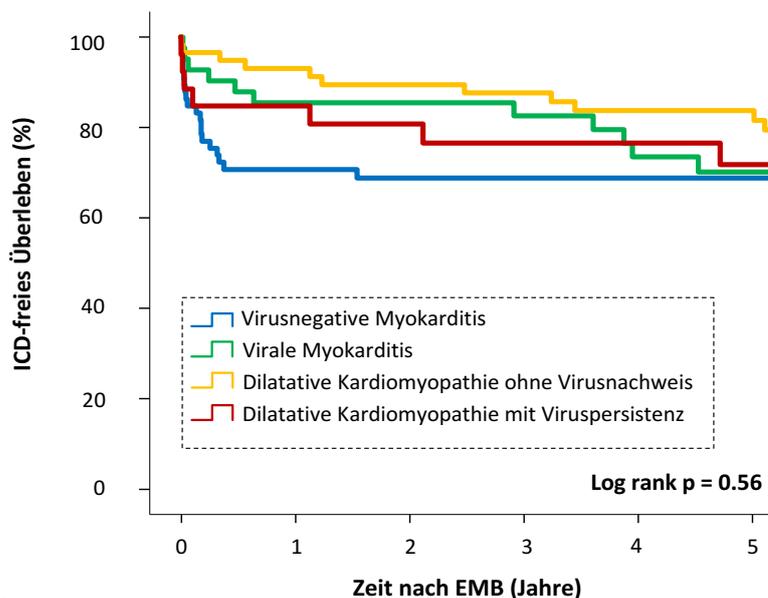
8a



No. at risk

Akute Myokarditis	10	8	8	8	7	7
Chronische Myokarditis	96	91	77	70	66	54
DCM	85	81	79	74	71	66

8b



No. at risk

Virusnegative Myokarditis	65	43	36	33	30	24
Virale Myokarditis	41	34	30	28	24	20
DCM ohne Virusnachweis	59	52	49	45	41	39
DCM mit Viruspersistenz	26	21	19	16	16	14

Abb. 8a/b: Überleben ohne primär-/sekundärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit der histologischen, immunhistologischen und molekulardiagnostischen Ergebnisse

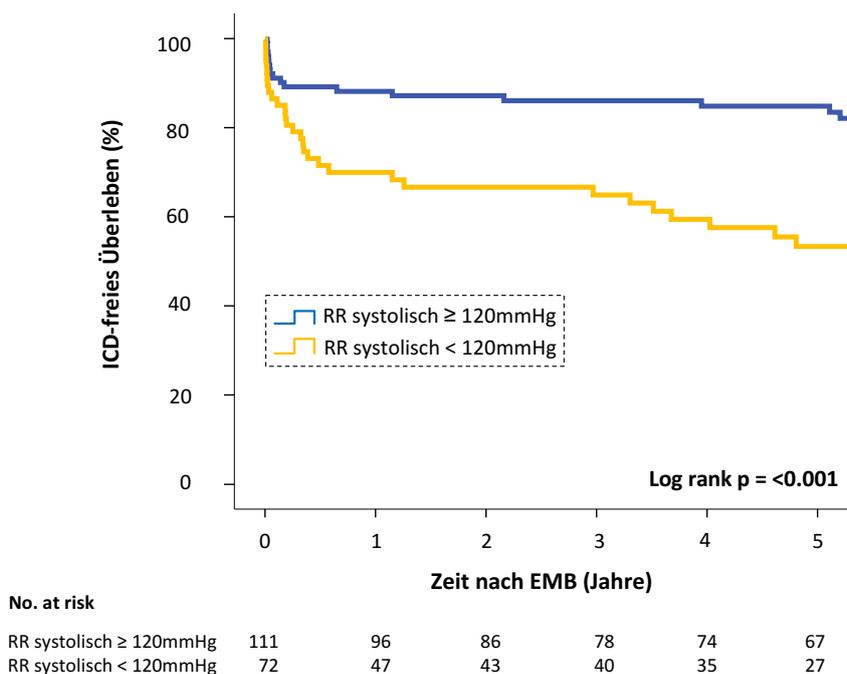


Abb. 9: Überleben ohne primär-/sekundärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit des systolischen Blutdrucks bei EMB

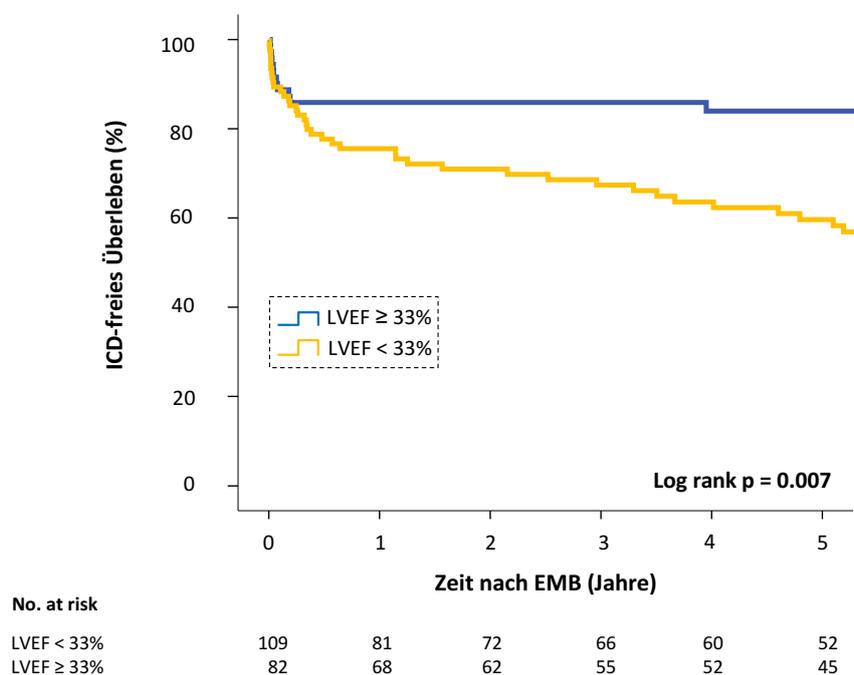
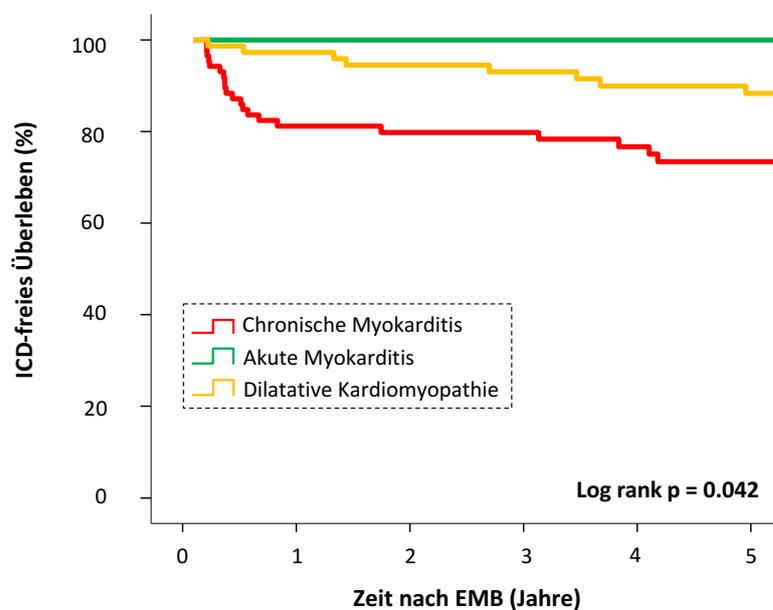


Abb. 10: Überleben ohne primär-/sekundärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit der LVEF bei EMB

4.7.3. Zeit bis zur primärprophylaktischen ICD-Implantation

Eine primärprophylaktische ICD-Implantation erfolgte bei Patienten mit Nachweis einer chronischen Myokarditis signifikant früher als bei Patienten mit akuter Myokarditis bzw. DCM (HR=2,48 [1,02-5,5]; p=0,045). Während der primärprophylaktische ICD-Einsatz bei Nachweis einer chronischen Herzmuskelentzündung nach 3,8 (1,6-35) Monaten indiziert war, erfüllten die Patienten mit einer DCM entsprechende Kriterien nach 27 (2-50,4) Monaten. Patienten mit Nachweis einer akuten Myokarditis benötigten keinen ICD aus primärprophylaktischen Gründen. Darüber hinaus konnte der systolische Blutdruck (HR=0,97 [0,97-0,99]; p=0,018) und die LVEF (HR=0,94 [0,9-0,98]; p=0,002) zum Zeitpunkt der EMB als unabhängige Prognosefaktoren für eine primärprophylaktische ICD-Implantation identifiziert werden. Im Folgenden sind die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven abgebildet.



No. at risk	0	1	2	3	4	5
Akute Myokarditis	10	8	8	8	7	7
Chronische Myokarditis	96	91	77	70	66	54
DCM	85	81	79	74	71	66

Abb. 11: Überleben ohne primärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit der histologischen und immunhistologischen Ergebnisse

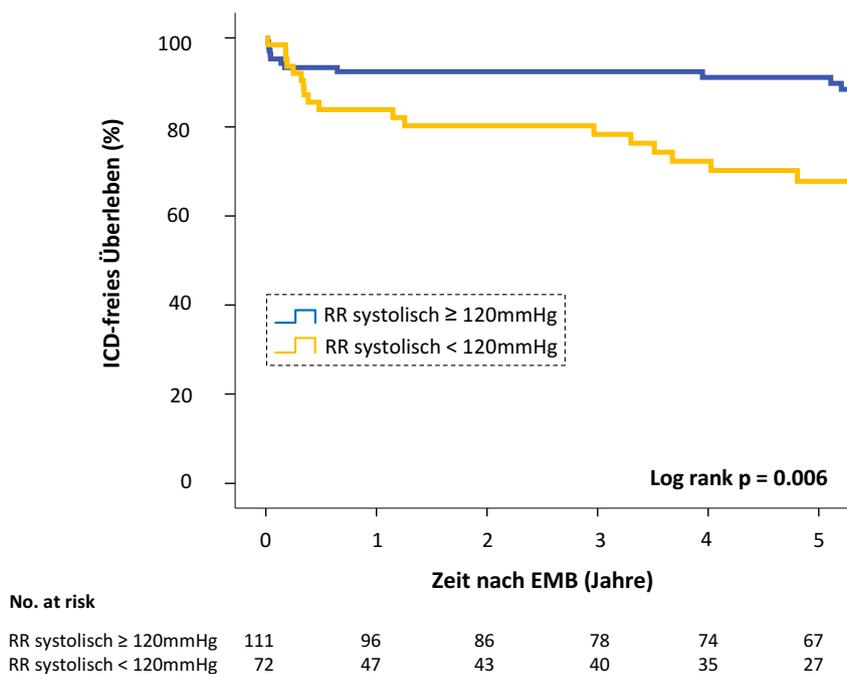


Abb. 12: Überleben ohne primärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit des systolischen Blutdrucks bei EMB

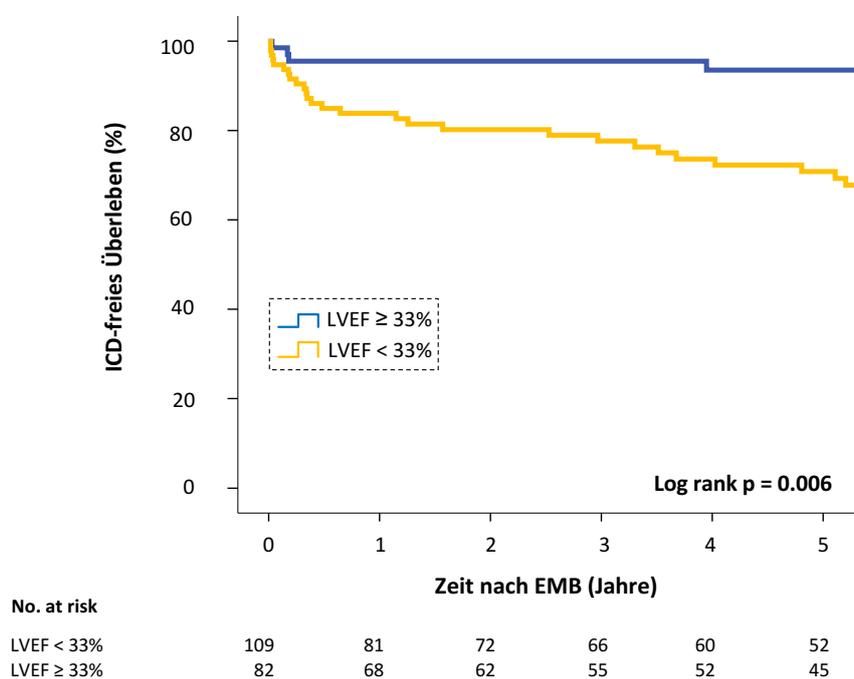


Abb. 13: Überleben ohne primärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit der LVEF bei EMB

4.7.4. Eintrittszeit und Häufigkeit therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien

In der Nachbeobachtung traten bei 29 von insgesamt 58 Patienten mit ICD (50%) therapiebedürftige ventrikuläre Arrhythmien auf, die entweder durch ATP- oder Schockabgaben terminiert werden mussten. Bei 17 dieser Patienten (58,6%) wurde bioptisch eine Myokarditis gesichert, wobei bei 16 Erkrankten (55,2%) eine chronische und bei einem Patienten (3,4%) eine akute Myokarditis nachgewiesen wurde. In Tabelle 10 werden die Patienten mit und ohne ventrikuläre Arrhythmien anhand ihrer Charakteristika verglichen, wobei sich keine statistischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben.

Merkmal	Patienten mit VT/VF (n=29)	Patienten ohne VT/VF (n=29)	P
Alter (Jahre)	45±10	43±13	0,534
Männliches Geschlecht, n (%)	21 (72,4)	17 (58,6)	0,269
NYHA Klasse III-IV, n (%)	14 (48,3)	20 (69)	0,110
LVEF bei ICD-implantation (%)	30±13	26±9	0,198
Virusnachweis, n (%)	12 (41,4)	9 (31)	0,412
Primärprophylaxe, n (%)	17 (58,6)	21 (72,4)	0,269
Sekundärprophylaxe, n (%)	12 (41,4)	8 (27,6)	0,629
Chronische Myokarditis, n (%)	16 (55,2)	17 (58,6)	0,791
Akute Myokarditis, n (%)	1 (3,4)	0 (0)	0,313
DCM, n (%)	12 (41,4)	12 (41,4)	0,999

Tabelle 10: Vergleich der Patienten mit und ohne therapiebedürftige ventrikuläre Arrhythmien

4.7.4.1. Zeit bis zum Auftreten therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien

Im Median vergingen 13,7 (2,3-37) Monate, bis die erste therapiebedürftige Episode einer ventrikulären Arrhythmie auftrat. Die Zeit bis zur ersten regelrecht einsetzenden Terminierung einer ventrikulären Arrhythmie durch den ICD betrug bei Patienten mit Herzmuskelentzündung 36,6 (2,9-54,8) Monate und bei DCM-Patienten 31,1 (63,5-158,6) Monate nach EMB. Insbesondere im ersten Jahr nach EMB ergaben sich klare Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abbildungen 15a/b). Während bei sieben Patienten mit positiver Immunhistologie in der EMB (24%, n=29) im Sinne einer akuten bzw. chronischen Myokarditis in den ersten 12 Monaten eine Therapie durch ATP- oder Schockabgabe zur Terminierung von insgesamt 38 Arrhythmieereignissen notwendig wurde, blieben die Patienten mit DCM in diesem Zeitintervall frei von ventrikulären Arrhythmien (p=0,019). Anschließend sank die Anzahl maligner Arrhythmieereignisse bei den Patienten mit

Myokarditis auf 0,48 Ereignisse/Patientenjahr, während Patienten mit DCM im weiteren Verlauf eine Ereignisrate von 0,33 Ereignissen/Patientenjahr aufwiesen ($p=0,688$). Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum ergaben sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zeit bis zur ersten therapiebedürftigen ventrikulären Arrhythmie zwischen Patienten mit Myokarditis und DCM ($p=0,88$) (Abbildung 14).

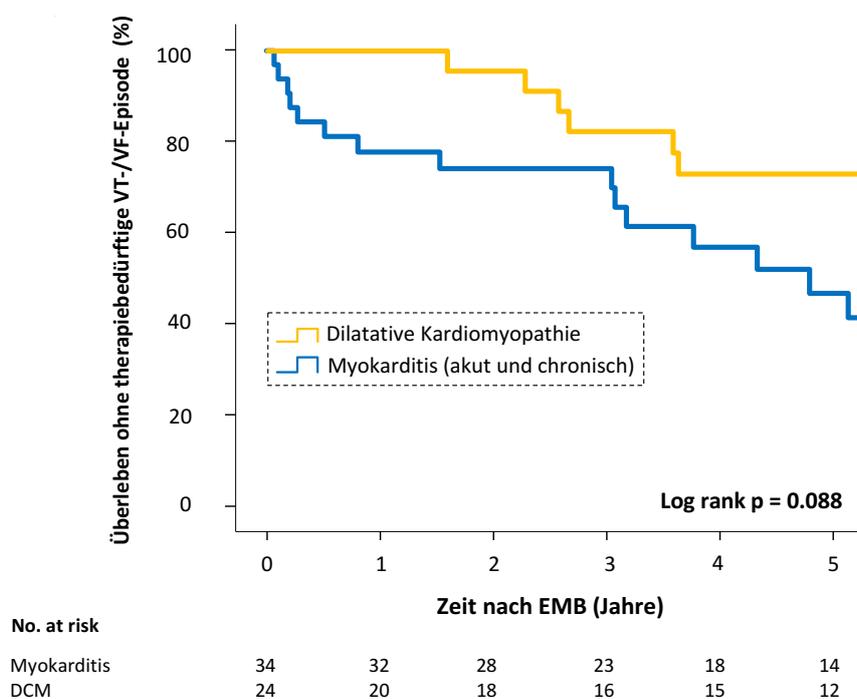


Abb. 14: Überleben ohne therapiebedürftige VT-/VF-Episoden bei Patienten mit und ohne myokardialen Inflammationsnachweis

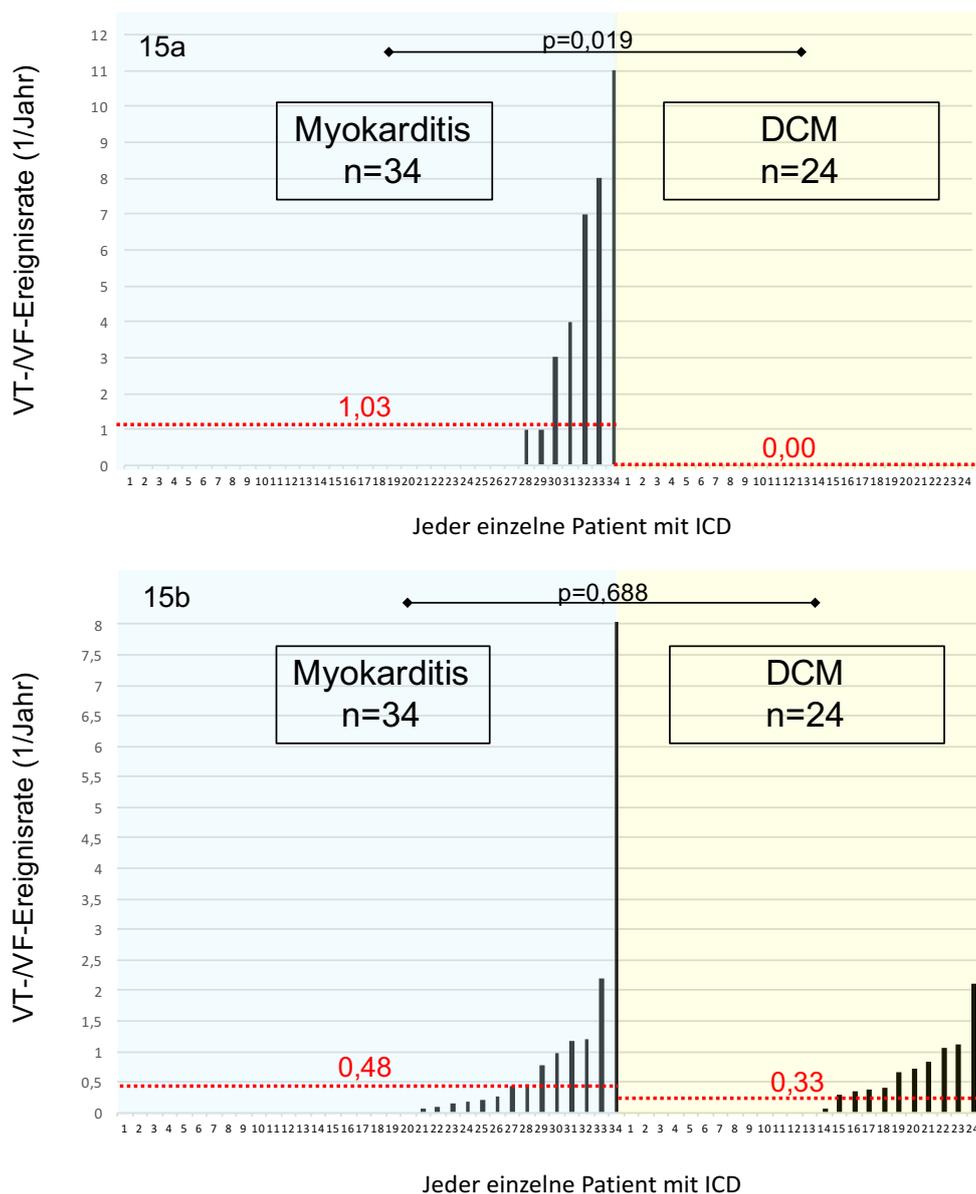


Abb. 15a/b: Vergleich Ereignisraten zwischen Patienten mit Myokarditis und DCM

Verglichen werden die jährlichen Ereignisraten therapiebedürftiger VT-/VF-Episoden zwischen Patienten mit Myokarditis und DCM im ersten (Abb. 15a) und in den darauffolgenden Jahren nach EMB (Abb. 15b). Dargestellt wird die durchschnittliche Rate (rote Linie) und die Rate jedes einzelnen Patienten mit ICD (schwarze Balken).

Um Prognoseprädiktoren für das Auftreten des sekundären Endpunktes „Auftreten von behandlungsbedürftigen ventrikulären Arrhythmien nach ICD-Implantation“ über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu identifizieren, erfolgte eine Cox-Regressionsanalyse. Hierbei verfügte keiner der untersuchten Faktoren über einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien (Tabelle 11).

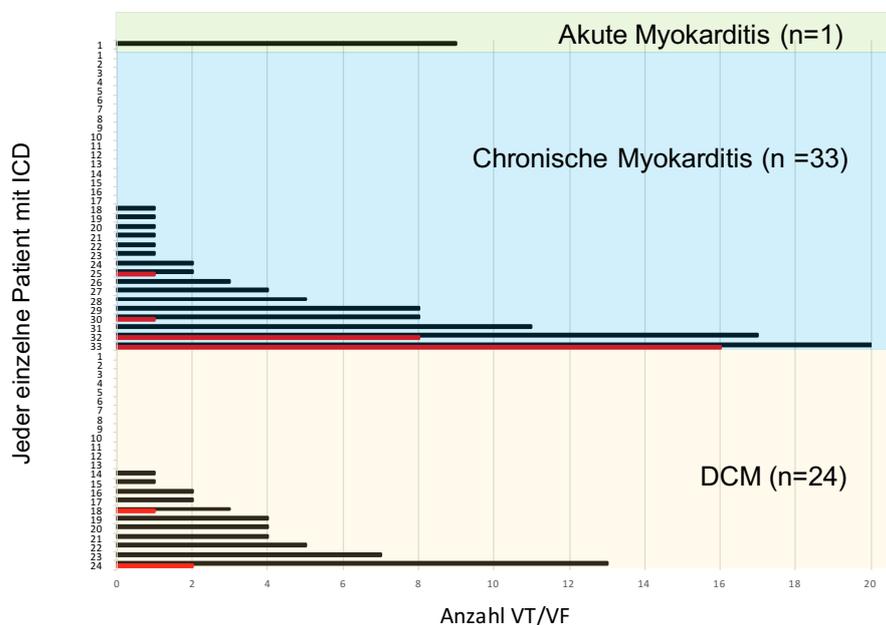
Merkmal	Univariate Analyse	
	HR (95% KI)	p
Alter	1,00 (0,97-1,04)	0,902
Männliches Geschlecht	1,60 (0,71-3,63)	0,261
NYHA-Klasse III/IV	1,13 (0,51-2,48)	0,768
LVEF bei EMB	0,98 (0,95-1,02)	0,356
LVEF bei ICD-Implantation	1,00 (0,97-1,04)	0,977
LVEDD bei EMB	1,00 (0,96-1,05)	0,868
LVEDD bei ICD-Implantation	0,99 (0,96-1,03)	0,629
Systolischer Blutdruck	1,01 (0,99-1,03)	0,277
Herzfrequenz	0,99 (0,98-1,01)	0,373
Myokarditis	1,80 (0,84-3,83)	0,129
DCM	0,58 (0,26-1,19)	0,129
Virusnachweis	1,21 (0,56-2,64)	0,629
PVB-19-Genomnachweis	1,51 (0,68-3,34)	0,312
Primärprophylaxe	0,69 (0,33-1,46)	0,336
Sekundärprophylaxe	1,44 (0,69-3,03)	0,336
Erhöhte Entzündungswerte	0,93 (0,44-1,97)	0,849
Positive Nekroseparameter	1,12 (0,47-2,70)	0,798
Troponin-T	1,69 (0,33-8,77)	0,532
Anamnesedauer	1,00 (0,99-1,01)	0,966
Beta-Blocker Therapie	1,06 (0,44-2,52)	0,901

Tabelle 11: Cox-Regressionsanalyse für das Ereignis „Aufreten therapiebedürftiger VT-/VF-Episoden“ in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern

Die Tabelle führt die ermittelten p-Werte der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das Ereignis „Einsetzen therapiebedürftiger VT-/VF-Episoden“ auf. Für kontinuierliche Variablen steigt das Risiko den Endpunkt zu erreichen um den Faktor des berechneten HR.

4.7.4.2. Häufigkeit therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien

Die anschließenden Balkendiagramme stellen die Anzahl der therapiebedürftigen VT/VF-Episoden (Abbildung 16) sowie die Anzahl der ATP- und Schockabgaben für jeden betroffenen Patienten mit ICD dar (Abbildung 17).



4.8. Todesfälle und Herztransplantationen

Der biopsische Nachweis einer chronischen myokardialen Entzündungsreaktion ging mit einem signifikant früheren Auftreten des kombinierten Endpunktes „kardialer Tod oder Herztransplantation“ einher. Bei Patienten mit akuter Myokarditis wurde in den ersten 5 Jahren nach erfolgter EMB kein kardialer Todesfall oder eine HTx verzeichnet. Während des stationären Indexaufenthaltes starb keiner der untersuchten Patienten. Innerhalb der ersten 6 Monate nach Entlassung wurde bei einem Patienten mit chronischer Myokarditis eine HTx notwendig (LVEF bei Studieneinschluss 12%). Zwischen dem sechsten und zwölften Monat nach Entlassung wurde ein weiterer Patient mit DCM herztransplantiert (LVEF bei Studieneinschluss 12%) und ein Patient mit chronischer Myokarditis verstarb aufgrund einer terminalen Herzinsuffizienz (LVEF bei Studieneinschluss 39%).

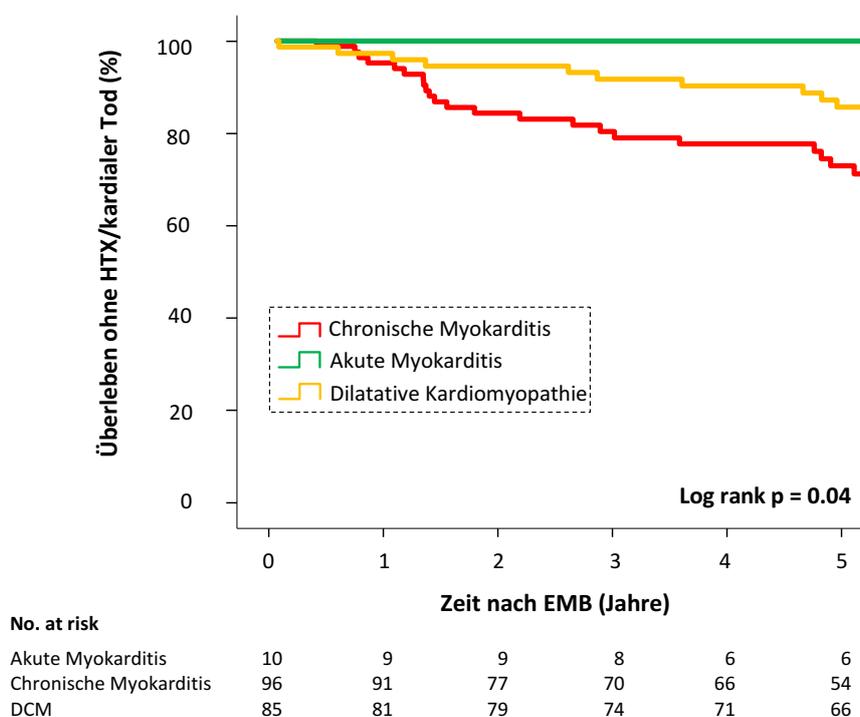


Abb. 18: Überleben ohne HTx/kardialer Tod in Abhängigkeit der EMB-Ergebnisse

4.9. Subgruppenanalyse „Kardiale MRT-Diagnostik“

Bei insgesamt 100 Patienten wurde eine kardiale Bildgebung mittels CMR durchgeführt. Dabei erwies sich der Nachweis eines LGE als signifikanter Prognosefaktor für eine primär-/sekundärprophylaktische ICD-Implantation (Abbildung 19) sowie für eine ausschließlich primärprophylaktische ICD-Implantation (Abbildung 20).

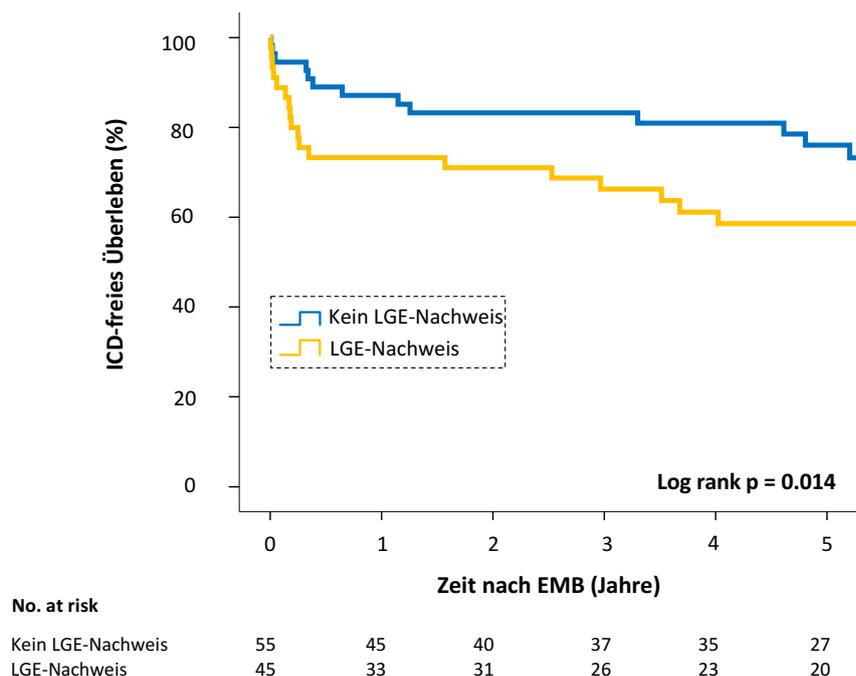


Abb. 19: Überleben ohne primär-/sekundärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit eines LGE-Nachweises

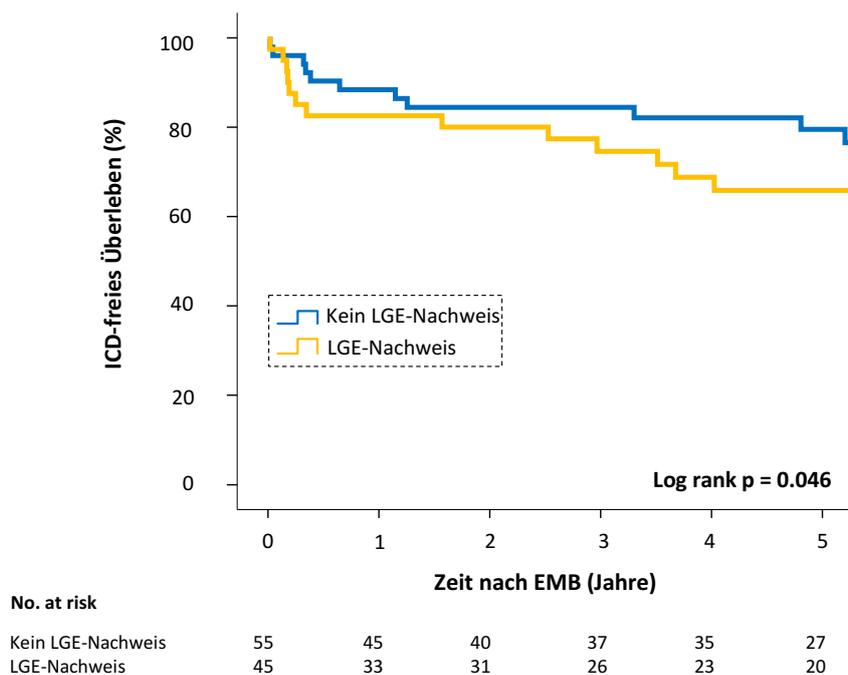


Abb. 20: Überleben ohne primärprophylaktische ICD-Implantation in Abhängigkeit eines LGE-Nachweises

4.10. Verlauf der linksventrikulären Funktion

Sowohl bei Patienten mit Myokarditis als auch bei Patienten mit DCM zeigte sich eine deutliche Verbesserung der LV-Funktion innerhalb des ersten Jahres. Die LVEF betrug bei Patienten mit Myokarditis zum Zeitpunkt der EMB $31,9 \pm 14,5\%$ und stieg nach einem Jahr auf $46,3 \pm 12,5\%$ (Abbildung 21a). Bei Patienten mit DCM wurde die LVEF initial auf $27,8 \pm 10,5\%$ gemessen und besserte sich auf $41,2 \pm 12,3\%$ innerhalb des ersten Jahres (Abbildung 21b). Darüber hinaus wurden insgesamt sieben Patienten mit chronischer Myokarditis innerhalb von 90 Tagen nach EMB mit einem CRT-D versorgt. Bei diesen Patienten konnte ein Anstieg der LVEF von $19,4 \pm 4,5\%$ auf $38,8 \pm 13,3\%$ innerhalb der ersten 12 Monate beobachtet werden ($p < 0,001$). Dieser Anstieg fiel jedoch nicht signifikant höher aus als bei Patienten ohne CRT-Gerät ($p = 0,352$).

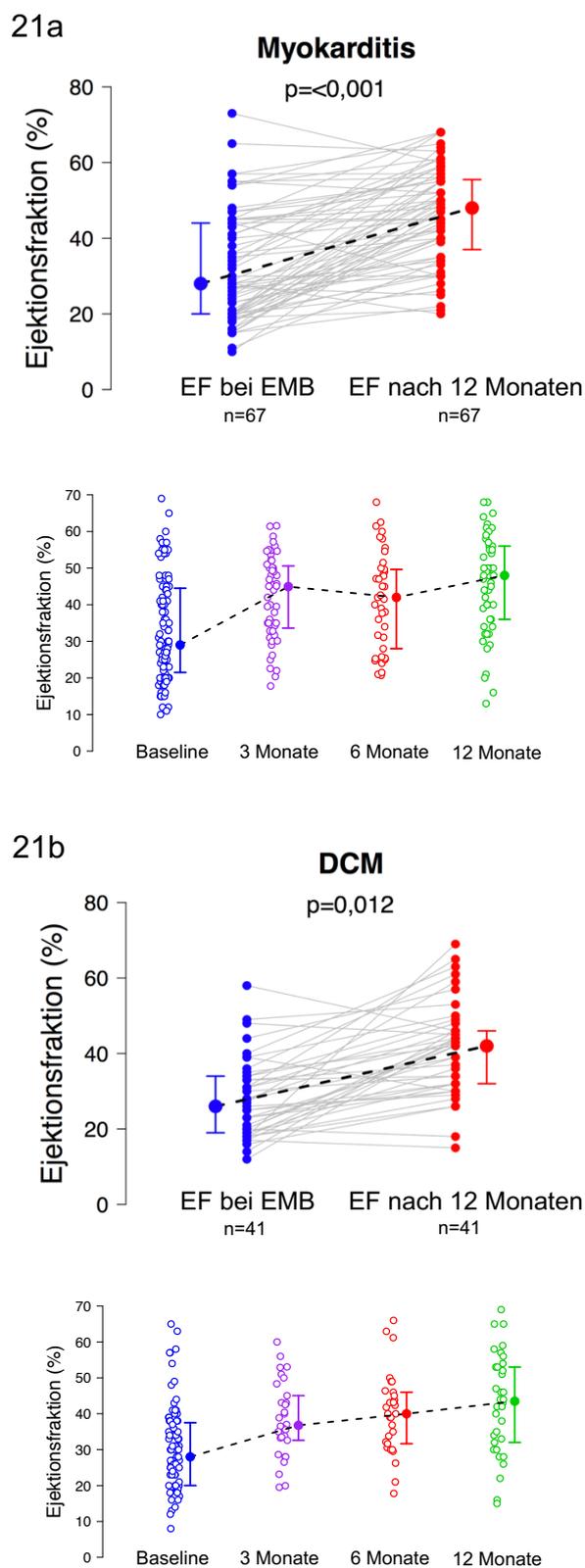


Abb. 21a/b: LVEF-Verlauf bei Myokarditis (akut und chronisch) sowie bei DCM innerhalb des ersten Jahres nach EMB

Dargestellt werden die LVEF-Werte jedes einzelnen Patienten (Punkte) sowie die entsprechenden Boxplots zum Zeitpunkt der EMB, nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten.

5. Diskussion

Die myokardiale Inflammation im Rahmen einer Myokarditis kann zu einer Einschränkung der LV-Funktion sowie zu ventrikulären Arrhythmien führen, so dass eine ICD-Implantation zur Vorbeugung eines plötzlichen Herztods notwendig werden kann. Die Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Therapie, die bei anhaltender symptomatischer Herzinsuffizienz und persistierender LVEF $\leq 35\%$ trotz maximaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten empfohlen wird, basiert laut den ESC-Leitlinien (Priori et al., 2015) vorrangig auf den Erkenntnissen aus der SCD-HeFT-Studie (Bardy et al., 2005) und der MADIT-II-Studie (Moss et al., 2002). Zusätzlich wird auf die DEFINITE-Studie (Kadish et al., 2004) verwiesen, die zeigen konnte, dass die ICD-Implantation bei Patienten mit NICM einen signifikanten Schutz vor einem plötzlichen Herztod gewährleistet. Die sekundärprophylaktische ICD-Implantation wird von der ESC nach hämodynamisch relevanter VT oder überlebtem VF empfohlen (Priori et al., 2015). Als Leitlinien-relevante Studien werden hierbei die AVID- (The AVID Investigators, 1999), CASH- (Kuck et al., 2000) und CIDS-Studie (Connolly et al., 2000) herangeführt.

In den erwähnten Studien wurden Patienten mit Myokarditis jedoch nicht als eigenständige Subgruppe berücksichtigt. Der Einschluss von Patienten mit einer Herzmuskelentzündung in die CIDS- (Connolly et al., 2000) und CASH-Studie (Kuck et al., 2000) erfolgte innerhalb der Subgruppe der Patienten mit DCM. In der SCD-Heft- (Bardy et al., 2005) und DEFINITE-Studie (Kadish et al., 2004) wurden Patienten mit einer Myokarditis in der Subgruppe der „nicht-ischämischen Kardiomyopathie“ eingeschlossen. In der AVID-Studie (The AVID Investigators, 1999) erfolgte keine Differenzierung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Die MADIT-II-Studie (Moss et al., 2002) konzentrierte sich ausschließlich auf eine Herzinsuffizienz infolge einer koronaren Herzkrankheit („Ischämische Kardiomyopathie“). Die Abgrenzung einer Myokarditis von anderen Ätiologien einer NICM, bspw. von genetisch-bedingte Formen der DCM und von einer ischämischen Kardiomyopathie kann jedoch von großer Bedeutung sein. Bei Patienten mit Myokarditis bzw. DCMi kann der Verlauf der Erkrankung sehr variabel sein. Neben einer völligen Ausheilung bei fehlenden bzw. milden Symptomen sind akut-fulminante und chronisch-progrediente Verlaufsformen möglich, die zu einem plötzlichen Herztod oder einer terminalen Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer LVAD-Therapie sowie HTx führen können (Linicus et al., 2016). Gerade fulminante Myokarditiden können in der akuten Krankheitsphase zu einer schweren Herzinsuffizienz sowie zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen und zeichnen sich im Anschluss durch eine schnelle Verbesserung der klinischen Symptomatik als auch der LV-Funktion, einhergehend mit einer guten Langzeitprognose, aus (McCarthy et al., 2000). Aussagekräftigen Studien zum Langzeitverlauf der LV-Funktion bei Patienten mit chronischer Myokarditis sind bislang nicht durchgeführt worden. Daher wird kontrovers

diskutiert, ob über die Indikation einer ICD-Implantation bei Patienten mit Myokarditis bereits 3 Monate nach medikamentöser Herzinsuffizienztherapie entschieden werden sollte oder ob die Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet und zunächst eine Besserung der LV-Funktion abgewartet werden sollte. Die Frage wann, welche und wie häufig relevante Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Myokarditis auftreten, kann aktuell ebenfalls aufgrund fehlender prospektiver Studien nicht beantwortet werden.

In der vorliegenden Studie wurden daher die Notwendigkeit und der Zeitpunkt einer ICD-Implantation sowie das anschließende Auftreten von therapiebedürftigen ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis untersucht. Darüber hinaus erfolgte die Evaluation klinischer, nicht-invasiver und invasiver diagnostischer Parameter hinsichtlich ihres prognostischen Stellenwertes für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation und dem Einsetzen von malignen Arrhythmien nach ICD-Implantation.

5.1. Ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis

5.1.1. Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis

Anhand der vorliegenden Daten zeigte sich, dass Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis insbesondere im ersten Jahr nach EMB einem erhöhten Risiko von lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien ausgesetzt sind. Während in dieser Zeit keine Ereignisse bei Patienten mit DCM ohne relevante myokardiale Inflammation verzeichnet wurden, traten bei circa 25% der ICD-Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer Herzmuskelentzündung 38 therapiebedürftige Episoden auf. Im Vergleich dazu lag die jährliche ICD-Therapierate bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz in der SCD-HeFT-Studie lediglich bei 5% (Bardy et al., 2005). Nach einem Jahr nach Diagnosestellung nahm das Arrhythmierisiko bei Patienten mit Myokarditis wieder ab. Patienten mit DCM entwickelten ventrikuläre Arrhythmien erst ab dem zweiten Jahr nach erfolgter EMB und wiesen anschließend eine ähnliche Ereignisrate wie Patienten mit Myokarditis auf. Insgesamt ergaben sich deshalb keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich zeitlichem Auftreten und Häufigkeit von ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit und ohne myokardiale Inflammation. Da sich der Verlauf der LV-Funktion im ersten Jahr nach EMB zwischen Patienten mit Myokarditis und DCM nicht signifikant unterschieden hat, ist die myokardiale Inflammation als Ursache der frühzeitig einsetzenden ventrikulären Arrhythmien zu diskutieren.

5.1.2. Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei molekularbiologischem Nachweis von Virusgenom

Die myokardiale Virusinfektion wird als pathogenetischer Mechanismus bei der Entstehung von ventrikulären Arrhythmien diskutiert. Die genauen Zusammenhänge sind aber bislang nur unzureichend erforscht und unterscheiden sich je nach Art des Virus (Tse et al., 2016). In einer Fallstudie an 6 Patienten wurde über das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien bei molekularbiologisch nachgewiesener EBV-Infektion berichtet (Mavrogeni et al., 2011). Experimentelle Arbeiten wiesen eine Modulation von kardialen Ionenkanäle durch eine myokardiale Infektion mit CVB3 nach, die in der Folge zur Induktion von ventrikulären Arrhythmien beiträgt (Steinke et al., 2013). In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen myokardialer Virusinfektion und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien nachgewiesen werden. Bei Vorliegen einer Myokarditis scheint deshalb eher die myokardiale Entzündungsreaktion als die Virusinfektion entscheidend für das Entstehen von ventrikulären Arrhythmien zu sein. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse einer neueren Arbeit unterstützt. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine gering exprimierende myokardiale CVB3-Infektion nicht mit einer erhöhten Induzierbarkeit ventrikulärer Arrhythmien einhergeht (Kaese et al., 2017).

5.1.3. Entstehungsmechanismen ventrikulärer Arrhythmien bei Myokarditis

Die Mechanismen, die zum Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei einer Virusmyokarditis beitragen, sind vielfältig. Sowohl die virale Infektion als auch die anschließende Immunantwort können ein elektrophysiologisches und strukturelles Remodeling bewirken, wodurch das Entstehen ventrikulärer Arrhythmien begünstigt wird (Tse et al., 2016). Myokardiale Fibrose, ein interstitielles Ödem und eine Beeinträchtigung der interzellulären, elektrischen Kommunikationsmechanismen können zu einer gestörten Weiterleitung von elektrischen Signalen (Konduktion) führen. Außerdem kann die Funktion von Kalzium- und Kalium-Ionenkanälen beeinträchtigt werden, was eine verlängerte Repolarisation zur Folge hat. Darüber hinaus ist speziell bei einer PVB-19 induzierten Myokarditis ein weiterer pathogenetischer Mechanismus zu diskutieren: PVB-19 infizieren hauptsächlich Endothelzellen, resultierend in einer endothelialen Dysfunktion und Mikrozirkulationsstörungen (Bock et al., 2010). Somit könnten ventrikuläre Arrhythmien auf dem Boden einer myokardialen Ischämie begünstigt werden.

5.2. Prognostischer Stellenwert der kardialen MRT-Diagnostik für Patienten mit Myokarditis

In einer Meta-Analyse wurde gezeigt, dass der Nachweis eines LGE mit dem Auftreten von Arrhythmien bei insgesamt 2948 Patienten mit einer NICM vergesellschaftet ist (Di Marco et al., 2017). Zuvor konnte bereits gezeigt werden, dass die Detektion einer späten Kontrastmittelanreicherung bei Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis mit einer ungünstigen Prognose und vor allem auch mit einer höheren Rate an plötzlichen Herztoden assoziiert ist (Grün et al., 2012). Aufgrund dessen wird der Nachweis eines LGE als Entscheidungshilfe für bzw. gegen eine ICD-Implantation bei Patienten mit Myokarditis diskutiert.

In der vorliegenden Studie konnte der Nachweis eines LGE nicht mit dem Auftreten von therapiebedürftigen ventrikulären Arrhythmien in Verbindung gebracht werden. Da in der Metaanalyse jedoch keine EMB zur Differenzierung der Genese der NICM erfolgte, sind die Ergebnisse nicht zu vergleichen. Des Weiteren ist zu beachten, dass sich die Definition der Endpunkte in den verschiedenen Studien unterscheidet. In unserer Studie wurde ausschließlich das Einsetzen einer adäquaten ICD-Therapie als arrhythmisches Ereignis gewertet. In der Metaanalyse hingegen setzte sich der Endpunkt „Auftreten von Arrhythmien“ überwiegend aus der Kombination der Ereignisse „plötzlicher Herztod“, „adäquate ICD-Therapie“ sowie „anhaltende ventrikuläre Arrhythmien“ zusammen. Konzentriert man sich in der Metaanalyse auf die Studien, in denen einzig die adäquate ICD-Therapie als Endpunkt definiert wird, korrelierte der LGE-Nachweis bei lediglich zwei von fünf Studien mit dem Einsetzen adäquater ICD-Therapieabgaben (Di Marco et al., 2017). In der Studie von Grün et al. wurden nur die Endpunkte „Gesamtsterblichkeit“, „Kardiale Sterblichkeit“ und „Plötzlicher Herztod“ untersucht (Grün et al., 2012). Außerdem könnte die Diskrepanz der Ergebnisse durch unterschiedlich lange Follow-Up Zeiten bedingt sein. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum der Metaanalyse betrug 3 Jahre (Di Marco et al., 2017) und in der Studie von Grün et al. 4,7 Jahre (Grün et al., 2012). Die Patienten in der vorliegenden Studie wurden im Mittel über 8 Jahre nachverfolgt. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass in allen drei Studien keine Unterscheidung des LGE nach Lokalisation und Muster erfolgte. In aktuellen Studien wurde jedoch beobachtet, dass hauptsächlich das sogenannte „midwall sign“, welches einem bandförmigen LGE im anteroseptalen mittmyokardialen Bereich entspricht und meist fibrotisches Gewebe repräsentiert, mit einem erhöhten Risiko für Rhythmusereignisse einhergeht (Aquaro et al., 2017; Gräni et al., 2017; Halliday et al., 2017). Darüber hinaus zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass der Nachweis eines LGE ein prognostischer Faktor sowohl für die Notwendigkeit einer primär- oder sekundärprophylaktischen als auch für eine ausschließlich primärprophylaktische ICD-Implantation darstellt. Hinsichtlich einer rein sekundärprophylaktischen ICD-Implantation

konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne LGE nachgewiesen werden. Folgende pathophysiologischen Aspekte sind hierbei als Ursache zu diskutieren: Im chronischen Stadium der Myokarditis bzw. nach abgelaufener Myokarditis repräsentiert die späte Kontrastmittelanreicherung fibrotisches Gewebe im Myokard (Friedrich et al., 2009), welches zu irreversiblen Verlusten von Myozyten und damit auch der myokardialen Kontraktilität führt. Dies könnte in der Folge in einen Circulus vitiosus münden, der sich durch ein zunehmendes myokardiales Remodeling und durch eine progrediente Einschränkung der LV-Funktion auszeichnet. Somit wird eine primärprophylaktische ICD-Implantation wahrscheinlicher.

5.3. Notwendigkeit einer ICD-Implantation bei Patienten mit Myokarditis

5.3.1. Prognostischer Stellenwert nicht-invasiver Parameter für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation

Der systolische Blutdruck bei Studieneinschluss konnte als unabhängiger Prognosefaktor für eine ICD-Implantation aus primär-/oder sekundärprophylaktischen Gründen sowie für eine rein primärprophylaktische ICD-Therapie identifiziert werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass ein geringer systolischer Blutdruck bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine bestehende Myokarditis mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist (Mahfoud et al., 2012). In der bislang größten Herzinsuffizienzstudie, der PARADIGM-HF-Studie (McMurray et al., 2014), war ein geringer Blutdruck ebenfalls mit einem Anstieg der Gesamtsterblichkeit und der Hospitalisierungsraten assoziiert (Böhm et al., 2017). Diese Effekte können Ausdruck einer progredienten Herzinsuffizienz und einer zunehmenden allgemeinen Morbidität („frailty“) bei Patienten mit Hypotonie sein und damit auf dem Prinzip einer inversen Kausalität beruhen (Böhm and Ewen, 2017).

Während die LVEF bei EMB einen prognostischen Faktor für die Notwendigkeit einer ausschließlich primärprophylaktischen ICD-Implantation und einer primär- oder sekundärprophylaktischen ICD-Therapie darstellte, zeigte sich die Zeit bis zur rein sekundärprophylaktischen ICD-Implantation unabhängig von der LV-Funktion bei EMB. Dies ist vermutlich auf folgende Aspekte zurückzuführen: Eine primärprophylaktische ICD-Implantation ist bei einem persistierenden LVEF-Wert von $\leq 35\%$ indiziert (Priori et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Patienten mit Myokarditis eine Besserung der LVEF von 14,4% und bei Patienten mit DCM von 13,4% innerhalb des ersten Jahres. Somit war die Wahrscheinlichkeit einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei Patienten mit einer hochgradigen Einschränkung der LV-Funktion erhöht, da eine überdurchschnittliche Erholung der LV-Funktion einsetzen musste, um einen Anstieg der LVEF auf $>35\%$ zu erreichen.

5.3.2. Prognostischer Stellenwert histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Parameter für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation

Die histopathologischen und immunhistologischen Ergebnisse der EMB korrelierten nicht mit der Notwendigkeit und dem Zeitpunkt einer ICD-Implantation aus primär- oder sekundärprophylaktischen Gründen. Im Gegensatz dazu zeigten sich beim ausschließlich primärprophylaktischen Einsatz einer ICD-Therapie deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten. Patienten mit akuter Myokarditis erhielten keinen ICD zur Primärprophylaxe. Des Weiteren erfolgte die primärprophylaktische ICD-Implantation bei Nachweis einer chronischen Myokarditis signifikant früher als bei DCM-Patienten. Dabei ergab der Vergleich anderer Merkmale wie Alter, LV-Funktion bei Studieneinschluss und pharmakologische Therapie keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Auftreten therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien. Obwohl die LVEF bei Patienten mit chronischer Myokarditis im Mittel von $31,3 \pm 13,5\%$ zum Zeitpunkt der EMB auf $45,5 \pm 12,5\%$ innerhalb des ersten Jahres anstieg, scheint die chronische myokardiale Inflammation bei einigen Patienten auch zu einer anhaltenden Einschränkung der LV-Funktion führen zu können, die nicht ausreichend auf eine Herzinsuffizienzmedikation anspricht.

Die myokardiale Viruspersistenz stellt einen umstrittenen Prognosefaktor in der Literatur dar. In der vorliegenden Studie konnte keine prognostische Bedeutung des molekularbiologischen Virusnachweises für die Notwendigkeit einer ICD-Implantation festgestellt werden.

5.4. Therapie mit einem „Wearable Cardioverter Defibrillator“ (WCD, „life-vest“) bei klinischem Verdacht auf Myokarditis

Eine Implantation eines ICD-Gerätes kann unterschiedliche Komplikationen hervorrufen. Hierzu zählen unter anderem inadäquate Schockabgaben, Taschen- und Sondeninfektionen als auch Elektrodenausfälle z.B. durch Sondenbrüche (Duncker and Veltmann, 2016). Gerade bei jungen Patienten ist das Komplikationsrisiko und die Wahrscheinlichkeit von Folgeeingriffen, wie bspw. von Batteriewechseln, aufgrund der langen Expositionszeit erhöht. Daher sollte eine ICD-Implantation vermieden werden, wenn die Patienten nur einem temporären Risiko für einen plötzlichen Herztod ausgesetzt sind (Priori et al., 2015). In diesen Fällen stellt der WCD in Form einer „life-vest“ eine vorübergehende Therapieoption dar. Nachdem im Jahr 1998 zum ersten Mal über einen erfolgreichen Einsatz des WCD berichtet wurde (Auricchio et al., 1998), sind mittlerweile mehrere Untersuchungen zur Evaluation der Effektivität des WCD durchgeführt worden. In der prospektiven WEARIT-II-Studie mit insgesamt 2000 eingeschlossenen Patienten konnte gezeigt werden, dass der

WCD bei Patienten mit ischämischer, nicht-ischämischer und hereditären/kongenitalen Kardiomyopathien einen sicheren Schutz vor ventrikulären Arrhythmien gewährleistet, mit einer geringen Komplikationsrate einhergeht und durch das Aufzeichnen von Rhythmusereignissen bei der Entscheidung für oder gegen eine anschließende ICD-Implantation hilfreich sein kann (Kutyifa et al., 2015). In dem Positionspapier der „Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases“ der ESC wird der Einsatz des WCD zur Bridgingtherapie bei Patienten mit Myokarditis und lebensbedrohlichen Arrhythmien (VT, VF) diskutiert (Caforio et al., 2013). In einer deutschlandweiten, multizentrischen Registerstudie zum WCD-Einsatz bei Patienten mit einem temporären Arrhythmierisiko stellte die Diagnose einer Myokarditis, definiert als „dokumentierter Nachweis einer myokardialen Inflammation“, ein eigenständiges Einschlusskriterium dar (Wässnig et al., 2016). Die Daten belegen einen zuverlässigen Schutz vor einem plötzlichen Herztod durch den WCD, wobei lediglich 8 von insgesamt 595 Patienten mit Nachweis einer Myokarditis therapiebedürftige ventrikuläre Arrhythmien entwickelten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass keine echokardiografischen Parameter erhoben wurden und auch keine Angaben zur genauen Anzahl und Zeitpunkt der Rhythmusereignisse bei den Patienten mit Myokarditis gemacht werden. Des Weiteren wird der „dokumentierter Nachweis einer myokardialen Inflammation“ nicht genauer spezifiziert, so dass unklar ist, ob eine EMB zur Diagnosesicherung erfolgen musste.

Die erste randomisierte Studie zum WCD verglich das Risiko eines plötzlichen Herztodes zwischen Patienten mit WCD-Therapie und optimaler medikamentöser Therapie mit einer Kontrollgruppe, die lediglich eine optimale medikamentöse Therapie erhielt (Olgin et al., 2018). Hierbei konnte keine Reduktion des primären Endpunktes „plötzlicher Herztod“ durch den WCD erreicht werden. Die Studie konzentrierte sich aber auf die Behandlung von Rhythmusereignissen in der Postinfarktphase und schloss ausschließlich Patienten ein, die innerhalb der letzten 7 Tage einen Myokardinfarkt erlitten hatten (Olgin et al., 2018).

Prospektive Untersuchungen, die sich speziell mit dem WCD-Einsatz bei Patienten mit Myokarditis befassen, liegen aktuell nicht vor.

5.5. Stellenwert der Studienergebnisse für die Therapie mit einem WCD und ICD bei klinischem Verdacht auf Myokarditis

Nach Veröffentlichung der DANISH-Studie wird die primärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit NICM verstärkt hinterfragt. Diese hatte gezeigt, dass der primärprophylaktische ICD-Einsatz bei diesen Patienten keinen signifikanten Überlebensvorteil bewirkt (Kober et al., 2016).

In der Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch, dass für junge Patienten mit NICM unter 68 Jahren eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit durch den ICD-Einsatz erreicht werden konnte (Wolff et al., 2017). Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten

(mittleres Alter von 43 Jahren) sind daher mit dem Patientenkollektiv der DANISH-Substudie vergleichbar.

Auch in der vorliegenden Studie waren die überwiegend jungen Patienten einem ernstzunehmenden Risiko maligner Arrhythmien ausgesetzt. Insgesamt die Hälfte aller Patienten, die einen ICD erhielten, entwickelten therapiebedürftige VTs oder VF. Insbesondere im ersten Jahr nach erfolgter EMB war das Risiko ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit immunhistologischem Nachweis einer myokardialen Inflammation erhöht, welches in den Folgejahren auf das Niveau der Patienten ohne myokardialen Inflammationsnachweis abnahm. Die mittlere LV-Funktion besserte sich innerhalb des ersten Jahres bei Patienten mit Myokarditis um 14,4%.

Daher ist zu diskutieren, ob eine Entscheidung über eine ICD-Therapie bei Patienten mit Myokarditis bereits nach 3 Monaten erfolgen sollte. Anhand der vorliegenden Studiendaten erscheint es sinnvoll, die Patienten zunächst engmaschiger zu überwachen und eine Besserung der LV-Funktion abzuwarten. Um die temporäre hohe Gefahr lebensbedrohlicher Arrhythmien zu überbrücken, könnten Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis von einer WCD-Therapie profitieren. Der EMB kommt demnach neben der Diagnosesicherung, Therapiegrundlage und Prognoseabschätzung die weitere entscheidende Aufgabe der Risikostratifizierung bezüglich dem Auftreten therapiebedürftiger ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit Myokarditis zu.

5.6. Kardiales bzw. HTx-freies Überleben in Abhängigkeit der invasiven Diagnostik

Patienten mit fulminanter Myokarditis sind in der akuten Krankheitsphase durch eine schwere Herzinsuffizienz sowie durch lebensbedrohliche Arrhythmien bedroht. Im Anschluss zeichnen sie sich jedoch durch eine sehr gute Langzeitprognose aus (McCarthy et al., 2000). In der vorliegenden Studie konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Insbesondere die chronische Inflammation war mit einer höheren Sterblichkeits- und Herztransplantationsrate vergesellschaftet. Im Gegensatz hierzu steht eine Studie, in der eine fulminante Myokarditis mit einer deutlich höheren Sterblichkeits- sowie Herztransplantationsrate assoziiert war als eine nicht-fulminante Myokarditis (Ammirati et al., 2017). Darüber hinaus setzte in dieser Untersuchung eine komplette Erholung der LV-Funktion bei Patienten mit fulminanter Myokarditis seltener ein als bei Patienten mit einer nicht-fulminanten Myokarditis. Die Vergleichbarkeit der Studien ist jedoch eingeschränkt. Während die Diagnose einer Myokarditis in der Studie von Ammirati et al. (Ammirati et al., 2017) lediglich bei 27% der Patienten mittels einer EMB gesichert wurde, wurden in der vorliegenden Arbeit und in der Arbeit von McCarthy et al. (McCarthy et al., 2000) alle Patienten myokardbiopsiert. Darüber hinaus konzentrierte sich die Studie von Ammirati et al. (Ammirati et al., 2017) auf klinisch

instabile Patienten (29,4% der Patienten benötigen Katecholamine oder ein Assist-Device zur Kreislaufstabilisierung) mit einem akuten Einsetzen der Symptome (maximale Anamnesedauer von 1 Monat). In der vorliegenden Studie war eine Katecholamin- bzw. Assist-Device Therapie nur bei 13% der Patienten notwendig und die mediane Anamnesedauer der Patienten betrug 3 Monate. Zusammenfassend wurden also unterschiedliche Patientenpopulationen untersucht.

5.7. Limitationen

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten in Abhängigkeit der LVEF und der vorliegenden NYHA-Klasse eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie, die sich nach den aktuell gültigen Leitlinien richtete. Anzumerken ist aber ein verhältnismäßig niedriger Einsatz von Beta-Blockern und MRAs. Gerade zu Beginn der Studie (2000-2002) kamen diese Substanzklassen seltener zum Einsatz. Der standardmäßige Gebrauch von MRAs zur Herzinsuffizienztherapie erfolgte erst nach Publikation der RALES-Studie im Jahr 1999, die eine Morbidität- und Mortalitätsreduktion durch Spironolacton belegte (Pitt et al., 1999). Beta-Blocker etablierten sich nach Veröffentlichung der COPERNICUS-Studie als grundlegende Säule der Herzinsuffizienztherapie (Krum et al., 2003). Eine weitere Limitation der Studie sind fehlende Folgebiopsien im Studienverlauf zur erneuten histopathologischen und immunhistologischen Diagnostik. Des Weiteren handelte es sich bei der Auswertung des LGE in den kardialen MRT-Bildern um eine retrospektive Analyse und es erfolgte keine Unterscheidung nach Ausmaß, Muster und Lokalisation.

5.8. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei etwa einem Drittel der eingeschlossenen Patienten eine ICD-Implantation zur Vorbeugung eines plötzlichen Herztodes notwendig. Nach der ICD- bzw. CRT-D-Implantation traten bei der Hälfte der Patienten ventrikuläre Arrhythmien auf, die durch eine ATP- oder Schockabgabe behandelt werden mussten. Ausschließlich Patienten mit immunhistologisch diagnostizierter Myokarditis entwickelten ventrikuläre Arrhythmien im ersten Jahr nach EMB, wobei das Risiko therapiebedürftiger Arrhythmien bei Patienten mit Myokarditis in den anschließenden Jahren deutlich abnahm. Sowohl bei Patienten mit Myokarditis, als auch bei Patienten mit DCM, konnte eine Erholung der LV-Funktion im ersten Jahr von im Mittel 14,4% nachgewiesen werden. Daher könnte die Entscheidung über eine ICD-Implantation bei Patienten mit Myokarditis bereits nach 3 Monaten optimaler Herzinsuffizienztherapie, wie es von den ESC-Leitlinien empfohlen wird, zu früh sein und zunächst eine engmaschige Überwachung der Patienten sinnvoll sein, um eine Besserung der LV-Funktion abzuwarten. Aufgrund des temporären hohen Risikos

frühzeitig einsetzender lebensbedrohlicher Arrhythmien, könnten Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis von einer Bridgingtherapie mit einem WCD profitieren. Ferner scheint die myokardiale Inflammation für das initiale Auftreten ventrikulärer Arrhythmien verantwortlich zu sein und muss als entscheidender Prognosefaktor diskutiert werden. Es sind jedoch weitere Untersuchungen, vor allem prospektive Studien notwendig, um diese Annahmen zu bestätigen und um abschätzen zu können, nach welcher Zeit über die ICD-Implantation entschieden werden sollte. Das „Cardiomyopathy and Myocarditis Registry“ der „Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases“ der ESC könnte zum weiteren Verständnis ventrikulärer Arrhythmien und des LVEF-Verlaufs bei Patienten mit Myokarditis beitragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815–22.
2. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, Sormani P, Varrenti M, Raineri C, Petrella D, Garascia A, Pedrotti P, Roghi A, Bonacina E, Moreo A, Bottiroli M, Gagliardone MP, Mondino M, Ghio S, Totaro R, Turazza FM, Russo CF, Oliva F, Camici PG, Frigerio M. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation* 2017;136:529–45.
3. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, Pepe A, Todiere G, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1977–87.
4. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJJ, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3–14.
5. Auricchio A, Klein H, Geller CJ, Reek S, Heilman MS, Szymkiewicz SJ. Clinical efficacy of the wearable cardioverter-defibrillator in acutely terminating episodes of ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1253–6.
6. Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, Wang K, Engman DM. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol* 2008;125:85–93.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
8. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;50:290–300.
9. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113:593–5.

10. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:274–88.
11. Bock C-T, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010;362:1248–9.
12. Böhm M, Ewen S. Blood pressure risk associations in heart failure: true effects or inverse causality? *JACC Heart Fail* 2017;5:820–2.
13. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Swedberg K, Zile MR, Packer M, McMurray JJ V. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2017;38:1132–43.
14. Bracamonte-Baran W, Cihakova D. Cardiac autoimmunity: myocarditis. *Adv Exp Med Biol* 2017;1003:187–221.
15. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2363–75.
16. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, Rossano JW, Gates CM, Clunie SK, Bowles KR, Kearney DL, Bowles NE, Towbin JA. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:739–46.
17. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326–33.
18. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: a clinical overview. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:63.
19. Caforio ALP, Marcolongo R, Basso C, Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2015;101:1332–44.

20. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss H-P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48, 2648a–2648d.
21. Chaudhry MA, Grazette L, Yoon A, Correa A, Fong MW. Churg-Strauss syndrome presenting as acute necrotizing eosinophilic myocarditis. Concise review of the literature. *Curr Hypertens Rev* 2018.
22. Chen X, Dong S, Zhang N, Chen L, Li M-G, Yang P-C, Song J. MicroRNA-98 plays a critical role in experimental myocarditis. *Int J Cardiol* 2017;229:75–81.
23. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–302.
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. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914–31.
25. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 6th ed., Little, Brown and Co., Boston 1964.
26. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:178–87.
27. Duncker D, Veltmann C. The wearable cardioverter/defibrillator - Toy or tool? *J Atr Fibrillation* 2016;8:1367.

28. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, Grosse Y, Stangl V, Spielhagen T, Wallukat G, Wernecke KD, Baumann G, Stangl K. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:646–52.
29. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:227–32.
30. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–76.
31. Freimuth P, Philipson L, Carson SD. The coxsackievirus and adenovirus receptor. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;323:67–87.
32. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:833–9.
33. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J-P, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–87.
34. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802–9.
35. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995–2002.
36. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res* 2016;118:496–514.
37. Godsel LM, Leon JS, Wang K, Fornek JL, Molteni A, Engman DM. Captopril prevents experimental autoimmune myocarditis. *J Immunol* 2003;171:346–52.
38. Gräni C, Eichhorn C, Biere L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, Cuddy S, Aghayev A, Steigner M, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1964–76.

39. Greulich S, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Mahrholdt H. Myocardial inflammation - Are we there yet? *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2015;8:6.
40. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert E-M, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1604–15.
41. Haff LA. Improved quantitative PCR using nested primers. *PCR Methods Appl* 1994;3:332–7.
42. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, Vassiliou VS, Lota A, Izgi C, Tayal U, Khaliq Z, Stirrat C, Auger D, Pareek N, Ismail TF, Rosen SD, Vazir A, Alpendurada F, Gregson J, Frenneaux MP, Cowie MR, Cleland JGF, Cook SA, Pennell DJ, Prasad SK. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2017;135:2106–15.
43. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE. Report of the American Society of Echocardiography committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212–7.
44. Holzmann M, Nicko A, Kühl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzenbichler B, Tschöpe C, Schultheiss H-P, Pauschinger M. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation* 2008;118:1722–8.
45. Huber SA. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis. *Curr Pharm Des* 2016;22:408–26.
46. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchock BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LAJ, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749–55.

47. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–8.
48. Kaese S, Larbig R, Rohrbeck M, Frommeyer G, Dechering D, Olligs J, Schonhofer-Merl S, Wessely R, Klingel K, Seebohm G, Eckardt L. Electrophysiological alterations in a murine model of chronic coxsackievirus B3 myocarditis. *PLoS One* 2017;12:e0180029.
49. Ben Khelil M, Chkirbene Y, Mlika M, Haouet S, Hamdoun M. Penicillin-induced fulminant myocarditis: a case report and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2017;38:29–31.
50. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779–92.
51. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639–48.
52. Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Fries P, Böhm M. Diagnostik und Therapie der Myokarditis. *Der Kardiologe* 2013;4:45–62.
53. Klingel K, Sauter M, Bock CT, Szalay G, Schnorr J-J, Kandolf R. Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:101–7.
54. Klingel K, Sechtem U, Kindermann I. Myokardbiopsie. *Der Kardiologe* 2017;3.
55. Klingel K, Selinka H-C, Sauter M, Bock C-T, Szalay G, Kandolf R. Molecular mechanisms in enterovirus and parvovirus B19 associated myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Eur Hear J Suppl* 2002;4:18–12.
56. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–30.

57. Komuro J, Ueda K, Kaneko M, Nitta S, Kasao M, Yokoyama M. Various cardiac abnormalities caused by bacterial myocarditis. *Int Heart J* 2018;59:229–32.
58. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemeč P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int* 2016;2016:4087632.
59. Krejci J, Poloczkořva H, Hude P, Freibergler T, Nemcova E, Zampachova V, Sirotkova A, Stepanova R, Spinarova L, Nemeč P, Vitovec J. Impact of inflammatory infiltration and viral genome presence in myocardium on the changes of echocardiographic parameters. *Cor Vasa* 2013;55:e333–40.
60. Krueger GRF, Rojo J, Buja LM, Lassner D, Kuehl U. Human herpesvirus-6 (HHV-6) is a possible cardiac pathogen: an immunopathological and ultrastructural study. *Rev Medica Del Hosp Gen Mex* 2008;71:187–91.
61. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJS, Katus HA, Fowler MB, Packer M. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;289:712–8.
62. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–54.
63. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart* 2016;102:184–90.
64. Kutyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, MacKecknie B, Zareba W, Goldenberg I. Use of the wearable cardioverter defibrillator in high-risk cardiac patients: data from the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* 2015;132:1613–9.
65. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.

66. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245–74.
67. Linicus Y, Vukadinovic AN, Fries P, Böhm M, Klingel K, Kindermann I. State-of-the-art: Myokarditis - Klinik, Diagnose und therapeutische Optionen. *Ther Umsch* 2016;73:731–40.
68. Liu YL, Wu W, Xue Y, Gao M, Yan Y, Kong Q, Pang Y, Yang F. MicroRNA-21 and -146b are involved in the pathogenesis of murine viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation. *Arch Virol* 2013;158:1953–63.
69. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1158–69.
70. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Fahrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel K-P, Lurz JA, Klingel K, Kandolf R, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1800–11.
71. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Kindermann I. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011;32:897–903.
72. Mahfoud F, Ukena C, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M, Kindermann I. Blood pressure and heart rate predict outcome in patients acutely admitted with suspected myocarditis without previous heart failure. *J Hypertens* 2012;30:1217–24.
73. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–64.

74. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250–8.
75. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock C-T, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114:1581–90.
76. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz* 2000;25:200–9.
77. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Inflammatorische Kardiomyopathie und Myokarditis. *Herz* 2017;42:425–38.
78. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, Mckenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitan J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabate X, Cequier A. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017;5:28–38.
79. Martino TA, Petric M, Brown M, Aitken K, Gauntt CJ, Richardson CD, Chow LH, Liu PP. Cardiovirulent coxsackieviruses and the decay-accelerating factor (CD55) receptor. *Virology* 1998;244:302–14.
80. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269–75.
81. Mavrogeni S, Spargias K, Bratis C, Kolovou G, Papadopoulou E, Pavlides G. EBV infection as a cause of VT: evaluation by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:561–2.
82. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690–5.

83. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
84. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254–9.
85. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
86. Nosanchuk JD. Fungal myocarditis. *Front Biosci* 2002;7:d1423-38.
87. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverria LE, Dutra WO, Gascon J, Morillo CA, Oliveira-Filho J, Ribeiro ALP, Marin-Neto JA. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e169–209.
88. Nunes MCP, Guimaraes Junior MH, Diamantino AC, Gelape CL, Ferrari TCA. Cardiac manifestations of parasitic diseases. *Heart* 2017;103:651–8.
89. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, Zweibel S, Buxton AE, Elayi CS, Chung EH, Rashba E, Borggrefe M, Hue TF, Maguire C, Lin F, Simon JA, Hulley S, Lee BK. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205–15.
90. Padala SK, Peaslee S, Sidhu MS, Steckman DA, Judson MA. Impact of early initiation of corticosteroid therapy on cardiac function and rhythm in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2017;227:565–70.
91. Pallazola VA, Murray JC, Al Harthy M, Zimmerman SL, Webster J, Gondek LP. Anthracycline-induced acute myocarditis and ventricular fibrillation arrest. *Am J Hematol* 2018;93:469–70.

92. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, La Gerche A, Niebauer J, Pressler A, Schmied CM, Serratosa L, Halle M, Van Buuren F, Borjesson M, Carre F, Panhuyzen-Goedkoop NM, Heidbuchel H, Olivotto I, Corrado D, Sinagra G, Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19–33.
93. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
94. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Van Der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200m.
95. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–867.
96. Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, Heinke M, Klein HU, Figulla HR. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2010;99:129–31.
97. Sackey BK, Moore TA, Cupples NL, Gutierrez CA. Clozapine-induced myocarditis: two case reports and review of clinical presentation and recognition. *Ment Heal Clin* 2018;8:303–8.
98. Schultheiss H-P, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp J-F, Wegscheider K, Groetzbach G, Pauschinger M, Escher F, Arbustini E, Siedentop H, Kuehl U. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-beta treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2016;105:763–73.

99. Sesti-Costa R, Francozo MCS, Silva GK, Proenca-Modena JL, Silva JS. TLR3 is required for survival following Coxsackievirus B3 infection by driving T lymphocyte activation and polarization: the role of dendritic cells. *PLoS One* 2017;12:e0185819.
100. Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, Admon D. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J* 2013;15:180–5.
101. Sperzel J. Value of the wearable cardioverter defibrillator (WCD) as a bridging-therapy before implantation of a cardioverter defibrillator (ICD). *J Atr Fibrillation* 2016;8:1247.
102. Steinke K, Sachse F, Ettischer N, Strutz-Seebohm N, Henrion U, Rohrbeck M, Klosowski R, Wolters D, Brunner S, Franz W-M, Pott L, Munoz C, Kandolf R, Schulze-Bahr E, Lang F, Klingel K, Seebohm G. Coxsackievirus B3 modulates cardiac ion channels. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2013;27:4108–21.
103. Teichholz LE, Kreulen T, Herman M V, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7–11.
104. The AVID Investigators. Causes of death in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1552–9.
105. Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hie M, Hervier B, Costedoat-Chalumeau N, Mazodier K, Ebbo M, Cluzel P, Cordel N, Ribes D, Chastre J, Schleinitz N, Veit V, Piette J-C, Harle J-R, Combes A, Amoura Z. Lupus myocarditis: initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J Rheumatol* 2017;44:24–32.
106. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res* 2017;121:803–18.
107. Tse G, Yeo JM, Chan YW, Lai ETHL, Yan BP. What is the arrhythmic substrate in viral myocarditis? Insights from clinical and animal studies. *Front Physiol* 2016;7:308.
108. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, Geisel J, Lepper PM, Kandolf R, Böhm M, Kindermann I. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol* 2014;103:743–51.

109. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398–405.
110. Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, Palaniyandi SS, Yamaguchi K, Suzuki K, Kodama M, Aizawa Y. Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 2008;581:121–31.
111. Warraich RS, Griffiths E, Falconar A, Pabbathi V, Bell C, Angelini G, Suleiman M-S, Yacoub MH. Human cardiac myosin autoantibodies impair myocyte contractility: a cause-and-effect relationship. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2006;20:651–60.
112. Wässnig NK, Gunther M, Quick S, Pfluecke C, Rottstadt F, Szymkiewicz SJ, Ringquist S, Strasser RH, Speiser U. Experience with the wearable cardioverter-defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death. *Circulation* 2016;134:635–43.
113. Wickham TJ, Mathias P, Cheresch DA, Nemerow GR. Integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 promote adenovirus internalization but not virus attachment. *Cell* 1993;73:309–19.
114. Wolff G, Lin Y, Karathanos A, Brockmeyer M, Wolters S, Nowak B, Furnkranz A, Makimoto H, Kelm M, Schulze V. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post-DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2017;106:501–13.
115. Xiao J, Shimada M, Liu W, Hu D, Matsumori A. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:349–53.
116. Xu J, Brooks EG. Giant cell myocarditis: a brief review. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1429–34.
117. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Sechtem U. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010;122:900–9.
118. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, Takenaka H, Onozawa Y, Kishimoto C. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H83-90.

119. Zhao L, Fu Z. Roles of host immunity in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Immunol Res* 2018;2018:5301548.

7. Publikationen/Danksagung

7.1. Publikationen

Auf der Grundlage der vorgelegten Dissertation entstanden folgende Veröffentlichung sowie Vorträge auf nationalen und internationalen Kongressen:

1. V. Pavlicek, I. Kindermann, J. Wintrich, F. Mahfoud, K. Klingel, M. Böhm, C. Ukena: **Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: Long-term follow-up of patients with suspected myocarditis.**
Int J Cardiol. 2019 Jan 1;274:132-137.
2. J. Wintrich, V. Pavlicek, F. Mahfoud, K. Klingel, M. Böhm, C. Ukena, I. Kindermann: **Reply letter to: Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation detection methods.**
Int J Cardiol. 2019 Apr 5. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.023.
3. J. Wintrich, V. Pavlicek, F. Mahfoud, K. Klingel, R. Kandolf, M. Böhm, C. Ukena, I. Kindermann:
Arrhythmic burden in patients with myocarditis: When do life-threatening ventricular arrhythmias occur?
15th Annual Conference of the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases; Belgrad, Serbien; 06.10.2018.
4. V. Pavlicek, J. Wintrich, D. Linz, M. Böhm, I. Kindermann, C. Ukena: **ICD-Therapie bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis: Zeitpunkt der Implantation und Auftreten von ventrikulären Arrhythmien**
82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; Mannheim; 02.04.2016; V1657.
5. V. Pavlicek, J. Wintrich, F. Mahfoud, K. Klingel, R. Kandolf, M. Böhm, I. Kindermann, C. Ukena:
Implanted cardioverter defibrillator (ICD) therapy in patients with suspected myocarditis: time of implantation and occurrence of ventricular arrhythmias
Europace Cardiotim 2017; Wien, Österreich; 19.06.2017; 650.
6. V. Pavlicek, J. Wintrich, F. Mahfoud, K. Klingel, R. Kandolf, M. Böhm, I. Kindermann, C. Ukena:
Implanted cardioverter defibrillator (ICD) therapy in patients with suspected myocarditis: time of implantation and occurrence of ventricular arrhythmias
Heart Rhythm Scientific Sessions 2017; Chicago, USA; 12.05.2017; C-PO04-37.

Weitere Publikationen:

1. J. Wintrich, I. Kindermann, M. Böhm: **Neues zur Herzinsuffizienz**. Herz. 2018 Jun 5. doi: 10.1007/s00059-018-4715-1.
2. J. Wintrich, I. Kindermann, C. Ukena, S. Selejan, C. Werner, C. Maack, U. Laufs, C. Tschöpe, S.D. Anker, C.S.P. Lam, A.A. Voors, M. Böhm: **Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, future**. J Am Coll Cardiol: submitted.

7.2. Danksagung

Besonders möchte ich Herrn Prof. Michael Böhm für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit, die stetige Motivation, die Offenheit und Ehrlichkeit danken. Seine Leidenschaft am Forschen und sein begeisternder Enthusiasmus schätze ich sehr und hoffe auf weitere spannende Projekte mit ihm.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Privatdozentin Ingrid Kindermann herzlich bedanken, die nicht mehr nur Doktormutter, sondern auch Mentorin und Förderin ist und mit der ich mittlerweile freundschaftlich verbunden bin. Von ihren ausgezeichneten Kenntnissen im Fachgebiet der Myokarditis habe ich sehr profitieren können.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Christian Ukena bedanken für die unermüdliche Unterstützung in der Fertigstellung meiner Dissertation und die freundschaftliche und kompetente Hilfe, insbesondere bei der statistischen Auswertung.

Frau Dr. med. Valerie Pavlicek danke ich für die ständige Bereitschaft und Hilfe bei jeglichen Problemen und für die mittlerweile freundschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Prof. Karin Klingel sowie auch bei dem leider verstorbenen Herrn Prof. Reinhard Kandolf von der Abteilung für Molekulare Pathologie an der Universität Tübingen für die molekularbiologische Untersuchung der Endomyokardbiopsien und die Möglichkeit der wissenschaftlichen Diskussion bedanken.

Ferner danke ich Herrn Prof. Günther Schneider, Herrn Privatdozent Peter Fries sowie den MTRAs der Abteilung für Radiodiagnostik, Arbeitsgruppe Kernspintomografie der Universität des Saarlandes für die Durchführung und Befundung der kardialen MRT-Untersuchungen der Patienten.

Des Weiteren möchte ich dem Team der Studienambulanz, allen voran Frau Bärbel Neurath und Frau Michaela Schild-Ungerbühler danken für die Zusammenarbeit und beeindruckende Organisation und Überwachung bei nicht nur diesem, sondern auch anderen klinischen Projekten.

Ausdrücklich möchte ich mich auch bei allen ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal für die fruchtbare Zusammenarbeit und Mitbetreuung der Studienpatienten danken.

Zuletzt gebührt mein größter Dank meiner Familie und meiner Freundin. Einfach für alles. Ohne sie wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen.