

Aus der Medizinischen Klinik II – Kardiologie und Pulmologie –  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Verlauf von klinischen und diagnostischen Parametern bei  
Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und Nachweis  
von PVB19, HHV6 oder PVB19/HHV6 in der  
Endomyokardbiopsie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lars Staab  
aus Halberstadt

Datum der Promotion: 14.02.2014

Meiner Frau Antje gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Abstract (deutsch)</b>   | <b>4</b>  |
| <b>Abstract (englisch)</b>  | <b>5</b>  |
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>6</b>  |
| <b>2. Myokarditis</b>   | <b>7</b>  |
| 2.1. Einführung   | 7         |
| 2.2. Definition   | 7         |
| 2.3. Epidemiologie  | 8         |
| 2.4. Ätiologie  | 8         |
| 2.5. Klinik   | 12        |
| 2.6. Diagnostik   | 13        |
| 2.7. Therapie und Prognose  | 16        |
| <b>3. Die dilatative Kardiomyopathie als mögliche Folge einer Myokarditis</b> | <b>20</b> |
| 3.1. Definition   | 20        |
| 3.2. Epidemiologie  | 21        |
| 3.3. Ätiologie  | 22        |
| 3.4. Klinik   | 30        |
| 3.5. Diagnostik   | 31        |
| 3.6. Therapie und Prognose  | 32        |
| <b>4. Spezielle Diagnostik</b>  | <b>34</b> |
| 4.1. Echokardiographie  | 34        |
| 4.2. Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT/CMR)                        | 34        |
| 4.3. Links- und Rechtsherzkatheter  | 36        |
| 4.4. Entnahme der Endomyokardbiopsien   | 36        |
| 4.5. Untersuchungen von Endomyokardbiopsien                                   | 37        |
| 4.5.1. Histologie   | 37        |
| 4.5.2. Immunhistologie  | 39        |
| 4.5.3. Polymerase-Kettenreaktion  | 40        |
| 4.5.4. In situ-Hybridisierung   | 41        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>5. Charakterisierung der untersuchten kardiotropen Virustypen</b>         | <b>42</b> |
| 5.1. Parvovirus B19  | 42        |
| 5.2. Humanes Herpesvirus 6   | 46        |
| <b>6. Fragestellung</b>  | <b>49</b> |
| <b>7. Patientenkollektiv und Methoden</b>                                    | <b>49</b> |
| 7.1. Patienten   | 49        |
| 7.2. Methoden  | 50        |
| 7.3. Statistik   | 52        |
| <b>8. Ergebnisse</b>   | <b>52</b> |
| 8.1. Klinische Vorstellung   | 52        |
| 8.1.1. Geschlecht und Alter  | 52        |
| 8.1.2. Klinische Beschwerden   | 53        |
| 8.1.3. Vorerkrankungen und Risikofaktoren                                    | 55        |
| 8.1.4. Vormedikation   | 55        |
| 8.1.5. Hämodynamik   | 56        |
| 8.1.6. Laborchemische Untersuchungen   | 57        |
| 8.1.7. EKG   | 57        |
| 8.1.8. Echokardiographie   | 58        |
| 8.1.9. Herzkatheteruntersuchung  | 60        |
| 8.1.10. Histologie, Immunhistologie und PCR                                  | 62        |
| 8.2. Verlauf der Virusinfektion bei Viruselimination und Viruspersistenz     | 63        |
| 8.3. Klinische Beschwerden im Verlauf  | 65        |
| 8.4. Hämodynamik im Verlauf  | 69        |
| 8.5. Laborchemische Untersuchungen im Verlauf                                | 70        |
| 8.6. EKG-Befunde im Verlauf  | 71        |
| 8.7. Verlauf der Funktionsparameter bei Viruselimination und Viruspersistenz | 75        |
| 8.7.1. Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion                      | 75        |
| 8.7.2. Verlauf des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers          | 77        |
| 8.7.3. Verlauf des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers           | 79        |
| 8.7.4. Verlauf des Durchmessers des linken Vorhofs                           | 81        |
| 8.7.5. Verlauf der interventrikulären Septumdicke                            | 83        |

|  |            |
|--|------------|
| 8.7.6. Verlauf der Hinterwanddicke   | 85         |
| 8.7.7. Verlauf des MSS-Abstands  | 87         |
| 8.7.8. Verlauf der Belastbarkeit nach der NYHA Klassifikation  | 89         |
| <b>9. Diskussion</b>   | <b>94</b>  |
| 9.1. Klinische Beschwerden in Abhängigkeit vom Virustyp bzw. Virusstatus   | 94         |
| 9.2. Relevante apparative und laborchemische Untersuchungsbefunde in<br>Abhängigkeit vom Virustyp bzw. Virusstatus | 97         |
| 9.3. Wann sollte eine Endomyokardbiopsie erfolgen?   | 99         |
| 9.4. Limitationen der Arbeit   | 101        |
| <b>10. Zusammenfassung</b>   | <b>102</b> |
| <b>11. Abkürzungen</b>   | <b>107</b> |
| <b>12. Literaturverzeichnis</b>  | <b>109</b> |
| <b>Eidesstattliche Versicherung</b>  |            |
| <b>Lebenslauf</b>  |            |
| <b>Publikationsliste</b>   |            |
| <b>Danksagung</b>  |            |

## **Abstract (deutsch)**

### Hintergrund und Methoden:

Virusinfektionen mit Parvovirus B19 und humanem Herpesvirus 6 zählen zu den häufigen Ursachen einer Myokarditis beim Menschen und können mit einer akut oder chronisch eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion einhergehen. Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv den Verlauf von diagnostischen Befunden und der Beschwerdesymptomatik bei 175 Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und dem Nachweis von Parvovirus B19 (PVB19), humanem Herpesvirus 6 (HHV6) oder Parvovirus B19/humanem Herpesvirus 6 (PVB19/HHV6) in der Endomyokardbiopsie in Abhängigkeit vom Virustyp und Virusstatus.

### Ergebnisse:

Die Rate der Viruselimination betrug von der 1. zur 2. Endomyokardbiopsie (EMB) 21,7% und von der 2. zur 3. EMB 69,7%. Dies zeigt, dass mehr als 2/3 der Viren spontan eliminiert werden. Eine (akute) Myokarditis geht überwiegend mit unspezifischen Beschwerden einher. Die Mehrzahl der Patienten präsentierte sich mit einem Leistungsknick, Belastungsdyspnoe, leicht eingeschränkter LV-Funktion oder/und unwesentlichen EKG-Veränderungen. Zum Teil standen die klinischen Beschwerden in einem Zusammenhang mit dem Virustyp. Während Angina pectoris vor allem bei PVB19-Nachweis auftrat war bei der Dyspnoe das HHV6-Kollektiv führend. Proportional dazu war die geringste Zunahme der LVEF ebenfalls bei Viruspersistenz im HHV6-Kollektiv zu verzeichnen. Die Anamnesedauer war in der HHV6-Gruppe nur etwas kürzer ( $7,6 \pm 5,9$  Monate) als bei PVB19-Nachweis ( $9,1 \pm 6,7$  Monate). Insgesamt sind diese Differenzen wohl zum großen Teil darauf zurückzuführen, dass der wichtigste Rezeptor für das HHV6 vor allem auf Muskel- und Endothelzellen vorhanden ist, während PVB19 nur Endothelzellen infizieren und der Myokardschaden eng mit der Verschlechterung der linksventrikulären Funktion verknüpft ist. Einen verlässlichen Rückschluss auf den Virustyp lässt das Krankheitsbild jedoch nicht zu.

### Schlussfolgerung:

Die virus-assoziierte Myokarditis hat unabhängig vom Virustyp eine hohe Spontanheilungsrate. Sollte es jedoch zu relevanten akuten oder zur Progredienz der chronischen Beschwerden kommen, ist eine rasche und spezifische Therapie notwendig, da ansonsten irreversible Myokardschäden auftreten, welche in eine zunehmende Herzinsuffizienz münden können. Alle nichtinvasiven Untersuchungsverfahren können zwar einen Hinweis auf eine Myokarditis geben, die sichere Diagnose ist jedoch nur mit einer Endomyokardbiopsie und einer vollständigen molekularbiologischen Virus- und Entzündungsdiagnostik möglich.

## **Abstract (englisch)**

### Background and Methods:

Viral genomes of parvovirus B19 (PVB19) and human herpesvirus 6 (HHV-6), often associated with acute or chronic systolic left ventricular dysfunction, were frequently detected in endomyocardial biopsies (EMBs) of patients with myocarditis. This study investigated the course of apparative diagnostics and clinical symptoms in 175 patients with suspected myocarditis and the detection of parvovirus B19 (PVB19), human herpes virus 6 (HHV6) or parvovirus B19/human herpes virus 6 (PVB19/HHV6) retrospectively, according to the type of virus and viral status.

### Results:

The rate of virus elimination from first to second EMB was 21.7%, and from second to third EMB 69.7%. This indicates that more than 2/3 of the viruses were eliminated spontaneously.

An (acute) myocarditis is mainly associated with non-specific complaints. The majority of patients showed reduced performance, dyspnea, mildly impaired LV function or / and minor ECG changes. Some of the clinical complaints were related to a type of virus. Angina occurred mainly when the PVB19 was present, while dyspnea occurred more frequently in the HHV-6 collective. Accordingly, the virus persistence in HHV 6 collective showed the least increase in LVEF. The length of the disease was only slightly shorter in the HHV-6 group ( $7.6 \pm 5.9$  months) than with PVB19 detection ( $9.1 \pm 6.7$  months). Overall, these differences are probably largely due to the fact that the most important receptor for HHV-6 is present mainly on muscle and endothelial cells, whereas PVB19 only infect endothelial cells, and the myocardial damage is associated with the deterioration of left ventricular function. One cannot conclude the type of virus conclusively from the clinical symptoms.

### Conclusion:

Myocarditis which is virus associated has a high spontaneous rate of recovery, regardless of the type of virus. If however, acute or chronic pain are present, a rapid and specific treatment is necessary to avoid otherwise irreversible myocardial injury, which can lead to increased heart failure. Although all non-invasive examination methods can give an indication of myocarditis, definite diagnosis is only possible with an endomyocardial biopsy and a complete molecular biological virus and infection diagnostic.

## 1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören neben malignen Tumoren zu den häufigsten Erkrankungen in den entwickelten Ländern. Aufgrund des Wohlstands und des damit verbundenen Lebensstils sowie der stetig steigenden Lebenserwartung ist auch in Deutschland eine immer größere Bevölkerungsgruppe betroffen. Im Jahr 2010 starben 352689 Menschen an Erkrankungen des Kreislaufsystems, was ca. 41,1% der Todesfälle in Deutschland entsprach. Die Herzinsuffizienz ist bei den Männern die viert- und bei den Frauen die zweithäufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt 2011 [1]). Die damit verbundenen volkswirtschaftlichen Belastungen sind enorm hoch und die Kosten stetig steigend. Das deutsche Gesundheitswesen gab 2009 für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen 36,9 Mrd. Euro aus. Davon entfielen 3,2 Mrd. Euro (8,7%) auf die Therapie der Herzinsuffizienz. Nach Schätzungen von Fairweather et al. 2005 werden Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Jahre 2020 die führende Todesursache weltweit sein [2].

Virusinfektionen sind eine häufige Ursache für entzündliche, nicht ischämische Erkrankungen am menschlichen Herzen und haben daher eine besondere Bedeutung bezüglich Morbidität und Mortalität. Meist finden derartige virusbedingte Herzmuskelerkrankungen erst dann ihre öffentliche Aufmerksamkeit, wenn bei prominenten Sportlern von Herzmuskelentzündungen in Zusammenhang mit einem plötzlichen Herztod berichtet wird. Die Behandlung schwerer Herzmuskelerkrankungen steht häufig in Verbindung mit hohen Krankenhauskosten einschließlich der Implantation eines ICD oder einer Herztransplantation als letzte Therapieoption.

Die Myokarditis und die idiopathische dilatative Kardiomyopathie sind häufig viraler Genese und gehen mit einer akut oder chronisch eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion einher [3-7].

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv den Spontanverlauf einer Myokarditis bei Patienten mit Nachweis von PVB19, HHV6 oder einer Doppelinfektion mit PVB19/HHV6 in der Endomyokardbiopsie. Unser Schwerpunkt lag dabei auf dem Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Erkrankung in Abhängigkeit vom Virustyp, der Viruselimination oder -persistenz, den veränderten apparativen Befunden und der Beschwerdesymptomatik. Da sich die medikamentöse Therapie im Verlauf nicht signifikant unterschied, wurde auf sie nicht näher eingegangen. Zu Beginn erfolgt eine ausführliche Darstellung der Myokarditis und der dilatativen Kardiomyopathie sowie deren möglicher kausaler Zusammenhang.



## **2. Myokarditis**

### **2.1. Einführung**

Jean Baptiste Senag, Leibarzt Louis des XV., bezeichnete bereits 1772 eine Entzündung des Herzmuskels als Myokarditis [8]. 1812 hat Jean Nicolas Corvisart de Marets, der Leibarzt Napoleons, eine Herzmuskelentzündung als wichtigste Ursache einer Herzinsuffizienz angenommen [9]. Von einer konkreten Vorstellung der Pathogenese war man damals noch weit entfernt. Die Bezeichnung Myokarditis wurde Anfang des 19. Jahrhunderts das erste Mal verwendet, um Erkrankungen des Herzmuskels zu beschreiben, welche nicht mit Anomalien der Herzklappen einhergingen. Den Begriff „Myokarditis“ und die Abgrenzung als eigenständiges Krankheitsbild, welches sich einzig auf die Entzündung des Myokards beschränkt, erfolgte 1837 von Joseph Friedrich Sobernheim in seiner Schrift „Praktische Diagnostik der inneren Krankheiten mit vorzüglicher Rücksicht auf pathologische Anatomie“ [10]. Erst durch die Entwicklung der Mikroskopie und die Einführung histologischer Untersuchungen in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts war die weitere Differenzierung der Herzinsuffizienz möglich. Rudolf Virchows Erkenntnisse zur Zellulärpathologie sowie Robert Koch und Louis Pasteurs Arbeiten zur Bakteriologie ermöglichten es, die Myokarditis mit einer Infektionskrankheiten in Zusammenhang zu bringen [11, 12]. Rudolph Virchow unterschied bereits eine parenchymatöse und interstitielle Entzündung des Herzens und machte den entzündlichen Prozess als wesentlichen Faktor bei der Progression bis hin zur Myokarddilatation verantwortlich [13]. 1891 berichtete Romberg von einem Zusammenhang infektiöser Erkrankungen wie z.B. Typhus oder Scharlach mit einer Myokarditis [14]. Abramow (1897) und Fiedler (1900) beschrieben erstmals eine idiopathische interstitielle Myokarditis [15]. Braimbridge diskutierte bereits 1967 eine virusbedingte infektiöse Ätiologie der kongestiven Herzinsuffizienz [16].

### **2.2. Definition**

Die Myokarditis ist eine entzündliche Herzmuskelerkrankung, die bei Kindern und Erwachsenen auftreten und sämtliche Strukturen des Herzens betreffen kann [17].

### **2.3. Epidemiologie**

Die Myokarditis ist eine häufige Erkrankung in den westlichen Ländern. Schätzungen zu Folge erkranken 8-10/100000 Einwohner. In unselektierten Autopsiestudien wiesen Gore und Saphir 1947 in 0,38% Myokarditis-Fälle nach [18]. Drory et al. konnten 1991 zeigen, dass bei 22% der unter 40-jährigen Erwachsenen mit plötzlichem Herztod eine Myokarditis vorlag [19]. Ähnlich Werte zeigten sich bei Kindern zwischen 0-17 Jahren mit 17% und bei einer Untersuchung von japanischen Schulkindern mit 21% [20, 21]. Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie lag bzw. liegt in 10-40% eine Myokarditis vor [22]. In einer prospektiven Studie von Karjalainen et al. wurde eine jährliche Inzidenz der Myokarditis von 0,17 ermittelt [23]. Insgesamt liegen nur wenige Daten zur Prävalenz und Inzidenz vor, was vermutlich am breiten klinischen Spektrum liegt, so dass symptomarme oder symptomlose Patienten häufig nicht diagnostiziert werden.

### **2.4. Ätiologie**

Eine Myokarditis kann infektiös, toxisch oder autoimmun bedingt sein. Während die häufigste Ursache in westlichen Industrieländern eine Infektion mit kardiotropen Viren ist, finden sich in Entwicklungsländern oftmals auch Bakterien, Protozoen oder Pilze. Da die ersten Viren die man fand Enteroviren waren, wurden diese als auslösendes Agens der humanen Myokarditis gesehen [71-75]. Bis heute hat sich das Spektrum um Adenoviren [76-79], Humanes Herpesvirus Typ 6 [68, 81], Epstein-Barr-Virus [82], Hepatitis-Viren [53, 83, 84], Zytomegalie-Viren [85-87], Herpes-simplex Viren [77, 88], Human Immunodeficiency Viren Typ 1 [88-92] und Influenza-A-Viren [62] erweitert. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Erythroviren (PVB19) von allen kardiotropen Viren insgesamt am häufigsten nachgewiesen werden [26, 69, 80, 94-99]. Nach Untersuchungen von Halsell et al. ist auch ein Zusammenhang mit der Windpockenimpfung in seltenen Fällen möglich. Ob dies direkt virus- oder indirekt allergisch bedingt ist unklar [35].

Die Myokarditis gehört zu den spezifischen Herzmuskelerkrankungen, da deren Ursache im Unterschied zu der noch nicht gesicherten Ätiologie der (idiopathischen) Kardiomyopathien auf eine Vielzahl unterschiedlicher Noxen zurückzuführen ist. Bei der Entzündungsreaktion sind vor allem Myozyten, Perikard, interstitielles und perivaskuläres Bindegewebe sowie koronare Arteriolen und Kapillaren betroffen [17, 24, 25].

Der Mechanismen der myokardialen Virusinfektion waren lange Zeit unklar. In letzter Zeit wurden einige Mechanismen (teilweise) aufgedeckt. Es besteht zum einen die Möglichkeit einer

direkten Virusinfektion des Kardiomyozyten über einen Rezeptor. Enterovirus und Adenovirus erkennen ein spezifisches Adhäsionsmolekül aus der Immunglobulin-Familie, den Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor (CAR) nach Bergelson et al. (1995) und gelangen darüber in den Myocyten [64-66]. Im Gegensatz dazu wird auch ein indirekter Infektionsweg vermutet, bei dem es zur Virenvermehrung in den Endothelzellen kommt. Auf diese Weise wäre es zu erklären, dass virusbefallene Endothelvorläuferzellen, deren Reservoir im Knochenmark liegt, über die Blutbahn in das Endothel des Herzens gelangen und dadurch immer neue Generationen virusbefallener Endothelzellen entstehen. Dieser Weg der Virusinfektion wird für das Parvovirus B19 diskutiert [28, 30, 67, 69]. Der wichtigste Rezeptor für das HHV6 ist der CD46, welcher vor allem auf Muskel- und Endothelzellen vorhanden ist [68].

Ein zentraler Mechanismus bei der Progression der linksventrikulären Dysfunktion ist die endotheliale Dysfunktion. Der Pathomechanismus der endothelialen Dysfunktion ist jedoch noch nicht endgültig bekannt [37-40]. Es ist zwar zum Teil bekannt, dass die einzelnen Viren verschiedene immunologische Pathomechanismen induzieren, aber nicht alle myokardialen Virusinfektionen sind mit akut entzündlichen Infiltraten oder Aktivierung der Endothelzellen assoziiert [32]. Vallbracht et al. konnten die endotheliale Dysfunktion großer Arterien bei myokardialer Viruspersistenz nachweisen [33, 48].

Zudem ist eine nicht-infektiöse Myokarditis ohne Nachweis einer myokardialen Infektion im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, Drogen-Überempfindlichkeit, Neoplasien oder anderen systemischen Erkrankungen möglich [13, 49-52]. Erwähnenswert ist hierbei die Riesenzellmyokarditis bei Patienten mit latenter oder symptomatischer Autoimmunerkrankung. Es ist eine seltene und als idiopathisch bezeichnete Herzmuskelerkrankung, welche mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht [93].

Weltweit gesehen ist die Chagas-Krankheit, welche durch das Protozoen *Trypanosoma cruzi* hervorgerufen wird, der häufigste Auslöser einer Myokarditis oder einer dilatativen Kardiomyopathie [102].

Neben der viralen Genese kann eine Myokarditis in seltenen Fällen aber auch durch Pilze, Parasiten, Autoantigene, Medikamente u.ä. ausgelöst werden.

Einen detaillierten Überblick über bekannte Auslöser einer Myokarditis findet sich in den folgenden beiden Übersichten. In der Tabelle 1 sind die infektiösen und in der Tabelle 2 die nichtinfektiösen, d.h. allergisch/toxischen Ursachen dargestellt.

| <b>Infektiöse Myokarditis</b>   |   |   |
|---|---|---|
| <p><b>Viren:</b></p> <p>Adenovirus, Arbovirus (A+B), Arenaviridae, Coxsackie-Virus, Dengue Virus, Echovirus, Enzephalomyocarditis (EMC)-Virus, Epstein-Barr-Virus, Gelbfiebertivirus, Hepatitis-A/C-Virus, Herpes-simplex-Virus, Herpes-B-Virus, Human Immunodeficiency Virus, Influenza-A/B Virus, Junin Virus, Lymphozytäre Choriomeningitis (LCM)-Virus, Masernvirus, Mumpsvirus, Parvovirus B19, Picornaviridae, Poliovirus, Rabiesvirus, Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Rubella-Virus, Rubeola Virus, Vaccinia-Virus, Variolavirus, Varicella-Zoster-Virus, Yellow fever Virus, Zytomegalievirus</p> | <p><b>Bakterien (selten):</b></p> <p>Borrelia burgdorferi, Brucellen, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Corynebacterium diphtheriae, Francisella, Gonokokken, Haemophilus influenzae, Meningokokken, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Pneumokokken, Treponema pallidum, Salmonellen, Serratia marcescens, Staphylokokken, Streptokokken, Treponema pallidum, Tropheryma whipplei, Vibrio cholerae</p> <p><b>Pilze (selten):</b></p> <p>Actinomyces, Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucor Mykosen, Nocardia</p> | <p><b>Spirochäten:</b></p> <p>Leptospiren, Borrelien</p> <p><b>Parasiten/Würmer (sehr selten in Europa):</b></p> <p>Ascaris, Echinococcus granulosus, Larva migrans viszerale, Paragonimus westermani, Schistosoma, Taenia solium, Trichinella spiralis, Wuchereria bancrofti, Zystizerken</p> <p><b>Protozoen:</b></p> <p>Amöben, Leishmanien, Plasmodien, Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi</p> <p><b>Rickettsien:</b></p> <p>Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi</p> |

**Tabelle 1: Ursachen einer infektiösen Myokarditis [modifiziert nach Olbrich 2001 (103), D'Ambrosio 2001 (59), Feldmann 2000 (13), Coper 2007 (104)]**

| <b>Immunologisch vermittelte Myokarditis</b>  |  | <b>Toxische Myokarditis</b>  |
|---|--|--|
| <p><b>Alloantigene:</b><br/>Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation</p> <p><b>Antiarrhythmika:</b><br/>Lidocain</p> <p><b>Antibiotika:</b><br/>Ampicillin, Chloramphenicol, Cefaclor, Penicillin, Tetracyclin, Streptomycin, Sulfonamide</p> <p><b>Antihypertensiva:</b><br/>Methyldopa, Reserpin</p> <p><b>Antiinflammatorika:</b><br/>Indometacin, Oxyphenbutazon</p> <p><b>Antikonvulsiva:</b><br/>Carbamazepin, Phenytoin</p> <p><b>Antimykotika:</b><br/>Amphotericin B</p> <p><b>Antituberkulostatika:</b><br/>Isoniazid, Paraaminosalicylsäure, Streptomycin</p> | <p><b>Autoantige:</b><br/>Churg-Strauss-Syndrom, Colitis ulcerosa, Hypersensitivitäts-Reaktion auf Medikamente, Diabetes mellitus Typ 1, Kawasaki-Erkrankung, Löffler-Endokarditis, Morbus Crohn, Morbus Wegener, Myasthenia gravis, Polymyositis, rheumatoide Arthritis, rheumatisches Fieber, Riesenzell-Myokarditis, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Speichererkrankungen, system. Lupus erythematoses, Thyreotoxikose, myo- oder perikard. Traumata</p> <p><b>Diuretika:</b><br/>Thiazide, Spironolakton</p> <p><b>NSAR:</b><br/>Phenylbutazon</p> <p><b>Postinfektiös:</b><br/>nach viralen oder bakteriellen Infektionen</p> <p><b>Psychopharmaka:</b><br/>trizyklische Antidepressiva</p> <p><b>Verschiedene Ursachen:</b><br/>Tetanusimpfstoff, Windpockenimpfstoff</p> | <p><b>Medikamente:</b><br/>Amphetamine, Anthrazycline und dessen Derivate, Arabinoside, Barbiturate, Chloroquin, Cylophosphamid, Doxorubicin, Ephedrin, Ethanol, Fluorouracil, Hemetin, Kokain, Lithium, Phentiazin, Theophyllin, Trastuzumab, trizyklische Antidepressiva</p> <p><b>Physikalische Reize:</b><br/>Elektroschock, Hyperpyrexie, post Radiatio</p> <p><b>Schwermetalle:</b><br/>Blei, Eisen, Kupfer</p> <p><b>Verschiedene Ursachen:</b><br/>Arsen, Inhalation, Insektenstich, Kohlenmonoxid, Phosphor, Schlangenbiß</p> |

**Tabelle 2: Ursachen einer nichtinfektiösen, d.h. allergisch/toxischen Myokarditis [modifiz. nach Olbrich 2001 (103), D'Ambrosio 2001 (59), Feldmann 2000 (13), Coper 2007 (104)]**

Zytokine spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Herzinsuffizienz. Wie bei jeder Entzündung werden auch bei einer Myokarditis Zytokine durch Makrophagen, Leukozyten und Endothelzellen freigesetzt. In Abhängigkeit vom Grad der Herzinsuffizienz werden auch Wachstumsfaktoren (FGF, PDGF), der Tumornekrosefaktor (TNF) und die Serumneopterine stimuliert, welche eine negativ inotrope Wirkung hervorrufen [105]. Eine Arbeit von Finkel et al. konnte in Kultur nachweisen, dass bei einer myokardialen Entzündung negativ-inotrope Zytokine wie Interleukin-2, Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  gebildet werden, welche die Kontraktilität isolierter Papillarmuskeln konzentrationsabhängig inhibiert [108].

## **2.5. Klinik**

Das klinische Spektrum der Patienten ist sehr unterschiedlich. Ein spezifisches Leitsymptom besteht nicht. Es reicht vom asymptomatischen Patienten über den deutlich symptomatischen Patienten mit Ruhebeschwerden, die zunächst einen Herzinfarkt vermuten lassen [26, 114] bis hin zum plötzlichen Herztod [13, 110]. Die im Vordergrund stehenden Beschwerden sind vor allem ein plötzlicher Leistungsknick, Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen [24]. Manchmal ist im Frühstadium auch eine Erhöhung der Herzenzyme (CK-MB, Troponin T/I) messbar. In der Anamnese der Patienten finden sich zudem öfter stattgehabte grippale Infekte, kurzzeitige Fieberschübe, Arthralgien, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die Beschwerden können nach einmaligem Auftreten sistieren, aber auch undulierend bis progressiv verlaufen. Aufgrund der oft fehlenden spezifischen Klinik wird bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten eine Myokarditis erst sehr spät oder gar nicht diagnostiziert. Die Dauer der klinischen Symptomatik ist sehr variabel.

An eine Myokarditis sollte gedacht werden, wenn 1-2 Monate nach einem Infekt kardiale Symptome auftreten. Ein vorangegangener Infekt lässt sich aufgrund der zum Teil blanden Klinik nicht immer anamnestizieren. Zumeist handelt es sich dabei um Infekte der oberen Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts.

Aufgrund der zumeist unspezifischen Manifestation wird dieses Krankheitsbild oft verkannt, sodass diese Patienten nicht zur detaillierten Diagnostik an spezialisiertes Zentrum eingewiesen werden. Die Myokarditis ist jedoch eine ernstzunehmende Erkrankung. Todesfälle sind hauptsächlich auf die Manifestation einer Herzinsuffizienz zurückzuführen [59, 71, 110].

Die Gesamtkonstellation aus klinischem Beschwerdebild, EKG-Veränderungen, neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen, Anstieg der Herzenzyme oder der hämodynamischen

Instabilität kann einen akuten Myokardinfarkt vortäuschen. Dies konnte vor allem in letzter Zeit durch zahlreiche Arbeiten belegt werden [113, 114, 155, 173-178]. Auffällig war, dass in diesem Zusammenhang häufig PVB19 nachgewiesen wurde [26, 30].

In einer Untersuchung von Mahrholdt et al. sind die klinischen Beschwerden vom Virustyp abhängig. Patienten mit myokardialer PVB19 Infektion gaben vor allem Schmerzen in der Brust an, wohingegen Patienten mit positivem HHV6-Nachweis vorrangig Symptome einer Herzinsuffizienz zeigten [29].

Nach Yilmaz et al. sind koronare Vasospasmen eine der wichtigsten Gründe für Brustschmerzen bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Myokarditis. Die Arbeitsgruppe untersuchte 85 Patienten mit überwiegend atypischen Brustschmerzen und dem klinischen Bild einer Myokarditis. Bei 64,7% der Patienten fanden sich myokardiale Entzündungszeichen, der Nachweis von Virusgenom oder beides. Die häufigsten Viren waren PVB19 (26%) und HHV6 (19%). Nach dem Absetzen aller vasoaktiven Medikamente für mindestens 24 Stunden und dem Ausschluss einer KHK mittels Koronarangiographie, erfolgten Endomyokardbiopsien zum Virusnachweis, sowie ein intrakoronarer Acetylcholin (ACh) Test. Patienten mit isolierter PVB19 Infektion zeigten eine deutlich höhere Inzidenz der koronaren Vasospasmen als Patienten mit isolierter HHV6 Infektion oder bei fehlendem Virusnachweis. Mit dieser Studie konnte somit zum ersten Mal eine klare Beziehung zwischen einer myokardialen Entzündung und/oder Virus Gegenwart und koronaren Vasospasmen als Grund für atypische Brustschmerzen an einem größeren Patientenkollektiv nachgewiesen werden [36].

## **2.6. Diagnostik**

Die Verdachtsdiagnose wird aufgrund der Anamnese und der klinischen Beschwerden gestellt. Im Ruhe-EKG zeigen sich vermehrt pathologische Veränderungen, welche aber nicht spezifisch für eine Myokarditis sind. Es kann jede Art von Herzrhythmusstörungen auftreten, angefangen von supraventrikulären - oder ventrikulären Extrasystolen, AV-Blockierungen, über die Manifestation einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern bis hin zu ventrikulären Autonomien wie Salven oder Kammerflimmern [26, 30, 69, 111].

Laborchemisch Veränderungen im Sinne erhöhter Entzündungsparameter (BSG, Leukozyten, CRP) können vorhanden sein. Sie sind jedoch nicht zwangsläufig erhöht und nicht beweisend für eine Myokarditis. Die Höhe der Entzündungswerte korreliert nicht mit der myokardialen Beteiligung und ist infektgetriggert.

Es kann zudem vor allem im Frühstadium gelegentlich zum Anstieg der Herzenzyme, wie CK-MB und Troponin T/I kommen [112, 113]. Falls eine CK-MB-Erhöhung mit gleichzeitigem Anstieg des Troponins vorliegt, reversible EKG-Veränderungen dokumentiert wurden und eine KHK durch invasive Untersuchungsmethoden ausgeschlossen wurde, ist die Diagnose einer Myokarditis sehr wahrscheinlich [114, 115]. Differenzialdiagnostisch sollte allerdings auch an eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie gedacht werden, weshalb echokardiographische Untersuchungen frühzeitig und im Verlauf notwendig sind [116, 117]. Alle anderen Laborparameter insbesondere die Virusserologie, sind unspezifisch und sagen nichts über einen Organbefall aus [118].

Es fanden sich erhöhte Autoantikörpertiter gegen eine Reihe von kardialen Antigenen wie  $\alpha$ -Myosin [119-124], Laminin [125], Calcium-Kanal [126], ADP/ATP-Carrier [127-129] und weitere mitochondriale Antigene [130, 131]. Die niedrige Frequenz von kardialen Autoantikörpern bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz, welche nicht auf dem Boden einer Myokarditis basiert zeigen, dass diese Antikörper nicht nur ein Epiphänomen darstellen, sondern spezifische Marker oder eventuell auch Ursache der Immunpathogenese sind [119, 124, 132]. Diese These findet im Tiermodell weitere Unterstützung. Hier konnte gezeigt werden, dass autoimmune Mechanismen durch virale Infektionen getriggert werden können, welche dann zur Pathogenese entzündlicher und post-entzündlicher Kardiomyopathie beitragen [87]. Eriksson et al. konnten nachweisen, dass entsprechend genetisch determinierte Mäusestämme auch ohne eine Virusinfektion eine autoimmune Myokarditis entwickeln, nachdem die Immunisierung mit aktivierten dendritischen Zellen erfolgte, welche mit einem  $\alpha$ -Myosin-Peptid bestückt waren [133].

Die transthorakale Echokardiographie ermöglicht eine rasche Darstellung der Herzfunktion. Es können regionale oder globale Wandbewegungsstörungen vorliegen, eine Verdickung des intraventrikulären Septums könnte auf ein entzündungsbedingtes myokardiales Ödem hindeuten. Ein Perikarderguss tritt ebenfalls gelegentlich auf, wobei immer entzündlich Systemerkrankungen, eine Tuberkulose oder ein Malignome ausgeschlossen werden müssen [140].

Einen zusätzlichen wertvollen Hinweis auf eine echokardiographisch nicht erfasste Herzmuskelschädigung kann die Ergospirometrie geben. Bei dieser ist manchmal eine reduzierte Sauerstoffaufnahme trotz altersentsprechend normaler Belastbarkeit Zeichen einer eingeschränkten myokardialen Pumpreserve. Veröffentlichte Studien zu dieser Fragestellung liegen jedoch bislang nicht vor.



Der Röntgen-Thorax ist meist unauffällig. Gegebenenfalls kann eine leichte Kardiomegalie, bei fulminantem Verlauf oder in einem fortgeschrittenen Stadium aber auch eine Lungenstauung vorhanden sein.

Die Kardio-MRT (CMR) gewinnt zunehmend an Bedeutung, da es in hohem Maße reproduzierbare anatomisch-morphologische und funktionelle Informationen liefert. Hierbei kann sowohl der absolute und relative Wassergehalt sowie die Kontrastmittelanreicherung („early/late enhancement“) bestimmt werden, welche einen Hinweis auf entzündlich/ödematöse oder fibrotische Veränderungen geben [141-143]. Die CMR kann in Zusammenschau mit der Klinik als einziges nichtinvasives Verfahren eine akute Myokarditis in bis zu 90 % der Fälle nachweisen [29, 144-147]. Dies ist für eine akute Myokarditis jedoch nur in den ersten zwei Wochen nach Symptombeginn mit einer hohen Spezifität und Sensitivität möglich. Danach sinkt die Aussagekraft dieser Methode deutlich [471].

Nuklearmedizinische Untersuchungen haben demgegenüber an Wert verloren. Gallium-67- oder Indium-111-Antimyosinantikörper-Szintigraphie zur Detektion von Myosin, das auf der Zelloberfläche von nicht-intakten Kardiomyozyten exprimiert wird, haben bei hoher Sensitivität nur eine geringe Spezifität. Bei Patienten mit einer Myokarditis, bei denen im Serum Autoantikörper gegen kardiales Myosin nachgewiesen werden konnten, lag die Inzidenz positiver Antimyosin-Szintigramme deutlich niedriger als bei Patienten mit Myokarditis ohne Antimyosin-Autoantikörper. Somit erscheint die Antimyosin-Szintigraphie für die Diagnose oder zur Verlaufskontrolle einer Myokarditis weniger hilfreich zu sein [119, 150, 151].

Durch verschiedene Klassifikationen wurde versucht, eine Einteilung der Myokarditis zu erreichen [152-155]. Klinische und nicht-invasive Befunde sind nicht eindeutig genug bzw. nicht krankheitsspezifisch und stellen so immer wieder Probleme in der Diagnostik dar. Deshalb ist eine endomyokardiale Biopsie unumgänglich, da eine eindeutige Diagnose nur mittels Immunhistologie bzw. Genomnachweis per PCR möglich ist [17, 98, 104, 157]. Dies ist die zwingende Voraussetzung für eine spezifische Therapie, da das Ausmaß der Herzinsuffizienz und die Virusprogredienz entscheidend die Prognose beeinflussen [158].

Die Indikation zur Entnahme einer Endomyokardbiopsie ist aber erst dann gegeben, wenn andere Ursachen für eine kardiale Leistungsminderung wie z.B. eine koronare Herzkrankheit oder ein signifikantes Herzvitium ausgeschlossen wurden. Dazu wird neben der transthorakalen Echokardiographie ein Linksherzkatheter zur Koronarangiographie durchgeführt [106].

Der Durchbruch gelang erst mit der Einführung molekularbiologischer Techniken wie In situ-Hybridisierung, Slot-Blot und vor allem mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion [72, 73, 159-161]. In der klinischen Routinediagnostik hat sich neben der In-situ-Hybridisierung vor allem die

PCR für den Virusnachweis in der Endomyokardbiopsie etabliert [166-170]. Die In situ-Hybridisierung gibt zusätzlich Aufschluss darüber, welche Zellen des Herzmuskels befallen sind [162, 163, 166, 168]. Mit dieser Technik gelingt es umgehend und hochsensitiv, erregerspezifische Nukleinsäuren sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase nachzuweisen [171, 172], selbst wenn es sich hierbei um geringe Mengen genomischer viraler RNA bzw. DNA handelt [26, 58]. Durch die Verbesserung der Untersuchungsmethoden konnten die Virustypen präziser erfasst und das Spektrum erheblich erweitert werden. Neuere Untersuchungen konnten sogar den Nachweis einer aktiven Virusreplikation im Gewebe erbringen [165].

## **2.7. Therapie und Prognose**

Der Verlauf einer Myokarditis ist ebenso variabel wie die klinische Symptomatik. Die Progredienz ist durch klinische Parameter nicht sicher abschätzbar und die Übergänge zwischen dem akuten und chronischen Verlauf sind fließend. Die Spontanheilungsrate der akuten Myokarditis ist mit bis zu ca. 60-70% relativ hoch [206]. Auf den Boden einer Myokarditis kann sich auch eine dilatative Kardiomyopathie mit letztlich progredienter Herzinsuffizienz entwickeln [22, 59].

Selten kommt es im akuten Stadium zu einem fulminanten Verlauf [54-59]. Als akute Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz können pulmonale Stauungen und Dyspnoe vorhanden sein, welche in wenigen Fällen vorübergehend mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem behandelt werden müssen [203]. Gehäuft auftretende Herzrhythmusstörungen, welche die Herzinsuffizienz noch einmal triggern, können sehr bedrohliche ventrikuläre Tachykardien sein und sind eine Ursache für den plötzlichen Herztod [23-26, 111, 204, 205].

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Myokarditis bei einigen Patienten in eine chronische Form übergehen und zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie führen kann [181, 182]. Im Myocarditis Treatment Trial (Mason et al., 1995) wurde eine Mortalitätsrate von 20% nach einem Jahr und von 56% nach 4,3 Jahren berichtet [187].

In einer Studie von Sinagra et al. 1997 wies die Hälfte der Patienten mit einer akuten Myokarditis im weiteren Verlauf eine spontane Besserung auf, bei 12,5% zeigte sich eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion [180].

Nach einer Untersuchung von Herskowitz et al. kommt es bei nur leicht eingeschränkter LV-Funktion oft zu einer defektfreien Ausheilung [208]. Bei Patienten mit initial schwer

eingeschränkter LVEF hingegen, ist der Verlauf sehr variabel. Etwa ein Viertel normalisiert sich, ein weiteres Viertel erfährt eine Progression und die übrigen zwei Drittel stabilisierten sich, behielten im Rahmen ihrer Defektheilung jedoch eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion zurück [208]. Als Anhalt für eine eher ungünstige Prognose wurden bei einer bioptisch gesicherten Myokarditis eine Reduktion der EF < 40%, eine neu aufgetretener Schenkelblock, NYHA-Klasse III oder IV oder ein erhöhter LVEDP beschrieben [7, 209, 210].

Eine falsche Therapie kann so mit einer weiteren Progression der Herzinsuffizienz und letztlich schlechtem outcome einhergehen [184].

Kindermann et al. konnten 2008 in einer Langzeituntersuchung an 181 Patienten belegen, dass eine vorhandene intramyokardiale Entzündung mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [158].

In einer Metaanalyse über 12 Studien bewerteten Maisch et al. 1995 den hämodynamischen Verlauf von biopsierten und nicht biopsierten Myokarditis-Patienten. Im Follow-up von 3-60 Monaten kam es unter Standardtherapie und eingeschränkter körperlicher Aktivität bei 58% der Patienten zu einer spontanen Verbesserung der linksventrikulären Funktion. 22% der Patienten zeigten keine Änderung, 15% verschlechterten sich [156].

Nach einer Studie von McCarthy et al. 2000 beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate bei einer histologisch gesicherten lymphozytären Myokarditis nur 45%. Im Gegensatz dazu hat eine fulminante Myokarditis mit hochgradig linksventrikulärer Funktionseinschränkung, hohem Katecholaminbedarf und z.T. Verwendung eines left ventricular assist devices eine deutlich bessere Langzeitprognose mit 93% ereignisfreier Überlebensrate. Der Autor stellte die Hypothese auf, dass es unter dem Einsatz hoher Dosen inotroper Pharmaka und unter Zuhilfenahme eines linksventrikulären Unterstützungssystems rascher zur Erholung kam. Dies hat die Langzeit-Prognose der Patienten mit höhergradig eingeschränkter LV-Funktion deutlich gegenüber den Patienten mit nicht fulminanter Myokarditis verbessert [341].

Die Arbeitsgruppe Martin et al. wiesen ebenfalls nach, dass gerade die Patienten mit einer fulminanten Myokarditis und terminaler Herzinsuffizienz vom einem frühzeitigen Einsatz eines mechanischen Unterstützungssystems (assist devices) profitieren, da sie nach dem Überleben der akuten Phase eine gute Prognose haben [203].

Auch Patienten, bei denen zunächst ein akuter Myokardinfarkt vermutet wurde, haben offenbar eine sehr gute Langzeitprognose [113, 114].

Die Therapie einer Myokarditis ist überwiegend symptomatisch. Sie besteht vorrangig aus körperlicher Schonung bzw. Sportverbot. Falls Zeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen, sollte diese nach den aktuellen Leitlinien behandelt werden [183, 318]. Als weitere Therapieoptionen

haben sich die Immunsuppression, Immunabsorption und die antivirale bzw. antiinflammatorische Therapie in einigen kleineren Studien als erfolgreich bewährt [7, 82, 99, 185, 186].

Unter der Therapie mit Kortikosteroiden zeigten Kühl und Schultheiss 1995 in einer nicht randomisierten Studie, dass sich die linksventrikuläre Funktion verbesserte und die klinischen Beschwerden sowie die myokardiale Entzündung abnahmen [189]. Dieses Ergebnis konnten Wojnicz et al. 2001 bestätigen. Auch sie sahen eine Zunahme der LV-Funktion und eine Abnahme der Beschwerdesymptomatik [188]. Frustraci et al. konnten 2009 mit ihrer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten TIMIC-Studie die Wirksamkeit der Immunsuppression bei virusnegativen Myokarditis belegen. Es kam zur signifikanten Zunahme der LV-EF und zur Abnahme des Ventrikeldurchmessers [185].

Eine seltene aber besondere Form der akuten Myokarditis stellt die Riesenzellmyokarditis dar. Diese wird nicht durch Viren hervorgerufen, sondern es wird eine autoimmune Genese diskutiert. Sie hat insgesamt eine schlechtere Prognose. Im Fall einer Riesenzellmyokarditis bzw. einer eosinophilen Myokarditis wird die immunsuppressive Therapie deshalb frühzeitig, d.h., unmittelbar nach der Diagnosestellung empfohlen. In der Studie von Cooper et al. war das Überleben der Patienten mit Immunsuppression im Mittel 12 Monate, im Vergleich zu 5,5 Monaten ohne immunsuppressive Therapie. Es überlebten nur ca. 20% der Patienten einen Zeitraum von 5 Jahren, wenn nicht von Beginn an eine aggressive immunsuppressive Therapie eingeleitet wurde [93].

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zeigen erhöhte Serumspiegel des proinflammatorischen Zytokin TNF-alpha. TNF-alpha ist entscheidend für die Entwicklung von autoimmuner Myokarditis in Tiermodellen [192]. Angesichts der klinischen Verfügbarkeit potenter TNF-alpha-Antagonisten wurde erwartet, dass diese Medikamente eine vielversprechende therapeutische Option für Patienten mit Myokarditis oder dilatativer Kardiomyopathie sein könnten. Zwei große randomisierte Studien, bei denen die TNF-alpha-Antagonisten Etanercept und Infliximab bei der Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie eingesetzt wurden, mussten wegen überhöhter Sterblichkeit abgebrochen werden [193, 194].

Eine antivirale Therapie mit Interferon- $\alpha$  oder - $\beta$  wird bislang überwiegend in Studien angewandt. Dafür wurden Patienten mit Nachweis von persistierendem Virusgenom im Myokard, mit linksventrikulärer Funktionsstörung und klinisches Symptomatik eingeschlossen [195, 196]. Kühl et al. konnten 2003 in einer Pilotstudien an 22 Patienten zeigen, dass bei einer persistierenden linksventrikulären Funktionsstörung und entero- oder adenoviraler Persistenz im Myokard mit einer Interferon- $\beta$  Therapie eine komplette Viruselimination und eine signifikante

Verbesserung der linksventrikulären Funktion erzielt werden konnte [197]. Schultheiss et al. konnten 2008 in einer randomisierten Studie ebenfalls eine Reduktion der klinischen Beschwerden, sowie eine Verringerung der Viruslast nachweisen [198]. Die Ergebnisse einer großen doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Interferonstudie stehen noch aus. Sollten sich diese Ergebnisse in größeren Studien bestätigen, so wäre dies zukünftig ein kausaler Therapieansatz.

Ein weiteres, erfolgversprechendes Therapieverfahren ist die Immunadsorption, bei der kardiodepressive Autoantikörper und möglicherweise auch zirkulierende Zytokine eliminiert werden. Der Nutzen dieses Verfahrens wird in randomisierten Studie untersucht [132].

Als eine mögliche Therapieoption hat man längere Zeit die intravenöse Gabe von Immunglobulinen diskutiert. Diese ist jedoch aufgrund der doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie von McNamara et al. sehr umstritten, da sich keine Besserung der neu aufgetretenen Herzinsuffizienz zeigte [200].

Kommt es trotz einer optimalen Therapie nicht zu einer Verbesserung einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion ( $EF < 35\%$ ) und/oder zu rhythmogenen Ereignissen wie eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern, so ist die Indikation zur Implantation eines ICD gestellt. Die Leitlinien machen bezüglich des Zeitraums keine präzisen Angaben. Es wird empfohlen eine erneute Evaluation nach 3 - 6 Monaten durchzuführen [201].

Des Weiteren besteht die Option bei Patienten mit starker körperlicher Belastungseinschränkung NAHA III-IV und einem Linksschenkelblock zur Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems zur Resynchronisationstherapie (CRT). Cleland et al. zeigten 2005 in ihrer Arbeit, dass es durch die CRT zu einer Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik und zur signifikanten Reduktion der Mortalität kam [202].

Als ultima ratio ist ansonsten bei jüngeren Patienten einzig eine Herztransplantation möglich.

### **3. Die dilatative Kardiomyopathie als mögliche Folge einer Myokarditis**

#### **3.1. Definition**

Der Begriff dilatative Kardiomyopathie (DCM) wurde zur Definition nichtkoronarer Herzerkrankungen erstmals in den 1950er Jahren verwendet. Die Kardiomyopathie wurde als eine Herzmuskelerkrankung unklarer Genese bezeichnet, die sich nicht auf eine mechanische Überlastung (Herzfehler oder Hypertonie) oder auf eine koronare Minder- bzw. Mangelperfusion (koronare Herzkrankheit) zurückführen lässt [211-213]. Deutlich abgegrenzt davon stellt die World Health Organization (WHO) die spezifischen Kardiomyopathien dar. Dies sind Herzmuskelerkrankungen, welche mit Herz- oder Systemerkrankungen, wie ischämische, valvuläre, hypertensive, inflammatorische und metabolische Kardiomyopathien (wie z.B. Myokarditis, Amyloidose, Sarkoidose, M. Fabry) assoziiert sind. Auch hier liegt es wieder nahe, dass bei solch einer starren Einteilung die Grenzen mitunter fließend verlaufen.

Die WHO definierte im Jahre 1980 die Kardiomyopathien als „Herzmuskelerkrankungen unklarer Ätiologie“ [214]. Diese Festlegung stand jedoch von Beginn an im Widerspruch zur gängigen Praxis, nach der oft lediglich in eine nachweislich ischämische und eine nichtischämische Kausalität ohne weitere Differenzierung unterschieden wurde [103]. Diese Vorgehensweise schlug sich letztendlich sogar in großen Herzinsuffizienzstudien nieder [215, 216].

Nach der WHO-Definition von 1995 wird die DCM als Erkrankung des Myokards bezeichnet, dessen Hauptmerkmale eine kardiale Dysfunktion ist, welche als systolische und diastolische Funktionsstörung, mit eingeschränkter LV-Funktion und mit Kardiomegalie einhergehen. Sie kann idiopathisch, familiär/genetisch, alkoholisch/toxisch, viral und/oder immunologisch verursacht sein oder mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung assoziiert sein, bei der der Grad der myokardialen Dysfunktion nicht durch die abnorme Vor- oder Nachlast oder das Ausmaß des ischämischen Schadens erklärbar ist. Abzugrenzen sind Kardiomyopathien, welche auf spezifische kardiale oder systemische Erkrankungen basieren, wie zum Beispiele ischämische, valvuläre, hypertensive, metabolische, entzündliche oder peripartale Kardiomyopathien [17].

Die DCM ist oft durch eine fortschreitende links- oder biventrikuläre Dilatation und eine zunehmende systolische Funktionseinschränkung der linksventrikulären Muskulatur gekennzeichnet. Das Vollbild der Erkrankung ist klinisch somit durch eine Herzinsuffizienz gekennzeichnet [217-219].

Die American Heart Association hat 2006 aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine neue Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien eingeführt. Hierbei werden Kardiomyopathien als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards definiert, welche mit einer mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktion oder eines Defekts an Ionenkanälen assoziiert sind und meistens zu einer pathologischen Ventrikelhypertrophie oder -dilatation führen. Es wird zwischen genetisch bedingten, nicht genetisch bedingten und Mischformen unterschieden. Die Abgrenzung von den Kardiomyopathien im Rahmen systemischer Erkrankungen bleibt bestehen. Die dilatative Kardiomyopathie wird als eine Mischform aus genetischer und erworbener Ursache eingestuft. Bei den erworbenen Ursachen hat die Virusinfektion des Myokards die größte Bedeutung [220].

Diese Einteilung ist allerdings nicht unumstritten und wird in der 2007 von der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft veröffentlichten Einteilung der Kardiomyopathien [221] nicht ohne Einschränkung akzeptiert somit gilt sie nur als vorläufig.

### **3.2. Epidemiologie**

Die dilatative Kardiomyopathie stellt neben der hypertensiven Herzerkrankung, der koronaren Herzkrankheit und den Herzklappenerkrankungen eine der häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz dar [103]. Die Prävalenz der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie wird in den Vereinigten Staaten mit 36,5 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben [222]. Laut einer Studie aus den Vereinigten Staaten sind Kardiomyopathien die Ursache für 5 von 100.000 Todesfällen jährlich, mehr als 89% davon durch eine dilatative Kardiomyopathie [223]. Die Inzidenz der DCM in westlichen Industrieländern beträgt 5-10/100.000 Einwohner. Zudem liegen 4 Todesfälle pro 100.000 Einwohner jährlich vor [103, 222, 224-226]. Dies ist im Vergleich der KHK zwar wenig, weltweit stellt die DCM jedoch die häufigste Ursache für eine Herztransplantation dar und ist somit ebenfalls volkswirtschaftlich von großer Bedeutung [227-229]. Das Prädiktionsalter liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [24]. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen. Das Verhältnis liegt zwischen 2:1 bis 3:1 [230].

Kardiomyopathien sind ernst zu nehmende Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung. Das wesentliche Merkmal ist eine krankhafte Veränderung des Herzmuskels selbst. Kardiomyopathien sind somit nicht Folge einer arteriellen Hypertonie, KHK, Herzklappenerkrankung oder angeborener Herzfehler. Im Verlauf kann es zur Abnahme der Kontraktilität und zur Dilatation bzw. Hypertrophie des Ventrikels kommen, die zum Teil in eine

schwere Herzinsuffizienz, relevante Herzrhythmusstörungen oder den plötzlichen Herztod münden können [231].

### **3.3. Ätiologie**

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Myokarditis bei einigen Patienten in eine chronische Form übergehen und zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie führen kann [181, 182, 214]. Mit dieser Hypothese haben sich in den vergangenen Jahrzehnten viele Forschungsgruppen beschäftigt. Bereits 1964 wurden von Bridgen und Burch et al. ein Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen diskutiert [232, 233]. Bei Patienten mit einer Myokarditis als auch Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie erfolgte der Nachweis von signifikant erhöhten Antikörper-Titern gegen Coxsackie-B-Virus [234, 235], der Nachweis von Auto-Antikörpern gegen kardiales Gewebe [236, 237, 238, 239] sowie der molekularbiologische Nachweis von enteroviraler RNA in myokardialem Gewebe [72, 159, 160].

Die Angaben zu genetischen Determination fallen zum Teil sehr unterschiedlich aus. In einer Untersuchung von Michels et al. 1992 wiesen 20% der Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie eine positive Familienanamnese auf, bei Grünig et al. 1998 betrug der Anteil sogar 28%. Diese zum Teil sehr unterschiedlichen Ergebnisse mit 1,8 bzw. 2,0% vs. 20 bzw. 28% liegen vermutlich in der jeweilige Definition einer familiär bedingten dilatativen Kardiomyopathie begründet. Während Michels asymptotische Verwandte ersten Grades einschloss, erweiterte Grünig die Definition noch um asymptotische Verwandte anderen Grades, welches den hohen Anteil an Patienten mit einer positiven Familienanamnese erklärt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die DCM vorrangig autosomal-dominant vererbt wird [240, 241].

Einigen Untersuchungen zu Folge ist jedoch auch eine autosomal-rezessive, X-chromosomal-rezessive oder mitochondriale Vererbung möglich [242, 243]. Die mitochondrialen Gene werden fast ausschließlich maternal vererbt. Mehrfach wurde die Ausbildung einer DCM auf der Basis einer mitochondrialen Myopathie und zumeist in Kombination mit einer neuromuskulären Erkrankung beschrieben. Charakteristisch dafür ist das Kearns-Sayre-Syndrom, welches mit Ophthalmoplegie, Retinopathie, Reizleitungsstörung und zum Teil mit einer dilatativen Kardiomyopathie einhergeht [25, 234, 243, 244]. Kardiale mitochondriale Mutationen sind jedoch auch bei zunehmendem Alter und bei ischämischer Herzerkrankung möglich [245].



Die in tierexperimentellen Modellen dargestellte Entwicklung einer chronischen linksventrikulären Dysfunktion auf dem Boden einer Virusmyokarditis [13, 246] konnten in klinischen Untersuchungen bei einem Teil der Patienten bestätigt werden [171, 182].

Neben der immunhistologischen Auswertung führen neuere Untersuchungsmethoden, insbesondere die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis von Virusgenom im Myokard und somit zu einem erweiterten Konzept der Entstehung einer Kardiomyopathie aus einer Myokarditis. Dabei werden verschiedene immunologische Mechanismen diskutiert, die entweder einzeln oder zusammen in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Myokardschädigung führen können [31, 69, 98, 99, 247-250, 310, 311].

Da es vor einigen Jahren mit den bisher standardisierten virologischen Nachweismethoden nur selten gelang, eine akute oder chronische Virusmyokarditis nachzuweisen, war lange Zeit die Virusätiologie der dilatativen Kardiomyopathie umstritten [264].

In Bezug auf die Prävalenz kardiotroper Viren bei Patienten mit dilatativer oder entzündlicher Herzmuskelerkrankungen scheint sich über die letzten 10 Jahre ein Wandel des Erregerspektrums vollzogen zu haben [257]. Das Virenspektrum ist dasselbe wie bei der Myokarditis [98]. Allein die hohe Prävalenz des Genoms bestimmter kardiotroper Viren wie zum Beispiel PVB19 oder HHV6 kann ein Risikofaktor für die Entwicklung einer DCM sein oder einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben [40, 98]. Folge dieser myokardialen Veränderungen sind systolische und diastolische Dysfunktionen verbunden mit der Einschränkung einer effektiven Herzleistung [291]. Die Virusinfektion kann im Rahmen des Remodeling zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der extrazellulären Matrix führen. Daraus resultierende Spätfolgen können das Bild einer dilatativen Kardiomyopathie verursachen. Eine chronische Herzmuskelerkrankung kann sich sowohl nach einer akuten als auch subakuten Virusinfektion des Myokards entwickeln. Während der akuten Phase kommt es zur Myozytolyse. Da die gesamte Leistung nun von den übrig bleibenden Myozyten vollbracht werden muss, kann dies nach einer gewissen Zeit zu einer Progredienz der kardialen Dysfunktion führen.

Da man davon ausgeht, dass bei einem großen Teil der Patienten mit einer „idiopathischen“ DCM eine stattgehabte Myokarditis zugrundeliegt [58, 59, 71, 287, 290, 291] und in bis zu 60% der Nachweis einer chronischen (virusassoziierten) Entzündung vorliegt [188, 292, 293], wurde aufgrund dieser Befunde die neue spezifische Kardiomyopathie-Entität der „inflammatorischen dilatativen Kardiomyopathie“ (DCMI) definiert. Diese ist durch den histologischen/immunhistologischen Nachweis einer intramyokardialen Entzündung und/oder den molekularbiologischen Nachweis einer myokardialen Virusinfektion charakterisiert. Unter

den spezifischen Kardiomyopathien wurde die DCMI als Myokarditis mit hämodynamischer Dysfunktion eingereiht.

Nach Untersuchungen von Kasper et al. 1994 und Felker et al. 2000 wurde die Myokarditis mit einem Anteil von circa 50% als Hauptursachen der dilatativen Kardiomyopathie benannt. Sie stellte in den beiden Studien einen Anteil von 9-12% [230, 251]. Die Auswertung der Biopsien erfolgte allerdings hauptsächlich nach histologischen Methoden, weshalb zu vermuten ist, dass der Anteil der Patienten mit einer Myokarditis deutlich höher lag. Dies belegen immunhistologische Untersuchungen an Herzmuskelzellen von Patienten mit unklarer dilatativer Kardiomyopathie mit 30-43% Entzündungsnachweis [188, 199, 252-255]. Im Myocarditis Treatment Trial wurde eine Myokarditis bei 10% der 2200 Patienten mit einer Herzinsuffizienz kürzerer Dauer histologisch nachgewiesen. [187]. Wenn man immunhistologische Kriterien zugrunde legt, so ist der Prozentsatz der DCM-Patienten mit Entzündung sogar noch deutlich höher [154].

Des Weiteren spielen Genmutationen wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Ausbildung einer DCM. Das gehäufte Vorkommen von HLA-DR4 deutet auf eine Beteiligung genetisch determinierter Faktoren der Immunantwort bei der Pathogenese hin [265]. Des Weiteren wurden erhöhte Autoantikörpertiter gegen eine Reihe von kardialen Antigenen wie ADP/ATP-Carrier [128, 139], Myosin [120, 123, 139, 266], Beta-1-Adrenozeptor [234, 267, 268], Calcium-Kanal [126], Laminin [125], Muscarin-Rezeptor [65] und weitere mitochondriale Antigene [130, 131, 269, 270] gefunden (Tabelle 3).

Sarkomer (häufig)

**$\beta$ -Myosin schwere Kette (MYH7), Myosinbindungsprotein C (MYBPC3), Troponin T (TNNT 2), Troponin I (TNNI3), Troponin C (TNNC1),  $\alpha$ -Tropomyosin (TPM1)**

Zellkern, Kernmembran (häufig)

**Lamin A/C (LMNA), EYA4**

Sarkomere und Z-Scheiben-assoziierte Proteine

Titin (TTN), Titin-cap/telethonin (TEL), Muskel-LIM-Protein (CRP3), Metavinculin (VCL), Cypher/ZASP (LDB3), Desmin (DES), Nebulette (NEBL), kardiales  $\alpha$ -Aktin (ACIC)

Zytoskelett/Zellmembran

Dystrophin (DMD),  $\beta$ + $\delta$ -Sarkoglykan (SGCB+D), Desmin (DES), Laminin  $\alpha$  (LAMA4),  $\alpha$ -Dystrobrevin (DNTA)

Kanalassoziierte Proteine

Kardialer Natriumkanal (SCN5A), ATP-sensitiver Kaliumkanal (SUR2A/ABCC9), Phospholamban (PLN)

**Tabelle 3: Krankheitsgene bei dilatativer Kardiomyopathie (nach [261, 271, 272])**

Limas et al. (1992) und Caforio et al. (2006) konnten bei einigen Familien mit „idiopathischer“ dilatativer Kardiomyopathie erhöhte Autoantikörper gegen den Betarezeptor nachweisen [267, 273]. Es wird zunehmend deutlicher, dass immer mehr früher für idiopathisch gehaltene Erkrankungen eine oder mehrere (nachweisbare) Ursachen haben.

Einige Autoren gehen davon aus, dass es durch die genetische Prädisposition entweder unmittelbar oder nach entsprechender Exposition mit einem Agens zur Herzinsuffizienz kommt [13, 24, 103, 234, 274].

Der Vererbungsmodus der DCM und die Ausprägung der Erkrankung variieren erheblich. Selbst identische Mutationen führen nicht zwangsläufig zur gleichen klinischen Manifestation [275].

Umweltfaktoren wie Lebensstil, Stress oder Ernährung scheinen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen. Sogenannte „Modifier-Gene“ können über Polymorphismen und Nukleotidaustausch einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen [74]. Eine genetische Prädisposition zu veränderter Immunregulation kann über den Weg einer autoimmunologischen Reaktion zur Entwicklung einer Herzmuskelschwäche führen [234].

Einige Autoren gehen von der Hypothese aus, dass genetische Faktoren deshalb entweder als Suszeptibilitätsfaktoren für Umwelteinflüsse oder als direkte Determinanten des funktionellen und strukturellen Phänotyps Kardiomyopathie verantwortlich sind. Sie leiten daraus ab, dass auch Gene des MHC („major histocompatibility complex“) eine prädisponierende Rolle spielen [262, 281, 283].

Angelow et al. untersuchten 2007 in ihrer Literaturübersicht die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kardiomyopathie. Sie fanden heraus, dass z.B. männliches Geschlecht, dunkle Hautfarbe, insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie ein niedriges Einkommen häufiger mit einer DCM assoziiert sind [276]. Miura et al. konnten 2004 in einer multizentrischen Studie den Zusammenhang zwischen dem Stand der Ausbildung und dem Auftreten einer DCM aufzeigen [278].

In nahezu einem Drittel der Fälle konnten bei Angehörigen von Patienten mit einer familiären Kardiomyopathie mit fehlender oder nur geringer echokardiographischer Veränderungen schon Jahre vor dem Vollbild der DCM Autoantikörper gegen Myosin nachgewiesen werden [279].

Der Nachweis antikardialer, zytotoxischer Antikörper in Patienten- und Angehörigenseren korreliert häufig mit dem Vorhandensein einer myokardialen Entzündung. Es werden kreuzreaktive Mechanismen diskutiert, da die Bindung der Antikörper durch Absorption mit viralen Proteinen inhibiert wird. Dies legt die Assoziation der DCM zu Autoimmunerkrankungen nahe und eröffnet die Möglichkeit, das Ausmaß der kardialen Inflammation mittels entsprechender Marker zu bestimmen [74, 280].

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass autoimmune Mechanismen durch virale Infektionen getriggert werden können, welche zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie führen können [133].

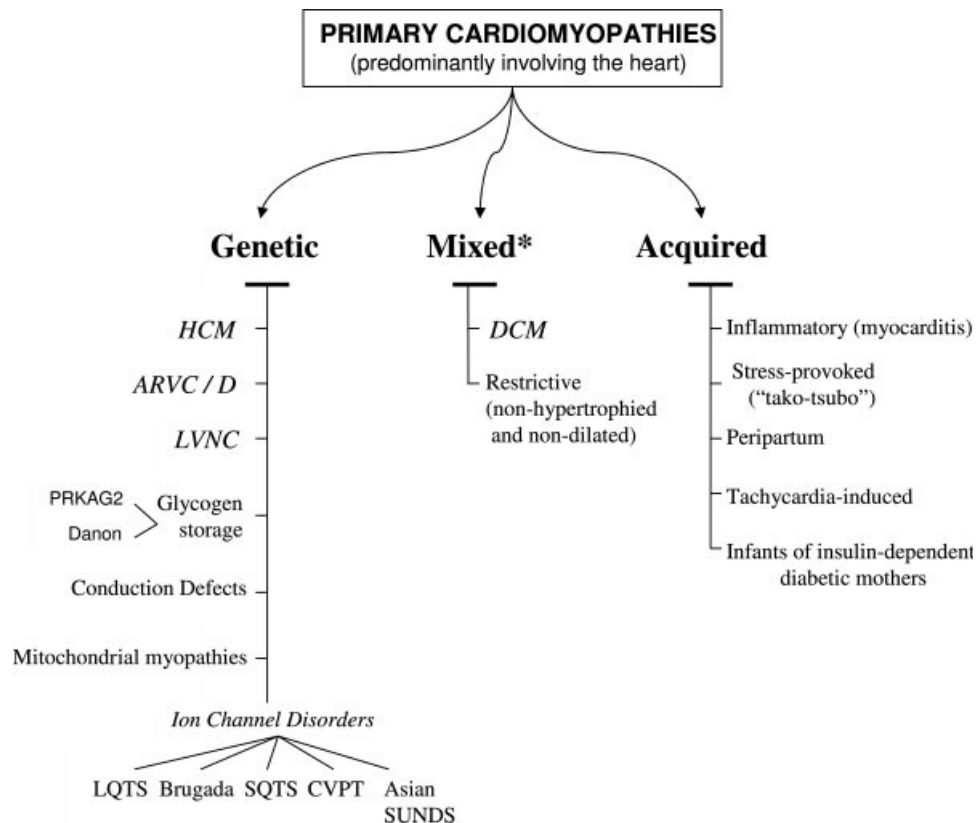
Autoantikörper gegen den ADP/ATP-Carrier führen zu einer Störung des myokardialen Energiehaushaltes [136-139], eine Variation der Genloci, wie z.B. bei HLA-Klasse-1- und -2-Antigenen und begünstigen die kardiale Entzündungsreaktion [274, 280]. Rodriguez-Pérez et al. konnten 2007 eine Häufung von HLA-DQB1\*0301- und -0302-Allelen bei Patienten mit DCM nachweisen [281]. Ähnliches wird bei Patienten mit CD45-Polymorphismus C77G im Exon 4 diskutiert [231]. Forleo et al. fanden 2007 unterschiedliche Polymorphismen wie zum Beispiel im Gly49-Allel des  $\beta$ 1- und im Gly16Gly-Genotyp des  $\beta$ 2-adrenergen Rezeptors, die signifikant mit dem Phänotyp DCM assoziiert waren [282].

Ein weiterer begünstigender Faktor scheint eine Dystrophindefizienz zu sein, da in diesem Fall eine gesteigerte Sensibilität auf Doxorubicin vorliegt, was die Wahrscheinlichkeit einer Doxorubicin-induzierten Kardiomyopathie erhöht bzw. deren Progredienz triggert [284]. Durch die Gabe des Endothelin-1-Blockers Bosentan konnte die Ausbildung einer Kardiomyopathie im Tiermodell verhindert werden [285].

Ein anderes Konzept der Entstehung einer Kardiomyopathie aus einer Myokarditis ist das des „molecular mimicry“. Hierbei wird vermutet, dass antigene Strukturen der Virusoberfläche bestimmten kardialen Strukturen ähneln, sodass die ursprünglich gegen Viren gebildeten Antikörper dann auch körpereigene Proteine angreifen und so in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Myokardschädigung führen können [2, 299, 304].

Anfang 2006 wurde von der American Heart Association (AHA) eine komplett veränderte Einteilung der Kardiomyopathien veröffentlicht [220]. Diese Klassifikation erfolgte aufgrund neuer pathophysiologischer und ätiologischer Erkenntnisse, welche insbesondere auf molekularen Methoden dem Mutations-Screening basieren. In dieser Klassifikation wird die Möglichkeit der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie auf dem Boden einer Myokarditis durch Autoimmunprozesse und/oder Entzündungs- bzw. Viruspersistenz

beschrieben. Sie legt den Schwerpunkt auf die mögliche Dominanz genetischer Veränderungen als Hauptursache der Kardiomyopathie (Abb. 1).

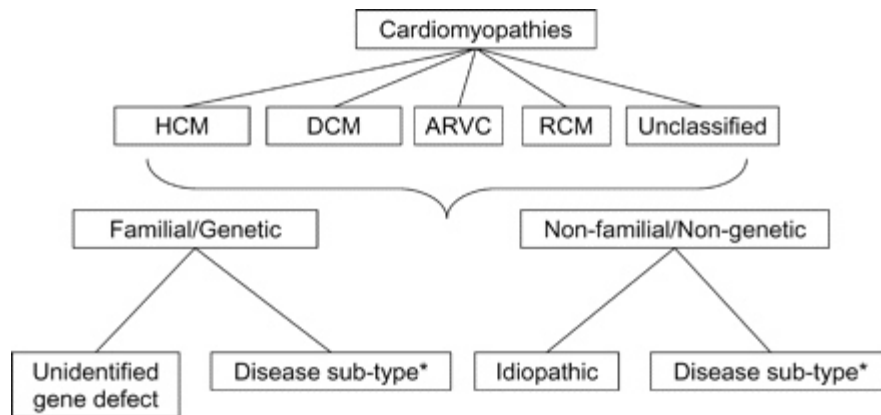


**Abb. 1: Ätiologische Klassifikation der Kardiomyopathie entsprechend der American Heart Association; \* überwiegend nicht-genetisch (nach [220])**

Wichtige Erweiterungen dieser Klassifikation erfolgten 2007 und 2008 durch die Arbeitsgruppe für Myo- und Perikarderkrankungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie [221, 256]. Ihre Einteilung basiert auf der Zuordnung spezifischer Morphologien und funktioneller Erscheinungsbilder. Sie löst damit die alte Einteilung in primäre, sekundäre, spezifische und unspezifische Kardiomyopathien endgültig ab. Umfassende und detaillierte Kenntnisse der zugrunde liegenden Ursachen und Mechanismen fehlen weiterhin bei fast allen Formen der Kardiomyopathie. Eine wichtige Erweiterung ist die Unterteilung in eine familiäre/genetische bzw. nichtfamiliäre/nichtgenetische Form (Abb. 2).

Bei positiver Familienanamnese wird eine genetische Untersuchung der betroffenen Patienten innerhalb der Familie empfohlen. Im Falle einer negativen Familienanamnese kommt

differenzialdiagnostisch eine virale, bakterielle, eosinophile oder andere mikrobielle Erkrankung in Betracht [257].



**Abb. 2: Morphologische Klassifikation der Kardiomyopathien der Arbeitsgruppe für Myo- und Perkardkrankungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (nach [221])**

Nach einem Modell von Liu und Mason erfolgt der Übergang einer Myokarditis zur dilatativen Kardiomyopathie in drei Stadien [71]. Jedes einzelne für sich ist von Patient zu Patient verschieden stark ausgeprägt. Die Progression der Erkrankung kann zu jedem Zeitpunkt variabel stagnieren. Im Falle einer Viruselimination ist sogar eine Ausheilung ohne Defekt möglich [257].

Im Stadium 1 gelangen die Viren auf hämatogenem Weg rezeptorvermittelt in die Myokardzelle. Die Replikation des Virus findet im Zytoplasma der Myozyten statt [13]. Die Viren wirken initial direkt zytotoxisch [246]. Je nach dem Befallsmuster kann es zur Fibrose- und Narbenbildung kommen, die letztlich zu einer Herzinsuffizienz führen können [295-297]. Virusproteasen können zudem Dystrophin spalten und dadurch das Zytoskelett schädigen. Beide Mechanismen können eine „remodeling“ der Myokardstruktur und eine Reduktion der linksventrikulären Funktion verursachen [298, 299].

Im Stadium 2 kommt es durch Antigenpräsentation zu einer Immunantwort von Makrophagen, Natürlichen-Killer-Zellen (NK-Zellen) und T-Lymphozyten gegen virale Proteine. Dabei werden auch antivirale, proinflammatorische Zytokine, wie z.B. TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 oder -6 gebildet, die die Myokardschädigung verstärken [300]. Es kommt zur Myokardinfiltration der immun-kompetenten Effektorzellen dies zur Myozytolyse der infizierte Myokardzellen führt [301, 302].

Dies führt zur Aktivierung des Immunsystems. NK-Zellen werden durch Interleukin-2 aktiviert und limitieren die Virusreplikation. Durch B-Lymphozyten kommt es zur Bildung von Antikörper [246, 303]. T-Lymphozyten erkennen durch virale Peptidfragmente auf der Zelloberfläche der Myozyten die virusinfizierten Zellen und zerstören sie durch ihre Zytokinproduktion [71, 246].

Das Stadium 3 wird auch als chronische Phase bezeichnet. Man geht davon aus, dass die direkte Schädigung der Kardiomyozyten nicht nur im akuten Stadium, sondern auch in der chronischen Phase erfolgt [246]. Hierfür gibt es verschiedene Hypothesen, wobei die der Viruspersistenz und/oder der autoimmunen Genese in der Literatur favorisiert werden [13]. Eine entsprechende myokardiale Viruspersistenz nach einer Virusmyokarditis konnte von verschiedenen Autoren mit molekularbiologischen Methoden nachgewiesen werden [159, 305, 306]. Kommt es nun im Falle einer Viruspersistenz zu einer chronischen Entzündungsreaktion, dann kann das zur kontinuierlichen Zerstörung von Herzmuskelgewebe führen [165]. Eine Immunschwäche oder ein inadäquates „virusclearing“ bei intaktem Immunsystem können diesen Prozess zu jedem Zeitpunkt verstärken [13].

Nachdem tierexperimentell eine Aktivierung von Kollagenase und Elastase durch Zytokine beobachtet wurde, wird auch diesen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der dilatativen Kardiomyopathie zugeschrieben [307].

Ein weiterer wesentlicher Mechanismus bei der Entwicklung einer linksventrikulären Dilatation könnte die direkte Modifikation des Sarkoglykankomplexes in Myozyten sein [254]. Badorff et al. fanden heraus, dass zur Initiierung eine Cocksackie-Virus-Protease verantwortlich ist [308].

Nach der Elimination des Virusgenoms klingt die Entzündung zumeist wieder ab. Setzt sich die Aktivierung des Immunsystems unvermindert fort, obwohl das Virus eliminiert ist, so befindet sich die Myokarditis im autoimmunen Stadium. So können zum Beispiel durch die initiale Myozytolyse Antigene wie das Myosin aus der Zelle freigesetzt werden, die das Immunsystem ihrerseits aktivieren. T-Lymphozyten, Zytokine und kreuzreagierende Autoantikörper führen fortlaufend zur immunvermittelten Myozytolyse. Dies kann zu einem sich selbst unterhaltenden Prozess führen, bei dem es ohne Virusgenom zur progredienten Myozytolyse und zur allmählichen Verschlechterung der LV-Funktion kommt [309]. Ein progredienter Verlust von kontraktilelementen mit zunehmender kardialer Funktionsstörung resultiert in einer Dilatation des Herzens als letztem Stadium der Myokarditis [310].

Die Viruspersistenz, die eine direkte Myozytolyse hervorruft, kann bis ins letzte Stadium bestehen bleiben. Die verschiedenen Stadien können fließend in einander übergehen und ein vorhergehendes Stadium kann auch während eines fortgeschrittenen Stadiums erneut auftreten.

Klinisch sind die einzelnen Stadien der Myokarditis nicht zu unterscheiden. Nur die entsprechende Aufarbeitung einer Endomyokardbiopsie kann die Zuordnung zu einem bestimmten Stadium ermöglichen [311, 312].

Diese Verlaufsbeobachtungen sowie die Einteilung in ein dreiphasiges Model konnten von Kawai 1999 und Feldmann 2000 in tierexperimentellen Untersuchungen bestätigt werden [13, 246].

Die Genese der DCM wird heute somit als multifaktorielles Geschehen diskutiert, wonach viele genetische und (auto)immune Faktoren gleichermaßen beteiligt, aber wohl in unterschiedlicher Ausprägung wirksam sind. Als auslösender Faktor wird in vielen Fällen eine subklinisch oder mild verlaufene Myokarditis diskutiert, wodurch es zu einer Defektheilung mit verbleibender Einschränkung der Herzfunktion kommt [40, 161, 258-263].

### **3.4. Klinik**

Die Klinik ist abhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz. Als Hauptsymptome manifestieren sich initial am häufigsten Symptomen wie eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und periphere Ödeme. Weitere Symptome sind thorakale Schmerzen, Palpitationen und Rhythmusstörungen [322]. Allerdings ist es auch möglich, dass Patienten mit hochgradiger Ventrikeldilatation und Funktionseinschränkung nahezu symptomlos sind. Bei diesen Patienten fallen dann zum Beispiel im Röntgenthorax eine Kardiomegalie oder im EKG eine neu aufgetretene Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, unspezifische Erregungsrückleitungs-/ -rückbildungsstörungen oder ein bis dato nicht vorhandener Linksschenkelblock auf [24].

Die Angina pectoris Symptomatik tritt bei 30-50% der Patienten als Folge einer Koronarinsuffizienz bei höhergradig eingeschränkter Koronarreserve des linken Ventrikels auf. Als Komplikationen werden vermehrt Thrombembolien sowie der plötzliche Herztod beobachtet [323-326].

Die gebräuchliche klinische Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt nach der New York Heart Association (NYHA) - Klassifikation. Sie unterteilt je nach Belastungseinschränkung von Klasse I-IV. Das Spektrum reicht von uneingeschränkter Belastbarkeit trotz Herzkrankheit in der Klasse I bis hin zu Beschwerden bei geringster Belastung oder sogar in Ruhe bei Klasse IV. Die Klassifikation ist eine wertvolle Hilfe zur Beurteilung des Verlaufs und der



Therapiemaßnahmen, erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Art und den Grad der Herzmuskelschwäche.

### **3.5. Diagnostik**

Die Echokardiographie ist die Methode der 1. Wahl, um das Ausmaß der Einschränkung der LV-Funktion und die Dimensionen der Herzhöhlen (insbesondere des linken Ventrikels) zu erfassen. Es können regionale Kontraktions- und Relaxationsstörungen, Herzklappenvitien und Wanddicken bestimmt werden. Bei DCM-Patienten liegt häufig eine leicht- bis mittelgradige Mitralinsuffizienz vor. Diese Methode eignet sich ebenfalls sehr gut zur Verlaufsbeurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion und der Ventrikeldimensionen. Bei eingeschränkten Untersuchungsbedingungen wie zum Beispiel Adipositas oder Lungenemphysem kommt dieses Verfahren jedoch an seine Grenze. Die Echokardiografie kann zudem keine Aussagen über die Ursache der Herzinsuffizienz machen.

Die Untersuchungsergebnisse von EKG, Röntgen-Thorax oder Routinelabor sind zwar vermehrt pathologisch, jedoch unspezifisch [24, 111, 331].

Da die Genese der kardialen Funktionsstörung zunächst meist unklar ist, müssen initial eine koronare Herzerkrankung oder hämodynamisch relevante Klappenerkrankungen ausgeschlossen werden. Anschließend ist die Durchführung einer Endomyokardbiopsie zu empfehlen. Bei der Aufarbeitung lassen sich spezifische (z.B. Amyloidose, Sarkoidose) und entzündliche Herzerkrankungen unterscheiden [24]. Für die histologische Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie gibt es keine eindeutigen morphologischen Kriterien. Die histologischen Veränderungen sind größtenteils unspezifisch, auch wenn Myozytenhypertrophie, Myofibrillenschwund und mitochondriale Veränderungen wichtige Merkmale der DCM sind [327]. Der immunhistochemische Nachweis ist deutlich sensibler als die alleinige histologische Entzündungsdiagnostik. Mittels histologischer und immunhistologischer Methoden lassen sich zwar entzündliche Veränderungen erkennen, der Virusnachweis kann jedoch nur mit molekularbiologischen Methoden erbracht werden [328, 329]. In Zusammenschau der biochemischen, immunologischen und molekulargenetischen Marker sowie der funktionellen Diagnostik kann für die meisten Patienten mit dem Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie eine individuelle und ätiologisch basierte Diagnose gestellt werden [330].

### 3.6. Therapie und Prognose

Die Persistenz des Virusgenoms bzw. die dadurch ausgelösten autoimmunen Prozesse sind die entscheidenden Faktoren, welche zumeist zur Progression führen [136, 154, 332, 333]. Die 1-Jahres-Mortalität liegt zwischen 19 und 25% [251, 338, 339], die 5-Jahres-Mortalität zwischen 20 und 50% [103, 251, 328, 340]. Die Studienergebnisse variieren zum Teil recht deutlich, wobei auffällig ist, dass sich die Prognose durch die frühere Diagnosestellung und besseren therapeutischen Optionen in den neueren Studien größtenteils deutlich verbessert hat [339]. Eine Meta-Analyse bei Patienten mit einer akuten Myokarditis ergab, dass sich bei 21 % der Patienten innerhalb einer mittleren Dauer von 33 Monaten eine dilatative Kardiomyopathie manifestiert [59]. Anhand dieser ungünstigen Prognose zeigt sich, dass diese Erkrankung diagnostisch wie auch therapeutisch ernst zu nehmen ist [275].

Nach einer kardialen Dekompensation mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion kann es noch Wochen bis Monaten später zu einer allmählichen Verbesserung der Pumpfunktion kommen. Diese kann dann über Monate bis Jahre, manchmal sogar Jahrzehnte stabil bleiben. Bei manchen Patienten kommt es jedoch aufgrund der Herzinsuffizienz zu rezidivierenden kardialen Dekompensationen, welche zum Teil infekt- oder rhythmogen getriggert sind. Das Vollbild der Erkrankung ist klinisch durch eine Herzinsuffizienz gekennzeichnet, wobei aber auch maligne Herzrhythmusstörungen die Prognose beeinflussen. Der Tod tritt entweder durch maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen oder durch ein therapierefraktäres Pumpversagen ein [19, 322, 335].

Grundlage jeder Therapie ist die Behandlung der Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörung die – unabhängig von der auslösenden Ursache – zunächst symptomatisch nach den allgemeinen evidenzbasierten Richtlinien erfolgt [183, 318, 321]. Die spezifische Behandlung richtet sich nach den Ergebnissen der myokardbiptischen Diagnostik, wobei aber auch der bisherige Erkrankungsverlauf und die aktuelle klinische Symptomatik des individuellen Patienten berücksichtigt werden muss [321].

In einer prospektiven klinischen Studie an Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie konnte zudem gezeigt werden, dass nach 14-wöchiger Behandlung mit dem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Simvastatin, eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klassifikation und der linksventrikulären Funktion auftrat [337].

Beim Nachweis symptomatischer höhergradiger ventrikulärer Herzrhythmusstörungen oder bei persistierend schlechter LV-Funktion ( $EF \leq 30-35\%$ ) sollte ein Cardioverter/ Defibrillator (ICD) zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes implantiert werden. Bei deutlicher klinischer

Symptomatik und fehlender Alltagsbelastung ist als ultima ratio und einzige kurative Option eine Herztransplantation möglich. Da nicht genug Spenderorgane verfügbar sind, ist sie nur einer Minderheit von Patienten vorbehalten. Übergangsweise kann die Implantation eines „assist-device“ in Betracht gezogen werden. Initial sollte die körperliche Schonung empfohlen, langfristig die Herstellung der Alltagsbelastbarkeit angestrebt werden [102, 318].

## **4. Spezielle Diagnostik**

### **4.1. Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist die Methode der Wahl, um die linksventrikuläre Funktion zu bestimmen. Es ermöglicht als Time-motion- (M-Mode) oder Real-time-Verfahren (2-dimensionales B-Bild) sowie als Doppler bzw. Duplexsonographie regionale Kontraktions- und Relaxationsstörungen, Herzklappenvitien und Wanddicken zu bestimmen. Der Vorteil dieser Untersuchungsmethode liegt in der hohen Verfügbarkeit, der geringen Kosten und der nicht invasiven Technik. Nachteilig ist die initial geringe Sensitivität aufgrund der oft nur geringgradigen oder fehlenden echokardiographischen Zeichen wie z.B. Wandbewegungsstörungen oder einen Perikarderguss. Einschränkungen bei der Befundung liegen zudem bei schlechten anatomischen Voraussetzungen wie Adipositas oder Lungenemphysem vor.

### **4.2. Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)**

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) als nicht invasives Verfahren, welches nicht auf Röntgenstrahlung basiert, kann eine wichtige Ergänzung bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Myokarditis sein. Da eine Myokarditis oftmals nicht das ganze Myokard betrifft, sondern nur fokal auftritt, können diese Bereiche mittels CMR besser detektiert werden. Hierbei erfolgt durch die unterschiedlichen Sequenztypen eine Gewebecharakterisierung, welche die Unterscheidung einer akuten von einer chronischen bzw. fehlende Myokarditis ermöglicht.

Gagliardi et al. haben 1991 erstmals den erfolgreichen Einsatz der T2-gewichteten CMR im Rahmen der akuten Myokarditisdiagnostik publiziert [466]. Nach Friedrich et al. 1998 [464], Roditi et al. 2000 [467] und Laissy et al. 2002 [468] ist auch die myokardiale Kontrastmittelanreicherung in T1-gewichteten Spinechosequenzen in Korrelation zur Skelettmuskulatur Ausdruck einer Myokarditis. Durch die von Simonetti et al. 2001 eingeführte kontrastmittelverstärkte Gradientenechotechnik mit inversion-recovery kann das Gewebe auf absoluten und relativen Wassergehalt untersucht werden und dient auch dem Nachweis entzündlich/ödematöser sowie fibrotischer Veränderungen [141-143, 469].

2006 wurde die *Internationale Consensus-Gruppe zur CMR Diagnose der Myokarditis* gegründet, um einen Konsens unter den Experten zu erreichen und CMR-Kriterien zum sicheren Nachweis von Entzündungen zu erarbeiten. Die aktuellen Kriterien haben sich 2009 etabliert und werden Lake Luise Kriterien genannt (siehe Tabelle 4 [470]).

Nach den Lake Luise Kriterien müssen mindestens zwei der folgenden CMR Kriterien erfüllt sein, damit die CMR positiv für eine Myokarditis befundet werden kann:

1. Regionaler oder globaler myokardialer Anstieg der Signalintensität in der T2-Wichtung.
2. Erhöhtes global myokardiales frühes Gadolinium Enhancement Verhältnis zwischen Myokard und Skelettmuskel in Gadolinium-enhanced T1-gewichteten Bildern ("early Gadolinium enhancement").
3. Mindestens eine fokale Läsion mit nicht-ischämischer regionaler Verteilung in IR-vorbereiteten Gadolinium-enhanced T1-gewichteten Bildern ("late Gadolinium enhancement").

Ist nur das Kriterium 3 vorhanden ist mit einer myokardialen Verletzung und/oder einer Narbe im Rahmen einer Myokarditis auszugehen.

Sollte keines der drei Kriterien vorhanden sein, aber ein klinisch hochgradiger Verdacht einer Myokarditis bestehen und die Symptome erst seit kurzem aufgetreten sein, dann wird eine Wiederholung der CMR in 1 bis 2 Wochen empfohlen.

**Tabelle 4: Lake Luise Kriterien (modifiziert nach Friedrich 2009 [470])**

Bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Myokarditis hat nach einer Studie von Lurz et al. 2012 das CMR die beste diagnostische Aussagekraft im Akutstadium, welches einen 14 tägigen Zeitraum nach Beginn der Symptomatik umfasst. In diesem Zeitfenster werden eine Spezifität von 71% und eine Sensitivität von 81% erreicht. Bei dem Verdacht einer chronischen Myokarditis waren im Gegensatz dazu die Sensitivität von 63% und die Spezifität von 40% nicht zufriedenstellend. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass eine CMR nur in den ersten 14 Tagen wichtige diagnostische Hinweise geben kann. Später oder bei dem Verdacht auf eine chronische Myokarditis kann diese mit Hilfe der CMR nicht mehr eindeutig diagnostiziert werden [471].

Grün et al. stellten 2012 nach einem Langzeit-Follow-up fest, dass Patienten mit einer bioptisch nachgewiesenen viralen Myokarditis und einer normalen CMR (LVEF  $\geq$  60%, LVEDV  $\leq$  180 ml, kein late Gadolinium enhancement) eine gute Prognose haben [472].

Grundsätzlich ist jedoch zu bemerken, dass eine spezifische Therapie nur bei eindeutigem Virusnachweis erfolgen kann, was mit der Bildgebung nicht möglich ist. Allerdings ist die CMR weiterführend bei Arealen, welche für die Biopsie ungünstig sind [472].

### **4.3. Links- und Rechtsherzkatheter**

Mit der Koronarangiographie lässt sich eine koronare Herzkrankheit ausschließen. Die Ventrikulographie dient zum Nachweis einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion. Sie erlaubt die Beurteilung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens sowie der Auswurfraction des linken Ventrikels. Weiterhin dient sie der Druckmessung in den Ventrikeln, vor allem der Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP). Zudem lassen sich regionale Wandbewegungsstörungen und Klappenabnormitäten erkennen [326]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde nach Dodge et al. [473] ermittelt. Zur Durchführung der Thermodilution wurde ein Swan-Ganz-Katheter benutzt und unter Durchleuchtung der Druck im rechten Vorhof (RA), rechten Ventrikel (RV), in der Pulmonalarterie (PA) sowie der pulmonale wedge-Druck (PCWP) gemessen. Die Thermodilution wurde wiederholt durchgeführt und jeweils der Durchschnitt der drei Messungen mit weniger als 10% Variabilität als Ausgangswert benutzt.

### **4.4. Entnahme der Endomyokardbiopsien**

Die Entnahme menschlichen myokardialen Gewebes ist erstmals bei Suttun et al. 1956 beschrieben und erfolgte mittels einer Nadel durch einen transthorakalen Zugang [474]. Die Entnahme von Gewebe aus dem rechten Ventrikel durch einen transvaskulären Zugang mit einem Konno Biopton ist erstmals bei Sakakibara und Konno 1962 erwähnt [475]. Die Entnahme aus dem rechten Ventrikel im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung ist heute die am meisten verwendete Methode [476].

In einer Consensus-Arbeit der europäischen und amerikanischen kardiologischen Gesellschaften im Oktober 2007 wurde die Bedeutung der endomyokardialen Biopsie erneut unterstrichen und der jeweilige Empfehlungs-/Evidenz-Grad festgelegt [477]. Aufgrund der hohen diagnostischen Aussagekraft ist die Endomyokardbiopsie bei der Diagnostik der Myokarditis von entscheidender Bedeutung. Die Entnahme der Biopsien sollte erfahrenen Zentren vorbehalten sein, da es zu Komplikationen wie Perikarderguss und Perikardtampnade kommen kann [312]. Nach Untersuchungen von Frustaci et al. 2002 und Holzmann et al. 2008 lag die Komplikationsrate jedoch  $<0,4\%$ . Letale Verläufe auf dem Boden einer akuten Komplikation wurden extrem selten beschrieben [312, 478].

## **4.5. Untersuchungen von Endomyokardbiopsien**

Molekularpathologische Methoden werden seit längerem für diagnostische Fragestellungen eingesetzt. Die Untersuchung der gewonnenen Myokardproben erfolgt konventionell lichtmikroskopisch, immunhistologisch, mittels PCR-Diagnostik sowie bei bestimmten Fragestellungen elektronenmikroskopisch. Im Gewebe werden damit bestimmte Aspekte der Erbinformation auf der DNA und der RNA zugänglich.

Mit der Histologie lassen sich rasch spezifische Herzerkrankungen wie die Amyloidose oder Sarkoidose identifizieren.

Durch die molekularbiologische Diagnostik wird das Gewebe dann auf vorhandenes Virusgenom untersucht. Molekulare Methoden erlauben Untersuchungen und Aussagen, die mit konventionellen Methoden nicht oder nur eingeschränkt zu leisten sind. Unter den vielen molekularbiologischen Methoden haben sich in der Praxis die folgenden zwei Methoden durchgesetzt:

- In-situ-Hybridisierung
- Polymerase-Ketten-Reaktion (polymerase chain reaction, PCR)

Trotz dieser Neuentwicklungen und der damit verfeinerten Diagnostik ist die Durchführung der pathologischen Basisdiagnostik absolut notwendig, denn nur eine komplette Diagnostik erlaubt auch eine Therapieentscheidung.

### **4.5.1. Histologie**

Die Diagnose einer Myokarditis ist durch eine Endomyokardbiopsie und anschließender histologischer und insbesondere immunhistologischer Aufarbeitung möglich [17].

Eine Reihe von Untersuchungen in den 80er Jahren wies auf eine erhebliche Diskrepanz in der Häufigkeit histologisch positiver Befunde bei einer Myokarditis hin, welche von 0-67% schwankten [169, 479-481]. Deshalb wurden 1987 auf dem Pathologen-Panel in Dallas/Texas die Dallas-Kriterien aufgestellt als Versuch einer Vereinheitlichung der diagnostischen Kriterien für eine Myokarditis [152]. Diese fanden zunächst eine weltweite Akzeptanz.

Differenzialdiagnostisch sind andere Myokarditisformen wie eine Riesenzell-Myokarditis oder eine eosinophile Myokarditis abzugrenzen [482, 483]. Da sich die Dallas Kriterien nur auf den Nachweis entzündlicher Infiltrate bzw. Myozytolysen beschränken und eine genaue Differenzierung der infiltrierenden Zellen bzw. des auslösenden Agens nicht zulassen, werden

sie inzwischen aufgrund ihrer geringen Spezifität und Sensitivität als alleinige Diagnostik der myokardialen Entzündung weitgehend abgelehnt und durch die Immunhistologie ergänzt [157]. Auffällig war weiterhin, dass eine große Variabilität zwischen dem Zeitpunkt der Biopsieentnahme, der Anzahl der Biopsieproben pro Patient und der Größe der Probenentnahme vorlag [484].

Ein anderes Problem stellt der „sampling error“ dar. Er kommt dadurch zustande, dass die Myokarditis häufig fokal abläuft, sich eine unterschiedliche Verteilung infiltrierender Lymphozyten in verschiedenen Gewebeproben zeigt oder sich der Entzündungsprozess in der Biopsieprobe nicht erfasst ist. In unabhängigen Untersuchungen von Chow et al. und Hauck et al. zeigte sich, dass mit einer zunehmenden Probenanzahl die Treffsicherheit der lichtmikroskopischen Diagnose Myokarditis steigt. Bei einer Probenanzahl von 4-5 Proben betrug sie circa 50%, die höchste Sensitivität wurde mit 79% bei 17 Proben erreicht [480, 485]. Hauck et al. konnten zudem belegen, dass die histologisch fassbare Phase der akuten Myokarditis meist nur sehr kurz ist und bis circa zum 10. Tag beschrieben wird [485].

Ein weiterer Nachteil der rein lichtmikroskopischen Beurteilung der Biopsie besteht darin, dass vor allem die Abgrenzbarkeit der Lymphozyten von anderen Zellen im Myokard problematisch ist. Mittels immunhistologischer Untersuchungen ist selbst bei gering ausgeprägter Infiltration diese eindeutig zu diagnostizieren [252]. Deshalb empfiehlt die American Heart Association, entzündliche Kardiomyopathieformen nicht nur histologisch, sondern auch immunhistologisch zu untersuchen [17, 24, 477].

Da die Einschätzung des Untersuchers nicht standardisierbar sondern jeweils subjektiv ist, besteht zudem eine deutliche „interobserver variability“, d.h., die unterschiedliche Beurteilung derselben Probe durch verschiedene Pathologen. Obwohl im randomisierten multizentrischen Myocarditis Treatment Trial die Pathologen in der einheitlichen Anwendung der Kriterien geschult worden waren, stimmten in der abschließenden Beurteilung nur 64% der Diagnosen überein [187]. Es waren vor allem die Schwierigkeiten bei der Diagnose von Myozytolyse, die zu diskrepanten Untersuchungsergebnissen führten [486].

Der histologische Stellenwert liegt in der Diagnostik von Speichererkrankungen, toxischen, systemischen und medikamentös induzierten Kardiomyopathieformen. Auch die Beurteilung von Hypertrophie, Fibrose oder Myozytolyse gelingt aufgrund der durch Formalinfixierung gut erhaltenen Gewebestruktur besser als anhand der immunhistologisch verwendeten Gefrierschnitte.



#### 4.5.2. Immunhistologie

Bei der immunhistologischen Untersuchung werden T-Zell-Oberflächenantigene CD3, CD4, CD8 oder Makrophagen mit monoklonalen Antikörpern gegen verschiedene Lymphozytensubpopulationen markiert und mittels Farbreaktion sichtbar gemacht. Die quantitativ standardisierte Auswertung erfolgt mittels digitaler Bildanalyse. Auf diese Weise können auch geringe Mengen infiltrierender Lymphozyten entdeckt, näher charakterisiert und quantifiziert werden. Außerdem kann die erhöhte Expression verschiedener Zelladhäsionsmoleküle (z.B. HLA-I, HLA-DR und ICAM) auf diese Weise nachgewiesen werden. Diese Immunmarker sind von besonderer Bedeutung, da sich ihre Expression auf den Endothelzellen der Gefäße nachweisen lässt.

Die Adhäsionsmoleküle vermitteln einerseits die Anlagerung der Lymphozyten an Endothelzellen, andererseits werden durch solch eine Bindung auch Signale innerhalb der Zellen weitergegeben, welche u.a. zur Proliferation, Apoptose oder Chemokin-/Zytokinbildung führen können. HLA-DR stellt dabei den Co-Rezeptor für CD4-positive Lymphozyten, HLA-I den Co-Rezeptor für CD8 dar [281, 283]. Durch Chemokin- oder Zytokinerhöhung wird die Migration von Zellen des Immunsystems durch das Endothel ins Myokard bewirkt. Die Phänotypisierung der Zelladhäsionsmoleküle ermöglicht außerdem eine quantitative Einschätzung des Aktivitätsgrades einer myokardialen Entzündung [487].

|                                   | <b>Dallas-Kriterien</b>  | <b>Histologische und immunhistologische Kriterien (WHF 1999)</b>   |
|-----------------------------------|--|--|
| <b>Aktive Myokarditis</b>         | Entzündliches Infiltrat, Myozytolyse, Ödem                     | Entzündliches Infiltrat, charakterisiert mit monoklonalen Antikörpern, Immunglobulinen- und Komplementfixation |
| <b>Borderline-Myokarditis</b>     | Lymphozyten, ohne Myozytolyse                                  | Grenzbefund bei bis zu 14 Lymphozyten/mm <sup>2</sup> /GF  |
| <b>Persistierende Myokarditis</b> | Persistierendes Infiltrat, Ödem, Myozytolyse                   | Expression von HLA-I- und -II-Antigen + Adhäsionsmolekülen und wie oben  |
| <b>Abheilende Myokarditis</b>     | Rückläufiges Infiltrat, fokale Myozytolyse, reparative Fibrose | Rückläufiges Infiltrat, HLA-I- und HLA-II-Expression   |

**Tabelle 5: Histologische und immunhistologische Klassifikation der akuten, persistierenden, abheilenden und Borderline-Myokarditis [24]**

Eine Folgebiopsie ermöglicht, eine persistierende von einer abheilenden Myokarditis zu unterscheiden [30]. Tabelle 5 zeigt eine vergleichende Gegenüberstellung zwischen den Dallas-Kriterien und den histologischen sowie immunhistologischen Kriterien der WHF 1999 der akuten und persistierenden Myokarditis.

Kühl et al. zeigten, dass 658 Patienten mit dem klinischen Verdacht einer Myokarditis in 97% der Endomyokardbiopsien nach den Dallas-Kriterien histologisch keine Entzündungszeichen aufwiesen. Die immunhistologische Untersuchung konnte jedoch bei 49% der Patienten einen persistierenden Entzündungsprozess nachweisen [253].

In anderen Studien zeigten sich mit ca. 30-43% immunhistologisch positiven Befunden ähnliche Ergebnisse [188, 199, 255, 476].

Im normalen, nicht-entzündeten Myokard liegt die Zahl der T-Lymphozyten unter 6 Zellen/mm<sup>2</sup>. Es lässt sich auch meist keine verstärkte zelluläre oder endotheliale Expression von Zelladhäsionsmolekülen (CAM) nachweisen. Eine erhöhte Anzahl an T-Lymphozyten und Zelladhäsionsmolekülen ist somit als pathologisch im Sinne einer chronischen myokardialen Entzündungsreaktion zu werten [292]. Das homogene CAM-Expressionsmuster führt unabhängig von den teilweise fokalen Lymphozyteninfiltraten entscheidend zur Abnahme des „sampling error“ [290]. Dazu trägt auch die zusätzliche Anfärbung der bei einer Myokarditis stärker exprimierten endothelialen Zelladhäsionsmolekülen, wie z.B. HLA und CD54 bei [488]. Immunhistologisch kann zudem die vermehrte Makrophagenansammlung dargestellt werden, was die Probenfehler weiter reduziert [487].

#### **4.5.3. Polymerase-Kettenreaktion**

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine Methode, um definierte DNA-Abschnitte zu vervielfältigen, ohne dabei einen lebenden Organismus, wie z. B. das Bakterium *Escherichia coli* oder die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* zu benutzen. Die PCR wird in biologischen und medizinischen Laboratorien für eine Vielzahl verschiedener Aufgaben verwendet, wie zum Beispiel zur Erstellen des genetischen Fingerabdrucks. Es werden bei diesem Verfahren kurze, genau definierte Teile eines DNA-Strangs vervielfältigt. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität ist diese molekularbiologische Technik besonders für den Nachweis viraler Sequenzen in kleinen Gewebeproben geeignet [489].

#### **4.5.4. In situ-Hybridisierung**

Mit dem Verfahren der In situ-Hybridisierung (ISH) lassen sich Nukleinsäuren am histologischen Schnittpräparat (in situ) nachweisen. Da das Gewebe für die Färbung fixiert werden muss, kann keine Aussage über die Aktivität gemacht werden, sondern bildet den Zustand des Gewebes ab, in dem es sich zum Zeitpunkt des Fixierens befand. Bei der ISH werden einsträngige Nukleinsäuren als Sonden eingesetzt, die die komplementäre Sequenz der Ziel-DNA oder -RNA aufweist. Die Sonden werden mit einer Markierung versehen und können dann spezifisch an die Zielstruktur binden, dies nennt man dann Hybridisierung. Man unterscheidet RNA-in situ-Hybridisierung (RNA-ISH) und DNA- in situ-Hybridisierung (DNA-ISH) [24, 55].

Heutzutage findet neben radioaktiv vor allem digoxigeninmarkierte RNA Verwendung. Das Digoxigenin kann mit Hilfe eines Antikörpers erkannt werden, der beispielsweise mit einem Enzym gekoppelt ist. Das Enzym, welches meistens alkalische Phosphatase oder Peroxidase ist, kann dann durch Zusatz von Reagenzien einen Farbstoff umsetzen, der nicht diffundiert und daher im Gewebe gebunden bleibt. Nach einigen Waschschritten sind die nicht gebundenen Sonden ausgewaschen, und die Färbung ist mit dem Mikroskop genau analysierbar. Des Weiteren ermöglicht die Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FisH-Test) durch Doppelfärbungen den Nachweis zweier verschiedener Genen in ein und derselben Zelle [490].

Die vollständige Klonierung und Sequenzierung von Coxsackie-Virus B3, einem typischen kardiotropischen Vertreter, war die Grundlage für die Einführung der In situ-Hybridisierung zum Nachweis einer viralen Infektion [491].

Der Vorteil der In situ-Hybridisierung gegenüber der PCR ist die Möglichkeit der zellulären Zuordnung und der Lokalisation der Infektion bei erhaltener histopathologischer Beurteilbarkeit des Gewebeschnittes. Allerdings ist diese Methode sehr zeitaufwendig und daher als Standardscreeningmethode nicht geeignet. Unter Verwendung der Polymerase-Kettenreaktion wurden in mehreren Studien vergleichbare Ergebnisse erzielt. Somit ist die PCR für den Nachweis von Virusgenom im Myokard besser geeignet [75, 79, 165, 492].

## 5. Charakterisierung der untersuchten kardiotropen Virustypen

### 5.1. Parvovirus B19

Yvonne Cossart, ein australischer Virologe, welcher hauptsächlich in London wirkte, entdeckte Mitte der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts bei einer Blutuntersuchung eines gesunden Patienten auf Hepatitis B das Parvovirus B19 beim Menschen. [352].

Das Parvovirus gehört zur Virusfamilie der Parvoviridae, deren Spezies als einzige humanpathogene Viren ein einzelsträngiges DNA-Genom tragen. Die Parvoviridae werden aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften in drei Genera unterteilt: Dependovirus, Erythrovirus und Parvovirus. In Bezug auf die Replikation unterscheidet man zwei Gruppen. Parvoviren, die sich nur mit einem Helfervirus (Adenoviren, Herpesviren) vermehren können wie Dependoviren und sich autonom replizierende Viren wie Erythro- oder Parvoviren. Erythroviren haben einen ausgeprägten Tropismus zu sich teilenden Vorläuferzellen von Erythrozyten. Sie sind auf die in der S-Phase vorliegenden Proteine wie z.B. die Polymerasen angewiesen, um sich selbst replizieren zu können. Zu dieser Gattung gehören unter anderem das humane Parvovirus B19 und die Parvoviren von Primaten [354-356].

Die Bezeichnung Parvovirus leitet sich vom lat. Wort parvum für klein ab und beschreibt somit das kleinste Virus. Seinen Namen trägt es nach der Laborprobe mit der Nummer B19, in der es gefunden wurde. Das Parvovirus ist nicht-umhüllt, hat einen ikosaedrischen Aufbau und einen Durchmesser von 18 bis 26 nm. Die Partikel sind aus 60 Kopien des Kapsidproteins aufgebaut und enthalten DNA positiver und negativer Polarität [357, 358]. Die fehlende Lipidhülle und das vorhandene Kapsid gibt dem Virion eine erstaunliche Stabilität. Dies ermöglicht die Resistenz gegen Inaktivierungen mittels pH, Lösungsmittel und hohen Temperaturen. Man konnte zeigen, dass weder Erhitzen auf 80°C für 72 Stunden oder auf 100°C für 30 Minuten, noch die üblicherweise zur Abtötung membranumhüllter Viren eingesetzte Behandlung mit Lösungsmitteln und Detergenzien das Parvovirus B19 zerstören [359]. Es besteht aus zwei Strukturproteinen (VP1- und VP2-Protein) und enthält ein einzelsträngiges, 5000 bis 5600 Nukleotide langes DNA-Molekül als Erbinformation [360]. Es bestehen aus 50% Protein und 50% DNA [361].

Die Erythroviren werden in drei verschiedene Genotypen unterteilt, welche sich aufgrund differenter Nukleotidsequenz von ca. 13 bis 14% unterscheiden [362-365]. Ansonsten liegt ein hoher Grad an Homologie zwischen den großen strukturellen Proteinen und dem Infektionsverlauf vor. Klinisch oder serologisch ist keine Unterscheidung möglich [366. 367].

Die Genotypen 1 und 2 sind in Europa, den Vereinigten Staaten und anderen westlichen Ländern gefunden wurden, während sich der Genotyp 3 auf die Subsahara-Afrika und Südamerika beschränkt [362, 368-371]. Der Genotyp 2 war jedoch nur bei Patienten, die vor 1973 geboren wurden vorhanden, danach scheint keine Verbreitung mehr stattgefunden zu haben [372-374]. Eine Studie an Hautbiopsien zeigte, dass der Genotyp 2 in Finnland bis zu den 1940er Jahren weit verbreitet war. Über 40% der B19V-DNA-positiven Proben enthielten Genotyp 2 [363, 365]. Zudem war dieser Genotyp bei Patienten mit transienter aplastischer Anämie in Frankreich nachweisbar [367, 375, 376].

Dagegen wird der Genotyp 2 in Biopsien von jüngeren Patienten nur noch ganz selten gefunden. Nach Norja et al. scheint das Herzmuskelgewebe zusätzlich zum Knochenmark ein langfristiges Reservoir für das Erythrovirus im menschlichen Körper darzustellen. Dies würde die unterschiedliche Häufigkeit des Genotyps 2 im Myokard im Gegensatz zu anderen Gewebeproben erklären [372]. Eine latente Infektion mit dem Erythrovirus kann langfristig mit der Entwicklung einer DCM assoziiert sein [99]. In einer 2007 erschienen Studie wurde in Proben aus den Jahren 2005 bis 2007 nur in einer von 232 hochvirämischen Plasmaspenden Genotyp 2 identifiziert [373]. Bei persistent infizierten oder immunsupprimierten Personen war jedoch auch immer wieder der Nachweis von Genotyp 2 Varianten in Gewebeproben möglich. Es besteht die Hypothese, dass diese Varianten von primären Infektionen mit dem Genotyp 2 stammen und dass die Erythrovirus-DNA über mehrere Jahrzehnte im menschlichen Gewebe vorhanden sein kann. Man geht davon aus, dass der Genotyp 2, mit Ausnahme weniger endemischer Vorkommen, in den 1970er Jahren aus der europäischen Zirkulation komplett verschwand [374-376].

Die Prävalenz von Genotyp 3 scheint gegenwärtig in der europäischen Bevölkerung ebenfalls gering zu sein. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass die derzeit kommerziell verfügbaren NAT (Nukleinsäure-Amplifikations-Technik) Systeme den Genotyp 3 nicht sicher und den Genotyp 2 auch nur teilweise detektieren [377].

In letzter Zeit wurden beim Menschen weitere Parvoviren (PARV) identifiziert, die sich jedoch vom Parvovirus B19 molekularbiologisch deutlich unterscheiden. So ist die Aminosäuresequenz von PARV4 in weniger als 30% der Positionen übereinstimmend zu anderen Parvoviren. Das kürzlich identifizierte PARV5 unterscheidet sich nur in 8-9% der Nukleotid-Positionen von PARV4 und wird deshalb mit diesem einer gemeinsamen Virusspezies zugeordnet [378, 379]. Des Weiteren wurde das humane Bocavirus identifiziert, welches sich jedoch klar von den oben genannten Parvoviren unterscheidet und vornehmlich mit respiratorischen Infekten in Zusammenhang gebracht wird [380].

Das Fehlen eines adäquaten Tiermodells für das humane Erythrovirus erschwert die Identifikation molekularer Mechanismen. Weitere langjährige Follow-up-Studien sind notwendig um Persistenz oder De-novo-Infektionen der unterschiedlichen Genotypen zu untersuchen [99].

Zur Replikation bevorzugt das Parvovirus eine sich schnell teilende Zellen, da eine aktive Synthesephase notwendig ist. Zellen in der Ruhephase können nicht zur Synthese angeregt werden [381, 382].

Eine Parvovirus B19 Infektion ist weltweit möglich und erfolgt für gewöhnlich im Kindesalter. In Kindergärten und Schulen werden sporadisch in der kühleren Jahreszeit wiederholt größere Epidemien beobachtet. Untersuchungen an 15-jährigen haben gezeigt, dass bereits bei der Hälfte ein spezifischer Antikörper gegen Parvovirus B19 nachweisbar ist [389]. Im Erwachsenenalter hingegen zeigt sich eine niedrigere Infektionsrate, für nicht immune Erwachsene sind Kinder jedoch die wichtigste Infektionsquelle. Eine sehr hohe Infektionsrate besteht bei Familienmitgliedern, die eng in einem Haushalt zusammenleben [383]. In der gemäßigten Klimazone Europas treten die Infektionen vor allem im Frühjahr in kleineren Epidemien im Intervall von ein paar Jahren auf. Die Übertragung des Virus erfolgt durch Tröpfcheninfektion [393].

Die einzige bekannte natürliche Wirtszelle ist die menschliche erythropoetische Vorläuferzelle [317]. Das Parvovirus B19 wurde in diesem Zusammenhang vor allem im Knochenmark [390], im peripheren Blut [391] und in der fetalen Leber gefunden [392].

Auch nosokomiale Infektionen sind in der Literatur beschrieben, kommen aber wesentlich seltener vor [384]. In Westlichen Ländern steigt die Häufigkeit von B19-Virus Exposition mit dem Alter. Die Zahl dieser seropositiven Menschen liegt im späten Teenageralter bei etwa 60%, im Alter von 65 Jahren bei etwa 70 bis 80%. Nach Schätzungen sind weltweit ca. 45-60% der Erwachsenen serologisch positiv [398-401].

Die Mehrzahl der B19-Virusinfektionen verläuft klinisch asymptomatisch [411]. 1981 fanden Pattison et al. das Parvovirus B19 als Ursache schwerer und dramatisch verlaufender Komplikationen von aplastischen Krisen bei Patienten mit chronisch hämolytischer Anämie [353]. Im Gegensatz zu der oft milden oder asymptomatisch verlaufenden Kinderkrankheit zeigte sich eine Parvovirus B19 Infektion im Erwachsenenalter nicht selten auch als klinisch relevante Arthropathie [412-414]. Bei 50-80% aller Infizierten sind akute Arthralgien oder eine Arthritis zu beobachten. Frauen sind hierbei bevorzugt betroffen [415].

Infektionen in der Schwangerschaft, die zum überwiegenden Teil asymptomatisch verlaufen oder falsch eingeschätzt werden, können verheerende Folgen für das Kind haben. Eine Infektion in der Frühschwangerschaft kann zum Spontanabort führen. Wie häufig dies geschieht, ist unklar.

Vor allem im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft können die Viren transplazentar auf den Fetus übertragen werden. Man schätzt, dass dies in 10 bis 20 Prozent der schwangeren Frauen mit Parvovirus-B19-Infektion der Fall ist [416]. In diesem Entwicklungsstadium findet das Virus im Fetus in den Pronormoblasten infizierbare Zellen vor und vermehrt sich vor allem in der fetalen Leber. Virusgenome konnte man aber auch im fetalen Myokard und der Lunge nachweisen. Im Zuge der Zerstörung der Erythrozytenvorläuferzellen kommt es zur Unterbrechung der Bildung von roten Blutkörperchen. Die führt beim Fetus zur Ausbildung von schweren Anämien mit Wassereinlagerungen im Gewebe. Daraus resultiert die Entstehung von Aszites, Hydrothorax oder Hydroperikard [417-421]. Ein Hydrops fetalis führt unbehandelt fast immer zum Tod und zum Abort des ungeborenen Kindes. Spontane Rückbildungen wurden nur sehr selten berichtet. Neurologische Komplikationen wie eine Enzephalitis oder Meningitis treten selten auf [422].

Allgemein kann mit einem etwas schwereren Krankheitsverlauf gerechnet werden, wenn die B19-Infektion im höheren Lebensalter erfolgt. Die drei Genotypen von B19V scheinen sich im Hinblick auf die hervorgerufenen Krankheitsbilder hierbei nicht zu unterscheiden [377].

Da durchschnittlich eine von 1000 bis 2000 Blutspenden die Erreger in zum Teil sehr großen Mengen enthält, werden Parvoviren in Blutprodukten, insbesondere in gepoolten Faktor-VIII- und -IX-Konzentraten, in Albumin und in aus menschlichem Blutplasma gewonnenen Präparaten (zum Beispiel PPSB) übertragen [385-387]. Deswegen zeigen Hämophiliepatienten, insbesondere solche, welche aufgrund von schweren Blutgerinnungsstörungen häufig Faktor VIII oder IX substituiert bekommen, bereits im Kindesalter eine Serokonversionsrate von fast 100 Prozent. Auch das ist ein Hinweis dafür, dass infektiöse B19-Viren in Präparaten, die aus Blutplasma gewonnenen wurden, vorhanden sind [388].

Primärinfektionen sind durch eine intensive Virämie von kurzer Dauer und lebenslanger Immunität durch Bildung von Antikörpern gekennzeichnet [394]. Nach einer Infektion mit Parvovirus B19 kommt es zu einer Virämie mit sehr hoher Viruslast von  $10^{12}$  bis  $10^{14}$  Genome/ml Blut. Die Viren sind außerdem im Speichel und im Urin vorhanden. Die Symptome setzen jedoch mit Verzögerung im Zuge der Immunantwort ein. Nach dieser ersten Phase mit sehr hohen Virustitern folgt bei einigen Menschen eine zweite Phase, in der die Infektion in einen persistierenden Zustand übergehen kann. Die Viruslast ist dann mit  $10^2$  bis  $10^4$  Partikel/ml Blut wesentlich niedriger. Die Genome der Viren sind bei diesen Patienten ein Leben lang lokal begrenzt in Teilen von Haut, Tonsillen, Myokard und weiteren Geweben nachweisbar [395-397]. Eine Reaktivierung der Viren ist eventuell möglich, aber noch nicht nachgewiesen. Länger

zurückliegende Infektionen können durch das Vorhandensein von Antikörpern gegen die Strukturproteine VP1 und VP2 nachgewiesen werden.

Das Virus vermehrt sich im Knochenmark, vor allem in den sogenannten BFU-E (erythroid burst forming units) und CFU-E (erythroid colony forming units) der erythroiden Vorläuferzellen. Der zelluläre Rezeptor ist das Blutgruppe-P-Antigen (Globosid, Tetrahexoseceramid) [405, 406]. Es gibt vier verschiedene Phänotypen für das Globosid:

- $P_1$  und  $P_2$ , die das Globosid besitzen und damit infiziert werden können
- $P_{1k-}$  und  $P$ -Phänotypen besitzen den Rezeptor nicht und sind damit resistent gegen den B19-Virus [407]

Die Anwesenheit von P-Antigen in verschiedenen Geweben spiegelt den Zelltropismus des B19V jedoch nur zum Teil wieder. Das P-Antigen findet man auf Endothelzellen, Erythroblasten, Megakaryozyten sowie auf embryonale Myokardzellen, adulte werden hingegen nicht infiziert [67]. Es wird vermutet, dass somit eine kausale Beziehung zwischen der Myokarditis und der PVB19 Infektion der vaskulären endothelialen Zellen und der mikrovaskulären Dysfunktion besteht [26, 30-32].

Möglicherweise sind noch weitere Rezeptoren für das Einschleusen des Virus in die Zelle notwendig [408, 409]. Personen mit dem seltenen p-Phänotyp gelten als resistent gegenüber Parvovirus B19 Infektionen [410].

Es wird vermutet, dass die Erythropoese bei jeder Parvovirus B19 Infektion für eine gewisse Zeit unterdrückt wird, was sich an der gegen Null fallenden Retikulozytenzahl zeigt. Dies führt in der virämischen, grippeähnlichen Phase zur Verringerung der Erythrozytenzahl sowie der Hämoglobin-Konzentration. Das Haemoglobin bleibt für gewöhnlich jedoch relativ stabil, da die Erythrozyten diesbezüglich eine doch lange Überlebenszeit haben [315].

Die Labordiagnose erfolgt daher meist indirekt durch den Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern (EIA, RIA). Die angebotenen Testsysteme weisen allerdings große qualitative Unterschiede bezüglich Sensitivität und Spezifität auf. Bei persistierender Infektion und bei immunsupprimierten Patienten ist das Ergebnis nur eingeschränkt verwertbar. Die PCR ist zurzeit die empfindlichste Methode zum Nachweis eines Parvovirus B19 [427, 447].

Für eine Untersuchung auf Parvovirus B19 sind Serum/EDTA-Plasma, Gelenkspunktat, Biopsie, Liquor, Knochenmark, Nabelschnurblut, Fruchtwasser und fetales Gewebe geeignet [425].



## 5.2. Humanes Herpesvirus 6

Das Humane Herpesvirus 6 (HHV6) gehört zur Gattung der Roseoloviren. Das Genom besteht aus dsDNA. Im Kern der Wirtszelle erfolgen die Replikation der DNA sowie die Morphogenese des Viruspartikels. Das nackte Virion ist 100 nm groß. Mit Hülle misst es bis zu 200 nm. Die Hülle ist entscheidend für die Infektiosität des Virus. Die Hüllenbildung ereignet sich überwiegend an der Kernmembran. Das HHV6 ist mit dem Zytomegalievirus verwandt und wurde 1986 erstmals bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen und AIDS isoliert.

Sequenzanalysen konnten einen Subtyp A und B identifizieren, dabei war auffällig, dass beide Subtypen nicht gemeinsam anzutreffen sind [453]. Bislang galt die Pathologie des HHV6A als unspezifisch [449, 456]. Im Allgemeinen wurde über Fieber, Hautausschlag und Leberfunktionsstörungen berichtet [457]. Einzelbeschreibungen berichten jedoch über eine klinische Relevanz bei immunsupprimierten Patienten, bei der Lymphadenopathien und bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen [450-452]. Der Subtyp A ist zum einen sehr neurotrop und kann im zerebrospinalen Liquorraum persistieren [450]. Zum anderen ist er aber auch sehr lymphotrop und kann humanes Gewebe und eine Vielzahl von Zelllinien infizieren [454].

Das Virus ist weltweit und in allen Altersgruppen verbreitet. Allen Herpesviren ist sowohl eine mit dem Alter zunehmend hohe Durchseuchungsrate (60-90%), wie auch die Fähigkeit im Körper latent zu persistieren, gemeinsam. Bei einigen Individuen ist HHV6 in die Chromosomen integriert, was zu einer hohen Viruslast im Blut führt [456]. Das HHV6 bleibt vor allem in der Speicheldrüse latent. Die Übertragung beginnt frühzeitig mittels Blut oder Speichel von der Mutter auf das Kind. Bekannte Erkrankungen sind Roseola infantum, Exanthema subitum ("Dreitagefieber"), HHV6-Mononukleose (bei Jugendlichen) sowie schwere Infektionen wie Pneumonie oder Enzephalitis nach Knochenmarktransplantation. Reaktivierungen treten häufig bei älteren Personen oder beim Vorliegen einer Immunsuppression, wie bei Transplantations- oder AIDS-Patienten auf [116, 117]. In einigen Fällen wurde eine HHV6-Reaktivierung auch nach Drogeneinnahme oder Medikamentenüberempfindlichkeit beschrieben [459-461].

Die vorhandenen Daten zur HHV6 Myokarditis legen nahe, dass ein paar Wochen vor der Entwicklung der Myokarditis bei den Patienten oft ein oberer Atemwegsinfekt vorlag. Initial traten weniger thorakale Schmerzen auf, es entwickelte sich aber häufiger eine chronische Herzinsuffizienz [27, 29, 82]. Die pathologischen Mechanismen einer HHV6 Myokarditis sind noch nicht endgültig geklärt, diskutiert werden vor allem die Kombination aus viraler Toxizität und einer überschießenden Immunantwort. Es besteht die Möglichkeit einer direkten

Virusinfektion des Kardiomyozyten über einen Rezeptor. Der wichtigste Rezeptor für das HHV6 ist das CD46-Protein, welches vor allem auf Muskel- und Endothelzellen vorhanden ist [454].

In mehreren Untersuchungen konnte der Subtyp B bei Patienten mit dem Bild einer Myokarditis oder einer linksventrikuläre Dysfunktion nachgewiesen werden. Der Subtyp A, welcher in Europa selten ist, lag in keinem Fall vor [28, 98 458].

Toyabe et al. konnten zeigen, dass eine HHV6 Infektion Ursache vaskulärer Endothelrisse in der Aorta sowie den Venen und Kapillaren des Herzens war bzw. zur Vaskulitis großer Gefäße geführt hatten [455]. Damit assoziiert ist die Zunahme der mikro- und makrovaskulären Perfusion, welche zu Arrhythmien oder Ischämie führt. Die Untersuchung HHV6-infizierter Endothelzellen haben gezeigt, dass die Entzündung im Bereich der Adventitia und Tunica media der Koronararterien und in kleinen Arterien in der Milz und der Niere nicht nur auf das Endothel begrenzt sind, sondern destruktiv wirksam sein kann [81]. Studien von Rohayem et al. 2001 und Mahrholdt et al. 2006 legen nahe, dass Co-Infektion mit dem PVB19 nicht selten sind [27, 29].

Die gesteigerte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine kann zur Entwicklung einer Myokarditis beitragen [462, 463]. Um die Mechanismen genauer zu identifizieren, sind weitere molekularpathologische Studien erforderlich.

Im Rahmen einer HHV6-Infektion gilt eine spezifische Therapie bislang als nicht indiziert. Stellt sich jedoch bei schweren Verläufen die Frage einer Therapieoption, bieten sich Nukleosidanaloga wie Ganciclovir oder Aciclovir an. Daneben finden auch Cidovir und besonders bei HHV6-Resistenz das Pyrophosphatanalagon Foscarnet Anwendung. Aufgrund möglicher HHV6-Resistenzen und der bislang recht hohen Nebenwirkungsprofile der Virusstatika wie Knochenmarksuppression und Nephrotoxizität werden neue antivirale Substanzen entwickelt. Diese haben sich schon im experimentellen Bereich für die artverwandten Viren als besonders wirksam und nebenwirkungsärmer erwiesen, da sie u. a. auch die humanen DNA-Polymerasen weniger angreifen. Sie zeigen aber bislang nur eine geringe Avidität [449].

## **6. Fragestellung**

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf bei V.a. Myokarditis bei Patienten mit positivem Virusnachweis von PVB19, HHV6 oder einer Doppelinfection mit PVB19/HHV6 bei der ersten Biopsie zu erfassen. Es wurden dafür die klinischen Symptome und die apparativ erhobenen Befunde retrospektiv zusammengefasst und in Abhängigkeit vom Virustyp verglichen. Des Weiteren wurde der Einfluss einer Viruspersistenz und -elimination bzw. Virusreduktion im Falle einer Doppelinfection untersucht.

Da alle Patienten eine guideline gerechte optimale Herzinsuffizienz Therapie erhielten und diese sich in den einzelnen Virusgruppen auch im Verlauf nicht signifikant unterschied, wurde sie in der Auswertung nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei den Patienten, die mehrfach im Verlauf von wenigen Monaten bis mehreren Jahren myokardbiopsiert wurden, anhand der virologischen Befunde sowie der hämodynamischen Parameter die Entwicklung der Herzerkrankung untersucht.

## **7. Patientenkollektiv und Methoden**

### **7.1. Patienten**

Die Daten stammen aus der kardiologischen Abteilung der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin. Vor Entnahme der Biopsien wurden alle Patienten zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit, eines Cor hypertonicum, eines hämodynamisch bedeutsamen Klappenfehlers oder anderer sekundärer Ursachen für eine linksventrikuläre Funktionsstörung mittels Links- und Rechtsherzkatheter einschließlich Koronarangiographie und linksventrikulärem Angiogramm invasiv untersucht.

Als Einschlusskriterium für diese Arbeit galt die klinische Verdachtsdiagnose einer Myokarditis unabhängig vom histologischen oder immunhistologischen Befund und dem positiven Virusnachweis von PVB19, HHV6 oder PBV19/HHV6 in der PCR. Der Nachweis von Parvoviren war erst ab dem 01.07.2000 möglich. Im Zeitraum vom 01.07.2000 - 01.10.2006 wurde bei 1942 stationären Patienten eine Endomyokardbiopsie durchgeführt. Bei 1145

Patienten zeigte sich ein viruspositives Ergebnis, 508 Patienten davon mit PVB19-, HHV6- oder PVB19/HHV6-Nachweis.

Eine weitere Voraussetzung waren zwei Verlaufsbiopsien, um den Virusstatus im Verlauf beurteilen zu können. Patienten mit einer spezifischen immunsuppressiven oder antiviralen Therapie wurden nicht eingeschlossen, da bei diesem Klientel keine Aussagen zum Spontanverlauf möglich waren. Als Ausschlusskriterium galt zudem das Vorliegen einer DCM ohne klinischen Hinweis auf eine Myokarditis.

Daraus ergab sich ein Gesamtkollektiv für diese Arbeit von 175 Patienten, was 34,4% der 508 Patienten entsprach.

## **7.2. Methoden**

Bei der Auswertung der Krankenunterlagen wurden folgende Fakten erfasst: Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor, EKG, Rö-Thorax, Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung. Die Verdachtsdiagnose Myokarditis ergab sich aus:

### Anamnese und klinische Beschwerden

Die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis wurde angenommen, wenn bei zuvor gesunden Patienten - häufig nach einem Infekt - plötzlich ein Leistungsknick oder eine Leistungseinschränkung, eine kardiale Beschwerdesymptomatik mit Angina pectoris, Dypnoe, Schwindel, Synkopen, Palpitationen oder Herzrhythmusstörungen auftraten. Die Angaben zur Anamnese und den klinischen Beschwerden wurde den Krankenakten entnommen.

### Klinische Untersuchungen

#### • Laborchemische Untersuchungen

Das Serum wurde auf das Vorhandensein erhöhter Entzündungsparameter zum Biopsiezeitpunkt untersucht. Eine Leukozytose wurde bei einem Leukozytennachweis  $> 10.000/\mu\text{l}$ , eine CRP-Erhöhung bei einem Wert  $> 6 \text{ mg/dl}$ , eine BSG-Erhöhung bei  $> 20 \text{ mm}$  nach der 1. Stunde definiert.

#### • EKG

Das EKG wurde vor allem auf das Vorhandensein von Rhythmusstörungen, eines Links- oder Rechtsschenkelblockes, AV-Blockierungen und Endstreckenveränderungen untersucht.

- Echokardiographie

Die 2-dimensionale- und M-mode-Echokardiographie erfolgte jeweils einen Tag vor oder einen Tag nach der Koronarangiographie. Die Untersuchung beinhaltete den parasternalen Lang- und Kurzachsenschnitt sowie den apikalen 4-Kammerblick. Dabei wurden echokardiographische Parameter wie Größe der Herzhöhlen, Klappenvitien, Ejektionsfraktion, Kontraktions- und Relaxationsstörungen, Zeichen der diastolischen Dysfunktion, fokale Hypertrophie und das Vorliegen eines Perikardergusses in standardisierter Weise beurteilt.

- Links- und Rechtsherzkatheter mit Endomyokardbiopsie

Die Myokardbiopsien wurden bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mittels perkutanem Zugangs meist über die rechte Vena femoralis mit einem Cordis-Bioptom (Cordis GmbH, Berlin) entnommen und mit histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Methoden untersucht. Zudem wurden standardisierte hämodynamische Parameter erfasst.

### Biopsiediagnostik

- Histologie

Die Beurteilung einer Myokarditis bzw. Borderline-Myokarditis erfolgte nach den Dallas-Kriterien, dafür wurden die Biopsien in zehnprozentigem, gepuffertem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet.

- Immunhistologie

Als entzündungspositiv wurden Biopsate mit einem Nachweis vermehrter lymphozytärer Infiltrate (CD2, CD3, CD4 und/oder CD8)  $> 2,0$  Zellen/mm<sup>2</sup> bei 400-facher Vergrößerung entsprechend  $> 7,0$  Lymphozyten/mm<sup>2</sup> gewertet. Als entzündungsnegativ wurde Biopsie mit Infiltrationen  $< 1,5$  Zellen/mm<sup>2</sup> eingestuft. Die dazwischen liegenden Parameter wurden als grenzwertig entzündungspositiv beurteilt.

- Virusnachweis

Der Nachweis von viralen Genomen erfolgte mittels nested PCR (nPCR). DNA und RNA wurde dafür aus gefrorenen Herzmuskelgewebe-Proben extrahiert.

- Verlaufskontrollen

Zum Zeitpunkt der Kontrollbiopsie erfolgten wiederum Labor, EKG und Echokardiographie.

### **7.3. Statistik**

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm JMP Version 5.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Der Vergleich qualitativer Daten erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test. Quantitative Daten wurden bei Normalverteilung und gleicher Varianz mit dem zweiseitigen Student's t-Test und bei ungleicher Varianz oder keiner Normalverteilung mit dem Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test verglichen. Die Ergebnisse sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Statistische Signifikanzen wurden bei einem p-Wert < 0,05 angenommen.

## **8. Ergebnisse**

### **8.1. Klinische Vorstellung**

Aus dem Gesamtkollektiv von 175 Patienten wurden 112 (64,0%) Patienten mit PVB19, 29 (16,6%) mit HHV6 und 34 (19,4%) mit PVB19/HHV6 als Doppelinfection im Verlauf untersucht.

#### **8.1.1. Geschlecht und Alter**

Von den insgesamt 175 Patienten waren 60,6% (n=106) männlich und 39,4% (n=69) weiblich (1,53:1,0). Auffallend war ein signifikant höherer Männeranteil beim PVB19-Nachweis (p<0,0001). In den Gruppen HHV6 und PVB19/HHV6 war die Verteilung zwischen Männern und Frauen relativ ähnlich. Beim HHV6-Nachweis waren etwas mehr Männer beim PVB19/HHV6-Nachweis hingegen etwas mehr Frauen eingeschlossen.

Der Altersdurchschnitt lag bei 48,8±13,8 Jahren. Das Altersspektrum reichte vom Neugeborenen bis zum Alter von 83,34 Jahren. Männer und Frauen unterschieden sich hierbei nicht signifikant.

|                      | PVB19<br>(n=112)            | HHV6<br>(n=29)           | PVB19/HHV6<br>(n=34)     | P<br>(* ) |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Männer/Frauen, n (%) | 75 (66,9) */<br>37 (33,1) * | 16 (55,1) /<br>13 (44,9) | 15 (44,1) /<br>19 (55,9) | <0,0001   |
| Alter (Jahre)        | 48,5 ± 14,7 *               | 50,2 ± 12,7 *            | 50,0 ± 13,2              | n.s.      |
| Männer               | 48,9 ± 17,1 *               | 50,4 ± 16,7 *            | 49,7 ± 8,8               | n.s.      |
| Frauen               | 47,7 ± 11,3 *               | 49,9 ± 9,7               | 50,4 ± 15,6 *            | n.s.      |

**Tabelle 6: Geschlechts- und Altersverteilung, n=175**

### 8.1.2. Klinische Beschwerden

Bei den klinischen Beschwerden stand die Dyspnoe mit 65,7% im Vordergrund. Am höchsten war der Anteil mit 68,9% in der HHV6-Gruppe, gefolgt von der PVB19/HHV6- (67,6%) und PVB19-Gruppe (64,3%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,006$ ). Bei der Belastungs-Dyspnoe war die PVB19/HHV6-Gruppe mit 91,3% statistisch signifikant ( $p=0,001$ ) häufiger vertreten als die HHV6- (85,0%) und die PVB19-Gruppe (90,3%). Bei der Ruhedyspnoe trat zwischen den Virustypen kein relevanter Unterschied auf.

Auf Rang 2 der Beschwerdesymptomatik folgt der Leistungsknick bzw. die Leistungseinschränkung mit 56,6%. Hier gaben Patienten mit dem Nachweis von PVB19/HHV6 zu 58,8% die meisten Beschwerden an. Der Unterschied zu den anderen Virusgruppen (HHV6 58,6% vs. PVB19 55,3%) war aber statistisch nicht signifikant.

Am 3. häufigsten wurde die Angina pectoris genannt (38,3%). PVB19-positive Patienten gaben signifikant häufiger AP-Beschwerden an als Patienten mit einer HHV6-Monoinfektion (39,3% vs. 34,4%,  $p=0,004$ ). In den Subgruppen Ruhe-Angina pectoris (PVB19 54,5% vs. PVB19/HHV6 53,8% vs. HHV6 50,0%,  $p=0,02$ ) und Belastungs-Angina pectoris (HHV6 50,0% vs. PVB19/HHV6 46,2% vs. PVB19 45,5%,  $p=0,03$ ) ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu finden. Bei der Ruhe-Angina war jedoch das PVB19- und bei der Belastungs-Angina das HHV6-Kollektiv führend.

Als weitere und oft genannte klinische Beschwerden waren Herzrhythmusstörungen mit 21,1%, Palpitationen 16,0%, Schwindel 6,3% und Synkopen mit 3,4% auffällig. Ein relevanter Unterschied zwischen den Virustypen lag nicht vor.

Die Anamnesedauer war im Mittel  $8,7 \pm 6,6$  Monate (PVB19: 9,1, HHV6: 7,6, PVB19/HHV6: 8,4). Eine typische Infektanamnese lag in 36,6% vor. Beim Nachweis von PVB19/HHV6 war der Anteil mit 38,2% am größten. Im Vergleich zu HHV6 (34,5%) oder PVB19 (36,6%) war dies statistisch jedoch nicht signifikant. Von den ersten Krankheitszeichen bis zur Herzkatheteruntersuchung lag im Mittel 8,7 Monate.

| Klinische Beschwerden        | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29)  | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p            |
|------------------------------|------------------|-----------------|----------------------|--------------|
| Angina pectoris, n (%)       | 44 (39,3) *      | 10 (34,4) *     | 13 (38,2)            | <b>0,004</b> |
| Belastungs-AP, n (%)         | 20 (45,5) *      | 5 (50,0) *      | 6 (46,2)             | <b>0,03</b>  |
| Ruhe-AP, n (%)               | 24 (54,5) *      | 5 (50,0) *      | 7 (53,8)             | <b>0,02</b>  |
| Dyspnoe, n (%)               | 72 (64,3) *      | 20 (68,9) *     | 23 (67,6)            | <b>0,006</b> |
| Belastungs-Dyspnoe, n (%)    | 65 (90,3)        | 17 (85,0) *     | 21 (91,3) *          | <b>0,001</b> |
| Ruhe-Dyspnoe, n (%)          | 7 (9,7)          | 3 (15,0) *      | 2 (9,5) *            | n.s.         |
| Schwindel, n (%)             | 7 (6,3)          | 2 (6,8) *       | 2 (5,9) *            | n.s.         |
| Synkope, n (%)               | 3 (2,9) *        | 1 (3,4) *       | 2 (5,9)              | n.s.         |
| Palpitationen, n (%)         | 17 (15,2) *      | 5 (17,2)        | 6 (17,6) *           | n.s.         |
| Herzrhythmusstörungen, n (%) | 23 (20,5) *      | 6 (20,9)        | 8 (23,5) *           | n.s.         |
| Leistungsknick, n (%)        | 62 (55,3) *      | 17 (58,6)       | 20 (58,8) *          | n.s.         |
| Abgelaufener Infekt, n (%)   | 41 (36,6)        | 10 (34,5) *     | 13 (38,2) *          | n.s.         |
| Anamnesedauer (Monate)       | $9,1 \pm 6,7$ *  | $7,6 \pm 5,9$ * | $8,4 \pm 7,2$        | n.s.         |

**Tabelle 7: Klinische Beschwerden**



### 8.1.3. Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren konnten eine milde arterielle Hypertonie (19,4%), ein chronischer Nikotinabusus (15,4%), ein Alkoholabusus (2,9%), eine positive Familienanamnese bezüglich einer Myokarditis (4,0%), der Zustand nach einer Myokarditis (4,6%) und ein Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (5,1%) ermittelt werden. Bei einem durchschnittlichen BMI von  $26,5 \pm 4,9$  lag zumeist eine Präadipositas vor. Der Z.n. Herzschrittmacher- oder Defibrillator-Implantation lag bei 5,7% bzw. 4,0%. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag in keinem Fall vor.

| Vorerkrankungen, Risikofaktoren | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29)   | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p    |
|---------------------------------|------------------|------------------|----------------------|------|
| Arterielle Hypertonie, n (%)    | 23 (20,5) *      | 5 (17,2) *       | 6 (17,6)             | n.s. |
| Nikotinabusus, n (%)            | 18 (16,1) *      | 4 (13,8) *       | 5 (14,7)             | n.s. |
| Alkoholabusus, n (%)            | 3 (2,7) *        | 1 (3,4) *        | 1 (2,9)              | n.s. |
| Diabetes mellitus, n (%)        | 4 (3,6) *        | 2 (6,9) *        | 2 (5,8)              | n.s. |
| Z.n. Myokarditis, n (%)         | 6 (5,3) *        | 1 (3,4)          | 1 (2,9) *            | n.s. |
| Pos. FA bzgl. MC, n (%)         | 4 (3,6)          | 1 (3,4) *        | 2 (5,8) *            | n.s. |
| BMI                             | $26,3 \pm 4,8$   | $28,1 \pm 6,0$ * | $25,4 \pm 4,8$ *     | n.s. |
| Herzschrittmacher, n (%)        | 6 (5,3) *        | 2 (6,9) *        | 2 (5,8)              | n.s. |
| Defibrillator, n (%)            | 5 (4,4) *        | 1 (3,4)          | 1 (2,9) *            | n.s. |

**Tabelle 8: Wesentliche Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Familienanamnese**

### 8.1.4. Vormedikation

61,1% der Patienten nahmen einen ACE-Hemmer ein. Beta-Blocker (36,5%), Diuretika (25,1%), Digitalis (9,1%), Kalziumantagonisten (5,1%) und andere Antiarrhythmika (2,3%) wurden deutlich seltener verabreicht. Statistisch signifikante Unterschiede lagen zwischen den Gruppen nicht vor.

| Medikamentöse Therapie        | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29) | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p    |
|-------------------------------|------------------|----------------|----------------------|------|
| Beta-Blocker, n (%)           | 40 (35,7) *      | 10 (38,3)      | 14 (41,2) *          | n.s. |
| ACE-Hemmer, n (%)             | 69 (61,6)        | 17 (58,6) *    | 21 (61,7) *          | n.s. |
| Kalziumantagonisten, n (%)    | 5 (4,5) *        | 2 (6,9) *      | 2 (5,9)              | n.s. |
| Digitalis, n (%)              | 10 (8,9) *       | 3 (10,3) *     | 3 (8,8) *            | n.s. |
| Diuretika, n (%)              | 29 (25,9)        | 8 (27,6) *     | 7 (20,6) *           | n.s. |
| Andere Antiarrhythmika, n (%) | 3 (2,6) *        | 1 (3,4)        | 0 (-) *              | n.s. |

**Tabelle 9: Vormedikation**

### 8.1.5. Hämodynamik

Der systolische Blutdruck betrug im Mittel 122,1±17,3 mmHg. Am höchsten war er beim Nachweis von PVB19/HHV6 mit 126,9±16,0 mmHg und am niedrigsten bei PVB19 mit 121,9±17,9 mmHg. Der diastolische Blutdruck betrug durchschnittlich 79,5±11,5 mmHg. Die höchsten Werte wurde in der Gruppe PVB19/HHV6 mit 80,7±10,4 mmHg und die niedrigsten in der Gruppe HHV6 mit 77,5±10,9 mmHg gemessen. Die mittlere Herzfrequenz des Gesamtkollektivs betrug 73,3±15,6 Schläge/min. Beim Nachweis von HHV6 war die Herzfrequenz mit 76,4±12,3 am höchsten und bei PVB19 mit 72,5±15,9 Schläge/min am niedrigsten. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag in keiner Gruppe vor.

| Hämodynamik                 | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29) | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p    |
|-----------------------------|------------------|----------------|----------------------|------|
| Blutdruck syst. (mmHg)      | 121,9±17,9 *     | 125,2±14,9     | 126,9±16,0 *         | n.s. |
| Blutdruck diast. (mmHg)     | 79,6±11,9        | 77,5±10,9 *    | 80,7±10,4 *          | n.s. |
| Herzfrequenz (Schläge/min.) | 72,5±15,9 *      | 76,4±12,3 *    | 75,9±16,8            | n.s. |

**Tabelle 10: Blutdruck und Herzfrequenz**

### 8.1.6. Laborchemische Untersuchungen

Im Aufnahmelabor zeigten sich erhöhte Entzündungsparameter bei 11-23% der Patienten. Mit 22,8% kam am meisten eine BSG-Erhöhung vor, gefolgt von einem CRP-Anstieg in 18,9% und einer Leukozytose in 12,6% der Fälle. Bei einem PVB19/HHV6-Nachweis lag häufig eine BSG- (23,5%) und CRP-Erhöhung (20,6%), bei einer HHV6-Infektion eher eine Leukozytose (13,8%) vor. Eine gering über die Norm erhöhte CK lag bei 16,0% vor, wobei sich die Kollektive nicht signifikant unterschieden.

| Labor               | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29) | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p    |
|---------------------|------------------|----------------|----------------------|------|
| Leukozytose, n (%)  | 14 (12,5)        | 4 (13,8) *     | 4 (11,7) *           | n.s. |
| CRP-Erhöhung, n (%) | 21 (18,8)        | 5 (17,2) *     | 7 (20,6) *           | n.s. |
| BSG-Erhöhung, n (%) | 26 (23,2)        | 6 (20,7) *     | 8 (23,5) *           | n.s. |
| CK-Erhöhung, n (%)  | 17 (15,2) *      | 5 (17,2)       | 6 (17,6) *           | n.s. |

**Tabelle 11: Relevante Laborparameter**

### 8.1.7. EKG

Bei den relevanten EKG-Veränderungen traten mit 27,4% am häufigsten T-Negativierungen auf. Mit 28,6% am zahlreichsten in der Gruppe PVB19 und mit 24,1% am geringsten in der Gruppe HHV6. An zweithäufigsten fanden sich ST-Senkungen mit 14,9%, welche bei PVB19 (15,2%) etwas häufiger auftraten als bei HHV6 (13,8%). Mit 11,4% fällt der Anteil der Patienten mit ST-Hebungen etwas geringer aus (PVB19/HHV6 11,8% vs. HHV6 10,3%). Bei den Endstreckenveränderungen wie T-Negativierung, ST-Hebungen oder -Senkungen zeigte sich in Bezug auf die nachgewiesenen Viren keine statistische Signifikanz.

Herzrhythmusstörungen und Extrasystolen traten ebenfalls mit unterschiedlichem prozentualen Anteil auf. Am häufigsten fanden sich mit 13,1% ventrikuläre Extrasystolen (VES), welche in der HHV6-Gruppe (13,8%) etwas häufiger dokumentiert wurden als im PVB19/HHV6-Kollektiv (11,8%). Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) und ventrikuläre Tachykardien (VT) kamen eher selten vor. Bei den supraventrikulären Extrasystolen zeigte sich im Mittel eine Häufigkeit von 5,7% (HHV6 6,9% vs. PVB19 5,3%). Ventrikuläre Tachykardien traten nur bei 2 Patienten (1,8%) der PVB19-Gruppe auf, im HHV6- und PVB19/HHV6-Kollektiv war keine VT auffällig.

Sinustachykardien wurden in 10,9% der Fälle dokumentiert. Die meisten zeigten sich bei einer PVB19/HHV6-Infektionen (11,8%). Eine Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern lag im Mittel in 9,7% vor und war somit ebenfalls eine häufige Rhythmusstörung. Eine statistische Signifikanz lag zwischen den Patienten-Kollektiven nicht vor.

Bei den Blockbildern waren der Linksschenkel-, der Rechtsschenkel- sowie der AV-Block relevant. Der Linksschenkelblock trat im durchschnittlich mit 12,6% am häufigsten auf. Mit 14,7% am meisten im PVB19/HHV6-Kollektiv und mit 11,6% am geringsten bei PVB19-Nachweis. Ein Rechtsschenkelblock fand sich im Mittel bei 4,0% der Patienten und trat somit eher selten auf. Ähnliches galt für den AV-Block. Ein AV-Block 1. Grades zeigte sich in 5,7%, 2. Grades in 1,1% und 3. Grades in 0,6% der Fälle. Beim AV-Block Grad 1 waren die Patienten mit einer HHV6-Infektion (6,9%) führend, der AV-Block Grad 2 und 3 lag nur in der PVB19-Gruppe (1,8% vs. 0,9%) vor. Insgesamt traten bei PVB19- mit 8,0% die meisten und bei PVB19/HHV6-Nachweis mit 5,9% der Fälle die wenigsten AV-Blöcke auf.

Bei keiner der relevanten EKG-Veränderungen lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Virusgruppen vor.

| EKG-Veränderungen                  | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29) | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p    |
|------------------------------------|------------------|----------------|----------------------|------|
| ST-Hebungen, n (%)                 | 13 (11,6)        | 3 (10,3) *     | 4 (11,8) *           | n.s. |
| ST-Senkungen, n (%)                | 17 (15,2) *      | 4 (13,8) *     | 5 (14,7)             | n.s. |
| T-Negativierung, n (%)             | 32 (28,6) *      | 7 (24,1) *     | 9 (26,5)             | n.s. |
| Sinustachykardie, n (%)            | 12 (10,7)        | 3 (10,3) *     | 4 (11,8) *           | n.s. |
| Arrhythmia absoluta bei VHF, n (%) | 11 (9,8)         | 3 (10,3) *     | 3 (8,8) *            | n.s. |
| SVES, n (%)                        | 6 (5,3) *        | 2 (6,9) *      | 2 (5,9)              | n.s. |
| VES, n (%)                         | 15 (13,4)        | 4 (13,8) *     | 4 (11,8) *           | n.s. |
| VT, n (%)                          | 2 (1,8) *        | 0 (-)          | 0 (-)                | n.s. |
| AV-Block, n (%)                    |                  |                |                      |      |
| Grad 1                             | 6 (5,3) *        | 2 (6,9) *      | 2 (5,9)              | n.s. |
| Grad 2                             | 2 (1,8) *        | 0 (-) *        | 0 (-)                | n.s. |
| Grad 3                             | 1 (0,9) *        | 0 (-) *        | 0 (-)                | n.s. |

|                            |             |           |            |      |
|----------------------------|-------------|-----------|------------|------|
| Rechtsschenkelblock, n (%) | 5 (4,5)     | 1 (3,4) * | 1 (2,9) *  | n.s. |
| Linksschenkelblock, n (%)  | 13 (11,6) * | 4 (13,8)  | 5 (14,7) * | n.s. |

**Tabelle 12: relevante EKG-Veränderungen**

### 8.1.8. Echokardiographie

Die echokardiographisch gemessene EF war in allen drei Gruppen sehr ähnlich. Im Falle der PVB19/HHV6-Infektion wurde mit  $52,0 \pm 14,2\%$  die höchste EF gemessen. Bei PVB19- lag diese bei  $51,6 \pm 13,6\%$ , bei HHV6-Nachweis bei  $50,7 \pm 12,5\%$ . Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die drei relevanten Durchmesser der linken Herzhöhlen zeigten im Mittel folgende Parameter: LVEDD  $59,4 \pm 10,0$  mm, LVESD  $39,5 \pm 4,7$  mm und LA  $39,6 \pm 8,9$  mm.

Der LVEDD war in der HHV6-Gruppe am größten und in der PVB19/HHV6-Gruppe am geringsten ( $60,8$  mm vs.  $58,1$  mm). Der LVESD war mit  $41,1$  mm ebenfalls bei HHV6-Nachweis am größten und mit  $38,8$  mm im PVB19-Kollektiv am geringsten. Der größte Durchmesser des linken Vorhofs (LA) wurde bei einer HHV6-Infektion ( $42,6$  mm), der geringste bei einer PVB19-Infektion ( $38,7$  mm) dokumentiert. Bei keinem Parameter lag eine statistische Signifikanz vor.

Die mittlere Dicke des interventrikulären Septums (IVS) und der Hinterwand (HW) waren mit  $10,1 \pm 1,7$  mm vs.  $9,9 \pm 1,8$  mm sehr ähnlich. Beim HHV6-Nachweis zeigten sich mit  $10,2$  mm (IVS) und  $10,1$  mm (HW) die höchsten und beim PVB19/HHV6-Nachweis mit  $10,1$  mm (IVS) und  $9,8$  mm (HW) die geringsten Werte.

Bei der fractional shortening (FS) fand sich ebenfalls kein relevanter Unterschied zwischen den einzelnen Virusgruppen (PVB19  $28,7\%$  vs. HHV6  $26,6\%$  vs. PVB19/HHV6  $29,2\%$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim ES-Abstand (PVB19  $10,8$  mm vs. HHV6  $10,3$  mm vs. PVB19/HHV6  $10,5$  mm).

Ein Perikarderguss war in durchschnittlich  $8,0 \pm 3,1\%$  der Fälle nachzuweisen. Das häufigste Auftreten wurde mit  $8,9\%$  bei der Doppelinfection, das geringste mit  $6,2\%$  bei einer HHV6-Infektion beobachtet.

Als weiteren wesentlichen Aspekt galt es regionale oder globale Wandbewegungsstörungen zu diagnostizieren. Diese lagen im Mittel zu  $29,2 \pm 10,5\%$  vor. Am häufigsten mit  $32,7\%$  in der PVB19/HHV6- und am geringsten mit  $27,7\%$  in der PVB19-Gruppe. Bei HHV6-Nachweis

waren diese im Mittel zu 30,9% auffällig. Dieser Unterschied war mit einem  $p=0,0007$  statistisch signifikant.

| Echokardiographie  | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29) | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p             |
|--------------------|------------------|----------------|----------------------|---------------|
| EF (%)             | 51,6±13,6        | 50,7±12,5 *    | 52,0±14,2 *          | n.s.          |
| LVEDD (mm)         | 59,3±9,9         | 60,8±11,4 *    | 58,1±9,2 *           | n.s.          |
| LVESD (mm)         | 38,8±4,8         | 41,1±5,5 *     | 40,3±3,9 *           | n.s.          |
| LA (mm)            | 38,7±9,8 *       | 42,6±7,0       | 39,8±7,5 *           | n.s.          |
| IVS (mm)           | 10,1±1,6 *       | 10,2±2,2 *     | 10,1±1,4             | n.s.          |
| HW (mm)            | 9,9±1,7          | 10,1±2,1 *     | 9,8±1,8 *            | n.s.          |
| FS (%)             | 28,7±10,9        | 26,6±11,5 *    | 29,2±10,8 *          | n.s.          |
| ES-Abstand (mm)    | 10,8±4,2 *       | 10,3±5,8 *     | 10,5±3,3             | n.s.          |
| Perikarderguss (%) | 8,2±2,3          | 6,2±3,4 *      | 8,9±5,5 *            | n.s.          |
| WBST (%)           | 27,7±11,7 *      | 30,9±7,4       | 32,7±9,1 *           | <b>0,0007</b> |

**Tabelle 13: Echokardiographische Parameter**

### 8.1.9. Herzkatheteruntersuchung

Die EF lag im Mittel bei 50,6±13,4%. Die beste Auswurfleistung lag in der PVB19/HHV6-Gruppe (52,8%) vor, bei PVB19- und HHV6-Nachweis war diese etwas geringer (50,3% vs. 49,4%). Eine statistisch relevante Differenz bestand nicht. Beim Herzzeitvolumen lagen entsprechend ähnliche und wiederum nicht signifikante Werte vor. Das größte HZV fand sich bei PVB19/HHV6-Nachweis (5,5 l/min), gefolgt von der PVB19- (5,2 l/min) und der HHV6-Gruppe (5,1 l/min).

Der LVEDP war mit 12,6 mmHg ebenfalls in der PVB19/HHV6-Gruppe etwas höher als bei PVB19- (11,7 mmHg) und HHV6-Nachweis (10,9 mmHg). Eine statistische Signifikanz lag nicht vor.

Bei den linksventrikulären systolischen und diastolischen Drücken zeigten sich in der Gruppe der Doppelinfection (124/9,4 mmHg) höhere Werte als bei einer PVB19- (121/10,4 mmHg) oder

HHV6-Monoinfektion (119/8,7 mmHg). Bei den rechtsventrikulären systolischen und diastolischen Drücken war wiederum das PVB19/HHV6-Kollektiv (31,3/5,9 mmHg) führend (HHV6 29,0/5,6 mmHg vs. PVB19 27,8/5,9 mmHg). Die Unterschiede der links- und rechtsventrikulären Druckwerte waren ebenfalls statistisch nicht signifikant.

Auch der rechtsarterielle Mitteldruck (RA mean) und der pulmonale Kapillardruck (PC) war bei den Patienten mit PVB19/HHV6-Nachweis (4,9 mmHg vs. 10,4 mmHg) höher als PVB- (4,6 mmHg vs. 10,0 mmHg) oder HHV6-Nachweis (4,4 mmHg vs. 8,9 mmHg).

Beim systolischen, diastolischen und mittleren pulmonal-arteriellen Druck lagen in der PVB19-Gruppe (26,2 mmHg vs. 11,4 mmHg vs. 17,1 mmHg) etwas höhere Werte vor als in der PVB19/HHV6- (25,9 mmHg vs. 10,3 mmHg vs. 16,5 mmHg) oder der HHV6-Gruppe (23,7 mmHg vs. 8,3 mmHg vs. 16,3 mmHg). Die Divergenz war für keinen Parameter statistisch relevant.

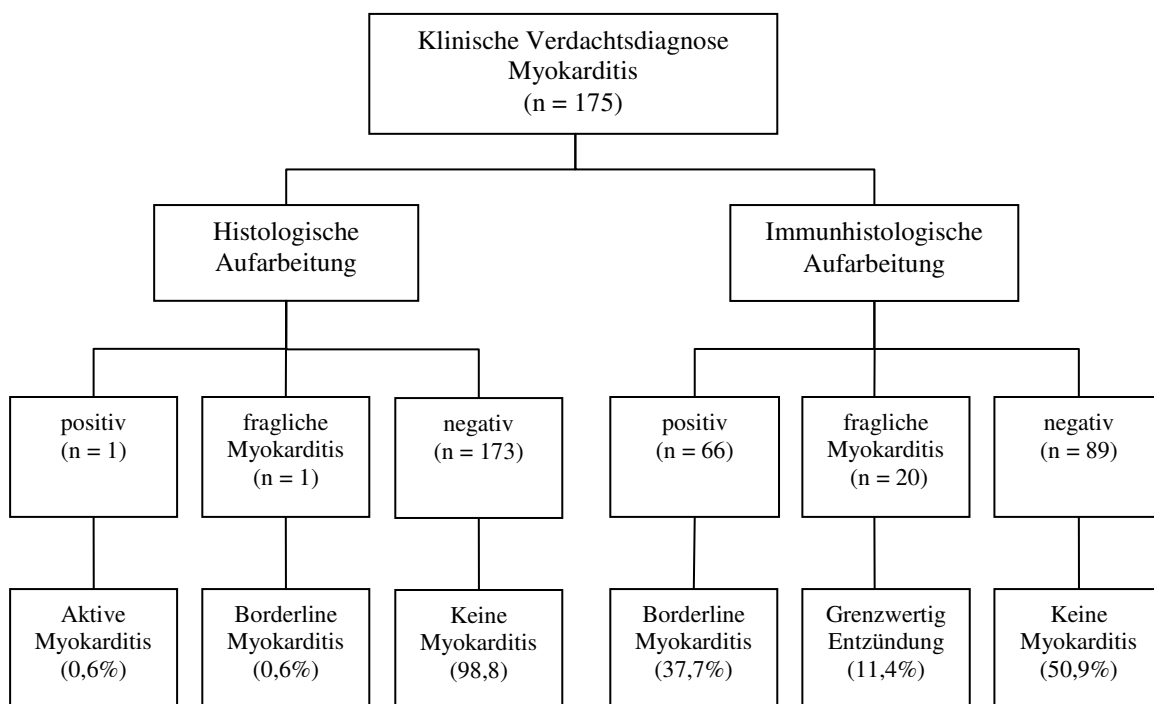
| Herzkatheter          | PVB19<br>(n=112) | HHV6<br>(n=29) | PVB19/HHV6<br>(n=34) | p    |
|-----------------------|------------------|----------------|----------------------|------|
| Ejektionsfraktion (%) | 50,3±14,2        | 49,4±9,4 *     | 52,8±12,7 *          | n.s. |
| HZV (l/min)           | 5,2±1,8          | 5,1±1,4 *      | 5,5±1,9 *            | n.s. |
| LVEDP (mmHg)          | 11,7±6,6         | 10,9±4,3 *     | 12,6±8,8 *           | n.s. |
| LV syst. (mmHg)       | 121±18,7         | 119±14,3 *     | 124±21,6 *           | n.s. |
| LV diast. (mmHg)      | 10,4±4,3 *       | 8,7±6,0 *      | 9,4±5,5              | n.s. |
| RV syst. (mmHg)       | 27,9±11,9 *      | 29,0±8,4       | 31,3±9,0 *           | n.s. |
| RV diast. (mmHg)      | 5,9±4,2          | 5,6±3,2 *      | 5,9±3,9 *            | n.s. |
| RA mean (mmHg)        | 4,6±4,4          | 4,4±2,6 *      | 4,9±4,1 *            | n.s. |
| PA syst. (mmHg)       | 26,2±12,4 *      | 23,7±8,9 *     | 25,9±10,7            | n.s. |
| PA diast. (mmHg)      | 11,4±8,2 *       | 8,3±5,2 *      | 10,3±5,2             | n.s. |
| PA mean (mmHg)        | 17,1±8,5 *       | 16,3±6,5 *     | 16,5±6,6             | n.s. |
| PC (mmHg)             | 10,0±6,9         | 8,9±4,2 *      | 10,4±6,3 *           | n.s. |

**Tabelle 14: Koronarangiographische Parameter**

### 8.1.10. Histologie, Immunhistologie und PCR

Es wurden die Myokardbiopsien von Patienten mit dem klinischen Verdacht einer Myokarditis untersucht. Die Diagnostik erfolgte mittels PCR-Methoden in unserer Klinik sowie in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Molekulare Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Kandolf. Insgesamt zeigte sich bei 1145 Patienten ein viruspositives Ergebnis. Am häufigsten waren PVB 19 mit 25,8%, Enteroviren mit 15,8% und HHV6 mit 8,2% vertreten. Mit 10,4% trat zudem besonders oft die Doppelinfektion mit PVB19/HHV6 auf. Alle anderen Viren bzw. Kombinationsinfektionen blieben unter 2%.

Für diese Arbeit über den klinischen Verlauf wurden nur die Patienten mit positivem Nachweis von PVB19, HHV6 und der Doppelinfektion mit PVB19/HHV6 untersucht. Zudem mussten die Einschlusskriterien, welche unter 8.1. aufgeführt sind erfüllt sein. Somit umfasst das Gesamtkollektiv dieser Arbeit eine Anzahl von 175 Patienten.



**Abbildung 4: Histologischer und immunhistologischer Befund**

Bei der histologischen Auswertung der 175 Patienten konnte nur bei 1,2% der Patienten eine Myokarditis gemäß der Dallas Kriterien nachgewiesen werden. 0,6% der Patienten mit einer aktiven Myokarditis und 0,6% der Patienten mit einer Borderline Myokarditis. Bei 98,8% der Patienten war somit histologisch keine Myokarditis nachweisbar.



Bei der immunhistologischen Untersuchung hingegen waren 37,7% der EMBs positiv, was 66 Patienten entsprach und 11,4% grenzwertig, was 20 Patienten entsprach. Mittels dieser Methode stieg die Sensitivität somit von 0,6% bzw. 1,2% auf 37,7% bzw. 49,1% an, was statistisch hoch signifikant war.

| <b>PCR</b>  | <b>PVB19<br/>(n=112)</b> | <b>HHV6<br/>(n=29)</b>  | <b>PBV19/HHV6<br/>(n=34)</b> | <b>p<br/>PVB19 vs.<br/>HHV6</b> |
|---|--------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| <b>Histologie</b><br>aktive/borderline<br>Myokarditis, n [%]            | 1 [0,9] /<br>1 [0,9]     | 0 [-] /<br>0 [-]        | 0 [-] /<br>0 [-]             | n.s./ n.s.                      |
| <b>Immunhistologie</b><br>borderline/grenzwertige<br>Myokarditis, n [%] | 43 [38,4] /<br>12 [10,7] | 10 [34,5] /<br>4 [13,8] | 13 [38,2] /<br>4 [11,7]      | n.s./n.s.                       |

**Tabelle 15: Histologische und immunhistologische Befunde je Virustyp**

## **8.2. Verlauf der Virusinfektion bei Viruselimination und Viruspersistenz**

Bei allen untersuchten Patienten wurden zwei Verlaufsbiopsien (2. und 3. EMB) durchgeführt. Bei unserem Kollektiv (175 Patienten) erfolgte die 2. EMB 7,6±5,1 Monate, die 3. EMB 17,4±9,2 Monate nach der 1. diagnostischen Biopsie. Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 75,25 Monate.

Bei der 2. EMB lag bei 137 Biopsien (78,2%) eine Viruspersistenz vor. Eine Viruselimination war in 38 Fällen (21,8%) nachweisbar. Auffällig war die deutliche Reduktion des viruspositiven Anteils auf 65,5% in der HHV6-Gruppe von der 1. zur 2. EMB.

Im Vergleich dazu zeigt sich, dass PVB19 unabhängig ob als Mono- oder Doppelinfektion offensichtlich schlechter spontan eliminiert wurde (PVB19: 81,2%, PVB19/HHV6: 79,4%). Dieser differente Verlauf zwischen HHV6 und PBV19 war mit einem  $p < 0,0001$  statistisch hoch signifikant. Im Falle der initialen Doppelinfektion lag bei der 2. EMB zu 55,6% eine Virusreduktion und zu 44,4% eine Viruspersistenz vor. Bei einer Virusreduktion wiederum war zu 86,7% ein positiver PVB19- und zu 13,3% ein positiver HHV6-Befund vorhanden.

Von der 2. zur 3. EMB nahm der Anteil der viruspositiven Patienten von 137 auf 53 ab, was 30,3% vom Gesamtkollektiv entsprach. Zum Zeitpunkt der 3. EMB waren in der PVB19-Gruppe

noch 33,9%, in der PVB19/HHV6- 26,5% und in der HHV6-Gruppe 20,6% mit positivem Virusnachweis. Dieser differente Verlauf war statistisch signifikant ( $p=0,003$ ).

Betrachtet man die einzelnen Virustypen separat, fällt auch hier im Verlauf ein deutlicher Unterschied auf. Beim HHV6-Kollektiv reduzierte sich der viruspositive Anteil von der 1. zur 2. EMB auf 65,5% (19/29 Patienten) und von der 2. zur 3. EMB auf 20,6% (6/29 Patienten). Die deutlichste Regression fand in der HHV6-Gruppe somit von der 2. zur 3. EMB statt.

Demgegenüber verringerte sich in der PVB19-Gruppe der Anteil mit Virusnachweis von der 1. zur 2. EMB auf 81,2% (91/112 Patienten) und bis zur 3. EMB auf 33,9% (38/112 Patienten). Es stellte sich ein statistisch signifikant ( $p<0,0001$ ) unterschiedlicher Verlauf bezüglich der Viruspersistenz bzw. -elimination zwischen den Gruppen mit PVB19- und HHV6-Nachweis dar. Bei der Doppelinfektion zeigte sich zum Zeitpunkt der 2. EMB in 79,4% (27/34 Patienten) eine Viruspersistenz, welche sich zur 3. EMB auf 26,5% (9/34 Patienten) reduzierte. Das Verhältnis von Viruspersistenz zur -reduktion verschob sich von der 2. zur 3. EMB von 44,4% vs. 55,6% zu 66,6% vs. 33,3% zu Gunsten der Persistenz. Im Falle der Virusreduktion lag bei der 2. EMB überwiegend (86,7%) und bei der 3. EMB ausschließlich PVB19 vor.

Betrachtet man den Verlauf von Viruspersistenz, -elimination und -reduktion von der 1. zur 3. EMB, so zeigt sich bei allen Gruppen, dass es überwiegend zur HHV6-Elimination kam und PVB19 eher persistierte.

| Virus                      | 1. EMB<br>(n=175) | 2. EMB<br>(n=175) | 3. EMB<br>(n=175) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| PVB19-Nachweis, n (%)      | 112 (100)         | 91/112 (81,2)     | 38/112 (33,9)     |
| HHV6-Nachweis, n (%)       | 29 (100)          | 19/29 (65,5)      | 6/29 (20,6)       |
| PVB19/HHV6-Nachweis, n (%) | 34 (100)          | 27/34 (79,4)      | 9/34 (26,5)       |
| Viruspersistenz, n (%)     |                   | 12 (44,4)         | 6 (66,6)          |
| Virusreduktion, n (%)      |                   | 15 (55,6)         | 3 (33,3)          |
| PVB19, n (%)               |                   | 13 (86,7)         | 3 (100)           |
| HHV6, n (%)                |                   | 2 (13,3)          | 0 (0)             |

**Tabelle 16: Anteil viruspositiver Endomyokardbiopsien im Verlauf**

Es fiel auf, dass das Spektrum der Patienten überwiegend im mittleren Lebensalter zu finden war. Die größte Patientengruppe lag zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr. Mit 23,4% (41 Patienten) entsprach dieser Anteil fast einem Viertel des Gesamtkollektivs. Darauf folgten die Gruppen zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr sowie zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr mit je 21,7% (38 Patienten). Eine Manifestation fand also zwischen dem 40. und 69. Lebensjahr in ca. zwei Drittel (66,8%) der Fälle statt. Die Altersverteilung in Dekaden in Abhängigkeit vom Virustypen stellt die Abbildung 5 dar.

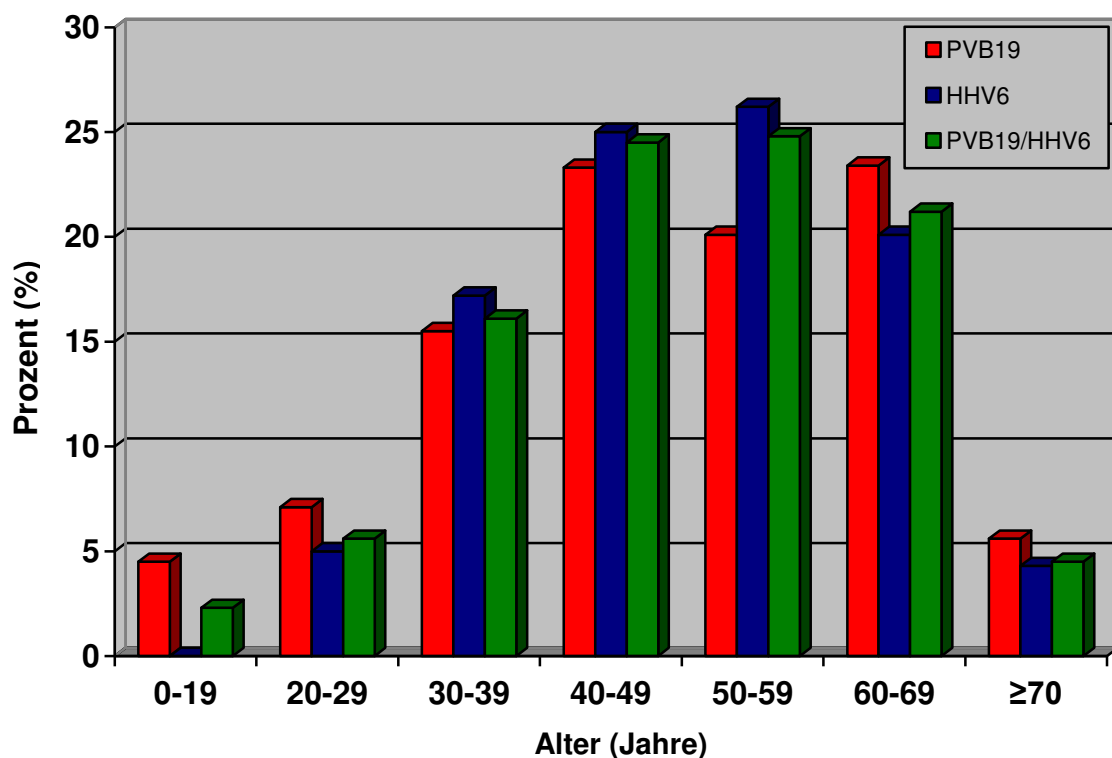


Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten (n=175)

### 8.3. Klinische Beschwerden im Verlauf

Die Angina pectoris Symptomatik nahm insgesamt von der 1. zur 3. EMB von 38,3% auf 12,6% ab, was einen statistisch hoch signifikanten Verlauf darstellt ( $p < 0,0001$ ). Der deutlichste Rückgang der Beschwerden, welcher mehr als eine Halbierung umfasste, war von der 1. zur 2. EMB zu verzeichnen.

Insgesamt kam es bei einer PVB19-, HHV6- und PVB19/HHV6-Elimination im Vergleich zur Viruspersistenz zur Reduktion der Angina pectoris (PVB 12,2% vs. 15,8%; HHV6 17,4% vs.

16,6%; PVB19/HHV6 12,0% vs. 16,7%). Ein signifikant unterschiedlicher Verlauf lag mit  $p=0,05$  nur im PVB19-Kollektiv vor.

Bei der Unterteilung in Ruhe- und Belastungs-AP zeigten sich insgesamt ebenfalls von der 1. zur 3. EMB hoch signifikante ( $p<0,0001$ ) Verläufe (Ruhe-AP 53,4% vs. 44,9%; Belastungs-AP 46,6% vs. 55,1%). In der Ruhe-AP Gruppe kam es nur im PVB19-Kollektiv zum signifikanten Rückgang der Beschwerden (Elimination 44,9% vs. Persistenz 50,0%,  $p=0,0002$ ). Die Gruppe der Patienten mit Belastungs-AP stellt das entsprechende Gegenstück zur Ruhe-AP Gruppe dar. Aber auch hier lag einzig im PVB19-Kollektiv ein statistisch signifikanter Verlauf vor (Elimination 55,1% vs. Persistenz 50,0%,  $p=0,0001$ ).

Es war jedoch auffällig, dass sich im PVB19/HHV6-Kollektiv jeweils grenzwertig nicht signifikante Verläufe boten (Ruhe-AP 44,0% vs. 50,0%; Belastungs-AP 56,0% vs. 50,0%). Im HHV6-Kollektiv lag in Bezug auf die Angina pectoris Symptomatik kein relevanter Unterschied zwischen Viruselimination und -persistenz vor (Ruhe-AP 48,1% vs. 50,0%; Belastungs-AP 51,9% vs. 50,0%).

|                        |   | 1. EMB         | 2. EMB       | 3. EMB         | p                 |
|------------------------|---|----------------|--------------|----------------|-------------------|
| <b>Angina pectoris</b> |   | <b>38,3% *</b> | <b>14,8%</b> | <b>12,6% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19                  | E | 38,7% *        | 14,3%        | 12,2% *        | <b>0,05</b>       |
|                        | P | 39,6% *        | 16,5%        | 15,8% *        |                   |
| HHV6                   | E | 34,9% *        | 10,0%        | 17,4% *        | n.s.              |
|                        | P | 34,1% *        | 10,5%        | 16,6% *        |                   |
| PVB19/HHV6             | E | 37,9% *        | 14,3%        | 12,0% *        | n.s.              |
|                        | R | 38,6%          | 13,3%        | 0%             |                   |
|                        | P | 37,5% *        | 16,7%        | 16,7% *        |                   |
| <b>Belastungs-AP</b>   |   | <b>46,6% *</b> | <b>49,6%</b> | <b>55,1% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19                  | E | 45,9% *        | 50,6%        | 55,1% *        | <b>0,0001</b>     |
|                        | P | 46,6% *        | 47,3%        | 50,0% *        |                   |
| HHV6                   | E | 49,2% *        | 50,0%        | 51,9% *        | n.s.              |
|                        | P | 49,7% *        | 52,6%        | 50,0% *        |                   |
| PVB19/HHV6             | E | 49,0% *        | 57,1%        | 56,0% *        | n.s.              |
|                        | R | 44,8%          | 46,6%        | 0%             |                   |
|                        | P | 46,1% *        | 50,0%        | 50,0% *        |                   |
| <b>Ruhe-AP</b>         |   | <b>53,4% *</b> | <b>50,4%</b> | <b>44,9% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19                  | E | 54,1% *        | 49,4%        | 44,9% *        | <b>0,0002</b>     |
|                        | P | 53,2% *        | 52,7%        | 50,0% *        |                   |
| HHV6                   | E | 50,8% *        | 50,0%        | 48,1% *        | n.s.              |
|                        | P | 50,3% *        | 47,4%        | 50,0% *        |                   |
| PVB19/HHV6             | E | 51,0% *        | 42,9%        | 44,0% *        | n.s.              |
|                        | R | 55,2%          | 53,4%        | 0%             |                   |
|                        | P | 53,3% *        | 50,0%        | 50,0% *        |                   |

**Tabelle 17: Verlauf der Angina pectoris (1.-3. EMB: n=175)**

Die Dyspnoe als häufigstes klinisches Merkmal der systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz wurde zum Zeitpunkt bei der 1. EMB von 65,3% der Patienten angegeben und nahm zur 3. EMB hin auf 18,3% ab, was statistisch hoch signifikant war ( $p < 0,0001$ ). Von der 1. zur 2. EMB reduzierten sich die Beschwerden in einigen Gruppen um bis zu einem Drittel.

Bei der Unterteilung in Ruhe- und Belastungs-Dyspnoe waren insgesamt ein signifikanter Verlauf darstellbar (Ruhe-Dyspnoe 9,5% vs. 4,6%,  $p = 0,05$ ; Belastungsdyspnoe 90,5% vs. 95,4%,  $p = 0,006$ ). Dies war in den einzelnen Virusgruppen jedoch nicht nachweisbar.

|                           |   | 1. EMB         | 2. EMB       | 3. EMB         | p                 |
|---------------------------|---|----------------|--------------|----------------|-------------------|
| <b>Dyspnoe</b>            |   | <b>65,3% *</b> | <b>25,1%</b> | <b>18,3% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19                     | E | 64,2% *        | 23,8%        | 17,6% *        | n.s.              |
|                           | P | 64,9% *        | 25,3%        | 18,4% *        |                   |
| HHV6                      | E | 69,5% *        | 20,0%        | 17,4% *        | n.s.              |
|                           | P | 68,2% *        | 26,3%        | 16,6% *        |                   |
| PVB19/HHV6                | E | 66,3% *        | 28,6%        | 20,0% *        | n.s.              |
|                           | R | 68,3% *        | 26,6%        | 33,3% *        |                   |
|                           | P | 67,1% *        | 25,0%        | 33,3% *        |                   |
| <b>Belastungs-Dyspnoe</b> |   | <b>90,5% *</b> | <b>92,0%</b> | <b>95,4% *</b> | <b>0,006</b>      |
| PVB19                     | E | 89,7% *        | 95,2%        | 96,0% *        | n.s.              |
|                           | P | 90,2% *        | 92,3%        | 94,8% *        |                   |
| HHV6                      | E | 85,6% *        | 90,0%        | 95,7% *        | n.s.              |
|                           | P | 84,8% *        | 89,5%        | 100% *         |                   |
| PVB19/HHV6                | E | 91,5% *        | 85,7%        | 96,0% *        | n.s.              |
|                           | R | 90,3% *        | 93,4%        | 100% *         |                   |
|                           | P | 92,1% *        | 91,7%        | 100% *         |                   |
| <b>Ruhe-Dyspnoe</b>       |   | <b>9,5% *</b>  | <b>8,0%</b>  | <b>4,6% *</b>  | <b>0,05</b>       |
| PVB19                     | E | 10,3% *        | 4,8%         | 4,0% *         | n.s.              |
|                           | P | 9,8% *         | 7,7%         | 5,2% *         |                   |
| HHV6                      | E | 4,4% *         | 10,0%        | 4,3% *         | n.s.              |
|                           | P | 5,2% *         | 10,5%        | 0% *           |                   |
| PVB19/HHV6                | E | 8,5% *         | 14,3%        | 4,0% *         | n.s.              |
|                           | R | 9,7% *         | 6,6%         | 0% *           |                   |
|                           | P | 7,9% *         | 8,3%         | 0% *           |                   |

**Tabelle 18: Verlauf der Dyspnoe (1.-3. EMB: n=175)**

Bei den Symptomen Palpitationen (16,0% vs. 8,0%,  $p = 0,0003$ ), Herzrhythmusstörungen (21,2% vs. 5,1%,  $p < 0,0001$ ) und Leistungsknick (56,6% vs. 13,7%,  $p < 0,0001$ ) zeigten sich von der 1. zur 3. EMB statistisch signifikante Verläufe. Die Belastbarkeit der Patienten war zum Zeitpunkt

der 3. EMB deutlich besser als zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei den einzelnen Virusgruppen fand sich einzig beim Symptom Leistungsknick im PVB19-Kollektiv ein signifikanter Verlauf (12,2% vs. 18,4%, p=0,001). In den anderen Viruskollektiven lag beim Vergleich von Viruselimitation zur Viruspersistenz keinen relevanten Unterschied vor.

In den Gruppen Schwindel und Synkope waren die Verläufe nicht signifikant. Beim Schwindel kam es von der 1. zur 3. EMB zur Reduktion der Beschwerden von 6,3% auf 1,1%. Beim Beschwerdebild Synkope zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier kam es zum Rückgang der Beschwerden, was von 3,4% auf 0,6%.

|                            |   | 1. EMB         | 2. EMB       | 3. EMB        | p                 |
|----------------------------|---|----------------|--------------|---------------|-------------------|
| <b>Schwindel</b>           |   | <b>6,3% *</b>  | <b>3,4%</b>  | <b>1,1% *</b> | n.s.              |
| PVB19                      | E | 5,7% *         | 4,7%         | 1,4% *        | n.s.              |
|                            | P | 6,6% *         | 4,4%         | 2,6% *        |                   |
| HHV6                       | E | 5,9% *         | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                            | P | 6,5% *         | 5,3%         | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E | 5,9% *         | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                            | R | 6,3% *         | 0%           | 0% *          |                   |
|                            | P | 5,8% *         | 0%           | 0% *          |                   |
| <b>Synkope</b>             |   | <b>3,4% *</b>  | <b>0,6%</b>  | <b>0,6% *</b> | n.s.              |
| PVB19                      | E | 3,0% *         | 0%           | 1,3% *        | n.s.              |
|                            | P | 2,6% *         | 1,1%         | 0% *          |                   |
| HHV6                       | E | 2,7% *         | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                            | P | 4,2% *         | 0%           | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E | 5,9% *         | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                            | R | 6,2% *         | 0%           | 0% *          |                   |
|                            | P | 5,6% *         | 0%           | 0% *          |                   |
| <b>Palpitationen</b>       |   | <b>16,0% *</b> | <b>10,9%</b> | <b>8,0% *</b> | <b>0,0003</b>     |
| PVB19                      | E | 15,8% *        | 9,5%         | 8,1% *        | n.s.              |
|                            | P | 14,4% *        | 9,9%         | 7,9% *        |                   |
| HHV6                       | E | 18,1% *        | 10,0%        | 8,7% *        | n.s.              |
|                            | P | 16,5% *        | 10,5%        | 16,6% *       |                   |
| PVB19/HHV6                 | E | 17,4% *        | 14,3%        | 8,0% *        | n.s.              |
|                            | R | 16,2% *        | 13,3%        | 0% *          |                   |
|                            | P | 19,6% *        | 16,6%        | 0% *          |                   |
| <b>Herzrhythmusstörung</b> |   | <b>21,2% *</b> | <b>11,4%</b> | <b>5,1% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19                      | E | 21,5% *        | 9,5%         | 5,4% *        | n.s.              |
|                            | P | 19,2% *        | 11,0%        | 7,9% *        |                   |
| HHV6                       | E | 21,8% *        | 10,0%        | 4,3% *        | n.s.              |
|                            | P | 20,1% *        | 10,5%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E | 22,1% *        | 14,3%        | 4,0% *        | n.s.              |
|                            | R | 24,3% *        | 13,3%        | 0% *          |                   |
|                            | P | 23,6% *        | 16,6%        | 0% *          |                   |

| Leistungsknick |   | 56,6% * | 26,3% | 13,7% * | <0,0001 |
|----------------|---|---------|-------|---------|---------|
| PVB19          | E | 56,5% * | 23,8% | 12,2% * | 0,001   |
|                | P | 54,7% * | 27,5% | 18,4% * |         |
| HHV6           | E | 57,6% * | 20,0% | 13,0% * | n.s.    |
|                | P | 59,3% * | 26,3% | 16,6% * |         |
| PVB19/HHV6     | E | 57,9% * | 28,6% | 12,0% * | n.s.    |
|                | R | 58,7%   | 26,7% | 0%      |         |
|                | P | 60,3% * | 25,0% | 16,7% * |         |

Tabelle 19: Verlauf weiterer klinischer Symptome (1.-3. EMB: n=175)

#### 8.4. Hämodynamik im Verlauf

Bei den hämodynamischen Daten wie dem systolischen und diastolischen Blutdruck sowie der Herzfrequenz zeigten sich zwischen der 1. und 3. EMB in allen Gruppen relativ konstante Parameter, unabhängig vom Virustyp oder vom Virusstatus.

|                                   |   | 1. EMB              | 2. EMB            | 3. EMB              | p    |
|-----------------------------------|---|---------------------|-------------------|---------------------|------|
| <b>Blutdruck syst. (mmHg)</b>     |   | <b>122,2±17,3 *</b> | <b>121,7±14,3</b> | <b>122,1±13,9 *</b> | n.s. |
| PVB19                             | E | 122,6±13,5 *        | 121,8±12,3        | 121,2±14,7 *        | n.s. |
|                                   | P | 120,1±11,4 *        | 120,3±15,2        | 121,1±14,1 *        |      |
| HHV6                              | E | 125,8±10,9 *        | 126,4±10,9        | 127,9±11,3 *        | n.s. |
|                                   | P | 126,1±12,7 *        | 124,8±12,7        | 124,2±15,6 *        |      |
| PVB19/HHV6                        | E | 126,2±15,1 *        | 124,4±13,5        | 125,7±10,8 *        | n.s. |
|                                   | R | 127,7±11,6 *        | 125,9±16,2        | 124,2±14,6 *        |      |
|                                   | P | 125,3±16,8 *        | 126,3±18,1        | 128,1±16,3 *        |      |
| <b>Blutdruck diast. (mmHg)</b>    |   | <b>77,3±13,2 *</b>  | <b>74,9±14,1</b>  | <b>74,5±14,0 *</b>  | n.s. |
| PVB19                             | E | 77,7±11,2 *         | 75,2±14,6         | 75,0±13,9 *         | n.s. |
|                                   | P | 75,9±15,4 *         | 72,3±12,7         | 72,7±15,2 *         |      |
| HHV6                              | E | 76,5±10,7 *         | 74,7±15,3         | 75,8±11,4 *         | n.s. |
|                                   | P | 77,8±13,3 *         | 79,1±16,6         | 78,2±12,7 *         |      |
| PVB19/HHV6                        | E | 78,4±12,0 *         | 78,5±16,2         | 75,8±13,3 *         | n.s. |
|                                   | R | 80,1±14,5 *         | 79,2±17,7         | 76,6±10,9 *         |      |
|                                   | P | 81,5±16,1 *         | 81,2±13,7         | 78,6±14,5 *         |      |
| <b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b> |   | <b>73,4±12,5 *</b>  | <b>73,3±15,2</b>  | <b>72,5±13,3 *</b>  | n.s. |
| PVB19                             | E | 72,1±11,2 *         | 71,2±14,5         | 72,4±14,4 *         | n.s. |
|                                   | P | 72,9±13,7 *         | 72,3±16,2         | 71,2±11,6 *         |      |
| HHV6                              | E | 75,6±10,9 *         | 74,3±14,1         | 72,6±13,9 *         | n.s. |
|                                   | P | 77,2±12,2 *         | 75,8±13,1         | 74,5±17,4 *         |      |
| PVB19/HHV6                        | E | 77,1±14,4 *         | 74,3±16,1         | 75,1±15,5 *         | n.s. |
|                                   | R | 74,9±15,3 *         | 76,1±14,9         | 77,8±11,2 *         |      |
|                                   | P | 75,8±11,9 *         | 73,6±16,2         | 74,7±13,3 *         |      |

Tabelle 20: Verlauf der Hämodynamik (1.-3. EMB: n=175)

## 8.5. Laborchemische Untersuchungen im Verlauf

Im Gesamtkollektiv war die BSG mit 22,9% am häufigsten erhöht. Die initiale Leukozytose, CRP-, BSG- und CK-Erhöhung war jeweils von der 1. zur 3. EMB deutlich regredient und statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Auffällig war, dass bei der 3. EMB im Falle einer Leukozytose, CRP- oder BSG-Erhöhung allein Patienten des PVB19-Kollektivs zu finden waren. Die einzige Ausnahme machte ein gering erhöhter Prozentsatz (4,0%) im PVB19/HHV6-Kollektiv in der Rubrik CK-Erhöhung.

|                     |   | 1. EMB         | 2. EMB       | 3. EMB        | p                 |
|---------------------|---|----------------|--------------|---------------|-------------------|
| <b>Leukozytose</b>  |   | <b>12,6% *</b> | <b>6,2%</b>  | <b>0,6% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19               | E | 13,1% *        | 4,8%         | 1,3% *        | n.s.              |
|                     | P | 12,0% *        | 7,7%         | 0% *          |                   |
| HHV6                | E | 14,5% *        | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                     | P | 12,8% *        | 5,3%         | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6          | E | 10,7% *        | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                     | R | 11,9% *        | 6,6%         | 0% *          |                   |
|                     | P | 12,1% *        | 8,3%         | 0% *          |                   |
| <b>CRP-Erhöhung</b> |   | <b>18,9% *</b> | <b>12,6%</b> | <b>1,1% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19               | E | 18,4% *        | 9,5%         | 1,4% *        | n.s.              |
|                     | P | 19,2% *        | 13,2%        | 2,6% *        |                   |
| HHV6                | E | 18,7% *        | 10,0%        | 0% *          | n.s.              |
|                     | P | 16,3% *        | 10,5%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6          | E | 20,7% *        | 14,3%        | 0% *          | n.s.              |
|                     | R | 18,8% *        | 13,3%        | 0% *          |                   |
|                     | P | 22,6% *        | 16,6%        | 0% *          |                   |
| <b>BSG-Erhöhung</b> |   | <b>22,9% *</b> | <b>9,1%</b>  | <b>2,8% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19               | E | 23,7% *        | 9,5%         | 4,0% *        | n.s.              |
|                     | P | 22,5% *        | 9,9%         | 5,2% *        |                   |
| HHV6                | E | 18,9% *        | 10,0%        | 0% *          | n.s.              |
|                     | P | 22,3% *        | 10,5%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6          | E | 22,7% *        | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                     | R | 24,1% *        | 6,6%         | 0% *          |                   |
|                     | P | 23,6% *        | 8,3%         | 0% *          |                   |
| <b>CK-Erhöhung</b>  |   | <b>16,0% *</b> | <b>4,0%</b>  | <b>1,1% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19               | E | 15,5% *        | 4,8%         | 1,3% *        | n.s.              |
|                     | P | 14,7% *        | 5,5%         | 0% *          |                   |
| HHV6                | E | 17,7% *        | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                     | P | 16,8% *        | 0%           | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6          | E | 17,5% *        | 0%           | 4,0% *        | n.s.              |
|                     | R | 18,1% *        | 6,6%         | 0% *          |                   |
|                     | P | 17,3% *        | 0%           | 0% *          |                   |

Tabelle 21: Verlauf wichtiger Laborparameter (1.-3. EMB: n=175)



## 8.6. EKG-Befunde im Verlauf

T-Negativierungen waren mit 27,4% die häufigsten Erregungsrückbildungsstörungen, gefolgt von ST-Senkungen (14,9%) und ST-Hebungen (11,4%).

Bei den T-Negativierungen war insgesamt eine Reduktion von 27,4% auf 9,7% zu verzeichnen, was statistisch hoch signifikant war ( $p < 0,0001$ ). Beim Vergleich der Viruskollektive zeigte sich einzig in der PVB19-Gruppe ein signifikanter Vorteil zu Gunsten der Viruselimination (8,1% vs. 13,2%,  $p = 0,004$ ). Im HHV6- und PVB19/HHV6-Kollektiv war bei Elimination zwar ebenfalls ein deutlicher Rückgang der T-Negativierungen zu verzeichnen, dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (HHV6 8,7% vs. 16,6%; PVB19/HHV6 8,0% vs. 16,6%),

ST-Senkungen waren im Verlauf ebenfalls hoch signifikant rückläufig (14,9% vs. 1,7%,  $p < 0,0001$ ). Sie traten zu jedem Biopsiezeitpunkt und bei jedem Virustyp häufiger als ST-Hebungen auf. Bei der 3. EMB zeigten sich bis auf einen kleinen Prozentsatz von ST-Senkungen in der PVB19-Gruppe (2,7% vs. 2,6%) durchweg Normalbefunde. Ein statistisch relevanter Verlauf in Bezug auf den Virustyp war nicht vorhanden.

Die ST-Hebungen waren von der 1. zur 3. EMB von 11,4% auf 0% statistisch signifikant rückläufig ( $p < 0,0001$ ). Ein relevanter unterschiedlicher Verlauf beim Vergleich von Viruselimination und -persistenz lag bei keiner Virusgattung vor. Es war auffällig, dass zum Zeitpunkt der 3. EMB keine ST-Hebungen mehr vorhanden waren. Beim PVB19/HHV6-Klientel lag dieser Normalbefund bereits ab der 2. EMB vor.

|                     |   | 1. EMB         | 2. EMB       | 3. EMB        | p                 |
|---------------------|---|----------------|--------------|---------------|-------------------|
| <b>ST-Hebungen</b>  |   | <b>11,4% *</b> | <b>4,6%</b>  | <b>0% *</b>   | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19               | E | 10,0% *        | 4,8%         | 0% *          | n.s.              |
|                     | P | 12,8% *        | 6,6%         | 0% *          |                   |
| HHV6                | E | 10,6% *        | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                     | P | 9,9% *         | 5,3%         | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6          | E | 10,4% *        | 0%           | 0% *          | n.s.              |
|                     | R | 12,2% *        | 0%           | 0% *          |                   |
|                     | P | 11,9% *        | 0%           | 0% *          |                   |
| <b>ST-Senkungen</b> |   | <b>14,9% *</b> | <b>12,6%</b> | <b>1,7% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19               | E | 14,4% *        | 9,5%         | 2,7% *        | n.s.              |
|                     | P | 15,7% *        | 13,2%        | 2,6% *        |                   |
| HHV6                | E | 14,6% *        | 10,0%        | 0% *          | n.s.              |
|                     | P | 13,2% *        | 10,5%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6          | E | 13,9% *        | 14,3%        | 0% *          | n.s.              |
|                     | R | 14,5% *        | 13,3%        | 0% *          |                   |
|                     | P | 16,1% *        | 16,6%        | 0% *          |                   |

| <b>T-Negativierung</b> |   | <b>27,4% *</b> | <b>21,1%</b> | <b>9,7% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
|------------------------|---|----------------|--------------|---------------|-------------------|
| PVB19                  | E | 27,8% *        | 19,0%        | 8,1% *        | <b>0,004</b>      |
|                        | P | 29,1% *        | 23,1%        | 13,2% *       |                   |
| HHV6                   | E | 24,8% *        | 20,0%        | 8,7% *        | n.s.              |
|                        | P | 23,3% *        | 21,1%        | 16,6% *       |                   |
| PVB19/HHV6             | E | 25,0% *        | 14,3%        | 8,0% *        | n.s.              |
|                        | R | 26,6%          | 20,0%        | 0%            |                   |
|                        | P | 27,7% *        | 25,0%        | 16,6% *       |                   |

**Tabelle 22: Verlauf relevanter EKG-Veränderungen (1.-3. EMB: n=175)**

Die Herzrhythmusstörungen waren von der 1. zur 3. EMB im Gesamtkollektiv immer rückläufig, aber nur die den Gruppen Sinustachykardie und ventrikuläre Extrasystolen (VES) signifikante ( $p < 0,0001$ ). Bei der Sinustachykardie war insgesamt ein Rückgang von 10,5% auf 0,6% und bei den ventrikulären Extrasystolen von 13,1% auf 1,1% zu verzeichnen.

Betrachtet man nun die Virusgattungen an sich, so stellt sich einzig beim Linksschenkelblock im PVB19-Kollektiv ein statistisch signifikanter Verlauf dar (Elimination 9,4% vs. Persistenz 15,8%,  $p < 0,0001$ ). Bei den Viruskollektiven HHV6 und PVB19/HHV6 lagen vergleichbare Parameter vor, welche aber nicht statistisch signifikant waren. Im Falle einer Viruspersistenz war die Häufigkeit des Linksschenkelblocks jedoch immer zunehmend (PVB19: 11,4% vs. 15,8%, HHV6: 14,7% vs. 16,6%, PVB19/HHV6: 13,8% vs. 16,6%).

Ein ähnliches Bild stellte sich im PVB19-Kollektiv beim Vergleich von Viruselimination und -persistenz beim Rechtsschenkel- (4,8% vs. 5,3%) und AV-Block (7,5% vs. 7,9%) sowie in der HHV6- (10,6% vs. 16,6%) und PVB19/HHV6-Gruppe (7,8% vs. 16,6%) bei der Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern dar.

Bei allen anderen EKG-Veränderungen traten beim Vergleich von Viruselimination zur -persistenz keine statistisch signifikanten Verläufe auf.

|                                |   | 1. EMB        | 2. EMB      | 3. EMB        | p    |
|--------------------------------|---|---------------|-------------|---------------|------|
| <b>Arrhyth. absol. bei VHF</b> |   | <b>9,7% *</b> | <b>9,7%</b> | <b>8,6% *</b> | n.s. |
| PVB19                          | E | 10,2% *       | 9,5%        | 6,7% *        | n.s. |
|                                | P | 9,4% *        | 9,9%        | 7,9% *        |      |
| HHV6                           | E | 9,8% *        | 10,0%       | 8,7% *        | n.s. |
|                                | P | 10,6% *       | 10,5%       | 16,6% *       |      |
| PVB19/HHV6                     | E | 9,5% *        | 14,3%       | 8,0% *        | n.s. |
|                                | R | 8,9%          | 6,6%        | 0%            |      |
|                                | P | 7,8% *        | 8,3%        | 16,6% *       |      |

|                            |   |  |                |             |               |                   |
|----------------------------|---|--|----------------|-------------|---------------|-------------------|
| <b>Sinustachykardie</b>    |   |  | <b>10,5% *</b> | <b>3,4%</b> | <b>0,6% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19                      | E |  | 10,0% *        | 4,7%        | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 11,2% *        | 4,4%        | 2,6% *        |                   |
| HHV6                       | E |  | 9,3% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 10,8% *        | 5,3%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E |  | 11,1% *        | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | R |  | 11,8% *        | 0%          | 0% *          |                   |
|                            | P |  | 12,2% *        | 0%          | 0% *          |                   |
| <b>SVES</b>                |   |  | <b>5,7% *</b>  | <b>6,2%</b> | <b>3,4% *</b> | n.s.              |
| PVB19                      | E |  | 5,0% *         | 4,8%        | 4,0% *        | n.s.              |
|                            | P |  | 5,9% *         | 8,8%        | 5,3% *        |                   |
| HHV6                       | E |  | 7,1% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 6,6% *         | 5,3%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E |  | 5,3% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | R |  | 6,4% *         | 6,6%        | 0% *          |                   |
|                            | P |  | 5,8% *         | 8,3%        | 0% *          |                   |
| <b>VES</b>                 |   |  | <b>13,1% *</b> | <b>8,0%</b> | <b>1,1% *</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| PVB19                      | E |  | 13,1% *        | 4,8%        | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 14,0% *        | 7,7%        | 2,6% *        |                   |
| HHV6                       | E |  | 13,5% *        | 10,0%       | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 13,9% *        | 10,5%       | 4,3% *        |                   |
| PVB19/HHV6                 | E |  | 10,9% *        | 14,3%       | 0% *          | n.s.              |
|                            | R |  | 11,7% *        | 6,6%        | 0% *          |                   |
|                            | P |  | 12,7% *        | 8,3%        | 0% *          |                   |
| <b>VT</b>                  |   |  | <b>1,1% *</b>  | <b>0,6%</b> | <b>0% *</b>   | n.s.              |
| PVB19                      | E |  | 1,7% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 2,1% *         | 1,1%        | 0% *          |                   |
| HHV6                       | E |  | 0% *           | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 0% *           | 0%          | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E |  | 0% *           | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | R |  | 0% *           | 0%          | 0% *          |                   |
|                            | P |  | 0% *           | 0%          | 0% *          |                   |
| <b>AV-Block gesamt (%)</b> |   |  | <b>7,4% *</b>  | <b>4,6%</b> | <b>3,4% *</b> | n.s.              |
| PVB19                      | E |  | 8,2% *         | 4,8%        | 4,0% *        | n.s.              |
|                            | P |  | 7,5% *         | 6,6%        | 7,9% *        |                   |
| HHV6                       | E |  | 7,3% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 6,6% *         | 5,3%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E |  | 5,4% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | R |  | 5,8% *         | 0%          | 0% *          |                   |
|                            | P |  | 6,5% *         | 0%          | 0% *          |                   |
| <b>Rechtsschenkelblock</b> |   |  | <b>4,0% *</b>  | <b>4,6%</b> | <b>2,9% *</b> | n.s.              |
| PVB19                      | E |  | 4,1% *         | 4,8%        | 4,0% *        | n.s.              |
|                            | P |  | 4,8% *         | 5,5%        | 5,3% *        |                   |
| HHV6                       | E |  | 3,7% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | P |  | 2,8% *         | 5,3%        | 0% *          |                   |
| PVB19/HHV6                 | E |  | 2,1% *         | 0%          | 0% *          | n.s.              |
|                            | R |  | 3,0% *         | 6,6%        | 0% *          |                   |
|                            | P |  | 3,2% *         | 0%          | 0% *          |                   |

|                           |   |                |              |                |                   |
|---------------------------|---|----------------|--------------|----------------|-------------------|
| <b>Linksschenkelblock</b> |   | <b>12,6% *</b> | <b>12,6%</b> | <b>10,9% *</b> | n.s.              |
| PVB19                     | E | 11,9% *        | 9,5%         | 9,4% *         | <b>&lt;0,0001</b> |
|                           | P | 11,4% *        | 13,2%        | 15,8% *        |                   |
| HHV6                      | E | 13,2% *        | 10,0%        | 8,7% *         | n.s.              |
|                           | P | 14,7% *        | 15,8%        | 16,6% *        |                   |
| PVB19/HHV6                | E | 15,7% *        | 14,3%        | 8,0% *         | n.s.              |
|                           | R | 14,5% *        | 13,3%        | 13,3% *        |                   |
|                           | P | 13,8% *        | 16,6%        | 16,6% *        |                   |

**Tabelle 23: Verlauf weiterer EKG-Veränderungen (1.-3. EMB: n=175)**

## 8.7. Verlauf der Funktionsparameter bei Viruselimination und Viruspersistenz

### 8.7.1. Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion (EF) war zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung im Durchschnitt  $51,5 \pm 13,3\%$  und somit mäßig reduziert. Die Ausgangsparameter bei einer Infektion mit PVB19 lagen mit 52% bei Viruselimination und 51% bei Viruspersistenz nah beieinander. Bei PVB19-Elimination kam es im Vergleich zur Viruspersistenz zu einer deutlicheren Zunahme der Ejektionsfraktion (58% vs. 54%). Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,001$ ). Der differenzierte Verlauf war bereits ab der 2. EMB vorhanden. Während es bei Viruselimination zu einem EF-Anstieg von 52% auf 56% kam, war dieser bei Viruspersistenz von 51% auf 53% weniger deutlich ausgeprägt. Von der 2. zur 3. EMB war der EF-Zuwachs geringer und nur noch leicht different (Elimination 56% vs. 58%, Persistenz 53% vs. 54%).

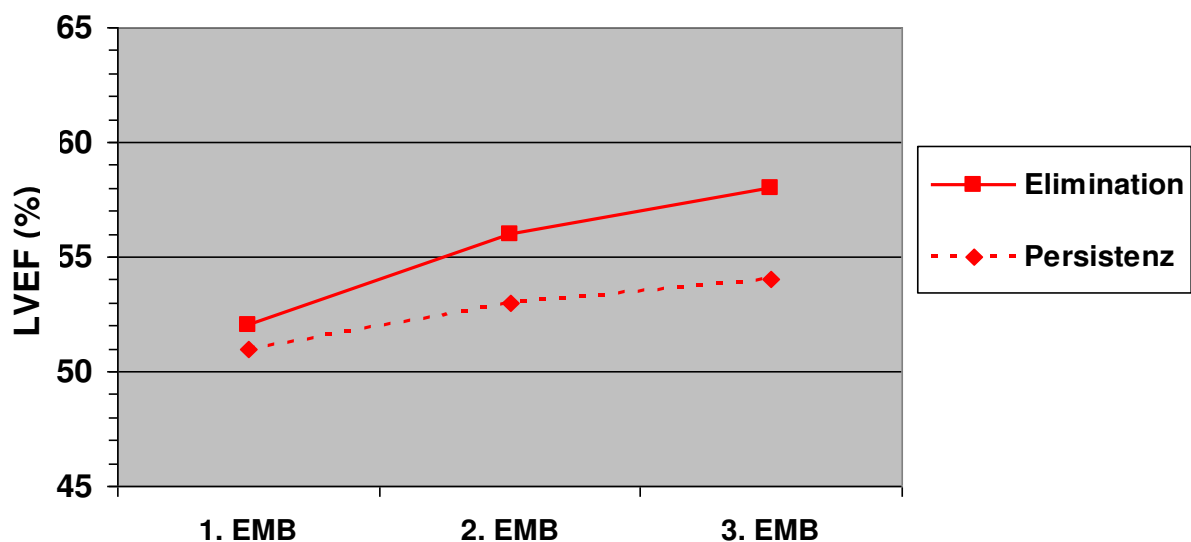


Abbildung 6: Verlauf der LVEF bei PVB19-Elimination und -Persistenz, n=112

Bei HHV6 lagen die Ausgangswerte um 2% (50% vs. 52%) auseinander. Im Verlauf war die Verbesserung der LVEF bei Viruselimination statistisch signifikant (Elimination 50% vs. 55%, Persistenz 52% vs. 53%,  $p=0,0002$ ). Während die LVEF zwischen der 1. und 2. EMB nur gering different zunahm (Elimination 50% vs. 52%, Persistenz 52% auf 53%), kam es von der 2. zur 3. EMB bei Viruspersistenz zur Stagnation der EF bei 53%, bei Viruselimination hingegen zur Verbesserung von 52% auf 55%.

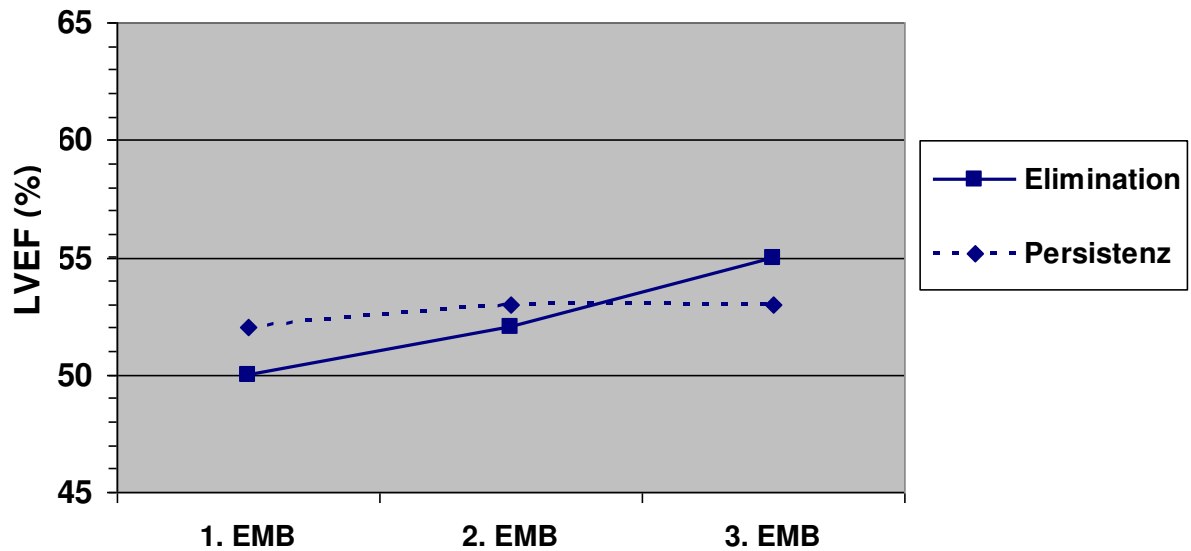


Abbildung 7: Verlauf der LVEF bei HHV6-Elimination und -Persistenz, n=29

Die Ausgangsparameter lagen zwischen 50% bis 53%. Nach der kompletten Elimination der Doppelinfektion war ein Anstieg der EF von 50% auf 54% zu verzeichnen, wobei die Zunahme von der 1. zur 2. EMB (50% vs. 53%) deutlicher ausfiel als von der 2. zur 3. EMB (53% vs. 54%). Bei der Virusreduktion kam es ebenfalls zur Verbesserung der LV-Funktion (53% vs. 56%). Lag eine Viruspersistenz vor, so zeigte sich insgesamt nur ein leichter EF-Anstieg (52% vs. 53%), wobei zwischen der 1. zur 2. EMB sogar eine Stagnation bei 52% zu verzeichnen war. Bei Vergleich von Viruselimination und -persistenz zeigte sich ein statistisch relevanter Unterschied ( $p=0,009$ ).

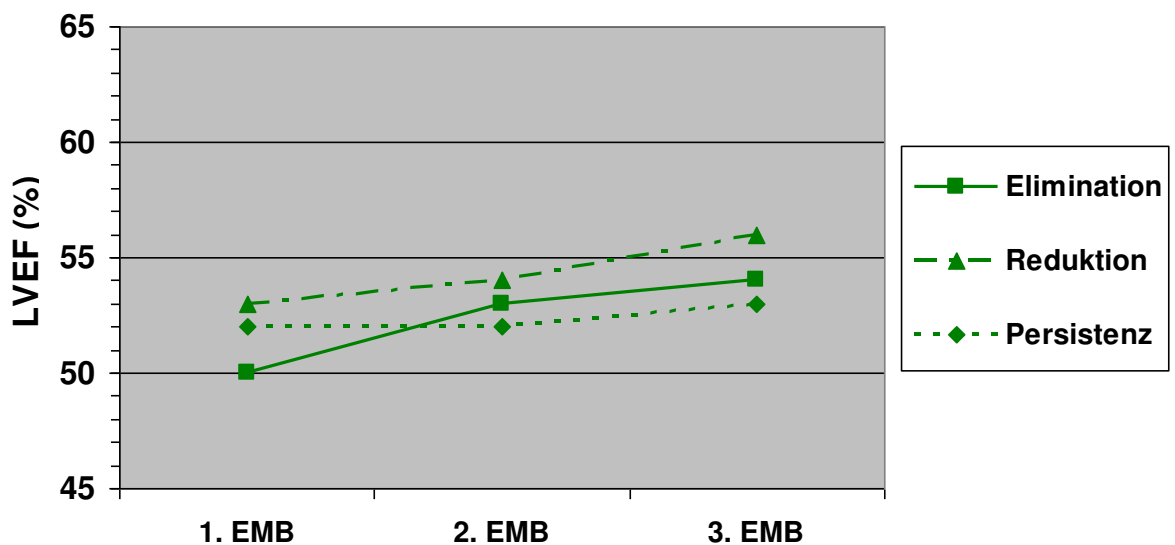


Abbildung 8: Verlauf der LVEF bei PVB19/HHV6-Elimination, -Reduktion und -Persistenz, n=34

Insgesamt kann man feststellen, dass die LVEF im Verlauf immer zunehmend war, unabhängig vom Virustyp oder Virusstatus. Bei Viruselimination war dieser Anstieg deutlicher als bei Viruspersistenz oder -reduktion und damit jeweils statistisch signifikant. Beim Vergleich von Virusreduktion und -persistenz war zwar ebenfalls eine Differenz zu verzeichnen, welche aber nicht statistisch signifikant war.

### 8.7.2. Verlauf des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) ist ein wichtiger Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Ventrikeldilatation. Bei PVB19-Elimination zeigte sich eine Reduktion des Durchmessers von 59 mm bei der 1. EMB auf 54 mm bei der 3. EMB. Bei den Patienten mit Viruspersistenz kam es ebenfalls zu einer Abnahme des LVEDD, jedoch nur um 3 mm, von 59 mm auf 56 mm. Bei gleichen Ausgangsparemetern (59%) war ein statistisch signifikanter Verlauf bis zur 3. EMB darstellbar, ( $p=0,03$ ).

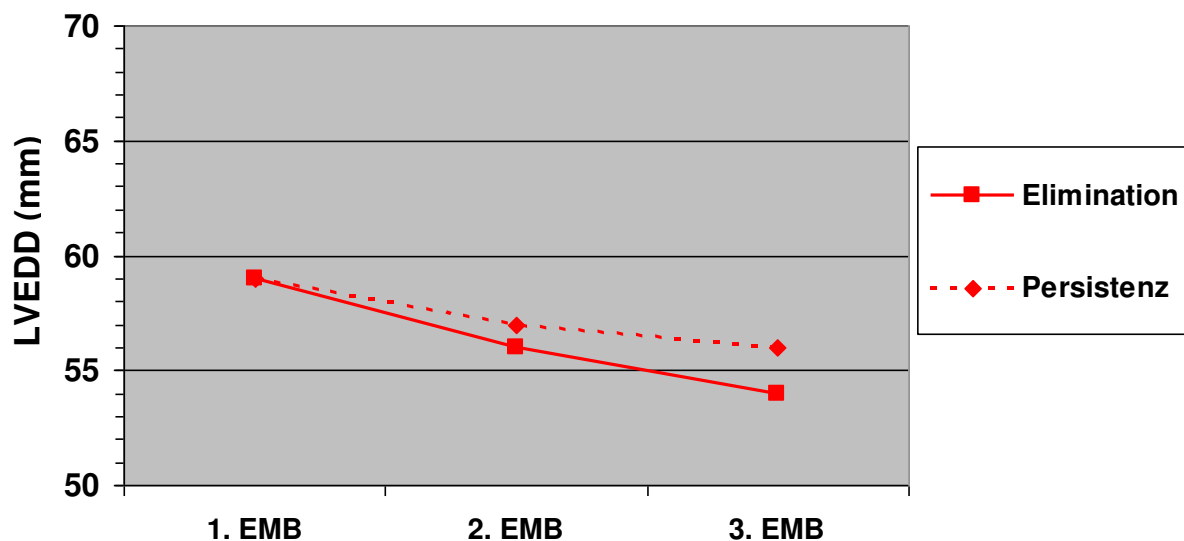


Abbildung 9: Verlauf des LVEDD bei PVB19-Elimination und -Persistenz, n=112

Bei HHV6-Elimination zeigte sich von der 1. zur 2. EMB (61 mm vs. 59 mm) ein etwas geringerer Rückgang des Ventrikeldurchmessers als von der 2. zur 3. EMB (59 mm vs. 56 mm). Bei Viruspersistenz kam es zwischen der 1. und 2. EMB zur Stagnation bei 60%, von der 2. zur 3. EMB reduzierte sich der Durchmesser von 60 mm auf 58 mm.

Insgesamt verringerte sich bei Elimination von HHV6 der LV-Durchmesser von 61 mm auf 56 mm, bei Viruspersistenz von 60 mm auf 58 mm, was statistisch signifikant war ( $p=0,006$ ).

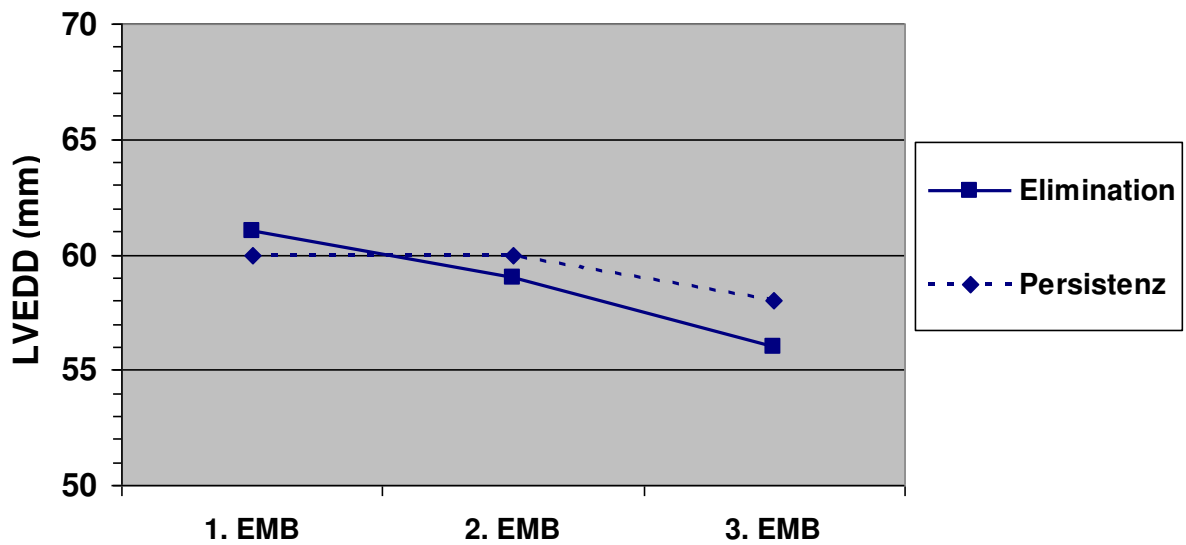


Abbildung 10: Verlauf des LVEDD bei HHV6-Elimination und -Persistenz, n=29

Im Falle einer Doppelinfektion verringerte sich der linksventrikuläre Durchmesser am deutlichsten bei Virusreduktion (60 mm vs. 55 mm), wobei von der 1. zur 2. EMB der prominenteste Rückgang zu verzeichnen war (60 mm vs. 56 mm). Nach kompletter Elimination reduzierte sich der LVEDD von der 1. zur 3. EMB von 57 mm auf 53 mm, bei Viruspersistenz hingegen nur von 58 mm auf 56 mm. Beim Vergleich von Virusreduktion und -persistenz lag eine statistische Signifikanz vor ( $p=0,007$ ), wie bei der Gegenüberstellung von Viruselimination und -persistenz war dies nicht der Fall.

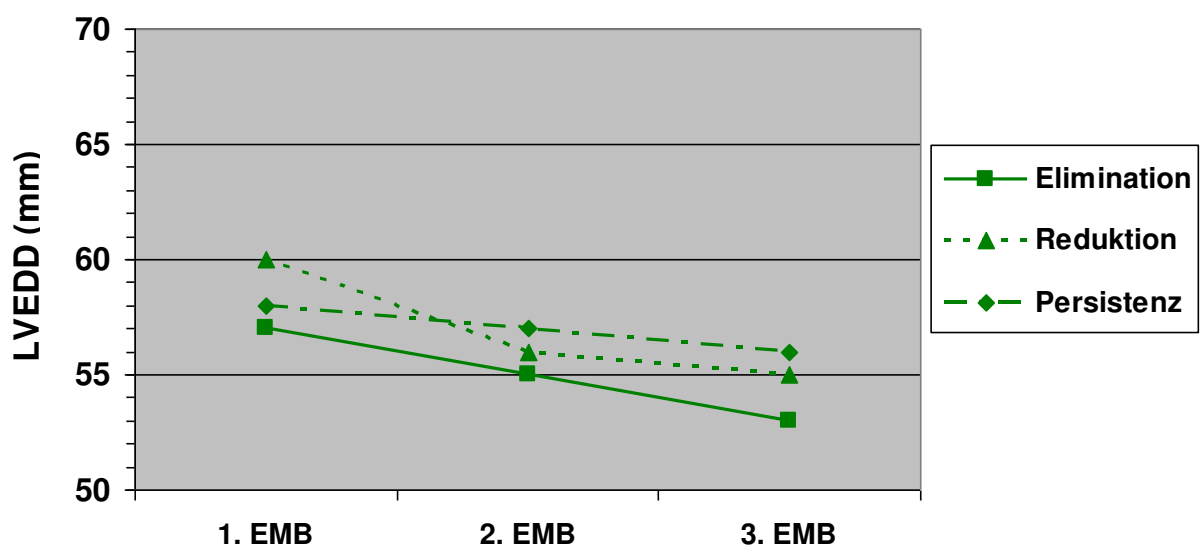


Abbildung 11: Verlauf des LVEDD bei PVB19/HHV6-Elimination, -Reduktion und -Persistenz, n=34



Insgesamt zeigte sich durchweg eine Reduktion des LVEDD, welche beim Vergleich von Viruselimination und -persistenz im PVB19- und HHV6-Kollektiv und bei der Gegenüberstellung von Virusreduktion und -persistenz im PVB19/HHV6-Kollektiv statistisch signifikant ausgeprägt war.

### 8.7.3. Verlauf des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers

Bei PVB19-Elimination kam es im Vergleich zur Viruspersistenz zur deutlicheren Reduktion des LVESD (Elimination 40 mm vs. 36 mm, Persistenz 38 mm vs. 35 mm. Die deutlichste Abnahme lag mit 40 mm auf 37 mm bei Viruselimination von der 1. zur 2. EMB vor. Bei Viruspersistenz hingegen verringerte sich der Durchmesser am deutlichsten von der 2. zur 3. EMB, hier zeigte sich ein Rückgang von 37 mm auf 35 mm.

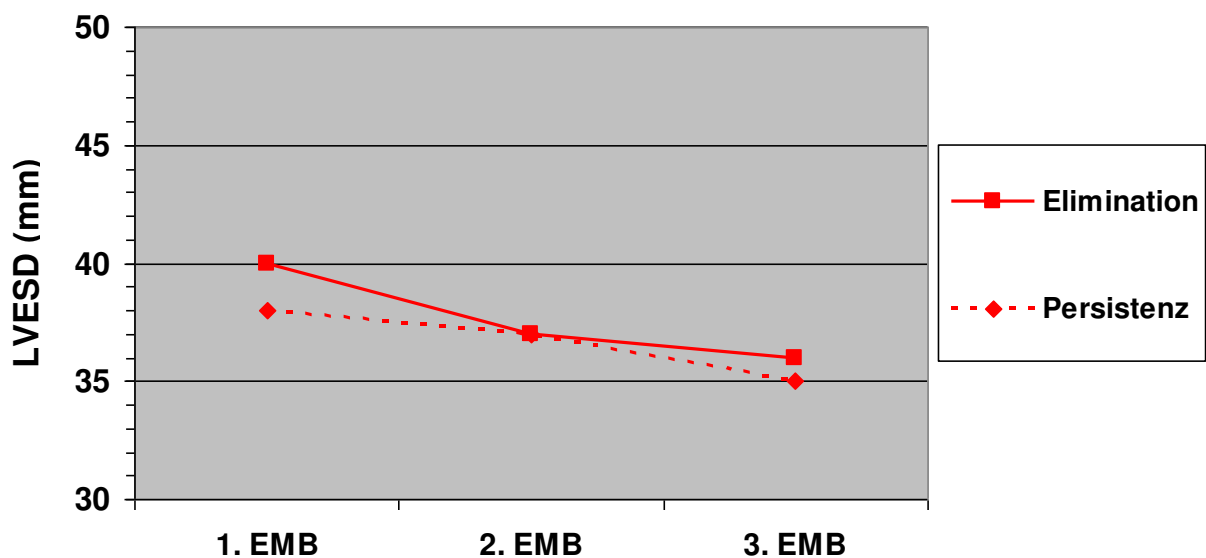


Abbildung 12: Verlauf des LVESD bei PVB19-Elimination und -Persistenz, n=112

Die Ausgangsparameter in der HHV6-Gruppe waren mit 40 mm und 41 mm ähnlich. Bei Elimination kam es zur Reduktion des LVESD von 41 mm auf 37 mm. Im Vergleich dazu war der Durchmesser bei Viruspersistenz von 40 mm auf 39 mm nur gering rückläufig. Der deutlichste Rückgang fand sich zwischen der 2. und 3. EMB bei Viruselimination (40 mm vs. 37 mm). Vergleicht man den Verlauf, so war er statistisch signifikant ( $p=0,02$ ).

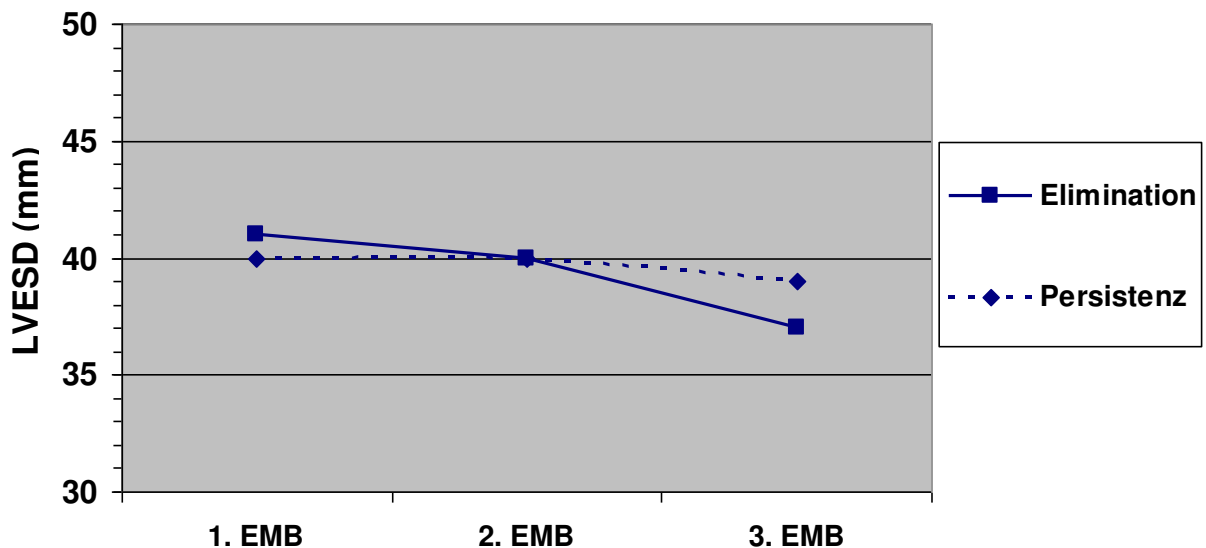


Abbildung 13: Verlauf des LVESD bei HHV6-Elimination und -Persistenz, n=29

Bei einer Doppelinfektion war der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser nach Viruselimination von 41 mm auf 36 mm, bei Viruspersistenz hingegen nur von 40 mm auf 38 mm rückläufig ( $p=0,01$ ). Im Falle einer Reduktion verringerte sich der LVESD von 38 mm auf 35 mm, der Vergleich von Virusreduktion und -persistenz war nicht statistisch signifikant. Die Verringerung des LVESD war bei Viruselimination und -reduktion zwischen der 1. und 2. EMB deutlicher ausgeprägt als bei Viruspersistenz (Elimination 41 mm vs. 38 mm, Reduktion 38 mm vs. 36 mm, Persistenz 40 mm vs. 39 mm). Von der 2. zur 3. EMB waren die Unterschiede geringer (Elimination 38 mm vs. 36 mm, Reduktion 36 mm vs. 35 mm, Persistenz 39 mm vs. 38 mm).

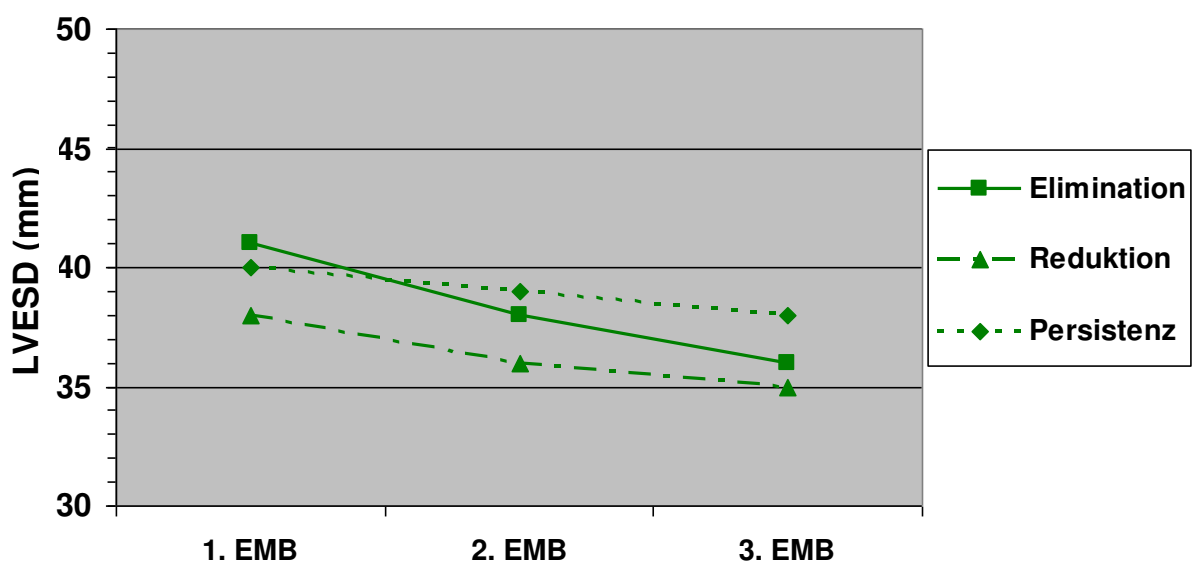


Abbildung 14: Verlauf des LVESD bei PVB19/HHV6-Elimination, -Reduktion und -Persistenz, n=34

Insgesamt zeigte sich durchweg eine Reduktion des LVESD, unabhängig von Viruselimination, -persistenz oder -reduktion. Ein statistisch signifikanter Verlauf lag beim Vergleich von Viruselimination und -persistenz jedoch nur in der HHV6- ( $p=0,02$ ) und PVB19/HHV6-Gruppe ( $p=0,01$ ) vor.

#### 8.7.4. Verlauf des Durchmessers des linken Vorhofs

Der Durchmesser des linken Vorhofs (LA) nahm bei Viruselimination beim PVB19 von initial 41 mm auf 38 mm zur 3. EMB ab. Bei Viruspersistenz zeigte sich eine Reduktion von 39 mm auf 38 mm. Während sich bei PVB19-Elimination der Durchmesser zwischen der 2. und 3. EMB von 40 mm auf 38 mm reduzierte, kam es bei Viruspersistenz zur Stagnation bei 38 mm. Eine statistische Signifikanz lag nicht vor.

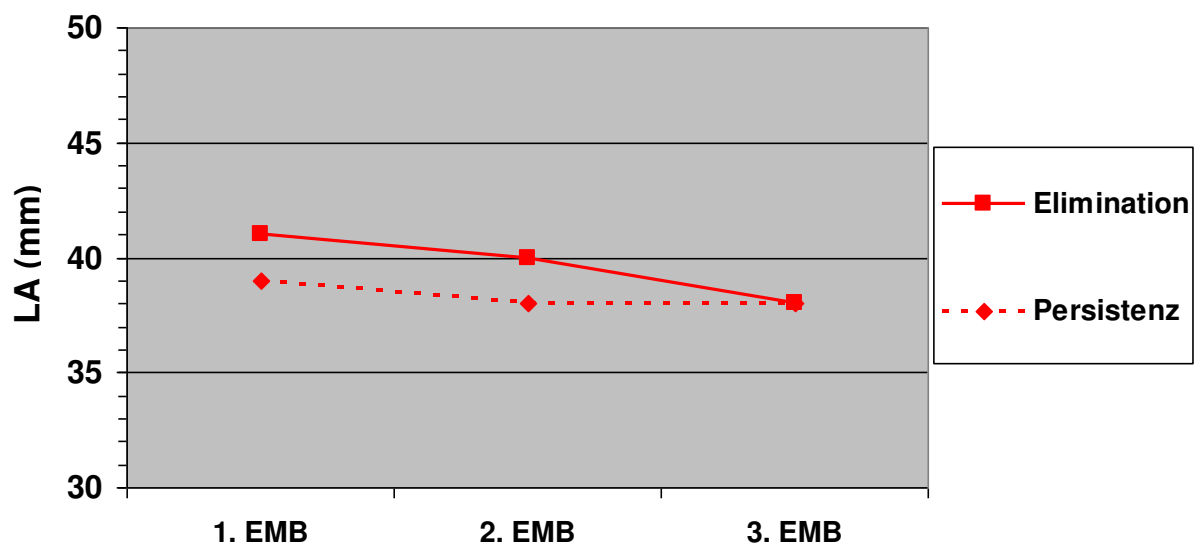


Abbildung 15: Verlauf des LA bei PVB19-Elimination und -Persistenz, n=112

In der HHV6-Gruppe stellte sich bei Elimination (42 mm vs. 40 mm) und Persistenz (43 mm vs. 41 mm) letztlich jeweils eine Reduktion von 2 mm dar. Während sich bei Elimination zwischen der 1. und 2. EMB eine Stagnation bei 42 mm zeigte, kam es bei Persistenz zur Reduktion von 43 mm auf 42 mm. Demgegenüber kam es zwischen der 2. und 3. EMB bei HHV6-Elimination zur Verringerung des LA-Durchmessers von 42 mm auf 40 mm, bei Viruspersistenz von 42 mm auf 41 mm.

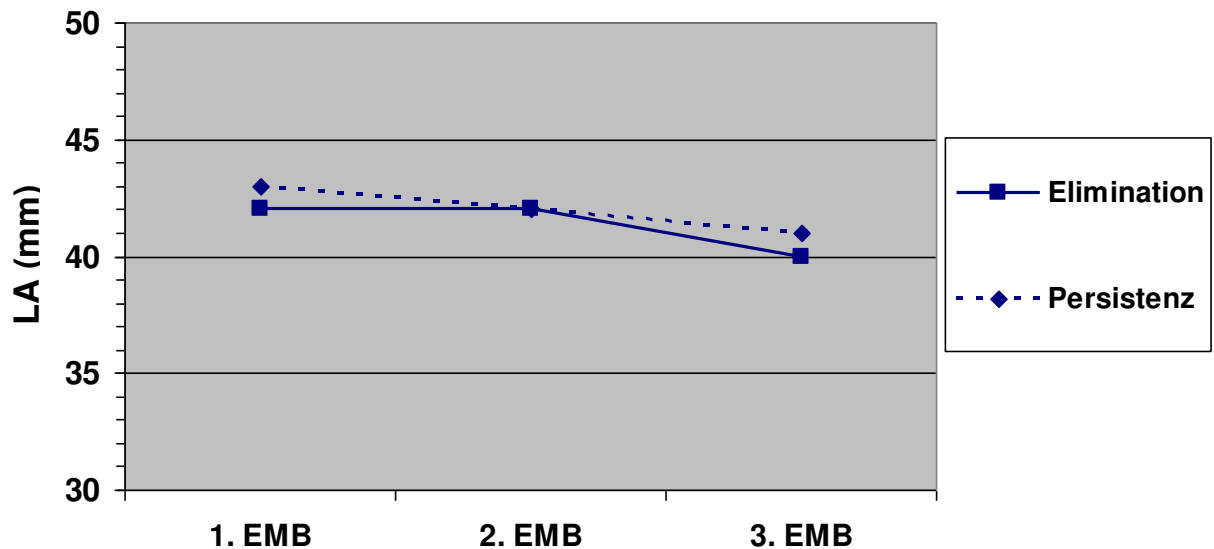


Abbildung 16: Verlauf des LA bei HHV6-Elimination und -Persistenz, n=29

Bei Elimination oder Reduktion von PVB19/HHV6 nahm der Durchmesser des linken Vorhofs zwischen der 1. zur 3. EMB jeweils um 3 mm ab (Elimination 39 mm vs. 36 mm, Reduktion 41 mm vs. 38 mm). Bei Viruspersistenz hingegen verringerte sich der linke Vorhof nur von 41 mm auf 40 mm. Während sich zwischen der 1. und 2. EMB der LA bei Elimination und Reduktion jeweils um 2 mm verkleinerte, war es bei Persistenz 1 mm. Zwischen der 2. und 3. EMB zeigte sich wiederum bei Elimination und Reduktion ein gleichmäßiger Rückgang des Durchmessers um 1 mm (Elimination 37 mm vs. 36 mm, Reduktion 39 mm vs. 38 mm), bei Viruspersistenz hingegen kam es zur Stagnation bei 40 mm. Im Verlauf der Gruppen lag kein relevanter Unterschied vor.

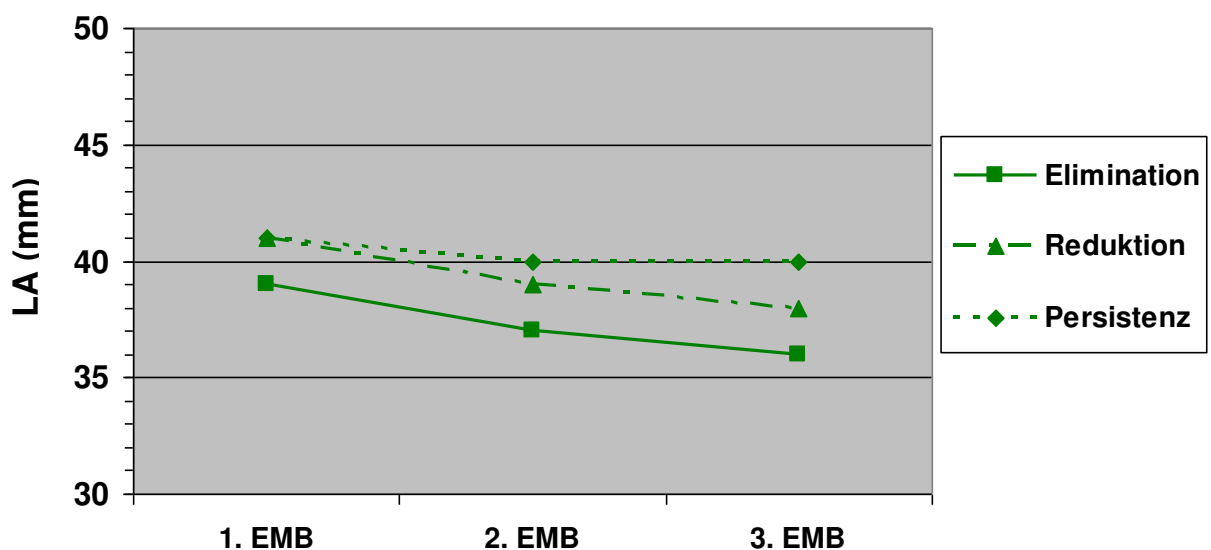


Abbildung 17: Verlauf des LA bei PVB19/HHV6-Elimination, -Reduktion und -Persistenz, n=34

Insgesamt kam es bei allen Kollektiven und unabhängig vom Virustyp letztlich zur Durchmesserreduktion des linken Vorhofs. Ein signifikant differenter Verlauf lag in keiner Gruppe vor.

### 8.7.5. Verlauf der interventrikulären Septumdicke

Die Dicke des interventrikulären Septums (IVS) verringerte sich in der Parvovirus B19-Gruppe bei Viruselimination von der 1. zur 3. EMB von 10,2 mm auf 10,0 mm. Bei Viruspersistenz war die Reduktion mit 10,0 mm vs. 9,9 mm zu verzeichnen. Bei PVB19-Persistenz blieb zwischen der 1. und 2. EMB die Septumdicke unverändert, wohingegen es bei Viruselimination zur kontinuierlichen Reduktion kam. Die Differenz war statistisch nicht signifikant.

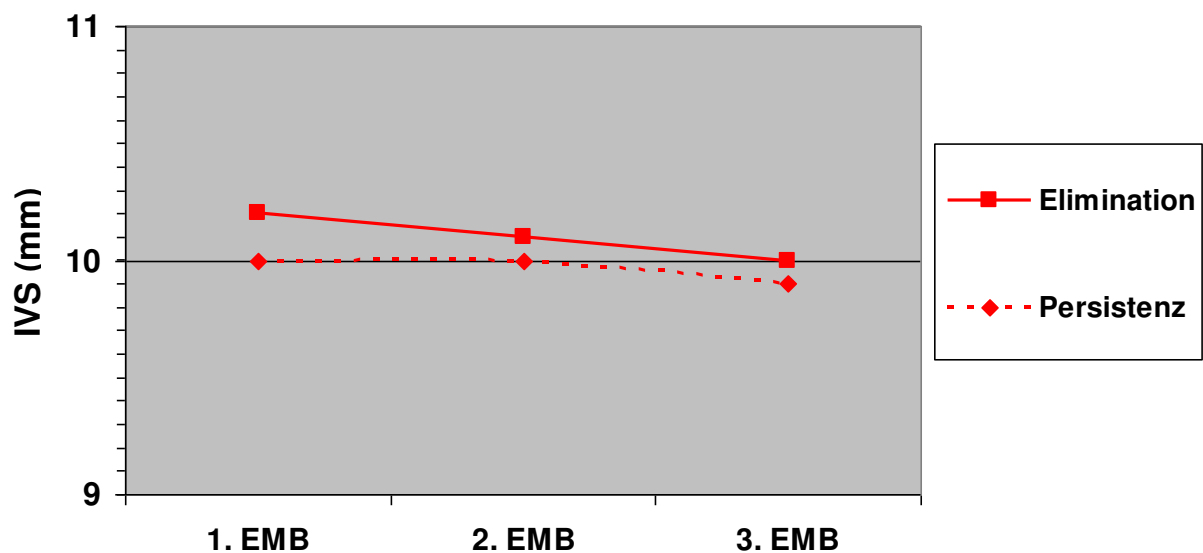


Abbildung 18: Verlauf der IVS bei PVB19-Elimination und -Persistenz, n=112

Beim Humanen Herpesvirus 6 reduzierte sich die IVS-Dicke bei Viruselimination von 10,1 mm auf 9,9 mm, bei Viruspersistenz von 10,3 mm auf 10,2 mm. Während es bei Viruselimination erst von der 2. zur 3. EMB zur Reduktion der IVS-Dicke kam, war bei HHV6-Persistenz bereits von der 1. zur 2. EMB Verringerung von 10,3 mm auf 10,2 mm zu verzeichnen. Ein statistisch relevanter Unterschied lag nicht vor.

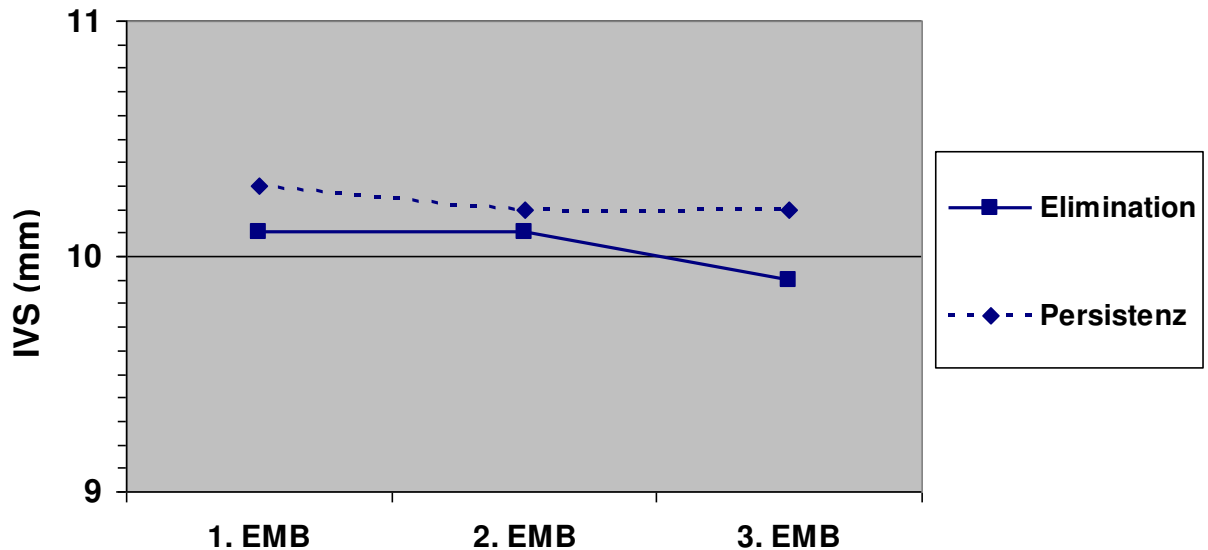


Abbildung 19: Verlauf der IVS bei HHV6-Elimination und -Persistenz, n=29

Im Falle einer kompletten Viruselimination von PVB19/HHV6 reduzierte sich die Septumdicke bis zur 3. EMB von 10,3 mm auf 10,0 mm, wobei die Reduktion von der 1. zur 2. EMB am deutlichsten war (10,3 mm vs. 10,1 mm). Im Kollektiv mit Viruspersistenz blieb die IVS-Dicke von der 1. zur 2. EMB mit 10,2 mm konstant, reduzierte sich jedoch zur 3. EMB auf 10,1 mm. Bei einer Virusreduktion verringerte sich die Septumdicke von 10,0 mm auf 9,8 mm, wobei zwischen der 1. und 2. EMB die Parameter mit 10,0 mm konstant blieben. Bei der Gegenüberstellung von Virusreduktion und -persistenz lag keine statistische Signifikanz vor.

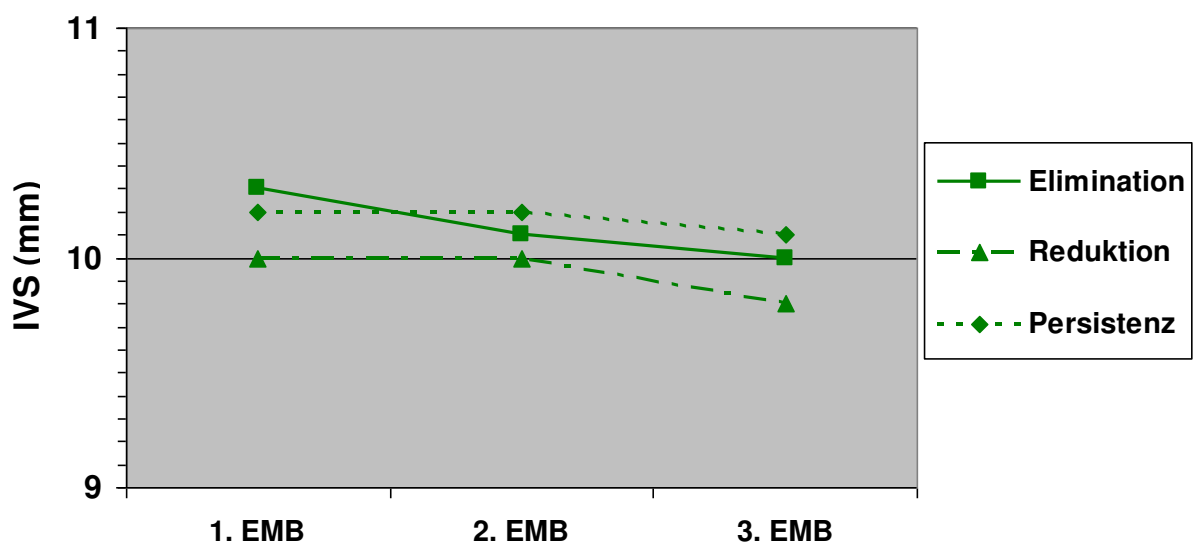


Abbildung 20: Verlauf des IVS bei PVB19/HHV6-Elimination, -Reduktion und -Persistenz, n=34

Die interventrikuläre Septumdicke nahm unabhängig vom Virustyp und -status von der 1. zur 3. EMB grundsätzlich ab. Ein statistisch signifikanter Verlauf lag in keinem Fall vor.

### 8.7.6. Verlauf der Hinterwanddicke

Die Dicke der Hinterwand (HW) verringerte sich von der 1. zur 3. EMB bei der Elimination von 9,8 mm auf 9,6 mm, bei Viruspersistenz hingegen nur von 10,0 mm auf 9,9 mm. Während es bei Viruselimination zur kontinuierlichen Verringerung kam, war bei PVB19-Persistenz zwischen der 1. und 2. EMB eine Stagnation bei 10,0 mm zu verzeichnen. Dieser nur leicht differente Verlauf war statistisch nicht signifikant.

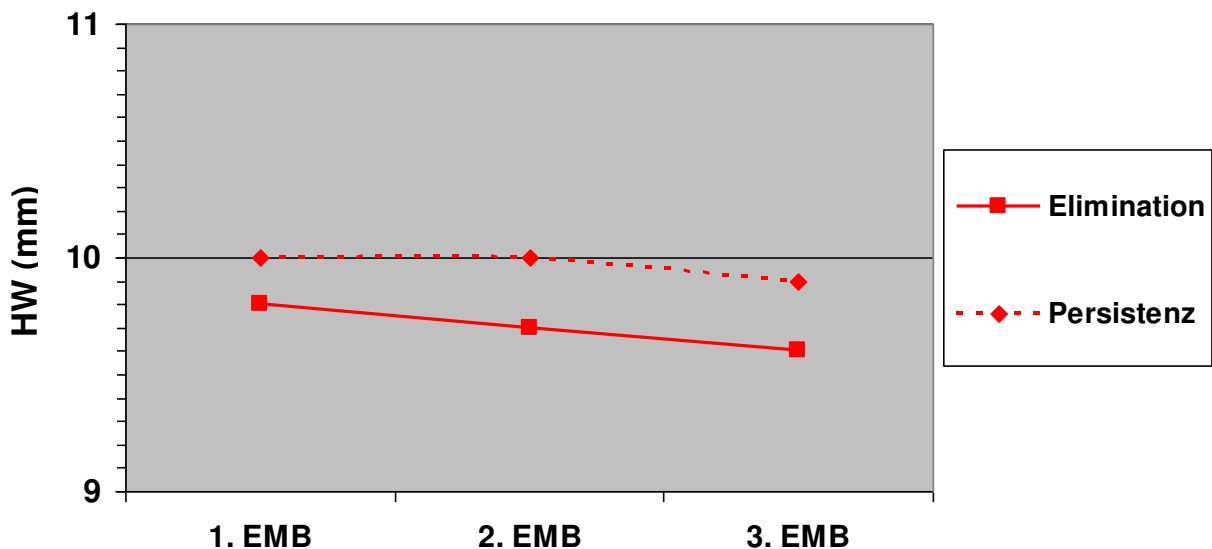


Abbildung 21: Verlauf der HW bei PVB19-Elimination und -Persistenz, n=112

Bei HHV6-Elimination blieb die Hinterwanddicke zwischen der 1. und 2. EMB unverändert bei 10,2 mm. Erst zur 3. EMB hin zeigte sich eine Reduktion auf 10,1 mm. Im Falle einer Viruspersistenz stellte sich ein entgegengesetztes Bild dar. Zwischen der 1. und 2. EMB kam es zur Verringerung der Dicke von 10,0 mm auf 9,9 mm, welche dann zwischen der 2. und 3. EMB unverändert bei 9,9 mm blieb. Diese Entwicklung war statistisch nicht signifikant.

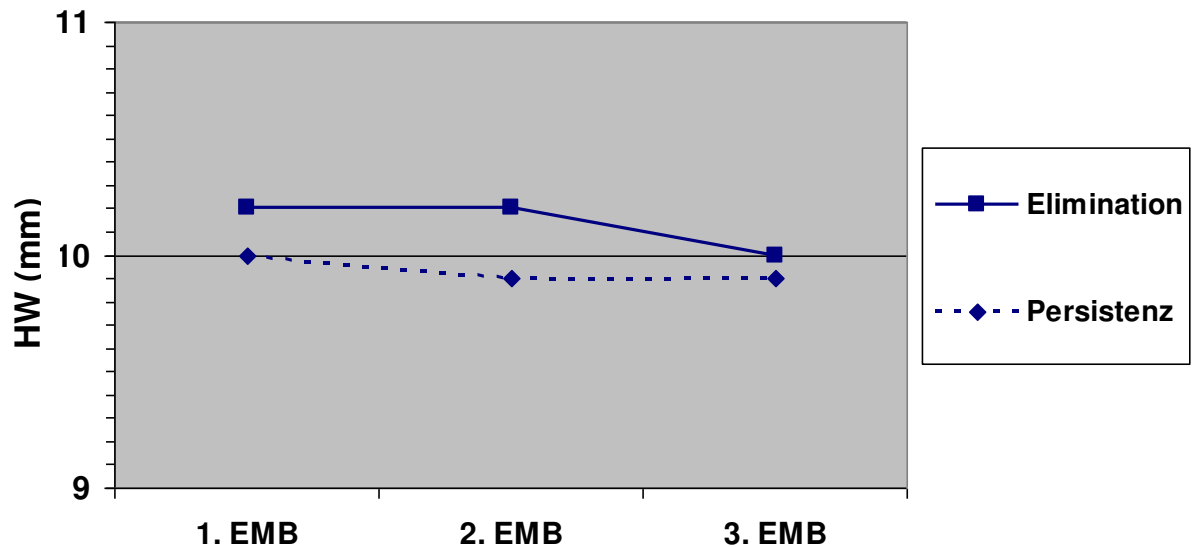


Abbildung 22: Verlauf der HW bei HHV6-Elimination und -Persistenz, n=29

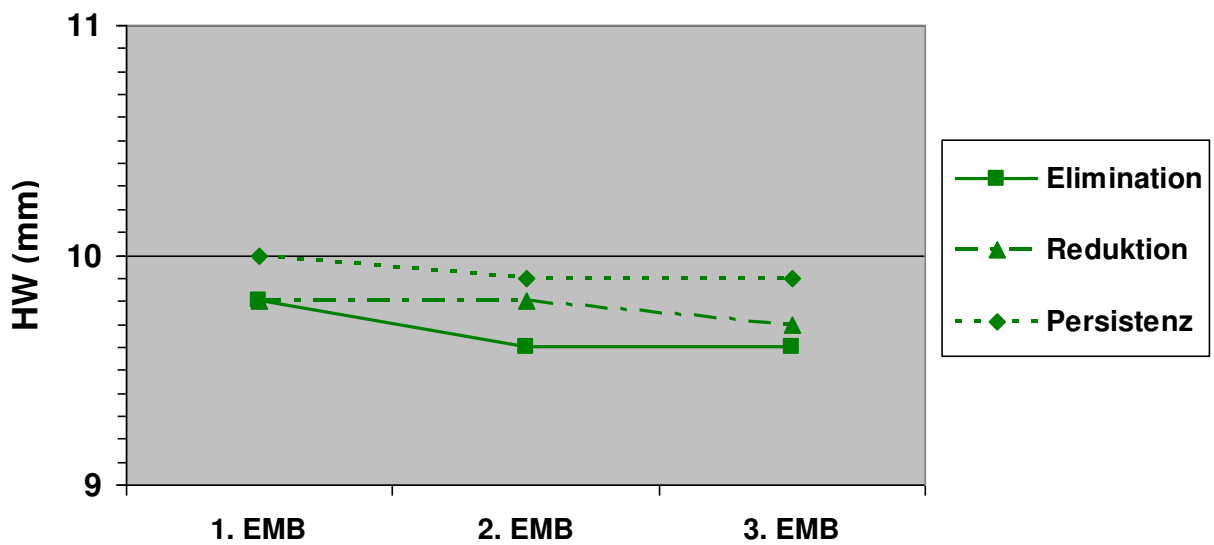


Abbildung 23: Verlauf des HW bei PVB19/HHV6-Elimination, -Reduktion und -Persistenz, n=34

Kommt es bei der Doppelinfektion mit PVB19/HHV6 zur kompletten Viruselimination, reduzierte sich die Hinterwanddicke von der 1. zur 2. EMB von 9,8 mm auf 9,6 mm, zwischen der 2. und 3. EMB gab es keine Veränderung mehr. Bei Viruspersistenz nahm der Durchmesser initial von 10,0 mm auf 9,9 mm ab, wo er von der 2. zur 3. EMB konstant blieb. Bei einer Virusreduktion hingegen blieb die HW-Dicke von der 1. zur 2. EMB konstant bei 9,8 mm,



verringerte sich jedoch zur 3. EMB hin auf 9,7 mm. Vergleicht man den Verlauf von Viruselimination und -persistenz, so lag eine statistische Signifikanz vor.

Die Dicke der Hinterwand nahm in der PVB19/HHV6-Gruppe unabhängig vom Virustyp grundsätzlich ab. Eine statistische Signifikanz lag dabei nicht vor.

### 8.7.7. Verlauf des MSS-Abstands

Bei einer PVB19-Infektion zeigte sich im Falle einer Viruselimination eine Reduktion des MSS-Abstands von 11,2 mm auf 9,0 mm bis zur 3. EMB. Bei einer Viruspersistenz kam es ebenfalls zur Abstandsverkleinerung, welche mit einem Rückgang von 10,6 mm auf 9,4 mm jedoch etwas geringer ausfiel. Beim Vergleich der beiden Kollektive fiel keine statistische Relevanz auf.

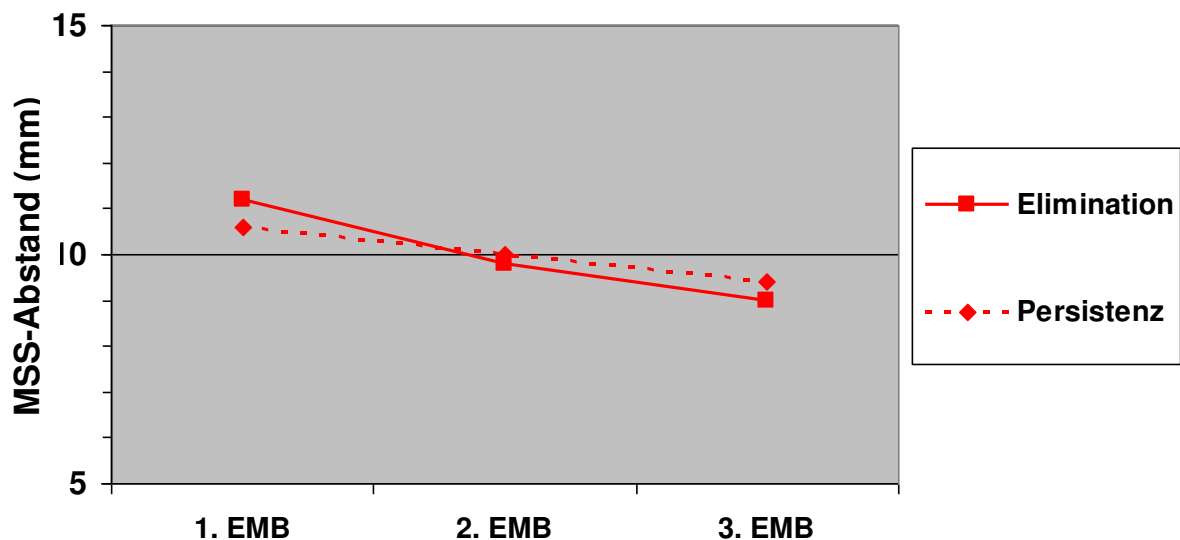


Abbildung 24: Verlauf des MSS-Abstands bei PVB19-Elimination und -Persistenz, n=112

Im Falle einer Viruselimination von HHV6 reduzierte sich der MSS-Abstand von 9,9 mm auf 8,6 mm von der 1. zur 2. EMB und letztlich auf 7,9 mm bis zur 3. EMB. Bei Viruspersistenz kam es initial zur Reduktion von 10,6 mm auf 10,3 mm und von der 2. zur 3. EMB auf 9,8 mm. Damit fiel bei HHV6-Elimination der Rückgang deutlicher aus als bei Viruspersistenz, eine statistische Relevanz lag jedoch nicht vor.

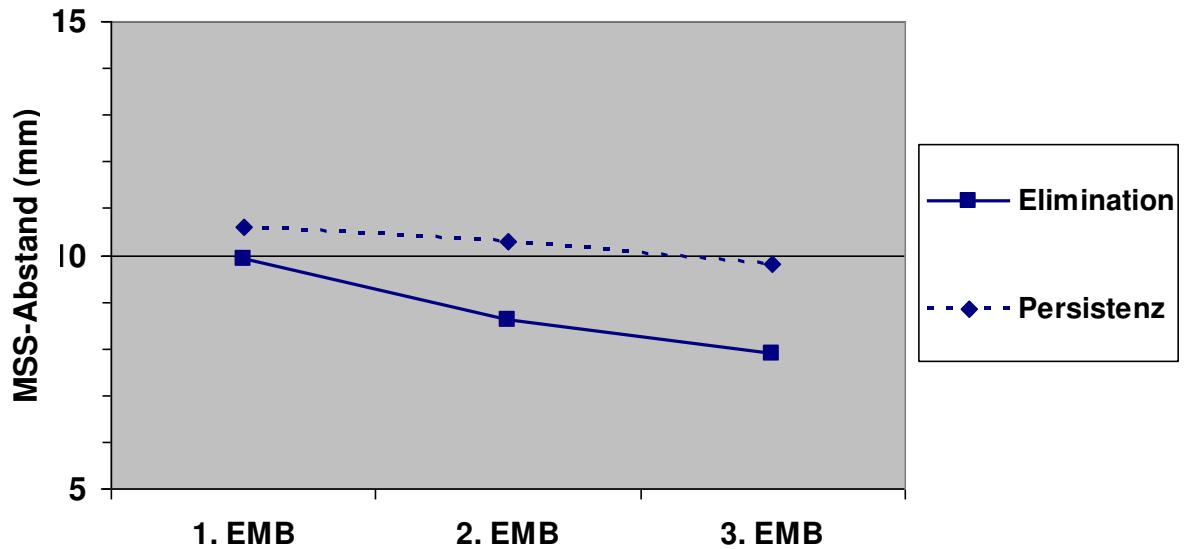


Abbildung 25: Verlauf des MSS-Abstands bei HHV6-Elimination und -Persistenz, n=29

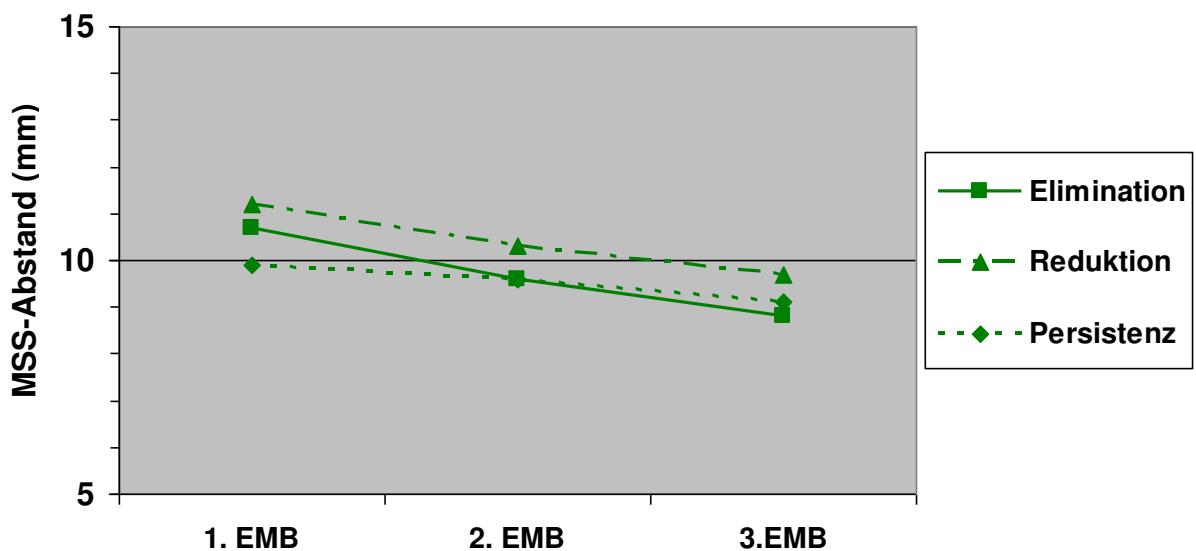


Abbildung 26: Verlauf des MSS-Abstands bei PVB19/HHV6-Elimination, -Reduktion und -Persistenz, n=34

Nach PVB19/HHV6-Elimination war der MSS-Abstand von der 1. zur 3. EMB von 10,7 mm auf 8,8 mm rückläufig. Bei Virusreduktion war ein Rückgang des MSS-Abstands von 11,2 mm auf 9,7 mm, bei Viruspersistenz von 9,9 mm auf 9,1 mm zu verzeichnen. Während bei Viruselimination die deutlichste Verringerung mit 1,1 mm (10,7 mm vs. 9,6 mm) zwischen der 1. und 2. EMB stattfand, war dies bei Virusreduktion maximal 0,9 mm (11,2 mm vs. 10,3 mm)

zwischen der 2. und 3. EMB. Die geringste Regression zeigte sich mit 0,3 mm (9,9 mm vs. 9,6 mm) im Falle der Viruspersistenz von der 1. zur 2. EMB. Im Verlauf der Doppelinfection lag keine statistische Signifikanz vor.

### 8.7.8. Verlauf der Belastbarkeit nach der NYHA Klassifikation

Bereits im Gesamtkollektiv zeigt sich eine Besserung der Belastbarkeit anhand der NYHA-Klassifikation. Von der 1. bis zur 3. Endomyokardbiopsie nahm die Belastbarkeit der Patienten insgesamt zu und die NYHA-Klasse von 2,4 auf 2,0 entsprechend ab. Dies war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Bei der 2. EMB fand sich im Mittel ein NYHA-Stadium von 2,3, was im Vergleich zur 1. EMB eine Zunahme der Belastbarkeit von NYHA 2,4 auf 2,3 darstellt.

Zum Zeitpunkt der 3. EMB fand sich kein Patient mehr mit der NYHA-Klasse IV.

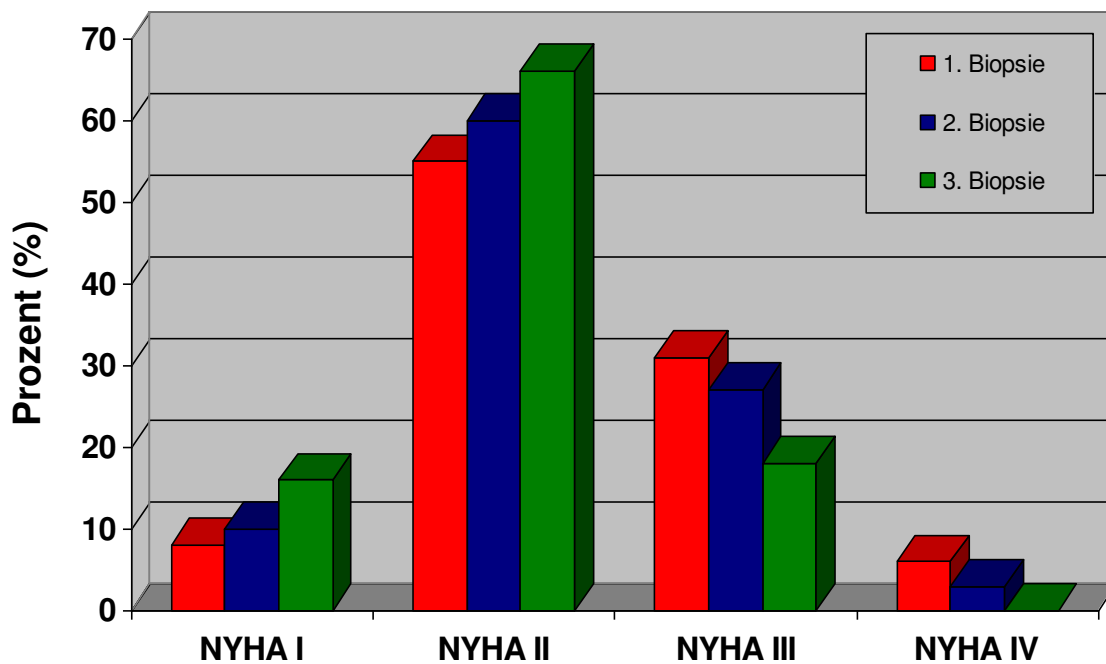


Abbildung 27: Verlauf der NYHA-Klasse insgesamt, n=175

Bei PVB19-Elimination kam es von der 1. zur 3. EMB im Vergleich zur Viruspersistenz zur deutlicheren Zunahme der Belastbarkeit (Elimination NYHA 2,4 vs. 1,9,  $p < 0,0001$ ; Persistenz NYHA 2,3 vs. 2,1,  $p = 0,03$ ). Somit zeigte sich insgesamt in beiden Gruppen eine Reduktion des NYHA-Stadiums. Am deutlichsten haben somit bei initialem PVB19-Nachweis die Patienten mit Viruselimination von der Aufnahme bis zur 1. Kontrollbiopsie profitiert (NYHA 2,4 vs. 2,1). Bei Persistenz lag nur eine kontinuierliche Abnahme um 0,1 NYHA-Stadien pro Kontrollbiopsie vor.

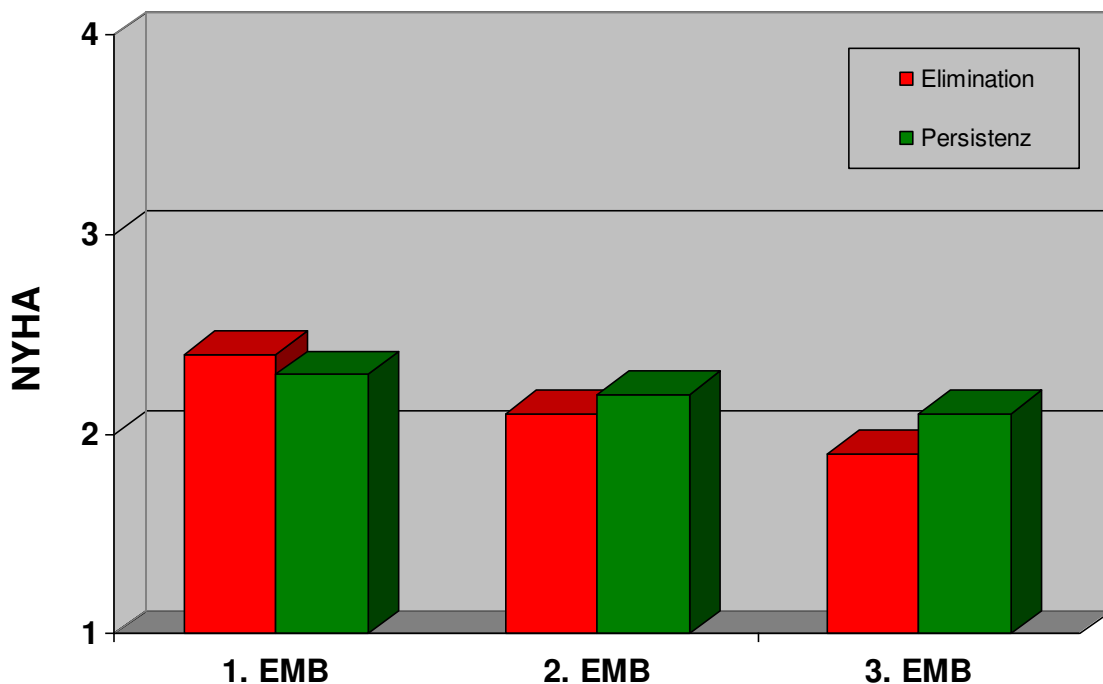
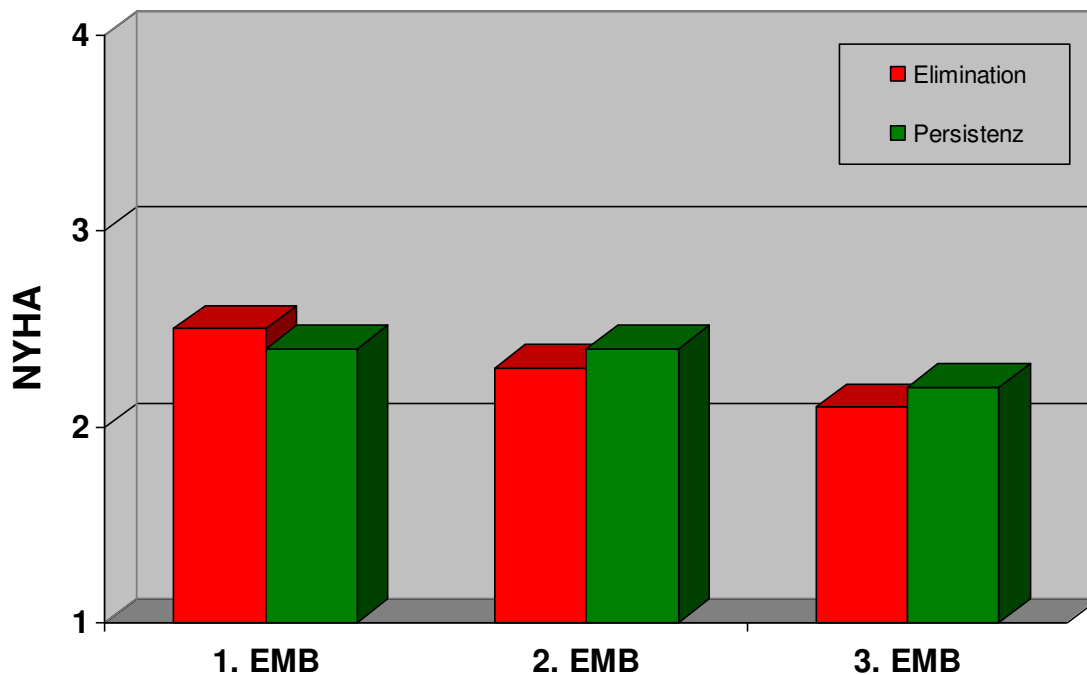


Abbildung 28: Verlauf NYHA-Klasse bei PVB19, n=112

Bei HHV6-Elimination kam es im Vergleich zur Viruspersistenz von der 1. zur 3. EMB ebenfalls zur deutlicheren Zunahme der Belastbarkeit (Elimination NYHA 2,5 vs. 2,1,  $p < 0,0001$ ; Persistenz NYHA 2,4 vs. 2,2,  $p = 0,04$ ). Während bei Elimination eine kontinuierliche Abnahme um 0,2 NYHA-Stadien pro Kontrollbiopsie vorlag, zeigte sich bei Persistenz von der 1. zur 2. EMB eine Stagnation bei NYHA 2,4 und erst von der 2. zur 3. EMB eine Reduktion um 0,2. Die Patienten mit HHV6-Persistenz haben also erst zur 2. Kontrollbiopsie hin profitiert.



**Abbildung 29: Verlauf NYHA-Klasse bei HHV6, n=29**

Bei der Doppelinfektion mit PVB19/HHV6 kam es von der 1. zur 3. EMB in allen 3 Subgruppen letztlich zur Zunahme der Belastbarkeit. Das NYHA-Stadium war initiale im Mittel 2,5 und nahm zur 3. EMB auf 2,1 ab. Bei kompletter Viruselimination nahm die Belastungsfähigkeit der Patienten deutlicher zu als bei Viruspersistenz (Elimination 2,4 vs. 2,0,  $p=0,002$ ; Persistenz 2,5 vs. 2,3). Der Verlauf einer Virusreduktion hingegen ähnelte dem der Viruselimination. Auch bei einer Reduktion war die Abnahme des NYHA-Stadium von der 1. zu 3. EMB konstant (NYHA 2,5 vs. 2,1,  $p=0,009$ ). Insgesamt lag bei Viruselimination (-0,4) und -reduktion (-0,4) eine deutlichere Abnahme des NYHA-Stadiums als bei Viruspersistenz (-0,2) vor.

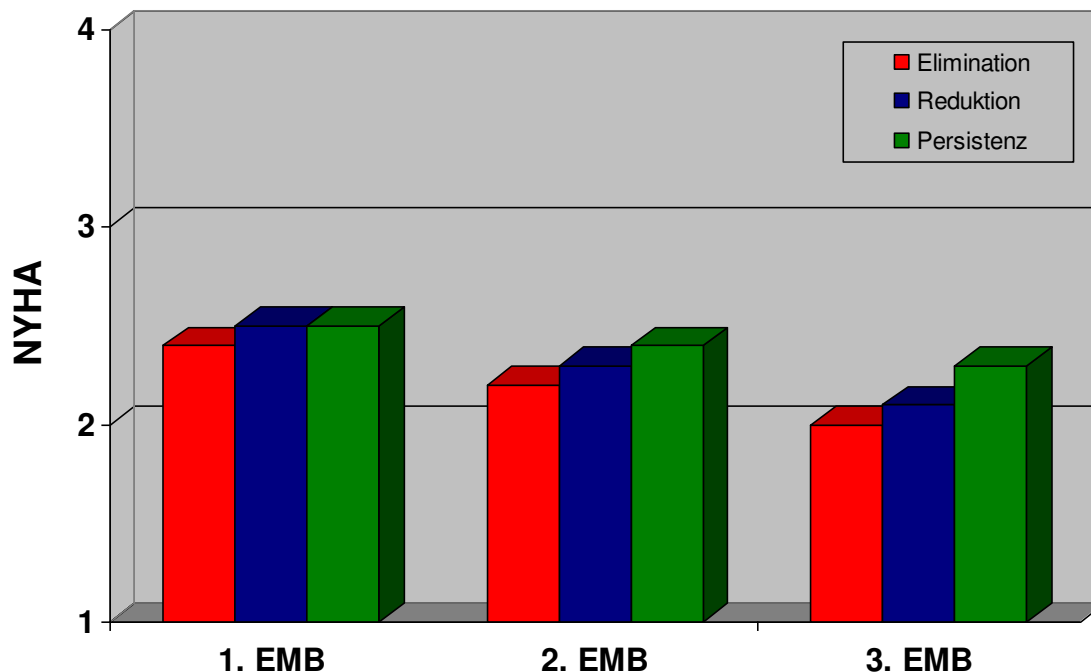


Abbildung 30: Verlauf NYHA-Klasse bei PVB19/HHV6, n=34

Vergleicht man den Verlauf der 3 Virusgruppen miteinander, dann fällt auf, dass er bis auf leichte Schwankungen ähnlich ist. Bei der 1. EMB lag im Durchschnitt ein NYHA-Stadium von 2,4 vor (PVB19 2,4; HHV6 2,4; PVB19/HHV6 2,5).

Zur 2. EMB hin war die deutlichste Reduktion des NYHA-Stadiums mit -0,3 bei Viruselimination in der PVB19-Gruppe zu beobachten. Demgegenüber zeigte sich bei Viruspersistenz im HHV6-Kollektiv eine Stagnation des Ausgangswertes. Im Mittel fand sich bei der 2. EMB ein NYHA-Stadium von 2,3, was im Vergleich zur 1. EMB eine Zunahme der Belastbarkeit von NYHA 2,4 auf 2,3 darstellt.

Bei der 3. EMB lag das NYHA-Stadium im Mittel bei 2,0. Somit kam es im Vergleich zur 1. EMB zur Reduktion von NYHA 2,4 auf 2,0, was mit einem  $p < 0,0001$  statistisch hoch signifikant war. Am deutlichsten war die Zunahme der Belastbarkeit bei Viruselimination in der PVB19- (2,4 vs. 1,9) gefolgt von der PVB19/HHV6-Gruppe (2,4 vs. 2,0).

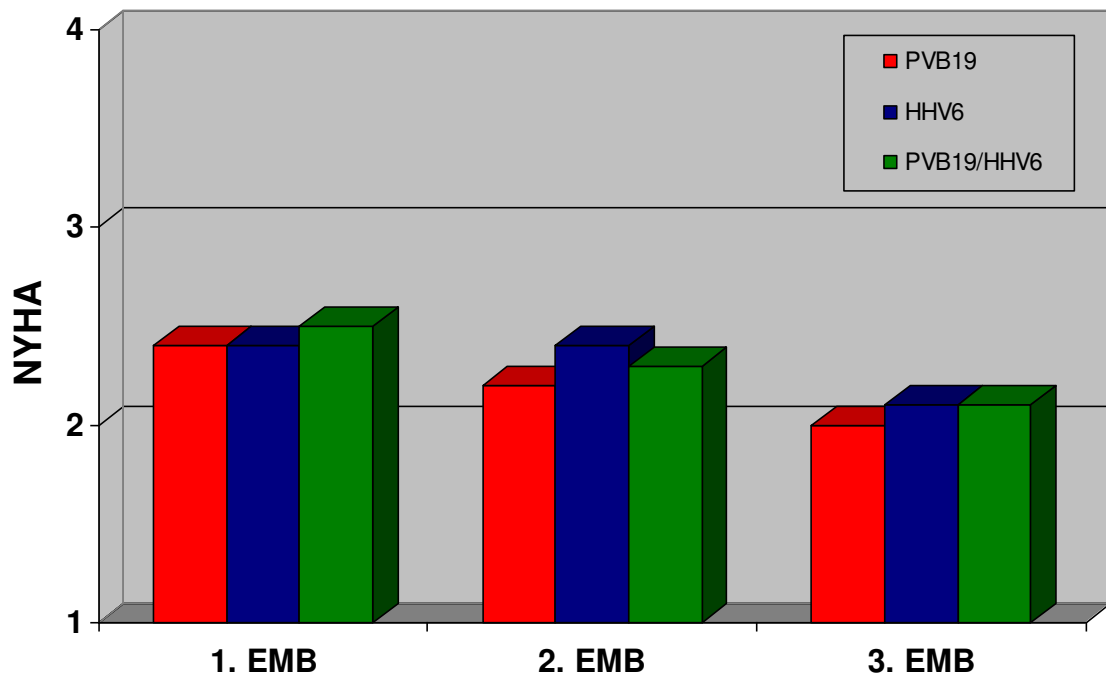


Abbildung 31: Verlauf NYHA-Klasse bei PVB19, HHV6 und PVB19/HHV6 je EMB, n=175

## 9. Diskussion

### 9.1. Klinische Beschwerden in Abhängigkeit vom Virustyp bzw. Virusstatus

Herzmuskelerkrankungen sind sehr heterogene Krankheitsbilder. Das Spektrum der klinischen Beschwerden reicht von asymptomatischen bis zu fulminanten Verläufen. Viele Patienten sind nur so gering in ihrer Belastung eingeschränkt, dass bei ihnen selten eine Myokarditis diagnostiziert wird [59]. Die Beschwerden können akut einsetzen oder über Jahre langsam progredient verlaufen. Die Prognose dieser Krankheiten ist sehr variabel und reicht von kompletter und komplikationsloser Ausheilung bis zu anhaltender und zum Teil gravierender Beeinträchtigung der Lebensqualität.

In westlichen Gesellschaften ist die koronare Herzkrankheit die wahrscheinlichste Ursache von typischen oder atypischen Brustschmerzen [493]. Wenn jedoch eine relevante KHK ausgeschlossen wurden, müssen andere kardiale und nichtkardiale Erkrankungen berücksichtigt werden. Bei zusätzlichem Auftreten von EKG-Veränderungen und/oder Anstieg der Herzenzyme sollte vor allem bei Zustand nach einem stattgehabten Infekt an eine akute Myokarditis gedacht werden [494, 495].

Es existieren zahlreiche Arbeiten die belegen, dass eine akute Myokarditis einen akuten Myokardinfarkt mit typischer Klinik, entsprechenden elektro- und echokardiographischen Veränderungen sowie dazugehöriger Laborkonstellation vortäuschen kann [26, 30, 173-178]. Als seltene Differenzialdiagnose sollte auch an eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie gedacht werden.

Eine virale Infektion ist in den meisten Fällen die Ursache für die Entstehung einer Myokarditis. Das Erregerspektrum hat sich über die Jahre hinweg aber etwas verändert. Während in den 80er Jahren vorwiegend Enterovirus nachgewiesen wurde [75, 234], fand sich in den 90er Jahren überwiegend Adenovirus [79, 101]. In den letzten Jahren wurden in erster Linie PVB19, Enterovirus und HHV6 als Mono- oder Mehrfachinfektion diagnostiziert [40, 95, 98, 496, 497].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei unseren Patienten. Der Nachweis bzw. die Untersuchung auf Parvoviren erfolgte bei uns seit dem 01.07.2000. Lag eine viruspositive Biopsie vor, sahen wir in 25,8% PVB19, 15,8% Entervirus, 10,4% PVB19/HHV6 und in 8,2% der Fälle HHV6. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 175 Patienten untersucht, 112 Patienten mit PVB19-, 29 Patienten mit HHV6- und 34 Patienten mit PVB19/HHV6-Nachweis als Doppelinfektion. Die initial insgesamt führenden klinischen Beschwerden waren Dyspnoe (65,7%), ein zunehmender Leistungsknick (=eingeschränkte Belastbarkeit/Abgeschlagenheit/Müdigkeit) (56,6%) und Angina pectoris (38,3%). Neben dem Leitsymptom war auch die



Angabe weiterer klinischer Beschwerden möglich, weshalb es oft zu Mehrfachangaben kam. Die weiteren und oft genannten klinischen Beschwerden waren Herzrhythmusstörungen mit 21,1%, Palpitationen 16,0%, Schwindel 6,3% und Synkopen mit 3,4%.

In einer Untersuchung von Angelini et al. zeigte sich, dass eine myokardiale Virusinfektion in 31% der Fälle mit einer atypischer Angina pectoris einherging, womit ein ähnliches Ergebnis vorlag [499].

Bei unserem Patientenkollektiv gaben PVB19-positive Patienten signifikant häufiger Angina pectoris Beschwerden an als Patienten mit einer HHV6-Monoinfektion ( $p=0,004$ ). Von der 1. zur 3. EMB nahmen in allen Gruppen die Beschwerden bei Viruselimination stärker ab als bei Viruspersistenz, im PVB19-Kollektiv sogar statistisch signifikant ( $p=0,05$ ). Eine Angina pectoris Symptomatik trat in 53,7% als Ruhe- (atypische) Thoraxschmerzen und in 46,3% als Belastungs-Angina pectoris auf. Bei der Ruhe-Angina war das PVB19-Kollektiv (PVB19 54,5% vs. HHV6 50,0%,  $p=0,02$ ) und bei der Belastungs-Angina war das HHV6-Kollektiv (HHV6 50,0% vs. PVB19 45,5%,  $p=0,03$ ) führend. Die Ruhe-AP war zwar grundsätzlich von der 1. zur 3. EMB rückläufig, aber in Abhängigkeit vom Virustyp und Virusstatus mit unterschiedlicher Ausprägung. Eine statistisch signifikante Abnahme der Beschwerden war nur bei PVB19-Elimination in den Gruppen Ruhe-AP zu finden (Elimination 44,9% vs. Persistenz 50,0%,  $p=0,0002$ ).

Vergleicht man den Anteil viruspositiver Endomyokardbiopsien im Verlauf, dann fällt auf, dass hierbei deutliche Unterschiede vorliegen. Während bei der 2. EMB in den Gruppen PVB19 (81,2%) und PVB19/HHV6 (79,4%) noch ein sehr hoher Anteil Virusgenom nachgewiesen wurde, fiel dieser in der HHV6-Gruppe (65,5%) deutlich geringer aus. Von der 2. zur 3. EMB war der Unterschied nicht mehr so ausgeprägt, aber weiterhin vorhanden (PVB19 81,2% vs. 33,9%, HHV6 65,5% vs. 20,6%, PVB19/HHV6 79,4% vs. 26,5%). Untersucht man bei der Doppelinfektion die 2. EMB genauer, so zeigt sich eine Aufspaltung in 55,6% Virusreduktion und 44,4% Viruspersistenz. Da sich im Falle einer Virusreduktion in 86,7% eine Persistenz von PVB19 nachweisen ließ, wird durch dieses Virus auch das Eliminationsmuster geprägt. Somit ist nachvollziehbar, dass der Verlauf einer Doppelinfektion dem einer Monoinfektion mit PVB19 ähnlich ist. Insgesamt wird die Neigung von PVB19 zur Persistenz deutlich. Dies war bei einer Monoinfektion ebenso auffällig wie bei der Doppelinfektion mit PVB19/HHV6. Gelingt es dem Immunsystem das PVB19 zu eliminieren, kann es zur deutlichen Reduktion der viruspositiven Patienten. Für die Ursache der Viruspersistenz gibt es mehrere Hypothesen, welche vor allem durch die besonderen Infiltrations- und Replikationseigenschaften des PVB19 begründet werden.

Da Endothelzellen ein Target für PVB19 mit Blutgruppe p Antigen darstellen, wird vermutet, dass eine kausale Beziehung zwischen der Myokarditis mit B19 Infektion und der mikrovaskulären Dysfunktion besteht [26, 30-32]. Der Zusammenhang zwischen einer myokardialen Entzündung und einer endothelialen Dysfunktion konnte auch von Vallbracht et al. bestätigen werden [33, 34, 48].

Yilmaz et al. vermuten Koronarspasmen als eine der Hauptursachen für das Auftreten einer atypischen Angina pectoris unter PVB19 [36].

Klein et al. wiesen bereits 1998 nach, dass bei immunologisch gesicherter Myokarditis eine endotheliale Dysfunktion der kleinen epikardialen Koronararterien vorlag. Sie stellten die Hypothese auf, dass die Entzündung des Endothels zum Verlust der Autoregulation führen kann, was mit kleinen myokardialen Ischämien vereinbar ist [508].

Es wäre jedoch falsch anzunehmen, dass hinter jedem (atypischen) Thoraxschmerz eine endotheliale Dysfunktion steckt. In unserem Kollektiv und in den zuvor zitierten Arbeiten lag bereits ein entsprechend selektiertes Patientengut vor. Vermutlich liegen mehrere Mechanismen der Pathogenese zu Grunde. Ob und zu welchem Anteil weitere Hypothesen wie eine Perikarditis oder eine postentzündliche Endothelschädigung für die Genese von Thoraxschmerzen relevant sind, ist weiterhin unklar.

65,7% der Patienten berichten über Dyspnoe, wobei in 90,3% der Fälle eine Belastungs-Dyspnoe und nur in 9,7% von einer Ruhe-Dyspnoe vorlag. Die Dyspnoe als Zeichen der Herzinsuffizienz wurde somit als häufigstes klinisches Merkmal bei der 1. EMB angegeben und nahm zur 3. EMB hin von 65,3% auf 18,3% ab. Dyspnoe trat mit 68,9% im HHV6-Kollektiv signifikant ( $p=0,006$ ) häufiger auf als bei PVB19/HHV6- (67,6%) oder PVB19-Nachweis (64,3%). Bei der Belastungs-Dyspnoe war der größte Anteil an Patienten in der PVB19/HHV6-Gruppe (PVB19/HHV6 91,3% vs. PVB19 90,3% vs. HHV6 85,0%,  $p=0,001$ ) zu finden, was statistisch signifikant war. Demgegenüber lag eine Ruhe-Dyspnoe am häufigsten bei HHV6-Nachweis (HHV6 15,0% vs. PVB19 9,7% vs. PVB19/HHV6 9,5%) vor. Der Anteil der Belastungs-Dyspnoe stieg von initial 90,5% auf 95,4% an, der der Ruhe-Dyspnoe reduzierte sich von 9,5% auf 4,6%, was jeweils statistisch signifikant war. Ein relevanter Unterschied zwischen den Virustypen lag nicht vor.

## **9.2. Relevante apparative und laborchemische Untersuchungsbefunde in Abhängigkeit vom Virustyp bzw. Virusstatus**

Dass eine akute Myokarditis einen Myokardinfarkt vortäuschen kann wurde bereits unter 2.6. ausführlich dargelegt. In letzter Zeit kristallisiert sich heraus, dass dies vor allem bei einer myokardialen PVB19-Infektion der Fall ist [26, 30].

Eine CK-Erhöhung als Ausdruck einer akuten Myozytolyse fanden wir in 16,0% der Fälle, eine relevante virusspezifische Differenz lag aber nicht vor (PVB19 15,2% vs. HHV6 17,2% vs. PVB19/HHV6 17,6%). Die initiale Leukozytose, CRP-, BSG- und CK-Erhöhung war jeweils von der 1. zur 3. EMB statistisch hoch signifikant regressiv ( $p < 0,0001$ ). Die Entzündungsparameter unterschieden sich in den 3 Gruppen nicht signifikant (Leukozytose 12,5% vs. 13,8% vs. 11,7%; CRP 18,8% vs. 17,2% vs. 20,6%; BSG-Erhöhung 23,2% vs. 20,7% vs. 23,5). Dies ist darauf zurückzuführen, dass viele Patienten erst nach längerer Anamnesedauer (mittleren Dauer  $8,7 \pm 6,6$  Monate) biopsiert wurden, die Leukozyten und das CRP bei einer akuten Entzündung aber nur kurzzeitig im Serum erhöht sind. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit, welche im Mittel mit 23,5% am häufigsten erhöht war, könnte hier ein Ausdruck für eine chronisch persistierende Entzündung zu sein. Eine weitere und in diesem Klientel häufige Ursache erhöhter Entzündungswerte ist z.B. ein kurzzeitig zurückliegender (bronchopulmonaler) Infekt, weshalb diese Parameter sicher nur eingeschränkte Aussagekraft haben.

Häufige Ruhe-EKG Veränderungen waren in unserem Patientenkollektiv 27,4% T-Negativierungen, 14,9% ST-Senkungen, 13,1% ventrikuläre Extrasystolen, 12,6% ein Linksschenkelblock, 11,4% ST-Hebungen und 10,9% Sinustachykardien.

Seltener fanden wir eine Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern (9,7%), ein AV-Block 1.-3. Grades (7,4%), supraventrikuläre Extrasystolen (5,7%), ein Rechtsschenkelblock (4,0%) und ventrikuläre Tachykardien (1,1%).

Von den EKG-Veränderungen waren nur die ST-Hebungen, ST-Senkungen, T-Negativierungen, Sinustachykardien und ventrikulären Extrasystolen von der 1. zur 3. EMB hochsignifikant rückläufig ( $p < 0,0001$ ). Betrachtet man die Virusgruppen in Bezug auf Viruselimination und -persistenz separat, so fällt auf, dass sich nur in der PVB19-Gruppe im Fall der T-Negativierungen (Elimination 8,1% vs. Persistenz 13,2%,  $p = 0,004$ ) und des Linksschenkelblocks (Elimination 9,4% vs. Persistenz 15,8%,  $p < 0,0001$ ) statistisch signifikante Werte zeigten.

In einer Untersuchung von Grünig et al. an Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie fand sich bei 33% ein Linksschenkelblock und bei 29% eine Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern [328]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte das Review von Dec und Fuster, hier lag der Anteil der Patienten mit einer DCM und Vorhofflimmern bei 25% [322].

Vergleicht man diese beiden Arbeiten mit unseren Ergebnisse, so fällt auf, dass der Linksschenkelblock (33% vs. 12,6%) und die Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern (25% bzw. 29% vs. 9,7%) deutlich häufiger auftraten als bei unserem Kollektiv. Dies liegt möglicherweise daran, dass in diesen Studien nur Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie eingeschlossen waren, in unserer Untersuchung jedoch alle Patienten mit einer initialen DCM ausgeschlossen wurden. Eventuell wurden diese EKG-Veränderungen, insbesondere die Blockbilder, durch die Dilatation des linken Ventrikels mit Störung des Reizleitungssystems und/oder reaktive Veränderungen der Matrix wie im Falle einer Entzündung oder Narbenbildung nach Viruselimination ausgelöst. Natürlich kam es auch bei unseren Patienten zwischen der 1. und 3. EMB in einigen Fällen Ausbildung einer DCM, der prozentuale Anteil war aber deutlich geringer.

In unserem Kollektiv fand sich keine besondere Korrelation zwischen der Erhöhung der Herzenzyme oder typischer EKG-Veränderungen in Bezug auf einen Virustyp. Nach Kühl et al. liegt der Grund eventuell darin, dass es vor allem die reaktiven Viren sind, die jenes verursachen und diese wurden hier nicht explizit untersucht [509].

Die LV-Funktion war bei Patienten der HHV6-Gruppe insgesamt schlechter als bei PVB19-Nachweis. Eine Viruspersistenz zum Zeitpunkt der 2. oder 3. EMB führte im Vergleich zur Viruselimination oder -reduktion in der Nachbeobachtungszeit von  $17,4 \pm 9,2$  nicht zu einer Verschlechterung der LV-Funktion. Unabhängig vom Virustyp war der EF-Anstieg bei Viruselimination aber deutlicher als bei Viruspersistenz oder -reduktion, bei Virusreduktion wiederum größer als bei Viruspersistenz. Die im Verlauf deutlichste Verbesserung der LV-Funktion fand sich in der PVB19-Gruppe, wobei der Anstieg der LVEF bei einer Monoinfektion noch ausgeprägter war als bei der Doppelinfektion mit PVB19/HHV6. Die geringste Zunahme der EF lag bei HHV6- und PVB19/HHV6-Persistenz vor (Elimination: HHV6 50% vs. 55%, PVB19 52% vs. 58%, PVB19/HHV6 50% vs. 54%; Persistenz: HHV6 52% vs. 53%, PVB19 51% vs. 55%, PVB19/HHV6 52% vs. 53%). Als Erklärung hierfür haben wir das anhaltende Vorhandensein von HHV6 postuliert.

Dass die verschiedenen Viren eine unterschiedlich starke Myokardschädigung hervorrufen ist zum Teil schon durch die differenten Zielzellen begründet. Während für HHV6 ein Befall der

CD46-Zellen nachgewiesen werden konnte [68,454], infiziert PVB19 Endothelzellen [30, 67]. Wenn man nun davon ausgeht, dass das Immunsystem jede virusinfizierte Zelle im Verlauf zerstört, dann ist der Verlust an Kardiomyozyten eng mit der Verschlechterung der linksventrikulären Funktion verknüpft. Endothelzellen hingegen haben keinen oder nur einen indirekten Einfluss auf die Pumpfunktion und werden häufig erneuert, so dass ihre Elimination durch das Immunsystem keinen Verlust an funktionsfähigem Gewebe bedeutet.

Die Vermutung, dass eine chronische Viruspersistenz zu einer progredienten Schwäche des Herzmuskels führen kann, wird durch die Beobachtungen der eigenen Arbeitsgruppe (Kühl et al., 2005 [498]) bestätigt.

Neben dem EF-Anstieg verringerten sich auch der linkventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser, der Durchmesser des linken Vorhofs, die Dicke des interventrikulären Septums und der Hinterwand sowie der MSS-Abstand. Damit einhergehend war eine Reduktion der Beschwerdesymptomatik entsprechen der NYHA-Klassifikation von 2,4 auf 2,0 verbunden, was statistisch hoch signifikant war ( $p < 0,0001$ ). Der Verlauf war bei den Virusgruppen bis auf leichte Schwankungen ähnlich.

Im Speziellen nahm der LVEDD bei PVB19-Elimination von 59 mm auf 54 mm ab, bei Persistenz von 59 mm auf 56 mm ( $p=0,03$ ). Bei Elimination von HHV6 verringerte sich der Durchmesser von 61 mm auf 56 mm, bei Viruspersistenz von 60 mm auf 58 mm ( $p=0,006$ ). Nach kompletter Elimination der Doppelinfection hingegen reduzierte sich der links-ventrikuläre Durchmesser von 57 mm auf 53 mm ( $p=0,007$ ). Insgesamt zeigte sich somit durchweg eine statistisch signifikante Reduktion des LVEDD, wobei die Ausprägung vom Virustyp und -status abhängig war.

### **9.3. Wann sollte eine Endomyokardbiopsie erfolgen?**

Wie aus den Ergebnissen unserer Arbeit und aus den zitierten Studien hervorgeht, ist die sichere Diagnose einer Myokarditis anhand der klinischen Beschwerden kaum zu stellen. Es kann initial nur die Verdachtsdiagnose geäußert werden, der sichere Nachweis muss mittels Immunhistologie und PCR erfolgen. Die Indikation zur Entnahme von Endomyokardbiopsien besteht aber erst nach Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen wie z.B. einer koronaren Herzkrankheit, eines akuten Myokardinfarkts oder eines signifikanten Herzvitiums. Dazu wird neben der transthorakalen Echokardiographie zumeist auch ein Linksherzkatheter erforderlich [106].

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass auch der Verlauf einer virus-assoziierten Myokarditis nicht aufgrund der Klinik oder der Hämodynamik vorausgesagt werden kann. Da der Verlauf insgesamt bei Viruspersistenz oft etwas schlechter war als bei Viruselimination, sollte zur sicheren Diagnosestellung und zum Virusnachweis eine Endomyokardbiopsie erfolgen.

Dies ist auch bei allen Patienten mit ätiologisch unklarer Herzinsuffizienz zu empfehlen, noch bevor irreversible Myokardschäden entstanden sind. In einem späteren Stadium wird die Diagnostik immer schwieriger, da es zu einem myokardialen Umbauprozess mit fortschreitender Fibrosierung kommen kann, welche häufig therapieresistent sind. Denn der langfristige Krankheitsverlauf hängt vom auslösenden Erreger, dem Ausmaß und der Art der Entzündung und den bereits initial entstandenen Myokardschäden ab [207]. Während fokale Borderline-Myokarditiden ohne relevante initiale Herzinsuffizienz häufig spontan ausheilen, geht die fulminante lymphozytäre Myokarditis mit einer Letalität von über 40% in den ersten vier Wochen einher [341].

Auch die unbehandelte Riesenzell-Myokarditis weist eine extrem schlechte Prognose auf. Die 5-Jahresüberlebensrate lag nur bei ca. 20%, wenn nicht von Beginn an eine aggressive immunsuppressive Therapie eingeleitet wurde [93].

Die nicht fulminant aber frühzeitig symptomatisch verlaufende Myokarditis ist durch eine progrediente Herzinsuffizienz mit einer Letalität von bis zu 56% innerhalb von drei bis zehn Jahren gekennzeichnet [7, 187, 210]. Eine persistierende Virusinfektion und/oder das Vorhandensein kardiodepressiver Autoantikörper werden bereits eigenständig als prognostisch ungünstig bewertet [13, 165, 184, 209].

Die biopsische Gewinnung von Herzmuskelgewebe erfolgt aber nicht routinemäßig, sondern nur bei klarer Indikation. 2007 veröffentlichten Cooper et al. eine gemeinsame Empfehlung der American Heart Association, des American College of Cardiology und der European Society of Cardiology, welche Patienten biopsiert werden sollten [477].

Die schlechteren Verläufe der unbehandelten Patienten in der TIMIC-Studie unterstreichen die Notwendigkeit einer frühen Biopsie [185]. Eine über 50%ige 5-Jahres-Mortalitätsrate der unbehandelten Kardiomyopathien mit Enteroviruspersistenz untermauern diese Empfehlung [210].

#### **9.4. Limitationen der Arbeit**

Die vorliegende retrospektive Arbeit umfasst einen Teil der Patienten, die an unserer Klinik myokardbiopsiert wurden. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit PVB19-, HHV6- oder PVB19/HHV6-Nachweis und dem Verdacht auf eine Myokarditis.

Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass die Untersuchung auf Parvoviren erst ab 01.07.2000 erfolgte. Aufgrund der heutigen Erkenntnisse war von den Befunden vor diesem Stichtag sicher ein ähnlich hoher Anteil viruspositiv, so dass der statistische Verlauf durch größere Patientenzahlen hätte signifikanter ausfallen können.

Im Zeitraum 01.07.2000 - 01.10.2006 wurde an 1942 Patienten eine Endomyokardbiopsie vorgenommen. Ein viruspositives Ergebnis lag insgesamt bei 1145 Patienten vor, 508 davon mit PVB19-, HHV6- oder PVB19/HHV6-Nachweis in der PCR.

Zwingende Ausschlusskriterien waren eine wesentliche KHK, ein relevantes Klappenvitium, eine hypertensive Herzerkrankung sowie schwerwiegende extrakardiale Ursachen. Als Ausschlusskriterium galt zudem das Vorliegen einer DCM ohne klinischen Hinweis auf eine Myokarditis. Des Weiteren durften die Patienten zu keinem Zeitpunkt eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie erhalten haben. Weiterhin mussten mindestens zwei Kontrollbiopsien vorliegen.

Daraus ergab sich ein Gesamtkollektiv von 175 Patienten, welches 34,4% der Patienten mit PVB19-, HHV6- oder PVB19/HHV6-Nachweis entsprach. Diese strengen Einschlusskriterien reduzierten die Patientenzahl in dieser Arbeit deutlich. Dies könnte der Grund dafür sein, dass manche Verläufe zwischen der 1. und 3. EMB bzw. beim Vergleich von Viruselimination und -persistenz zwar tendenziell different, aber nicht statistisch signifikant waren.

Somit war das Patientenkollektiv nicht extrem selektiert und die führenden klinischen Beschwerden nicht homogen, sondern eher dem klinischen Alltag entsprechend. Es wurde nicht von Beginn an festgelegt, welche Patienten erneut biopsiert werden sollten, sondern es wurden nur Empfehlungen ausgesprochen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eher Patienten mit permanenten oder progredienten Beschwerden mehrmals biopsiert wurden, so dass im Allgemeinen der klinische Verlauf wohl eher günstiger sein dürfte.

## 10. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Verlauf von Patienten mit dem Verdacht auf eine virusassoziierte Myokarditis und mit Nachweis von PVB19, HHV6 oder PVB19/HHV6 als Doppelinfection in der Endomyokardbiopsie. Es wurden dafür die klinischen Symptome und die apparativ erhobenen Befunde retrospektiv zusammengefasst und in Abhängigkeit vom Virustyp bzw. Virusstatus (Persistenz, Reduktion, Elimination) verglichen.

In der kardiologischen Abteilung der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, wurden zwischen 01.07.2000 und 01.10.2006 bei 1942 Patienten Endomyokardbiopsien entnommen. Bei 1145 Patienten waren die Proben viruspositiv. Die häufigsten Viren waren PVB19 (25,8%), Enteroviren (15,8%) und HHV6 (8,2 %). Bei den Viruskombinationen war die Doppelinfection mit PVB19/HHV6 (10,4%) führend. Alle anderen Mono- bzw. Kombinationsinfektionen blieben unter 2%.

Insgesamt waren bei 508 Patienten PVB19, HHV6 oder PVB19/HHV6 nachweisbar. Den mit Abstand größten Anteil bildeten somit Patienten mit PVB19-Nachweis. Der Nachweis von Parvoviren war erst ab dem 01.07.2000 möglich. Weitere Voraussetzungen waren zwei follow-up Biopsien und das Vorliegen der kompletten klinischen Datensätze. Eine spezifische immunsuppressive oder antivirale Therapie oder das Vorliegen einer DCM ohne klinischen Hinweis auf eine Myokarditis war weitere Ausschlusskriterien.

Unsere Arbeit umfasste somit ein Gesamtkollektiv von 175 Patienten, was 34,4% der Patienten mit PVB19-, HHV6- oder PVB19/HHV6-Patienten entsprach. 112 Patienten mit initialem PVB19-, 29 mit HHV6- und 34 mit PVB19/HHV6-Nachweis.

Bei der 2. EMB lag in 78,2%, bei der 3. EMB in 30,3% der Fälle eine Viruspersistenz vor. Während es in der HHV6-Gruppe von der 1. zur 2. EMB zu einer deutlichen Reduktion des viruspositiven Anteils auf 65,5% kam, zeigte sich, dass PVB19 offensichtlich schlechter spontan eliminiert wurde, unabhängig ob als Mono- oder Doppelinfection (PVB19 81,2%, PVB19/HHV6 79,4%). Im PVB19/HHV6-Kollektiv fand sich im Falle einer Virusreduktion ein ähnliches Ergebnis. Bei der 2. EMB war zu 86,7% PVB19 und nur zu 13,3% HHV6 nachweisbar, bei der 3. EMB war kein Patient mehr HHV6-positiv.

Bei der 3. EMB war der Anteil der viruspositiven Patienten wiederum in der HHV6-Gruppe am geringsten (HHV6 20,6% vs. PVB19 33,9% vs. PVB19/HHV6 26,5%). Betrachtet man insgesamt den Verlauf von Viruspersistenz, -elimination und -reduktion von der 1. zur 3. EMB



so zeigt sich, dass es überwiegend zur HHV6-Elimination kam, PVB19 hingegen die Tendenz hatte zu persistieren. Beim Spontanverlauf betrug die Rate der Viruselimination 21,7% von der 1. zur 2. EMB und 69,7% von der 2. zur 3. EMB. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur.

Bei Vergleich der viruspositiven Befunde der PCR mit der histologischen und der immunhistologischen Auswertung wird der Zusatzgewinn in der Diagnostik bewusst. Bei der histologischen Untersuchung konnte nur bei 1,2% der Patienten eine Myokarditis gemäß der Dallas Kriterien nachgewiesen werden, 0,6% mit einer aktiven und 0,6% mit einer Borderline Myokarditis. Bei der immunhistologischen Befundung waren 37,7% der EMBs positiv und 11,4% grenzwertig positiv, was bereits 49,1% entsprach. Mittels der Immunhistologie stieg die Sensitivität somit von 0,6% bzw. 1,2% auf 37,7% bzw. 49,1% an, was statistisch hoch signifikant war ( $p < 0,0001$ ).

Eine typische Infektanamnese lag in 36,6% der Fälle vor. Beim Nachweis von PVB19/HHV6 war der Anteil mit 38,2% am größten. Im Vergleich zum HHV6- (34,5%) oder PVB19-Kollektiv (36,6%) war dies statistisch jedoch nicht signifikant.

Die Anamnesedauer von den ersten Krankheitszeichen bis zur Herzkatheteruntersuchung umfasste bei unseren Patienten  $8,7 \pm 6,6$  Monate. Die Anamnesedauer war in der HHV6-Gruppe nur etwas kürzer ( $7,6 \pm 5,9$  Monate) als bei PVB19-Nachweis ( $9,1 \pm 6,7$  Monate). Dies lag möglicherweise zum großen Teil daran, dass die Patienten mit einer myokardialen HHV6-Infektion wohl deutlichere Zeichen einer Herzinsuffizienz boten als Patienten mit PVB19-Nachweis und damit früher untersucht wurden. Die Anamnesedauer bei der Doppelinfektion mit PVB19/HHV6 lag mit  $8,4 \pm 7,2$  Monaten zwischen der von HHV6 und PVB19, was vermutlich aufgrund des klinischen „Mischbildes“ bedingt war. Das mittlere Zeitintervall von der 1. EMB zur 2. EMB betrug  $7,6 \pm 5,1$  Monate und von der 2. EMB zur 3. EMB  $17,4 \pm 9,2$  Monate. Ein relevanter Unterschied zwischen den Virustypen lag nicht vor.

Relevante Unterschiede zwischen den Virustypen oder dem Virusstatus lagen in Bezug auf die Vorerkrankungen, Risikofaktoren, medikamentöse Therapie, Vitalparameter (Blutdruck und Herzfrequenz), Laborwerte und das Ruhe-EKG nicht vor.

Bei den klinischen Beschwerden stand die Dyspnoe mit 65,7% im Vordergrund, gefolgt vom Leistungsknick bzw. der Leistungseinschränkung mit 56,6% und der Angina pectoris mit 38,3%.

Deutlich seltener wurden Herzrhythmusstörungen (21,1%), Palpitationen (16,0%), Schwindel (6,3%) oder Synkopen (3,4%) benannt.

Relevante Unterschiede in Bezug auf den Virustyps fanden sich jedoch nur bei Angina pectoris und Dyspnoe. Während Angina pectoris vor allem bei PVB19-Nachweis auftrat (PVB19 39,3% vs. HHV6 34,4%,  $p=0,004$ ), war bei der Dyspnoe das HHV6-Kollektiv (HHV6 68,9% vs. PVB19 64,3%,  $p=0,006$ ) führend. Von der 1. zur 3. EMB waren die Angina pectoris sowie die Dyspnoe jeweils hochsignifikant ( $p<0,0001$ ) rückläufig. Betrachtet man jedoch den Verlauf in Bezug auf Viruselimination und -persistenz so fällt auf, dass dieser nur im PVB19-Kollektiv im Falle der Angina pectoris (12,2% vs. 15,8%,  $p=0,05$ ) und deren Untergruppen Ruhe- (44,9% vs. 50,0%,  $p=0,0002$ ) und Belastungs-Angina (55,1% vs. 50,0%,  $p=0,0001$ ) statistisch signifikant war. Beim HHV6-Kollektiv konnte aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl kein Benefit dokumentiert werden, wobei sich der Verlauf bei einer größeren Patientengruppe ebenfalls signifikant darstellen könnte. Die Dyspnoe reduzierte sich von der 1. zur 2. EMB in einigen Gruppen bis auf ein Drittel. Bei der Unterteilung in Ruhe- und Belastungs-Dyspnoe waren zwar insgesamt ein signifikanter Verlauf darstellbar (Ruhe-Dyspnoe 9,5% vs. 4,6%,  $p=0,05$ ; Belastungsdyspnoe 90,5% vs. 95,4%,  $p=0,006$ ), in den einzelnen Virusgruppen war dieser aber nicht nachweisbar.

Die Ejektionsfraktion als gut evaluierter und nicht invasiv messbarer Verlaufsparemeter war nicht nur bei Viruselimination sondern letztlich auch bei Viruspersistenz zunehmend. Unabhängig vom Virustyp war der EF-Anstieg bei Viruselimination jedoch deutlicher als bei Viruspersistenz oder -reduktion, bei Virusreduktion wiederum größer als bei Viruspersistenz. Die deutlichste Zunahme der LV-Funktion war bei Viruselimination im PVB19-Kollektiv (52% vs. 58%) und die geringste bei Viruspersistenz im HHV6-Kollektiv (52% vs. 53%) zu verzeichnen.

Die differente myokardiale Schädigung und die folglich unterschiedlich stark ausgeprägte Herzinsuffizienz lassen sich zum Teil durch die Affinität der Viren zu verschiedenen Zielzellen erklären. Während für HHV6 ein Befall von CD46-Zellen nachgewiesen werden konnte, infiziert das PVB19 Endothelzellen. Wenn man nun davon ausgeht, dass das Immunsystem jede virusinfizierte Zelle im Verlauf zerstört, dann ist der Verlust an Kardiomyozyten eng mit der Verschlechterung der linksventrikulären Funktion verknüpft. Endothelzellen hingegen haben keinen oder nur einen indirekten Einfluss auf die Pumpfunktion und werden häufig erneuert, so dass ihre Elimination durch das Immunsystem keinen Verlust an funktionsfähigem Gewebe bedeutet.

Parallel zum EF-Anstieg reduzierte sich auch der linkventrikuläre enddiastolische Durchmesser. Dieser verringerte sich bei Viruselimination stärker als bei -persistenz, nahm aber auch bei Viruspersistenz letztlich ab. Am deutlichsten reduzierte sich der LVEDD bei Viruselimination im HHV6- (61 mm vs. 56 mm) und PVB19-Kollektiv (59 mm vs. 54 mm), am geringen bei Viruspersistenz im HHV6- (60 mm vs. 58 mm) und PVB19/HHV6-Kollektiv (58 mm vs. 56 mm).

Die Studienlage hierzu ist uneinheitlich, die Persistenz des viralen Genoms wird aber als prognostisch ungünstig eingestuft und als entscheidenden Faktor bei der Ausbildung einer DCM bewertet. Das wir dies mit unserer Arbeit nicht belegen konnten, könnte mit der relativ kleinen Kollektivgröße oder der nicht allzu langen Nachbeobachtungszeit in Zusammenhang stehen.

Alle weiteren echokardiographisch gemessenen Parameter, wie der linkventrikuläre endsystolische Durchmesser, der Durchmesser des linken Vorhofs, die Dicke des interventrikulären Septums und der Hinterwand sowie der MSS-Abstand waren ebenfalls rückläufig, wobei dies wiederum bei Viruselimination deutlicher war als bei Viruspersistenz.

Ein gut evaluierter Parameter für die Belastbarkeit des Patienten ist die Einteilung nach der NYHA-Klassifikation. Nach dieser konnten wir insgesamt von der 1. bis zur 3. Endomyokardbiopsie eine Zunahme der Belastbarkeit nachweisen (NYHA 2,4 vs. NYHA 2,0,  $p < 0,0001$ ). Selbst im Falle einer Viruspersistenz lag letztlich eine Zunahme der Belastbarkeit vor, auch wenn diese geringer ausgeprägt war. Zum Zeitpunkt der 3. EMB gab kein Patient mehr Ruhe-Dyspnoe (NYHA-Klasse IV) an. Die Belastbarkeit nahm in der PVB19- (2,4 vs. 2,0) und PVB19/HHV6-Gruppe (2,5 vs. 2,1) am deutlichsten zu, im HHV6-Kollektiv (2,4 vs. 2,1) war dies geringer ausgeprägt. Am meisten profitierten die Patienten bei Viruselimination in der PVB19-Gruppe (2,4 vs. 1,9), am wenigsten bei Viruspersistenz im HHV6- (2,4 vs. 2,2) und PVB19/HHV6-Kollektiv (2,5 vs. 2,3). Damit zeigt sich wiederum, dass die Persistenz von HHV6 mit einer stärkeren Belastungseinschränkung assoziiert ist, als die von PVB19.

Grundsätzlich kann man feststellen, dass eine (akute) Myokarditis aufgrund der zum Teil unspezifischen Symptomatik oft nicht bzw. erst spät diagnostiziert wird. Sie kann völlig symptomlos verlaufen, jedoch auch zu einer schweren Herzinsuffizienz oder zum plötzlichen Herztod führen. Die Mehrzahl der Patienten präsentiert sich mit einer unspezifischen Symptomatik wie Leistungsknick, Belastungsdyspnoe, leicht eingeschränkter LV-Funktion oder/und unwesentlichen EKG-Veränderungen. Man geht heute davon aus, dass der auslösende

Faktor zumeist eine myokardiale Virusinfektion ist und dass es bei einer akuten virus-assoziierten Myokarditis in einem hohen Prozentsatz zur Spontanremission mit kompletter Ausheilung kommt. Im Vergleich zur Viruselimination scheint sich aber bei einer Viruspersistenz insgesamt ein etwas schlechterer Verlauf abzuzeichnen. Da alle nichtinvasiven Untersuchungsverfahren zwar einen Hinweis geben, aber keine sichere Diagnose stellen können, ist eine Endomyokardbiopsie mit vollständiger molekularbiologischer Virus- und Entzündungsdiagnostik notwendig. Die Bedeutung der endomyokardialen Biopsie als Grundlage einer kausalen Therapie wurde erneut im Oktober 2007 in einer Consensus-Arbeit der europäischen und amerikanischen kardiologischen Gesellschaften unterstrichen und der jeweilige Evidenz-Grad festgelegt. Die Entnahme der Gewebeproben bzw. die vollständige molekularbiologische Untersuchung sollten nur in entsprechend spezialisierten Einrichtungen erfolgen. Letale Verläufe auf dem Boden einer akuten Komplikation wurden extrem selten beschrieben.

## 11. Abkürzungen

|            |  |
|------------|--|
| ADP        | Adenosindiphosphat                                     |
| ATP        | Adenosintriphosphat                                    |
| ARVC       | Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie       |
| BFU-E      | erythroid burst forming units                          |
| BMI        | Body mass index  |
| BSG        | Blutsenkungsgeschwindigkeit                            |
| CI         | Herzindex  |
| CI 95      | 95% confidence interval                                |
| CFU-E      | erythroid colony forming units                         |
| CK         | Creatininkinase  |
| CK-MB      | Creatininkinase Isoenzym MB (muscle-brain-Typ)         |
| CMR        | Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie              |
| CRP        | C-reaktives Protein                                    |
| CRT        | Kardiale Resynchronisationstherapie                    |
| DCM        | Dilatative Kardiomyopathie                             |
| E/A        | Verhältnis von E und A Welle bei der Echokardiographie |
| EF         | Ejektionsfraktion                                      |
| EIA        | Enzym-Immunoassay                                      |
| EKG        | Elektrokardiogramm                                     |
| ELISA      | enzyme-linked immunosorbent assay                      |
| EMB        | Endomyokardbiopsie                                     |
| ES-Abstand | E-Welle, vorderes Mitralsegel zum Septum               |
| FA         | Familienanamnese                                       |
| FS         | fractional shortening (Verkürzungsfraktion)            |
| GF         | Gesichtsfeld   |
| HCM        | Hypertrophe Kardiomyopathie                            |
| HF         | Herzfrequenz   |
| HHV6       | Humanes Herpesvirus 6                                  |
| HTX        | Herztransplantation                                    |
| HW         | Hinterwand   |
| HZV        | Herzeitvolumen   |

|             |   |
|-------------|---|
| ICD         | Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator      |
| IVS         | Interventrikuläres Septum                       |
| KHK         | Koronare Herzkrankheit                          |
| KBP         | Kilo Basenpaare                                 |
| KOF         | Körperoberfläche                                |
| LA          | Linker Vorhof                                   |
| LV          | Linker Ventrikel                                |
| LVEDD       | Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| LVEDP       | Linksventrikulärer enddiastolischer Druck       |
| LVESD       | Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser  |
| MC          | Myokarditis                                     |
| MI          | Mitralklappeninsuffizienz                       |
| MSS-Abstand | Mitralsegel-Septum-Abstand                      |
| NAT         | Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken           |
| nPCR        | nested-PCR                                      |
| n.s.        | nicht signifikant                               |
| NYHA        | New York Heart Association                      |
| PA          | Pulmonalarterien Druck                          |
| PC          | Pulmonaler Kapillardruck                        |
| PCR         | polymerase chain reaction                       |
| PVB19       | Parvovirus B19                                  |
| RA          | Rechter Vorhof                                  |
| RCM         | Restriktive Kardiomyopathie                     |
| RIA         | Radio-Imunassay                                 |
| RR          | Blutdruck (Riva-Rocci)                          |
| RV          | Rechter Ventrikel                               |
| SVI         | Schlagvolumenindex                              |
| TI          | Trikuspidalklappeninsuffizienz                  |
| VE          | Viruselimination                                |
| VP          | Viruspersistenz                                 |
| VR          | Virusreduktion                                  |

## 12. Literaturverzeichnis

- 1 Statistische Bundesamt Deutschland, Pressemitteilung Nr. 354, 23.09.2011
- 2 Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. *Rev Med Virol.* 2005 Jan-Feb;15(1):17-27.
- 3 Bortone AS, Hess OM, Chiddo A, et al. Functional and structural abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Sep;14(3):613-23.
- 4 Maisch B, Schönian U, Hengstenberg C, et al. Immunosuppressive treatment in autoreactive myocarditis-results from a controlled trial. *Postgrad Med J.* 1994;70 Suppl 1:S29-34.
- 5 McLenachan JM, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens.* 1990 Oct;3(10):735-40.
- 6 Nakayama Y, Shimizu G, Hirota Y, et al. Functional and histopathologic correlation in patients with dilated cardiomyopathy: an integrated evaluation by multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1987 Jul;10(1):186-92.
- 7 Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1994 Jun;89(6):2582-9.
- 8 Sénag JB. Cardiac inflammation is difficult to diagnose and even if diagnosed, can we then treat it more effectively? physician to Louis XV 1772.
- 9 Corvisart J. Essai sur les maladies et les lésions organique du coeur. *Gates J MMSS* 1812; 118 299-303.
- 10 Sobernheim J. *Praktische Diagnostik der inneren Krankheiten mit vorzueglicher Ruecksicht auf pathologische Anatomie.* Hirschwald, Berlin 1837 118.
- 11 Mattingly T. Changing concepts of myocardial diseases. *JAMA* 1965;191/1:33-37.
- 12 Eckart WU. *Geschichte der Medizin.* Springer-Verlag. 2. Auflage 1994:224-239.
- 13 Feldmann AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000; 343:1388-1398.
- 14 Romberg E. Über die Erkrankung des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. *Dt. Arch. Klin. Med* 1891; 48 369.
- 15 Fiedler A. Über akute interstitielle Myokarditis; in *Festschrift zur Feier des fünfzigjährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt.* Bäensch, Dresden 1897 pp. 3-24.
- 16 Braimbridge MV, Darracott S, Chayen J, Bitensky L, Poulter LW. Possibility of a new infective aetiological agent in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1967; 1 (7483):171-6.
- 17 Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):841-2.

- 18 Gire I, Saphir O. Myocarditis; a classification of 1402 cases. *Am Heart J.* 1947 Dec; 34(6):827-30.
- 19 Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol.* 1991 Nov 15;68(13):1388-92.
- 20 Bandt CM, Staley NA, Noren GR. Acute viral myocarditis: Clinical and histologic changes. *Minn Med* 1979; 62:234-237.
- 21 Okuni M, Yamada T, Mochizuki S, et al. Studies on myocarditis in childhood with special reference to the possible role of immunological process and the thymus in the chronicity of the disease. *Jpn Circ J* 1975; 39:463-470.
- 22 Liu PP, Schultheiss HP. Myocarditis. In: Peter Libby et al. (Hrsg.) *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 8th edition. Saunderson Elsevier 2008:1775ff-
- 23 Karjalainen J, Heikkila J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J.* 1999 Aug;20(15):1063-6.
- 24 Strauer BE, Kandolf R, Mall G, et al. Myokarditis – cardiomyopathy. Update 2001. *Medizinische Klinik.* 2001;96:608-25.
- 25 Moraes CT, Di Mauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med.* 1989 May 18;320(20):1293-9.
- 26 Kühl U, Pauschinger M, Bock T, Klingel K, Schwimmbeck CP, Seeberg B, Krautwurm L, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003 Aug 26;108(8):945-50.
- 27 Rohayem J, Dinger J, Fischer R, et al. Fatal myocarditis associated with acute parvovirus B19 and human herpesvirus 6 coinfection. *J Clin Microbiol.* 2001 Dec;39(12):4585-7.
- 28 Kandolf R. [Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy] *Dtsch Med Wochenschr.* 2004 Oct 8;129(41):2187-92.
- 29 Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation.* 2006 Oct 10;114(15):1581-90.
- 30 Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol.* 2003 Jan;34(1):92-5.
- 31 Knowlton KU. CVB infection and mechanisms of viral cardiomyopathy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;323:315-35.
- 32 Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science.* 1993 Oct;262(5130):114–7.
- 33 Vallbracht KB, Schwimmbeck PL, Kuehl U, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation of systemic arteries is impaired in patients with myocardial virus persistence. *Circulation.* 2004 Nov 2;110(18):2938–45.
- 34 Vallbracht KB, Schwimmbeck PL, Kühl U, et al. Differential aspects of endothelial function of the coronary microcirculation considering myocardial virus persistence,



endothelial activation, and myocardial leukocyte infiltrates. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1784-91.

35 Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, et al. Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naive US military personnel. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3283-9.

36 Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart*. 2008 Nov;94(11):1456-63.

37 Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 6;42(3):466-72.

38 Li J, Schwimmbeck PL, Tschöpe C, et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res*. 2002 Nov;56(2):235-47.

39 Weis M, Kledal TN, Lin KY, et al. Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis. *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):500-5.

40 Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, et al. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003 May;34(5):497-503.

41 Burgert HG, Maryanski JL, Kvist S. E3/19 k protein of adenovirus type 2 inhibits lysis of cytolytic T lymphocytes by blocking cell-surface expression of histocompatibility class I antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Mar;84(5):1356-60.

42 Clapp BR, Hingorani AD, Kharbanda RK, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res*. 2004 Oct;64(1):172-8.

43 Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000 Aug 29;102(9):994-9.

44 Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J*. 2000 Jan;64(1):1-12.

45 Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 2002 Apr 2;105(13):1545-7.

46 Slotta JE, Braun OO, Menger MD, et al. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, inhibits leukocyte adhesion in inflamed large blood vessels in vivo. *Inflamm Res*. 2006 Sep;55(9):364-7.

47 Abbate A, Bussani R, Liuzzo G, et al. Sudden coronary death, fatal acute myocardial infarction and widespread coronary and myocardial inflammation. *Heart*. 2008 Jun;94(6):737-42.

48 Vallbracht KB, Schwimmbeck PL, Seeberg B, et al. Endothelial dysfunction of peripheral arteries in patients with immunohistologically confirmed myocardial inflammation correlates with endothelial expression of human leukocyte antigens and adhesion molecules in myocardial biopsies. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):515-20.

- 49 Sakata K, Nawada R, Ohbayashi K, et al. Diffuse and severe left ventricular dysfunction induced by epicardial coronary artery spasm. *Angiology*. 2000 Oct;51(10):837-47.
- 50 Wheeler MT, Korcarz CE, Collins KA, et al. Secondary coronary artery vasospasm promotes cardiomyopathy progression. *Am J Pathol*. 2004 Mar;164(3):1063-71.
- 51 Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000 Aug 29;102(9):994-9.
- 52 Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, et al. An association between microvascular endothelial dysfunction, transcatheter nitric oxide production and proinflammatory cytokines after heart transplantation in humans. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1:S228-34.
- 53 Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, et al. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail*. 2006 May;12(4):293-8.
- 54 Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, et al. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J*. 2001 Jan;77(903):4-10.
- 55 Kandolf R, Hofschneider PH. Viral heart disease. *Springer Semin. Immunopathol*. 1989;11:1-13.
- 56 Klingel K, Sauter M, Bock CT, et al. Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol*. 2004 May;193(2-3):101-7.
- 57 McManus BM, Kandolf R. Atlas of Cardiovascular Pathology for the Clinician. Philadelphia: Current Medicine, In: McManus BM, Braunwald E, editors. 2000:168-183.
- 58 Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC, et al. Current insights into the pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Heart Fail Monit*. 2003;3(4):127-35.
- 59 D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85:499-504.
- 60 Foulis AK, Farquharson MA, Cameron SO, et al. A search for the presence of the enteroviral capsid protein VP1 in pancreases of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes and pancreases and hearts of infants who died of coxsackieviral myocarditis. *Diabetologia*. 1990 May;33(5):290-8.
- 61 Mertens T, Hager H, Eggers HJ. Epidemiology of an outbreak in a maternity unit of infections with an antigenic variant of Echovirus 11. *J Med Virol*. 1982;9(2):81-91.
- 62 Franzen D, Mertens T, Waidner T, et al. [Perimyocarditis in influenza A virus infection] *Klin Wochenschr*. 1991 Jun 18;69(9):404-8.
- 63 Kandolf R. Perikarditis und Myokarditis. München-Jena: Urban & Fischer, In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Vanek E, editors. *Klin Infektiologie*. 2000:338-348.
- 64 Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science*. 1997 Feb 28;275(5304):1320-3.

- 65 Fu ML. Anti-peptide antibodies against an autoimmune epitope on human muscarinic receptor mimic functional autoantibodies against the same epitope in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1995 Dec;16 Suppl O:89-91.
- 66 Maekawa Y, Ouzounian M, Opavsky MA, et al. Connecting the missing link between dilated cardiomyopathy and viral myocarditis: virus, cytoskeleton, and innate immunity. *Circulation*. 2007 Jan 2;115(1):5-8.
- 67 Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Parvovirus B19: a pathogen responsible for more than hematologic disorders. *Virchows Arch*. 2003 Jan;442(1):8-17.
- 68 Krueger GR, Ablashi DV. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behavior. *Intervirology*. 2003;46(5):257-69.
- 69 Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):879-86.
- 70 Helin M, Savola J, Lapinleimu K. Cardiac manifestations during a coxsackie B5 epidemic. *Br Med*. 1968 Jul;13;3(5610):97-9.
- 71 Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001 Aug 28;104(9):1076-82.
- 72 Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation*. 1990 Jul;82(1):8-16.
- 73 Kandolf R, Klingel K, Mertsching H, et al. Molecular studies on enteroviral heart disease: patterns of acute and persistent infections. *Eur Heart J*. 1991 Aug;12 Suppl D:49-55.
- 74 Maisch B, Bauer E, Cirsi M, et al. Cytolytic cross-reactive antibodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in coxsackievirus B3 and B4 myocarditis. Characterization and pathogenetic relevance. *Circulation*. 1993 May;87(5 Suppl):IV49-65.
- 75 Pauschinger M, Kühl U, Dörner A, et al. Detection of enteroviral RNA in endomyocardial biopsies in inflammatory cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol*. 1998 Jun;87(6):443-52.
- 76 McCarthy RE, Hare JM, Chen CL, et al. Adenovirus may play a significant role as a primary or co-infectious agent in adult myocarditis. *Circulation* 1997;96/Suppl. I:I-321.
- 77 Martin AB, Webber S, Fricker FJ, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):330-9.
- 78 Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P, et al. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 1999 Apr;54(2):83-8.
- 79 Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999 Mar 16;99(10):1348-54.
- 80 Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, et al. Pathophysiology of viral myocarditis: the role humoral immune response. *Cardiovasc Pathol* 2002;11:112-22.

- 81 Chang YL, Parker ME, Nuovo G, et al. Human herpesvirus 6-related fulminant myocarditis and hepatitis in an immunocompetent adult with fatal outcome. *Hum Pathol.* 2009 May;40(5):740-5.
- 82 Kuhl U, Seeberg B, Noutsias M, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965-1970.
- 83 Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation.* 1995 Nov 1;92(9):2519-25.
- 84 Matsumori A, Yutani C, Ikeda Y, et al. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Lab Invest.* 2000 Jul;80(7):1137-42.
- 85 Maisch B, Schönian U, Crombach M, et al. Cytomegalovirus associated inflammatory heart muscle disease. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1993;88:135-48.
- 86 Koelsch S, Pankuweit S, Hufnagel G, Maisch B for the ESETCID investigators. The European Study of Epidemiology and Treatment of cardiac inflammatory diseases (ESETCID) – Epidemiological results after 6 years. Annual Meeting of the AHA, New Orleans, november 2004.
- 87 Burian J, Buser P, Eriksson U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005 Jun 25;135(25-26):359-64.
- 88 Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, et al. Myocarditis and cardiotoxic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Oct;24(4):1025-32.
- 89 Rodriguez ER, Nasim S, Hsia J, et al. Cardiac myocytes and dendritic cells harbor human immunodeficiency virus in infected patients with and without cardiac dysfunction: detection by multiplex, nested, polymerase chain reaction in individually microdissected cells from right ventricular endomyocardial biopsy tissue. *Am J Cardiol.* 1991 Dec 1;68(15):1511-20.
- 90 Barbaro G, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiomyopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Nov;946:57-81.
- 91 Barbaro G. HIV-associated myocarditis. *Heart Fail Clin.* 2005 Oct;1(3):439-48.
- 92 Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(3-4):77-87.
- 93 Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Jun 26;336(26):1860-6.
- 94 Koch WC, Adler SP. Detection of human parvovirus B19 DNA by using the PCR. *J Clin Microbiol* 1990; 28:65-69.
- 95 Orth T, Herr W, Spahn T, et al. Human parvovirus B19 infection associated with severe acute perimyocarditis in a 34-year-old man. *Eur Heart J.* 1997 Mar;18(3):524-5.
- 96 Murry CE, Jerome KR, Reichenbach DD. Fatal parvovirus myocarditis in a 5-year-old girl. *Hum Pathol.* 2001 Mar;32(3):342-5.
- 97 Chia JK, Jackson B. Myopericarditis due to parvovirus B19 in an adult. *Clin Infect Dis.* 1996 Jul;23(1):200-1.

- 98 Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):887-93.
- 99 Kühl U, Lassner D, Pauschinger M, et al. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol*. 2008 Jul;80(7):1243-51.
- 100 Dorsch S, Liebisch G, Kaufmann B, et al. The VP1 unique region of parvovirus B19 and its constituent phospholipase A2-like activity. *J Virol*. 2002 Feb;76(4):2014-8.
- 101 Kühl U, Pauschinger M, Schultheiss HP. Ätiopathogenetische Differenzierung der entzündlichen Kardiomyopathie. *Internist* 1997; 38:590-601.
- 102 Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, et al. Dilated cardiomyopathies as a cause of congestive heart failure. *Herz* 2002; 27:113-134.
- 103 Olbrich HG. Epidemiology-etiology of dilated cardiomyopathy. *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 1:2-9.
- 104 Coper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-223.
- 105 Samsonov M, Nasonov E, Kostin S, et al. Serum neopterin--possible immunological marker of myocardial inflammation in patients with dilated heart muscle disease. *Eur Heart J*. 1991 Aug;12 Suppl D:151-3.
- 106 Pauschinger M, Bilger J, Schwab J. Myokarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:835-844.
- 107 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001 Apr 24;103(16):2055-9.
- 108 Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992 Jul 17;257(5068):387-9.
- 109 Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiß HP, et al. Advances in the immunehistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2002; 4:54-62.
- 110 Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC. Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):1078-83
- 111 Pauschinger M, Badorff C, Kühl U. Synkope bei AV-Block III°. Nachweis von Virusgenom im Myokard. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123:1443-6.
- 112 Narula J, Khaw BA, Dec GW Jr, et al. Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993 Jan 14;328(2):100-4.
- 113 Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart*. 2000 Sep;84(3):245-50.

- 114 Dec GW Jr, Waldman H, Southern J, et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jul;20(1):85-9.
- 115 Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 1;30(5):1354-9.
- 116 Bigalke B, Klingel K, May AE, et al. Serious clinical course of myocarditis with "apical ballooning": first presentation of pathogenicity of HHV6 subtype A in myocarditis. *Internist (Berl)*. 2005 Nov;46(11):1259-64.
- 117 Bigalke B, Klingel K, May AE, et al. Human herpesvirus 6 subtype A-associated myocarditis with 'apical ballooning'. *Can J Cardiol*. 2007 Apr;23(5):393-5.
- 118 Strauer BE, Kandolf R, Mall G, et al. Myocarditis--cardiomyopathy. Consensus Report of the German Association for Internal Medicine, presented at the 100th annual meeting, Wiesbaden, 13 April 1994. *Acta Cardiol*. 1996;51(4):347-71.
- 119 Lauer B, Schannwell M, Kühl U, et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):11-8.
- 120 Caforio AL, Goldman JH, Haven AJ, et al. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *Eur Heart J*. 1997 Feb;18(2):270-5.
- 121 Tona F, Bottaro S, Vinci A, et al. Clinical implications of antiheart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):35-45.
- 122 Caforio AL, Tona F, Vinci A, et al. Acute biopsy-proven lymphocytic myocarditis mimicking Takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2009 Apr;11(4):428-31.
- 123 Goldman JH, Keeling PJ, Warraich RS, et al. Autoimmunity to alpha myosin in a subset of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1995 Dec;74(6):598-603.
- 124 Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):411-7.
- 125 Wolff PG, Kühl U, Schultheiss HP. Laminin distribution and autoantibodies to laminin in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J*. 1989 Jun;117(6):1303-9.
- 126 Kühl U, Melzner B, Schäfer B, et al. The Ca-channel as cardiac autoantigen. *Eur Heart J*. 1991 Aug;12 Suppl D:99-104.
- 127 Schulze K, Becker BF, Schultheiß HP. Antibodies to the ADP/ATP carrier, an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy, penetrate into myocardial cells and disturb energy metabolism in vivo. *Circulation Research* 1989;64:179-192.
- 128 Schulze K, Becker BF, Schauer R, et al. Antibodies to ADP-ATP carrier – an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy – impair cardiac function. *Circulation*. 1990 Mar;81(3):959-69.
- 129 Schulze K, Schultheiss HP. The role of the ADP/ATP carrier in the pathogenesis of viral heart disease. *Eur Heart J*. 1995 Dec;16 Suppl O:64-7.

- 130 Klein R, Maisch B, Kochsiek K, et al. Demonstration of organ specific antibodies against heart mitochondria (anti-M7) in sera from patients with some forms of heart diseases. *Clin Exp Immunol.* 1984 Nov;58(2):283-92.
- 131 Klein R, Berg PA. Antimitochondrial antibodies (anti-M7) in heart diseases recognize epitopes on bacterial and mammalian sarcosine dehydrogenase. *Clin Exp Immunol.* 1990 Nov;82(2):289-93.
- 132 Staudt A, Mobini R, Fu M, et al. B. Beta(1)-adrenoceptor antibodies induce positive inotropic response in isolated cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* 2001 Jul 6;423(2-3):115-9.
- 133 Eriksson U, Ricci R, Hunziker L, et al. Dendritic cell-induced autoimmune heart failure requires cooperation between adaptive and innate immunity. *Nat Med.* 2003 Dec;9(12):1484-90.
- 134 Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR, Lawson CM, Rose NR. From infection to autoimmunity. *J Autoimmun.* 2001 May;16(3):175-86.
- 135 Caforio AL. Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72(Suppl):S30-S34.
- 136 Schultheiss HP. Disturbance of the myocardial energy metabolism in dilated cardiomyopathy due to autoimmunological mechanisms. *Circulation.* 1993 May;87(5 Suppl):IV43-8.
- 137 Schultheiss HP, Schulze K, Schauer R, et al. Antibody-mediated imbalance of myocardial energy metabolism. A causal factor of cardiac failure? *Circ Res.* 1995 Jan;76(1):64-72.
- 138 Schwimmbeck PL, Schwimmbeck NK, Schultheiss HP, et al. Mapping of antigenic determinants of the adenine-nucleotide translocator and coxsackie B3 virus with synthetic peptides: use for the diagnosis of viral heart disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993 Aug;68(2):135-40.
- 139 Caforio AL, Keeling PJ, Zachara E. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344:773-7.
- 140 Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echokardiographic findings in myokarditis. *Am J Cardiol.* 1988; 62:285-91.
- 141 Kellman P, Aletras AH, Mancini C, et al. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction with compare to turbo spin echo. *Magn Reson Med* 2007;57:891-7.
- 142 Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A et al. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz* 2007;32:129-37.
- 143 Friedrich MG. Myocardial edema--a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol.* 2010 May;7(5):292-6.
- 144 Gutberlet M, Spors B, Thima T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008;246:401-409.

- 145 Mangin M, Mahrholdt H, Sechtem U. Diagnostik der Myokarditis: Darstellung und Bewertung der verfügbaren Methoden. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1228-1234.
- 146 Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular Magnetic resonance Assessment of Human Myocarditis. *Circulation* 2004;109:1250-1258.
- 147 Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009 Nov;84(11):1001-9.
- 148 Schwab J, Mahrholdt H, Bilder J, et al. Stellenwert der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie im Rahmen der Myokarddiagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:E1-E9.
- 149 Wein M, Banach R, Wolf-Pütz A, et al. Wertigkeit der kardialen Magnetresonanztomographie bei akuter Myokarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:87-91.
- 150 Kühl U, Lauer B, Souvatzoglu M, et al. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis--evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1371-6.
- 151 Dec GW, Palacios I, Yasuda T, et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jul;16(1):97-104.
- 152 Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987 Jun;18(6):619-24.
- 153 Edwards WD, Holmes DR Jr, Reeder GS. Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy: quantitative criteria for light microscopy. *Mayo Clin Proc.* 1982 Jul;57(7):419-25.
- 154 Kühl U, Daun B, Seeberg B, et al. Dilated cardiomyopathy--a chronic myocarditis? Immunohistological characterization of lymphocytic infiltrates. *Herz.* 1992 Apr;17(2):97-106.
- 155 Chrysohoou C, Tsiamis E, Brili S, et al. Acute myocarditis from coxsackie infection, mimicking subendocardial ischaemia. *Hellenic J Cardiol.* 2009 Mar-Apr;50(2):4-5.
- 156 Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16/Suppl.O:153-161.
- 157 Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteris. *Circulation* 2006;113:593-595.
- 158 Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008 Aug 5;118(6):639-48.
- 159 Bowles NE, Richardson PJ, Olson EG, et al. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1986 May 17;1(8490):1120-3.
- 160 Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, et al. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: an approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987 Sep;84(17):6272-6.
- 161 Maisch B, Portig I, Ristic A, et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz.* 2000 May;25(3):200-9.



- 162 Koide H, Kitaura Y, Deguchi H, et al. Genomic detection of enteroviruses in the myocardium--studies on animal hearts with coxsackievirus B3 myocarditis and endomyocardial biopsies from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1992 Oct;56(10):1081-93.
- 163 Tracy S, Chapman NM, McManus BM, et al. A molecular and serologic evaluation of enteroviral involvement in human myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*. 1990 Apr;22(4):403-14.
- 164 Weiss LM, Movahed LA, Billingham ME, et al. Detection of Coxsackievirus B3 RNA in myocardial tissues by the polymerase chain reaction. *Am J Pathol*. 1991 Feb;138(2):497-503.
- 165 Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):889-95.
- 166 Andreoletti L, Hober D, Decoene C, et al. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in endomyocardial tissue of patients with chronic cardiac diseases. *J Med Virol*. 1996 Jan;48(1):53-9.
- 167 Weiss LM, Liu XF, Chang KL, et al. Detection of enteroviral RNA in idiopathic dilated cardiomyopathy and other human cardiac tissues. *J Clin Invest*. 1992 Jul;90(1):156-9.
- 168 Giacca M, Severini G, Mestroni L, et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Oct;24(4):1033-40.
- 169 Jeffery S, Kelling PJ, Lukaszyk A, et al. Molecular evaluation of enteroviruses in the pathogenesis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 1997 Oct;20(10):857-63.
- 170 Severini GM, Mestroni L, Falaschi A, et al. Nested polymerase chain reaction for high-sensitivity detection of enteroviral RNA in biological samples. *J Clin Microbiol*. 1993 May;31(5):1345-9.
- 171 McManus BM, Chow LH, Radio SJ, et al. Progress and challenges in the pathological diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J*. 1991 Aug;12 Suppl D:18-21.
- 172 McManus BM, Kandolf R. Evolving concepts of cause. *Curr Opin Cardiol* 1991 May;6:418-27.
- 173 Thambidorai SK, Korlakunta HL, Arouni AJ, et al. Acute eosinophilic myocarditis mimicking myocardial infarction. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(4):355-7.
- 174 Goland S, Luthringer D, Shirvani V, et al. An unusual case of allograft neutrophilic myocarditis mimicking acute myocardial infarction in a post-heart transplant patient. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Aug;28(8):843-6.
- 175 Dalzell JR, Jackson CE, Gardner RS. Masquerade: fulminant viral myocarditis mimicking a Q-wave anterolateral myocardial infarction. *Am J Med*. 2009 Jun;122(6):e3-4.
- 176 Sathyamurthy I, Vidyalakshmi PR, Jayanthi K. Salmonella myocarditis presenting as acute myocardial infarction: a case report. *Indian Heart J*. 2008 Nov-Dec;60(6):602-4.

- 177 Wu CH, Sung SH, Wu TC. Focal myocarditis mimicking myocardial infarction in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):479-81.
- 178 Danti M, Sbarbati S, Alsadi N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: diagnostic value and utility in the follow-up of patients with acute myocarditis mimicking myocardial infarction. *Radiol Med*. 2009 Mar;114(2):229-38.
- 179 Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID). *Herz* 2000; 25:279-85.
- 180 Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A, et al. Clinical polymorphic presentation and natural history of active myocarditis: experience in 60 cases. *G Ital Cardiol* 1997;27:758-74.
- 181 Levi G, Scalvini S, Volterrani M, et al. Coxsackie virus heart disease: 15 years after. *Eur Heart J*. 1988 Dec;9(12):1303-7.
- 182 Quigley PJ, Richardson PJ, Meany BT, et al. Long-term follow-up of acute myocarditis. Correlation of ventricular function and outcome. *Eur Heart J* 1987; Suppl.:39-42.
- 183 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-69.
- 184 Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responder versus nonresponder. *Circulation* 2003; 107:857-863.
- 185 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 Aug;30(16):1995-2002.
- 186 Pauschinger M, Noutsias M, Lasser D, et al. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: whom to biopsy in suspected myocarditis? *Clin Res Cardiol* 2006;95:569-83.
- 187 Mason JW, O'Connell JB, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995 Aug 3;333(5):269-75.
- 188 Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C. Randomized Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy: Two-Year Follow-Up Results. *Circulation* 2001; 104:39-45.
- 189 Kühl U, Schultheiss HP. Treatment of chronic myocarditis with corticosteroids. *Eur Heart J*. 1995 Dec;16 Suppl O:168-72.
- 190 Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1989 Oct 19;321(16):1061-8.
- 191 Brilakis ES, Olson LJ, Berry GJ, et al. Survival outcomes of patients with giant cell myocarditis bridged by ventricular assist devices. *Asaio J* 2000;46:596-572.

- 192 Kurrer MO, Kopf M, Penninger JM, et al. Cytokines that regulate autoimmune myocarditis. *Swiss Med Wkly*. 2002 Jul 27;132(29-30):408–13.
- 193 Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Hear Fail*. 2001 Jun;3(3):381–7.
- 194 Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003 May 20;138(10):807-11.
- 195 Heim A, Grumbach I, Pring-Akerblom P, et al. Inhibition of coxsackievirus B3 carrier state infection of cultured human myocardial fibroblasts by ribavirin and human natural interferon-alpha. *Antiviral Res*. 1997 May;34(3):101-11.
- 196 Horwitz MS, La Cava A, Fine C, et al. Pancreatic expression of interferon-gamma protects mice from lethal coxsackievirus B3 infection and subsequent myocarditis. *Nat Med*. 2000 Jun;6(6):693-7.
- 197 Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon- $\beta$  treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocarditis persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction *Circulation* 2003;107:2793-2798.
- 198 Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. The effect of subcutaneous treatment with Interferon-Beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:2312-
- 199 Schultheiss HP. Die dilatative Kardiomyopathie - eine chronische Myokarditis? Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie. *Z Kardiol* 1993; 8/Suppl.4:25-33.
- 200 McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2254-9.
- 201 Bardy GH, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
- 202 Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
- 203 Martin J, Sarai K, Schindler M et al. MEDOS HIA-VAD biventricular assist device for bridge to recovery fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1145-46.
- 204 Klein RM, Vester EG, Brehm MU, et al. Inflammation of the myocardium as an arrhythmia trigger. *Z Kardiol*. 2000;89 Suppl 3:24-35.
- 205 Vester EG, Klein RM, Kühl U. Immunsuppressive Therapie zur effektiven Suppression lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien bei chronischer Myokarditis. *Z Kardiol* 1997; 86:298-308.
- 206 Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med*. 1985 Apr 4;312(14):885-90.

- 207 Kühl U, Schultheiss HP: Myocarditis — early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(20): 361–8.
- 208 Herskowitz A, Campbell S, Deckers J, et al. Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1993 Apr 15;71(11):982-6.
- 209 Caforio AL, Calabrese F, Angelini A et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J.* 2007 Jun;28(11):1326-33.
- 210 Magnani JW, Danik HJ, Dec GW, et al. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):463-70.
- 211 Bridgen W. Uncommon myocardial diseases. *Lancet* 1957 Jan 2:1179-1182.
- 212 Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, et al. Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J.* 1961 Jan 14;1(5219):69-79.
- 213 Harvey WP, Segal JP, Gurel T. The clinical spectrum of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1964 Jul;7:17-42.
- 214 WHO. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980 Dec;44(6):672-3.
- 215 Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Oct 10;335(15):1107-14.
- 216 Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995 Jul 13;333:77-82.
- 217 Sachero A, Casazza F, Recalcati F, et al. Clinical and prognostic significance of echocardiographic parameters in dilated cardiomyopathy: a prospective study on 225 patients. The Italian Multicenter Study of Cardiomyopathies Group. *G Ital Cardiol.* 1992 Sep;22(9):1077-90.
- 218 Matsumori A, Sasayama S. Immunomodulating agents for the management of heart failure with myocarditis and cardiomyopathy--lessons from animal experiments. *Eur Heart J.* 1995 Dec;16 Suppl O:140-3.
- 219 Matsumori A, Kawai C. Immunomodulating therapy in experimental myocarditis. *Springer Semin Immunopathol.* 1989;11(1):77-88.
- 220 Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006 Apr 11;113(14):1807-16.

- 221 Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.
- 222 Codd MB, Sugrue DD, Gersh B, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 80: 564-572.
- 223 Gillum RF. Idiopathic cardiomyopathy in the United States, 1970 - 1982. *Am Heart J* 1986; 111:752-755.
- 224 Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, et al. Cardiomyopathy in Western Denmark. *Br Heart J* 1984; 52:327-331.
- 225 Williams DG, Olsen EGJ. Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. *Br Heart J* 1985; 54:153-155.
- 226 Report of a WHO Expert Committee: Cardiomyopathies. Techn. Rep. Series 697, World Health Organization, Geneva 1984.
- 227 Noutsias M, Pauschinger M, Kühl U, et al. Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie. *Neue Wege in Diagnostik und Therapie. MMW Fortschritte der Medizin* 2002; 114:36-40.
- 228 Evans RW. Economic and social costs of heart transplantation. *Heart Transplant* 1982; 1:243.
- 229 Mahon NG, Hamid S, McKenna WJ. Prevalence and natural history of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2000 Sep 15;75(2-3):158-9.
- 230 Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM, et al. The causes of dilated cardiomyopathy: A clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:586-590.
- 231 Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, et al. Klassifikation, genetische Pradisposition und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kardiomyopathie. *Internist* 2008;49:441-447.
- 232 Brigden W. *Cardiomyopathies. Other forms of cardiomyopathy*. London: J.A. Churchill, Ltd, 1964:318-321.
- 233 Burch GE, De Pasquale NP. *Cardiomyopathies. Viral myocarditis*. London: J.A.Churchill, Ltd, 1964:376-407.
- 234 Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C. Autoantibodies against beta-adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 1989 Jan;64(1):97-103.
- 235 Cambridge G, McArthur CGC, Waterson AP, et al. Antibodies to coxsackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1979; 41:692-696.
- 236 Schultheiss HP, Bolte HD. Immunological analysis of auto-antibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardio*. 1985; 17:603-617.
- 237 Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993; 91:1964-1968.

- 238 Rose NR, Beisel KW, Herskowitz A. Cardiac myosin and autoimmune myocarditis. *Ciba Found Symp* 1987; 129:3-24.
- 239 Maisch B, Wedeking U, Kochsiek K. Quantitative assessment of antilaminin antibodies in myocarditis and perimyocarditis. *Eur Heart J* 1987; 8:suppl.: 233-35.
- 240 Michels VV, Moll PP, Miller FA. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326:77-82.
- 241 Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):186-94.
- 242 Franz WM, Cremer M, Herrmann R, et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Novel mutation of the dystrophin gene. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Mar 27;752:470-91.
- 243 Schwartzkopff B, Frenzel H, Breithardt G, et al. Ultrastructural findings in endomyocardial biopsy of patients with Kearns-Sayre syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Dec;12(6):1522-8.
- 244 Unverferth DV, Fetters JK, Unverferth BJ, et al. Human myocardial histologic characteristics in congestive heart failure. *Circulation*. 1983 Dec;68(6):1194-200.
- 245 Corral-Debrinski M, Shoffner JM, Lott MT, Wallace DC. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease. *Mutat Res*. 1992 Sep;275(3-6):169-80.
- 246 Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999 Mar 2;99(8):1091-100.
- 247 Escher F, Modrow S, Sabi T, et al. Parvovirus B19 profiles in patients presenting with acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit*. 2008 Dec;14(12):CR589-97.
- 248 Fujioka S, Kitaura Y, Deguchi H, et al. Evidence of viral infection in the myocardium of American and Japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004 Sep 1;94(5):602-5.
- 249 Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 15;36(6):1920-6.
- 250 Halapas A, Pissimissis N, Lembessis P, et al. Molecular diagnosis of the viral component in cardiomyopathies: pathophysiological, clinical and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 Jul;12(7):821-36.
- 251 Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
- 252 Escher F, Kuhl U, Sabi T, et al. Immunohistological detection of Parvovirus B19 capsid proteins in endomyocardial biopsies from dilated cardiomyopathy patients. *Med Sci Monit*. 2008 Jun;14(6):CR333-338.
- 253 Kühl U, Noutsias M, Schultheiss HP. Immunohistochemistry in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16/Suppl.O:100-106.

- 254 Kühl U, Pauschinger M, Schultheiss HP. Neue Konzepte zur Diagnostik der entzündlichen Herzerkrankung. *DMW* 1997;122:690-698.
- 255 Prochorec-Sobieszek M, Bilinska ZT, Grzybowski J, et al. Assessment of the inflammatory process by endomyocardial biopsy in patients with dilated cardiomyopathy based on pathological and immunohistochemical methods. *Kardiol Pol* 2006; 64(5):479-487.
- 256 Kaski JP, Elliott P; ESC Working Group. The classification concept of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases for dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2007 Sep;32(6):446-51.
- 257 Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, et al. Familial predisposition and microbial etiology in dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2009 Mar;34(2):110-6.
- 258 Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 5;45(7):969-81.
- 259 Poller W, Kühl U, Tschöpe C, et al. Genome-environment interactions in the molecular pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *J Mol Med*. 2005 Aug;83(8):579-86.
- 260 Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, et al. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J*. 2000 Nov;21(22):1825-32.
- 261 Shaw T, Elliott P, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: a genetically heterogeneous disease. *Lancet*. 2002 Aug 31;360(9334):654-5.
- 262 Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in primary myopathies. *Cardiology*. 2000;94(1):1-11.
- 263 Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1251-64.
- 264 Keeling PJ, Tracy S. Link between enteroviruses and dilated cardiomyopathy: serological and molecular data. *Br Heart J*. 1994 Dec;72(6 Suppl):S25-9.
- 265 Carlquist JF, Menlove RL, Murray MB, et al. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy. Validation study and metaanalysis of published HLA association studies. *Circulation*. 1991 Feb;83(2):515-22.
- 266 Warraich RS, Dunn MJ, Yacoub MH. Subclass specificity of autoantibodies against myosin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259:255-61.
- 267 Limas C, Limas CJ, Boudoulas H, et al. T-cell receptor gene polymorphisms in familial cardiomyopathy: correlation with anti-beta-receptor autoantibodies. *Am Heart J*. 1992 Nov;124(5):1258-63.
- 268 Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, et al. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation*. 1994 Jun;89(6):2760-7.
- 269 Pohlner K, Portig I, Pankuweit S, et al. Identification of mitochondrial antigens recognized by antibodies in sera of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by two-dimensional gel electrophoresis and protein sequencing. *Am J Cardiol*. 1997 Oct 15;80(8):1040-5.

- 270 Otto A, Stähle I, Klein R, et al. Anti-mitochondrial antibodies in patients with dilated cardiomyopathy are directed against flavoenzymes with covalently bound FAD. *Clin Exp Immunol.* 1998 Mar;111(3):541-7.
- 271 Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res.* 2003 Oct 15;60(1):5-10.
- 272 Deo R, MacRae CA. The genetics of cardiomyopathies: what clinicians should know. *Curr Heart Fail Rep.* 2007 Dec;4(4):229-35.
- 273 Caforio AL, Mahon NG, McKenna WJ. Clinical implications of anti-cardiac immunity in dilated cardiomyopathy. *Ernst Schering Res Found Workshop.* 2006;(55):169-93.
- 274 Portig I, Wilke A, Freyland M, et al. Familial inflammatory dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2006 Dec;8(8):816-25.
- 275 Schönberger J, Ertl G. Monogenic heart disease. *Med Klin (Munich).* 2008 Mar 15;103(3):166-74.
- 276 Angelow A, Schmidt M, Hoffmann W. Towards risk factor assessment in inflammatory dilated cardiomyopathy: the SFB/TR 19 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Oct;14(5):686-93.
- 277 Coughlin SS, Tefft MC, Rice JC, et al. Epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in the elderly: pooled results from two case-control studies. *Am J Epidemiol.* 1996 May 1;143(9):881-8.
- 278 Miura K, Nakagawa H, Toyoshima H, et al. Environmental factors and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: a multi-hospital case-control study in Japan. *Circ J.* 2004 Nov;68(11):1011-7.
- 279 Caforio AL, Mahon NG, Baig MK, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation.* 2007 Jan 2;115(1):76-83.
- 280 Naparstek Y, Plotz PH. The role of autoantibodies in autoimmune disease. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:79-104.
- 281 Rodríguez-Pérez JM, Fragoso JM, Alvarez-León E, et al. MHC class II genes in Mexican patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Exp Mol Pathol.* 2007 Feb;82(1):49-52.
- 282 Forleo C, Sorrentino S, Guida P, et al. Beta1- and beta2-adrenergic receptor polymorphisms affect susceptibility to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007 Aug;8(8):589-95.
- 283 Maisch B, Richter A, Sandmüller A, et al. BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz.* 2005 Sep;30(6):535-44.
- 284 Deng S, Kulle B, Hosseini M, et al. Dystrophin-deficiency increases the susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur J Heart Fail.* 2007 Oct;9(10):986-94.
- 285 Bien S, Riad A, Ritter CA, et al. The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cancer Res.* 2007 Nov 1;67(21):10428-35.



- 286 Figulla HR, Stille-Siegenger M, Mall G, et al. Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Apr;25(5):1170-5.
- 287 Thiene G, Angelini A, Basso C, et al. The new definition and classification of cardiomyopathies. *Adv Clin Path*. 2000 Apr;4(2):53-7.
- 290 Schultheiss HP, Kühl U. State of diagnostics and therapy of inflammatory cardiomyopathie] *Internist (Berl)*. 2008 Jan;49(1):7-16.
- 291 Schultheiss HP, Noutsias M, Kühl U, et al. [Cardiomyopathies. Part I: classification – dilated cardiomyopathy.]. *Internist (Berl)* 2005; 46 (11):1245-58.
- 292 Noutsias M, Seeberg B, Kühl U. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99:2124-2131.
- 293 Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC, et al. Immunomodulatory treatment strategies in inflammatory cardiomyopathy: current status and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004 Jan;2(1):37-51.
- 294 Bergelson, J. M., Krithivas, A., Celi, L., et al. The murine CAR homolog is a receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses. *J Virol*. 1998 Jan;72(1):415-9.
- 295 Kandolf R, Hofschneider PH. Molecular cloning of the genome of a cardiotropic Coxsackie B3 virus. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1985; 82:4818-22.
- 296 Kandolf R, Canu A, Hofschneider PH. Coxsackie B3 virus can replicate in cultured human foetal heart cells and is inhibited by interferon. *J Mol Cell Cardiol*. 1985 Feb;17(2):167-81.
- 297 Gauntt CJ, Arizpe HM, Higdon AL, et al. Molecular mimicry, anti-coxsackievirus B3 neutralizing monoclonal antibodies, and myocarditis. *J Immunol*. 1995 Mar 15;154(6):2983-95.
- 298 Badorff C, Lee GH. Enteroviral protease 2 A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nature Medicine* 1999;5:320-326.
- 299 Knowlton KU, Badorff C. The immune system in viral myocarditis: maintaining the balance. *Circ Res*. 1999 Sep 17;85(6):559-61.
- 300 Yamada T, Matsumori A, Sasayama S. Therapeutic effect of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody on the murine model of viral myocarditis induced by encephalomyocarditis virus. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):846-51.
301. Matsumori A. Cytokines in myocarditis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:302-9.
- 302 Maisch B, Ristic AD, Portig I, et al. Human viral cardiomyopathy. *Front Biosci*. 2003 Jan 1;8:s39-67.
- 303 Huber SA, Budd RC, Rossner K, et al. Apoptosis in coxsackievirus B3-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy. *ANN NY Acad Sci* 1999;887:181-90.

- 304 Schwimmbeck PL, Rohn G, Wrusch A, et al. Enteroviral and immune mediated myocarditis in SCID mice. *Herz*. 2000 May;25(3):240-4.
- 305 Wee L, Liu P, Penn L, et al. Persistence of viral genome into late stages of murine myocarditis detected by polymerase chain reaction. *Circulation*. 1992 Nov;86(5):1605-14.
- 306 Kyu B, Matsumori A, Sato Y, et al. Cardiac persistence of cardioviral RNA detected by polymerase chain reaction in a murine model of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86:522-530.
- 307 Ono K, Matsumori A, Shioi, et al. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation* 1998; 98:149-156.
- 308 Badorff C, Knowlton K. Role of CVB protease 2A in dystrophin Destruction. *Nat Med* 1999; 5:320-326.
- 309 Liu P, Sole MJ. What is the relevance of apoptosis to the myocardium? *Canadian Journal of Cardiology* 1999;15:8B-10B.
- 310 Chow LH. Pathology of myocarditis: from mouse to man. *Heart Failure* 1992; 8:5-15.
- 311 Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2615-24.
- 312 Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, et al. Implication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over a 11-year period. *Circulation* 2008;118:1722-28.
- 313 Mahon NG, Zal B, Arno G, et al. Absence of viral nucleic acids in early and late dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2001 Dec;86(6):687-92.
- 314 Schultheiss HP. Dysfunction of the ADP/ATP carrier as a causative factor for the disturbance of the myocardial energy metabolism in dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 1992;87 Suppl 1:311-20.
- 315 Anderson MJ, Higgins PG. Experimental parvovirus infection in human. *J Infect Dis* 1985 ;152 :257-65.
- 316 Meurs KM, Fox PR, Magnon AL, et al. Molecular screening by polymerase chain reaction detects panleukopenia virus DNA in formalin-fixed hearts from cats with idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *Cardiovasc Pathol*. 2000 Mar-Apr;9(2):119-26.
- 317 Kutzman G, Frickhofen N, Kimball J, et al. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection. *N Engl J Med* 1989;321:519-23.
- 318 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.
- 319 Caforio AL, Vinci A, Iliceto S. Anti-heart autoantibodies in familial dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008 Sep;41(6):462-9.

- 320 Schulze K, Witzenbichler B, Christmann C, et al. Disturbance of myocardial energy metabolism in experimental virus myocarditis by antibodies against the adenine nucleotide translocator. *Cardiovasc Res.* 1999 Oct;44(1):91-100.
- 321 Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J.* 2011 Nov;32(21):2616-25.
- 322 Dec W, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Review Article. *N Engl J Med* 1994; 8:1564-1575.
- 323 Denereaz D, Zimmermann M, Adamec R. Significance of ventricular late potentials in non-ischæmic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1992 Jul;13(7):895-901.
- 324 Schoeller R, Andresen D, Büttner P, et al. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 15;71(8):720-6.
- 325 Vester EG, Emschermann C, Stobbe U, et al. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease. *Eur Heart J.* 1994 Aug;15 Suppl C:25-33.
- 326 Strauer BE. Die quantitative Bestimmung der Koronarreserve zur Diagnostik koronarer Durchblutungsstörungen. *Internist (Berl)* 1977; 18:579-87.
- 327 Davies MJ, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: an introduction to pathology and pathogenesis. *Br Heart J.* 1994 Dec;72(6 Suppl):S24.
- 328 Grünig E, Brown B, Franz W, et al. Klinik und Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1995; 84 Suppl.4:39-48.
- 329 Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1458-1466.
- 330 Schulz-Menger J, Maisch B, Abdel-Aty H, et al. Integrated biomarkers in cardiomyopathies: cardiovascular magnetic resonance imaging combined with molecular and immunologic markers--a stepwise approach for diagnosis and treatment. *Herz.* 2007 Sep;32(6):458-72.
- 331 Mestroni L, Miani D, Neri R, Di Lenarda A, Camerini F. Ambulatory ECG in cardiomyopathies. *G Ital Cardiol.* 1987 Dec;17(12):1139-44.
- 332 Martino TA, Liu P, Sole MJ. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 1994 Feb;74(2):182-8.
- 333 Rose NR, Herskowitz A, Neumann DA. Autoimmunity in myocarditis: models and mechanisms. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993 Aug;68(2):95-9.
- 334 Klingel K, Hohenadl C, Canu A, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Jan 1;89(1):314-8.
- 335 Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1992 Oct;124(4):1035-45.

- 336 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, Version 1.0, Dezember 2009
- 337 Node K, Fujita M, Kitakaze M, et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2003 Aug 19;108(7):839–43.
- 338 Kuhn H, Becker R, Fischer J, et al. Untersuchungen zur Ätiologie, zum Verlauf und zur Prognose der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1982, 71:497-508.
- 339 Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987; 60:1340-1355.
- 340 Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: Comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:80-84.
- 341 McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH. Longterm outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342:690-5.
- 342 Herzum M, Huber SA, Weller R, et al. Treatment of experimental murine coxsackie B3 myocarditis. *Eur Heart J* 1991; 12/suppl.D:200-201.
- 343 O'Connell JB, Reap EA, Robinson JA. The effects of cyclosporin on acute murine Coxsackie B3 myocarditis. *Circulation* 1986; 73:353-359.
- 344 Rager-Zisman B, Allison C. Effects of immunosuppression on coxsackie B3 virus infection in mice, and passive protection by circulating antibody. *J Gen Virol* 1979; 119:339-342.
- 345 Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A, et al. Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. *Am Coll Cardiol* 1986; 7:868.
- 346 Camargo PR, Snitcowsky R, da Luce PL, et al. Favorable effects of immunosuppressive therapy in children with dilated cardiomyopathy and active myocarditis. *Pediatr Cardiol* 1995; 16:61-68.
- 347 Cristea A, Rus H, Niculescu F, et al. Characterization of circulating immune complexes in heart disease. *Immunol Lett* 1986; 13:45-49.
- 348 McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95:2476-78.
- 349 Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. g-Globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89:252-257.
- 350 McNamara DM, Starling RC, Dec GW, et al. Intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy with immune globulin: Results from a randomized placebo controlled IMAC trial. *Circulation* 1999; 100/suppl.I:abstract 104.
- 351 Maisch B, Hufnagel G, Kölsch S, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz*. 2004 Sep;29(6):624-36.

- 352 Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975 Jan 11;1(7898):72-3.
- 353 Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet*. 1981 Mar 21;1(8221):664-5.
- 354 O'Sullivan MG, Anderson DC, Fikes JD, et al. Identification of a novel simian parvovirus in cynomolgus monkeys with severe anemia. A paradigm of human B19 parvovirus infection. *J Clin Invest*. 1994 Apr;93(4):1571-6.
- 355 Yoo BC, Lee DH, Park SM, et al. A novel parvovirus isolated from Manchurian chipmunks. *Virology*. 1999 Jan 20;253(2):250-8.
- 356 Green SW, Malkovska I, O'Sullivan MG, et al. Rhesus and pig-tailed macaque parvoviruses: identification of two new members of the erythrovirus genus in monkeys. *Virology*. 2000 Mar 30;269(1):105-12.
- 357 Shade RO, Blundell MC, Cotmore SF, et al. Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 isolated from the serum of a child during aplastic crisis. *J Virol*. 1986 Jun;58(3):921-36.
- 358 Fauquet CM, van Regenmortel MHV, Bishop DHL. *Virus taxonomy deluxe: classification and nomenclature of viruses: seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego, Calif.: Academic Press, 2001.
- 359 Santagostino E, Manucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B 19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C after lyophilization. *Transfusion* 1997; 37: 517-522.
- 360 Brown KE, Young NS. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine: Summary of a workshop. *Transfusion* 2001;41:130-5.
- 361 Cotmore SF, Tattersall P. Characterization and molecular cloning of a human parvovirus genom. *Science* 1984;226:1161-5.
- 362 Candotti D, Etiz N, Parsyan A, et al. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004 Nov;78(22):12169-78.
- 363 Hokynar K, Söderlund-Venermo M, Pesonen M, et al. A new parvovirus genotype persistent in human skin. *Virology*. 2002 Oct 25;302(2):224-8.
- 364 Nguyen QT, Wong S, Heegaard ED, et al. Identification and characterization of a second novel human erythrovirus variant, A6. *Virology*. 2002 Sep 30;301(2):374-80.
- 365 Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002 Sep;76(18):9124-34.
- 366 Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul;15(3):485-505.
- 367 Schalasta G, Schmid M, Lachmund T, et al. LightCycler consensus PCR for rapid and differential detection of human erythrovirus B19 and V9 isolates. *J Med Virol*. 2004 May;73(1):54-9.

- 368 Parsyan A, Szmaragd C, Allain JP, et al. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *J Gen Virol.* 2007 Feb;88(Pt 2):428-31.
- 369 Sanabani S, Neto WK, Pereira J, et al. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms. *J Clin Microbiol.* 2006 Feb;44(2):604-6.
- 370 Cohen BJ, Gandhi J, Clewley JP. Genetic variants of parvovirus B19 identified in the United Kingdom: implications for diagnostic testing. *J Clin Virol.* 2006 Jun;36(2):152-5.
- 371 Blümel J, Eis-Hübinger AM, Stühler A, et al. Characterization of parvovirus B19 genotype 2 in KU812Ep6 cells. *J Virol.* 2005 Nov;79(22):14197-206.
- 372 Norja P, Hokynar K, Aaltonen LM, et al. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 9;103(19):7450-3.
- 373 Manning A, Willey SJ, Bell JE, et al. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195(9):1345-52.
- 374 Shackelton LA, Holmes EC. Phylogenetic evidence for the rapid evolution of human B19 erythrovirus. *J Virol.* 2006 Apr;80(7):3666-9.
- 375 Schneider B, Höne A, Tolba RH, et al. Simultaneous persistence of multiple genome variants of human parvovirus B19. *J Gen Virol.* 2008 Jan;89(Pt 1):164-76.
- 376 Ekman A, Hokynar K, Kakkola L, et al. Biological and immunological relations among human parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *J Virol.* 2007 Jul;81(13):6927-35.
- 377 Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Parvovirus B19. Vom Arbeitskreis Blut am 07.06.2010 verabschiedet.
- 378 Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, et al. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol.* 2005 Jul; 79(13):8230-6.
- 379 Fryer JF, Kapoor A, Minor PD, et al. Novel parvovirus and related variant in human plasma. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan;12(1):151-4.
- 380 Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Sep 6;102(36):12891-6.
- 381 Muzyczka N, Berns KI. Parvoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2327-59.
- 382 Brown KE, Young NS. The simian parvoviruses. *Rev Med Virol.* 1997 Dec;7(4):211-218.
- 383 Chorba TL, Coccia P, Holman RC, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *J Infect Dis* 1986; 154:383-93.
- 384 Bell LM, Naides SJ, Stoffmann P, et al. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med* 1989;321:485-91.

- 385 Azzi A, Morfini M, Mannucci PM. The transusion-associated transmissen of parvovirus B19. *Transf Med Rev* 1999;13:194-204.
- 386 Aubin JT, Defer C, Vidaud M, et al. Large-scale screening for human parvovirus B19 DNA by PCR: Application to the quality control of plasma for fractionation. *Vox Sang* 2000; 78: 7–12.
- 387 Jordan J, Tiangco B, Kiss J, et al. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcome of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998; 75: 97–102.
- 388 Modrow, S. Parvovirus B19. *Dt Ärztebl* 2001; 98: A 1620–1624.
- 389 Centers for Disease Control (CDC). Risk associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:81-8, 93-7.
- 390 Ozawa K, Kurtzman G, Young NS. Replication of the B19 parvovirus in human bone marrow cell cultures. *Science* 1986;233:883-6.
- 391 Serke S, Schwarz TF, Baurmann H, et al. Productive infection of in vitro generated haemopoietic progenitor cells from normal human adult peripheral blood with parvovirus B19: studies by morphology, immunocytochemistry, flow-cytometry and DNA-hybridization. *Br J Haematol* 1991;79:6-13.
- 392 Yaegashi N, Shiraishi H, Takeshita T, et al. Propagation of human parvovirus B19 in primary culture of erythroid lineage cells derived from fetal liver. *J Virol* 1989 Jun;63(6):2422-6.
- 393 Human parvovirus B19 infections in United Kingdom 1984-86. *Lancet* 1987;1:738-9.
- 394 Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, et al. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clin Invest.* 1989 Oct;84(4):1114-23.
- 395 Eis-Hübinger AM, Reber U, Abdul-Nour T, et al. Evidence for persistence of parvovirus B19 DNA in livers of adults. *J Med Virol.* 2001 Oct;65(2):395-401.
- 396 Hokynar K, Brunstein J, Söderlund-Venermo M, et al. Integrity and full coding sequence of B19 virus DNA persisting in human synovial tissue. *J Gen Virol.* 2000 Apr;81(Pt 4):1017-25.
- 397 Kerr JR, Cartron JP, Curran MD, et al. A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 Sep;34(9):809-13.
- 398 Gilbert NL, Gyorkos TW, Béliveau C, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 infection in daycare educators. *Epidemiol. Epidemiol Infect.* 2005 Apr;133(2):299-304.
- 399 Mossong J, Hens N, Friederichs V, et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect.* 2008 Aug;136(8):1059-68.
- 400 Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect.* 2008 Nov;136(11):1564-75.

- 401 Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, et al. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect.* 2007 Nov;135(8):1354-62.
- 402 Ozawa K, Ayub J, Hao YS, et al. Novel transcription map for B19 (human) pathogenic parvovirus. *J Virol.* 1987 Aug;61(8):2395-406.
- 403 Zhi N, Mills IP, Lu J, et al. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity. *J Virol.* 2006 Jun;80(12):5941-50.
- 404 Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of human parvovirus B19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Aug 10;101(32):11628-33.
- 405 Kaufmann B, Chipman PR, Kostyuchenko VA, et al. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19. *J Virol.* 2008 Aug;82(15):7306-12.
- 406 Brown, KE, Simmonds P. Parvoviruses and blood transfusion. *Transfusion.* 2007 Oct;47(10):1745-50.
- 407 Detlev Ganten : *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*, 2005, Springer-Verlag, ISBN 3540201386.
- 408 Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: Requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood.* 2003 Dec 1;102(12):3927-33.
- 409 Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Recombinant human parvovirus B19 vectors: erythrocyte P antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic cells. *J Virol.* 2001 May;75(9):4110-6.
- 410 Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med.* 1994 Apr 28;330(17):1192-6.
- 411 Siegl G, Cassinotti P. Parvoviruses, p. 261-279, Vol. 1. In: *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th edition. L. Collier, A. Balows, M. Sussmann (ed.). Arnold, London 1998.
- 412 Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:289-94.
- 413 Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection. *Rheum Dis Clin North Am*1998;24:375-401.
- 414 Reid DM, Reid TMS, Brown T, et al. Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet* 1985;1:422-5.
- 415 Söderlund M, von Essen R, Haapasaari J, et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet.* 1997 Apr 12;349(9058):1063-5.
- 416 Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ.* 1990 May 5;300(6733):1166-70.



- 417 Enders G. Viral infections of the fetus and neonate, other than rubella, p. 873-915, Vol. 1. In: Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 9th edition. L. Collier, A. Balows, M. Sussmann (ed.). Arnold, London 1998.
- 418 Levy R, Weissman A, Blomberg G, et al. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:254-9.
- 419 Alger LS. Toxoplasmosis and parvovirus B19. *Infekt Dis Clin North Am* 1997;11:55-75.
- 420 Morey AL, Keeling JW, Porter HJ, et al. Clinical and histological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:566-74.
- 421 Forestier F, Tissot JD, Vial Y, et al. Haematological parameters of parvovirus B19 infection in 13 fetuses with hydrops foetalis. *Br J Haematol* 1999;104:925-7.
- 422 Enders M, Lindner J, Wenzel JJ, et al. No detection of human bocavirus in amniotic fluid samples from fetuses with hydrops or isolated effusions. *J Clin Virol*. 2009 Aug;45(4):300-3.
- 423 Norbeck O, Tolfvenstam T, Petersson K, et al. Prevalence of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. Canada: VIIIth Parvovirus Workshop Mont Tremblant 2000.
- 424 Skjoldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, et al. Parvovirus B19 infection: Association with third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG* 2000; 107: 476–480.
- 425 Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6):586-97.
- 426 Lamparter S, Schoppet M, Pankuweit S, et al. Acute parvovirus B19 infection associated with myocarditis in an immunocompetent adult. *Hum Pathol*. 2003 Jul;34(7):725-8.
- 427 Erdman DD. Human parvovirus B19: Laboratory diagnosis, p. 93-104. In: Human Parvovirus B19. L.J. Anderson, N.S. Young (eds.). Monograph. Virol. Vol. 20. Karger, Basel 1997.
- 428 Lehmann HW, Kühner L, Beckenlehner K, et al. Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of childhood and adolescence. *J Clin Virol*. 2002 Aug;25(2):135-43.
- 429 Naides SJ, Scharosch LL, Foto F, et al. Rheumatologic manifestation of human parvovirus B19 infection in adults. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33: 1297–1308.
- 430 Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1998; 95: 8227–8232.
- 431 Dobec M, Kaeppli F, Cassinotti P, et al. Persistent parvovirus B19 infection and arthralgia in a patient mistakenly treated for Lyme disease. *J Clin Virol*. 2008 Oct;43(2):226-9.
- 432 Stahl HD, Hübner B, Seidl B, et al. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 342–346.
- 433 Stahl HD, Seidl B, Hübner B, et al. High incidence of parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono- and oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 281–286.

- 434 Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B, et al. Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infections. *N Engl J Med* 1987; 317: 287–289.
- 435 Young N. Hematological and hematopoietic consequences of parvovirus B19 infection. *Semin Hematol* 1988; 25: 159–172.
- 436 Barlow GD, McKendrick MW. Parvovirus B19 causing leucopenia and neutropenia in a healthy adult. *J Infect* 2000; 40: 192–195.
- 437 Scheurlen W, Ramasubbu K, Wachowski O, et al. Chronic autoimmune thrombopenia/ neutropenia in a boy with persistent parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2001; 20: 173–178.
- 438 Heegard ED, Rosthoj S, Petersen BL, et al. Role of parvovirus B19 infection in childhood thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 614–617.
- 439 Hemauer A, Gigler A, Searle K, et al. Prevalence of NS1-specific antibodies in patients infected with parvovirus B19 and in pregnant women. *J Med Virol* 2000; 60: 48–55.
- 440 Trapani S, Ermini M, Falcini F. Human parvovirus B19 infection: Its relationship with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28: 319–325.
- 441 Hemauer A, Beckenlehner K, Wolf H, et al. Acute parvovirus B19 infection in connection with a flare of systemic lupus erythematosus in a female patient. *J Clin Virol* 1999; 14: 73–77.
- 442 Ramos-Casals M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, et al. Cytopenia and past human parvovirus B19 infection in patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Jun;29(6):373–8
- 443 Kariyawasam HH, Gyi KM, Hodson ME, et al. Anemia in lung transplant patient caused by parvovirus B19. *Thorax.* 2000 Jul;55(7):619–20.
- 444 Marchand S, Tchernia G, Hiesse C, et al. Human parvovirus B19 infection in organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 1999 Feb;13(1 Pt 1):17–24.
- 445 Pamidi S, Friedman K, Kampalath B, et al. Human parvovirus B19 infection presenting as persistent anemia in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2000 Jun 27;69(12):2666–9.
- 446 Bansal GP, Hatfield JA, Dunn FE, et al. Candidate recombinant vaccine for human B19 parvovirus. *J Infect Dis.* 1993 May;167(5):1034–44.
- 447 Zerbini M, Gallinella G, Cricca M, et al. Diagnostic procedures in B19 infection. *Pathol Biol (Paris)* 2002;50:332–8.
- 448 Bloom ME, Young NS. Parvovirus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2361–79.
- 449 De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jan;18(1):217–45.
- 450 Borghi E, Pagani E, Mancuso R, et al. Detection of herpesvirus-6A in a case of subacute cerebellitis and myoclonic dystonia. *J Med Virol.* 2005 Mar;75(3):427–9.

- 451 Freitas RB, Freitas MR, Linhares AC. Evidence of active herpesvirus 6 (variant-A) infection in patients with lymphadenopathy in Belém, Pará, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003 Sep-Oct;45(5):283-8.
- 452 Stödberg T, Deniz Y, Esteitie N, et al. A case of diffuse leptomeningeal oligodendro-gliomatosis associated with HHV-6 variant A. *Neuropediatrics*. 2002 Oct;33(5):266-70.
- 453 Chan PK, Ng HK, Hui M, et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J Med Virol*. 2001 May;64(1):42-6.
- 454 Mori Y, Seya T, Huang HL, et al. Human herpesvirus 6 variant A but not variant B induces fusion from without in a variety of human cells through a human herpesvirus 6 entry receptor, CD46. *J Virol*. 2002 Jul;76(13):6750-61.
- 455 Toyabe S, Harada W, Suzuki H, et al. Large vessel arteritis associated with human herpesvirus 6 infections. *Clin Rheumatol*. 2002 Nov;21(6):528-32.
- 456 Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpes-viruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. *J Clin Virol*. 2005 Mar;32(3):183-93.
- 457 Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, et al. Human herpesvirus 6 variant A infection with fever, skin rash, and liver dysfunction in a patient after unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Dec;36(12):1109-10.
- 458 Bigalke B, Klingel K, May AE, et al. Human herpesvirus 6 subtype A-associated myocarditis with 'apical ballooning'. *Can J Cardiol*. 2007 Apr;23(5):393-5.
- 459 Enomoto M, Ochi M, Teramae K, et al. Codein phosphate-induced hypersensitivity syndrome. *Ann Pharmacother*. 2004 May;38(5):799-802.
- 460 Birnbaum T, Padovan CS, Sporer B, et al. Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir. *Clin Inf Dis*. 2005 Mar 15;40(6):887-9.
- 461 Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses. *J Med Virol*. 2005 Mar;75(3):430-4.
- 462 Caruso A, Rotola A, Comar M, et al. HHV-6 infects human aortic and heart microvascular endothelial cells, increasing their ability to secrete proinflammatory chemokines. *J Med Virol*. 2002 Aug;67(4):528-33.
- 463 Grivel JC, Santoro F, Chen S, et al. Pathogenic effects of human herpesvirus 6 in human lymphoid tissue ex vivo. *J Virol* 2003;77:8280-9.
- 464 Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, et al. Contrast mediaenhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1802-9.
- 465 Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1250-8.

- 466 Gagliardi MG, Bevilacqua M, Di Renzi P, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosis of acute myocarditis in infants and children, and comparison with endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1991 Oct 15;68(10):1089-91.
- 467 Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis--evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol.* 2000 Oct;55(10):752-8.
- 468 Laissy JP, Messin B, Varenne O, et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest.* 2002 Nov;122:1638-48.
- 469 Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001 Jan; 218 (1):215-23.
- 470 Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 28;53(17):1475-87.
- 471 Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 May;5(5):513-24.
- 472 Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 1;59(18):1604-15.
- 473 Dodge HT, Sheehan FH. Quantitative contrast angiography for assessment of ventricular performance in heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1983 Jan;1(1):73-81.
- 474 Sutton D, Sutton Q, Kent G. Needle biopsy of human ventricular myocardium. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 1956; 30:213-214.
- 475 Sakakibara S, Kono S. Endomyocardial biopsy. *Jpn Heart J* 1962; 3:537-43.
- 476 Wu LA, Lapeyre AC, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1030-1038.
- 477 Cooper LT, Baughman K, Feldman A, et al. AHA/ACC/ESC Joint Scientific Statement: The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 6;50(19):1914-31.
- 478 Frustaci A, Pieroni M, Chimenti C. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiomyopathies. *Ital Heart J* 2002; 3, 348-53.
- 479 Olsen EG. Endomyocardial biopsies. *Int J Cardiol.* 1983 May;3(2):240-3.
- 480 Chow LH, Radio SJ, Sears TD, et al. Insensitivity of right ventricular biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:915-920.
- 481 Billingham, M. Acute myocarditis: a diagnostic dilemma. *Br Heart J.* 1987 Jul;58(1):6-8.
- 482 Abril A, Calamin KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrom : review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:106-114.
- 483 Corssmit EP, Trip MD, Durrer JD. Loeffler's endomyocarditis in the ideopathic hyper eosinophilic syndrom. *Cardiology* 1999;91:272-276.

- 484 Schultheiss HP. Die akute Virusmyokarditis. *Fortschr Med* 1991; 3:45-48.
- 485 Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc.* 1989 Oct;64(10):1235-45.
- 486 Shanes JG, Ghali J, Billingham ME. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation.* 1987 Feb;75:401-5.
- 487 Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiß HP, et al. Phenotypic characterization of infiltrates in dilated cardiomyopathy – diagnostic significance of T-lymphocytes and macrophages in inflammatory cardiomyopathy. *Medical Science Monitor* 2002; 8:478-487.
- 488 Bardorff C, Noutsias M, Kühl U. Cellmediated cytotoxicity in hearts with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:429-34.
- 489 Chapman NM, Tracy S, Gauntt CJ, et al. Molecular detection and identification of enteroviruses using enzymatic amplification and nucleic acid hybridization. *J Clin Microbiol.* 1990 May;28(5):843-50.
- 490 Leitsch AR, Schwarzacher T, Jackson D, et al. *In situ-Hybridisierung.* Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin 1994.
- 491 Klump WM, Bergmann I, Ameis D. Complete nucleotide sequence of infectious Coxsackievirus B3. *J Virol* 1990; 64:1573-83.
- 492 Tracy S, Wiegand V, McManus B, et al. Molecular approaches to enteroviral diagnosis in idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jun;15(7):1688-94.
- 493 Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006 Jun;27(11):1341-81.
- 494 Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart.* 2006 Mar;92(3):316–20.
- 495 Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002 Aug;144(2):275–81.
- 496 Nigro G, Bastianon V, Colloridi V, et al. Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: report of 3 cases and review. *Clin Infect Dis.* 2000 Jul;31(1):65-9.
- 497 Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. *Circulation.* 1997 Nov 18;96(10):3549-54.
- 498 Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112(13): 1965-1970.
- 499 Angelini A, Crosato M, Boffa GM, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart* 2002; 87:210-12.

500 Coxsackie B5 virus infections during 1965. A report to the Director of the Public Health Laboratory Service from various laboratories in the United Kingdom. *Br Med J*. 1967 Dec 9;4(5579):575-7.

501 Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation*. 2001;104:275-280.

502 Gaggar A, Shayakhmetov DM, Lieber A. CD46 is a cellular receptor for group B adenoviruses. *Nat Med*. 2003 Nov;9(11):1408-12.

503 Caruso A, Favilli F, Rotola A, et al. Human herpesvirus-6 modulates RANTES production in primary human endothelial cell cultures. *J Med Virol*. 2003 Jul;70(3):451-8.

504 Comar M, D'Agaro P, Campello C, et al. Human herpes virus 6 in archival cardiac tissues from children with idiopathic dilated cardiomyopathy or congenital heart disease. *J Clin Pathol*. 2009 Jan;62(1):80-3.

505 Kanzaki Y, Tarasaki F, Okabe M, et al. Myocardial inflammatory cell infiltration in cases of dilated cardiomyopathy as a determinant of outcome following partial left ventriculectomy. *Japanese Circulation Journal* 2001;65:797-802.

506 Dockrell DH. Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. *J Med Microbiol*. 2003 Jan;52(Pt 1):5-18.

507 Kandolf R, Sauter M, Aepinus C, et al. Mechanisms and consequences of enterovirus persistence in cardiac myocytes and cells of the immune system. *Virus Res*. 1999 Aug;62(2):149-58.

508 Klein RM, Schwartzkopff B, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in patients with immunohistochemically proven myocarditis. *Am Heart J*. 1998 Sep;136(3):389-97.

509 Kühl U, Rohde M, Lassner D, et al. miRNA as activity markers in Parvo B19 associated heart disease. *Herz*. 2012 Sep;37(6):637-643.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Lars Staab, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verlauf von klinischen und diagnostischen Parametern bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und Nachweis von PVB19, HHV6 oder PVB19/HHV6 in der Endomyokardbiopsie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Publikation**

Kühl U, Pauschinger M, Bock T, Klingel K, Schwimmbeck CP, Seeberg B, **Krautwurm L**, Poller W, Schultheiss HP, Kandolf R. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):945-50.

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. H.-P. Schultheiss danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Uwe Kühl für seine kompetente Unterstützung dieser Arbeit, seine fachliche Expertise, sein stets kritisches Hinterfragen der Befunde und seine unermüdliche Begeisterung für dieses Thema.

Mein ganz persönlicher Dank richtet sich an meine liebe Familie, meine Frau Antje Maria Staab und unsere Kinder Johanna Magdalena und Elias Emmanuel. Ich danke meiner Frau für ihre Geduld, ihre Bereitschaft zur Diskussion und ihre hingebungsvolle Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit. Sie war immer für mich da, wenn Zweifel aufkamen und half mir mit ihren Anregungen über so manche Durststrecke hinweg. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen.

Herzlich danken möchte ich auch Pater Matthias Wetzel für seine geistige Begleitung.

Ein besonderer Dank richtet sich auch an meine Eltern Renate und Jürgen Krautwurm und meine Großeltern Bruno und Marianne Kappe sowie Kurt und Anneliese Krautwurm, die mir einen guten schulischen Abschluss und das Medizinstudium ermöglicht haben.