

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR PROFESSOR DR. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG, LANGZEITFOLGEN UND EKG-ANALYSE  
VON PATIENTEN MIT AKUTER MYOKARDITIS**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Silva Kassenböhrmer

2020



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR PROFESSOR DR. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG, LANGZEITFOLGEN UND EKG-ANALYSE  
VON PATIENTEN MIT AKUTER MYOKARDITIS**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Silva Kassenböhrmer

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: PD Dr. Kurt Debl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Okka Hamer

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

1.0 Einleitung	5
1.1 Allgemeines	5
1.2 Ätiologie	5
1.3 Klinik	7
1.4 Pathogenese	8
1.5 Diagnostik	9
1.5.1 Laboruntersuchungen	10
1.5.2 Echokardiographie	11
1.5.3 kardiale Magnetresonanztomographie	12
1.5.4 Endomyokardbiopsie	14
1.5.5 Elektrokardiographie	15
1.5.6 Neue Methoden	16
1.6 Therapie	17
1.7 Studienziel	18
2.0 Methoden	19
2.1 Patientencharakteristika	19
2.2 Elektrokardiographie	19
2.3 Echokardiographie	20
2.4 kardiale Magnetresonanztomographie	20
2.5 statistische Analyse	21
3.0 Ergebnisse	22
3.1. Patientencharakterisierung	22
3.1.1 Basisdaten	22
3.1.2 Outcome	24
3.2 EKG bei Aufnahme	26
3.2.1 Vergleich aller Studienpatienten mit der Kontrollgruppe	26
3.2.2 Vergleich PoE mit PmE	28
3.2.3 Vergleich RLP mit RP	31
3.3 EKG in der Subakutphase	33
3.3.1 Vergleich aller Studienpatienten mit der Kontrollgruppe	33

3.3.2 Vergleich PoE mit PmE	35
3.3.3 Vergleich RLP mit RP	37
3.4 EKG im Verlauf	39
3.4.1 Vergleich aller Studienpatienten mit der Kontrollgruppe	39
3.4.2 Vergleich PoE mit PmE	41
3.4.3 Vergleich RLP mit RP	43
3.5 EKG im zeitlichen Verlauf	45
3.6 Labor	47
3.6.1 bei Aufnahme aller Studienpatienten	47
3.6.2 bei Aufnahme im Vergleich PoE/PmE	48
3.6.3 bei Aufnahme im Vergleich RLP/RP	49
3.7 MRT	50
3.7.1 bei Aufnahme aller Studienpatienten	50
3.7.2 bei Aufnahme im Vergleich PoE/PmE	51
3.7.3 bei Aufnahme im Vergleich RLP/RP	52
3.8 Echokardiographie	53
3.8.1 bei Aufnahme aller Studienpatienten	53
3.8.2 bei Aufnahme im Vergleich PoE/PmE	53
3.8.3 bei Aufnahme im Vergleich RLP/RP	54
3.8.4 im Verlauf aller Studienpatienten	55
3.8.5 im Verlauf im Vergleich PoE/PmE	56
3.8.6 im Verlauf im Vergleich RLP/RP	57
4.0 Diskussion	58
5.0 Zusammenfassung	70
6.0 Literaturverzeichnis	71
7.0 Danksagung	
8.0 Lebenslauf	

## 1. Einleitung

### 1.1 Allgemeines

Die ersten Beschreibungen von entzündlichen Herzerkrankungen kamen bereits im 18. Jahrhundert auf, wobei erst durch die Erfindung des Mikroskops die Grundlage zur Erkennung dieser Erkrankung geschaffen wurde.

Der Begriff Myokarditis wurde von J. F. Sobernheim 1837 eingeführt.<sup>1</sup>

Sie bezeichnet laut WHO (World Health Organisation) eine entzündliche Veränderung des Herzmuskelgewebes, die durch etablierte histologische, immunologische und immunhistochemischen Kriterien sowie bildgebende Verfahren diagnostiziert wird.<sup>2</sup>

Sowohl die Ätiologie als auch das klinische Bild der akuten Myokarditis sind vielfältig, weshalb sich die Diagnosestellung häufig als sehr schwierig gestaltet. Die klinische Relevanz dieses scheinbar relativ seltenen Krankheitsbildes zeigte sich, da bei jüngeren Erwachsenen etwa 25 % der plötzlichen Herztode auf einer Myokarditis zurückzuführen waren.<sup>3</sup> Obwohl es im Verlauf einer Myokarditis zum plötzlichen Herztod oder einer dilatativen Kardiomyopathie kommen kann, heilen die Mehrheit der Myokarditiden folgenlos aus.<sup>9</sup>

Diese Dissertation dient der klinischen Charakterisierung, Erfassung der Langzeitprognose und EKG-Analyse von Patienten mit infarktähnlicher Myokarditis.

### 1.2 Ätiologie

Eine entzündliche Erkrankung des Myokards kann durch infektiöse, immunvermittelte oder toxische Ursache ausgelöst werden.

Die größte Bedeutung wird in Europa der infektiösen Myokarditis beigemessen. Es gibt ein großes Spektrum an möglichen Erregern, die in Tabelle 1 aufgelistet sind. Je nach Region haben verschiedene Erreger unterschiedliche Prävalenzen. In Nordamerika und Europa haben besonders Viren als Auslöser einer akuten Myokarditis eine große Bedeutung, da sie mehr als 50% aller nachgewiesenen Fälle ausmachen. Zu den Viren, die eine Myokarditis verursachen können, zählen neben Enteroviren wie Coxsackie-Virus A und B, auch Adenoviren, Influenzaviren, HHV 6, PVB 19, EBV, CMV und viele andere.

Dabei ließ sich in den letzten Jahren eine Umverteilung in der Häufigkeit der nachgewiesenen Viren feststellen.<sup>4</sup> Während von 1970 bis 2000 Adeno- und Enteroviren als häufigste Erreger festgestellt wurden, werden seitdem in Mitteleuropa vor allem PVB 19, HHV 6 und EBV bei Biopsien gefunden.<sup>5,6</sup> Dabei scheint eine Doppelinfection von PVB 19 und HHV 6 mit einer schlechteren Prognose verbunden zu sein.<sup>6,7</sup> Zu den Bakterien, die ebenfalls zu einer Myokarditis führen können, gehören Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken. Auch Protozoen, Parasiten, Einzeller und Pilze können Auslöser einer infektiösen Myokarditis sein, kommen aber vor allem in Zentral- und Südamerika sowie Afrika vor.<sup>8</sup>

Allgemeine Aussagen zur Häufigkeit bestimmter Erreger sind nur eingeschränkt möglich, da nur bei einem Teil der Patienten die Diagnose Myokarditis bioptisch gesichert wird, nämlich dann, wenn eine entsprechend starke Symptomatik vorliegt und entsprechende diagnostische Möglichkeiten bestehen.

<b>Tabelle 1: Übersicht über die mögliche Ätiologie einer Myokarditis<sup>9</sup></b>	
<b>Infektiöse Myokarditis</b>	
<b>Bakterien</b>	Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Salmonellen, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenza, Mycobakterium, Mycoplasma pneumoniae, Brucella, Borrelia, Leptospira
<b>Pilze</b>	Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocorda, Sporothrix
<b>Protozoen</b>	Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Laishmania
<b>Parasiten</b>	Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia sollum
<b>Rickettsien</b>	Coxiella burnetii, R. rickettsi, R. tsutsugamuschi
<b>Viren</b>	RNA-Viren: Coxsackievirus A/B, Echovirus, Poliovirus, Influenzavirus A/B, Mumpsvirus, Masernvirus, Rubellavirus, Hepatitis-C-Virus, Denguevirus, Gelbfiebervirus, Chikungunyavirus, Junivirus, Lassa-Fieber-Virus, HIV 1, Rabiesvirus DNA-Viren: Adenovirus, Parvovirus B19, Zytomegalievirus, HHV 6, Epstein-Barr-Virus, Varicella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus, Variolavirus, Vacciniavirus
<b>Immunvermittelte Myokarditis</b>	
<b>Allergene</b>	Tetanus-Toxid, Vaccine, Serumkrankheit Drogen/Medikamente: Penicillin, Cefaclor, Colchicin, Furosemid, Isoniazid, Lidocain, Tetracyclin, Sulfonamide, Phenytoin, Phenylbutazon, Methyl dopa,



	Thiazide, Amitriptylin
<b>Alloantigene</b>	Herztransplantations-Reaktion
<b>Autoantigene</b>	Mit Autoimmunerkrankheiten assoziiert: system. Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, Churg-Strauss-Syndrom, Kawasaki-Syndrom, chron. entzündliche Darmerkrank., Sklerodermie, Polymyositis, Myasthenia gravis, Diabetes mellitus Typ 1, Sarkoidose, Granulomatose mit Polyangiitis, Rheumatisches Fieber, Schilddrüsenüberfunktion
<b>Toxische Myokarditis</b>	
<b>Drogen</b>	Amphetamine, Anthracycline, Kokain, Cyclophosphamide, Ethanol, Fluorouracil, Lithium, Katecholamine, Hämatin, Interleukin2, Trastuzumab, Clozapin
<b>Schwermetalle</b>	Kupfer, Eisen, Blei
<b>Hormone</b>	Phäochromozytom, Beriberi
<b>Physikalische Einflüsse</b>	Strahlung, elektrischer Schock
<b>Sonstiges</b>	Skorpion-/Bienen-/Wespenstich, Schlangen-/Spinnenbiss, Carbonmonoxid, Schnüffelstoff, Arsen, Natriumazid, Phosphor

### 1.3 Klinik

Betroffen sind häufig junge Menschen mit männlicher Prädominanz. Möglicherweise haben Östrogene eine protektive Wirkung bezüglich viraler Infektionen. Außerdem scheinen weibliche Sexualhormone die anschließend auftretenden Entzündungsreaktionen zu reduzieren, wie Versuche mit Mäusen zeigen konnten.<sup>10,11</sup> Im Verlauf und Ausmaß der Erkrankung zeigen sich hohe individuelle Unterschiede. In der Literatur sind milde subklinische Verläufe mit spontaner Ausheilung als auch infarktähnliche Krankheitsbilder geschildert. Die Symptome bei der Erstvorstellung der Patienten beim Arzt sind häufig nicht spezifisch und werden nicht selten auf vorangegangene Infektionen geschoben. Teilweise treten nur Symptome eines Infekts wie Fieber, Myalgien, Abgeschlagenheit, respiratorische und/oder gastrointestinale Beschwerden auf, die keinen eindeutigen Rückschluss auf die Diagnose einer Myokarditis zulassen.<sup>12</sup> Aber auch Symptome, die auf eine kardiale Ursache schließen lassen, sind bei einem Teil der Patienten vorhanden: Hufnagel et al. untersuchten in Rahmen einer Studie 3055 erwachsene Patienten mit akuter oder chronischer Myokarditis. Dabei traten bei rund 72 % Dyspnoe, bei 32 % Brustschmerzen und bei 18 % Arrhythmien auf.<sup>13</sup> Es müssen immer auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die KHK oder eine Hypertension und andere Infektionskrankheiten

ausgeschlossen werden, die zu einer ähnlichen Klinik führen können.<sup>9</sup> Daher sollte im Zweifelsfall immer der Ausschluss eines akuten Koronarsyndroms mittels Herzkatheter erfolgen. Trotz der niedrigen Inzidenz besitzt die akute Myokarditis eine hohe klinische Tragweite. Die Prognose der Patienten hängt vor allem von der Ursache der Erkrankung und der Funktionseinschränkung des Herzens ab. Laut Caforio et al. heilen rund 50 % der akuten Myokarditiden innerhalb von vier Wochen folgenlos aus und bei 25 % persistiert die kardiale Dysfunktion. Bei den restlichen rund 25 % kommt es zu einer Verschlechterung des Zustandes, teilweise bis zur akuten Dekompensation oder dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Bis jetzt sind diese Patienten nicht bei Erstsymptomatik abzugrenzen. Dabei scheint jedoch eine persistierende Inflammation das Entstehen einer DCM zu begünstigen.<sup>9</sup> Rund 9-16 % der ungeklärten nicht-ischämischen dilatativen Kardiomyopathien unklarer Genese sind auf eine Myokarditis zurückzuführen.<sup>9,14,15</sup> Autopsien nach plötzlichem Herztod ergaben, dass etwa 25 % Folge einer akuten Myokarditis waren.<sup>3,16</sup> Ursächlich dafür scheinen vor allem schwere Arrhythmien zu sein.

Eine weitere Studie über die Mortalität der Patienten mit Myokarditiden kommt zu dem Ergebnis, dass 15 % der 222 Patienten an einer kardial-bedingten Ursache starben.<sup>6</sup>

#### 1.4 Pathogenese

Erkenntnisse über die Pathophysiologie viraler Myokarditiden basieren vor allem auf Tierversuchen mit Enteroviren als Erreger.<sup>17,18</sup> Grundsätzlich läuft die Entzündung in drei Phasen ab. In der ersten Phase, die einige Tage bis Wochen andauert, kommt es zunächst zu einer Invasion des Herzmuskels durch Erreger. Über den Darm oder den Respirationstrakt gelangen die Entero- oder Adenoviren in die Immunzellen der lymphatischen Organe, über die sie zum Herzen transportiert werden.<sup>19</sup> In die Zellen gelangen sie über den virusspezifischen Rezeptor und Corezeptoren. Der Rezeptor ist bei Entero- und Adenoviren der „coxsackie-adenoviral receptor“ (CAR), als Corezeptoren benötigen die Enteroviren den „decay accelerating faktor“ (DEA), die Adenoviren Integrin  $\alpha\beta 3$  und 5.<sup>4,20</sup> Die Viren replizieren sich und es wird das unspezifische Immunsystem durch Botenstoffe aktiviert.<sup>4</sup>

Zudem triggern die Viren über die vermehrte Ausschüttung von Proteasen, im Speziellen die Metalloproteinase, den Umbau des Herzgewebes nach einer Schädigung. Diese Metalloproteinase führt zu einem vermehrten Einwandern von

Entzündungszellen. Daher scheint ein niedriger Spiegel dieses Enzyms vor einer dilatativen Kardiomyopathie nach Myokarditis zu schützen.<sup>21</sup>

Daraufhin wird in Phase zwei etwa 2-4 Wochen nach Beginn der Erkrankung das spezifische Immunsystem aktiviert. Diese Phase wird von den dendritischen Zellen eingeleitet. Sie präsentieren einzelne Peptide mit Hilfe des MHC-Klasse-II-Antigenkomplexes. Erregerspezifische CD4+ T-Zellen erkennen das Peptid und werden aktiviert. Über molekulare Mimikry greifen die T-Zellen auch körpereigenes Gewebe an.<sup>22</sup>

In Phase drei werden nun durch die T-Helferzellen die B-Zellen aktiviert. Dazu müssen die B-Zellen zunächst mittels ihrer spezifischen Antikörper selbst Kontakt mit dem Erreger gehabt haben und durch Prozessierung schließlich Bruchstücke des Erregers durch das MHC-Klasse-II-Antigen präsentieren. Die Antikörper neutralisieren Toxine und fördern die Phagozytose der infizierten Zellen durch Opsonierung. Folge ist eine Lyse von Myozyten, sodass auch die Anzahl der Sarkomere abnimmt.<sup>22,23</sup>

Es liegt eine akute Myokarditis vor. Anschließend kann es zu einer Ausheilung der Myokarditis durch Eliminierung der Erreger und Rückgang der Entzündung kommen. Eine Bildung von Antikörper gegen die alpha- und beta-schweren-Ketten des Myosins ist möglich, wobei die alpha-Ketten herzspezifisch sind.<sup>4</sup>

Diese Antikörper haben in Tierversuchen einen negativen Effekt auf die Kontraktilität der Myozyten durch Beeinflussen der Calcium-Kanäle, wie der „sarcoplasmic reticulum calcium ATPase“, sodass es im Sarkoplasma der Herzmuskelzellen zu einem Überschuss an Calcium kommt.<sup>24</sup>

Ausmaß und Dauer der Myokarditis hängt auch von der genetischen Prädisposition ab. Diese trägt zu der Anfälligkeit gegenüber Erregern bei und beeinflusst die Abwehrfähigkeiten des Immunsystems.<sup>9</sup>

## 1.5 Diagnostik

Aufgrund verschiedener Ursachen einer Myokarditis und der individuell stark unterschiedlichen klinischen Erscheinung ist die Diagnosestellung häufig schwierig. Neben der Anamnese sind dabei laborchemische Untersuchungen, die Echokardiographie, das Elektrokardiogramm, die kardiale Magnetresonanztomographie und die Endomyokardbiopsie von zentraler Bedeutung.

### 1.5.1 Laboruntersuchungen

Anhaltspunkte für eine Myokarditis können labormedizinische Untersuchungen liefern. Sie sind leicht zu erheben und kostengünstig, besitzen jedoch nur relativ geringe Spezifität.

So können eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins, der Leukozytenzahl und der Laktatdehydrogenase (LDH) einen Hinweis auf eine Entzündung sein, geben allerdings nicht Aufschluss über Ursprung und Art des Infektes.

Des Weiteren werden besonders herzspezifische Laborparameter, wie die Troponine, CK-MB, B-natriuretisches Peptid (BNP) und dessen Vorstufe (NT-pro-BNP) untersucht. Dabei sind erhöhte Troponinwerte, die auf eine Myozytolyse hinweisen, sensitiver als die anderen Herzenzyme. Isoliert betrachtet ist die Sensitivität dennoch gering. Smith et al. beschreiben, dass nach Ausschluss eines akuten Herzinfarktes bei erhöhten Troponinwerten in 34 % eine Myokarditis vorliegt, die Spezifität beträgt 89 %.<sup>25</sup> So kann allein mit Hilfe der Troponinwerte weder eine Myokarditis gesichert noch ausgeschlossen werden.<sup>26</sup> Daher werden sie vorrangig bei entsprechenden Symptomen wie Brustschmerzen, Dyspnoe, Synkopen, sowie bei auffälligem EKG zum Ermitteln eines kardialen Geschehens bestimmt. Vor allem bei einer infarktähnlichen Myokarditis sind diese Laborparameter in der Regel erhöht.

Bei rund 59 % der Patienten mit Myokarditis wurden in einer Studie mit Immunofluoreszenz kardiale Autoantikörper im Serum gefunden.<sup>28</sup> Meist richten sich die Autoantikörper gegen das kardiale Myosin oder den beta-adrenergen Rezeptor.<sup>4,29</sup> Anti-Myosin-Antikörper sind mit einer systolischen Dysfunktion assoziiert. Bei Anwesenheit von Anti-beta1-Rezeptor-Antikörpern sind das Risiko für die Mortalität nach dilatativer Kardiomyopathie und einer Herztransplantation erhöht.<sup>30,31</sup> Bei fehlendem Nachweis von Erregern bei der Endomyokardbiopsie und beim Vorhandensein von Autoantikörpern liegt die Vermutung nahe, dass eine autoimmunbedingte Herzmuskelentzündung oder DCM vorliegt.

Das Problem bei der Identifizierung der Viren als Auslöser der Myokarditis liegt darin, dass die Erreger, die hierzulande häufig zu einer Myokarditis führen, wie der PV B19, eine hohe Prävalenz in der Gesamtbevölkerung haben, sodass eine positive Serologie wenig sensitiv ist.<sup>29,32</sup> Ein Nachweis von viralen Antikörpern gibt einen Hinweis darauf, dass das Immunsystem mit einem Virus interagiert. Jedoch können auch nicht kardiophile Viren eine Immunantwort auslösen, die nicht unterscheidbar von einer

Immunantwort mit kardiotropen Viren ist.<sup>9</sup>

### 1.5.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eines der wichtigsten und meistgenutzten Methoden zur Untersuchung des Herzens. Mit der Echokardiographie lassen sich viele Funktionsparameter bestimmen. Auch die Inspektion der Morphologie des Herzens ist möglich, sodass mittels einer Herzechokardiographie eine begleitende Endokarditis, Herzklappenveränderungen, ein Perikarderguss oder Wandbewegungsstörungen erkennbar sind.<sup>8</sup> Bei einer akuten Myokarditis ist im Ultraschall bei etwa 69 % eine linksventrikuläre Dysfunktion, bei nur 23 % eine rechtsventrikuläre Dysfunktion nachweisbar. Dabei scheint eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion signifikant häufiger mit einem letalen Ausgang der Erkrankung oder einer Herztransplantation verbunden zu sein.<sup>33</sup> Liegt eine Perimyokarditis vor, ist in der Regel zusätzlich ein Perikarderguss nachweisbar.

Die Myokarditis stellt sich in der Echokardiographie vielfältig und unspezifisch dar, jedoch lassen sich andere Herzerkrankungen ausschließen.<sup>8</sup> Aufgrund der hohen Verbreitung der Echokardiographie und als eine relativ wenig kosten- und zeitintensive und risikolose Untersuchungsmethode ist sie sehr gut zur Verlaufskontrolle der Patienten mit Myokarditis geeignet, insbesondere um die Progression zu einer chronisch dilatativen Kardiomyopathie rechtzeitig zu diagnostizieren.

### 1.5.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Kardiomagnetresonanztomographie gilt als spezifischste nicht-invasive Methode bei der Diagnostik der Myokarditis und hat so einen immer höheren Stellenwert in der Diagnostik bekommen. Nach den Leitlinien von 2016 liegt eine Klasse I-Empfehlung zur Durchführung eines MRT in der diagnostischen Abklärung vor.<sup>43</sup> Sie ermöglicht die Charakterisierung des Gewebes sowie Veränderungen in der Funktion und der Morphologie des Herzens und kann so zur Differenzierung zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien beitragen.<sup>34</sup>

Eine kardiale Magnetresonanztomographie (kMRT) sollte nur bei kardial stabilen Patienten durchgeführt werden.<sup>9</sup> Das „International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis“ hat 2009 Empfehlungen zur Indikation, technische Ausführung und Befundung des kardialen MRT zur Diagnose einer Myokarditis vorgeschlagen, die sogenannten Lake Louise Kriterien.<sup>35</sup>

Abhängig von der Konfiguration der Atome unterscheidet sich die magnetische Resonanz von Protonen in verschiedenen Geweben. Die T1-Relaxations-Zeit, auch longitudinale Relaxationszeit genannt, beschreibt, wie schnell die Protonen einem radiofrequenten Puls folgend ihren Spin abhängig von ihrer Umgebung wieder ausbalancieren. Im nativen T1 ist dies insbesondere abhängig vom Wassergehalt und zeigt so Ödeme, Fibrosen und Infiltrationen des extrazellulären Raums auf.<sup>36</sup>

Es zeigen sich bei Myokarditiden nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels Gadolinium-Diethylen-triamin-pentaessigsäure (Gd-DPTA) myokardiale Hyperämien und kapilläre Einblutungen durch Anreicherung von Gadolinium.<sup>37,38</sup> Das Kontrastmittel gelangt nicht durch intakte Zellmembranen. Erst bei verletzten Membranen dringt es durch die erhöhte Permeabilität in die Zellen ein und durch das vergrößerte Verteilungsvolumen werden früh nekrotische aber auch fibrotisch umgebaute Myozyten sichtbar.<sup>39</sup> Während sich im Rahmen einer Myokarditis das Kontrastmittel subepikardial oder mittmyokardial anreichert, lagert es sich bei einer Ischämie vor allem subendokardial ein.<sup>35,40</sup> Man beurteilt die Verteilung des Kontrastmittels kurz nach Applikation und 10 Minuten nach Gabe des Gadoliniums. Betrachtet man die Anreicherung kurz nach der Gabe, dem sogenannten „early gadolinium enhancement“ (EGE) reichert sich dort besonders viel Kontrastmittel an,

wo eine lokale Entzündung zu einer Vasodilatation und erhöhtem Blutvolumen geführt hat. Diese Methode ist in dem standardisierten Protokoll der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance von 2013 nur als mögliche Option zur Diagnosestellung der Myokarditis mittels kMRT aufgenommen. Sie besitzt eine Sensitivität von 74 % und eine Spezifität von 83 %.<sup>35</sup>

Etablierter ist das „late gadolinium enhancement“ (LGE), also die Analyse der Verteilung des Gadolinium zehn Minuten nach Applikation.

Die Sensitivität bei LGE als einziges diagnostisches Verfahren liegt bei 58 %, die Spezifität bei 86 % und die diagnostische Genauigkeit bei 68 %. Die Untersuchung des LGE gilt als Goldstandard bei der nicht-invasiven Beurteilung von irreversiblen Myokardschäden und zur Differenzierung zwischen ischämischen und entzündlichen Veränderungen am Herzen.<sup>35</sup>

Die Beurteilung des LGE erfolgt dabei visuell oder auch quantitativ. Im kardialen MRT zeigt sich die Myokarditis häufig als multifokale fleckige Anreicherung in subepikardialen und mittmyokardialen Schichten.<sup>35</sup>

Die T2-Relaxationszeit, auch spin-spin-Relaxations-Zeit genannt, gibt an, wie schnell das gerichtete transversale Signal nach dem radiofrequenten Impuls abklingt. Liegt das Wasser dabei an großen Molekülen gebunden vor, wie beispielsweise Kollagen, verkürzt sich diese Zeit. Wasser in freier Form z.B. bei einem Ödem benötigt eine längere transversale Relaxationszeit.<sup>41</sup> Die T2-gewichtete Bildgebung ermöglicht es so, ödematöse Veränderungen im Rahmen der Myokarditis darzustellen, da die inflammatorischen Zellschädigungen zu einer erhöhten Permeabilität der Zellmembran und somit zum Ödem führen können.<sup>36,41</sup> In einem frühen Stadium dieser Erkrankung hat sich das Ödem noch nicht ausgebildet. Wie beim LGE ist das Ödem in der Bildgebung bei einer Myokarditis als Signalintensität vor allem in den subepikardialen und mittmyokardialen Schichten zu sehen. Ist kein LGE, also keine Fibrose vorhanden, sondern lediglich ein Ödem, handelt es sich um einen noch reversiblen Zustand.<sup>35</sup> Isoliert betrachtet besitzt die T2 gewichtete Bildgebung eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 71 %.<sup>35</sup> Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, brachte die Society for Cardiovascular Magnetic Resonance standardisierte Protokolle heraus, die Kriterien für eine Beurteilung der Funktion und Morphologie der Ventrikel in der „late gadolinium enhancement“ Aufnahmen und der T2-gewichteten Aufnahmen beinhalten.

Nach Friedrich et al. erhöhen die Kombination der genannten Verfahren (T2, LGE, EGE) die diagnostische Genauigkeit, idealerweise werden alle drei Verfahren angewendet. Sind zwei der drei durchgeführten Verfahren positiv bezüglich einer Myokarditis, beträgt die Sensitivität 67 %, die Spezifität 91 % und die diagnostische Genauigkeit 78 %.<sup>35</sup> Die Kardiomagnetresonanztomographie hat als nicht-invasive Methode deutlich geringere Untersuchungsrisiken als die Endomyokardbiopsie, wenngleich es bei der Gabe von Gadolinium- Diethylentriaminpentaessigsäure als Kontrastmittel gelegentlich zu allergischen Reaktionen kommen kann. Meist handelt es sich dabei um milde Symptome wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Schwindel, Jucken, Frieren oder Schwitzen. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie einen anaphylaktischen Schock treten nur bei 0,001 % bis 0,01 % aller Untersuchungen und somit selten auf.<sup>42</sup> Das kardiale MRT ist für die Verlaufskontrolle daher geeignet.

#### 1.5.4 Endomyokardbiopsie

In der Stellungnahme der ESC von 2013 wird die Endomyokardbiopsie (EMB) als Goldstandard bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und inflammatorischen Kardiomyopathien sowie bei rasch fortschreitenden therapierefraktären Kardiomyopathien angesehen. Bei subakuten Myokarditiden hingegen wird nach den Leitlinien keine EMB empfohlen.<sup>43</sup>

Die WHO fordert für die Sicherung der Diagnose Myokarditis, die Entzündung durch etablierte histologische, immunologische und immunhistochemischen Kriterien zu diagnostizieren.<sup>2</sup> Die Erhebung der hierfür erforderlichen Befunde ist nur durch die Endomyokardbiopsie möglich.

Es ist die einzige Methode, die in der Lage ist, die Ätiologie und Art der Entzündung des Herzmuskels herauszufinden und ist somit auch entscheidend für die Wahl der Therapie.<sup>9</sup> So lassen sich die infiltrierenden Zellen und der histologische Charakter der Läsion klassifizieren, ob es sich um eine lymphozytäre oder eosinophile Infiltration, granulomatöse oder nekrotische Veränderungen handelt oder ob die Ursache autoimmun bedingt ist.<sup>4</sup> Dabei stellt sich die aktive Myokarditis als entzündliches Infiltrat mit Nekrose dar.

Der Zugang erfolgt in Deutschland unter Lokalanästhesie bei der Biopsie des rechten



Ventrikels in der Regel über die Femoralvenen oder über die rechte Jugularvene, bei dem linken Ventrikel als Ort der Entnahme über die Femoralarterien.<sup>44</sup> In der Regel werden 4 - 5 Biopsien entnommen, wobei bis zu neun empfohlen werden, die einen Durchmesser von mindestens 1 - 2 mm besitzen sollten.<sup>45</sup> Jedoch ist die Biopsie als invasive Methode mit möglichen gravierenden Komplikationen vergesellschaftet. So kann es in Rahmen der Entnahme der Biopsie zu einer Herzbeutelamponade, Rhythmusstörungen mit Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation oder sogar zum Tod des Patienten kommen.<sup>46</sup> Bei Fowles et al. zeigen bei 4000 EMB etwa 1 % der Patienten eine Komplikation.<sup>47</sup> Tschöpe et al. ermitteln eine Komplikationsrate von nur 0,12 % bei EMB, die am rechten Ventrikel entnommen wurden.<sup>45</sup> Da jedoch bei viraler Ätiologie insbesondere bei milden Verläufen häufig therapeutische Konsequenzen fehlen, sollte aufgrund der Invasivität dieser Methode die Endomyokardbiopsie nur bei schwereren Verläufen mit eingeschränkter linksventrikulären Pumpfunktion zum Einsatz kommen.<sup>9,43,46</sup>

#### 1.5.5 Elektrokardiographie

Mittels der Elektrokardiographie (EKG), einer schnellen, nicht-invasiven Methode, lassen sich unter anderem Aussagen über Rhythmus, Frequenz und elektrischen Lagetyp des Herzens treffen. Bei einer Myokarditis ist das EKG in der Regel auffällig. Das EKG ist aber weder spezifisch noch sensitiv.<sup>9</sup> Laut Morgera et al. beträgt die Sensitivität des EKGs rund 47 %.<sup>48</sup> Bestimmte EKG-Veränderungen treten gehäuft auf, sodass bei ihrem Vorliegen vermehrt an eine Myokarditis gedacht werden muss. Häufig sind ST-Streckenhebungen zu finden, die im Gegensatz zu ischämischen Hebungen konkav statt konvex sind und sich ohne reziproke Veränderungen darstellen.<sup>7,9,49</sup> Die Hebungen und Senkungen gehen typischerweise aus dem aufsteigenden Schenkel des S hervor, anstatt aus dem absteigenden Schenkel des R, wie es häufig bei einem frischen Myokardinfarkt zu sehen ist.

Des Weiteren treten gehäuft Veränderung der T und der Q-Welle auf.<sup>7,9,49-51</sup> Es zeigte sich eine Korrelation zwischen QRS-Verlängerung, dem Vorhandensein von pathologischen Q-Wellen und der Mortalität oder der Häufigkeit durchgeführter Herztransplantationen.<sup>50,51</sup> Wenn das Erregungsleitungssystem in den Entzündungsprozess miteinbezogen ist, sind häufiger AV-Blöcke und komplette oder inkomplette Schenkelblöcke zu beobachten.<sup>49</sup>

Da bei dem Großteil der Betroffenen EKG-Veränderungen vorkommen und dieses Verfahren keine Komplikationen mit sich bringt, wird das EKG bei allen Patienten mit klinischem Verdacht auf Myokarditis empfohlen. Das gilt sowohl für die Primärdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle. Jedoch kann es weder MRT noch Endomyokardbiopsie ersetzen.

#### 1.5.6 Neue Methoden

Im Rahmen der Laboruntersuchungen gibt es neue Erkenntnisse zu alternativen Parametern zur Diagnosestellung einer Myokarditis.

Zum einen ist es möglich abweichende Gen-Transkriptionen, wie sie durch eine Myokarditis hervorgerufen werden, zu erfassen. Es scheint, als hätte diese Methode sowohl eine hohe Spezifität als auch Sensitivität.<sup>52,53</sup> Zum anderen ist es möglich die mi-RNA-Konzentration zu bestimmen. In Tierversuchen zeigte sich, dass einige der miRNAs, wie die miRNA-155, mi-rnA-116b und mi-RNA-21, im Falle einer Myokarditis hochreguliert worden sind.<sup>4,54</sup>

Aktuell haben diese neueren Methoden jedoch noch keinen Einzug in den Klinikalltag gefunden.

## 1.6 Therapie

In dem systematischen Review von Caforio et al. wurden die aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Myokarditiden zusammengefasst:

Demnach muss das primäre Ziel der Therapie die Stabilisierung des Patienten sein. Zudem sollte eine supportive evidenzbasierte Therapie zur Behandlung der Ursache erfolgen.<sup>9</sup>

Hämodynamisch instabile Patienten sollten in spezialisierten Zentren behandelt werden, um nach den aktuellen Leitlinien der ESC die Unterbringung auf einer Intensivstation mit Atem- und Kreislaufunterstützung zu ermöglichen.<sup>43</sup> Im Falle einer schweren ventrikulären Dysfunktion sollte die Notwendigkeit einer ventrikulären Unterstützung oder eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) geprüft werden. Die ECMO ist relativ einfach anzuwenden und effektiv. Sie kann lebensrettend sein und reduziert das Risiko einer progressiven Kardiomyopathie.<sup>55,56</sup> Sie bietet Möglichkeiten eine zeitliche Brücke für eine Transplantation oder Erholung des Zustandes zu bilden. Eine Transplantation sollte zeitversetzt zu der akuten Phase erfolgen, da eine Erholung noch möglich ist.<sup>9,55</sup> Bei einem Drittel der Patienten treten nach Therapie einer ECMO Angststörungen, Depressionen oder posttraumatische Belastungsstörungen auf, sodass eine psychologische Betreuung zur Verbesserung der Lebensqualität danach sinnvoll erscheint.<sup>15</sup>

Auch hämodynamisch stabile Patienten, die eine mildere Symptomatik aufweisen, sollten bis zur endgültigen Diagnosestellung in einem Krankenhaus stationär überwacht werden, da sich der klinische Zustand schnell verschlechtern und beispielsweise durch ausgeprägte Arrhythmien lebensbedrohlich werden kann.<sup>57</sup> Es wird bei dieser stabileren Patientengruppe die Behandlung mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Antagonisten oder Betablocker gemäß der Leitlinie zur Herzinsuffizienz empfohlen.<sup>43</sup> Nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente, wie Acetylsalicylsäure, haben in der Behandlung der Perikarditis zu einem großen Fortschritt geführt, in Tiermodellen führten sie jedoch bei Therapie der Myokarditis zu einer Steigerung der Mortalität.<sup>9,58</sup>

Körperliche Belastung sollte von allen Patienten während der akuten Phase der Erkrankung und den folgenden sechs Monaten vermieden werden.

Es gibt keine spezifischen Therapieempfehlungen für Arrhythmien, die aufgrund einer akuten Myokarditis auftreten. Es sind die aktuellen Leitlinien der ESC zu befolgen.<sup>9,59</sup> Das frühe Einsetzen von ICDs ist umstritten, da die Myokarditis mitsamt ihren resultierenden Arrhythmien ausheilen kann. Daher sollte zunächst die akute Phase der Erkrankung abgewartet werden. Überbrückend können sogenannte „lifevests“ angelegt werden. Diese tragbaren Defibrillatoren werden ohne Implantation außen am Brustkorb getragen, um einen lebensbedrohlichen Zustand durch ventrikuläre Tachykardien zu verhindern.<sup>9</sup>

Zur Behandlung der Ursache der Myokarditis muss zunächst zwischen viraler und immunvermittelter Entzündung differenziert werden.

Der Erfolg von antiviralen Therapien, zum Beispiel mit Aciclovir bei einer Herpes-induzierten Entzündung, ist noch nicht ausreichend nachgewiesen.

In der Behandlung von autoimmunbedingten Myokarditiden, der Riesenzellmyokarditis und chronischen, virusnegativen Myokarditiden zeigen neuere Studien Erfolge bei der Behandlung mit Immunsuppressiva. Klar indiziert ist die Immunsuppression bei gesicherter kardialer Sarkoidose und einer eosinophilen Myokarditis.<sup>9</sup>

Aktuelle randomisierte Studien zur Behandlung der Myokarditis mittels Immunsuppressiva fehlen allerdings.

## 1.7 Studienziel

Das Ziel dieser Studie ist die Patienten mit Myokarditis in der Akutphase und im Langzeitverlauf mit prognostischen Kriterien zu charakterisieren. Ein weiterer Schwerpunkt wird auf die Analyse von EKG-Veränderungen im Akutstadium und im Langzeitverlauf gelegt.

## 2.0 Methoden

### 2.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 111 stationär behandelte Patienten untersucht, die von 2005 bis 2016 an dem Universitätsklinikum Regensburg mit der Diagnose „Myokarditis“ behandelt wurden. Die Suche der Patienten erfolgte anhand der ICD-Schlüssel der stationären Arztbriefe. Ausgeschlossen wurden Patienten mit gleichzeitiger koronarer Herzerkrankung, kardialer Sarkoidose, Riesenzellmyokarditis und hypereosinophiler Myokarditis, so dass der Phänotyp des Patientenkollektivs am ehesten einer „infarktähnlichen“ Myokarditis entspricht. Zur Diagnosestellung der Myokarditis wurden die Symptomatik, Laborwerte, das EKG, die Echokardiographie und in der Regel eine kardiale Magnetresonanztomographie und eine Herzkatheteruntersuchung (teilweise inklusive einer Myokardbiopsie) in einer Zusammenschau begutachtet. Bei der Analyse von EKG-Veränderungen wurden die Studienpatienten einer Kontrollgruppe von 14 herzgesunden jungen Erwachsenen gegenübergestellt.

### 2.2 Elektrokardiographie

Es wurde bei allen Patienten mindestens drei 12-Kanal-EKGs abgeleitet. Untersucht wurden die EKGs in der Akut- und Subakutphase der Erkrankung sowie im Verlauf. Als EKG bei Aufnahme ist das erste EKG nach dem Vorstellig werden, aber maximal nach 24 Stunden definiert. Das EKG in der subakuten Phase liegt zwischen dem dritten Tag nach Aufnahme und Entlassung. Das Verlaufs-EKG ist mindestens sechs Monate nach dem initialen EKG abgeleitet worden.

Die EKGs wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/s und 10 mm/mV aufgezeichnet. Die Ableitungen I, aVL, V5 und V6 wurden als laterale Gruppe, die Ableitungen II, III, aVF als inferiore Gruppe und die Ableitungen V1-V4 als anteriore Gruppe bezeichnet.

Untersucht wurden der Rhythmus, Leitungszeitgrenzen, Zeitintervalle, AV-Block, Schenkelblöcke, pathologische Q-Wellen und ST-Strecken, T-Negativierungen und T-Abflachungen, Tachykardien und Bradykardien. Als pathologische ST-Strecken wurden dabei sowohl eine signifikante ST-Streckenhebung als auch eine ST-

Streckensenkung von mehr als 1 mm betrachtet. Zudem mussten mindestens zwei Ableitungen einer Gruppe, also der anterioren, lateralen oder inferioren Gruppe eine Hebung, Senkung oder T-Negativierung aufweisen, um als pathologisch gewertet zu werden. Die Hebungen und Senkungen wurden 60 ms nach dem J-Punkt gemessen. Die QT-Zeit, die Tp-Zeit und die QRS-Dauer wurden mit Hilfe eines Computerprogramms, des Measure-Programmes wie bei Fisser et al. manuell gemessen.<sup>70</sup> Jede Strecke wurde dabei dreimal gemessen und gemittelt.

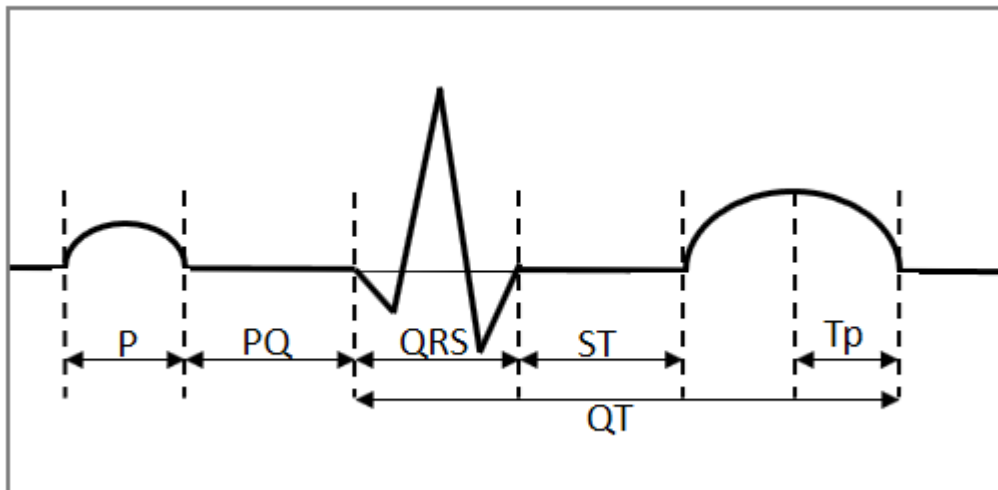


Abbildung 1: Die wichtigsten Zeitintervalle bei der Interpretation eines EKGs

### 2.3 Echokardiographie

In der routinemäßigen Echokardiographie erfolgte eine komplette standardisierte Untersuchung des Herzens. Ein erfahrener Kardiologe maß die Ejektionsfraktion (EF), das endsystolische und enddiastolische Volumen, die Wanddicke, die diastolische Dysfunktion, der Pulmonalarteriendruck (PAP) und das Schlagvolumen. Zudem wurden Wandbewegungsstörungen, Klappeninsuffizienzen und Klappenstenosen und das Vorliegen eines Perikarderguss beurteilt.

### 2.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Patienten wurden in 1,5 Tesla-Scannern (2005 – 2008 Sonata, 2008 – 2016 Avanto; Siemens Healthcare, Erlangen) untersucht. Alle Bilder wurden in Cine-Serien EKG-getriggert und mittels Atemhaltetechnik aufgenommen.

Dabei wurde ein Langachsenschnitt, also ein 4-,3-, und 2-Kammerblick, und ein

Kurzachsenschnitt erzeugt. Die MRT-Sequenzen hatten folgende Einstellungen: Schichtdicke 8 mm, Abstand 2 mm, Repetitionszeit (TR) 60.06 ms, Echozeit (TE) 1.16 ms, Flipwinkel 60°, Matrix 134×192 und Bandbreite 930 Hz·pixel<sup>-1</sup>. Mit T2-sensitiven Sequenzen wurden myokardiale Ödeme dargestellt. Nach Bolus eines Gadoliniumhaltigen Kontrastmittels in einer Standarddosierung (0,1 mmol/kg/KG) wurden nach 10 – 15 Minuten Inverse Recovery-TrueFISP-Sequenzen zum Erfassen und Darstellen der späten Kontrastmittelanreicherung LGE zur Darstellung akuter und chronischer Myokardschädigungen durchgeführt. Die Auswertung des Vorhandenseins eines Ödems oder des LGE erfolgte visuell in Rahmen der Routinebefundung. Bei unauffälligem MRT wurde die Diagnose mit Hilfe der Endomyokardbiopsie gesichert.

## 2.4 Statistische Analyse

Die Normalverteilung der Variablen wurde mit dem Shapiro-Wilk getestet, da dieser insbesondere bei kleineren Fallzahlen eine höhere Teststärke besitzt. Normalverteilte Variablen wurden mit Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde stattdessen der Median als Lagemaß verwendet und die Streuung mithilfe des Interquartilsabstands (IQR) dargestellt. Bei unabhängigen normalverteilten Variablen wurden die Mittelwerte mittels t-Test verglichen, bei unabhängigen nicht normalverteilten Variablen die Ränge mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Der Chi-Quadrat-Test wurde genutzt, um den Zusammenhang von zwei ordinal verteilten Variablen zu berechnen. Falls nicht die Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test erfüllt waren, wurde der Fisher-Exact-Test herangezogen. Als Maß für die Effektstärke wurde  $\phi^2$  angegeben. Dabei besteht für  $\phi^2 < 0,25$  nur ein leichter Effekt, für  $\phi^2 0,25 - 0,66$  ein mittelstarker Effekt und für  $\phi^2 > 0,66$  ein starker Effekt. Um eine Korrelation zwischen einer metrischen und einer nominal verteilten Variable zu berechnen wurden die Abweichungsquadrate analysiert und als Effektstärke  $\eta^2$  herangezogen. Es wurde durchgehend ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet. Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

## 3.0 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakterisierung

Retrospektiv wurden 111 Patienten anhand der Hauptdiagnose mittels ICD-Schlüssels Myokarditis im Arztbrief identifiziert, die am Uniklinikum Regensburg zwischen 2005 und 2016 behandelt wurden. Dabei handelte es sich vor allem um Patienten mit infarktähnlicher Myokarditis mit akuter und subakuter Präsentation. Es konnten 83 Patienten nachverfolgt werden. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 1980,7 Tage (~5½ Jahre). Die Diagnosestellung basierte vor allem auf klinischer Präsentation, typischer Befunde des kMRTs, Labordiagnostik, EKG und Herzkatheteruntersuchung und ggf. Biopsie. Die Validität der Diagnose Myokarditis wurde in Zusammenschau sämtlicher Befunde individuell geprüft. Ausgeschlossen wurden Patienten mit schwerer KHK, hypereosinophilem Syndrom, Sarkoidose und Riesenzellmyokarditis. In den Jahren 2005 – 2016 wurde die Diagnose Myokarditis in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des UKR anhand der klinischen Präsentation und in der Regel den typischen Befunden im kMRT gestellt. Bei der EKG-Analyse wurden die Studienpatienten einer Kontrollgruppe von 14 herzgesunden jungen Erwachsenen gegenübergestellt. Die Kontrolle ähnelte im Alter und in der Geschlechtsverteilung dem Patientenkollektiv (medianes Alter der Kontrolle: 41 Jahre; männliches Geschlecht: 92,9 %; medianer BMI: 24,3).

#### 3.1.1 Basisdaten

Männliches Geschlecht	101	(91,0)
Alter in Jahren	32	(21,0 – 39,0)
BMI in kg/m <sup>2</sup>	25	(23,0 – 28,0)
Vorheriger Infekt	84	(75,7)
o Respiratorischer Infekt	34	(30,6)
o &Gastroenteritis	16	(14,4)
o Tonsillitis	9	(8,1)
o Unspezifischer fieberhafter Infekt	14	(12,6)
o Allgemeines Krankheitsgefühl	11	(9,9)
o Kein Infekt	27	(24,3)
HF in Schläge/Minute	80	(68,0 - 90,0)



Blutdruck in mmHg	120/80	(110,0 - 134,5) / (70,0 - 80,0)
Körpertemperatur in °C <sup>*a</sup>	36,8	(36,5 - 37,6)
Angina Pectoris	91	(82,0)
Auffälliges EKG	78	(72,2)
Erhöhtes Troponin	101	(91,0)
pathologisches kMRT	98	(94,2)
EF in % im Kardio-MRT	53	(47,0 - 57,0)
Ausschluss KHK mittels Herzkatheter	66	(59,5)
<b>Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil). BMI= Body Mass Index, HF = Herzfrequenz, kMRT = Kardio-Magnetresonanztomographie, EF= Ejektionsfraktion; *a = im Ohr gemessen</b>		

Die Patienten waren überwiegend männlich (n = 101) und bei Aufnahme im Durchschnitt 32 Jahre alt.

Bei den meisten Patienten ließ sich ein vorhergehender Infekt eruieren (n = 84). Am häufigsten handelte es sich um einen respiratorischen Infekt (n = 34), gefolgt von einer Gastroenteritis (n = 16). Die Mehrheit wies ein pathologisches EKG (n = 78), MRT (n = 98) und erhöhte Troponinwerte im Serum auf (n = 101).

### 3.1.2 Outcome

Von den 111 retrospektiv identifizierten Myokarditis-Patienten, die 2005 - 2016 am UKR behandelt wurden, konnten 83 Patienten nachverfolgt werden. Für die Auswertung wurden die Patienten in Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Dazu gehörte die Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Ereignis (PmE/PoE). Als Ereignis wurde ein Rezidiv, eine chronische Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Einsatz eines Herzschrittmachers oder Defibrillators und Tod gewertet. Es wurden außerdem die Patientengruppe Rezidiv/kein Rezidiv (RP/RLP) verglichen.

Tabelle 3: Outcome der 83 Patienten mit Follow-up		
Patienten mit ausgeheilter Myokarditis nach der 1. Episode	53	(63,9)
Patienten mit Rezidiv	17	(20,5)
Patienten mit einem Rezidiv	11	(13,3)
Patienten mit zwei Rezidiven	4	(4,8)
Patienten mit drei Rezidiven	2	(2,4)
Patienten mit Herzinsuffizienz	7	(8,4)
Patienten mit Herzrhythmusstörungen	5	(6,0)
Patienten mit Einsatz eines Herzschrittmachers	1	(1,2)
Patienten mit Einsatz eines Defibrillators	3	(3,6)
Patienten, die verstorben sind	3	(3,6)
Die Werte sind angegeben als n (%).		

Bei der Mehrheit der Patienten heilte die Myokarditis nach der 1. Episode aus (n = 53). Während der Tod, Herzrhythmusstörungen und eine chronische Herzinsuffizienz in diesem Patientenkollektiv seltene Endpunkte darstellten, entwickelten sich häufig Rezidive (n = 17), die im Mittel 1394,9 Tage (~3,9 Jahre) nach Erstereignis auftraten. Bei den meisten Patienten heilte die Myokarditis nach der 2. Episode aus (n = 11), einige Patienten erlitten eine 3. Episode (n = 4) oder 4. Episode (n = 2).

#### Verstorbene Patienten

Drei von den 83 Patienten, die nachverfolgt werden konnten, verstarben an den Folgen der Myokarditis.

Ein 31-jähriger Patient verstarb 2015 im Rahmen der akuten Erkrankung nach

Reanimation, Multiorganversagen und ECMO-Anlage. Eine anschließende Obduktion ergab als Todesursache kardiales Versagen aufgrund einer Myokarditis. Ein Erregernachweis war nicht möglich.

Ein 72-jähriger Patient wurde im Dezember 2013 reanimationspflichtig am Uniklinikum Regensburg aufgenommen. Nach erfolgreicher Reanimation zeigte sich im EKG ein inkompletter RSB, eine verlängerte QTc-Zeit (482 ms) und tiefe plumpe S-Zacken in II, III, aVF. Im Herzkatheter konnte bei erhöhten Myokardmarkern ein Infarkt ausgeschlossen werden. Die Echokardiographie zeigte bis auf eine Hypokinese der Apex einen unauffälligen Befund. Das kMRT zeigte bei normaler Pumpfunktion ein epikardiales und mittmyokardiales fleckiges LGE der basalen Seitenwand, vereinbar mit einer Myokarditis. Nach 18 Tagen Aufenthalt konnte der Patient mit Versorgung einer lifevest entlassen werden. 4 Jahre später, im August 2017, wurde der Patient erneut reanimationspflichtig und verstarb.

Ein 72-jähriger Patient wurde im März 2010 mit Kammerflimmern unter Reanimation eingeliefert. Im Sinusrhythmus zeigten sich ausgeprägte Senkungen in allen Ableitungsgruppen und eine QTc-Zeit-Verlängerung (447 ms). Im Labor zeigten sich steigende Myokardmarker und ausgeprägte Infektzeichen. Ein akutes Koronarsyndrom wurde mittels Herzkatheteruntersuchung ausgeschlossen. Bei unauffälliger Echokardiographie zeigte sich im kMRT an der basalen und mittventrikulären Seitenwand ein Ödem und ein kleinfleckiges, vor allem subepikardiales LGE. In der Myokardbiopsie imponierte das Vollbild einer floriden Myokarditis. 14 Tage nach Aufnahme verstarb der Patient in Rahmen seines stationären Aufenthalts.

### 3.2 EKG bei Aufnahme

#### 3.2.1 EKG bei Aufnahme aller Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe

Tabelle 4: metrische EKG-Werte aller Patienten bei Aufnahme					
	A		K		p
Herzfrequenz (HF)	75,0	(64,3 - 83,0)	59,0	(58,0 - 67,0)	0,000
QRS-Dauer	100,0	(92,0 - 110,0)	80,0	(74,5 - 90,0)	0,000
PQ-Zeit	140,0	(130,0 - 160,0)	145,0	(128,8 - 160,0)	0,546
QTc-Zeit	408,0	(383,8 - 434,8)	377,5	(363,5 - 386,0)	0,000
P-Dauer	101,4	±14,6	100,7	±11,6	0,864
Tp-Zeit	81,0	(70,8 - 95,0)	80,0	(60,0 - 81,3)	0,066
Tp/QT-Quotient	0,235	±0,05	0,2	±0,04	0,012
∑ R <sup>*a</sup>	4,3	±1,5	5,1	±1,8	0,075
∑ S <sup>*a</sup>	3,3	(2,7 - 4,5)	3,4	(2,4 - 4,1)	0,440
Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)					
K= Kontrollgruppe, A= alle Studienpatienten; *a = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6					

Die Herzfrequenz war bei Studienpatienten im Vergleich zu der Kontrolle signifikant höher ( $p < 0,001$ ). Die QRS-Dauer und die QTc-Zeit waren verlängert ( $p < 0,001$ ). Der T/QT-Quotient war bei den Studienpatienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,012$ ).

Tabelle 5: nominale EKG-Parameter aller Patienten (n = 108) bei Aufnahme						
	A		K		p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	78	(72,2)	1	(7,1)	0,000 <sup>*b</sup>	0,188
Auffällige Q-Wellen	3	(2,8)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Blockbild						
• RSB	2	(1,9)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• iRSB	19	(17,6)	0	(0,0)	0,123 <sup>*b</sup>	
• LSB	1	(1,0)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• iLSB	2	(1,9)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LAH	4	(3,8)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LPH	4	(3,8)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block I°	4	(3,8)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block III°	1	(1,0)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test						
A = alle Studienpatienten, K = Kontrollgruppe						

Tabelle 6: Auffälligkeiten im EKG aller Patienten (n = 108) bei Aufnahme						
	A	%	K	%	p	Phi <sup>2</sup>
In mind. 1 Ableitungsgruppe						
• ST-Streckenhebungen	59	(54,6)	1	(7,1)	0,001 <sup>*b</sup>	0,092
• ST-Streckensenkungen	7	(6,5)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	18	(16,8)	0	(0,0)	0,127 <sup>*b</sup>	
Inferiore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	25	(23,1)	0	(0,0)	0,071 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	2	(1,9)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	11	(10,2)	0	(0,0)	0,360 <sup>*b</sup>	
Laterale Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	38	(35,2)	0	(0,0)	0,005 <sup>*b</sup>	0,059
• ST-Streckensenkungen	1	(1,0)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	12	(11,1)	0	(0,0)	0,356	
Anteriore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	36	(33,3)	1	(7,1)	0,062 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	7	(6,5)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	6	(5,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; A = alle Studienpatienten, K = Kontrollgruppe, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1 - V4						

Ein pathologisches EKG bei Aufnahme wiesen 78 der Studienpatienten auf. Eine Hebung der ST-Strecke wiesen 59 der Studienpatienten in mindestens einer Ableitungsgruppe auf. Eine ST-Streckensenkung war nur selten in der Gruppe der Studienpatienten nachzuweisen (n = 7). Eine T-Negativierung zeigte sich bei 18 Studienpatienten.

### 3.2.2 EKG im Vergleich zwischen Patienten mit/ohne Ereignis (PmE/PoE) bei Aufnahme

Tabelle 7: metrische EKG-Werte im Vergleich PoE (n = 51) /PmE (n = 29) bei Aufnahme					
	PoE		PmE		P
HF	75,1	±14,7	80,4	±18,3	0,158
QRS-Dauer	97,0	(92,0 - 105,0)	101,0	(98,0 - 110,0)	0,018
PQ-Zeit	140,0	(127,0 - 154,0)	145,0	(127,0 - 160,0)	0,779
QTc-Zeit	405,0	(382,0 - 432,0)	417,0	(386,0 - 447,0)	0,420
P-Dauer	100,9	±16,0	103,5	±10,7	0,450
Tp-Zeit	82,6	±18,8	84,9	±29,0	0,683
Tp/QT-Quotient	0,235	±0,05	0,237	±0,06	0,880
∑ R* <sup>b</sup>	4,4	±1,5	4,2	±1,6	0,632
∑ S* <sup>b</sup>	3,3	(2,9 - 4,5)	3,3	(2,9 - 4,5)	0,812
Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil) PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, HF = Herzfrequenz; *b = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6					

Die verlängerte QRS-Dauer war bei Patienten mit Ereignis im Vergleich zu Patienten ohne Ereignis signifikant länger ( $p = 0,018$ ).  $\eta^2$  als Maß für die Effektstärke der Korrelation beträgt 0,055. Weitere signifikante Unterschiede in den EKG-Zeiten ließen sich nicht feststellen.

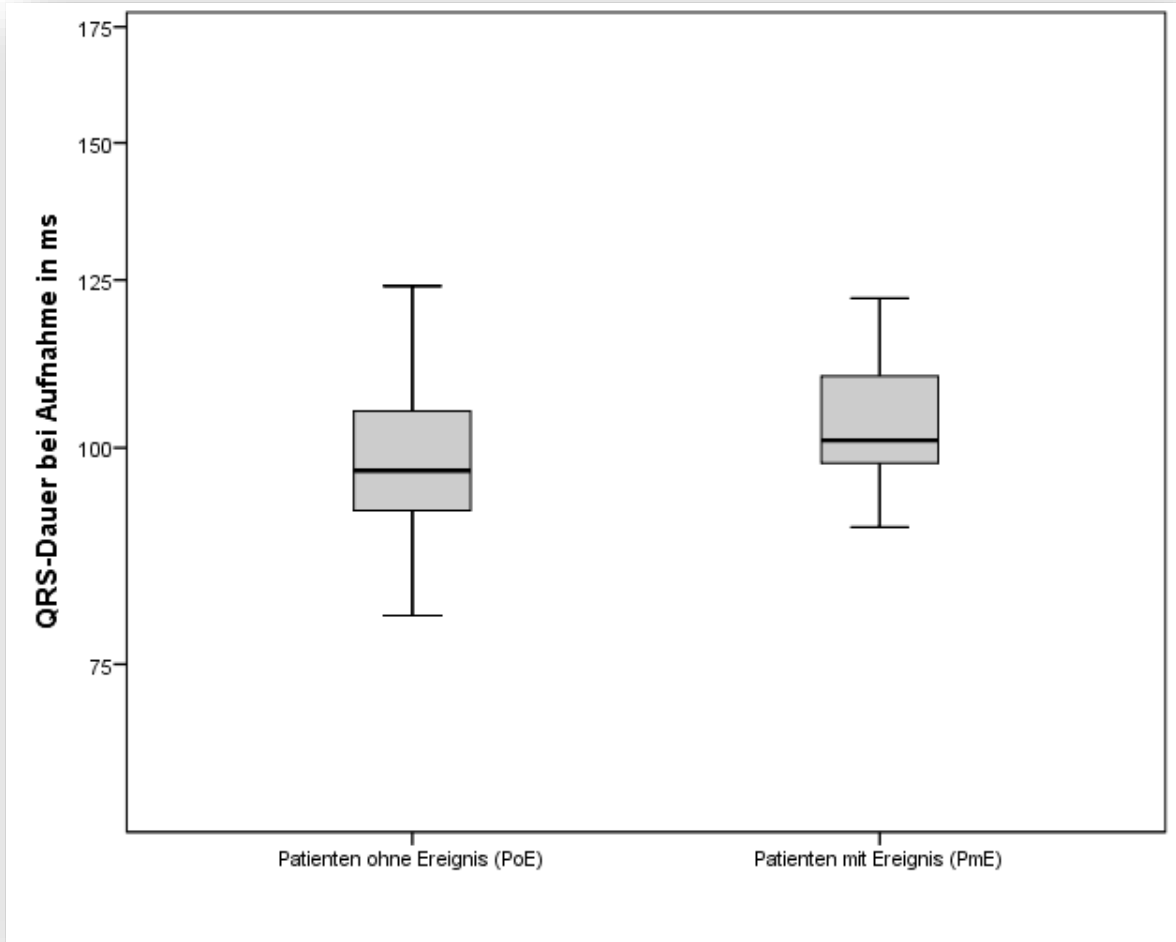


Abbildung 2: Vergleich der Dauer des QRS-Intervalls von Patienten mit/ohne Ereignis bei Aufnahme

Tabelle 8: nominale EKG-Parameter im Vergleich PoE (n = 51) /PmE (n =29) bei Aufnahme						
	PoE	%	PmE	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	37	72,5	22	75,9	0,764 <sup>*a</sup>	
Auffällige Q-Wellen	2	3,9	2	6,9	0,274 <sup>*b</sup>	
Blockbild						
• RSB	1	2,0	1	3,4	1,000 <sup>*b</sup>	
• iRSB	9	17,6	6	20,7	0,737 <sup>*a</sup>	
• LSB	0	0,0	1	3,4	0,362 <sup>*b</sup>	
• iLSB	1	2,0	1	3,4	1,000 <sup>*b</sup>	
• LAH	2	3,9	1	3,4	1,000 <sup>*b</sup>	
• LPH	3	5,9	1	3,4	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block I°	3	5,9	0	0,0	0,550 <sup>*b</sup>	
• AV-Block III°	1	2,0	0	0,0	1,000 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); <sup>*a</sup> = Chi-Quadrat-Test, <sup>*b</sup> = Fisher-Exact-Test;						
PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis						

Tabelle 9: Auffälligkeiten im EKG im Vergleich PoE (n = 51) /PmE (n = 29) bei Aufnahme						
	PoE	%	PmE	%	p	Phi <sup>2</sup>
In mind. 1 Ableitungsgruppe						
• ST-Streckenhebungen	32	(62,7)	11	(37,9)	0,032 <sup>*a</sup>	0,057
• ST-Streckensenkungen	2	(3,9)	3	(10,3)	0,347 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	7	(13,7)	8	(27,6)	0,127 <sup>*a</sup>	
Inferiore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	18	(35,3)	2	(6,9)	0,005 <sup>*b</sup>	0,099
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	1	(3,4)	0,362 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	3	(5,9)	7	(24,1)	0,031 <sup>*b</sup>	0,070
Laterale Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	20	(39,2)	7	(24,1)	0,170 <sup>*a</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	1	(3,4)	0,362 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	4	(7,8)	5	(17,2)	0,273 <sup>*b</sup>	
Anteriore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	19	(37,3)	8	(27,6)	0,379 <sup>*a</sup>	
• ST-Streckensenkungen	2	(3,9)	3	(10,3)	0,347 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	2	(3,9)	3	(10,3)	0,347 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test;						
PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1 - V4						

Der Chi-Quadrat-Test bzw. der Fisher-Exact-Test zeigte, dass die Häufigkeit von ST-Streckenhebungen insgesamt und in den inferioren Ableitungen und T-Negativierungen in den inferioren Ableitungen im EKG bei Aufnahme von der Prognose beeinflusst wurde. Der Effekt war jedoch nur sehr leicht ( $\text{phi}^2 \ll 0,25$ )



### 3.2.3 EKG im Vergleich zwischen Patienten mit/ohne Rezidiv (RP/RLP) bei Aufnahme

Tabelle 10: metrische EKG-Werte im Vergleich RLP (n = 63) /RP (n = 17) bei Aufnahme					
	RLP		RP		p
HF	75,0	(62,5 - 83,5)	78,9	±12,9	0,424
QRS-Dauer	98,0	(92,0 - 105,0)	101,0	(98,0 - 110,0)	0,150
PQ-Zeit	140,0	(123,0 - 159,0)	135,0	(130,0 - 156,0)	0,991
QTc-Zeit	406,0	(388,5 - 441,5)	404,0	(370,0 - 422,0)	0,274
P-Dauer	102,3	±15,5	100,1	±8,0	0,437
Tp-Zeit	83,0	(70,0 - 95,0)	85,0	(74,0 - 92,0)	0,952
Tp/QT-Quotient	0,234	±0,05	0,244	±0,05	0,558
∑ R <sup>*b</sup>	4,5	±1,6	3,5	±0,9	0,071
∑ S <sup>*b</sup>	3,3	(2,9 - 4,5)	3,5	(2,8 - 4,6)	0,881

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil); RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, HF = Herzfrequenz; \*b = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

Bei den Zeiten im EKG bei Aufnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv.

Tabelle 11: nominale EKG-Parameter bei Aufnahme im Vergleich RLP (n = 63) /RP (n = 17)						
	RLP	%	RP	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	47	(74,6)	12	(70,6)	0,761 <sup>*b</sup>	
Auffällige Q-Wellen	4	(6,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Blockbild						
• RSB	2	(3,2)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• iRSB	12	(19,0)	3	(17,6)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LSB	0	(0,0)	1	(5,9)	0,212 <sup>*b</sup>	
• iLSB	2	(3,2)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LAH	2	(3,2)	1	(5,9)	0,517 <sup>*b</sup>	
• LPH	3	(4,8)	1	(5,9)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block I°	3	(4,8)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block III°	1	(1,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	

Die Werte sind angegeben als n (%), \*a = Chi-Quadrat-Test, \*b = Fisher-Exact-Test; RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv

Tabelle 12: Auffälligkeiten im EKG im Vergleich RLP (n = 63) /RP (n = 17) bei Aufnahme						
	RLP	%	RP	%	p	Phi <sup>2</sup>
In mind. 1 Ableitungsgruppe						
• ST-Streckenhebungen	35	(55,6)	8	(47,1)	0,533 <sup>*a</sup>	
• ST-Streckensenkungen	5	(7,9)	0	(0,0)	0,579 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	13	(20,6)	2	(11,8)	0,506 <sup>*b</sup>	
Inferiore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	19	(30,2)	1	(5,9)	0,057 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(1,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	8	(12,7)	2	(11,8)	1,000 <sup>*b</sup>	
Laterale Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	22	(34,9)	5	(29,4)	0,670 <sup>*a</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(1,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	9	(14,3)	0	(0,0)	0,192 <sup>*b</sup>	
Anteriore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	21	(33,3)	6	(35,3)	0,879 <sup>*a</sup>	
• ST-Streckensenkungen	5	(7,9)	0	(0,0)	0,579 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	5	(7,9)	0	(0,0)	0,579 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test;						
RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1- V4						

Bei der Häufigkeit von ST-Streckenhebungen, -senkungen und T-Negativierungen zeigte das Vorhandensein eines Rezidivs keinen Effekt.

### 3.3 EKG in der Subakutphase

#### 3.3.1 EKG aller Patienten in der Subakutphase im Vergleich zur Kontrollgruppe

Tabelle 13: metrische EKG-Parameter aller Patienten (n = 75) in der Subakutphase					
	A		K		p
Herzfrequenz (HF)	64,0	(57,0 - 72,0)	59,0	(58,0 - 67,0)	0,404
QRS-Dauer	100,0	(93,8 - 110,0)	80,0	(74,5 - 90,0)	0,000
PQ-Zeit	146,3	±21,8	147,5	±17,9	0,843
QTc-Zeit	408,7	±34,0	372,5	±22,9	0,000
P-Dauer	104,0	(98,0 - 115,0)	100,0	(97,5 - 110,0)	0,252
Tp-Zeit	77,5	(63,3 - 94,0)	80,0	(60,0 - 81,3)	0,369
Tp/QT-Quotient	0,218	±0,05	0,2	±0,04	0,197
∑ R <sup>*a</sup>	4,8	±1,5	5,1	±1,8	0,523
∑ S <sup>*a</sup>	3,3	(2,4 - 4,7)	3,4	(2,4 - 4,1)	0,422

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)  
 K = Kontrollgruppe, A = alle Studienpatienten; \*a = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

Die Dauer des QRS-Komplexes und die QTc-Zeit waren im EKG in der Subakutphase bei Patienten mit Myokarditis signifikant länger als in der Kontrollgruppe (p < 0,001).

Tabelle 14: nominale EKG-Parameter aller Patienten (n = 75) in der Subakutphase						
	A	%	K	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	47	(62,7)	1	(7,1)	0,000 <sup>*a</sup>	0,165
Auffällige Q-Wellen	1	(1,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Blockbild						
• RSB	4	(5,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• iRSB	15	(20,0)	0	(0,0)	0,116 <sup>*b</sup>	
• LSB	2	(2,7)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• iLSB	1	(1,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LAH	2	(2,7)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LPH	6	(8,0)	0	(0,0)	0,584 <sup>*b</sup>	
• AV-Block I°	2	(2,7)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block III°	0	(0,0)	0	(0,0)	-	

Die Werte sind angegeben als n (%); \*a = Chi-Quadrat-Test, \*b = Fisher-Exact-Test  
 A = alle Studienpatienten, K = Kontrollgruppe

Tabelle 15: Auffälligkeiten im EKG aller Patienten (n = 75) in der Subakutphase						
	A	%	K	%	p	Phi <sup>2</sup>
In mind. 1 Ableitungsgruppe						
• ST-Streckenhebungen	25	(33,3)	1	(7,1)	0,058 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	3	(4,0)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	28	(37,3)	0	(0,0)	0,004 <sup>*b</sup>	0,086
Inferiore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	8	(10,7)	0	(0,0)	0,346 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	3	(4,0)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	20	(26,7)	0	(0,0)	0,033 <sup>*b</sup>	0,056
Laterale Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	7	(9,3)	0	(0,0)	0,591 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(1,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	17	(22,7)	0	(0,0)	0,064 <sup>*b</sup>	
Anteriore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	20	(26,7)	1	(7,1)	0,172 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(1,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	3	(4,0)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b= Fisher-Exact-Test; A = alle Studienpatienten, K = Kontrollgruppe, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1- V4						

Die Mehrheit der Patienten mit Myokarditis zeigte während der subakuten Phase im EKG pathologische Veränderungen. Häufige EKG-Veränderungen waren T-Negativierungen. Im Fisher-Exact-Test zeigte sich die Häufigkeit von T-Negativierungen insgesamt bzw. in den inferioren Ableitungen abhängig von der Diagnose der Myokarditis. Der Effekt war allerdings nur sehr leicht ( $\text{phi}^2 \ll 0,25$ ).

### 3.3.2 EKG in der Subakutphase im Vergleich PmE/PoE

Tabelle 16: metrische EKG-Parameter in der Subakutphase im Vergleich PoE (n = 35) /PmE (n = 21)					
	PoE		PmE		p
HF	61,0	(55,0 - 71,0)	67,0	(62,0 - 75,0)	0,060
QRS-Dauer	98,0	(92,0 - 106,0)	102,0	(95,0 - 111,3)	0,700
PQ-Zeit	146,0	±22,7	141,9	±19,3	0,503
QTc-Zeit	408,4	±27,9	414,3	±41,1	0,577
P-Dauer	104,0	(98,0 - 113,5)	102,0	(90,5 - 116,0)	0,599
Tp-Zeit	77,1	±19,8	82,1	±20,9	0,437
Tp/QT-Quotient	0,212	±0,05	0,220	±0,05	0,600
∑ R* <sup>b</sup>	4,7	±1,6	4,4	±1,2	0,399
∑ S* <sup>b</sup>	3,4	±1,3	4,2	±2,0	0,093

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)  
 PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, HF = Herzfrequenz, \*b = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

Im subakuten EKG fanden sich bezüglich der metrischen EKG-Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Ereignis und ohne Ereignis.

Tabelle 17: nominale EKG-Parameter in der Subakutphase im Vergleich PoE (n = 35) /PmE (n = 21)						
	PoE	%	PmE	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	25	(71,4)	12	(57,1)	0,274* <sup>a</sup>	
Auffällige Q-Wellen	0	(0,0)	1	(4,8)	0,380* <sup>b</sup>	
Blockbild						
• RSB	3	(8,6)	0	(0,0)	0,287* <sup>b</sup>	
• iRSB	7	(20,0)	3	(14,3)	0,728* <sup>b</sup>	
• LSB	1	(2,9)	0	(0,0)	1,000* <sup>b</sup>	
• iLSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• LAH	2	(5,7)	0	(0,0)	0,523* <sup>b</sup>	
• LPH	4	(11,4)	2	(9,5)	1,000* <sup>b</sup>	
• AV-Block I°	1	(2,9)	0	(0,0)	1,000* <sup>b</sup>	
• AV-Block III°	0	(0,0)	0	(0,0)	-	-

Die Werte sind angegeben als n (%); \*a = Chi-Quadrat-Test, \*b = Fisher-Exact-Test;  
 PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis

**Tabelle 18: Auffälligkeiten im EKG in der Subakutphase im Vergleich PoE (n = 35) /PmE (n = 21)**

	PoE	%	PmE	%	p	Phi <sup>2</sup>
<b>In mind. 1 Ableitungsgruppe</b>						
• ST-Streckenhebungen	13	(37,1)	4	(19,0)	0,154 <sup>*a</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(2,9)	1	(4,8)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	13	(37,1)	8	(38,1)	0,943 <sup>*a</sup>	
<b>Inferiore Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	6	(17,1)	1	(4,8)	0,402 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(2,9)	1	(4,8)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	10	(28,6)	7	(33,3)	0,620 <sup>*a</sup>	
<b>Laterale Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	3	(8,6)	3	(14,3)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	1	(4,8)	0,364 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	7	(20,0)	6	(28,6)	0,513 <sup>*b</sup>	
<b>Anteriore Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	11	(31,4)	3	(14,3)	0,483 <sup>*a</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	1	(4,8)	0,364 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	3	(8,6)	0	(0,0)	0,293 <sup>*b</sup>	
<b>Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test;</b>						
<b>PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1- V4</b>						

In der Häufigkeit der nominalen EKG-Veränderungen gab es in der Subakutphase keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit Ereignis und bei den Patienten ohne Ereignis.

### 3.3.3 EKG in der Subakutphase im Vergleich RLP/RP

Tabelle 19: metrische EKG-Werte in der Subakutphase im Vergleich RLP (n = 41) /RP (n = 15)					
	RLP		RP		p
HF	62,0	(56,0 - 73,0)	67,0	(62,5 - 71,5)	0,340
QRS-Dauer	102,0	(94,0 - 108,0)	96,5	(90,0 - 105,0)	0,394
PQ-Zeit	145,1	±22,3	142,8	±19,5	0,734
QTc-Zeit	412,0	±33,0	406,3	±34,0	0,581
P-Dauer	125,9	±14,2	97,4	±11,0	0,560
Tp-Zeit	76,7	±19,0	86,3	±22,9	0,183
Tp/QT-Quotient	0,209	±0,05	0,234	±0,05	0,150
∑ R* <sup>b</sup>	4,7	±1,6	4,3	±1,1	0,369
∑ S* <sup>b</sup>	3,3	(2,5 - 4,3)	3,9	(2,4 - 4,8)	0,917

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)  
 RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, HF = Herzfrequenz, \*b = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

Während der subakuten Phase zeigten sich im EKG bei den Zeiten zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 20: nominale EKG-Parameter in der Subakutphase im Vergleich RLP (n = 41) /RP (n = 15)						
	RLP	%	RP	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	30	(73,2)	7	(46,7)	0,064* <sup>a</sup>	0,062
Auffällige Q-Wellen	0	(0,0)	1	(6,7)	0,280* <sup>b</sup>	
Blockbild						
• RSB	3	(7,3)	0	(0,0)	0,560* <sup>b</sup>	
• iRSB	8	(19,5)	2	(13,3)	1,000* <sup>b</sup>	
• LSB	1	(2,4)	0	(0,0)	1,000* <sup>b</sup>	
• iLSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• LAH	2	(4,9)	0	(0,0)	1,000* <sup>b</sup>	
• LPH	4	(9,8)	2	(13,3)	1,000* <sup>b</sup>	
• AV-Block I°	1	(2,4)	0	(0,0)	1,000* <sup>b</sup>	
• AV-Block III°	0	(0,0)	0	(0,0)	-	

Die Werte sind angegeben als n (%); \*a = Chi-Quadrat-Test, \*b = Fisher-Exact-Test;  
 RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv

Tabelle 21: Auffälligkeiten im EKG in der Subakutphase im Vergleich RP (n = 41) /RLP (n = 15)						
	RLP	%	RP	%	p	Phi <sup>2</sup>
In mind. 1 Ableitungsgruppe						
• ST-Streckenhebungen	13	(31,7)	4	(26,7)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	2	(4,9)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	16	(39,0)	5	(33,3)	0,697 <sup>*a</sup>	
Inferiore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	6	(14,6)	1	(6,7)	0,664 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	2	(4,9)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	13	(31,7)	4	(26,7)	1,000 <sup>*b</sup>	
Laterale Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	3	(7,3)	3	(20,0)	0,638 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(2,4)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	10	(24,4)	3	(20,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Anteriore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	11	(26,8)	3	(20,0)	0,736 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	1	(2,4)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• T-Negativierungen	3	(7,3)	0	(0,0)	0,562 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test;						
RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1- V4						

Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von den nominalen EKG-Veränderungen bei Patienten mit und ohne Rezidiv.



### 3.4 EKG im Verlauf

#### 3.4.1 EKG aller Patienten im Verlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe

Tabelle 22: metrische EKG-Werte aller Patienten (n = 44) im Verlauf					
	A		K		p
Herzfrequenz (HF)	63,0	(57,0 - 68,5)	59,0	(58,0 - 67,0)	0,612
QRS-Dauer	98,0	(90,5 - 105,0)	80,0	(74,5 - 90,0)	0,000
PQ-Zeit	154,0	(140,0 - 166,0)	145,0	(128,8 - 160,0)	0,261
QTc-Zeit	404,2	±24,5	372,5	±22,9	0,000
P-Dauer	110,0	(103,0 - 120,0)	100,0	(97,5 - 110,0)	0,000
Tp-Zeit	80,7	±15,3	73,2	±13,1	0,000
Tp/QT-Quotient	0,214	±0,04	0,2	±0,04	0,323
∑ R <sup>*a</sup>	4,7	±1,6	5,1	±1,8	0,436
∑ S <sup>*a</sup>	3,4	±1,3	3,3	±0,9	0,826

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)  
 K= Kontrollgruppe, A = alle Studienpatienten; \*a = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

In dem EKG, das in Rahmen einer Verlaufsuntersuchung abgeleitet wurde, zeigten die Studienpatienten eine signifikant längere QRS-Dauer, P-Welle, QTc-Zeit und Tp-Zeit ( $p < 0,001$ ) als die Kontrollgruppe.

Tabelle 23: nominale EKG-Parameter aller Patienten (n = 44) im Verlauf						
	A	%	K	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	24	(54,5)	1	(7,1)	0,002 <sup>*a</sup>	0,168
Auffällige Q-Wellen	3	(6,8)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Blockbild						
• RSB	4	(9,1)	0	(0,0)	0,563 <sup>*b</sup>	
• iRSB	8	(18,2)	0	(0,0)	0,179 <sup>*b</sup>	
• LSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• iLSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• LAH	4	(9,1)	0	(0,0)	0,563 <sup>*b</sup>	
• LPH	1	(2,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block I°	1	(2,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block III°	0	(0,0)	0	(0,0)	-	

Die Werte sind angegeben als n (%); \*a = Chi-Quadrat-Test, \*b = Fisher-Exact-Test;  
 A = alle Studienpatienten; K = Kontrollgruppe

Tabelle 24: Auffälligkeiten im EKG aller Patienten (n = 44) im Verlauf						
	A	%	K	%	p	Phi <sup>2</sup>
In mind. 1 Ableitungsgruppe						
• ST-Streckenhebungen	16	(36,4)	1	(7,1)	0,046 <sup>*b</sup>	0,076
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	1	(2,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Inferiore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	2	(4,5)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Laterale Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	5	(11,4)	0	(0,0)	0,322 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Anteriore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	15	(34,1)	1	(7,1)	0,084 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	1	(2,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; A = alle Studienpatienten; K = Kontrollgruppe, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1 - V4						

Die Mehrheit der Studienpatienten wies eine Pathologie im Verlaufs-EKG auf (n = 24). Hebungen waren bei der Verlaufsuntersuchung die häufigste verbleibende Auffälligkeit (n = 16). Die Studienpatienten hatten signifikant häufiger ein pathologisches EKG und ST-Streckenhebungen, jedoch hatte die Diagnose Myokarditis nur einen leichten Effekt auf die Häufigkeit ( $\text{phi}^2 < 0,25$ ).

### 3.4.2 EKG im Vergleich zwischen PmE/PoE im Verlauf

Tabelle 25: metrische EKG-Werte im Verlauf im Vergleich PoE (n = 31) /PmE (n = 13)					
	PoE		PmE		p
HF	61,0	(55,0 - 67,5)	67,0	(60,0 - 73,5)	0,055
QRS-Dauer	98,0	(90,0 - 104,0)	100,0	(94,0 - 116,0)	0,289
PQ-Zeit	154,0	(141,5 - 169,0)	149,0	(128,0 - 166,0)	0,397
QTc-Zeit	396,0	±20,9	423,2	±21,9	0,000
P-Dauer	110,4	±10,9	116,4	±12,4	0,111
Tp-Zeit	83,4	±12,2	73,6	±20,8	0,211
Tp/QT-Quotient	0,223	±0,03	0,188	±0,05	0,099
∑ R <sup>*b</sup>	4,8	±1,3	4,6	±2,1	0,686
∑ S <sup>*b</sup>	3,6	±1,1	2,8	±1,5	0,060

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)  
 PoE= Patienten ohne Ereignis, PmE= Patienten mit Ereignis, HF= Herzfrequenz, \*b = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

Patienten mit Ereignis hatten im Verlauf im EKG eine signifikant längere QTc-Zeit als Patienten ohne Ereignis (p < 0,001).

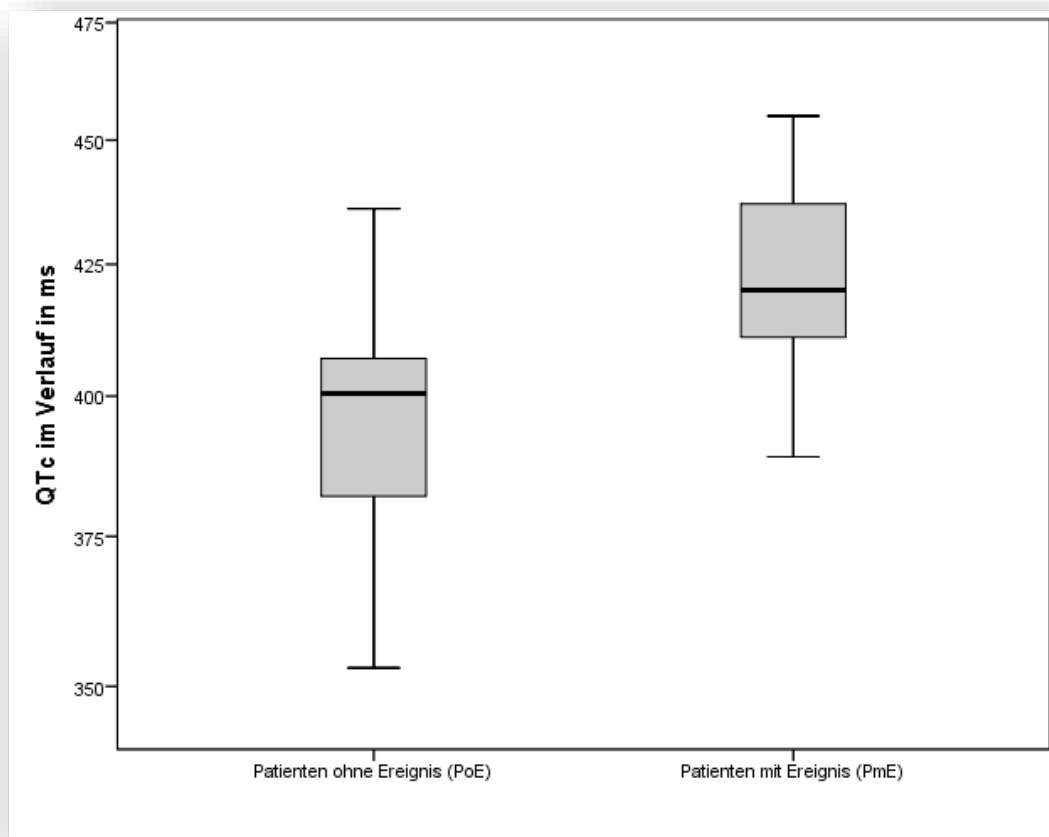


Abbildung 3: Vergleich der QTc-Zeiten von Patienten mit/ohne Ereignis im Verlauf

**Tabelle 26: nominale EKG-Parameter im Verlauf im Vergleich PoE (n = 31) /PmE (n = 13)**

	PoE	%	PmE	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	16	(51,6)	8	(61,5)	0,546 <sup>*a</sup>	
Auffällige Q-Wellen	1	(3,2)	2	(15,4)	0,234 <sup>*b</sup>	
<b>Blockbild</b>						
• RSB	1	(3,2)	3	(23,1)	0,088 <sup>*b</sup>	
• iRSB	6	(19,4)	2	(15,4)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• iLSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• LAH	2	(6,5)	2	(15,4)	0,570 <sup>*b</sup>	
• LPH	0	(0,0)	1	(7,7)	0,295 <sup>*b</sup>	
• AV-Block I°	4	(12,9)	1	(7,7)	1,000 <sup>*b</sup>	
• AV-Block III°	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
<b>Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test;</b>						
<b>PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis</b>						

**Tabelle 27: Auffälligkeiten im EKG im Verlauf im Vergleich PoE (n = 31) /PmE (n = 13)**

	PoE	%	PmE	%	p	Phi <sup>2</sup>
<b>In mind. 1 Ableitungsgruppe</b>						
• ST-Streckenhebungen	13	(41,9)	3	(23,1)	0,314 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	1	(7,7)	0,295 <sup>*b</sup>	
<b>Inferiore Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	2	(6,5)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
<b>Laterale Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	5	(16,1)	0	(0,0)	0,301 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
<b>Anteriore Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	12	(38,7)	3	(23,1)	0,488 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	1	(7,7)	0,295 <sup>*b</sup>	
<b>Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test;</b>						
<b>PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1-V4</b>						

Patienten mit Ereignis wiesen im Verlaufs-EKG nicht signifikant häufiger Blockbilder oder ST-Streckenveränderungen als Patienten ohne Ereignis auf.

### 3.4.3 EKG zwischen RLP/RP im Verlauf

Tabelle 28: metrische EKG-Werte im Verlauf im Vergleich RLP (n = 38) /RP (n = 6)					
	RLP		RP		p
HF	60,0	(55,5 - 68,0)	67,0	(67,0 - 77,0)	0,011
QRS-Dauer	98,0	(91,0 - 104,0)	100,0	(92,0 - 110,0)	0,736
PQ-Zeit	153,0	(140,0 - 166,0)	164,0	(131,0 - 171,0)	0,963
QTc-Zeit	400,3	±23,5	428,3	±15,7	0,007
P-Dauer	111,3	±10,9	117,4	±14,6	0,203
Tp-Zeit	82,3	±14,7	72,0	±17,6	0,172
Tp/QT-Quotient	0,218	±0,04	0,189	±0,04	0,163
∑ R <sup>*b</sup>	4,9	±1,4	3,6	±2,6	0,066
∑ S <sup>*b</sup>	3,3	±1,4	3,5	±0,7	0,792

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)  
 RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, HF= Herzfrequenz, \*b = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

Patienten mit rezidivierender Myokarditis zeigten eine signifikant längere QTc-Zeit als Patienten ohne Rezidiv (p = 0,007).

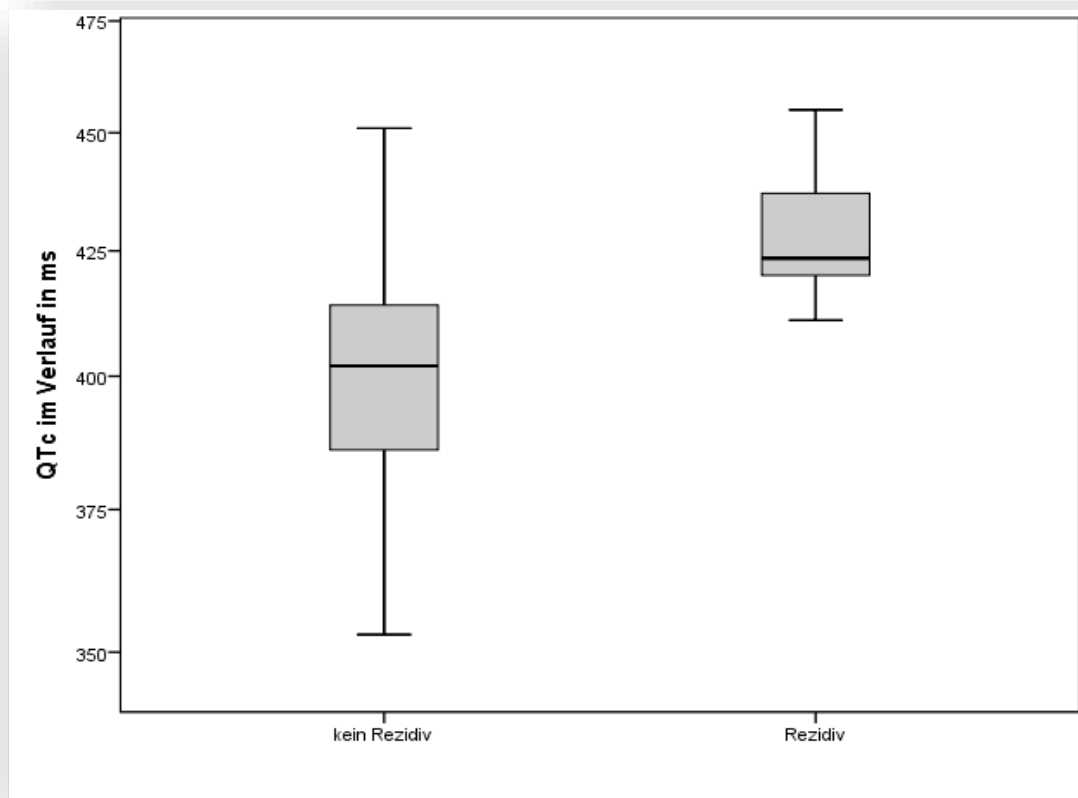


Abbildung 4: Vergleich der QTc-Zeiten bei Patienten mit/ohne Rezidiv im Verlauf

Tabelle 29: nominale EKG-Parameter im Verlauf im Vergleich RLP (n = 38) /RP (n = 6)						
	RLP	%	RP	%	p	Phi <sup>2</sup>
Auffälliges EKG	19	(50,0)	5	(83,3)	0,198 <sup>*b</sup>	
Auffällige Q-Wellen	2	(5,3)	1	(16,7)	0,413 <sup>*b</sup>	
Blockbild						
• RSB	3	(7,9)	1	(16,7)	0,513 <sup>*b</sup>	
• iRSB	7	(18,4)	1	(16,7)	1,000 <sup>*b</sup>	
• LSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• iLSB	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• LAH	3	(7,9)	1	(16,7)	0,456 <sup>*b</sup>	
• LPH	0	(0,0)	1	(16,7)	0,136 <sup>*b</sup>	
• AV-Block I°	4	(10,5)	1	(16,7)	0,538 <sup>*b</sup>	
• AV-Block III°	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv						

Tabelle 30: Auffälligkeiten im EKG im Verlauf im Vergleich RLP (n = 38) /RP (n = 6)						
	RLP	%	RP	%	p	Phi <sup>2</sup>
In mind. 1 Ableitungsgruppe						
• ST-Streckenhebungen	14	(36,8)	2	(33,3)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	1	(2,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Inferiore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	2	(5,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Laterale Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	5	(13,2)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Anteriore Ableitungen						
• ST-Streckenhebungen	13	(34,2)	2	(33,3)	1,000 <sup>*b</sup>	
• ST-Streckensenkungen	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
• T-Negativierungen	1	(2,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1- V4						

Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von ST-Streckenveränderungen und Blockbildern im Verlaufs-EKG zeigten sich nicht im Vergleich zwischen RLP/RP.

### 3.5 EKG im zeitlichen Verlauf

#### 3.5.1 Vergleich zwischen EKG in der Akut- und Subakutphase und EKG im Verlauf

Tabelle 31: metrische EKG- Werte aller Patienten im zeitlichen Verlauf						
	akut		subakut		Verlauf	
HF	75,0	(64,3 - 83,0)	64,0	(57,0 - 72,0)	63,0	(57,0 - 68,5)
QRS-Dauer	100,0	(92,0 - 110,0)	100,0	(93,8 - 110,0)	98,0	(90,5 - 105,0)
PQ-Zeit	140,0	(130,0 - 160,0)	146,3	±21,8	154,0	(140,0 - 166,0)
QTc-Zeit	408,0	(383,8 - 434,8)	408,7	±34,0	404,2	±24,5
P-Dauer	101,4	±14,6	104,0	(98,0 - 115,0)	110,0	(103 - 120,0)
Tp-Zeit	81,0	(70,8 - 95,0)	77,5	(63,3 - 94,0)	80,7	±15,3
T/QT-Quotient	0,235	±0,05	0,218	±0,05	0,214	±0,04
∑ R* <sup>b</sup>	4,3	±1,5	4,8	±1,5	4,7	±1,6
∑ S* <sup>b</sup>	3,3	(2,7 - 4,5)	3,3	(2,4 - 4,7)	3,4	(2,7 - 4,2)

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)  
 HF = Herzfrequenz; \*b = Summe in mV der R- bzw. S-Ausschläge in den Ableitungen V1-V6

Im zeitlichen Verlauf sah man eine Verringerung der Herzfrequenz. Der verlängerte QRS-Komplex blieb bestehen, während die P-Dauer zunahm.

Tabelle 32: nominale EKG-Parameter aller Patienten im zeitlichen Verlauf						
	akut	%	subak.	%	Verlauf	%
Auffälliges EKG	78	(72,2)	47	(62,7)	24	(54,5)
Auffällige Q-Wellen	3	(2,8)	1	(1,3)	3	(6,8)
Blockbild						
• RSB	2	(1,9)	4	(5,3)	4	(9,1)
• iRSB	19	(17,6)	15	(20,0)	8	(18,2)
• LSB	1	(1,0)	2	(2,7)	0	(0,0)
• iLSB	2	(1,9)	1	(1,3)	0	(0,0)
• LAH	4	(3,8)	2	(2,7)	4	(9,1)
• LPH	4	(3,8)	6	(8,0)	1	(2,3)
• AV-Block I°	4	(3,8)	2	(2,7)	1	(2,3)
• AV-Block III°	1	(1,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Die Werte sind angegeben als n (%).

<b>Tabelle 33: Auffälligkeiten im EKG aller Patienten im zeitlichen Verlauf</b>						
	akut	%	subak.	%	Verlauf	%
<b>In mind. 1 Ableitungsgruppe</b>						
• ST-Streckenhebungen	59	(54,6)	25	(33,3)	16	(36,4)
• ST-Streckensenkungen	7	(6,5)	3	(4,0)	0	(0,0)
• T-Negativierungen	18	(16,8)	28	(37,3)	1	(2,3)
<b>Inferiore Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	25	(23,1)	8	(10,7)	2	(4,5)
• ST-Streckensenkungen	2	(1,9)	3	(4,0)	0	(0,0)
• T-Negativierungen	11	(10,2)	20	(26,7)	0	(0,0)
<b>Laterale Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	38	(35,2)	7	(9,3)	5	(11,4)
• ST-Streckensenkungen	1	(1,0)	1	(1,3)	0	(0,0)
• T-Negativierungen	12	(11,1)	17	(22,7)	0	(0,0)
<b>Anteriore Ableitungen</b>						
• ST-Streckenhebungen	36	(33,3)	20	(26,7)	15	(34,1)
• ST-Streckensenkungen	7	(6,5)	1	(1,3)	0	(0,0)
• T-Negativierungen	6	(5,6)	3	(4,0)	1	(2,3)
<b>Die Werte sind angegeben als n (%)</b>						
<b>Inferiore Ableitungen = II, III, aVF; laterale Ableitungen = I, aVL, V5, V6; anteriore Ableitungen = V1- V4</b>						

Im zeitlichen Verlauf nahm die Anzahl der Patienten mit pathologisches EKG ab, wobei die Mehrheit der Patienten im Verlauf noch ein auffälliges EKG zeigten. ST-Streckenhebungen waren zu jeder Zeit relativ häufig, T-Negativierungen waren vor allem während der akuten und subakuten Phase zu finden.

Bei 45,1 % (n = 32) der Studienpatienten kam es von dem EKG in der Akutphase zu dem EKG in der Subakutphase zu einer Änderung des Lagetyps.



### 3.6 Labor

#### 3.6.1 Labor aller Patienten bei Aufnahme

<b>Tabelle 34: Labor aller Patienten (n = 110) bei Aufnahme</b>		
Erhöhtes Troponin	101	(91,8)
Troponin I bei Aufnahme (ng/ml)	6,92	(2,5 - 17,9)
Max. Troponin I (ng/ml)	10,25	(3,5 - 24,7)
Troponin I bei Entlassung (ng/ml)	0,07	(0,01 - 0,21)
CK bei Aufnahme (U/l)	365	(183 - 691,5)
Maximales CK (U/l)	508	(230,0 - 826,0)
CK-MB bei Aufnahme (U/l)	28,7	(12,2 - 50,8)
Maximales CK-MB (U/l)	35,55	(14,3 - 66,4)
NT-proBNP (pg/ml)	842,65	(201,0 - 1923,0)
CRP (mg/l)	51,85	(24,9 - 94,4)
LDH (U/l)	254	(207,5 - 330,0)
Leukozyten /nl	9,38	(6,6 - 11,5)
Thrombozyten /nl	208	(181,0 - 257,0)
Kreatinin (mg/dl)	0,91	(0,8 - 1,0)
<b>Die Werte sind angegeben in n (%) und Median (25. Quartil- 75.Quartil)</b>		
<b>CK = Creatinkinase, CK-MB = Muscle-Brain type Creatinkinase, NT-proBNP = Vorstufe des natriuretischen Peptid Typ B, CRP = C-reaktives Protein, LDH = Laktatdehydrogenase</b>		

92 % der Patienten (n = 101) zeigten im Labor erhöhte Troponinwerte. Die CK, die CK-MB, das NT-proBNP und das CRP waren deutlich erhöht.

### 3.6.2 Labor bei Aufnahme im Vergleich zwischen PoE/PmE

Tabelle 35: Labor bei Aufnahme im Vergleich PoE (n = 53) /PmE (n = 29)					
	PoE		PmE		p
Troponin positiv	51	(96,2)	24	(82,8)	0,091* <sup>b</sup>
Troponin I bei Aufn. (ng/ml)	7,97	(2,8 - 20,8)	4,79	(0,7 - 16,7)	0,230
Max. Troponin I (ng/ml)	10,6	(3,1 - 25,5)	15,34	(1,4 - 32,8)	0,873
Troponin I bei Entl. (ng/ml)	0,05	(0,02 - 0,20)	0,05	(0,01 - 0,10)	0,592
CK bei Aufnahme (U/l)	339,0	(172,0 - 762,0)	415,0	(144,0 - 695,0)	0,701
Maximales CK (U/l)	557,5	(220,0 - 841,0)	542,5	(208,0 - 829,0)	0,881
CK-MB bei Aufnahme (U/l)	22,2	(11,0 - 58,4)	35,4	(9,3 - 51,7)	0,995
Maximales CK-MB (U/l)	35,2	(12,2 - 71,7)	39,3	(9,3 - 66,4)	0,879
NT- proBNP (pg/ml)	830,3	(204,0 - 968,0)	1025,0	(497,5 - 4152,0)	0,185
CRP (mg/l)	57,9	(25,0 - 95,4)	46,9	(22,6 - 101,9)	0,867
LDH (U/l)	246,0	(204,0 - 340,0)	269,0	(227,0 - 359,0)	0,451
Leukozyten /nl	6,5	(5,8 - 8,8)	10,0	(8,1 - 14,1)	0,227
Thrombozyten /nl	214,0	(196,0 - 244,0)	209,0	(182,5 - 289,8)	0,560
Kreatinin (mg/dl)	0,89	(0,8 - 1,0)	0,98	(0,9 - 1,1)	0,051
<b>Die Werte sind angegeben in n (%), Mittelwert (± Standardabweichung) und Median (25. Quartil - 75.Quartil); *b = Fisher Exact Test; PoE= Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, CK= Creatinkinase, CK-MB = Muscle-Brain type Creatinkinase, NT-proBNP = Vorstufe des natriuretischen Peptid Typ B, CRP = C-reaktives Protein, LD H= Laktatdehydrogenase</b>					

Die Laborwerte wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Ereignis auf. Patienten mit Ereignis hatten eine Tendenz zu höheren Kreatininwerten.

### 3.6.3. Labor bei Aufnahme im Vergleich zwischen RLP/RP

Tabelle 36: Labor bei Aufnahme im Vergleich RLP (n = 65) /RP (n = 17)					
	RLP		RP		p
Erhöhtes Troponin	62	(95,4)	13	(76,5)	0,031* <sup>b</sup>
Troponin I bei Aufn. (ng/ml)	6,84	(2,5 - 19,8)	4,79	(1,9 - 18,8)	0,850
Max. Troponin I (ng/ml)	10,60	(3,0 - 27,6)	10,8	(2,3 - 18,8)	0,485
Troponin I bei Entl. (ng/ml)	0,06	(0,02 - 0,20)	0,03	(0,0 - 0,1)	0,206
CK bei Aufnahme (U/l)	401,5	(192,0 - 745,0)	299,0	(111,0 - 642,0)	0,430
Maximales CK (U/l)	595,0	(232,0 - 829,0)	417,0	(111,0 - 704,0)	0,177
CK-MB bei Aufnahme (U/l)	26,1	(10,7 - 55,1)	32,0	(5,0 - 63,7)	0,649
Maximales CK-MB (U/l)	45,9	(12,9 - 71,7)	45,9	(12,9 - 71,7)	0,253
NT-proBNP (pg/ml)	885,0	(380,5 - 2615,0)	752,0	(71,8 - 952,0)	0,159
CRP (mg/l)	57,9	(23,4 - 106,4)	46,9	(29,8 - 66,3)	0,648
LDH (U/l)	279,0	(207,0 - 359,0)	236,5	(221,0 - 269,0)	0,271
Leukozyten /nl	9,5	(7,8 - 11,9)	8,9	(6,4 - 10,5)	0,502
Thrombozyten /nl	209,5	(181 - 249,0)	203	(184 - 289,0)	0,652
Kreatinin (mg/dl)	0,90	0,8 - 1,0	0,94	±0,11	0,592

Die Werte sind angegeben in n (%), Mittelwert (± Standardabweichung) und Median (25. Quartil - 75.Quartil); \*b = Fisher Exact Test; RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, CK = Creatinkinase, CK-MB = Muscle-Brain type Creatinkinase, NT-proBNP = Vorstufe des natriuretischen Peptid Typ B, CRP= C-reaktives Protein, LDH= Laktatdehydrogenase

Im Vergleich zwischen Patienten mit rezidivierender Myokarditis und denen ohne Rezidiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Laborparameter. Allerdings hat das Vorhandensein eines Rezidivs einen Effekt auf die Häufigkeit von erhöhten Troponinwerten. Mit  $\phi^2 < 0,25$  ist der Effekt jedoch nur leicht.

### 3.7 MRT bei Aufnahme

#### 3.7.1 Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie (kMRT) aller Patienten

<b>Tabelle 40: kMRT Eigenschaften aller Patienten (n =104) bei Aufnahme</b>		
Pathologisches MRT	98	(94,2)
Ödem vorhanden	50	(48,1)
LGE vorhanden	93	(89,4)
EF in %	53,0	(47,0 - 57,0)
LVEDV (ml)	161,0	(136,0 - 182,5)
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	81,0	(71,0 - 91,0)
LVESV (ml)	73,0	(61,0 - 91,0)
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	41,8	±22,4
Schlagvolumen (ml)	81,0	(81,0 - 94,5)
Schlagvolumen (ml/m <sup>2</sup> )	41,0	(36,0 - 46,8)
Herz-Minuten-Volumen (l/min)	5,8	(4,7 - 6,7)
Herz-Minuten-Volumen (l/min/m <sup>2</sup> )	2,9	(2,5 - 3,3)
Myokardmasse (gr)	133,5	(118 - 150,0)
Myokardmasse (gr/m <sup>2</sup> )	65,5	(60,0 - 72,0)
<b>Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil)</b>		
<b>LGE = Late gadolinium enhancement, EF = Ejektionsfraktion, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen</b>		

98 Patienten besaßen Auffälligkeiten im MRT (94,2 %). Es zeigten 93 Patienten (89,4%) ein positives LGE mit für eine Myokarditis typisches Anreicherungsmuster: ein mittmyokardiales, subepikardiales und multifokales Verteilungsmuster. Mit 53 % war die Ejektionsfraktion leicht erniedrigt.

### 3.7.2 Befunde der kMRT im Vergleich zwischen PoE/PmE

Tabelle 41: kMRT-Eigenschaften bei Aufnahme im Vergleich PoE (n = 51) /PmE (n = 26)						
	PoE		PmE		p	Phi <sup>2</sup>
Pathologisches MRT	50	(98,0)	22	(84,6)	0,042* <sup>b</sup>	0,067
Ödem vorhanden	29	(56,9)	13	(50,0)	0,567* <sup>a</sup>	
LGE vorhanden	47	(92,2)	20	(76,9)	0,145* <sup>b</sup>	
EF in %	52,0	(48,0 - 57,0)	54,5	(44,0 - 57,0)	0,961	
LVEDV (ml)	149,0	(128,8 - 176,0)	178,5	(145,0 - 206,0)	0,008	
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	78,5	(69,5 - 87,0)	84,5	(73,0 - 103,0)	0,066	
LVESV (ml)	69,5	(58,0 - 84,0)	78,0	(61,0 - 94,0)	0,163	
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	36,0	(29,8 - 42,0)	40,5	(32,0 - 52,0)	0,176	
Schlagvolumen (ml)	79,7	±17,8	86,8	±25,0	0,153	
Schlagvolumen (ml/m <sup>2</sup> )	40,4	±7,6	42,9	±12,3	0,351	
Herz-Minuten-Volumen (l/min)	5,7	±1,3	5,8	±1,7	0,668	
Herz-Minuten-Volumen (l/min/m <sup>2</sup> )	2,9	(2,5 - 3,3)	3,0	(2,5 - 3,4)	0,662	
Myokardmasse (gr)	133,0	(114,5 - 146,5)	136,0	(122,0 - 143,0)	0,372	
Myokardmasse (gr/m <sup>2</sup> )	65,0	(59,5- 71,5)	65,0	(62,0 - 72,0)	0,662	

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil); \*a = Chi-Quadrat-Test, \*b = Fisher Exact Test; PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, LGE = Late gadolinium enhancement, EF = Ejektionsfraktion, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen

Patienten mit Ereignis hatten ein signifikant höheres linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (p = 0,008), allerdings seltener eine Myokarditis-typische Auffälligkeit im MRT. Es zeigte sich im Fisher-Exact-Test ein leichter Effekt der Prognose auf das seltener Vorhandensein eines pathologischen MRTs. Bei den anderen gemessenen MRT-Parametern ließ sich keine Signifikanz feststellen.

### 3.7.3 Befunde der kMRT im Vergleich zwischen RLP/RP

Tabelle 42: kMRT-Eigenschaften bei Aufnahme im Vergleich RLP (n = 61) /RP (n = 16)						
	RLP		RP		p	Phi <sup>2</sup>
Pathologisches MRT	60	(98,4)	12	(75,0)	0,006* <sup>b</sup>	0,148
Ödem vorhanden	36	(59,0)	6	(37,5)	0,124* <sup>a</sup>	
LGE vorhanden	56	(91,8)	11	(73,3)	0,069* <sup>b</sup>	
EF in %	51,0	(47,0 - 57,0)	55,0	(52,5 - 57,0)	0,182	
LVEDV (ml)	153,0	(133,5 - 180,5)	170,0	(135,0 - 185,5)	0,683	
LVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	79,5	(71,0- 89,0)	76,0	(68,5 - 90,0)	0,665	
LVESV (ml)	71,5	(59,0- 94,5)	69,0	(58,5 - 90,0)	0,615	
LVESV (ml/m <sup>2</sup> )	37,0	(30,0- 45,0)	33,0	(30,0 - 44,5)	0,712	
Schlagvolumen (ml)	80,6	±20,7	87,6	±20,3	0,231	
Schlagvolumen (ml/m <sup>2</sup> )	40,6	±9,3	43,7	±9,9	0,256	
Herz-Minuten-Volumen (l/min)	5,7	±1,4	5,8	±1,5	0,940	
Herz-Minuten-Volumen (l/min/m <sup>2</sup> )	2,9	(2,5-3,3)	3,0	(2,6 - 3,4)	0,403	
Myokardmasse (gr)	135,0	(119,0- 151,0)	134,0	(116,0 - 139,5)	0,450	
Myokardmasse (gr/m <sup>2</sup> )	66,5	(61,0- 73,0)	64,0	(59,5 - 68,0)	0,255	

Die Werte sind angegeben als n (%), als Mittelwert (± Standardabweichung) oder als Median (25.Quartil - 75.Quartil); \*a = Chi-Quadrat-Test, \*b= Fisher-Exact-Test; PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, LGE = Late gadolinium enhancement, EF = Ejektionsfraktion, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen

Bei Patienten mit Rezidiv zeigte seltener ein pathologisches MRT, jedoch bestand nur ein schwacher Zusammenhang. Andere signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden.

### 3.8 Echokardiographie

#### 3.8.1 Ergebnisse der Echokardiographie aller Patienten bei Aufnahme

Tabelle 43: Echokardiographie-Parameter aller Patienten (n = 104) bei Aufnahme		
EF in %	53,1	±13,8
Normale Pumpfunktion	73	(70,2)
Eingeschränkte Pumpfunktion	31	(29,8)
• Leichtgradig 40 % - 55 %	23	(22,1)
• Mittelgradig 25 % - 40 %	8	(7,7)
• Schwergradig < 25 %	0	(0,0)
Hypokinese	30	(28,8)
Akinese	3	(2,9)
Konzentrisch hypertrophierter LV	8	(7,7)
Exzentrisch hypertrophierter LV	1	(1,0)
LV dilatiert	8	(7,7)
Diastolische Dysfunktion	3	(2,9)
Die Werte sind angegeben als n (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung)		
EF = Ejektionsfraktion		

In der Echokardiographie besaßen mit 70,2 % die Mehrheit der Patienten eine normale Pumpfunktion (n = 73). Bei einer eingeschränkten Pumpfunktion lag vor allem eine leichte Pumpfunktionseinschränkung vor (n = 23). Eine Hypokinese zeigten 30 Patienten in der Ultraschalluntersuchung des Herzens.

#### 3.8.2 Ergebnisse der Echokardiographie bei Aufnahme im Vergleich PmE/PoE

Tabelle 44: Echokardiographie-Parameter bei Aufnahme im Vergleich PoE (n = 49) /PmE (n=28)						
	PoE		PmE		p	Phi <sup>2</sup>
EF in %	54,4	±12,3	47,1	±15,6	0,144	
Normale Pumpfunktion	37	(75,5)	14	(50,0)	0,023 <sup>a</sup>	0,067
Eingeschränkte Pumpfunktion	12	(24,5)	14	(50,0)	0,023 <sup>a</sup>	0,067
• Leichtgradig 40 % - 55 %	8	(16,3)	10	(71,4)	0,053 <sup>a</sup>	
• Mittelgradig 25 % - 40 %	4	(8,2)	4	(28,6)	0,452 <sup>b</sup>	
• Schwergradig < 25 %	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Hypokinese	14	(28,6)	11	(39,3)	0,334 <sup>a</sup>	
Akinese	1	(2,0)	2	(7,1)	0,550 <sup>b</sup>	

Konzentrisch hypertrophierter LV	4	(8,2)	3	(10,7)	0,697 <sup>*b</sup>
Exzentrisch hypertrophierter LV	0	(0,0)	1	(3,6)	0,360 <sup>*b</sup>
LV dilatiert	2	(4,1)	4	(14,3)	0,180 <sup>*b</sup>
Diastolische Dysfunktion	2	(4,1)	0	(0,0)	0,538 <sup>*b</sup>
<b>Die Werte sind angegeben als n (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung); * a= Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, EF = Ejektionsfraktion</b>					

In der echokardiographischen Aufnahmeuntersuchung wiesen Patienten mit Ereignis signifikant häufiger eine eingeschränkte Pumpfunktion auf. Der Chi-Quadrat-Test zeigte dabei einen mittelstarken Zusammenhang der Prognose und der Pumpfunktionseinschränkung.

### 3.8.3 Ergebnisse der Echokardiographie bei Aufnahme im Vergleich RLP/RP

<b>Tabelle 45: Echokardiographie-Parameter bei Aufnahme im Vergleich RLP (n = 60) /RP (n = 17)</b>						
	RLP		RP		p	Phi <sup>2</sup>
EF in %	51,5	±15,1	52,8	±5,1	0,717	
Normale Pumpfunktion	42	(70,0)	9	(52,9)	0,189 <sup>*a</sup>	0,023
Eingeschränkte Pumpfunktion	18	(30,0)	8	(47,1)	0,189 <sup>*a</sup>	0,023
• Leichtgradig 40 % - 55 %	10	(16,7)	8	(47,1)	0,019 <sup>*b</sup>	0,089
• Mittelgradig 25 % - 40 %	8	(13,3)	0	(0,0)	0,188 <sup>*b</sup>	
• Schwergradig < 25 %	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Hypokinese	21	(35,0)	4	(23,5)	0,373 <sup>*a</sup>	
Akinese	2	(3,3)	1	(5,9)	0,532 <sup>*b</sup>	
Konzentrisch hypertrophierter LV	5	(8,3)	2	(11,8)	0,637 <sup>*b</sup>	
Exzentrisch hypertrophierter LV	0	(0,0)	1	(5,9)	0,213 <sup>*b</sup>	
LV dilatiert	5	(8,3)	1	(5,9)	1,000 <sup>*b</sup>	
Diastolische Dysfunktion	2	(3,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
<b>Die Werte sind angegeben als n (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, EF = Ejektionsfraktion</b>						

In der Echokardiographie bei Aufnahme zeigte sich ein Effekt beim Vorhandensein eines Rezidivs und die Häufigkeit einer leichtgradigen Pumpfunktion.



### 3.8.4 Echokardiographie aller Patienten im Verlauf

<b>Tabelle 46: Echokardiographie-Parameter aller Patienten (n = 44) im Verlauf</b>		
EF in %	60,0	(57,0 - 64,0)
Normale Pumpfunktion	40	(90,9)
Eingeschränkte Pumpfunktion	4	(9,1)
• Leichtgradig 40 % - 55 %	3	(6,8)
• Mittelgradig 25 % - 40 %	1	(2,3)
• Schwergradig < 25 %	0	(0,0)
Hypokinese	5	(11,4)
Akinese	2	(4,5)
Konzentrisch hypertrophierter LV	3	(6,8)
Exzentrisch hypertrophierter LV	2	(4,5)
LV dilatiert	5	(11,4)
Diastolische Dysfunktion	9	(20,5)
<b>Die Werte sind angegeben als n (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung)</b>		
<b>EF = Ejektionsfraktion</b>		

In der Verlaufsuntersuchung war die in der Echokardiographie gemessene Ejektionsfraktion höher als in der Aufnahmeuntersuchung. Eine eingeschränkte Pumpfunktion zeigten vier Patienten. Im Vergleich zur ersten Ultraschalluntersuchung wiesen mehr Patienten eine diastolische Dysfunktion auf (n = 9).

### 3.8.5 Echokardiographie im Verlauf im Vergleich PmE/PoE

Tabelle 46: Echokardiographie-Parameter im Vergleich PoE (n = 30) /PmE (n = 14) im Verlauf						
	PoE		PmE		p	Phi <sup>2</sup>
EF in %	61,5	57,0 - 64,5	52,9	±11,7	0,069	
Normale Pumpfunktion	30	(100,0)	10	(71,4)	0,007 <sup>*b</sup>	0,214
Eingeschränkte Pumpfunktion	0	(0,0)	4	(28,6)	0,007 <sup>*b</sup>	0,214
• Leichtgradig 40 % - 55 %	0	(0,0)	3	(21,4)	0,027 <sup>*b</sup>	0,157
• Mittelgradig 25 %- 40 %	0	(0,0)	1	(7,1)	0,318 <sup>*b</sup>	
• Schwergradig <25 %	0	(0,0)	0	(0,0)	-	
Hypokinese	2	(6,6)	3	(21,4)	0,162 <sup>*b</sup>	
Akinese	1	(3,3)	1	(7,1)	0,540 <sup>*b</sup>	
Konzentrisch hypertrophierter LV	3	(10,0)	0	(0,0)	0,540 <sup>*b</sup>	
Exzentrisch hypertrophierter LV	2	(6,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	
LV dilatiert	1	(3,3)	4	(28,6)	0,029 <sup>*b</sup>	0,137
Diastolische Dysfunktion	3	(10,0)	3	(21,4)	0,364 <sup>*b</sup>	
Die Werte sind angegeben als n (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; PoE = Patienten ohne Ereignis, PmE = Patienten mit Ereignis, EF = Ejektionsfraktion						

Keiner der Patienten ohne Ereignis zeigte im Verlauf eine eingeschränkte Pumpfunktion. Die Häufigkeit einer eingeschränkten Pumpfunktion und eines dilatierten linken Ventrikels wiesen im Fisher-Exact-Test eine Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines Ereignisses auf. Der Effekt war allerdings nur leicht ( $ph^2 < 0,25$ ).

### 3.8.6 Echokardiographie im Verlauf im Vergleich RLP/RP

Tabelle 47: Echokardiographie-Parameter im Verlauf bei RLP (n = 36) /RP (n = 8)						
	RLP		RP		p	Phi <sup>2</sup>
EF in %	61,0	(57,0 - 64,0)	57,0	±9,9	0,506	
Normale Pumpfunktion	33	(91,7)	7	(87,5)	0,566 <sup>*b</sup>	0,003
Eingeschränkte Pumpfunktion	3	(8,3)	1	(12,5)	0,566 <sup>*b</sup>	0,003
• Leichtgradig 40 % - 55 %	2	(5,6)	1	(12,5)	0,461 <sup>*b</sup>	0,011
• Mittelgradig 25 % -40 %	1	(2,8)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	0,005
• Schwergradig < 25 %	0	(0,0)	0	(0,0)	-	-
Hypokinese	5	(13,9)	0	(0,0)	0,569 <sup>*b</sup>	0,027
Akinese	2	(5,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	0,011
Konzentrisch hypertrophierter LV	3	(8,3)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	0,016
Exzentrisch hypertrophierter LV	2	(5,6)	0	(0,0)	1,000 <sup>*b</sup>	0,011
LV dilatiert	4	(11,1)	1	(12,5)	1,000 <sup>*b</sup>	0,000
Diastolische Dysfunktion	6	(16,7)	3	(37,5)	0,297 <sup>*b</sup>	0,024
<b>Die Werte sind angegeben als n (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung); *a = Chi-Quadrat-Test, *b = Fisher-Exact-Test; RP = Patienten mit Rezidiv, RLP = Patienten ohne Rezidiv, EF = Ejektionsfraktion</b>						

In der Verlaufs-Echokardiographie zeigte sich zwischen den Gruppen mit und ohne Rezidiv keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.0. Diskussion

Ziel dieser Doktorarbeit war es, das Patientenkollektiv mit infarktähnlicher Myokarditis des Uniklinikums Regensburg zu charakterisieren, den Krankheitsverlauf zu beschreiben und hinsichtlich der Langzeitprognose mögliche Prädiktoren herauszuarbeiten. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit war dabei die EKG-Analyse. Es wurden 111 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen 2005 und 2016 am Uniklinikum Regensburg mit infarktähnlicher Myokarditis behandelt wurden. Bei 83 Patienten war ein Follow-up möglich, in Rahmen dessen eine hohe Rezidivrate von 20,5 % (n = 17) auffiel. Insgesamt war die Langzeitprognose dieses Krankheitsbildes günstig. Die EKG-Analyse zeigte bei den Patienten mit Myokarditis im Vergleich zur Kontrolle einen signifikant breiteren QRS-Komplex, eine längere QTc-Zeit und einen höheren Tp/QT-Quotienten. Zudem bestätigte sich die Dauer des QRS-Komplexes als Prädiktor für die Prognose. Patienten mit schlechterer Prognose besaßen einen signifikant breiteren QRS-Komplex. Außerdem wiesen sie signifikant häufiger eine Pumpfunktionseinschränkung in der Echokardiographie auf.

Im Allgemeinen ist die infarktähnliche Präsentation charakterisiert durch eine Angina Pectoris-Symptomatik und ein auffälliges EKG ohne angiografischen Hinweis auf eine Ischämie. Häufig besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit einem Infekt.<sup>9</sup> In diesem Patientenkollektiv wiesen 82 % der Patienten (n = 91) bei Aufnahme eine Angina Pectoris-Symptomatik auf, 75,7 % (n = 84) beschrieben einen Infekt in der Vorgeschichte. Ein erhöhtes Troponin besaßen 101 Patienten (91 %), ein auffälliges EKG 78 Patienten (72,2 %). 66 Patienten (59,6 %) durchliefen eine Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluss eines Myokardinfarkts. Hierbei wurden bei 20 Patienten eine Biopsie entnommen.

Von einer Myokarditis betroffen waren vor allem junge Männer (n = 101, medianes Alter = 32 Jahre). Es offenbarte sich in diesem Patientenkollektiv eine günstige Langzeitprognose, 83 % (n = 69) heilten folgenlos aus. Bei 53 Patienten (63,9 %) heilte die Myokarditis nach der 1. Episode aus, bei 17 (20,5 %) rezidierte die Erkrankung. Nur 7 Patienten (8,4 %) entwickelten eine Herzinsuffizienz, 5 Patienten (6,0 %) Herzrhythmusstörungen und 3 Patienten (3,6 %) verstarben an der Myokarditis. Damit war die Langzeitprognose in unserer Untersuchung besser als in der Studie von Calforio et al.

Dort besaßen 25 % eine gleichbleibende kardiale Dysfunktion und 25 % eine Progression der kardialen Funktion.<sup>9</sup> Diese Unterschiede sind durch die unterschiedlichen Patientenkollektive zu erklären. Bei Caforio et al. umfasste das Patientenkollektiv alle Präsentationsformen der Myokarditis. Unsere Studie untersuchte überwiegend die infarktähnlichen Präsentation der Erkrankung. Die Studie Aquaro et al., die ein mit dieser Arbeit ähnliches Patientengut aufwies, kam zu einer ähnlich günstigen Prognose.<sup>69</sup> Überraschend ist die hohe Anzahl an Rezidiven, etwa jeder 5. Patient, der nachverfolgt werden konnte, entwickelte ein Rezidiv (20,5 %). Rechnet man die Zahl der Rezidive auf die Gesamtheit der 111 Studienpatienten ergab sich eine anhaltend hohe Rezidivrate von 15,3 %. Damit ist der Anteil der Rezidive in diesem Patientenkollektiv deutlich höher als bei Sanguineti et al., in deren Studie die Rezidivrate bei 5,4 % liegt.<sup>16</sup>

Besonderes Augenmerk lag bei dieser Arbeit auf der Elektrokardiographie als kostengünstiges und nicht-invasives diagnostisches Mittel. Die Mehrheit der Patienten wies in Rahmen einer akuten Myokarditis EKG-Veränderungen, wie Veränderungen der ST-Strecke, der T-Welle oder der Q-Welle auf. Bei einem Herzinfarkt, der im EKG sichtbar ist (STEMI) zeigen sich ähnliche Veränderungen, sodass dieses Krankheitsbild eine wichtige Differentialdiagnose der infarktähnlichen Myokarditis ist. Daher wird die Elektrokardiographie sowohl in der Primärdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle empfohlen.<sup>9</sup>

In der Akutphase zeigten 78 Studienpatienten im EKG eine Pathologie (72,2 % der Studienpatienten, 7,1 % der Kontrollgruppe). Somit besaßen 27,8 % der Patienten mit infarktähnlicher Präsentation ein unauffälliges EKG, sodass eine Myokarditis auch bei dieser Präsentationsform nicht aufgrund des EKG ausgeschlossen werden konnte. Ähnliche Häufigkeiten fanden auch Di Bella et al., in deren Studie 68 % (n = 55) ein auffälliges EKG aufwiesen.<sup>49</sup>

In der subakuten Phase zeigten noch 62,7 % (n = 47) der Studienpatienten ein pathologisches EKG, im Rahmen der folgenden Verlaufsuntersuchungen waren es noch 54,5 % der Patienten (n = 24). Somit ging der Anteil der Patienten mit EKG-Auffälligkeiten nur leicht zurück. Die Mehrheit der Auffälligkeiten waren irreversibel und daher wahrscheinlich eher auf den fibrotischen Umbau des Herzmuskelgewebes zurückzuführen, als auf einer akuten Herzinsuffizienz oder einem Ödem.

Patienten mit Rezidiv hatten seltener, jedoch ohne Signifikanz, ein pathologisches EKG bei Aufnahme und in der subakuten Phase (akut: RP 70,6 % (n = 12), RLP 74,6 % (n = 47), p = 0,761; subakut: RP 46,7 % (n = 7), RLP 73,2 % (n = 30), p = 0,064). Im Verlauf stiegen bei Patienten mit Rezidiv die EKG-Auffälligkeiten (RP 83,3 % (n = 5), RLP 50,0 % (n = 19), p = 0,198). Bei Patienten ohne Rezidiv nahm die Häufigkeit von Auffälligkeiten im zeitlichen Verlauf leicht ab. Tendenziell zeigten Patienten mit Rezidiv seltener Auffälligkeiten, die schneller im Rahmen des stationären Aufenthalts verschwanden.

Eine erhöhte Herzfrequenz kann bedingt sein durch eine eingeschränkte Ejektionsfraktion, durch Herzrhythmusstörungen, in Rahmen einer systemischen Infektion und der psychischen Belastung. Akut wiesen Studienpatienten eine höhere Herzfrequenz als die Kontrollgruppe auf (75 Schläge/min, Kontrolle 59 Schläge/min, p < 0,001). Subakut und im Verlauf besaßen die Patienten keine signifikant höhere Herzfrequenz als die Kontrollgruppe (subakut 64 Schläge/min; Verlauf 63 Schläge/min; p > 0,05).

Patienten mit Rezidiv zeigten akut und subakut keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv. In der Verlaufsuntersuchung hatten allerdings Patienten mit Rezidiv eine signifikant höhere Herzfrequenz als die Patienten ohne Rezidiv (RP 67 Schläge/min; RLP 60 Schläge/min, p = 0,011).

Die QRS-Dauer spiegelt die Depolarisation der Ventrikel wider. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes spricht für eine Erregungsausbreitungsstörung.<sup>60</sup>

Bei den akuten metrischen EKG-Parametern wiesen die Studienpatienten eine signifikant längere QRS-Dauer als Zeichen einer Erregungsausbreitungsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Studienpatienten: 100 ms, Kontrolle: 80 ms; p < 0,001). In der Subakutphase blieb die QRS-Dauer konstant bei 100 ms zur Akutphase. Im Verlaufs-EKG lag die QRS-Dauer bei 98 ms. Dieser verbreiteter QRS-Komplex beruhte wahrscheinlich eher auf einer irreversiblen Fibrosierung des Myokards.

Im Vergleich zu Patienten ohne Ereignis besaßen PmE bei Aufnahme eine signifikant längere QRS-Dauer (PmE: 101 ms, PoE: 97ms; p = 0,018). Subakut und im Verlauf war die QRS-Dauer nicht signifikant verlängert. PmE zeigten bei Aufnahme einen signifikant breiteren QRS-Komplex, dabei beträgt Eta<sup>2</sup> als Maß für die Effektstärke jedoch nur 0,055. Ein Ereignis hatte demnach nur einen leichten Effekt auf die QRS-Dauer.

Patienten mit und ohne Rezidiv zeigten in jeder Phase der Erkrankung keine Unterschiede in der Breite des QRS-Komplexes.

Der Tp/QT-Quotient ist bereits bei anderen Herzerkrankungen als Prädiktor untersucht worden.<sup>61, 62</sup>

Patienten mit infarktähnlicher Myokarditis besaßen bei Aufnahme einen signifikant höheren Tp/QT-Quotienten als die Kontrolle (Studienpatienten: 0,235, Kontrolle: 0,200;  $p = 0,012$ ). Auch in der subakuten Phase (Studienpatienten: 0,218, Kontrolle: 0,200;  $p < 0,001$ ) blieb die Signifikanz bestehen. Mit Hilfe des signifikant niedrigeren Tp/QT-Quotienten ließen sich herzgesunde Patienten von Myokarditispatienten unterscheiden. Diese EKG-Veränderung ist unspezifisch für eine Myokarditis, da auch bei anderen Herzerkrankungen, wie der ARVD und dem Herzinfarkt dieser Quotient verlängert ist.<sup>61,62</sup>

Bei PoE/PmE ließen sich keine Unterschiede zu den unterschiedlichen Erkrankungsphasen bei dem Quotienten feststellen.

Auch Rezidive hatten im zeitlichen Verlauf keinen signifikanten Einfluss auf die Länge des Tp/QT-Quotienten.

In einer Studie von Alizade et al. offenbarten 27 Patienten mit ARVD einen signifikant höheren Tp/QT-Quotienten und eine längere Tp-Zeit.<sup>61</sup> Auch beim Herzinfarkt konnte ein verlängerter Tp/QT-Quotient festgestellt werden.<sup>62</sup> Bei der infarktähnlichen Myokarditis konnte dieser Parameter nicht als Prädiktor belegt werden.

Eine verlängerte QTc-Zeit kann im Allgemeinen viele Ursachen haben. Neben dem Long-QT-Syndrom können eine Vielzahl an Medikamenten und Änderungen im Elektrolythaushalt eine verlängerte QT-Zeit zur Folge haben.<sup>60</sup>

Bei Patienten mit Myokarditis zeigte sich in der Akutphase im Vergleich zu der herzgesunden Kontrollgruppe eine signifikant längere QTc-Zeit (Studienpatienten: 408,0 ms, Kontrolle: 377,5 ms;  $p < 0,001$ ). Diese verlängerte QTc-Zeit blieb subakut konstant (Studienpatienten: 408,7 ms;  $p < 0,001$ ). Im Verlauf sank sie auf 404,2 ms, blieb aber signifikant länger als in der Kontrollgruppe.

Somit führte die Myokarditis zu einer längeren QTc-Zeit, absolut gesehen lag sie bei den meisten Patienten aber noch in der Norm von weniger als 440 ms.

Bei den Blockbildern als Zeichen einer gestörten Erregungsausbreitung zeigten sich vor allem inkomplette Rechtsschenkelblöcke, die allerdings nicht pathologisch sein müssen (Patientenkollektiv 17,6 % (n = 19), Kontrolle 0 %). Der in der Literatur häufig beschriebene AV-Block konnte nur bei 5 Patienten (4,8 %) gefunden werden. Auch beim Auftreten von Q-Wellen zeigte sich keine Abhängigkeit von der Prognose.

Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle beruhen auf einer gestörten Repolarisation oder sind sekundär Folge einer Depolarisationsstörung.<sup>60</sup>

Eine ST-Streckenhebung entsteht, weil in einem repolarisierten Ventrikel die Nekrose eine Depolarisationsregion bildet, die von der darüberliegenden Elektrode als negatives Potential registriert wird. Dies führt zu einem Absinken der Grundlinie zwischen T-Welle und nachfolgendem QRS-Komplex. Wenn nun der gesamte Ventrikel depolarisiert ist, wird eine Spannung aufgezeichnet, die relativ zur Ausgangsspannung erhöht ist. Dadurch ergibt sich das Bild einer ST-Streckenhebung.<sup>63</sup>

In der akuten Phase wurde häufig eine ST-Streckenhebung nachgewiesen (Studienpatienten: 54,6 % (n = 59), Kontrolle: 7,1 % (n = 1); p = 0,001), in der subakuten Phase nahmen die ST-Streckenhebungen ab (Studienpatienten: 33,3 % (n = 25), Kontrolle: 7,1 % (n = 1); p = 0,058). Im Verlauf waren die Störungen der Repolarisation in Form von ST-Streckenhebungen im Vergleich zur Subakutphase konstant und bei etwa einem Drittel der Patienten zu sehen (36,4 % (n = 16), Kontrolle 7,1 % (n = 1); p = 0,002). Damit waren die Hebungen teilweise auf die reversiblen Veränderungen, teilweise aber auch durch die persistierende Fibrosierung des Myokards zurückzuführen.

Bei den Patienten ohne Ereignis imponierten bei Aufnahme signifikant häufiger ST-Streckenhebungen als bei Patienten mit Ereignis (akut: PmE: 37,9 %, PoE: 62,7 %, p = 0,032).

Bei Patienten mit und ohne Rezidiv zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei Patienten ohne Rezidiv etwas häufiger ST-Streckenhebungen zeigten.

Eine ST-Streckensenkung entsteht vor allem bei subendokardialer Nekrose. Sie führt im repolarisierten Zustand des Ventrikels bei der darüber liegenden Elektrode zu einer positiven Auslenkung, welche die Grundlinie zwischen T-Welle und folgendem QRS-Komplex erhöht. Sind die Ventrikel depolarisiert, wie es während der ST-Strecke der



Fall ist, ist die aufgezeichnete Spannung negativer als während der Repolarisation. Die ST-Strecke erscheint gesenkt.<sup>63</sup>

Eine ST-Streckensenkung wiesen nur wenige Patienten (6,5 %; n = 7) bei Aufnahme auf. Anders als beim STEMI waren die Senkungen nicht reziprok zu den Hebungen. In der Subakutphase zeigten noch drei Patienten eine Senkung (4,0 %), im Verlauf kein Patient mehr. Eine ST-Streckensenkung war vermutlich deshalb so selten zu finden, da sich typischerweise das Ödem und die Fibrose bei einer Myokarditis mittmyokardial, perikardial oder transmural befand. Überwiegend subendokardiale Bereiche der Herzwand waren nur selten betroffen.

Bei Aufnahme war eine Senkung nur bei Patienten zu finden, die im weiteren Verlauf kein Rezidiv bekamen (RLP: 7,9 % (n = 5); p = 0,579). Auch im weiteren Verlauf entwickelte keiner der Patienten mit Rezidiv eine ST-Streckensenkung.

Da sowohl Senkungen als auch Hebungen der ST-Strecke bei Patienten mit Rezidiv seltener waren als bei Patienten ohne Rezidiv, ist davon auszugehen, dass die Fibrosen und Ödeme, die zu diesen EKG-Veränderungen führen, keine entscheidende Rolle bei der Entwicklung eines Rezidivs besitzen.

Die Depolarisation der Ventrikel breitet sich von subendokardial nach subepikardial aus. Meistens besitzt die T-Welle einen positiven Ausschlag, da die subepikardialen Zellen zwar als letztes depolarisiert werden, aufgrund eines kürzeren Aktionspotentials aber auch als erste repolarisieren. Daher wandert die Welle der Repolarisation von der darüberliegenden Aufzeichnungselektrode weg und es kommt zu einer positiven T-Welle.<sup>63</sup>

Wenn es bei der Myokarditis zu mittmyokardialen Schäden kommt, kann dies zu einer präterminalen T-Negativierung führen. Liegt die Schädigung eher subendokardial, ist eine terminale T-Negativierung möglich. Diese Lokalisation ist jedoch eher untypisch und kann mit ST-Streckensenkungen einhergehen.

Eine T-Negativierung zeigten bei Aufnahme 18 Patienten (16,8 %). Subakut stieg die Zahl der Patienten mit T-Negativierungen auf 28 Patienten (37,3 %). In Rahmen der Verlaufsuntersuchungen besaß noch ein Patient (2,3 %) eine T-Negativierung. Die Erregungsrückbildungsstörung scheint auf die reversible Schädigung der subendokardialen und mittmyokardialen Wandschichten durch das begleitende Ödem zu beruhen.

Bei den Patienten mit späterem Ereignis zeigte sich bei Aufnahme im EKG nicht signifikant häufiger eine T-Negativierung als bei Patienten ohne Ereignis (PmE: 27,6 % (n = 8), PoE: 13,7 % (n = 7); p = 0,127). In der subakuten Phase wiesen beide Patientengruppen diese Veränderung etwa gleichhäufig auf (PmE 38,1 % (n = 8), PoE: 37,1 % (n = 13), p = 0,943). Der Patient, der im Verlauf eine T-Negativierung besaß, hatte ein Ereignis. Während Patienten ohne Ereignis vor allem erst in der Subakutphase eine T-Negativierung entwickelten, zeigten PmE häufiger bereits bei Aufnahme eine T-Negativierung.

In der Akutphase zeigte sich bei Patienten ohne Rezidiv nicht signifikant häufiger eine T-Negativierung (RLP: 20,6 % (n = 13), RP: 11,8 % (n = 2), p = 0,506). Subakut zeigten die Gruppen etwa gleichhäufig eine T-Negativierung. Im Verlauf besaß nur ein Patient ohne Rezidiv eine T-Negativierung.

Patienten mit Ereignis zeigten also schon früher, allerdings nicht signifikant häufiger, eine T-Negativierung. Ausgenommen davon waren jedoch die Patienten mit Rezidiv. Diese entwickelten meistens erst in der subakuten Phase im EKG die Negativierung der T-Welle.

Zusammenfassend lässt sich zur Elektrokardiographie als diagnostisches Mittel sagen, dass sich Patienten mit infarktähnlicher Myokarditis in mehreren EKG-Parametern signifikant von herzgesunden Patienten unterschieden. Dazu gehörte ein verbreiteter QRS-Komplex, ein erhöhter Tp/QT-Quotient, eine gesteigerte Herzfrequenz und eine verlängerte QTc-Zeit. Diese Auffälligkeiten sind jedoch nicht spezifisch für eine Myokarditis.

Ein starker Prädiktor wurde bei EKG-Parametern nicht gefunden. Die Patienten mit späterem Ereignis unterschieden sich signifikant durch eine längere QRS-Dauer von den Patienten ohne Ereignis. Auch besaßen sie bei Aufnahme häufiger T-Negativierungen und -senkungen. Die Prognose hat nur allerdings einen sehr leichten Effekt auf das Vorhandensein von ST-Veränderungen.

Tendenziell zeigten Patienten mit Rezidiv seltener EKG-Auffälligkeiten als Patienten ohne Rezidiv. EKG-Veränderungen können somit nicht als Prädiktoren für die Prognose der Myokarditis dienen.

Neben der Elektrokardiographie wurden auch die Laborergebnisse statistisch ausgewertet. Nur bei einem Teil der Patienten wurden erneute Laboruntersuchungen durchgeführt, wodurch die Validität der statistischen Aussage reduziert wurde.

Im Labor wies die Mehrheit der Studienpatienten erhöhte Troponinwerte auf (91,8 %). Dabei stieg der Median bei Aufnahme von 6,92 ng/ml in der Subakutphase noch weiter an auf 10,25 ng/ml. Bei Entlassung zeigten nur noch wenige Patienten ein erhöhtes Troponin, der Median lag noch bei 0,07 ng/ml.

Bei der Höhe des Troponins zeigte sich keine Signifikanz bei dem Vergleich zwischen PmE/PoE und RLP/RP.

Bei Patienten mit Myokardinfarkt belegte eine Studie eine Korrelation zwischen der Konzentration der kardialen Troponine mit der Größe der Myokardnekrose.<sup>64</sup> Eine Studie von Antman et al. ergab bei Patienten mit Myokardinfarkt eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zwischen Patienten mit normaler und erhöhter Troponin I-Konzentration. (3,7 % vs. 1,0 %;  $p < 0,001$ ).<sup>65</sup> Bei einer Ischämie war der Spiegel höher als bei inflammatorischer Genese.<sup>27</sup>

Da bei Patienten mit Ereignis und bei den Patienten mit Rezidiv keine signifikant höheren Troponinspiegel zu den Vergleichsgruppen gemessen wurde, war kein Zusammenhang zwischen der Prognose und den Troponinspiegel und somit dem Ausmaß des Zelluntergangs von Myozyten zu sehen.

Die Kreatinkinase und das herzspezifischen Isoenzym, der CK-MB, zeigten bei Aufnahme über die Norm erhöhte Serumspiegel und stiegen im Rahmen des ersten Aufenthalts weiter an.

Das C-reaktive Protein war bei Aufnahme mit 51,85 mg/l deutlich erhöht. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prognose und der Höhe des CRP-Wertes.

Im Allgemeinen ist das CRP, das als Opsonin ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems darstellt, ein unspezifischer Entzündungsparameter.<sup>66</sup> Die Höhe des Wertes ist abhängig von der Ursache der Entzündung und der Abwehrlage des Patienten. Bakterielle Infekte führen in der Regel zu höheren Spiegeln als eine virale Infektion. Zudem kann bei einer chronischen Infektion das Protein erniedrigt sein.

In unserem Patientenkollektiv wurde meistens von einer viralen Genese der Myokarditis ausgegangen. Die Abwehrlage der Patienten war mehrheitlich gut, sodass es zu

keinen signifikanten Unterschieden bei den Patienten mit unterschiedlichem Outcome kam.

Das NT-proBNP lag bei Aufnahme im Mittel bei 842,65 pg/ml.

Generell ist dieses Polypeptid bei Volumenbelastung des Herzens erhöht und fördert die Natriuresis. Daher ist es bei chronischer Herzinsuffizienz erhöht und korreliert mit der NYHA-Klassifikation.<sup>67</sup> Es ist alters- und geschlechtsspezifisch und bei ischämischer Genese stärker erhöht als bei inflammatorischer dilatativer Kardiomyopathie.<sup>27</sup>

Aufgrund der Homogenität unseres Patientenkollektivs bezüglich des Geschlechts und des Alters war eine gute Vergleichbarkeit zwischen Studienpatienten und der Kontrollgruppe möglich. Es zeigten sich dabei abhängig von der Prognose keine signifikanten Unterschiede in der Höhe dieses Polypeptids.

Zusammenfassend zeigte sich bei den Laboruntersuchungen, dass die Patienten mit infarktähnlicher Myokarditis häufig mit einem erhöhten Troponin auffällig wurden. Des Weiteren waren auch die Kreatinkinase, insbesondere die CK-MB, die LDH, das NT-proBNP und das CRP über der Norm erhöht. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Prognose und Troponin I und somit dem Ausmaß der Myozytenschädigung.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (kMRT) spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnosestellung der Myokarditis. Es lässt sich die kardiale Funktion exakt bestimmen, ebenso ist es möglich ein Ödem und eine Fibrose des Myokards zu detektieren und diese voneinander zu unterscheiden.

In unserem Kollektiv wurde, außer ggf. bei Patienten mit Rezidiv, das kMRT nur einmalig im Rahmen des ersten Aufenthalts durchgeführt. Das kMRT diente bei den Studienpatienten hauptsächlich zur Diagnosestellung der Myokarditis. Daher wiesen die Patienten überdurchschnittlich häufig eine Myokarditis-typische Veränderung im MRT auf, 98 der 111 Studienpatienten zeigten eine für die Myokarditis typische Veränderung in dieser Bildgebung (94,2 %). Bei unauffälligem MRT ist die Diagnose der Myokarditis mittels Biopsie bestätigt worden.

Das Vorhandensein eines Ödems und die Anreicherung von Gadolinium erfolgten rein visuell in Rahmen der Routinebefundung.

Ein Ödem war bei etwa der Hälfte aller Patienten in der T2-Gewichtung nachzuweisen (48,1 %, (n = 50)). Bei Patienten mit und ohne Ereignis war ein Ödem ähnlich häufig (PoE: 56,9 % (n = 29), PmE: 50,0 % (n = 13); p = 0,567). Patienten ohne Rezidiv zeigten nicht signifikant häufiger ein Ödem als Patienten mit Rezidiv (RLP: 59,0 % (n = 36), RP: 37,5 % (n = 6); p = 0,124).

Ein LGE wiesen 93 aller Patienten und somit die Mehrheit der Patienten auf (89,4 %). Sowohl die Patienten mit komplikationslosen als auch mit komplikationsreichem Verlauf zeigten mehrheitlich ein LGE. Die Patienten mit unkomplizierten Verläufen wiesen mit 92,2 % (n = 47) im Vergleich zu den Patienten mit Ereignis mit 80,0% (n =20) häufiger ein LGE auf, jedoch ohne Signifikanz (p = 0,145).

Die durchschnittliche Ejektionsfraktion lag bei 53 % und war somit leicht erniedrigt. PoE und PmE wiesen durchschnittlich nur eine leicht erniedrigte Pumpfunktion auf (PoE: 52 %, PmE: 54,5 %). Bei Patienten ohne Rezidiv betrug der Median 51 %, bei Patienten mit Rezidiv 55 %. In dieser Studie korreliert die im kMRT gemessenen EF nicht mit der Langzeitprognose der Myokarditis.

Eine signifikante Veränderung zeigte sich bei dem LVEDV: Patienten mit Ereignis wiesen mit 178,5 ml ein signifikant höheres enddiastolisches Volumen als die Patienten mit unkomplizierter Myokarditis auf (PoE: 150,4 ml). Da jedoch das LVEDV normiert auf die Körperoberfläche nicht signifikant unterschiedlich war und auch das Schlagvolumen und das LVESV bei Patienten mit komplizierter Myokarditis höher war, konnte noch nicht von einer beginnenden DCM ausgegangen werden.

Neben dem Labor und der Elektrokardiographie wurde die Echokardiographie standardmäßig sowohl bei der Diagnosestellung der Myokarditis als auch zur Verlaufskontrolle durchgeführt.

Oftmals wurde die EF in der Echokardiographie nicht prozentual angegeben, sondern lediglich, ob sie erniedrigt oder im Normbereich lag. Eine normale Pumpfunktion wurde bei 70,2 % (n = 73) beschrieben. Die durchschnittliche EF bei Aufnahme war mit 53,1 % sehr ähnlich zu der im MRT gemessenen Pumpfunktion. Im Verlauf stieg die Anzahl der Patienten mit echokardiographisch normaler Pumpfunktion auf 90,9 % (n = 40). Die EF lag bei 60 % und stieg somit auf eine normale Pumpfunktion.

Die Patienten mit komplizierter Myokarditis zeigten in der Echokardiographie signifikant häufiger eine eingeschränkte Pumpfunktion ( $p = 0,023$ ). Mit  $\phi^2 = 0,067$  war die Abhängigkeit der Prognose mittelstark. Die durchschnittliche EF war jedoch nicht signifikant niedriger (PoE: 54,4 %, PmE: 47,1 %;  $p = 0,144$ ). Bei beiden Gruppen war die Pumpfunktion am häufigsten leichtgradig eingeschränkt.

Die Patientengruppen, die als Zuordnungskriterium das Vorhandensein eines Rezidivs besaßen, zeigten bei Aufnahme und im Verlauf keine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeit der Einschränkung der Pumpfunktion oder der Ejektionsfraktion.

Im Verlauf wies die Gesamtheit der Studienpatienten weniger Hypokinesen auf, jedoch nahm die Anzahl an dilatierten linken Ventrikeln und diastolischen Dysfunktionen zu.

Die PmE besaßen bei Aufnahme nicht signifikant häufiger eine Hypokinese, einen dilatierten LV oder eine diastolische Dysfunktion. Im Verlauf wiesen PmE signifikant häufiger einen dilatierten LV auf (PoE: 3,3 % ( $n = 1$ ), PmE: 28,6 % ( $n = 4$ );  $p = 0,029$ ). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Anzahl der Hypokinesen oder der diastolischen Dysfunktionen.

Weder bei Aufnahme noch im Verlauf zeigten Patienten mit Rezidiv signifikant häufiger eine Hypokinese, diastolische Dysfunktion oder einen dilatierten linken Ventrikel.

Bei den Verstorbenen war aufgrund der niedrigen Fallzahl ( $n = 3$ ) keine statistische Auswertung möglich. Alle verstorbenen Patienten waren zu Beginn reanimationspflichtig, konnten aber zunächst wieder in den Sinusrhythmus überführt werden. Bei Wiedererlangen des Sinusrhythmus zeigten die anschließenden EKG keine ST-Streckenhebungen. Ein Patient zeigte eine Senkung, ein anderer Patient eine T-Negativierung. Im Labor besaß nur ein Patient ein positives Troponin. Unterstellt man einen Zusammenhang zwischen Höhe des Troponinspiegels und Größe der Myokardnekrose<sup>64</sup>, so scheint die Prognose eher von malignen Herzrhythmusstörungen als von einer Myokardschädigung abhängig zu sein.

Da nur bei kreislaufstabilen Patienten ein kMRT durchgeführt werden sollte, erhielten nur bei zwei der verstorbenen Patienten ein kMRT, sodass keine statistische Aussage möglich war. Diese beiden Patienten wiesen dabei eine normale Pumpfunktion auf. Auch das deutet darauf hin, dass die Herzrhythmusstörungen für die Mortalität bei Myokarditis einen höheren Stellenwert als die akute Herzinsuffizienz besaßen.

## 5.0 Zusammenfassung

Ziel dieser Doktorarbeit war es, das Patientenkollektiv mit infarktähnlicher Myokarditis des Uniklinikums Regensburg zu charakterisieren, den Krankheitsverlauf zu beschreiben und hinsichtlich der Langzeitprognose mögliche Prädiktoren herauszuarbeiten. Die EKG-Analyse bildete dabei ein Schwerpunkt dieser Arbeit. Es wurden 111 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen 2005 und 2016 am Uniklinikum Regensburg mit infarktähnlicher Myokarditis behandelt wurden. Bei 83 Patienten war ein Follow-up möglich, in Rahmen dessen eine hohe Rezidivrate von 20,5 % ( $n = 17$ ) auffiel. Insgesamt war die Langzeitprognose dieses Krankheitsbildes günstig. Die EKG-Analyse zeigte bei den Patienten mit Myokarditis im Vergleich zur Kontrolle einen signifikant breiteren QRS-Komplex, eine längere QTc-Zeit und einen höheren Tp/QT-Quotient. Zudem bestätigte sich die Dauer des QRS-Komplexes als Prädiktor für die Prognose. Patienten mit schlechterer Prognose besaßen einen signifikant breiteren QRS-Komplex. Außerdem wiesen sie signifikant häufiger eine Pumpfunktionseinschränkung in der Echokardiographie auf.

## Literaturverzeichnis

- 1 Sobernheim JF. Praktische Diagnostik der inneren Krankheiten mit vorzüglicher Rücksicht auf pathologischer Anatomie. Hirschwald, Berlin 1837.
- 2 Richardson P., McKenna W., Bristow M. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842.
- 3 Madea B (Hrsg. 2015). Rechtsmedizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2015.
- 4 Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, Nemec P. Inflammatory Cardiomyopathy. A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed research international* 2016; 2016: 4087632.
- 5 Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, Rossano JW, Gates CM, Clunie SK, Bowles KR, Kearney DL, Bowles NE, Towbin JA. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease. The increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010; 29: 739–746.
- 6 Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert E-M, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis. Predictors of mortality and incomplete recovery. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 1604–1615.
- 7 Deluigi CC, Ong P, Hill S, Wagner A, Kispert E, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. ECG findings in comparison to cardiovascular MR imaging in viral myocarditis. *International journal of cardiology* 2013; 165: 100–106.
- 8 Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Progress in cardiovascular diseases* 2010; 52: 274–288.
- 9 Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss H-P, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial



- and Pericardial Diseases. *European heart journal* 2013; 34: 2636-48, 2648a-2648d.
- 10 Schwartz J, Sartini D, Huber S. Myocarditis susceptibility in female mice depends upon ovarian cycle phase at infection. *Virology* 2004; 330: 16–23.
  - 11 Lyden DC, Olszewski J, Feran M, Job LP, Huber SA. Coxsackievirus B-3-induced myocarditis. Effect of sex steroids on viremia and infectivity of cardiocytes. *The American journal of pathology* 1987; 126: 432–438.
  - 12 Ozyilmaz S, Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, Gul M, Satilmisoglu MH, Bolat I, Ozyilmaz I, Uçar H, Yildirim A, Bakir I. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2017; 36: 239–246.
  - 13 Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279–285.
  - 14 Basso C. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims. Macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovascular Research* 2001; 50: 290–300.
  - 15 Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 1995; 333: 269–275.
  - 16 Sanguineti F, Garot P, Mana M, O'h-Ici D, Hovasse T, Untersee T, Louvard Y, Troussier X, Morice M-C, Garot J. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17: 78.
  - 17 Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Bohm M. Update on myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 779–792.
  - 18 Cooper LT, JR. Myocarditis. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 1526–1538.
  - 19 Martino TA, Liu P, Sole MJ. Viral infection and the pathogenesis of dilated

- cardiomyopathy. *Circulation research* 1994; 74: 182–188.
- 20 Noutsias M, Pauschinger M, Poller W-C, Schultheiss H-P, Kühl U. Current insights into the pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Heart failure monitor* 2003; 3: 127–135.
  - 21 Heymans S, Pauschinger M, Palma A de, Kallwellis-Opara A, Rutschow S, Swinnen M, Vanhoutte D, Gao F, Torpai R, Baker AH, Padalko E, Neyts J, Schultheiss H-P, van de Werf F, Carmeliet P, Pinto YM. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator or matrix metalloproteinases prevents cardiac injury and dysfunction during viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 565–573.
  - 22 Liu PP, Mason JW. Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation* 2001; 104: 1076–1082.
  - 23 Magnani JW, Dec GW. Myocarditis. Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006; 113: 876–890.
  - 24 Sharaf AR, Narula J, Nicol PD, Southern JF, Khaw BA. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase, an autoimmune antigen in experimental cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1217–1228.
  - 25 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of Cardiac Troponin I Associated With Myocarditis. Experimental and Clinical Correlates. *Circulation* 1997; 95: 163–168.
  - 26 Heymans S. Myocarditis and heart failure. Need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *European heart journal* 2007; 28: 1279–1280.
  - 27 Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC, JR, Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure. Differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clinical cardiology* 2007; 30: 245–250.
  - 28 Neumann DA, Burek CL, Baughman KL, Rose NR, Herskowitz A. Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 16: 839–846.
  - 29 Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart (British Cardiac Society)* 2012; 98: 835–840.
  - 30 Lauer B, Schannwell M, Kühl U, Strauer B-E, Schultheiss H-P. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35: 11–18.
  - 31 Stork S, Boivin V, Horf R, Hein L, Lohse MJ, Angermann CE, Jahns R.

- Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *American heart journal* 2006; 152: 697–704.
- 32 Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, Bohm S, Hottentrager B, Raab U, Thierfelder W, Wutzler P, Modrow S. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiology and infection* 2008; 136: 1564–1575.
  - 33 Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction. An independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *American heart journal* 1994; 128: 301–307.
  - 34 Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O, Schuler WO, Barkhausen J. Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI. Distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. *AJR. American journal of roentgenology* 2005; 184: 1420–1426.
  - 35 Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J-P, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53: 1475–1487.
  - 36 Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial Tissue Characterization. Histological and Pathophysiological Correlation. *Current cardiovascular imaging reports* 2014; 7: 9254.
  - 37 Schumm J, Greulich S, Sechtem U, Mahrholdt H. T1 mapping as new diagnostic technique in a case of acute onset of biopsy-proven viral myocarditis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2014; 103: 405–408.
  - 38 Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, Bock P, Dietz R, Friedrich MG, Schulz-Menger J. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis. Comparison of different approaches. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45: 1815–1822.
  - 39 Scheunemann M. Akute Myokarditis: Quantitative Analyse des Late Gadolinium Enhancement in der kardialen Magnetresonanztomografie 2014.
  - 40 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 failure reviews* 2013; 18: 747–760.
- 41 Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2007; 26: 452–459.
  - 42 ACR Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR Manual on Contrast Media* 2017.
  - 43 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2016; 18: 891–975.
  - 44 Anderson JL, Marshall HW. The femoral venous approach to endomyocardial biopsy. Comparison with internal jugular and transarterial approaches. *The American journal of cardiology* 1984; 53: 833–837.
  - 45 Tschope C, Kherad B, Schultheiss H-P. How to perform an endomyocardial biopsy? *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir* 2015; 43: 572–575.
  - 46 Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50: 1914–1931.
  - 47 Fowles RE, Mason JW. Endomyocardial biopsy. *Annals of internal medicine* 1982; 97: 885–894.
  - 48 Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, Silvestri F, Chersevani D, Camerini F. Electrocardiography of myocarditis revisited. Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *American heart journal* 1992; 124: 455–467.

- 49 Di Bella G, Florian A, Oreto L, Napolitano C, Todaro MC, Donato R, Calamelli S, Camastra GS, Zito C, Carerj S, Bogaert J, Oreto G. Electrocardiographic findings and myocardial damage in acute myocarditis detected by cardiac magnetic resonance. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2012; 101: 617–624.
- 50 NAKASHIMA H, HONDA Y, KATAYAMA T. Serial Electrocardiographic Findings in Acute Myocarditis. *Intern. Med.* 1994; 33: 659–666.
- 51 Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *European journal of heart failure* 2011; 13: 398–405.
- 52 Cooper LT, JR, Onuma OK, Sagar S, Oberg AL, Mahoney DW, Asmann YW, Liu P. Genomic and proteomic analysis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Heart failure clinics* 2010; 6: 75–85.
- 53 Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC, Russell SD, Hruban RH, Rodriguez ER, Baughman KL, Hare JM. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis. *Circulation* 2011; 123: 1174–1184.
- 54 Corsten MF, Papageorgiou A, Verhesen W, Carai P, Lindow M, Obad S, Summer G, Coort SLM, Hazebroek M, van Leeuwen R, Gijbels MJJ, Wijnands E, Biessen EAL, Winther MPJ de, Stassen FRM, Carmeliet P, Kauppinen S, Schroen B, Heymans S. MicroRNA profiling identifies microRNA-155 as an adverse mediator of cardiac injury and dysfunction during acute viral myocarditis. *Circulation research* 2012; 111: 415–425.
- 55 Chen Y-S, Wang M-J, Chou N-K, Han Y-Y, Chiu I-S, Lin F-Y, Chu S-H, Ko W-J. Rescue for acute myocarditis with shock by extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68: 2220–2224.
- 56 Mirabel M, Luyt C-E, Leprince P, Trouillet J-L, Leger P, Pavie A, Chastre J, Combes A. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Critical care medicine* 2011; 39: 1029–1035.
- 57 Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009). Digest version. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2011; 75: 734–743.
- 58 Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. *The American journal of pathology* 1980; 101: 425–484.

- 59 Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2007; 28: 2256–2295.
- 60 Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53: 982–991.
- 61 Alizade E, Yesin M, Yazicioğlu MV, Karaayvaz EB, Atici A, Arslan Ş, Avci A, Acar G, Tabakci M, Izci S, Pala S. Evaluation of Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio, and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Asymptomatic Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2017; 22.
- 62 Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end). A predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2012; 17: 85–94.
- 63 Klabunde RE. Cardiac electrophysiology. Normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Advances in physiology education* 2017; 41: 29–37.
- 64 Mair J, Wagner I, Morass B, Fridrich L, Lechleitner P, Dienstl F, Calzolari C, Larue C, Puschendorf B. Cardiac troponin I release correlates with myocardial infarction size. *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies* 1995; 33: 869–872.

- 65 Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 1996; 335: 1342–1349.
- 66 Gulhar R, Jialal I. *StatPearls. Physiology, Acute Phase Reactants, Treasure Island (FL) 2018.*
- 67 Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Current opinion in cardiology* 2006; 21: 208–214.
- 68 Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, Cuddy S, Aghayev A, Steigner M, Blankstein R, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 1964–1976
- 69 Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, DelleGrottaglie S, Moro C, Pepe A, Todiere G, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G. Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function. ITAMY Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 1977–1987.
- 70 Fisser C, Marcinek A, Hetzenecker A, Debl K, Luchner A, Sterz U, Priefert J, Zeman F, Kohler M, Maier LS, Buchner S, Arzt M. Association of sleep-disordered breathing and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Sleep medicine* 2017; 33: 61–67.

## 7.0 Danksagung

Mein Dank gilt allen an dieser Arbeit beteiligten Personen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Debl für die Überlassung des Themas, die konstruktive Kritik und die geduldige Betreuung meiner Arbeit. Als zuverlässiger Ansprechpartner unterstützte er mich in der Fertigstellung der Dissertation.

Zudem gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. med. Ücer für die Initiierung dieser Arbeit, der Unterstützung und der kompetenten Betreuung meiner Dissertation.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinem Vater. Ohne die Unterstützung und Motivation meiner Familie und Freunde hätte ich diese Arbeit nicht abschließen können.

Vielen Dank!



## 8.0 Lebenslauf

<b>Name</b>	Silva Kassenböhmer
<b>Geburtsdatum</b>	28.06.1995
<b>Geburtsort</b>	Münster
<b>E-Mail</b>	<a href="mailto:s.kassenboehmer@posteo.de">s.kassenboehmer@posteo.de</a>
<b>Ausbildung</b>	Astrid-Lindgren-Grundschule Nottuln, 2001-2005  St. Pius-Gymnasium Coesfeld, 2005-2013
<b>Studium</b>	2013-2020: Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg <ul style="list-style-type: none"><li>• 09/2015: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung</li><li>• 04/2019: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung</li><li>• 05/2020: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung</li></ul>
<b>Praktische Erfahrungen</b>	<p>Praktika</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 08/2011: Hospitation in der kinderkardiologischen Ambulanz, Universitätsklinik Münster</li><li>• 08/2012: Hospitation in der Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik Münster</li></ul> <p>Famulatur</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 03/2016: Gemeinschaftspraxis Dr. Pilz, Nottuln, Allgemeinmedizin</li><li>• 08/2016: Caritas-Krankenhaus St. Josefs, Regensburg, Innere Medizin</li><li>• 03/2017: Hornheide-Fachklinik, Münster, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie</li><li>• 08/2017: Universitätsklinikum Regensburg, Kardiologie-Ambulanz</li></ul> <p>Praktisches Jahr</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 05/2019 - 09/2019: Universitätsklinikum Regensburg, Kardiologie und Gastroenterologie</li><li>• 09/2019 - 10/2019: Christophorus-Klinik Coesfeld, Allgemein Chirurgie</li><li>• 11/2019 - 12/2019: Royal Hobart Hospital, Tasmanien, Unfallchirurgie und Notfallmedizin</li><li>• 01/2020 - 04/2020: Universitätsklinikum Regensburg/Klinik St. Hedwig, Pädiatrie</li></ul>



## Selbständigkeitserklärung

Ich, Silva Kassenböhrer, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.