

Virusinduzierte Myokarditis beim mutmaßlichen plötzlichen Kindstod

Neue Erkenntnisse durch immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen

Die Bearbeitung plötzlicher und unerwarteter Todesfälle gehört zum Aufgabenspektrum rechtsmedizinischer Tätigkeit und wird zudem von der staatsanwaltschaftlichen Pflicht umfasst, im konkreten Fall sowohl be- als auch entlastende Umstände zu ermitteln. Hinzu kommt, dass neben der im Einzelfall strafrechtlich bedeutsamen exkulperierenden Wirkung einer Diagnose auch die Kenntnis der Todesursache eine befriedigende Funktion haben kann und unnötige Selbstvorwürfe vermeiden hilft (s. Beispiel).

Beispiel

Anlässlich seiner Taufe wurde ein 7 Monate alter Säugling in den späten Abendstunden der auf dem Sofa liegenden, alkoholisierten und übergewichtigen Tante anvertraut, während die Eltern mit Aufräumarbeiten beschäftigt waren. Nach ca. 30 min fand der Vater den leblosen Säugling zwischen dem Körper der Frau und der Rücklehne des Sofas, und es drängte sich die Annahme auf, die Tante habe den Säugling in ihrem alkoholisierten Zustand erdrückt. Sofortige Reanimationsmaßnahmen blieben erfolglos. Weder die Angehörigen noch der Notarzt und die Polizei schlossen ein Erdrücken oder auch ein Ersticken des Säuglings durch die eingeschlafene Tante aus. Die Obduktion erg-

ab makroskopisch weder Hinweise auf eine komprimierende Gewalt noch auf ein todesursächliches Ersticken. Konventionell-histologische Färbungen der Myokardproben ließen zwar stellenweise eine leicht vermehrte zelluläre Infiltration im myokardialen Interstitium erkennen, erlaubten jedoch nicht die zuverlässige Diagnose einer Myokarditis. Erst immunhistochemische Untersuchungen zeigten vermehrte CD45Ro+-T-Lymphozyten und CD68+-Makrophagen sowie eine deutliche Expression der „Human-leucocyte-antigen“- (HLA-)Klasse-II-Moleküle. In den Myokardproben konnten Epstein-Barr-Viren (EBV) nachgewiesen werden, sodass von einer letalen EBV-Myokarditis ausgegangen werden konnte. Dies war ein Befund, der in der betroffenen Familie wegen der exkulperierenden Wirkung für die Tante große Erleichterung auslöste.

Myokarditis und "sudden infant death syndrome"

Die Myokarditis gilt als ein häufig verkanntes Krankheitsbild. Bei der mutmaßlich hohen Beteiligung des Myokards im Rahmen viraler Infekte kommt es aufgrund der relativen Symptomarmut ohne klinische Relevanz sehr häufig nicht zu einer spezialisierten Diagnostik in einem kardiologischen Zentrum [78]. Mit neuerer immunhistochemischer und molekular-

pathologischer Diagnostik gelang bei dilatativen Kardiomyopathien in zahlreichen Fällen der Nachweis persistierenden viralen Genoms in Kombination mit immunhistochemisch abweichenden Befunden, sodass ein Teil dieser Fälle nach neuerer Klassifikation als chronische Myokarditis bzw. inflammatorische Kardiomyopathie („inflammatory dilated cardiomyopathy“, DCMi) angesehen werden muss [28, 52].

Kasuistisch liegen Mitteilungen über virale Myokarditiden im Säuglings- und Kindesalter vor, bei denen die Diagnose unter Einsatz immunhistochemischer Methoden und molekularpathologischer Techniken erfolgte [24, 25, 26, 32, 94]. Kleinere Studien konnten die diagnostische Überlegenheit des kombinierten Einsatzes dieser Methoden auch für das Säuglingsalter zeigen [22, 23]. Einzelne Autoren mutmaßten, dass Fälle viraler Myokarditiden fälschlicherweise dem Phänomen des plötzlichen Kindstodes („sudden infant death syndrome“, SIDS; [93]) zugeordnet werden. Gelegentlich kann somit auch bei Todesfällen von Säuglingen und Kindern eine Myokarditis als Todesursache nachgewiesen werden. Bei älteren Kindern kam es nicht selten – wie dies auch von Erwachsenen berichtet wird – zum Todeseintritt unter körperlicher Belastung (Joggen, Schwimmen, Fußballspielen etc.; [14, 27, 83, 84]). Betroffene Patienten mit einer Myokarditis berichten

Tab. 1 Indizien für eine infektiologische Genese des plötzlichen Kindstodes. Nach [32]

- In den Tagen/Wochen vor dem Tod aufgetretene Infektionen in Form einer Tonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Otitis media oder Enteritis (ca. 50% der SIDS-Fälle)
- Die SIDS-Inzidenz ist bei endemischer Häufung von Infektionskrankheiten, z. B. durch RSV erhöht
- Das BALT soll bei Fällen von plötzlichem Säuglingstod vermehrt sein
- Final soll es infektionsbedingt zu einer Erhöhung der Körperkerntemperatur über 40°C und zu Schweißausbrüchen mit zum Auffindezeitpunkt noch teilweise durchfeuchteter Bettwäsche kommen
- Bei bis zu 50% aller SIDS-Opfer sollen vor dem Tod Symptome einer meist leichten Atemwegsinfektion vorgelegen haben
- Im Vergleich zu Säuglingen, die eines gewaltsamen Todes starben, soll eine erhöhte immunologische Reaktivität in den Schleimhäuten der oberen Luftwege und des Darmes feststellbar sein
- Erhöhte Werte für IL-6 sollen im Liquor von SIDS-Opfern nachweisbar sein; IL-6 produziert als endogenes Pyrogen und proinflammatorisches Zytokin Temperaturerhöhungen
- Häufung von SIDS-Fällen in der kalten Jahreszeit, also wenn auch Infektionen gehäuft auftreten
- In der Lungen-Lavage-Flüssigkeit von SIDS-Opfern wurden im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollkindern erhöhte IgG- und IgM-Werte nachgewiesen
- Der SIDS-Altersgipfel fällt mit der maximalen Abnahme der transplazentaren IgG-Mitgift zusammen
- Zeichen einer Stimulation der T-Lymphozyten im Gewebe von SIDS-Opfern sollen nachweisbar sein
- Viruserkrankungen unterschiedlicher Art sollen bei ca. 25% der SIDS-Opfer nachweisbar sein – meist Influenzaviren, RSV, Rhinoviren, Rotaviren, Adenoviren
- Bei der aus der pädiatrischen Literatur bekannten akuten Neugeborenenmyokarditis gelang teilweise der Nachweis einer viralen Infektion; in einem hohen Prozentsatz konnten Enteroviren, insbesondere Coxsackieviren der Gruppe B, nachgewiesen werden
- Bei der Obduktion finden sich häufig Hinweise auf Infektionen, z. B. des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts oder eine teils uni-, teils bilaterale mukopurulente Otitis media
BALT bronchusassoziiertes lymphoides Gewebe, Ig Immunglobulin, IL Interleukin, RSV „respiratory syncytial virus“, SIDS „sudden infant death syndrome“.

Tab. 2 Konventionell-histologische Diagnostik der Myokarditis nach Dallas-Kriterien. [1, 2]

Myokarditisstadium	Histologische Befunde
<i>Erste Endomyokardbiopsie</i>	
Aktive Myokarditis	Myozytolyse Lymphomonozytäres Infiltrat Interstitielles Ödem
Borderline-Myokarditis	Spärliche Ansammlung von Lymphozyten (Kontrollbiopsie)
<i>Kontrollbiopsie</i>	
Anhaltende Myokarditis	Unveränderter Nachweis einer Myokarditis
Heilende Myokarditis	Rückgang der lymphomonozytären Infiltration
Abgeheilte Myokarditis	Keine Myozytolyse Keine Nekrosen Keine vermehrten lymphomonozytären Zellen

Tab. 3 Lokalisationen für die Entnahme von Myokardproben. [22, 32, 33]

A)	Herzkammerwand rechts, basisnah
B)	Herzkammerwand rechts, spitzennah
C)	Septum interventriculare, basisnah
D)	Septum interventriculare, spitzennah
E)	Vorderwand linke Herzkammer, basisnah
F)	Vorderwand linke Herzkammer, spitzennah
G)	Hinterwand linke Herzkammer, basisnah
H)	Hinterwand linke Herzkammer, spitzennah

z. T. von einer noch nicht lange zurückliegenden Erkältungssymptomatik.

Zahlreiche Indizien sprechen für eine infektiologische Genese des SIDS (■ **Tab. 1**). Bei Fällen von mutmaßlichem SIDS

sind nach herkömmlicher morphologischer Diagnostik gelegentlich lymphomonozytäre (virale) Myokarditiden als Todesursache nachgewiesen worden ([8, 38, 39] u. a.). Daneben konnten uncharak-

teristische morphologische Befunde im Myokard von SIDS-Opfern erhoben werden [49, 50, 86, 87, 93].

Systematische, morphologische und molekularpathologische Untersuchungen von Myokardproben mutmaßlicher SIDS-Fälle im Vergleich zu einem altersgleichen Kontrollkollektiv lagen bis 2004 nicht vor. Die Ergebnisse derartiger Untersuchungen sind vor dem Hintergrund neuerer Erkenntnisse zur Chronologie viraler Myokarditiden [44, 69] zu sehen. Darüber hinaus ist die bisherige morphologische Myokarditisdiagnostik mithilfe konventioneller Myokardfärbungen im Sinne der Dallas-Kriterien (■ **Tab. 2** [1, 2]) mit der Aussagekraft einer immunhistochemischen Qualifizierung und Quantifizierung interstitieller myokardialer Leukozyten [34] im Vergleich zu betrachten. Nach deren Differenzierung in „Leucocyte-common-antigen⁺“-(LCA⁺-)Leukozyten, CD45Ro⁺-T-Lymphozyten und CD68⁺-Makrophagen sind diagnostische Grenzwerte in der Literatur für Erwachsene [20, 60, 67, 77, 95] und im Jahr 2004 erstmals für das Säuglingsalter [33] genannt.

Neben der zellulären immunhistochemischen Diagnostik sind mittlerweile zahlreiche nichtzelluläre Marker (u. a. Zytokine, HLA-Klasse-I- und HLA-Klasse-II-Moleküle, Selektine; [60]) in die immunhistochemische Myokarditisdiagnostik eingeführt worden.

Die immunhistochemische Diagnostik gilt als wesentlich sensitivere Methode [60], während nach herkömmlicher Diagnostik unter Beachtung der sog. Dallas-Kriterien von einer erheblichen Interobserver-Variabilität auszugehen ist [92]. Als weiteres diagnostisches Problem stellt sich die Probenauswahl dar. Myokarditiden können im Myokard fokal auftreten. Dies führt z. B. bei Endomyokardbiopsien zum „sampling error“ (falsch-negativer Befund), der in der klinischen Biopsiediagnostik durch immunhistochemische Methoden gemindert, jedoch nicht beseitigt werden kann [95]. Bei der Untersuchung von Todesfällen ist die erforderliche umfangreiche Probenentnahme einer hinreichend repräsentativen Zahl an Myokardproben im Rahmen der Autopsie möglich, sodass auch u. U. nur fokale (virusbedingte) inflammatorische Prozesse im Myokard erfasst werden können. Die konventionell-histologischen und die

R. Dettmeyer

Virusinduzierte Myokarditis beim mutmaßlichen plötzlichen Kindstod. Neue Erkenntnisse durch immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen

Zusammenfassung

Virusinduzierte Myokarditiden mit letalem Verlauf kommen auch im Säuglings- und Kindesalter vor, wenngleich die Diagnostik allein anhand der sog. Dallas-Kriterien schwierig sein kann und als unzuverlässig kritisiert wird. Immunhistochemische Methoden mit u. a. Charakterisierung und Quantifizierung von Entzündungszellen im myokardialen Interstitium sowie molekularpathologische Techniken zum Nachweis viralen Genoms im Myokard haben die Diagnostik erheblich verbessert. Dies gilt auch für plötzliche und unerwartete Todesfälle im Säuglings- und Kindesalter, insbesondere bei Fällen von mutmaßlichem plötzlichen Kindstod („sudden infant death syndrome“, SIDS), wie ein Blick in entsprechende Studien zeigt. So wurden autopsisch von SIDS-Opfern und altersgleichen Kontrollfällen mit bekannter nichtnatürlicher Todesursache entnommene Myokardproben molekularpathologisch mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion („polymerase chain re-

action“, PCR) bzw. der Reverse-Transkriptase- (RT-)PCR auf Enteroviren (EV), Adenoviren (AV), Parvovirus B19 (PVB19), Epstein-Barr-Viren (EBV) und Zytomegalieviren (CMV) untersucht. Immunhistochemische Untersuchungen der Myokardproben erfolgten zur Darstellung der „Leucocyte-common-antigen⁺“ (LCA⁺)-Leukozyten, CD45R0⁺-T-Lymphozyten und CD68⁺-Makrophagen ebenso wie zum Nachweis des frühen Nekrosemarkers C5b-9_(m)-Komplement-Komplex und des enteroviralen Kapsidproteins VP1. Teilweise ausschließlich im Myokard fanden sich die genannten Viren bei den SIDS-Fällen; die Proben des altersgleichen Kontrollkollektivs waren ausnahmslos virus-negativ. Im Vergleich zu den Myokardproben des Kontrollkollektivs zeigten SIDS-Fälle eine deutliche Infiltration des myokardialen Interstitiums durch CD45R0⁺-T-Lymphozyten, eine verstärkte Infiltration von LCA⁺-Leukozyten und CD68⁺-Makrophagen. Hinzu kamen einzel-

ne Fälle mit mikrofokaler Expression des Nekrosemarkers C5b-9_(m)-Komplement-Komplex und des enteroviralen Kapsid-Proteins VP1 im Myokard. In unterschiedlicher Intensität konnte die Expression der proinflammatorischen „Human-leucocyte-antigen“- (HLA-) Klasse-II-Moleküle (HLA-DP, -DQ, -DR), aber auch des endothelialen E-Selektins dargestellt werden. Auf der Basis der durchgeführten Untersuchungen erlaubten die immunhistochemische Charakterisierung und die Quantifizierung der interstitiellen myokardialen Leukozyten zudem den Vorschlag diagnostischer Grenzwerte auch für das Säuglingsalter.

Schlüsselwörter

Plötzlicher Kindstod · Myokarditis · Virusnachweis · Polymerase-Kettenreaktion · Immunhistochemie

Virus-induced myocarditis in suspected sudden infant death syndrome. New knowledge from immunohistochemical and molecular pathological investigations

Abstract

Virus-induced myocarditis is a common cardiac disease even in infants and children, but diagnosis can be difficult according to the Dallas criteria, which have been criticized as being too unreliable. The diagnosis has been substantially improved due to immunohistochemical techniques for characterization and quantification of myocardial inflammatory reactions as well as molecular pathological methods for viral genome detection. These new immunohistochemical and molecular pathological methods have confirmed the presence of viral infections and chronic myocarditis in a considerable number of cases of suspected sudden infant death syndrome. The published studies report on post-mortem samples from SIDS victims and controls which were prospectively investigated.

Pediatric cases of unnatural death served as controls. Myocardial samples were studied for enteroviruses, adenoviruses, parvovirus B19, Epstein-Barr viruses and cytomegalovirus applying the polymerase chain reaction. Immunohistochemical investigations were performed for LCA⁺ leucocytes, CD45R0⁺ T-lymphocytes and CD68⁺ macrophages as well as for the early necrosis marker C5b-9_(m) complement complex and the enteroviral capsid protein VP1. In addition, the expression of the inflammatory MHC class II molecules and the endothelial expression of E-selectin were detected. All the viruses tested were found in the myocardium in cases of suspected SIDS. Control group samples were completely virus negative. Compared to the controls, immunohistochemical investigations partially re-

vealed an increase in the number of CD45R0⁺ T-lymphocytes in myocardial samples in SIDS. Furthermore, cases with elevated numbers of LCA⁺ leucocytes and CD68⁺ macrophages, microfocal C5b-9_(m)⁺ necrosis and enteroviral VP1 capsid protein within the myocardium were detected. The results demonstrate a clearly higher prevalence of viral myocardial infections in cases of suspected SIDS. Preliminary criteria for cellular immunohistochemical diagnosis of viral myocardial affections derived from these findings are suggested.

Keywords

Sudden infant death syndrome · Myocarditis · Virus detection · Polymerase chain reaction · Immunohistochemistry

Tab. 4 Auswahl empfohlener konventionell-histologischer, immunhistochemischer und molekulargenetischer Untersuchungen bei SIDS-Opfern und Kontrollfällen. [22, 32, 33]

<i>Fixierung</i>	
– Fixativ	Neutrales Formalin oder NoTox
– Dauer	Kurz (bis 48 h, besser 24 h)
<i>Histologische Untersuchungen</i>	
– Hämatoxylin-Eosin-Färbung	Alle inneren Organe
– Mallory-Färbung oder Masson-Trichrom-Färbung, Luxol-Fast-Blue-, Elastica-van-Gieson-Färbung	Zusätzlich Myokard
<i>Immunhistochemische Nachweise</i>	
LCA, CD68, CD45R0 oder CD3, HLA-Klasse-II-Moleküle, C5b-9 _(m) -Komplement-Komplex, E-Selektin	Alle Myokardproben
<i>Molekularpathologische Tests</i>	
RT-PCR auf EV, PCR auf AV, EBV, PVB19, CMV, weitere Viren wünschenswert	Myokard; bei viruspositivem Myokard auch Leber- und Milzproben
AV Adenoviren, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, EV Enteroviren, LCA „leucocyte common antigen“, HLA „human leucocyte antigen“, PVB19 Parvovirus B19, SIDS „sudden infant death syndrome“, PCR „polymerase chain reaction“, RT reverse Transkriptase.	

Tab. 5 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der ersten DFG-Studie bei SIDS-Opfern und Fällen eines altersgleichen Kontrollkollektivs. (Nach [33])

	SIDS-Kollektiv (n=63)	Kontrollkollektiv (n=11)
<i>Konventionelle Histologie – Routinehistologie (außer Myokard)</i>	Kein todesursächlich relevanter Befund (einmal fokale interstitielle Pneumonie)	Kein vorbestehender pathologischer Befund
<i>Konventionelle Myokardhistologie</i>	Einmal lymphomonozytäre Myokarditis (CVB3 ⁺)	o.p.B.
<i>Immunhistochemie</i>		
– Leukozyten >15/HPF	7-mal erhöht (Myokarditis)	o.p.B.
– T-Lymphozyten >10/HPF	7-mal erhöht (Myokarditis)	o.p.B.
– T-Lymphozyten 5–9/HPF	11-mal (Myokarditisverdacht)	o.p.B.
– Makrophagen >10/HPF	6-mal (Myokarditisverdacht)	o.p.B.
– HLA-Klasse-II-Moleküle	3-mal +++; 6-mal ++; 54-mal +	0-mal +++; 2-mal ++; 9-mal +
<i>Molekularpathologie (Myokardproben)</i>		
– EV	14 positiv (4-mal CVB3)	0 positiv
– AV	2 positiv	0 positiv
– EBV	3 positiv	0 positiv
– PVB19	7 positiv	0 positiv
– HHSV-6	1 positiv	n.d.
+++ starke Expression, ++ mittelgradige Expression, + leichte Expression. AV Adenoviren, EBV Epstein-Barr-Virus, EV Enteroviren, HHSV-6 Humanes-Herpes-simplex-Virus-Typ 6, HPF „high power field“, HLA „human leucocyte antigen“, n.d. nicht durchgeführt, PVB19 Parvovirus B19, o.p.B. ohne pathologischen Befund.		

immunhistochemischen Befunde sollten bei Annahme einer viralen Myokarditis durch den molekularpathologischen Erregernachweis im Myokard ergänzt werden. Dies kann bei akuten Infektionen bzw. bei gegebener Viruspersistenz gelingen. Allerdings kann es auch nach gelungener Viruselimination zu einer fortbestehenden autoimmunologischen Myokarditis mit dann nicht mehr möglichem Erregernachweis kommen. Eine gleichartige Problematik findet sich bei der immunhistochemischen und molekularpathologischen Diagnostik dilatativer Myokarditiden, insbe-

sondere bei der Abgrenzung der DCMi gegenüber anderen Kardiomyopathieformen [61, 78, 79, 90].

Gelingt der molekularpathologische Nachweis viralen Genoms im Myokard, sollten die Befunde in der Gesamtschau interpretiert werden. Insbesondere muss nach derzeitigem Kenntnisstand eine Differenzierung bei den nachgewiesenen Viren erfolgen. Während der Nachweis von Enteroviren als häufige Erreger viraler Myokarditiden bereits für sich genommen als pathologischer Befund gelten kann (s. unten), kommt dem Nachweis etwa von Par-

vovirus B19 (PVB19) zunächst keine derartige Aussagekraft zu, wenngleich in den letzten Jahren PVB19 zunehmend als auch kardiotropes Virus und potenzieller Auslöser viraler Myokarditiden diskutiert wird [12, 13, 19, 30, 31, 62, 75, 88].

Mit den nachfolgend dargestellten Untersuchungen kann den aufgezeigten diagnostischen Problemen begegnet und die Inzidenz viraler Myokarditiden bei Fällen von mutmaßlichen SIDS unter Einsatz neuer diagnostischer Methoden eingegrenzt werden. Dabei soll insbesondere auf zwei von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Studien hingewiesen werden.

Entnahme von Myokardproben

In einer ersten Studie wurden autopsisch entnommene Gewebeproben von 63 verstorbenen Säuglingen untersucht, bei denen nach Abschluss der Obduktion eine Zuordnung zum SIDS favorisiert wurde [32, 33]. Als Kontrollen dienten Gewebeproben von Säuglingen mit bekannter nichtnatürlicher Todesursache. Bei der Asservation von Myokardproben musste der Tatsache Rechnung getragen werden, dass virale Myokarditiden in der konventionell-histologischen Diagnostik häufig ein fokales Verteilungsmuster aufweisen [17, 48, 91]. Um eine nahezu vollständige Begutachtung des Myokards zu gewährleisten, wurden 8 Myokardproben entnommen. Diese Myokardproben zwischen 1,5×0,2 cm (rechter Ventrikel, Querschnitt) und 1,5×1,2 cm (linker Ventrikel, teils Längs-, teils Querschnitt) sind angesichts der Größe eines Säuglingsherzens als hinreichend repräsentativ anzusehen. Damit kann ein mangels unzureichender Probenentnahme übersehener pathologischer Befund am Myokard nahezu ausgeschlossen werden. Die 8 Myokardproben wurden während der Obduktion aus den in **Tab. 3** genannten definierten Lokalisationen entnommen. Da sowohl die immunhistochemische als auch die molekularpathologische Diagnostik durch die Verwendung hochkonzentrierter Formaldehyds als Fixativ über einen längeren Zeitraum erheblich beeinträchtigt werden können, sollten sämtliche autopsisch entnommenen Proben maximal 48 h in neutral phosphatgepuffertem Formalin fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet wer-

Abb. 1 ► SIDS-Kollektiv.
a Diffuse lymphomonozytäre Myokarditis (HE-Färbung, Vergr. 200:1). **b** Einzelne Abbrüche von Myokardfasern und diffuses interstitielles Ödem ohne erkennbar vermehrte zelluläre Infiltration (HE-Färbung, Vergr. 200:1). **c** Fokales Ödem, Abbrüche von Myokardfasern, verstärkte begleitende zelluläre Infiltration (HE-Färbung, Vergr. 400:1). **d** Intramyokardiales Ödem und (bei 8 Myokardproben) singuläres fokales lymphomonozytäres Entzündungsinfiltrat (HE-Färbung, Vergr. 400:1)

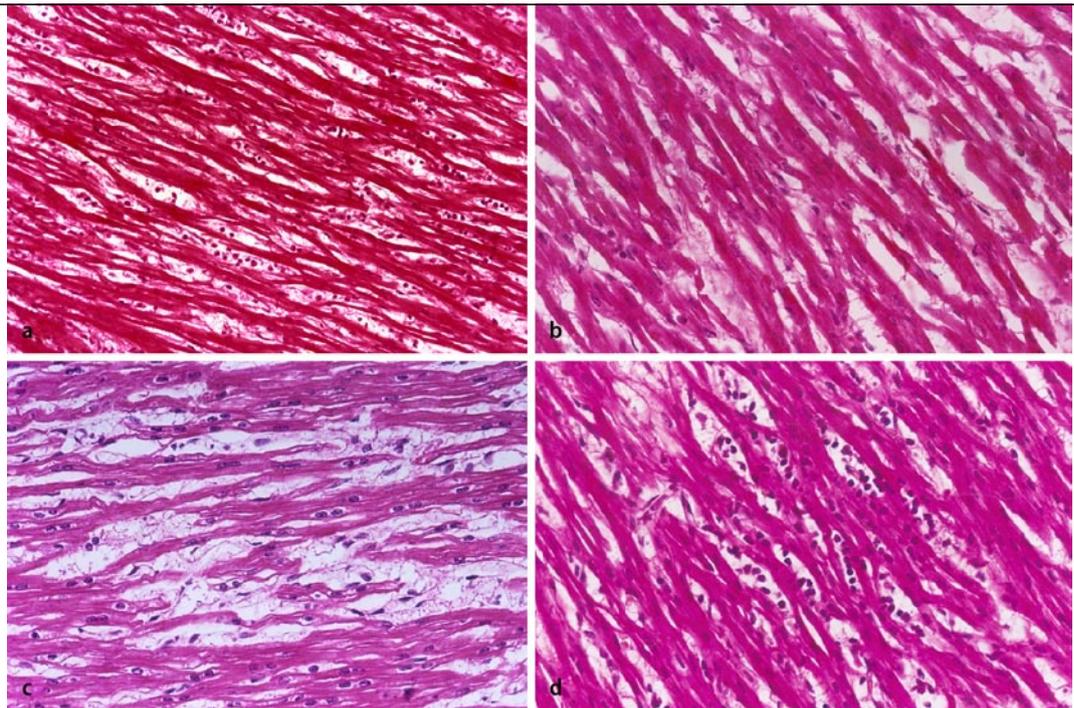
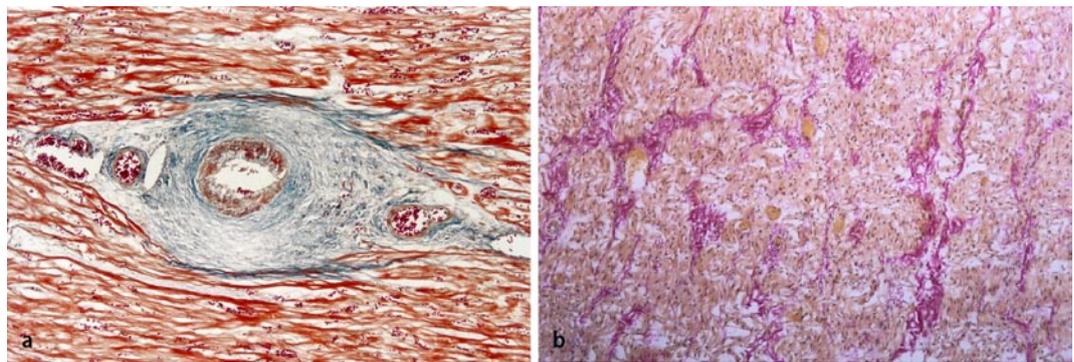


Abb. 2 ► SIDS-Kollektiv.
a Drei Monate alter, männlicher Säugling, betonte perivaskuläre Fibrose, chronische Myokarditis mit Nachweis von Coxsackievirus B3 (Elastica-van-Gieson-Färbung; Vergr. 400:1). **b** Fünf Monate alter, männlicher Säugling, diffuse interstitielle Fibrose, Verdacht auf chronische Myokarditis, kein Virusnachweis (Elastica-van-Gieson-Färbung; Vergr. 100:1)



den. Zugleich kann die Fixierung in einem alternativen Fixativ (z. B. NoTox; [71]) sinnvoll sein.

Diagnostik

Konventionell-histologische Verfahren

Alle anlässlich der Obduktion entnommenen Organproben sollen ebenso wie die jeweils 8 Myokardproben mit konventionell-histologischen Routinefärbungen (Hämalaun-Eosin-, Luxol-Fast-Blue-, Mallory-, Elastica-van-Gieson-Färbung etc.) aufgearbeitet und die Myokardproben unabhängig voneinander von 2 Untersuchern mikroskopisch untersucht werden. Während eine eindeutige, diffuse lymphomonozytäre Myokarditis in Fällen von mutmaßlichen SIDS sehr selten diagnostiziert wird, finden sich in einem Teil der Fälle zumindest fo-

kale lymphomonozytäre Infiltrate [22, 86]. Deren Interpretation ist umstritten; eine geringe entzündliche Infiltration („mild infiltration“) ohne Zeichen einer Myozytolyse soll bei extrakardial lokalisierten Infektionen vorkommen und ohne todesursächliche Relevanz sein [8, 45]. Die Vertreter dieser Ansicht geben jedoch keine Bezugsgröße an: Soll ein fokales Entzündungsinfiltrat in z. B. 8 Myokardproben unterschiedlicher Lokalisation ohne todesursächliche Relevanz sein, also letztlich ein Zufallsbefund? Nach eigenen Erfahrungen finden sich bei der Anfertigung weiterer Stufenschnitte häufig weitere fokale Infiltrate, sodass sich bei z. B. 3 fokalen Infiltraten in 16 Schnitten oder 5 in 24 Schnitten zumindest bei gleichzeitigem Erreger- bzw. Virusnachweis in Myokardproben doch die Frage nach der todesursächlichen Relevanz stellen muss.

Immunhistochemische Verfahren

Die immunhistochemische Aufarbeitung der Myokardproben kann mit zahlreichen zellulären und nichtzellgebundenen Antikörpern erfolgen. Zum Spektrum der zellgebundenen Antikörper zählen: LCA, CD3- oder CD45Ro (T-Lymphozytenmarker), CD68 – derzeit spezifischster Makrophagenmarker. Unter den proinflammatorischen Molekülen sind zu nennen: HLA-Klasse-I- (HLA-A, -B, -C) und Klasse-II-Moleküle (HLA-Dp, -DQ, -DR), aber auch Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-)α und das E-Selektin als endothelialer Marker. Zum Nachweis inflammatorisch bedingter myokardialer Einzelzellnekrosen kommt C5b-9(m)-Komplement-Komplex in Betracht (früher Nekrosemarker; [22, 30, 96]). Die immunhistochemisch charakterisierten Zellen können durch Auszählung in 20 repräsentativen Gesichtsfeldern bei starker

Tab. 6 Diagnostische Phasen einer akuten Virusmyokarditis. (Nach [44, 69])

Phasen (h post infectionem)	Diagnostik	Befunde
Frühphase	Ultrastrukturell und molekularpathologisch	Nachweis ultrastruktureller Veränderungen (Elektronenmikroskopie), molekularpathologischer Virusnachweis
Ca. 24–48 h	Immunhistochemisch	Zunehmend nachweisbare Befunde (Expression nichtzellulärer proinflammatorischer Moleküle, Adhäsionsmoleküle, Zytokine), allmähliche leukozytäre Infiltration
Ab ca. 24–48 h	Konventionell-histologisch	Gegebenenfalls Ausbildung einer Myokarditis entsprechend der Dallas-Kriterien, zunächst fokale Infiltrate

Vergrößerung (400:1; „high power field“, HPF) mit anschließender Mittelwertbildung quantifiziert werden.

Die Auszählung macht die vorherige mikroskopische Untersuchung aller Myokardschnitte nicht entbehrlich. Es ist im Gegenteil erforderlich, dass der Untersucher sich einen Überblick über folgende vorliegende Myokardveränderungen verschafft: akute Stauungshyperämie, interstitielles Ödem, eosinophile Homogenisierung des Zytoplasmas der Kardiomyozyten, Kaliberschwankungen der Herzmuskelzellen, Kerngrößenunterschiede, Faserdissektionen und irreguläre Anordnungen der Myokardfasern, interstitielle und perivaskuläre Fibrosen, Entzündungsinfiltrate im subepikardialen Fettgewebe sowie Kontrolle, ob die angestrebte immunhistochemische Darstellung gelungen ist. (Beispiel: Eindeutige interstitielle Rundzellen ohne färberische Darstellung müssen zur Wiederholung der immunhistochemischen Untersuchung zur Darstellung der Leukozyten bzw. T-Lymphozyten führen!) Vor dem Hintergrund dieser Befunde kann die zufällige Auswahl der 20 repräsentativen Gesichtsfelder erfolgen; weniger erfahrene Mikroskopiker können die Aussagekraft der Quantifizierung interstitieller Leukozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen durch Auszählung einer höheren Anzahl an Gesichtsfeldern verbessern. Schließlich können im Einzelfall wegen des fokalen Charakters der zellulären Infiltration bei Myokarditiden trotz Quantifizierung und Mittelwertbildung nur relativ niedrige Zellzahlen erreicht werden, sodass deren Aussagekraft relativiert werden muss, wenn bei der oben genannten unverzichtbaren routinehistologischen Untersuchung fokale Infiltrate nachgewiesen werden. Nach eigenen Erfahrungen empfiehlt sich in solchen Fällen die Anfertigung weiterer Stufenschnittpräparate mit Hämalaun-Eosin-Färbung, da

nicht selten bei zunächst einem Fokus in den genannten 8 Schnittpräparaten weitere fokale Infiltrate auftauchen. Finden sich dann z. B. 2 fokale Entzündungsinfiltrate in 12 Schnittpräparaten oder 4 in 18 Schnittpräparaten, kann die Diagnose einer Myokarditis mit zunehmender Zahl der (lymphomonozytären) Infiltrate auch ohne immunhistochemische Färbungen gestellt werden. Empfehlungen mit Mindestanforderungen zur konventionell-histologischen, immunhistochemischen und molekularpathologischen Myokarditisdiagnostik bei SIDS-Opfern und Kontrollfällen sind in **Tab. 4** genannt.

Molekularpathologische Techniken

Der Erfolg des Nachweises viralen Genoms in formalinfixiertem und paraffineingebettetem Gewebe hängt nicht nur von der Wahl des Fixativs, sondern auch von der Fixationsdauer ab [9]. Empfohlen wird eine Fixationsdauer bis zu 48 h (besser nur 24 h); danach sollte das Gewebe in Paraffin eingebettet werden. Bedeutsam für eine erfolgreiche molekularpathologische Aufarbeitung ist wohl weniger die Einbettung in Paraffin als das Fixativ (im Regelfall Formaldehyd) und die Fixationsdauer.

Mithilfe der PCR bzw. der RT-PCR können die paraffineingebetteten Myokardproben molekularpathologisch auf das Spektrum der in der Literatur als Erreger viraler Myokarditiden gerade auch im Säuglings- und Kindesalter genannten Viren untersucht werden [3, 4, 33, 35, 37]. Orientiert an der nach Literaturangaben zu erwartenden Häufigkeit von kardiotropen Viren sind folgende Viren zu favorisieren: Enteroviren (EV; [70, 98]), einschließlich der als besonders kardiotrop geltenden Coxsackieviren der Gruppe B, vor allem CVB₃ [81], Adenoviren (AV; [7]), Epstein-Barr-Virus (EBV; [65]), Parvovirus B19 (PVB19; [16]) sowie Zytomegalieviren (CMV; [21, 40, 41, 42, 85]). Ne-

ben den Myokardproben können zugehörige Blut-, Milz- und Leberproben ebenfalls molekularpathologisch untersucht werden. Nach Sequenzierung der positiv getesteten PCR-Produkte kann ein Abgleich mit der DNA-Datenbank (National Center for Biotechnology Information; PUBMED, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) erfolgen. Die Details der molekularpathologischen Diagnostik einschließlich der verwendeten Primer sind früheren Publikationen zu entnehmen [3, 4, 26, 32, 33, 35, 37].

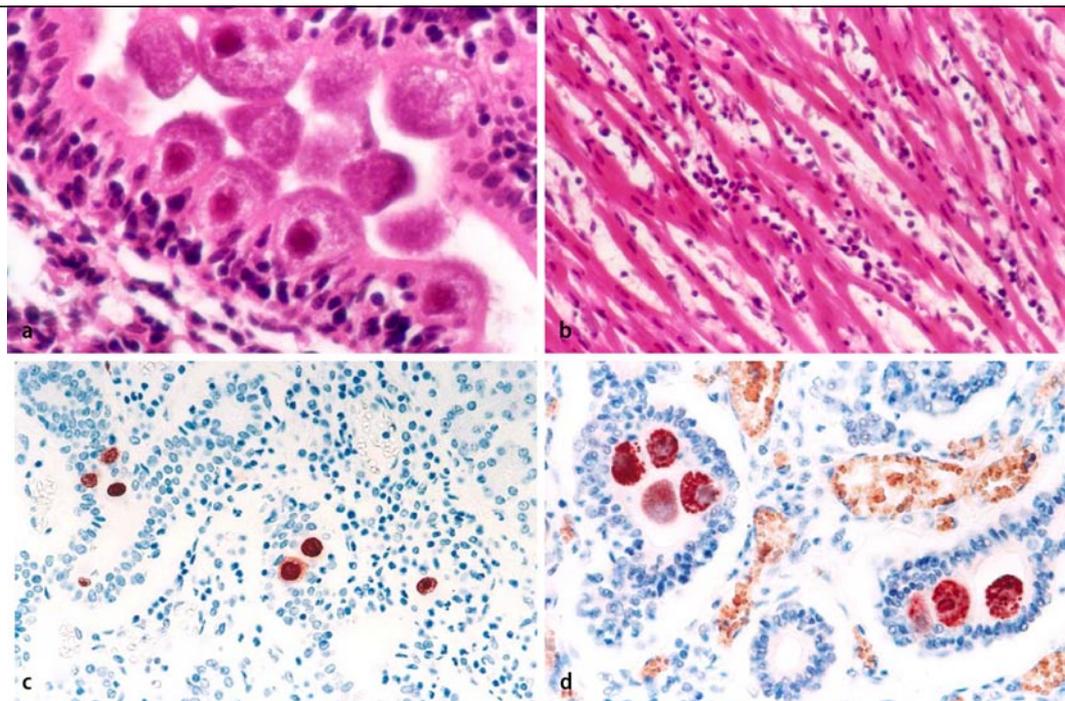
Ergebnisse

Histologische und immunhistochemische Untersuchungen

Bei den histologischen Routineuntersuchungen kann im Einzelfall – auch in Fällen von mutmaßlichem SIDS – bereits in konventionell-histologisch gefärbten Präparaten eine im Regelfall lymphomonozytäre (virale) Myokarditis diagnostiziert werden, z. B. in einem unter 63 mutmaßlichen SIDS-Fällen in der genannten ersten DFG-Studie (Förderkennzeichen DE 814-1; [33]). Dabei finden sich jedoch bei konventionell-histologischen Färbungen immer wieder Befunde, die nach ihrer Ausprägung eine eindeutige Diagnose nicht zulassen und eindrucksvoll die geringe diagnostische Aussagekraft der sog. Dallas-Kriterien mit der unvermeidbaren Interobserver-Variabilität demonstrieren (**Abb. 1**). In einzelnen Fällen kann eine mehr oder weniger ausgeprägte perivaskuläre oder auch interstitielle Fibrose den Verdacht auf eine chronische Myokarditis begründen (**Abb. 2**). Nicht immer gelingt dann noch der Virusnachweis in den Myokardproben.

Wie im Myokard sind konventionell-histologische Befunde im Sinne einer Virusinfektion auch in Lungengewebeproben nachweisbar, insbesondere ein prominentes bronchusassoziiertes Gewebe

Abb. 3 ► SIDS-Kollektiv, Befunde bei CMV-Infektion. **a** Sieben Monate alter, weiblicher Säugling, typische zytomegale Einschlüsse in den Drüsenepithelien in der Glandula parotis (HE-Färbung, Vergr. 400:1), **b** bei gleichzeitig fokaler leukozytärer Infiltration im Myokard der linksventrikulären Hinterwand (HE-Färbung, Vergr. 400:1). **c** Chronische Sialoadenitis bzw. Parotitis mit immunhistochemischer Darstellung von CMV⁺-Zellen (Vergr. 200:1). **d** Typische Einschlusskörperchen in zytomegalen Zellen, dargestellt mithilfe der In-situ-Hybridisierung bei CMV-Infektion der Glandula parotis (Vergr. 400:1)



(BALT), eine fokale oder gar diffuse interstitielle Pneumonie und zelluläre Veränderungen insbesondere der Alveolarmakrophagen (Pneumozyten II. Ordnung) mit zunehmender Zell- und Kernpolymorphie und hyperchromatischen Zellkernen [36, 40, 41, 42] bis hin zu mehrkernigen Riesenzellen (s. den Beitrag zu Infektionen des Respirationstraktes und zur letalen Masernviruspneumonie, beide in diesem Heft). Neben der Suche nach sog. Eulenaugenzellen bei CMV-induzierter Pneumonie im Lungengewebe sollte auch immer Speicheldrüsenparenchym (Glandula submandibularis, Glandula parotis) zum Nachweis oder Ausschluss typischer Kerneinschlüsse bei CMV-Infektion (■ **Abb. 3**) mikroskopiert werden. Bei gleichzeitigem Nachweis einer CMV-induzierten Sialoadenitis, einer interstitiellen Pneumonie und fokaler Infiltrate im Myokard, aber auch einer diffus im myokardialen Interstitium erhöhten Zellzahl gewinnt die Diagnose einer CMV-induzierten Myokarditis erhebliche Plausibilität als mögliche Ursache eines rhythmogenen Herztodes. Fokale interstitielle Pneumonien hingegen können für sich genommen nicht zwanglos als Todesursache in Anspruch genommen werden.

Die Ergebnisse der immunhistochemischen Charakterisierung und Quantifizierung von Leukozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen (LCA, CD45Ro, CD68) im myokardialen Interstitium mit den An-

gaben zum Kontrollkollektiv sind für die erste DFG-Studie in ■ **Tab. 5** dargestellt. Die Verteilung der zellulären Infiltration ergab in vielen Fällen kein homogenes Muster, vielmehr zeigten sich fokale akzentuiert vermehrt Entzündungszellen, z. T. auch unter Einbeziehung des Epikards. Neben der Intensität der zellulären Infiltration kann der Expressionsgrad proinflammatorischer Zytokine in die Beantwortung der Frage nach einem myokardialen Entzündungsprozess einbezogen werden (z. B. HLA-Klasse-II-Moleküle und endotheliales E-Selektin). Der semiquantitativ bestimmte Expressionsgrad der HLA-Klasse-II-Moleküle auf Leukozyten, einschließlich T-Lymphozyten, Makrophagen, Endothelzellen und dem Endokard (■ **Abb. 4**), ergibt bezogen auf das Gesamtmyokard, regelmäßig eine weitgehend einheitliche Intensität der Expression; dies stimmt mit den Erfahrungen anderer Untersucher überein. In einzelnen Fällen können mikrofokale myokardiale Einzelzellnekrosen mit dem frühen Nekrose-Marker C5b-9(m)-Komplement-Komplex in den Myokardproben mutmaßlicher SIDS-Opfer nachgewiesen werden [26].

Der Vergleich der Ergebnisse des SIDS-Kollektivs mit denen des altersgleichen Kontrollkollektivs erlaubt auch unter Orientierung an entsprechenden Publikationen zur Quantifizierung myokardialer Leukozyten bei Erwachsenen den

Vorschlag von Grenzwerten für das Säuglingsalter, gestützt auf die Auszählungsergebnisse [33].

Unter Zugrundelegung der Quantifizierung der Leukozyten und der T-Lymphozyten im Kontrollkollektiv können Grenzwerte benannt werden, bei deren Überschreiten die morphologische Diagnose einer lymphomonozytären (viralen) Myokarditis anhand der immunhistochemischen Befunde gestellt werden darf. Danach kann die Diagnose Myokarditis bei im Mittelwert erhöhten Leukozytenzahlen (>15/HPF) und erhöhten Zahlen an T-Lymphozyten (>10/HPF) gestellt werden. T-Lymphozyten-Zahlen von 5–9/HPF gelten als suspekt, ebenso im Mittelwert erhöhte Makrophagenzahlen (>10/HPF). Die Quantifizierung der Leukozyten im myokardialen Interstitium konnte mit diesen Grenzwerten in weiteren 11 von 63 Fällen die Annahme einer lymphomonozytären Myokarditis begründen [33]. Allerdings sind in der Frühphase viraler Myokarditiden (■ **Tab. 6**) selbst immunhistochemische Befunde nicht zwingend zu erwarten. In wiederum 11 weiteren Fällen bewegten sich die T-Lymphozyten-Zahlen im Mittelwert zwischen 5 und 9/HPF, sodass von Myokarditisverdachtsfällen ausgegangen werden durfte. Auch in dieser Gruppe zeigten sich vereinzelt mikrofokale Ansammlungen von CD45Ro⁺-T-Lymphozyten. In der Lite-

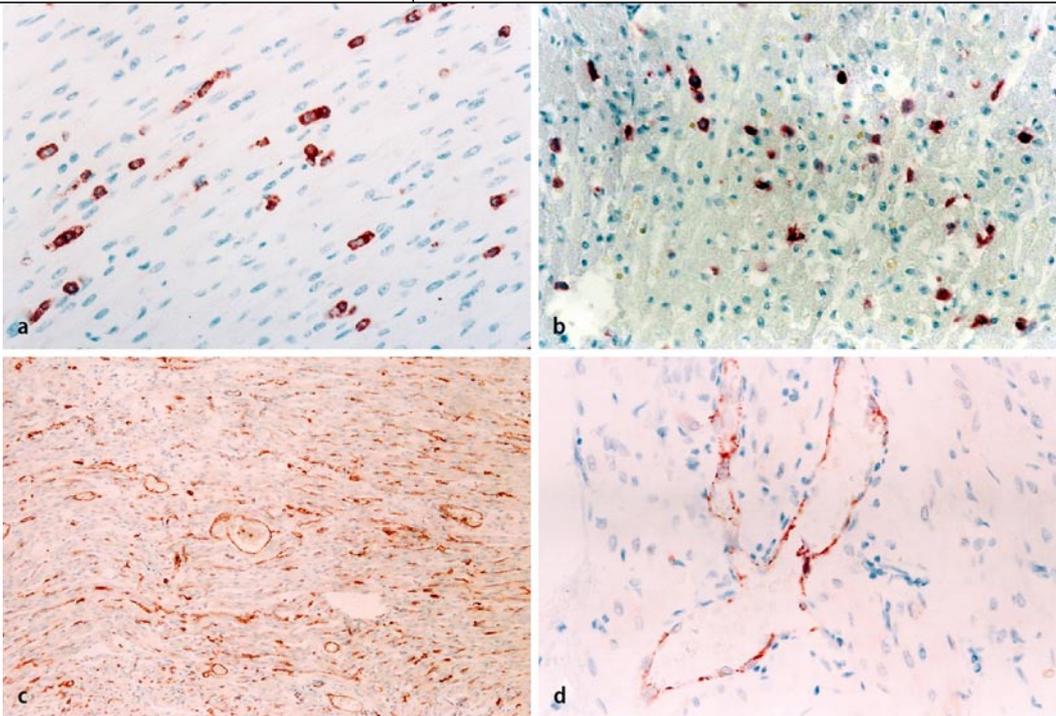


Abb. 4 ◀ SIDS-Kollektiv, immunhistochemische Befunde im Myokard. **a** Vermehrte fokale Infiltration mit LCA⁺-Leukozyten im Myokard (Vergr. 400:1). **b** Fokale Infiltration mit CD45R0⁺-T-Lymphozyten (Vergr. 400:1). **c** Deutlich vermehrte endotheliale und zelluläre Expression der HLA-Klasse-II-Moleküle in einem Fall von akuter Myokarditis (Vergr. 100:1). **d** Kräftige endotheliale Expression des proinflammatorischen E-Selektins in peripheren Koronararterien-ästen (Vergr. 400:1)

ratur werden nach Untersuchungen an Myokardproben von Erwachsenen bereits mehr als 2 T-Lymphozyten/HPF als pathologischer Befund angesehen, sodass einer erhöhten Zahl an T-Lymphozyten im Myokard eine besondere Aussagekraft zukommt (■ **Abb. 5**).

Molekularpathologische Diagnostik

Nach dem Ergebnis der immunhistochemischen Diagnostik waren Fälle mit viraler Affektion des Myokards zu erwarten. Der Nachweis von Desoxyribonukleinsäure- (DNA-) bzw. Ribonukleinsäure- (RNA-)Viren mithilfe der (RT)-PCR führte in 27 von 63 Fällen zum Nachweis viralen Genoms. Mit Abstand am häufigsten fanden sich in der ersten DFG-Studie Enteroviren (14-mal), gefolgt von PVB19 (7-mal), EBV (3-mal) und AV (2-mal). Hinzu kam in einem Fall eine Humanes Herpes-simplex-Virus-Typ-6- (HHSV-6) induzierte Myokarditis, die bereits allein anhand der überzeugenden immunhistochemischen Befunde diagnostizierbar war und um den molekularen Virusnachweis ergänzt werden konnte (externer Nachweis viralen Genoms; Prof. Kandolf, Tübingen). Allerdings korreliert der Virusnachweis, soweit derzeit beurteilbar, nicht zwingend mit der Intensität der immunhistochemischen Befunde. Ei-

nerseits kann sich virales Genom im Myokard nachweisen lassen, ohne dass sowohl konventionell-histologisch als auch immunhistochemisch eindeutig auffällige Befunde zu erheben waren, andererseits ist, bezogen auf die morphologisch auffälligen Befunde im Myokard, das Spektrum der eine Myokarditis auslösenden Viren nicht ausgeschöpft. Insbesondere stehen Untersuchungen zum Nachweis von Influenzaviren-Typ A und -Typ B aus.

Der Nachweis viralen Genoms im Myokard von SIDS-Opfern bei gleichzeitig negativem Virusnachweis in den zugehörigen Milz- und Leberproben spricht für eine isolierte virale Infektion des Myokards. Immunhistochemisch suspekt Befunde ohne korrespondierenden Nachweis viralen Genoms lassen einerseits bei der Probenauswahl für die molekularen pathologischen Untersuchungen weiterhin an einen „sampling error“ denken, andererseits ist das Spektrum an potenziell kardiotropen Viren diagnostisch nicht ausgeschöpft. Die Interpretation des alleinigen Virusnachweises hat zurückhaltend und für jeden Virustyp gesondert zu erfolgen. Insbesondere bei fehlendem konventionell-histologischen und immunhistochemischen Nachweis eines inflammatorischen Prozesses im Myokard ist zu fragen, ob der Virusnachweis für sich genommen als pathologischer Befund anzu-

sehen ist. Insoweit müssen die Virustypen gesondert betrachtet werden.

Enteroviren, insbesondere Coxsackievirus B3

Um die Bedeutung des Nachweises von Enteroviren im humanen Myokard zu erfassen, sollen pathophysiologische Aspekte ebenso wie epidemiologische Erkenntnisse herangezogen werden. In der Frühphase der enteroviralen Myokarditis kommt es nach endozytotischer Invasion in die Kardiomyozyten zur Virusreplikation mit nur elektronenmikroskopisch nachweisbarer intrazytoplasmatischer Vesikelbildung [51, 52, 55, 53, 54, 55, 56, 57, 58]. Dabei kann sich die Menge an Viruskomponenten innerhalb der infizierten Zelle sehr schnell vervielfältigen. Liegen in der Zelle virale Proteine und RNA-Genom in ausreichender Zahl vor, werden diese Komponenten zu infektiösen Virionen zusammengestellt („self assembly“). Zu den viralen Proteinen gehören z. B. die Hüllproteine der Enteroviren, die Kapsidproteine 1–4 (VP1–4). Die enterovirale Proteinase 2A zerstört den Dystrophin-Glykoprotein-Komplex, ein extrasarkomeres Protein des Zytoskeletts der Kardiomyozyten, und greift auf diese Weise den kontraktilen Apparat der Wirtszelle an. Durch molekulare biologische Untersuchungen konnte die genaue Bruchstelle, die „Hinge-3“-Region lokalisiert werden

[5, 6]. Diese Erkenntnisse am Mausmodell gelten als auf das Säuglingsmyokard übertragbar.

Nach epidemiologischen Untersuchungen gelten Enteroviren als häufige Erreger einer viralen Myokarditis, insbesondere die Coxsackieviren B (CVB)₁₋₅, und darunter gilt wiederum CVB₃ als besonders kardiotrop [59]. Enterovirale Infektionen können saisonal gehäuft [73], besonders im Sommer [43, 46], vorkommen. Gelegentlich wird von Epidemien berichtet [11, 29, 74, 82]. Humanpathogene Enteroviren zählen zu den bislang bestuntersuchten Virussystemen [52]. Noch nicht identifizierte genetische Faktoren sollen dafür verantwortlich sein, dass bei den meisten Menschen eine spontane Viruselimination aus dem Myokard gelingt. Diese effektive Viruselimination soll mit einer adäquaten natürlichen Killerzellantwort, einer T-Zellen vermittelten Beseitigung der virusinfizierten Zellen sowie mit einer Suppression der Histokompatibilitätsantigene (HLA-Klasse) einhergehen. Eine zytokinvermittelte Aktivierung phagozytierender Makrophagen und die Induktion des apoptotischen Zelltodes der virusinfizierten Zellen sollen hinzutreten [53, 76, 89]. Bereits die gesteigerte Expression proinflammatorischer Zytokine soll jedoch einen proarrhythmogenen Effekt haben [54]. Bei zusammenfassender Betrachtung wird nach derzeitigem Kenntnisstand davon ausgegangen, dass der Nachweis von Enteroviren im Myokard für sich allein bereits als pathologischer Befund anzusehen ist.

Adenoviren

Unter den Erregern einer viralen Myokarditis werden AV nach den Enteroviren häufig an zweiter Stelle genannt, insbesondere die AV₂ und 5 [10, 68, 70, 80]. In jüngerer Zeit gelang die Identifizierung eines gemeinsamen membrangebundenen Rezeptors für CV und AV [10, 66]. Dieser Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor (CAR) gehört zur Immunglobulinsuperfamilie und soll auch mit weiteren Viren aus der Gruppe der Enteroviren reagieren können [66]. Beim CAR handelt es sich um ein Genprodukt mit hohem Expressionsniveau in der embryonalen Entwicklung und bereits in der neonatalen Phase beginnender „down regulation“. Der Rezeptor fehlt unter physiologischen Bedingungen auf adulten Kar-

diomyozyten [10, 78]. Zumindest bei unreifen Neugeborenen und bei Frühgeborenen wäre ein postnatal zunächst persistierend relativ hohes Expressionsniveau des CAR-Gens eine molekulare Grundlage für einen erhöhten Kardiotropismus von CV und AV, möglicherweise aber auch von Enteroviren überhaupt [78]. Allerdings existieren keine Untersuchungen zu der Frage, ob im Vergleich zu Erwachsenen abweichende Myokarditisverläufe bei Säuglingen und/oder Kindern auftreten. Der Nachweis des CAR und dessen postnatal noch hohes Expressionsniveau lassen jedoch an eine bei Säuglingen andere Zeitdynamik denken.

Da die Infektion der Zielzelle über den CAR vermittelt wird, ist bei hohem Expressionsniveau dieses Rezeptors eine wesentlich raschere Virusinvasion in die Zielzellen vorstellbar. Raschere Verläufe bei hohem Expressionsniveau des CAR sind auch angesichts der Unterschiede im Myokardvolumen (Herzgewicht ca. 25–45 g bei Säuglingen, mehr als 300 g bei Erwachsenen) in Betracht zu ziehen. Eine (persistierende) hohe Expression des CAR in der Neonatalperiode wäre für adenovirale Myokarditiden, bezogen auf das SIDS-Kollektiv, eine molekularpathologische Erklärung dafür, dass unreife Neugeborene bzw. Frühgeborene häufiger SIDS-Opfer sind. Allerdings muss diese Hypothese durch vergleichende Untersuchungen des CAR-Rezeptor-Status von Frühgeborenen und Nichtfrühgeborenen verifiziert werden.

Epstein-Barr-Virus

Epstein-Barr-Viren sind als potenzielle Erreger einer viralen Myokarditis bekannt; im Rahmen einer infektiösen Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber, „kissing disease“) kommen auch plötzliche und unerwartete Todesfälle vor [15]. Obwohl die Durchseuchungsrate mit EBV mit dem Lebensalter zunimmt und im Erwachsenenalter hoch ist, werden EBV-induzierte Myokarditis und Perikarditis klinisch selten beobachtet [65] Todesfälle auch im Kindesalter kommen aber vor [47]. Im Säuglingsalter lässt der Nachweis EBV-spezifischer DNA-Sequenzen allerdings an eine Primärinfektion denken. Die Kenntnisse zur molekularen Pathologie von EBV sind noch sehr lückenhaft. Nach kasuistischen Mittei-

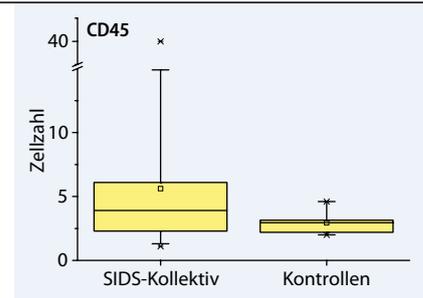


Abb. 5 ▲ Vergleich CD45R0⁺-T-Lymphozyten im Myokard beim SIDS-Kollektiv (n=63) und im altersgleichen Kontrollkollektiv (n=11)

lungen kann eine EBV-induzierte Myokarditis klinisch und echokardiographisch einen akuten Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock simulieren [65, 72, 97]. Der genaue Schädigungsmechanismus ist nicht bekannt. Der isolierte Nachweis von EBV in Endomyokardbiopsien von Säuglingen dürfte zwanglos in Kombination mit immunhistochemisch auffälligen Befunden zu der Schlussfolgerung einer EBV-induzierten Myokarditis führen. Eine Annahme, die auch für die berichteten EBV-positiven SIDS-Fälle nahe liegt, bei denen die zugehörigen Milz- und Leberproben EBV-negativ waren.

Parvovirus B19

In den letzten Jahren gab es zunehmend kasuistische Mitteilungen über PVB₁₉-induzierte Myokarditiden auch im Kindesalter [12, 13, 16, 19, 30, 31, 75]. Eine PVB₁₉-Variante ist aus der veterinärpathologischen Literatur als Erreger letaler Myokarditiden bei Welpen, sog. plötzlicher Hundetod, bekannt [64]. Nach derzeitigem Kenntnisstand erlaubt der alleinige molekularpathologische Nachweis von PVB₁₉ keine zuverlässige diagnostische Aussage; PVB₁₉-Genom kann gelegentlich in Blut- und Myokardproben nachgewiesen werden und gilt als ubiquitär verbreitet. Eine Interpretation des PVB₁₉-Nachweises in Myokardproben sollte daher im Zusammenhang mit den Ergebnissen weiterer, insbesondere immunhistochemischer Untersuchungen erfolgen.

Zytomegalievirus

Zytomegalieviren gelten als eher seltene Erreger einer Myokarditis. Gelegentlich finden sich CMV bei Säuglingen und Kindern in den Drüsenepithelien der Mundspeicheldrüsen, insbesondere der Glandula parotis ([18, 21, 63, 85]; ■ **Abb. 3**). Auch in

Fällen von mutmaßlichem SIDS kann neben der CMV-induzierten Sialoadenitis vereinzelt eine meist fokale Myokarditis nachgewiesen werden, wenn eine ausreichende Anzahl an Gewebeschnitten angefertigt wird und immunhistochemische Befunde im Sinne eines myokardialen Entzündungsprozesses zu erheben sind. Die Kombination von CMV-induzierter Sialoadenitis und fokaler Myokarditis bei gleichzeitig nachgewiesener Virämie verleiht der Annahme einer letalen Virusmyokarditis auch ohne immunhistochemische Untersuchungen eine hohe Plausibilität.

Diskussion

Die Interpretation der genannten Ergebnisse erfolgt einerseits mit Blick auf die Chronologie viraler Myokarditiden, andererseits ist die Relevanz des nachgewiesenen viralen Genoms im Myokard kritisch zu werten. Für das SIDS-Kollektiv gilt, dass eine Zuordnung des Todesfalles zum SIDS nur in Betracht kommt, wenn nach Ausschluss aller diagnostischen Möglichkeiten eine plausible Todesursache nicht nachgewiesen werden kann. Die konventionell-histologischen Befunde führten nur in einem von 63 Fällen zum Nachweis einer – hier CVB₃-induzierten – letalen Virusmyokarditis. In einem weiteren Fall wurde die nachgewiesene fokale interstitielle Pneumonie für sich allein nicht als todesursächlich gewertet, sodass nach Einsatz konventionell-histologischer Untersuchungen 62 Fälle einem SIDS zugeordnet werden mussten.

Die Chronologie viraler Myokarditiden zeigt, dass immunhistochemisch darstellbare proinflammatorische Prozesse in der Frühphase der Erkrankung nicht nachweisbar sind, sodass auch eine derart intensive zelluläre Infiltration des myokardialen Interstitiums, wie dies von den Dallas-Kriterien verlangt wird, nicht vorliegt. Der Vergleich der Zellzahlen im SIDS- und im Kontrollkollektiv konnte zu den für das Säuglingsalter vorgeschlagenen Grenzwerten für LCA⁺-Leukozyten, CD45Ro⁺-T-Lymphozyten und CD68⁺-Makrophagen führen (■ Tab. 5). Beim Überschreiten dieser Grenzwerte kann zukünftig auch im Säuglingsalter eine immunhistochemisch nachweisbare Myokarditis diagnostiziert werden.

Die auf das genannte Virenspektrum durchgeführten molekularpathologischen Untersuchungen haben im Kollektiv mutmaßlicher SIDS-Fälle im Rahmen der ersten DFG-Studie zum Nachweis von Enteroviren (n=14; davon 4-mal CVB₃), AV (n=2), EPV (n=3) und PVB19 (n=7) geführt. Eine zweite DFG-Studie (Förderkennzeichen DE 814-2) ergab, wie auf dem 20. Kongress der International Academy of Legal Medicine (IALM) 2006 in Budapest berichtet [40] vergleichbare Ergebnisse bei einem größeren Untersuchungskollektiv (129 mutmaßliche SIDS-Opfer, 17 Kontrollen): Bei fehlendem Virusnachweis in der Kontrollgruppe fanden sich im SIDS-Kollektiv – je nach eingesetzten Antikörpern – 14 Fälle mit immunhistochemisch diagnostizierbarer Myokarditis und 32 Fälle mit begründetem Myokarditisverdacht. Im Myokard der SIDS-Opfer fanden sich Enteroviren (17-mal; davon 7-mal CVB₃), AV (5-mal), EPV (3-mal), PVB19 (7-mal), HHSV-6 (2-mal; externer Virusnachweis, Prof. Kandolf, Tübingen), CMV (3-mal) und Toxoplasma gondii (1-mal; externer Nachweis, Prof. Kandolf, Tübingen). Insgesamt konnte in 38 Fällen der SIDS-Opfer (29,4%) virales Genom im Myokard nachgewiesen werden [40, 41].

Während bei den virusnegativen, aber immunhistochemisch positiv diagnostizierten inflammatorischen Prozessen im Myokard auch andere bislang nicht in das Untersuchungsspektrum einbezogene Virustypen als potenzielle Erreger in Betracht kommen, fanden sich auch viruspositive Fälle ohne signifikante histologische und immunhistochemische Auffälligkeiten. Dafür sind mehrere Erklärungsmöglichkeiten zu diskutieren: Grundsätzlich ist ein Virusnachweis ohne pathophysiologische Relevanz denkbar, ebenso ein derart früher rhythmogener Tod, dass selbst die immunhistochemische Diagnostik nicht „greift“. Denkbar ist weiterhin, dass die festgesetzten Grenzwerte bei der immunhistochemischen Diagnostik noch zu streng und insbesondere bereits niedrigere Zellzahlen für Leukozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen als pathologischer Befund zu werten sind. Möglicherweise kann hier eine Ausweitung des Spektrums immunhistochemischer Marker mehr diagnostische Sicherheit bringen.

Fazit für die Praxis

Die kombinierte immunhistochemisch-morphologische und molekularpathologische Diagnostik führt bei mutmaßlichen SIDS-Fällen zur Aufdeckung bis dato allein mit konventionell-histologischen Färbungen nicht nachweisbaren Virusmyokarditiden im Säuglings- und Kindesalter [32, 33]. Diagnostische Aussagekraft kann dabei bereits dem alleinigen Virusnachweis zukommen. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand zu Chronologie und Pathophysiologie viraler Myokarditiden sind post infectionem frühe inflammatorische Prozesse elektronenmikroskopisch und danach immunhistochemisch darstellbar; erst protrahiert kann sich das klassische Bild einer virusinduzierten lymphomonozytären Myokarditis im Sinne der Dallas-Kriterien zeigen. Die erarbeiteten Befunde sprechen dafür, dass in einem Teil der Fälle von mutmaßlichem SIDS im Rahmen einer viralen Myokarditis eine akute letale rhythmogene Asystolie auftritt. Diese Annahme wird durch zahlreiche in der Literatur mitgeteilte Erkenntnisse zu Epidemiologie und Pathophysiologie viraler Myokarditiden sowie auch durch mikromorphologische und molekularpathologische Befunde gestützt. Für die zukünftige Myokarditisdiagnostik bei Säuglingen können Empfehlungen ausgesprochen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. jur. R. Dettmeyer
Institut für Rechtsmedizin,
Justus-Liebig-Universität
Frankfurter Str. 58, 35392 Gießen
Reinhard.Dettmeyer@
forens.med.uni-giessen.de

Danksagung. Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. B. Madea, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, für die kontinuierliche Unterstützung und die Förderung der Forschungsarbeiten bei beiden DFG-Studien von 2001–2003 (DE 814-1) und von 2005–2007 (DE 814-2). Ferner gebührt Dank für die Unterstützung der multizentrischen Studie: Prof. Dr. M. Bohner, Dr. U. Cremer, PD Dr. H. Graß, Dr. Th. Plattner, PD Dr. K.H. Schiwy-Bochat, Dr. A. Schuff, Dr. J. Spherhake, Dr. K. Stein, Dr. G. Zimmer und den medizinisch-technischen Assistenten des Bonner Instituts für Rechtsmedizin: H. Langer, M. Lewejohann und S. Poster. In ausgewählten Fällen wurden Myokardproben zusätzlich von Prof. Dr. K. Klinge und Prof. Dr. R. Kandolf, Institut für Molekulare Pathologie, Tübingen, untersucht.

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

1. Aretz HT (1987) Myocarditis – The Dallas criteria. *Hum Pathol* 18: 619–624
2. Aretz HT, Billingham ME, Edwards W et al. (1987) Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1: 5–14
3. Baasner A, Dettmeyer R, Graebe M, Madea B (2003) PCR-based diagnosis of enterovirus and parvovirus B19 in paraffin-embedded heart tissue. In: Brinkmann B, Carracedo A (Hrsg) Progress in forensic genetics 9, 19th International ISFG Congress, 28.08.2001–01.09.2001, Münster, Germany, International Congress Series 1239: 715–717
4. Baasner A, Dettmeyer R, Graebe M et al. (2003) PCR-based diagnosis of enterovirus and parvovirus B19 in paraffin embedded heart tissue of children with suspected sudden infant death syndrome. *Lab Invest* 83: 1451–1455
5. Badorff C, Berkely N, Mehrotra S et al. (2000) Enteroviral protease 2A directly cleaves dystrophin and is inhibited by a dystrophin-based substrate analogue. *J Biol Chem* 275: 1191–1197
6. Badorff C, Lee GH, Knowlton KU (2000) Enteroviral cardiomyopathy: bad news for the dystrophin-glycoprotein-complex. *Herz* 25: 227–232
7. Bajanowski T, Wiegand P, Cecchi R et al. (1996) Detection and significance of adenoviruses in cases of sudden infant death. *Virch Arch* 428: 113–118
8. Bajanowski T, Brinkmann B (2006) Cardiac alterations in sudden infant death (SID) In: Fineschi V, Baroldi G, Silver MA (eds) Pathology of the heart and sudden death in forensic medicine. CRC, Boca Raton, USA
9. Ben-Ezra J, Johnson DA, Rossi J et al. (1991) Effect of fixation on the amplification of nucleic acids from paraffin-embedded material by the polymerase chain reaction. *J Histochem Cytochem* 39: 351–354
10. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G et al. (1997) Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 275: 1320–1323
11. Braun R, Hassler D, Kimmig P (2002) Myokarditis durch Enteroviren in Griechenland – Und bei uns? *Dtsch Med Wochenschr* 127: 1364
12. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K et al. (2003) Parvovirus B19: a pathogen responsible for more than hematologic disorders. *Virch Arch* 442: 8–17
13. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K et al. (2003) Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol* 34: 92–95
14. Bux R, Bratzke H, Rothschild MA, Lutz FU (2002) Plötzlicher Tod einer 12-Jährigen mit klinisch inapparenter Myokarditis unter psychischer und physischer Belastung. *Rechtsmedizin* 12: 229–232
15. Byard RW (2002) Unexpected death due to infectious mononucleosis. *J Forensic Sci* 47: 202–204
16. Cassinotti P, Weitz M, Siegl G (1993) Human parvovirus B19: routine diagnosis by a new nested polymerase chain reaction assay. *J Med Virol* 40: 228–234
17. Ceasar R (1999) Herz. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie, Bd 1. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 103–277
18. Cecchi R, Bajanowski T, Kahl B, Wiegand P (1995) CMV-DNA detection in parenchymatous organs in cases of SIDS. *Int J Legal Med* 107: 291–295
19. Cherry JD (1999) Parvovirus infections in children and adults. *Adv Pediatr* 46: 245–269
20. Chow LH, Ye Y, Linder J, McManus BM (1989) Phenotypic analysis of infiltrating cells in human myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 113: 1357–1362
21. Cremer U, Althoff H (1991) Nachweis und Inzidenz von Zytomegalievirusinfektionen bei plötzlichen Kindstodesfällen (SIDS). *Rechtsmedizin* 1: 25–28
22. Dettmeyer R, Schlamann M, Madea B (1999) Immunohistochemical techniques improve the diagnosis of myocarditis in cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int* 105: 83–94
23. Dettmeyer R, Schlamann M, Madea B (1999) Myokarditisdiagnostik bei SIDS-Verdacht. *Klin Paediatr* 211: 456–458
24. Dettmeyer R, Baasner A, Winkelmann S et al. (2001) Myocarditis and sudden death in infancy – Immunohistochemical and molecular pathological investigations. *J Perinatol Med* 29 [Suppl II]: 25
25. Dettmeyer R, Kandolf R, Schmidt P et al. (2001) Coxsackie virus B3 myocarditis: traditional, immunohistological and molecularpathological methods for diagnosis in a case of suspected sudden infant death syndrome (SIDS). *Forensic Sci Int* 119: 141–144
26. Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M et al. (2002) Coxsackie B3 myocarditis in 4 cases of suspected sudden infant death syndrome: diagnosis by immunohistochemical and molecular-pathologic investigations. *Pathol Res Pract* 198: 689–696
27. Dettmeyer R, Haag C, Madea B (2002) Leserbrief zum Beitrag Plötzlicher Tod einer 12-Jährigen mit klinisch inapparenter Myokarditis unter psychischer und physischer Belastung. *Rechtsmedizin* 12: 229–232; 12: 395–396
28. Dettmeyer R, Reith K, Madea B (2002) Alcoholic cardiomyopathy versus chronic myocarditis – Immunohistological investigations with LCA, CD3, CD68 and tenascin. *Forensic Sci Int* 126: 57–62
29. Dettmeyer R, Madea B (2002) Myokarditis durch Enteroviren in Griechenland – Und bei uns? Leserbrief zum Beitrag aus *Dtsch Med Wochenschr* 127: 1364; 27: 2467–2468
30. Dettmeyer R, Kandolf R, Baasner A et al. (2003) Fatal parvovirus B19 myocarditis in an 8-year-old boy. *J Forensic Sci* 48: 183–186
31. Dettmeyer R, Madea B (2003) Commentary to the letter of Arya SC and Agarwal N to our report Fatal parvovirus B19 myocarditis in an 8-year-old boy, *J Forensic Sci* 2003; 48: 183–186, authors response. *J Forensic Sci* 48: 1205
32. Dettmeyer R (2004) Plötzlicher Kindstod (Sudden Infant Death Syndrome; SIDS) – Neue Aspekte zur Bedeutung der virusbedingten Herzmuskelerzündung. Shaker, Aachen
33. Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M et al. (2004) Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome (SIDS): a prospective postmortem study. *Pediatr Res* 55: 947–952
34. Dettmeyer R, Madea B (2004) Sudden, unexpected death related to viral myocarditis. A survey of histological, immunohistochemical, and molecular-pathological methods for the postmortem diagnosis. In: Tsokos M (ed) Forensic pathology reviews, vol. 2. Humana, New Jersey, pp 169–186
35. Dettmeyer R, Padosch SA, Baasner A, Madea B (2004) PCR-based diagnosis of adenovirus and Epstein-Barr virus in paraffin-embedded heart tissue. In: Doutremépuich C, Morling N (eds) Progress in forensic genetics 10. Proceedings of the 20th International ISFG Congress, 09.–13. 09.2003, Archacon, France. International Congress Series 1261: 605–607
36. Dettmeyer R, Müller J, Letzner J, Madea B (2005) Histologische und immunhistochemische Untersuchungen zur Inzidenz interstitieller Pneumonien bei mutmaßlichem Plötzlichen Kindstod – Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). 14. Frühjahrstagung – Region Nord – der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin vom 20.–21.05.2005, Bremen
37. Dettmeyer R, Müller J, Poster S, Madea B (2006) PCR-based diagnosis of cytomegaloviruses in paraffin-embedded heart tissue in cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS). 21th International Congress of the International Society for Forensic Genetics (ISFG), Portugal, September 2005, International Congress Series 1288: 771–773
38. Dettmeyer R, Strehler M, Winkelmann S, Madea B (2006) Myokarditis. *Rechtsmedizin* 16: 138–142
39. Dettmeyer R, Padosch SA, Madea B (2006) Lethal enterovirus-induced myocarditis and pancreatitis in a 4-month-old boy. *Forensic Sci Int* 156: 51–54
40. Dettmeyer R, Winkelmann S, Letzner J et al. (2006) Immunohistochemical and molecular pathological diagnosis of myocarditis and pneumonia – Investigations of 121 cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS). 20th Congress of International Academy of Legal Medicine, Budapest, 23–26.08.2006
41. Dettmeyer R, Winkelmann S, Letzner J et al. (2006) Untersuchungen zur Inzidenz viraler Myokarditiden und Pneumonien bei mutmaßlichem Plötzlichen Kindstod. 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin und DNA in Forensics, Innsbruck 26.–30.09.2006
42. Dettmeyer R, Spherhake JP, Müller J, Madea B (2008) Cytomegalovirus-induced pneumonia and myocarditis in 3 cases of suspected sudden infant death syndrome (SIDS): diagnosis by immunohistochemical techniques, in-situ-hybridization and molecular pathological investigations. *Forensic Sci Int* 174: 229–233
43. Druyts-Voets E, Renterghem L van, Gerniers S (1993) Epidemiology. Coxsackie B virus epidemiology and neonatal infection in Belgium. *J Infect* 27: 311–316
44. Feldmann AM, McNamara D (2000) Myocarditis. *N Engl J Med* 343: 1388–1398
45. Fineschi V, Baroldi G, Silver MA (2006) Pathology of the heart and sudden death in forensic medicine. CRC, Boca Raton, USA
46. Grady KL, Costanzo-Nordin MR (1989) Myocarditis: review of a clinical enigma. *Heart Lung* 18: 347–354
47. Hebert MM, Yu C, Towbin JA, Rogers BB (1995) Fatal Epstein-Barr virus myocarditis in a child with repetitive myocarditis. *Ped Pathol Lab Med* 15: 805–812
48. Hort W (1999) (Hrsg) Pathologie des Endokards, der Kranzarterien und des Myokard. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
49. Kariks J (1988) Cardiac lesions in sudden infant death syndrome. *Forensic Sci Int* 39: 211–225
50. Kariks J (1992) Myocardial lesions in SIDS. *Med J Aust* 156: 741
51. Kandolf R, Klingel K, Zell R et al. (1993) Molecular mechanisms in the pathogenesis of enteroviral heart disease: acute and persistent infections. *Clin Immunol Immunopathol* 68: 153–158
52. Kandolf R (1995) Molekulare Pathogenese der Enterovirusmyokarditis. Viruspersistenz und chronische Entzündung. *Internist* 36: 438
53. Kawano H, Okada R, Kawano YNS, Shirai T (1994) Apoptosis in acute and chronic myocarditis. *Jpn Heart J* 35: 745–750
54. Klein RM, Vester EG, Perings C, Strauer BE (1995) Arrhythmien bei Myokarditis. *Internist* 36: 458–468
55. Klingel K, Albrecht M, Canu A et al. (1992) Molekulare Pathogenese der Myokarditis: Viruspersistenz und chronische Herzmuskelerzündung. *Verh Dtsch Ges Pathol* 76: 394
56. Klingel K, Hohenadl C, Canu A et al. (1992) Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 314–318

57. Klingel K, Rieger P, Selinka HC et al. (1994) Nachweis virusinduzierter zytopathogener Effekte bei der enteroviralen Myokarditis durch elektronenmikroskopische In-situ-Hybridisierung. *Verh Dtsch Ges Pathol* 78: 469
58. Klingel K, Selinka HC, Huber M et al. (2000) Molecular pathology and structural features of enteroviral replication. Towards understanding the pathogenesis of viral heart disease. *Heart* 25: 216–220
59. Klump WM, Bergmann I, Muller BC et al. (1990) Complete nucleotide sequence of infectious Coxsackie virus B3 cDNA: two initial 5' uridine residues are regained during plus-strand RNA syntheses. *J Virol* 64: 1573–1583
60. Kühl U, Pauschinger M, Schultheiss HP (1997) Neue Konzepte zur Diagnostik der entzündlichen Herzmuskelerkrankung. *Dtsch Med Wochenschr* 122: 690–698
61. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP (1996) Immunhistological evidence for a chronic intramyocardial process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 75: 295–300
62. Kühl U, Pauschinger M, Bock T et al. (2003) Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 108: 945–950
63. Kytö V, Vuorinen T, Saukko P et al. (2005) Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. *Clin Infect Dis* 40: 683–688
64. Lenghaus C, Studdert MJ, Finnie JW (1980) Acute and chronic canine parvovirus myocarditis following intrauterine inoculation. *Veterinary J* 56: 465–468
65. Lentini S, Klingel K, Skowasch R et al. (2001) Epstein-Barr Virus assoziierte Perikarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 1043–1046
66. Liu PP, Mason JW (2001) Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 104: 1076–1082
67. Linder J, Cassling RS, Rogler WC et al. (1985) Immunohistochemical characterisation of lymphocytes in uninfamed ventricular myocardium. *Arch Pathol Lab Med* 109: 917–920
68. Lozinski GM, Davis GG, Krous HF et al. (1994) Adenovirus myocarditis: retrospective diagnosis by gene amplification from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Hum Pathol* 25: 831–834
69. Mall G (1995) Morphologie der Myokarditis. *Internist* 36: 426–429
70. Martin AB, Webber S, Fricker FJ et al. (1994) Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation* 90: 330–339
71. Meyer R, Niedobitek F, Wenzelides K (1996) Erfahrungen mit der Formalinersatzlösung NoTox. *Pathologe* 17: 130–132
72. Miller R, Ward C, Amsterdam E (1973) Focal mononucleosis myocarditis simulating myocardial infarction. *Chest* 63: 102–105
73. Moral GL, Rubio-Calduch EM, Broto-Escapa P et al. (1993) Enteroviral infections in children: clinical and epidemiological findings in 530 patients (1984–1991). *An Esp Pediatr* 39: 521–527
74. Mounst AW, Amr S, Jamshidi R et al. (2001) A cluster of fulminant myocarditis cases in children, Baltimore, Maryland, 1997. *Pediatr Cardiol* 22: 34–39
75. Murry CE, Jerome KR, Reichenbach DD (2001) Fatal parvovirus myocarditis in an 5-year-old girl. *Hum Pathol* 32: 342–345
76. Narula J, Haider N, Virmani R et al. (1996) Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 335: 1182–1189
77. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP (1996) Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 75: 295–300
78. Noutsias M, Pauschinger M, Kühl U, Schultheiss HP (2002) Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie. *Neue Wege in Diagnostik und Therapie. Munch Med Wochenschr* 144: 36–40
79. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP, Kühl U (1999) Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy. Evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 99: 2124–2131
80. Oyer CE, Ongeapin EH, Ni J et al. (2000) Fatal intrauterine adenoviral endomyocarditis with aortic and pulmonary valve stenosis: diagnosis by polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 31: 1433–1435
81. Pauschinger M, Dörner G, Meissner G et al. (1994) Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2: 880–884
82. Philipps CA, Aronson MD, Tomkow J, Philipps ME (1980) Enteroviruses in Vermont, 1969–1978: an important cause of illness throughout the year. *J Infect Dis* 141: 162–164
83. Philips M, Robinowitz M, Higgins JR et al. (1986) Sudden cardiac death in Air Force recruits. A 20-year review. *JAMA* 256: 2696–2699
84. Preuß J, Dettmeyer R, Strehler M, Madea B (2006) Unerkannt akut-letale Infektionen. Ursachen plötzlicher Todesfälle im Erwachsenenalter. *Rechtsmedizin* 16: 165–171
85. Püschel K, Hashimoto Y, Löning T, Lignitz E (1988) Zytomegalie der Kopfspeicheldrüsen bei AIDS. *Z Rechtsmed* 99: 281–289
86. Rambaud C, Cieuta C, Canioni D et al. (1992) Cot death and myocarditis. *Cardiol Young* 2: 266–271
87. Rasten-Almqvist P, Eksborg S, Rajs J (2002) Myocarditis and sudden infant death syndrome. *APMIS* 110: 469–480
88. Rohayem J, Dinger J, Fischer R et al. (2001) Fatal myocarditis associated with acute parvovirus B19 and human herpesvirus 6 coinfection. *J Clin Microbiol* 39: 4585–4587
89. Schaper J, Lorenz-Meyer S, Suzuki K (1999) The role of apoptosis in dilated cardiomyopathy. *Herz* 24: 219–224
90. Schultheiss HP (1993) Die dilatative Kardiomyopathie – Eine chronische Myokarditis? Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie. *Z Kardiol* 82 [Suppl 4]: 25–33
91. Schwartzkopff B, Klein RM, Strauer BE (1995) Diagnostik und Therapie der Myokarditis. *Internist* 36: 469–483
92. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME et al. (1987) Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 75: 401–405
93. Shatz A, Hiss J, Ahrensburg B (1997) Myocarditis misdiagnosed as sudden infant death syndrome. *Med Sci Law* 37: 16–18
94. Shimizu H, Rambaud C, Cheron G et al. (1995) Molecular identification of viruses in sudden infant death associated with myocarditis and pericarditis. *Pediatr Infect Dis J* 14: 584–588
95. Strauer B, Kandolf R, Mall G et al. (2001) Myokarditis – Kardiomyopathie. Update 2001. *Med Klin* 96: 608–625
96. Thomsen H, Saternus KS (1994) Myokardnekrosen beim plötzlichen und unerwarteten Säuglingstod (SIDS)? – Eine Untersuchung mit polyclonalen Antikörpern gegen C5b–9(m)-Komplement-Komplex. *Z Rechtsmed* 5: 6–9
97. Tyson AA, Hackshaw BT, Kutcher MA (1989) Acute Epstein-Barr virus myocarditis simulating myocardial infarction with cardiogenic shock. *South Med J* 82: 1184–1187
98. Zell R, Klingel K, Bültmann B, Kandolf R (1995) Nachweis enteroviraler RNA aus Formalin-fixiertem Paraffin-eingebettetem Myokardgewebe durch Nested RT-PCR. *Verh Dtsch Ges Pathol* 79: 359

**Johnson, K.J., Bache, E. (Hrsg.)
Imaging in Pediatric Skeletal Trauma**

Springer 2008, 368 S., 627 Abb.,
(ISBN 978-3-540-66192-2), 149.75 EUR

Bei dem Buch handelt es sich um einen Band aus der Serie Medical Radiology - Diagnostic Imaging, also um ein radiologisches Fachbuch. Es ist ausgesprochen erfreulich, dass es innerhalb dieser Serie einen eigenen Band zum Thema Bildgebung bei kindlichem Skeletttrauma gibt. Diesem Titel entsprechend behandelt der Band das kindliche Skelett. Schädelverletzungen, auch knöcherne, zählen nicht dazu. Nach den verschiedenen bildgebenden Verfahren werden Besonderheiten des kindlichen Skeletts (z. B. Wachstumszonen, Normvarianten) abgehandelt. Im Anschluss daran die einzelnen anatomischen Regionen. Den nicht unfallbedingten Verletzungen (= misshandlungsbedingten Verletzungen) ist ein eigenes Kapitel gewidmet, das alle wesentlichen Punkte (einschließlich der Differentialdiagnosen) abhandelt. Dies ist ein weiterer erfreulicher Aspekt des Buches. Die Druckqualität ist bei überwiegend schwarz-weißen Abbildungen durchgehend gut. Auch der Nicht-Radiologe kann dieses Buch mit Gewinn als Nachschlagewerk verwenden; sei es, um einen bestimmten Aspekt nachzulesen, sei es, um den klinisch-radiologischen Befund besser nachvollziehen zu können. Für die Institutsbibliothek ist das Buch in jedem Fall zu empfehlen.

S. Banaschak (Köln)