

Die Endomyokardbiopsie (EMB) bleibt der Goldstandard

## Update in der Diagnostik der Myokarditis

**Die klinische Manifestation einer Myokarditis ist überaus variabel und reicht von symptomlosen Formen bis hin zum plötzlichen Herztod. Bei jeder Herzinsuffizienz unklarer Genese sollten EMB diskutiert werden, zumal die Komplikationsrate bei deren Entnahme sehr niedrig ist.**

Die Erkrankung beschreibt einen sich herdförmig oder diffus im Herzmuskel ausbreitenden akuten bzw. chronisch-rezidivierend verlaufenden Entzündungsprozess, welcher mit Nekrose und/oder degenerativen Veränderungen der Myozyten einhergeht, die nicht typisch sind für eine ischämische Schädigung, wie sie im Rahmen der koronaren Herzerkrankung auftritt. Der Verlauf der akuten Myokarditis ist häufig gutartig, und das Krankheitsbild passager. Bei den fulminanten Formen kann es jedoch innerhalb weniger Tage zum Pumpversagen des linken Ventrikels, zu bedrohlichen atrialen Rhythmusstörungen oder auch tachykarden ventrikulären Arrhythmien kommen. Rhythmusstörungen können allerdings auch bei chronischen Formen der Myokarditis aufgrund von Störungen der Myokardstruktur, z. B. durch lokale Fibrosierung sowie durch sekundäre Hypertrophie und Degeneration der Kardiomyozyten zum Tod führen. Neueren Untersuchungen zufolge ist eine virusinduzierte chronische Myokarditis eine Hauptursache der dilatativen Kardiomyopathie (DCM).

### Ätiopathogenese der Myokarditis

Hinsichtlich der Ätiopathogenese der Myokarditis konnte durch Anwendung der Polymerasekettenreaktion und der in-situ-Hybridisierung an EMB belegt werden, dass vor allem virale Infektionen



**Prof. Dr. med.  
Karin Klingel**  
Tübingen



**Prof. Dr. med.  
Reinhard Kandolf**  
Tübingen

als pathogenetisch relevant anzusehen sind (1, 2). Hierbei wurden in den vergangenen Jahren neben Enteroviren (EV), Coxsackieviren der Gruppe B, verschiedenen Coxsackieviren der Gruppe A und Echoviren auch Adenoviren, verschiedene Herpesviren (Epstein-Barr Virus, humanes Herpesvirus 6, humanes Cytomegalievirus) sowie auch Parvovirus B19 (PVB19) als kardiotope Erreger im Myokard identifiziert (3, 4). Durch in-situ-Hybridisierung konnte gezeigt werden, dass Enteroviren über eine lytische Infektion der Myozyten eine akute Myokarditis initiieren, sodann aber auch als persistierendes Pathogen eine chronische Entzündungsreaktion aufrechterhalten können (3). Bei einer signifikanten Anzahl von Patienten resultiert dies in einem Verlust von Myozyten mit reaktiver Myokardfibrose bis hin zur Dilatation des Herzmuskels und myokardialen Dysfunktion. Im Gegensatz zu Enteroviren

replizieren Epstein-Barr-Virus und humanes Herpesvirus 6 offensichtlich in interstitiellen Immunzellen. PVB19, der Erreger der Ringelröteln, hingegen infiziert im Myokard Endothelzellen von kleineren Arteriolen und Venolen (1,3,4). Über die Expression von Adhäsionsmolekülen in infizierten Endothelien werden die intravasale Akkumulation und Penetration von Entzündungszellen in das benachbarte Myokard induziert. Als überaus bedeutsam erscheint die Beobachtung, dass PVB19 aufgrund seiner Affinität zu Endothelien eine Mikrozirkulationstörung des Herzens induzieren kann, die bei einem Teil der Patienten trotz unauffälliger Koronarien mit den klinischen Zeichen eines Myokardinfarktes einhergeht (5).

Bei vielen anderen Virusinfektionen, die in Zusammenhang mit einer Myokarditis genannt werden, ist die ätiologische Bedeutung im Sinne einer direkten Virusvermehrung im menschlichen Herzen bislang nicht gesichert, wobei aber aufgrund klinischer Arbeiten zumindest von einer virusassoziierten, unspezifischen entzündlichen Begleitaktivität im Herzmuskel ausgegangen werden kann, wie bei Infektionen mit Influzaviren oder HIV. Neben Viren sind auch verschiedene Bakterien, Pilze sowie einige Parasiten ätiopathologisch für die Entstehung einer Myokarditis von Bedeutung. Dies gilt insbesondere für *Borrelia burgdorferi*, dem Erreger der Lyme-Karditis, der durch Zeckenbiss übertragen wird, oder den Erreger der Chagas-Erkrankung, *Trypanosoma cruzi* (1,2).

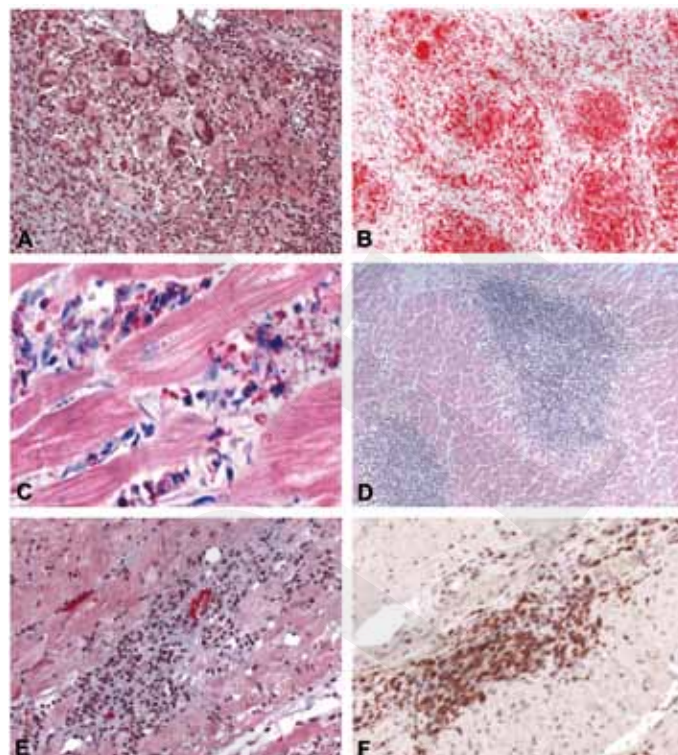
Neben infektiösen Ursachen sind als Auslöser von Herzmuskelentzündungen auch verschiedene Systemerkrankungen (z. B. Lupus erythematodes, Sarkoidose) oder auch kardiotoxische Medikamente und Substanzen (z.B. Anthrazykline, Kokain) oder Hypersensitivitätsmyokarditiden (z.B. Antibiotika) von klinischer Relevanz (1,2).

### Histopathologische und immunhistologische Befunde bei Myokarditiden

Die strukturellen Veränderungen bei der Myokarditis werden seit 1987 durch die DALLAS-Kriterien definiert, wobei der Nachweis von Myozytolysen und Entzündungszellen im Vordergrund der morphologischen Myokarditisdiagnostik steht. Die seit einigen Jahren in verschiedenen kardiopathologischen Zentren etablierte Anwendung immunhistochemischer Verfahren an Paraffinschnitten erlaubt nun zudem eine Identifikation, Phänotypisierung und Quantifizierung der das Myokard infiltrierenden Immunzellen; zudem ermöglicht sie hierdurch Aussagen über die Aktivität der immunologischen Prozesse in den verschiedenen Stadien der Erkrankung mit prognostischer Relevanz (6). Somit sichert der immunhistologische Nachweis eines zellulären Infiltrates von  $\geq$  als 14 Lymphozyten und Makrophagen pro  $\text{mm}^2$  Myokardgewebe die Diagnose einer chronischen Myokarditis auch bei fehlendem Nachweis von Myozytolysen. Eine persistierende, abheilende oder abgeheilte Myokarditis lässt sich erst in einer Verlaufsbiopsie sichern.

### Stellenwert der Endomyokardbiopsien

Trotz ständig sich weiterentwickelnder nicht-invasiver Methoden wie der Magnetresonanztomographie im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik (7) stellt die histopathologische Untersuchung von EMB nach wie vor den Goldstandard zur Differentialdiagnose von Myokarditiden und Kardiomyopathien dar (1,2,8). Insbesondere unter dem Aspekt der Ätiopathogenese dieser heterogenen Erkrankungen und der hieraus resultierenden unterschiedlichen

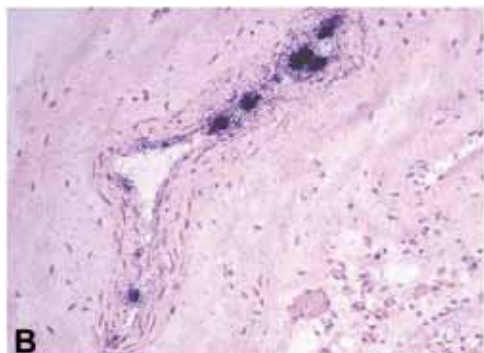
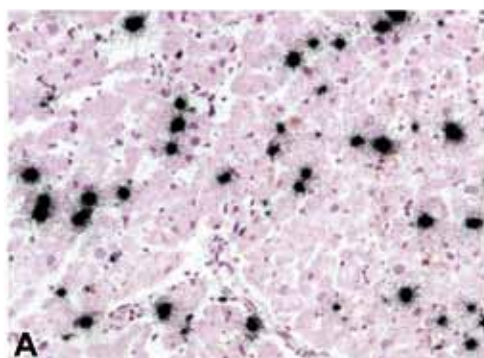


Bildquelle: Karin Klingel (Autor)

**Abb. 1:** Lichtmikroskopischer Nachweis einer Riesenzellmyokarditis mit zahlreichen Myozytennekrosen und Infiltratzellen (A, Masson Trichromfärbung), Sarkoidose mit immunhistochemischem Nachweis von CD68-positiven Makrophagen (B), eosinophilen Myokarditis (C, Giemsa-Färbung), follikulären Myokarditis (D, HE-Färbung) und einer akuten lymphozytären Myokarditis (E, Masson-Trichromfärbung) mit immunhistochemischem Nachweis von CD3-positiven T-Lymphozyten (F).

therapeutischen Optionen sollte bei jeder Herzinsuffizienz unklarer Genese die Indikation der EMB diskutiert werden, zumal die Komplikationsrate bei der Entnahme von EMB nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern als überaus niedrig einzustufen ist. Wie in einer Arbeit von Cooper et al. (2007) zur Abschätzung der diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Wertigkeit der EMB erläutert wurde, liegt das Risiko von schweren Komplikationen bei der Entnahme bei  $< 1\%$  (9). Zur Minimierung des „sampling errors“ der EMB sollten mindestens 5 Biopsien mit einer Größe von 4 mm bis 6 mm<sup>3</sup> entnommen werden. Hierbei ist von Vorteil, dass sowohl die histologischen als auch die immunhistologischen Färbungen, z.B. zur Differenzierung von Entzündungszellinfiltraten (CD3+-T-Lymphozyten, CD68+-Makrophagen mit MHCII-Expression, wie sie typischerweise bei der akuten und chronischen Virusmyokarditis vorkommen) an 4% gepuffertem Formalin-fixiertem Herzmuskelgewebe durchgeführt werden können.

In Bezug auf die diagnostische Wertigkeit der EMB bleibt festzuhalten, dass es bislang kein nicht-invasives diagnostisches Verfahren gibt, das eine Differenzierung der Kardiomyopathien nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten zulässt. Daher sind EMB nicht nur Standard für die Diagnose der inflammatorischen Kardiomyopathie und anderer entzündlicher Herzmuskelerkrankungen, wie z.B. der Riesenzellmyokarditis oder der eosinophilen Myokarditis, sondern auch diagnostisch bedeutsam zum Nachweis nicht-inflammatorischer Ursachen einer ventrikulären Dysfunktion bei den verschiedenen, nicht-ischämisch bedingten Kardiomyopathien.



**Abb. 2:** Darstellung viraler Infektionen im Myokard durch radioaktive in-situ-Hybridisierung (schwarze Signale). Epstein-Barr-Virus repliziert in mononukleären Entzündungszellen (A), während PVB19 Endothelzellen von Arteriolen (B) und Venolen infiziert.

Als vielversprechend erweist sich die Integration der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) in das diagnostische Prozedere bei Myokarditis (7). Bei histologisch gesicherter Myokarditis reflektiert eine Kontrastverstärkung im kardialen MRT den myokardialen Gewebeschaden mit Ödem, Zellyse und Infiltraten. Die gezielte EMB in einer MRT-positiven Region minimiert den „sampling error“ mit entsprechender Erhöhung von Sensitivität und Spezifität. Systemische inflammatorische Biomarker, wie z. B. CRP, ICAM-1, Fibrinogen, MIP-1, P-Selektin und IL-6 haben sich hingegen als wenig spezifisch für die Diagnose der Myokarditis erwiesen (2).

### Konsequenzen für die Therapie der Myokarditis

Die molekularbiologische Diagnose einer Virusinfektion des Herzmuskels rechtfertigt ein Umdenken hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen. Eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden ist bei akuten Virusmyokarditiden nicht gerechtfertigt, da hierdurch in der Regel die Virusreplikation erhöht und das endogene Interferonsystem gehemmt wird. Somit erscheint eine immunsuppressive Therapie nur nach Ausschluss einer Virusinfektion bei Riesenzellmyokarditis, eosinophiler Myokarditis, Sarkoidose oder einer kardialen Beteiligung bei entzündlichen Systemerkrankungen indiziert (10). Eine Therapie mit Immunglobulinen erscheint bei der akuten Virusmyokarditis mit Nachweis einer Virämie sinnvoll. Die Effektivität von Typ-I-Interferonen bei enteroviralen Myokarditiden wurde in Tiermodellen und klinischen Pilotstudien belegt. Dahingegen muss die Wirksamkeit einer antiviralen Chemothera-

pie, z.B. mit Nukleosid-Analoga zur Behandlung kardialer (Herpes-)Virusinfektionen für Myokarditispatienten insbesondere im Hinblick auf den Langzeitverlauf der Erkrankung erst noch evaluiert werden.

**Prof. Dr. med. Karin Klingel**

**Prof. Dr. med. Reinhard Kandolf**

Abteilung Molekulare Pathologie

Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen

Liebermeisterstr. 8, 72076 Tübingen

karin.klingel@med.uni-tuebingen.de

**Interessenkonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert

### Literatur:

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59:779–92
2. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Jørgensen J, Pinto Y, Ristic A, Schultheiss HP, Seppälä H, Tavazzi L, Thieme G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis. A position statement of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart J.* 2013, in press
3. Klingel K, Sauter M, Bock CT, Szalay G, Schnorr JJ, Kandolf R. Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol.* 2004; 193: 101–107
4. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1248–1249
5. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M, Kandolf R. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol.* 2003; 34: 92–5
6. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639–648
7. Yilmaz A, Ferreira V, Klingel K, Kandolf R, Neubauer S, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. *Heart Fail Rev.* 2012 Oct 18. [Epub ahead of print]
8. Bennett MK, Gilotra NA, Harrington C, Rao S, Dunn JM, Freitag TB, Halushka MK, Russell SD. An evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000–2009. *Circ Heart Fail.* 2013 Jun 3. [Epub ahead of print]
9. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1914–1931
10. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1995–2002

### Take-Home Message

- ◆ Virale Myokarditiden sind eine Hauptursache der dilatativen Kardiomyopathie
- ◆ Bei jeder Herzinsuffizienz unklarer Genese sollten EMB diskutiert werden, zumal die Komplikationsrate bei der Entnahme von EMB sehr niedrig ist
- ◆ Trotz Fortschritte in der nicht-invasiven Diagnostik mittels Magnetresonanztomografie (MRT) stellt die EMB den Goldstandard in der Myokarditidiagnostik dar
- ◆ Nur die Aufarbeitung der EMB unter Verwendung histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Methoden ermöglicht eine Differenzierung der Myokarditis nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten mit Konsequenzen für die adäquate Therapie (immunsuppressive vs. antivirale Therapie)