

**24 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Myokarditis**  
**Autoren: T. Paul (Göttingen), C. Tschöpe (Berlin), R. Kandolf (Tübingen)**

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 13.06.2012

**1 Krankheitsbezeichnung: Myokarditis**  
**Geltungsbereich: Myokarditis im Kindes- und Jugendalter**

**2 Definition – Klassifikation - Basisinformation**

Unter einer Myokarditis versteht man eine Schädigung von Kardiomyozyten mit einer Infiltration des Herzmuskels mit Entzündungszellen zusammen mit Nekrosen und/oder einer Degeneration von Myozyten. Ausdrücklich ausgeschlossen ist eine ischämische Ursache. Die Entzündung kann in unterschiedlichem Umfang die Kardiomyozyten, das interstitielle und perivaskuläre Bindegewebe sowie intramurale koronare Arteriolen, Kapillaren und Venolen und in seltenen Fällen die epikardialen Gefäße einbeziehen (Towbin 2008, Kandolf 2011).

Die häufigste Ursache der Myokarditis im Kindesalter ist in Nordamerika und Europa eine virale Infektion des Herzmuskels. Zu den klassischen Erregern einer Virusmyokarditis zählen die Enteroviren (Coxsackieviren der Gruppe A und B, Echoviren, Polioviren) sowie die Adenoviren, wobei in den letzten Jahren zunehmend Parvovirus B19 und humanes Herpesvirus 6 als kardiotope Viren erkannt wurden. Weitere potentielle Erreger sind Ebstein-Barr Virus, Cytomegalievirus, Influenzaviren, Mumpsvirus, Herpes simplex Virus, Varicella-Zoster-Virus, Hepatitis C-Virus, Rötelnvirus, HIV und RSV. Nicht-virale Ursachen sind Infektionserreger wie Mykoplasmen, Rickettsien und weitere bakterielle Erreger. Protozoen (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*) und andere Parasiten wie Pilze und Hefen sowie das Diphtherietoxin sind weitere Pathogene. Hinsichtlich der seltenen bakteriellen Infektionen ist insbesondere im Kindesalter *Borrelia burgdorferi* (Lyme-Karditis) zu nennen. Schließlich können auch Arzneimittel wie zum Beispiel Antibiotika, autoimmunologische Erkrankungen bzw. Vaskulitiden, das Kawasaki-Fieber und die Sarkoidose eine Myokarditis verursachen (Towbin 2008, Kandolf 2011). Die typischen autoimmunologischen Erkrankungen wie die Riesenzellmyokarditis und die eosinophile Myokarditis kommen im Kindesalter praktisch nicht vor. Die rheumatische Myokarditis als allergisch-hyperergische Reaktion mit Ausbildung rheumatischer Granulome im Rahmen des durch  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken ausgelösten rheumatischen Fiebers ist in ihrer Häufigkeit deutlich rückläufig.

Bei einer Beteiligung des Perikards liegt eine Perimyokarditis vor. Eine alleinige Perikarditis ist selten, da meistens die epikardialen Myokardanteile von der Entzündung mitbetroffen sind.

Der Untergang von Kardiomyozyten ist durch einen direkten Zellschaden durch das infektiöse Agens sowie auch durch die Immunabwehr des Kindes verursacht. Aufgrund der möglichen Persistenz kardiotroper Viren sowie der begleitenden Immunreaktion kann die akute Myokarditis in eine chronische dilatative Kardiomyopathie mit signifikanter Morbidität und Letalität im Kindesalter übergehen (Nugent 2003, Levine 2010).

Nach aktuellem Verständnis verläuft die Myokarditis in 3 Phasen. In der Akutphase erfolgt die Invasion des Myokards mit Entzündungszellen mit nachfolgender Myokardnekrose und Apoptose. Anschließend folgt die subakute Phase der Erkrankung mit Aktivierung des Immunsystems in Form von Killerzellen, Makrophagen und T-Zellen. Diese Phase geht mit dem größten Ausmaß an Myozytenzerfall einher, da hier selektiv durch die T-Zellen die Virus-infizierten Kardiomyozyten eliminiert werden. Diese Erkenntnisse haben die aktuellen Behandlungsstrategien in Form einer immunmodulierenden und immunsuppressiven Therapie wesentlich beeinflusst. Die dritte Phase der Erkrankung ist die Ausheilungsphase, welche durch eine Fibrose des betroffenen Myokards

charakterisiert ist. Im Falle einer anhaltenden Entzündungsreaktion mit oder ohne Viruspersistenz können sich eine Dysfunktion und Dilatation des linken Ventrikels entwickeln (Levine 2010, Kindermann 2012).

Der klinische Verlauf der Myokarditis ist akut oder chronisch, häufig gutartig und das Krankheitsbild passager. Die kardiale Beteiligung ist meist fokal, seltener diffus mit Ventrikeldilatation und globaler Herzinsuffizienz wie bei einer dilatativen Kardiomyopathie. Bei den fulminanten Verlaufsformen kommt es innerhalb weniger Tage zum Pumpversagen des linken Ventrikels. Es können sowohl bradykarde (Blockierungen der AV-Überleitung) als auch tachykarde Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachyarrhythmien) auftreten.

Die Myokarditis ist eine Erkrankung, die wahrscheinlich nicht selten unerkannt bleibt. Angaben zur Inzidenz anhand von autoptischen Untersuchungen bei Unfallopfern und Kindern nach plötzlichem Herztod reichen von 4% bis 21%. Zweifellos ist die akute Myokarditis eine bedeutsame Ursache für die Morbidität und Mortalität bei Kindern und jungen Erwachsenen (Sole 1993, Theleman 2001).

### **3 Leitsymptome**

Die klinische Symptomatik der Myokarditis im Kindesalter reicht von asymptomatischen Verläufen bis zum kardiogenen Schock und plötzlichem Herztod. Das klinische Bild variiert mit dem Alter der Kinder. Neugeborene und junge Säuglinge können unspezifische Symptome einer Infektion mit Fieber, Apathie und Trinkschwäche entwickeln, oder sie können durch Apnoen, Zyanose und vermehrtes Schwitzen auffallen. Je jünger das Kind ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass sich eine intrauterine Myokarditis postnatal als eine chronische Erkrankung manifestiert (PBV19, CMV). Bei älteren Kindern und Jugendlichen ist das klinische Bild ebenfalls variabel. Häufig ging dem Erkrankungsbeginn ein 10 bis 14 Tage zurückliegender Virusinfekt voraus. Die meisten Kinder klagen über unspezifische respiratorische oder gastrointestinale Beschwerden, präkordiale Stiche oder Brustschmerzen. Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen wie supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien sowie AV-Blockierungen sind ebenfalls nicht selten.

### **4 Diagnostik**

Die Diagnose einer Myokarditis ist im Kindesalter häufig nicht einfach zu stellen. Sie sollte bei jedem Säugling oder Kind mit einer ungeklärten Herzinsuffizienz sowie inadäquater Herzfrequenzsteigerung und/oder Rhythmusstörungen bedacht werden.

#### **4.1 Zielsetzung diagnostischer Verfahren**

Die Diagnose einer Myokarditis gelingt nur durch das Zusammenführen von klinischen, histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Befunden.

#### **4.2 Apparative Diagnostik inklusive Bewertung**

##### **4.2.1 Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist primär zum Ausschluß anderer Ursachen einer Herzinsuffizienz wichtig. Eine systolische und diastolische Dysfunktion und/oder Dilatation des linken Ventrikels ist der typische Befund bei einer Myokarditis. Aber schon Zeichen der isolierten diastolischen Funktionsstörung bei noch erhaltener EF (>50%) können auf eine Myokarditis hinweisen. Die Anwendung moderner Techniken wie der Gewebedoppler zur Bestimmung des Füllungsindex  $E/E'$  gilt als Goldstandard zur Erfassung der diastolischen Funktion und gilt bei einem  $E/E' \leq 8$  als normal (Paulus 2007). Aber auch die Strain-Echokardiographie ist hier von Bedeutung, um Frühstadien kardialer Limitationen nachweisen zu können (Kasner 2010). Bei Erwachsenen ist die Bedeutung der diastolischen Dysfunktion für die Diagnose der Myokarditis gut evaluiert, für das Kindesalter liegen bislang keine Daten vor. Segmentale Wandbewegungsstörungen sind ebenfalls häufig, die globale Einschränkung der Pumpfunktion steht jedoch im Vordergrund. Zusätzlich besteht meist eine Mitralklappeninsuffizienz unterschiedlichen Ausmaßes, ein Perikarderguß liegt häufig in unterschiedlichem Ausmaß vor (Towbin 2008).

#### 4.2.2 EKG

Im Standard-EKG finden sich bei über 90% der Kinder mit einer manifesten Myokarditis Auffälligkeiten. Die häufigsten Veränderungen sind die Sinustachykardie (46%), Repolarisationsstörungen (32-60%), Veränderungen der elektrischen Herzachse (53%) und Zeichen der ventrikulären Hypertrophie (46%). Weitere typische Befunde sind Infarktzeichen, Niedervoltage, P-Wellenveränderungen sowie die typischen Zeichen einer begleitenden Perikarditis (Durani 2007, Freedman 2007, Towbin 2008). Verdachtsmomente werden durch das Langzeit-EKG erhärtet. Die Sensitivität und Spezifität des EKG für die Diagnose der Myokarditis ist niedrig (Cooper 2009).

#### 4.2.3 Röntgen-Thoraxaufnahme

Zur Differentialdiagnose empfiehlt sich eine Röntgen-Thoraxaufnahme. Häufigster pathologischer Befund ist die Kardiomegalie mit verstärkter Lungengefäßzeichnung bis zum Lungenödem bei der Hälfte der Kinder (Durani 2007, Freedman 2007).

#### 4.2.4 Labordiagnostik

Biomarker für eine myokardiale Schädigung sind nur bei einem geringen Anteil der Patienten mit einer akuten Myokarditis erhöht. Die Erhöhung der Kreatinkinase sowie deren Subtypen (CK-MB) sowie des Serum Troponin T haben eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 86% für eine Myokarditis im Kindesalter (Soongswang 2005). Allerdings ist die Analyse der Herzmuskelenzyme bei subklinischer Myokarditis nicht hilfreich.

Die häufig noch praktizierte serologische Bestimmung von virusspezifischen Antikörpern bei Patienten mit vermuteter Myokarditis ist in der Regel ohne diagnostische Relevanz und deshalb nicht indiziert. Stattdessen sollte ein direkter Virusgenomnachweis im Blut und/oder Stuhl versucht werden (Mahfoud 2011). Ausnahmen sind die virale Hepatitis, HIV und die Borreliose.

Die Bestimmung des BNP/Nt-BNP ist sowohl zur Beurteilung der Ausgangssituation, als auch des Verlaufes ein wichtiger Parameter. Es ist auch hilfreich bei der Erkennung von Frühstadien kardialer Limitationen und bei der weiteren Einordnung der Bedeutung grenzwertiger echokardiographischer Befunde, z. B. zur diastolischen Dysfunktion (Kasner 2011).

#### 4.2.5 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMRT)

Das CMRT sollte durchgeführt werden:

- bei symptomatischen Patienten,
- bei Patienten mit klinischen Hinweisen für eine Myokarditis
- und wenn das weitere klinische Management beeinflusst würde (Friedrich 2009).

Das CMRT erlaubt prinzipiell die Darstellung des gesamten Myokards und somit auch die Detektion der unregelmäßig verteilten akuten Entzündungsherde. Bei klinischem Verdacht auf eine Myokarditis sind die folgenden Befunde des CMRT auf einen entzündlichen Prozess hinweisend: regionale oder globale Signalanhebung des Myokards in T2-gewichteten Schichten, erhöhte frühe globale myokardiale Gadoliniumanreicherung im Vergleich zwischen Myokard und Skelettmuskel, Nachweis einer fokalen Läsion bei später Gadoliniumanreicherung (Lake Louise Criteria; Friedrich 2009). Ein normaler MRT-Befund schließt allerdings eine Myokarditis nicht aus. Das MRT ermöglicht keine ätiologische Zuordnung der Myokarditis.

#### 4.2.6 Myokardbiopsie

Die Myokardbiopsie ist der Goldstandard für die Diagnostik der Myokarditis, allerdings ist diese Untersuchung speziell bei Säuglingen und Kleinkindern nicht risikolos. Potentielle Komplikationen sind ein Pneumothorax, Hämatothorax, Herzrhythmusstörungen, AV-Block, Perforation und Ableben des Patienten (Pophal 1999). Durch die Einführung moderner immunhistologischer Methoden zum Nachweis von Entzündungszellen und MHC Klasse II-Molekülen (Major Histocompatibility Complex) wurde die Sensitivität der Myokardbiopsie entscheidend verbessert (Kindermann 2008). Die

Indikation zur Myokardbiopsie ist für Erwachsene kürzlich in einer gemeinsamen Stellungnahme der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften publiziert worden (Cooper 2007). Die Myokardbiopsie wird im Kindesalter bei einer Kardiomyopathie ungeklärter Ursache empfohlen.

#### **4.2.6 Histologie**

Die Dallas Kriterien definieren die Myokarditis als eine Schädigung von Kardiomyozyten mit einer Infiltration des Herzmuskels mit Entzündungszellen zusammen mit Nekrosen und/oder einer Degeneration von Myozyten. Die Einteilung der Myokarditis erfolgt bei der initialen Biopsie in Abhängigkeit von der Ausprägung des inflammatorischen Infiltrats und des Ausmaßes der Nekrose als akute Myokarditis, Borderline Myokarditis oder keine Myokarditis. Bei der Verlaufsbiopsie erfolgt die Klassifizierung als fortschreitende Myokarditis, abheilende Myokarditis oder ausgeheilte Myokarditis. Durch immunhistologische Verfahren lässt sich insbesondere die abheilende, DD chronische Myokarditis sicher diagnostizieren (Kindermann 2008).

Während die akute Myokarditis durch eine ausgeprägte Infiltration des Myokards mit mononukleären Entzündungszellen und Nekrobiose von Myozyten charakterisiert ist, ist die chronische Myokarditis (dilatative Kardiomyopathie mit Entzündung, DCMi) eine immunhistologische Diagnose mit Nachweis von >14 Entzündungszellen (T-Lymphozyten und/oder Makrophagen; Kindermann 2008).

#### **4.2.7 Molekularpathologische Erregerdiagnostik**

Die In-Situ-Hybridisierung ermöglicht unter Verwendung markierter Erreger-spezifischer Sonden die Lokalisation einer Infektion in histologischen Schnittpräparaten mit Nachweis viraler RNA/DNA in spezifischen Zielzellen. Im Gegensatz zu den Enteroviren und Adenoviren, welche primär kardiale Myozyten infizieren, ist die PVB19-Myokarditis durch eine Infektion kleiner intramyokardialer Arteriolen und Venolen mit konsekutiver endothelialer Dysfunktion und sekundärer inflammatorischer Myokardschädigung charakterisiert. Herpesviren können vor allem in infiltrierenden myokardialen Entzündungszellen lokalisiert werden (Kandolf 2011).

Aufgrund der komplexen Technik und des zeitlichen Aufwandes für die In-Situ-Hybridisierung wurden in den letzten Jahren verstärkt Polymerase-Kettenreaktion (PCR) - Techniken zum Nachweis klinisch relevanter Infektionen des Herzmuskels eingesetzt. Die ätiopathogenetische Bewertung viraler PCR-Befunde muss auf dem Hintergrund immunhistologischer Befunde mit Nachweis bzw. Ausschluß einer signifikanten Inflammation erfolgen (Kandolf 2011). Nur so kann eine bedeutsame inflammatorische Viruspersistenz von einer asymptomatischen latenten Viruspersistenz ohne entzündliche Begleitaktivität unterschieden werden. Bei der PVB19-Myokarditis wurde eine Viruslast >500 Kopien/ $\mu$ g myokardialer Nukleinsäure als kritisch für die Aufrechterhaltung einer chronischen Myokarditis erkannt (Bock 2010).

#### **4.3 Differentialdiagnose**

Differentialdiagnostisch ist prinzipiell jede Erkrankung mit einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion in Erwägung zu ziehen, speziell die dilatative Kardiomyopathie.

#### **4.4-4.5 Nachweis- und entbehrliche Diagnostik entfallen.**

#### **4.6 Durchführung der Diagnostik und Therapie**

Die Durchführung der nicht-invasiven Diagnostik soll durch eine Kinderärztin/einen Kinderarzt mit der Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie erfolgen. Die invasive Diagnostik und Therapie sollte spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

### **5 Therapie**

Bislang liegen keine klinischen Studien zur spezifischen Therapie der Herzinsuffizienz bei pädiatrischen wie auch bei erwachsenen Patienten mit einer histologisch verifizierten Myokarditis vor. In der Akutphase mit positivem Troponin erfolgt eine kontinuierliche Monitor-Überwachung.

Die Herzinsuffizienz sollte mit initialer Bettruhe, körperlicher Schonung für 3-6 Monate und leitliniengerecht medikamentös mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten,  $\beta$ -Blockern sowie ggf. Diuretika und Aldosteronantagonisten behandelt werden (Expertenkonsens). Die Ergebnisse der Herztransplantation bei den schweren Verläufen bei Erwachsenen mit einer Myokarditis sind im Vergleich zu Patienten mit anderen kardialen Erkrankungen nicht ungünstiger (Cooper 2009). Vorteilhafter erscheint aber auch bei Kindern zunächst der Einsatz von Organersatzverfahren (Assist devices), da bei einem Teil der fulminanten Virusmyokarditiden innerhalb von Wochen eine deutliche Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion eintritt (Hetzler 2006). Die Therapie von bradykarden wie auch tachykarden Herzrhythmusstörungen sollte ebenfalls entsprechend den aktuellen Leitlinien erfolgen. Bei lebensbedrohlichen Tachyarrhythmien kann die vorübergehende Versorgung des Patienten mit einer „life-vest“ oder einem AED (ambulanter externer Defibrillator) statt einer ICD-Implantation erwogen werden.

Bei einer akuten Myokarditis mit gesicherter Virämie kann eine antivirale Therapie mit Immunglobulinen (1-2 g/kg KG über 48 h) aufgrund der vorliegenden Daten empfohlen werden (Robinson 2005). Eine immunsuppressive Therapie der akuten Virusmyokarditis mit Kortikosteroiden ist nicht indiziert, da hierdurch eine erhöhte Virusreplikation und Hemmung des endogenen Interferonsystems induziert werden kann (Kandolf 2011). Diese ist nur nach bioptischem Ausschluß einer Virusinfektion bei postviraler chronischer Myokarditis sowie bei kardialer Beteiligung bei entzündlichen Systemerkrankungen gerechtfertigt (Frustaci 2009, Kandolf 2011). Eine antivirale Chemotherapie mit Nukleosidanaloga zur Behandlung einer Herpesinfektion ist bislang nur für die CMV-Reaktivierung bei herztransplantierten Patienten etabliert. Die Effektivität von Typ-1-Interferonen (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) bei der Virusmyokarditis ist in Tiermodellen und Pilotstudien beschrieben worden (Kühl 2003, Cooper 2009, Schmaltz 1998).

Das Flussdiagramm (Abb. 1) fasst die diagnostischen und therapeutischen Schritte bei der Myokarditis im Kindesalter zusammen (Expertenmeinung). Beim klinischen Verdacht auf eine akute Myokarditis sollte eine Diagnostik zum direkten Virusgenomnachweis im Blut oder Stuhl veranlasst werden. Bei positivem Nachweis wird eine Immunglobulintherapie mit 1-2 g/kg über 24-48 Stunden empfohlen, bei negativem Befund wird symptomatisch behandelt. Die Therapie der Herzinsuffizienz erfolgt individuell in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien.

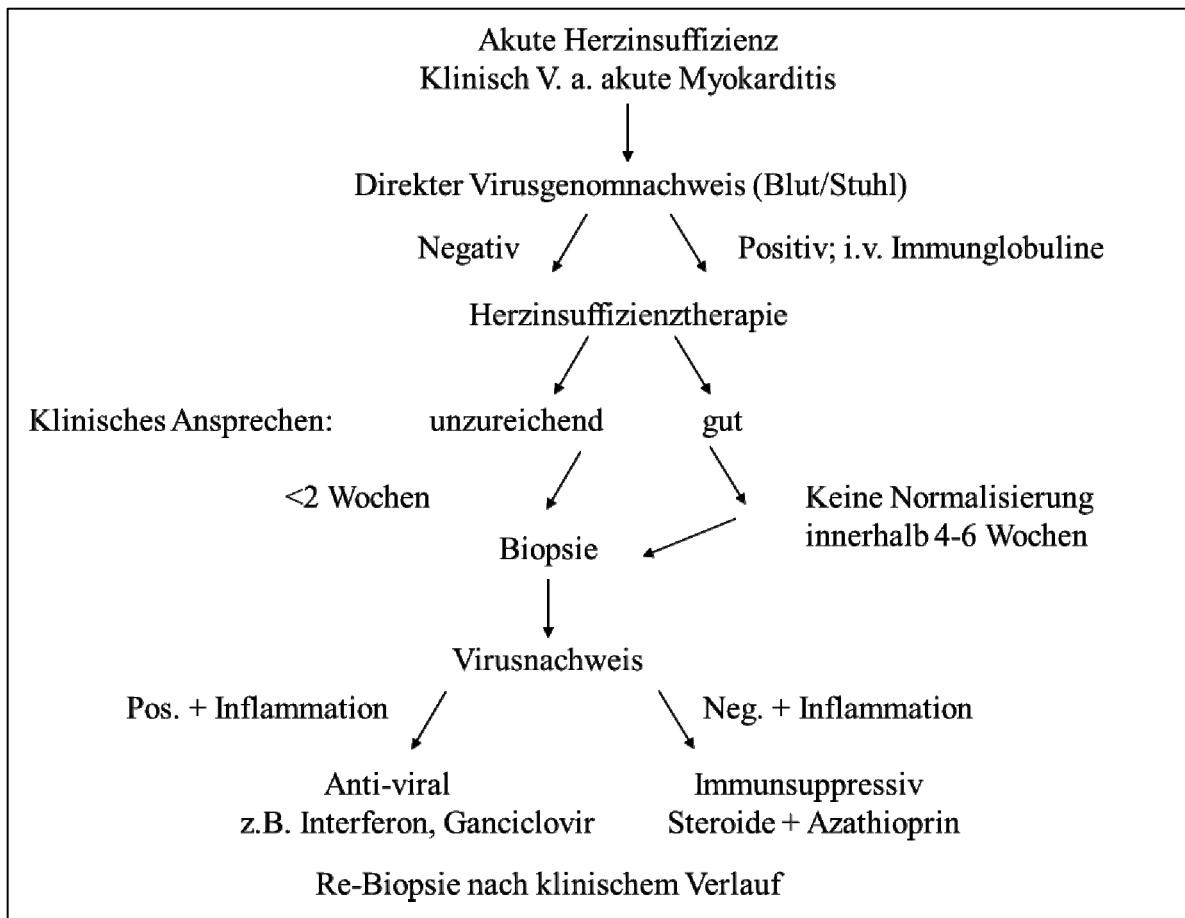
Sofern innerhalb der folgenden 14 Tage nach Therapiebeginn anhand des klinischen Befundes und der echokardiographischen Parameter ein unzureichendes Ansprechen der Behandlung zu dokumentieren ist, besteht in Anlehnung der Empfehlungen bei Erwachsenen die Indikation zur Myokardbiopsie mit dem Ziel der ätiopathologischen Klärung (Cooper 2007). Bei Instabilität muss die Indikation zur Myokardbiopsie auch früher gestellt werden. Gleiches gilt, sofern innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Therapiebeginn keine Normalisierung des echokardiographischen Befunds eingetreten ist.

Die weitere Vorgehensweise richtet sich nun nach den Befunden der histologischen Diagnostik sowie der molekularpathologischen Erregerdiagnostik aus der Myokardbiopsie. Sofern ein signifikanter Virusnachweis im Biopsat gelingt in Kombination mit den Zeichen einer Inflammation, kann eine immunmodulierende Therapie mit Interferonen erwogen werden. Erste Studien bei Erwachsenen zeigen, dass es gerade unter Interferon- $\beta$  zur Elimination von Enteroviren kommt. Der Effekt von Interferon bei einer kardialen Parvovirusinfektion mit hohen Kopiezahlen scheint weniger wirksam zu sein (Schultheiss 2011). Bei Nachweis von kardialen Herpesviren kann eine Therapie mit Ganciclovir erwogen werden. In dieser Situation ist von einem immunsuppressiven Therapieansatz dringend abzuraten. Bei alleiniger Inflammation ohne Virusnachweis besteht die Indikation zur immunsuppressiven Therapie mit Steroiden und Azathioprin (Frustaci 2008).

Die Indikation zur Re-Biopsie erfolgt in Abhängigkeit vom individuellen klinischen Verlauf.

Die Therapie der seltenen bakteriellen, parasitären und mykologischen Myokarditiden ist nach dem individuellen Erreger-spezifischen mikrobiologischen Befund auszurichten.

Abb. 1 Flußdiagramm



## 6 Prävention

Die nach STIKO empfohlenen Impfungen sollten zeitgerecht durchgeführt werden.

## 7 Nachsorge

Kinder mit abgelaufener Myokarditis bedürfen regelmäßiger langfristiger ambulanter kinder-kardiologischer Kontrolluntersuchungen, da auch späte Verschlechterungen beschrieben wurden (Escher 2011).

## 8 Literatur

1. Bock CT, Klingel K, Kandolf R (2010) Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 362: 1248-1249.
2. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM (1999) Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 14: 915-20.
3. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R (2007) 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. *Eur Heart J* 28: 3076-93.
4. Cooper LT (2009) Myocarditis. *N Engl J Med* 360: 1526-1538.
5. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL (2009) Pediatric myocarditis: presenting clinical



- characteristics. *Am J Emerg Med.* 27: 942-7.
6. Escher F, Westermann D, Gaub R, Pronk J, Bock T, Al-Saadi N, Kühl U, Schultheiss HP, Tschöpe C (2011) Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis. *Heart* 97: 709-714.
  7. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J (2007) Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics* 120: 1278-1285.
  8. 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 JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis (2009) Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 53: 1475-87.
  9. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C (2009) Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 30: 1995-2002.
  10. Hetzer R, Stiller B (2006) Technology insight: use of ventricular assist devices in children. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:377-86.
  11. Kasner M, Gaub R, Sinning D, Westermann D, Steendijk P, Hoffmann W, Schultheiss HP, Tschöpe C. (2010) Simultaneous estimation of NT-proBNP on top to mitral flow Doppler echocardiography as an accurate strategy to diagnose diastolic dysfunction in HFNEF. *Int J Cardiol* . 2011 May 19; 149(1):23-9. Epub 2010 Jan 6.
  12. Kandolf R (2011) Myokarditisdiagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 136: 829-835.
  13. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M (2008) Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 118: 639-48.
  14. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M (2012) Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 59: 779-792.
  15. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP (2003) Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 107: 2793-8.
  16. Levine MC, Klugman D, Teach SJ (2010) Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr* 22: 278-283.
  17. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Kindermann I (2011) Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 32:897-903.
  18. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, Davis AM, Kahler SG, Chow CW, Wilkinson JL, Weintraub RG; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study (2003) The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 348: 1639-46.
  19. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28: 2539-50.
  20. Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL, Bacanu SA, Webber SA, Etedgui JA, Neches WH, Park SC (1999) Complications of endomyocardial biopsy in children. *J Am Coll Cardiol* 34: 2105-10.
  21. Robinson JL, Hartling L, Crumley E, Vandermeer B, Klassen TP (2005) A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BCM Cardiovasc Disord* 5: 12.
  22. Schmaltz AA, Demel KP, Kallenberg R, Neudorf U, Kandolf R, Bültmann B (1998) Immunosuppressive therapy of chronic myocarditis in children: Three cases and the design of a randomised prospective trial of therapy. *Pediatr. Cardiol.* 19:235-239.

23. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT (2011) The management of myocarditis. *Eur Heart J* 32: 2616-2625.
24. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, Laohaprasittiporn D, Kangkagate C, Punlee K, Limpimwong N (2005) Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 26: 45-49.
25. Sole MJ, Liu P (1993) Viral myocarditis: a paradigm for understanding the pathogenesis and treatment of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 22 (Suppl A): 99A-105A.
26. Theleman KP, Kuiper JJ Roberts WC (2001) Acute myocarditis (predominantly lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am J Cardiol* 88: 1078-1083.
27. Towbin JA (2008) Myocarditis. In: Allen HD, Dricoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds.) *Moss and Adam's Heart disease in infants, children, and adolescents. Including the fetus and young adult*. 7<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp. 1207-1225.