

Myokarditis – eine wichtige Differentialdiagnose

Tanja Schneider^{a, c*}, Nicole Widmer^{b, d*}, Georg Noll^b, Kemal Budak^a

^a Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

^b Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich

^c aktuell: Klinik Hirslanden, Zürich

^d aktuell: Stadtspital Triemli, Zürich

* gleichberechtigte Erstautorenschaft

Quintessenz

- Die Myokarditis ist eine Inflammation des Herzmuskels, ausgelöst durch Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen, Helminthen, Toxine oder System- und Autoimmunerkrankungen.
- Retrospektiv finden sich bei der Myokarditis häufig unspezifische grippale Prodromalsymptome wie Fieber, Arthralgien und Malaise.
- Bei plötzlich neu aufgetretener Herzinsuffizienz muss an Myokarditis gedacht werden.
- Diagnostika sind EKG, Herzenzyme, Röntgen, virales und bakterielles Sampling, Fas-Liganden, IL-10, Echokardiographie, Koronarangiographie, Endomyokardbiopsie, kardiales MRI, Antimyosin-Antikörper-Szintigraphie und Echo-Radionuklid-Ventrikulographie.
- Obwohl der Nachweis eines Pathogens selten gelingt, sollten zumindest die häufigsten viralen und die behandelbaren bakteriellen Erreger gesucht werden.
- Die Prognose ist von der Verlaufsform, der Ursache und weiteren Faktoren abhängig.
- Die Myokarditis ist die wichtigste Differentialdiagnose des Myokardinfarkts.

Einleitung

Die Myokarditis ist eine sich in verschiedenen Verlaufsformen präsentierende entzündliche Herzmuskelerkrankung. Das klinische Bild variiert von asymptomatischen EKG-Veränderungen über die Klinik eines Herzinfarkts bis hin zum fulminanten Herzversagen. Hervorgerufen wird die Myokarditis durch diverse Faktoren, am häufigsten viral bedingt [1]. Der Verdacht und die rasche Diagnosestellung sind entscheidend, da die Prognose durch frühzeitige Behandlung verbessert wird.

Wegen fehlender sicherer nicht-invasiver Diagnostik gibt es keine genauen epidemiologischen Daten zur Myokarditis. Wegen einer fehlenden evidenzbasierten, kausalen Therapie ist es deshalb sehr wichtig, dass bei kardialen Symptomen, die nach viralen Infekten auftreten, die Myokarditis als Differentialdiagnose in Betracht gezogen und der Patient schnell in ein spezialisiertes Zentrum gebracht wird.



Tanja Schneider



Nicole Widmer

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Klinik

Retrospektiv finden sich bei der Myokarditis typischerweise unspezifische grippale Prodromalsymptome wie Fieber, Arthralgien und Malaise und häufig jüngeres Patientenalter. An eine Myokarditis muss auch bei plötzlich neu aufgetretener Herzinsuffizienz gedacht werden. Entsprechend dem dominanten Befallsmuster liegen Symptome der Rechts- oder Linksherzinsuffizienz vor. Durch myokardiale Minderdurchblutung und/oder Perikardbeteiligung (Perimyokarditis) kann es zu (lageabhängigen) Thoraxschmerzen kommen. Da diese mit positiven Herzenzymen respektive EKG-Veränderungen einhergehen können, ist die wichtigste und in erster Linie zu bedenkende Differentialdiagnose der Myokardinfarkt. Zudem können Sinustachykardie, seltener Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien auftreten. In schweren Fällen kann es bis zur Kammertachykardie oder Kammerflimmern mit der Folge eines plötzlichen Herztods kommen [4].

Man unterscheidet vier Verlaufsformen der Myokarditis (Tab. 1 ). Bei der fulminanten Myokarditis treten ca. 2–4 Wochen nach den grippalen Beschwerden bei bislang gesunden Patienten plötzlich NYHA-IV-Symptome im Rahmen einer akut und neu aufgetretenen Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock auf [2]. Die fulminante Form hat, bei frühzeitig begonnener Therapie, eine mit 90% bessere Chance auf Heilung mit geringen Langzeitfolgen als die akute Form, sofern diese Erstphase überlebt wird. Das Überleben wird verbessert, wenn der Patient zur weiteren Therapie und Diagnostik frühzeitig in ein spezialisiertes Zentrum verlegt wird. Es gibt keine klinischen Prädiktoren dafür, bei welchen Patienten mit fulminanter Myokarditis im Verlauf eine dilatative Kardiomyopathie entsteht und bei welchen es zu einer vollständigen Erholung der ventrikulären Funktion kommt [6]. Bekannt ist jedoch, dass bei Kindern und immunsupprimierten Patienten die fulminanten Verläufe gehäuft auftreten.

Bei der fulminanten Myokarditis gilt es, ausser der häufigen viralen Form die Riesenzellmyokarditis und die nekrotisierende eosinophile Myokarditis zu unterscheiden. Diese beiden Formen sind mit einer sehr hohen Mortalitätsrate vergesellschaftet. Im Gegensatz zur fulminanten viralen Myokarditis besteht ein klares Therapiekonzept mit hochdosierten Immunsuppressiva resp. Steroiden [2, 3].

Im Unterschied zur fulminanten Verlaufsform zeigt die akute Myokarditis einen weniger abrupten Beginn und eine geringere Ausprägung der Symptome, es kann sich aber dennoch eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln.

Die chronischen Formen haben eine milde klinische Ausprägung. Die chronisch aktive Form kann ein klinisches und histologisches Aufflammen mit chronisch entzündlichen Veränderungen und resultierender, bleibender ventrikulärer Dysfunktion und dilatativer Kardiomyopathie zeigen. Dagegen ist die chronisch persistierende Myokarditis mit nur leichten Symptomen vergesellschaftet; es besteht keine ventrikuläre Dysfunktion, aber meist treten Thoraxschmerzen oder Palpitationen auf [2].

Komplikationen

Die Komplikationen der Myokarditis reichen von EKG-Veränderungen (Q-Zacke, Linksschenkelblock) über Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, ventrikuläre Rhythmusstörungen), sekundäre pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz mit oder ohne linksventrikuläre Dysfunktion, dilatative Kardiomyopathie bis hin zum kardiogenen Schock und plötzlichen Tod. Die Kardiomyopathie ist auch bei Kindern eine wichtige Komplikation der Myokarditis.

Pathogenese

Es werden je nach Literaturangaben drei bis vier Phasen der viral verursachten Myokarditis beschrieben.

In Phase 1 entsteht ein Myozytenschaden durch direkte Virentoxizität, Zytokine und Perforine, ohne eine vorhandene zelluläre Antwort. Das Virus dringt in die Myozyten ein (z.B. durch den Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor), repliziert sich, und es folgt eine Expression von Proteasen (2A und 3C), die zu einer Dysfunktion des Dystrophins (Kontraktilitäts- und Permeabilitätsstörung) und damit zur Apoptose führt.

In Phase 2 dringen Entzündungszellen in die Myozyten ein und verursachen eine zusätzliche Ausschüttung von Zytokinen, die einerseits die Immunabwehr gegen das Virus verstärken, andererseits zur Entwicklung der Myokarditis selbst beitragen.

In Phase 3 kommt es zur zellulären Antwort mittels natürlicher Killerzellen, T-Helfer und zytotoxischer T-Zellen sowie zur B-Zell-Aktivierung und somit zur Erkennung von Virusproteinfragmenten an der Membranoberfläche der kardialen Muskelzellen und dadurch zur Lyse der Myozyten.

In Phase 4 tritt meist eine Heilung und Herunterregulation der Immunantwort ein. Bei hoher Virulenz mit persistierender Virusreplikation kann es jedoch zu einer chronischen Myokarditis mit progredienter Herzinsuffizienz, ventrikulärer Dysfunktion, dilatativer Kardiomyopathie oder Fibrose kommen. Die stete Replikation des viralen Genoms kann eine chronische Entzündungsreaktion unterhalten, was zu einer persistierenden Immunantwort (aktivierte T-Zellen) mit dauerhaftem Myozytenuntergang führt [2, 3].

Ursachen

Der Myokarditis liegen in den meisten Fällen Virusinfekte zugrunde, wobei es sich noch vor Jahren im europäischen und amerikanischen Raum vor allem um Enteroviren und Coxsackieviren handelte. In aktuelleren Studien wurden jedoch mehrheitlich Parvovirus B19 und humanes Herpesvirus 6, in Japan und den USA auch Hepatitis C beschrieben [3, 7] (Tab. 2 ↩).

Tabelle 1

Die vier Verlaufsformen der Myokarditis.

Fulminante Myokarditis
Akute Myokarditis
Chronisch aktive Myokarditis
Chronisch persistierende Myokarditis

Nach [5].

Tabelle 2

Ursachen der Myokarditis.

1. Infektiös

1.1 Viren

Parvovirus B19, humanes Herpesvirus 6, Adenovirus, Enteroviren und Coxsackie B, Hepatitis C, HIV, Herpes-simplex-Virus, Varizella-zoster-Virus, Influenza A + B, Cytomegalovirus, Epstein-Barr-Virus, Mumps-, Rubella-Virus, Dengue-, Gelbfieber-Virus, Tollwut-Virus, Poliomyelitis

1.2 Bakterien

Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Staphylo- und Streptokokken, Hämophilus, Legionellen, Chlamydien, Mykoplasmen, Salmonellen, Clostridien, Lues, Diphtherie, Borrelia burgdorferi, Coxiella

1.3 Pilze

Candida, Aspergillus

1.4 Protozoen

Leishmanien, Toxoplasmose, Amöben, Trypanosomen, Malaria

1.5 Helminthen

Strongyloides, Filarien, Ascaris, Trichinosis, Echinokokkus

2. Noxen

Medikamente (z.B. Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Phenytoin), Chemikalien, Drogen (Kokain), Alkohol, Metalle (Kupfer, Eisen, Blei)

3. Systemerkrankungen

Sarkoidose, M. Wegener, Lupus erythematodes, Churg-Strauss-Syndrom, Riesenzell-Arteriitis, Hämochromatose, Amyloidose, entzündliche Darmerkrankung, Zöliakie, Hypereosinophilie

Nach [2, 3, 7, 10].

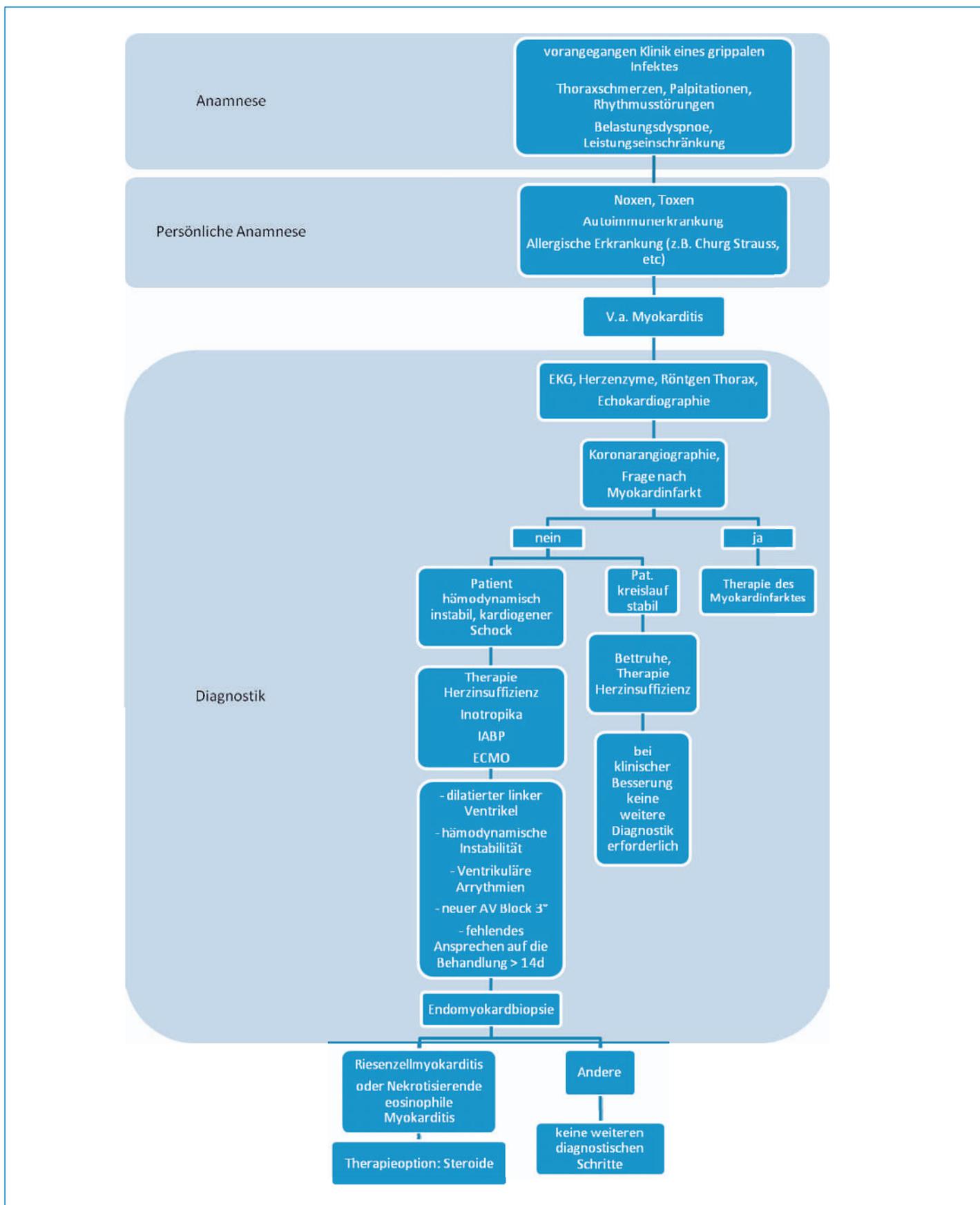


Abbildung 1
 Algorithmus zur Diagnostik der Myokarditis.
IABP: intra-aortic balloon pump.
ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

Tabelle 3

Diagnostika im Überblick.

EKG, Herzenzyme, Röntgen-Thorax, virales und bakterielles Sampling (Kulturen, PCR)

Echokardiographie

Koronarangiographie zum Ausschluss eines Myokardinfarkts

Endomyokardbiopsie

Dallas-Kriterien

Immunologische Untersuchungen

Virusnachweis

Kardiales/Kardiovaskuläres MRI/CMR, falls die Situation des Patienten es zulässt

Antimyosin-Antikörper-Szintigraphie

Echo-Radionuklid-Ventrikulographie

Diagnose und Abklärungsstrategie

Zur Etablierung der Diagnose Myokarditis gibt es keinen nicht-invasiven Goldstandard. Wichtig sind folgende zwei Fragen:

- Wann sollte an die Verdachtsdiagnose Myokarditis gedacht werden?
- Wie kann ich die Verdachtsdiagnose Myokarditis bestätigen?

Bei Patienten mit klinisch-anamnestischem Myokarditisverdacht wird, insbesondere bei Auftreten von Thoraxschmerzen oder sonstigen klinischen Zeichen eines Myokardinfarkts, das Vorgehen wie in Abbildung 1 empfohlen. Eine Übersicht über die diagnostischen Möglichkeiten bietet Tabelle 3.

Neben der klinischen Untersuchung (Herzinsuffizienzzeichen), EKG (Arrhythmien), Herzenzymbestimmung und Röntgen-Thorax sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden. Dabei wird nach einer strukturellen Herzerkrankung und nach einem Perikarderguss gesucht sowie die linksventrikuläre Herzfunktion überprüft [3]. Bei klinischem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom ist eine Notfall-Koronarangiographie indiziert.

Obwohl der Nachweis eines Pathogens selten gelingt, sollten zumindest die häufigsten viralen und die behandelbaren bakteriellen Erreger gesucht werden. Ein positiver Serologiebefund ist zwar wegweisend, sichert jedoch nicht die Diagnose.

Bei der akuten Myokarditis können auch serologische Marker wie z.B. Interleukin (IL-10) und Fas-Liganden (FasL) bestimmt werden, die eher für prognostische Zwecke herangezogen werden. Höhere Werte sind mit einer erhöhten Mortalitätsrate [7], Q-Zacke oder Linkschenkelblock zusätzlich mit einer höheren Transplantationsrate vergesellschaftet [8].

Nach Ausschluss des Myokardinfarkts sollte bei fehlender Besserung nach medikamentöser bzw. chirurgischer Intervention (extracorporeal membrane oxygenation [ECMO], intra-aortic balloon pump [IABP]) und bei Vorliegen einer Dilatation des linken Ventrikels, Verschlechterung der Pumpleistung, hämodynamischer Instabilität, ventrikulären Arrhythmien und neu aufgetretenem AV-Block III. Grades eine Endomyokardbiopsie durch-

geführt werden, insbesondere bei den fulminanten und akuten Formen. Bei der Myokardbiopsie seien die Dallas-Kriterien erwähnt; sie dienen der Diagnose des Aktivitätsgrads der nicht ischämischen, entzündlichen Myokarditis durch immunhistochemische Beschreibung und Einteilung anhand von histochemisch gefärbten Myokard-Präparaten. Gesucht wird nach Inflammation, Lysen und Nekrosen der Myokardzellen. Diese Technik ist allerdings abhängig vom Untersucher (sampling error) und seiner subjektiven Interpretationsfähigkeit (interobserver variability) [2, 9].

Zur weiterführenden Diagnostik stehen immunologische Methoden wie die Immunfluoreszenz (Immunglobuline, Autoantikörper HLA-I und -II), die Immunperoxidase-reaktion (lymphozytäre Infiltrate) sowie die PCR (Virus-RNA) zur Verfügung.

Das MRI ist derzeit die wahrscheinlich sicherste Methode der nicht-invasiven Diagnosestellung mittels Visualisierung des myokardialen Ödems. Ein MRI kann aber wegen des logistischen Aufwands bei instabilen Patienten nicht in jeder Situation durchgeführt werden [2]. Bei der Antikörper-Szintigraphie richten sich Indium-markierte monoklonale Antikörper gegen das Myosin des Myokards, um eine Myokardnekrose zu identifizieren. Allerdings ist eine Differenzierung der Nekroseursache (Myokarditis versus ischämischen Myokardinfarkt) mangels Spezifität nicht möglich.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch müssen insbesondere die ischämische und valvuläre Herzkrankheit, Perikarditis, verschiedene Formen von Herzrhythmusstörungen, seltene Ursachen wie Takotsubo-Syndrom und pulmonale Ursachen (z.B. Lungenembolie) bedacht werden. Nicht zu vergessen sind toxische Ursachen (Alkohol, Kokain, Medikamente), Stoffwechselerkrankungen (Hyperthyreose), die seltener auftretenden Autoimmunerkrankungen und verschiedene Formen der Kardiomyopathie, insbesondere die Peripartum-Kardiomyopathie.

Therapie

Aufgrund der aktuellen Datenlage gibt es bislang kein standardisiertes Therapiekonzept. Zu den allgemeinen Empfehlungen gehören in erster Linie die körperliche Schonung und bei allen Formen der Myokarditis die rasche und adäquate Therapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Betablockern. Der nicht-selektive Betablocker Carteolol zeigte beim Coxsackievirus B eine Verbesserung der myokardialen Wanddicke, Candesartan verbesserte (zumindest im Mäuse-Versuch) das Überleben. Werden Auslöser identifiziert (z.B. Mykoplasmen oder Borrelia burgdorferi), sollten diese in Ergänzung zur symptomatischen Therapie eliminiert werden. Zu erwähnen ist jedoch, dass bislang nicht gezeigt werden konnte, dass die Behandlung der verursachenden Infektionen den Myokarditis-Verlauf beeinflusst [7].

Bei Rhythmusstörungen ist eine Therapie einzuleiten, um den Sinusrhythmus zu erreichen resp. zu erhalten,

damit sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) verbessert. Digoxin sollte bei der viralen Form wegen der erhöhten Expression der proinflammatorischen Zytokine und der damit verbundenen erhöhten Mortalitätsrate nicht verabreicht werden [11]. Bei Bedarf werden temporäre Schrittmacher und implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren eingesetzt.

NSAR zeigten in den Mausmodellen nicht nur keine Wirkung, sie erhöhten sogar die Mortalität. Auch Corticosteroide erwiesen sich als nachteilig, da sie durch die erhöhte myokardiale Virus-Replikationsrate über eine Dysfunktion der myokardialen Muskelfasermembran zur vermehrten Apoptose führen [2]. Eine antivirale Therapie müsste praktisch zum Zeitpunkt der Infektion begonnen werden. Da dies im klinischen Alltag nicht durchführbar ist, hat eine solche Medikation nur bei der akuten fulminanten Myokarditis einen Stellenwert [7]. Immunsuppressiva bewirken bei der chronischen Verlaufsform der Myokarditis ebenso keine Verbesserung/Veränderung bei den primären Endpunkten (Tod, Transplantation), die behandelten Patienten hatten jedoch eine signifikant bessere LVEF und waren klinisch in besserem Zustand als diejenigen der Placebogruppe [7]. Auch Immunglobuline und Interferone wurden eingesetzt, jedoch bislang ohne signifikanten Nutzen. Studien diesbezüglich laufen noch. Nach der aktuellen Datenlage ist die Immunsuppression bei der viralen Myokarditis also keine Option.

Bei der Riesenzellmyokarditis sollte man jedoch beim Auftreten von malignen ventrikulären Tachykardien und AV-Blockierungen eine Hochdosis-Steroidtherapie und die Gabe von Ciclosporin oder Azathioprin erwägen [1]. Auch bei der histologisch nachgewiesenen nekrotisierenden eosinophilen Myokarditis hat die Hochdosis-Steroidtherapie ihren festen Stellenwert [3]. Bei der fulminanten Myokarditis im Rahmen einer Sarkoidose profitieren die Patienten ebenfalls von einer Hochdosis-Steroidtherapie.

Ist die Situation trotz optimal eingesetzter und ausgebauter medikamentöser Therapie nicht beherrschbar, sollten extra- oder intrakorporale mechanische «Kunstherzen» (ventricular assist device [VAD] und extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]) als Übergangslösung bis zur Erholung oder bis zur Transplantation interdisziplinär diskutiert werden. Letzte Therapieoption ist die Herztransplantation.

Prognose und Prävention

Die Langzeitprognose der Myokarditiden ist unsicher und variiert zwischen den verschiedenen Verlaufsformen. Dennoch gibt es Prädiktoren, die eher für ungünstige Verläufe sprechen. Dazu gehören Synkope, prolongierte Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz sowie Q-Zacke oder ein Linksschenkelblock als Initialbefunde. Eine LVEF <40% und der Verlust der rechtsventrikulären Funktion erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Outcomes (Tod oder Transplantationsbedürftigkeit) [7, 8]. Ein weiterer, in prospektiven Studien belegter prognostischer Faktor ist die im Verlauf der Krankheit entwickelte sekundäre pulmonale Hypertonie [12]. Erhöhte serologische Marker wie Fas-Ligand und IL-10 werden in Verbindung gebracht mit schlechterem Outcome, einer erhöhten Mortalität und einer verminderten Erholung der LVEF [13]. Bei der Riesenzellmyokarditis zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Herztransplantation und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [7].

Es ist wichtig, die Patienten nach der akuten Erkrankung engmaschig (initial alle 1–3 Monate) kardiologisch zu überwachen, unabhängig von Prädiktoren.

Präventivmassnahmen existieren nicht. Die Entwicklung von Impfstoffen insbesondere gegen kardiogene Viren wäre möglicherweise eine gewinnbringende Option.

Korrespondenz:

Pract. med. Tanja Schneider
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
[Tanja.Schneider\[at\]hirslanden.ch](mailto:Tanja.Schneider[at]hirslanden.ch)

Empfohlene Literatur

- Cooper Jr L. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1526–38.
- Schultz J, Hilliard A, Cooper Jr L, et al. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(11):1001–9.
- Gupta S, Markham D, Drazner M, et al. Fulminant myocarditis. *Natural Clinical Practice Cardiovascular Medicine.* 2008;5:693–706.
- Naegeli B. Myokarditis: Diagnostik und Verlauf. *Kardiovaskuläre Medizin.* 2004;7:248–57.
- Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, et al. Q-wave and non-q-wave myocarditis with special reference to a clinical significance. *Jpn Heart J.* 1998;39(6):763.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.