

1 Myokarditis und Perikarditis: Falldefinition und Leitlinien **für die** Erhebung, Analyse und **Darstellung von**
2 Daten

3 von Daten zur Sicherheit von Impfungen

4 S. Kristen Sexson Tejtela*, Flor M. Munozb, Lyad Al-Ammouri^c, Fabio Savorgnan^d, Rama K. Guggilla^e,
5 Najwa **Khuri-Bulos'**, Lee **Phillips'**, Renata J. M. **Engler** .

6 ^a Abteilung für Kinderheilkunde, Abteilung für Kardiologie, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

7 ^b Abteilungen für Kinderheilkunde, Abteilung für Infektionskrankheiten und Molekulare Virologie und
8 Mikrobiologie, Baylor

9 Medizinische Hochschule, Houston, TX, USA

10 Pädiatrische Kardiologie an der Universität von Jordanien. Amman, Jordanien

11 ^d Abteilung für Kinderheilkunde, Abteilung für pädiatrische Intensivmedizin, Baylor College of Medicine,
12 Houston,

13 TX, USA

14 ^e Abteilung für Bevölkerungsmedizin und Prävention von Lebensstilkrankheiten, Medizinische Fakultät mit der
15 Abteilung

16 für Zahnmedizin und Abteilung für medizinische Ausbildung in englischer Sprache, Medizinische Universität
17 Bialystok, Polen

18 Pädiatrische Infektionskrankheiten, Impfstoffe, die Universität von Jordanien, Amman, Jordanien

19 Pharmako-Epidemiologie, kardiovaskuläre Arzneimittelsicherheit, USA

20 Allergie-Immunologie-Immunisierungen, Abteilung für Medizin, Walter Reed National Military Medical Center,

21 Uniformed Services University of the Health Sciences und Abteilung für Immunisierung und Gesundheit, Defense
22 Health

23 Agentur, Bethesda, MD, USA

24 *Zuständige Autorin: S. Kristen Sexson Tejtela, MD, PhD, MPH, Tel: +1 832-826-5600. Abteilung für

25 Pädiatrie, Abteilung für Kardiologie, Baylor College of Medicine und Texas Children's Hospital, 6651 Main
26 Street, Suite E 1920, Houston, TX 77030 USA

27

28 E-Mail: sxsexson6@texaschildrens.org

29 bc-koordinator@taskforce.org

30 Homepage der Brighton Collaboration: <https://brighthoncollaboration.us/>

31 Haftungsausschluss: Die in diesem Konsenspapier enthaltenen Ergebnisse, Meinungen und Behauptungen sind die
32 der einzelnen

33 Mitglieder der Arbeitsgruppe. Sie stellen nicht unbedingt die offiziellen Positionen der einzelnen Teilnehmer
34 dar.

35 Organisation (z.B. Regierung, Universität oder Unternehmen) und sollte nicht als Vertreter einer Agentur

verstanden werden.

28 Festlegung oder Politik.

- 29 Finanzierung: Diese Arbeit wurde von der Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) im Rahmen eines
- 30 Dienstleistungsauftrag mit dem Titel "Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) Project" mit der Brighton
- 31 Collaboration, ein Programm der Task Force for Global Health, Decatur, GA.
- 32
- 33 Schlüsselwörter: Brighton Collaboration, Myokarditis, Perikarditis, Myoperikarditis, unerwünschte Ereignisse, Immunisierung,
- 34 Leitlinien, Falldefinition
- 35

36 1. Einleitung

37 Myokarditis und/oder Perikarditis (auch als Myoperikarditis bezeichnet) sind entzündliche Erkrankungen des

38 Myokard (mit nicht-ischämischer Myozytennekrose) und/oder Perikardsack. Myokarditis/Perikarditis (MPC)

39 können mit unterschiedlichen klinischen Anzeichen, Symptomen, Ursachen und Folgen auftreten, einschließlich

40 akuter Herzinsuffizienz,

41 plötzlicher Tod und chronische dilatative Kardiomyopathie [1, 2]. Mögliche undiagnostizierte und/oder

42 subklinische akute

43 Myokarditis mit einem unbestimmten Potenzial für verzögerte Manifestationen stellt eine weitere

44 Herausforderung für die Diagnose einer

45 akuten Erkrankung und kann im Rahmen einer Infektion sowie bei unerwünschten Arzneimittel-

46 /Impfstoffreaktionen unentdeckt bleiben [3-5].

47 Die häufigsten Ursachen für MPC sind viraler Natur, darunter das schwere akute Atemwegssyndrom

48 Coronavirus-2

49 (SARS-CoV-2) mit nicht-infektiösen, medikamentösen/impfstoffbedingten Überempfindlichkeitsreaktionen

50 und/oder Autoimmunreaktionen, die

51 weniger gut definiert und mit potenziell unterschiedlichen Entzündungsmechanismen und Behandlungsreaktionen

52 [6, 7].

53 In Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen sind rheumatische Karditis sowie parasitäre und bakterielle

54 Infektionen jedoch immer noch

55 tragen zur Krankheitslast bei [1, 2, 8]. Potenzielle kardiale unerwünschte Ereignisse nach der Immunisierung

56 (AEF Is)

57 ein größeres Spektrum von Diagnosen umfassen, wie z. B. die Auslösung oder Verschlimmerung ischämischer

58 kardialer Ereignisse,

59 Kardiomyopathie mit möglichem Herzversagen, Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Tod. Die derzeit

60 veröffentlichten Erfahrungen

61 keine Unterstützung für einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Impfstoffen auf der Grundlage

62 epidemiologischer Beweise für das relative Risiko

63 im Vergleich zur ungeimpften Hintergrundinzidenz erhöht. Der einzige Beweis für einen möglichen

64 Kausalzusammenhang

65 Zusammenhang von MPC mit einem Impfstoff stammt aus Fallberichten [9-11]. Es ist jedoch bemerkenswert,

66 dass die

67 Die Wiedereinführung des attenuierten Pocken-Lebendimpfstoffs war das erste Mal, dass kardiale

68 Nebenwirkungen (begrenzt auf

69 MPC) wurde zu einem Schwerpunkt der Sicherheitsüberwachung und ergab Hinweise auf ein epidemiologisch

70 erhöhtes relatives Risiko [12,

71 13]. Die Behandlung kardialer Nebenwirkungen, die über die MPC hinausgehen, würde den Rahmen dieses

72 Papiers sprengen.

73 Derzeit gibt es keine einheitlich akzeptierte globale Falldefinition für Myokarditis und/oder Perikarditis als

74 AEFI. Es besteht ein Bedarf an einer differenzierten Falldefinition der MPC, die weltweit mit fortlaufender

75 Überwachung angewendet werden kann.

- 58 Überlegungen zur Definition der Kausalität im Zusammenhang mit Impfstoffen und anderen Ursachen.
Möglicherweise subklinisch
- 59 Präsentationen mit verzögerter Diagnose von Komplikationen werden von den Definitionen für Akutfälle nicht
erfasst, die von folgenden Faktoren abhängen
- 60 das akute Auftreten klinischer Symptome und sind eine Herausforderung für die Überwachung der
Impfstoffsicherheit.
- 61 **2. Bestehende Falldefinitionen**
- 62 Die U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) veröffentlichten die einzige Impfstoff-
Sicherheitsüberwachung
- 63 Falldefinition für MPC für den Start des Pockenimpfstoffprogramms, ein Projekt zur biologischen Verteidigung,
64 im Jahr 2003 begonnen [14, 15]. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über diese nationalen Konsensleitlinien mit
Beurteilungskriterien für
- 65 Einstufung als vermutete, wahrscheinliche oder bestätigte akute Myokarditis oder Perikarditis mit zeitlichem
Zusammenhang zu

66 die Pockenimpfung (Tag 4-30) [15]. Diese Definitionen wurden vom Militärischen Gesundheitssystem verwendet
67 klinische Überwachung der Impfstoffsicherheit seit 2002 mit über 2,6 Millionen Impfungen, um Fallecluster zu
klassifizieren und
68 zur Schätzung der Inzidenz der passiven Überwachung sowie in prospektiven Studien und der zivilen
Überwachung [5, 16, 17].
69 Die CDC veröffentlichte einen Bericht über die Überwachung ischämischer kardialer Ereignisse nach der
Pockenimpfung.
70 im Jahr 2008 [18].
71 Die Überempfindlichkeits-MPK als arzneimittel-/impfstoffinduzierte kardiale Nebenwirkung ist seit langem
ein Thema für die Post- und
72 die Sicherheitsüberwachung für die Zulassung sowie die Einreichung von Sicherheitsdaten für die Zulassung.
Andere kardiale unerwünschte Ereignisse, wie
73 wie dilatative Kardiomyopathie, wurden auch in den CDC-Definitionen für unerwünschte Ereignisse nach Pocken
definiert
74 Impfung im Jahr 2006 [15]. Darüber hinaus haben mehrere Gruppen versucht, die Definition und die
75 die Beurteilung von kardiovaskulären Ereignissen nach der Impfung [5, 6]. Wir haben die aktuellen
Falldefinitionen für
76 Myokarditis und Perikarditis als AEFI, aufbauend auf den Erfahrungen und Erkenntnissen, sowie eine umfassende
77 Literaturübersicht. Überlegungen zu anderen Ätiologien und kausalen Zusammenhängen liegen außerhalb des
Rahmens dieser
78 Dokument.
79 **3. Methoden für die Entwicklung von Falldefinitionen und Leitlinien für die Datenerhebung, -analyse und**
80 **Auftreten von Myokarditis oder Perikarditis als AEFI**
81 Gemäß dem auf der Website der Brighton Collaboration beschriebenen Verfahren hat die Brighton Collaboration
82 Die Arbeitsgruppe Myokarditis/Perikarditis wurde im September 2020 mit der Aufgabe gegründet, die MPC
83 Falldefinitionen in Übereinstimmung mit den veröffentlichten Leitlinien [19]. Die Mitglieder der Gruppe hatten
einschlägige Erfahrung in
84 Klinik, öffentliche Gesundheit, Impfstoffkunde, Epidemiologie und Pharmakovigilanz. Die Falldefinitionen und
Leitlinien
85 wurden auf der Grundlage einer umfassenden Literaturrecherche erstellt. Um einen Konsens für dieses Dokument
zu erreichen, hat die Arbeitsgruppe
86 Die Mitglieder nutzten auch ihre Erfahrungen mit Falldefinitionen, um die Definitionen und Leitlinien für die
Praxis nutzbar zu machen
87 erfahrene Wertungsrichter.
88 Seit der Veröffentlichung der Definitionen in Tabelle 1 im Jahr 2003 haben Kliniker, die mit der Beurteilung von
Fällen und
89 Die Bewertungen haben Unzulänglichkeiten aufgezeigt, insbesondere im Hinblick auf die sich entwickelnden
Kenntnisse über die Messung

- 90 und Interpretation von Herzverletzungen und die geringe Häufigkeit von Herzbiopsien, die oft nicht verfügbar sind und
- 91 werden heute im Allgemeinen durch die nicht-invasive kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) ersetzt. Es wurde festgestellt, dass die
- 92 das klinische Kontinuum der Myokarditis-Perikarditis machte es schwierig, die einzelnen Kriterien als unterschiedlich zu bewerten
- 93 (was eher auf Myoperikarditis als auf Myokarditis/Perikarditis hinweist), aber die Internationale Klassifikation der Krankheiten
- 94 (ICD), Zehnte Revision (ICD-10), enthält keinen Code für Myoperikarditis.
- 95 4. Myokarditis und Perikarditis

96 **4.1 Prävalenz** und Hintergrüdraten

97 Die Prävalenz von Myokarditis und Perikarditis wird wahrscheinlich unterschätzt, da viele Fälle abklingen
98 ohne Erkennung und der Zugang zu Diagnoseinstrumenten kann eingeschränkt sein [1, 2]. Sie haben
überlappende Merkmale, die eine
99 eine genauere Diagnose der Myoperikarditis. Die Inzidenz der Myokarditis unter Verwendung von ICD-9-Codes
betrug 22 pro
100 100.000 Menschen oder etwa 1,5 Millionen Fälle in der Weltbevölkerung 2013 (mit einer geschätzten Prävalenz
von
101 9,1 pro 100.00) [8]. Allerdings gibt es große Unterschiede je nach Land, Umgebung, Altersgruppe und
Geschlecht, wobei
102 Störfaktoren, die mit der Verfügbarkeit und Qualität der Überwachung zusammenhängen, sowie Einschränkungen
bei der Erstellung einer
103 Diagnose einer Herzschiädigung. Es gibt keine Daten zur Inzidenz von MPC nach Impfung/Arzneimittelgabe mit
104 die Literatur beschränkt sich weitgehend auf Fallberichte, mit Ausnahme des Pockenimpfstoffs (attenuierter
Lebendimpfstoff). Die ursprünglich
105 Die gemeldete Inzidenz von MPC nach der Pockenimpfung lag bei etwa 1 von 10.000 primär naiven Geimpften
(67
106 Fälle, die der CDC-Faldefinition entsprechen, von 540.824) [12, 13]. Die Inzidenz der MPC nach der
Pockenimpfung
107 lag bei 4,6 pro 1000, basierend auf klinischen Untersuchungen vor und nach der Impfung (Symptome,
Veränderungen der Herzenzyme),
108 Elektrokardiogramm (EKG) usw.) mit einem relativen Risiko von 4,0 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,7-9,3),
verglichen mit
109 einer Kohorte von Influenza-Impfwilligen, [5]. Diese Daten stimmen mit den von der FDA vorgelegten
Sicherheitsdaten aus klinischen Studien überein
110 die in der aktuellen Packungsbeilage für ACAM2000OR [20] aufgeführt sind. Prävalenz der Myokarditis nach der
Pockenimpfung
111 Die Rate der zivilen Bevölkerung in den USA wurde im Jahr 2003 auf 5,5 pro 100.000 Einwohner geschätzt,
basierend auf aktiven und
112 passive Überwachungsdaten [21]. In jüngerer Zeit haben mehrere Veröffentlichungen über den Zusammenhang
zwischen MPC
113 nach der COVID-19-m-RNA-Impfung [22, 23]. Die CDC berichtete über das höchste Risiko bei Männern
zwischen 12 und 29 Jahren mit
114 40,6 Fälle pro Million zweite Dosis eines mRNA-Impfstoffs COVID-19 [23]. Die Inzidenz bei Frauen mit der
gleichen
115 Alter lag bei 4,2 Fällen pro Million zweiter Dosis. Bei älteren Menschen gibt es weniger Berichte. Das Militär der
Vereinigten Staaten
116 Das Gesundheitssystem meldete 23 junge männliche (Durchschnittsalter 25) MPC-Fälle innerhalb von 4 Tagen
nach einer m-RNA COVID-
117 19 Impfstoff ([23]. Die meisten traten nach der zweiten Dosis auf, und diejenigen, die nach der ersten Dosis

auftraten, waren in

118 diejenigen mit früherer Infektion. Die Rate innerhalb des Zeitrahmens der Fallermittlung war höher als erwartet
unter

119 männlichen Militärangehörigen nach einer zweiten Dosis [23]. In Israel wurde in einer landesweiten Studie die
BNT162b2 mRNA Covid-

120 19 Impfstoff berichtete über eine Myokarditis-Inzidenz von 2,7 Ereignissen pro 100.000 Personen (95% CI, 1,0-
4,6), was einer

121 wesentlich niedriger als bei den an SARS-CoV-2 Erkrankten (11,0 Ereignisse pro 100 000 Personen, 95% CI, 5,6-
122 15,8) [22].

123 **4.2 Ätiologie** und Risikofaktoren

124 Perikarditis und Myokarditis haben ähnliche Ätiologien und Risikofaktoren, darunter infektiöse, nicht

125 infektiöse und idiopathische Faktoren (**Tabelle 2**) [1, 2, 6, 24-27]. In den meisten Fällen wird die MPC als
idiopathisch eingestuft. Virale

126 Infektionen, einschließlich SARS-CoV-2-Infektionen, sind die häufigste infektiöse Ursache von
Myokarditis/Perikarditis

127 global. Zu den nicht-infektiösen Ursachen gehören immunvermittelte Krankheiten, systemische
Entzündungskrankheiten, systemische

128 Krankheiten, Überempfindlichkeit gegen Medikamente, Impfstoffe und Toxine [28].

129 4.3 Pathophysiologie

130 Eine entzündliche Schädigung des Herzmuskels und/oder des Herzbeutels führt zu einer unterschiedlich
starken Schädigung mit mehr

131 schwere Verletzungen, die möglicherweise zu Herzversagen, Herzrhythmusstörungen, Herzbeuteltamponade,
Herzstillstand und/oder

132 plötzlicher Tod [25, 29]. Bei der viralen Myokarditis gibt es drei Phasen, die mit der anfänglichen Schädigung des
Myokardgewebes zusammenhängen

133 aus einer Entzündungsreaktion (angeborene Immunität), gefolgt von einer Autoimmunreaktion aufgrund von
Kreuzreaktivität

134 zwischen myokardspezifischen Epitopen und viralen Strukturen (Peptidähnlichkeiten), die eine verstärkte
humorale

135 und die zelluläre Reaktion (ein pathogener Mechanismus, der als molekulare Mimikry bekannt ist) [30]. Bei
Patienten mit Selbst

136 kontrollierten Immunreaktionen wird die Infektion beseitigt und der Entzündungsprozess herunterreguliert, so dass

137 Vermeidung weiterer Gewebeschäden. Patienten mit einer überschießenden Immunreaktion oder laufenden
Autoimmunerkrankungen

138 Entzündungen führen zu einer Schädigung des Herzmuskels durch anhaltende Entzündungen und können zu einem
fulminanten Verlauf führen

139 Myokarditis. In Phase 3 erholen sich die Patienten vollständig oder entwickeln eine chronische dilatative
Kardiomyopathie [25, 30].

140 Ein alternativer pathophysiologischer Mechanismus für Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung könnte
sein

141 Hypersensitivitätsmyokarditis als Folge einer Entzündungsreaktion auf den Impfstoff. Überempfindlichkeit

142 Myokarditis ist eine seltene Unterkategorie der entzündlichen Myokarditis, die definiert ist als Entzündung der
143 das Myokard, gewöhnlich mit lymphozytärer und eosinophiler Infiltration. Eine Eosinophilie ist jedoch nicht
erforderlich

144 für die Diagnose. Dies steht häufig im Zusammenhang mit Arzneimittelreaktionen, wurde aber auch bei
Autoimmunkrankheiten und

145 Umweltfaktoren [13, 31]. Bei Patienten mit Symptomen einer Myokarditis nach Pocken

146 Impfung wurde über gemischte eosinophil-lymphozytäre Myokarditis und Myozytennekrosen berichtet [31].

147 4.4 Diagnose

148 Die klinische Diagnose von Myokarditis und Perikarditis ist schwierig, da diese Entitäten ein breites Spektrum
an Ursachen haben können.

- 149 Spektrum der klinischen Erscheinungsformen mit erheblichen Überschneidungen der Symptome. Akute Brustschmerzen oder Varianten von Brustschmerzen
- 150 (Bauch, Schulter, Rücken), Atemnot in Ruhe und/oder bei Belastung sowie Herzklopfen sind die klassischen
- 151 Symptome mit Positionsverschlechterung, die eher mit Perikarditis als mit Myokarditis assoziiert sind. **Tabelle 3**
- 152 skizziert das Spektrum der Symptome, die bei MPC auftreten, sowie die unterschiedlichen Merkmale bei Säuglingen und Kindern. Myokarditis
- 153 und Perikarditis sollten bei der Differentialdiagnose von akut auftretenden Brust- oder Bauchschmerzen in Betracht gezogen werden,
- 154 Atembeschwerden und Fieber unbekannter Herkunft. Während die Symptome der Perikarditis erheblich sind
- 155 Überschneidungen mit Myokarditis, klassische Lageveränderungen (besser, wenn man sich nach vorne lehnt, schlechter, wenn man sich zurücklehnt) sind

156 sind häufiger bei Perikarditis, aber oft auch bei einer gemischten Präsentation von Myokarditis und Perikarditis
157 [32]. Wenn

158 Wenn die Herzenzymtests positiv sind, wird der Fall als Myokarditis mit möglichen Merkmalen einer
159 Perikarditis.

159 4.5 Labordiagnose

160 Zu den Labordaten, die die Diagnose einer MPC stützen, gehören Messungen der Myokardschädigung
161 (insbesondere

162 kardiales Troponin I und T), Hinweise auf systemische Entzündungen sowie andere Biomarker, die mit
163 myokardiale Entzündung, wie in Tabelle 4 zusammengefasst.

163 4.5.1 Kardio-spezifische diagnostische Tests

164 Die meisten Patienten mit Myokarditis weisen abnorme Elektrokardiogramme (EKG) auf, wie in Tabelle 5
165 zusammengefasst.

166 Abnormalitäten können vorübergehend oder anhaltend sein. Unspezifische Veränderungen können signifikant
167 sein, wenn das EKG wieder zu

168 normal nach der Genesung.

167 4.5.2 Bildgebende Diagnostik

168 4.5.2.1 Echokardiographie

169 Die Echokardiographie ist sowohl für die anatomische als auch für die funktionelle Beurteilung nützlich.
170 Befunde, die mit

171 Myokarditis und Perikarditis sind in Tabelle 5 aufgeführt. Eine globale oder regionale linksventrikuläre
172 Wanddysfunktion ist die

173 der häufigste Befund bei Patienten mit Myokarditis, insbesondere bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz
174 [33].

175 Erhöhte Sphärizität des linken Ventrikels, gemessen am Verhältnis der mittleren Hohlraumgröße zur Längsachse

176 Dimension, ist ein häufiger Befund in den frühen Stadien der Myokarditis [34]. Vorübergehender Anstieg der

177 Interventrikuläres Septum und linksventrikuläre Wanddicke können in den frühen Stadien der Myokarditis
178 beobachtet werden, auch

179 bevor die Kontraktilität signifikant abnimmt [35]. Darüber hinaus ist die rechtsventrikuläre Dysfunktion,
180 gemessen am Grad der

181 die Senkung der rechten Ventrikelbasis, korreliert nachweislich mit einem schlechten Ergebnis [36]. Perikard

182 Erguss, intrakavitäre Thromben und Wandaneurysmen lassen sich mit der Echokardiographie leicht nachweisen.

183 Die transösophageale Echokardiographie ist der Goldstandard bei Patienten mit eingeschränkter transthorakaler
184 Sicht, wenn die Funktion eingeschränkt ist,

185 Thromben, Aneurysmen usw. sind nicht leicht zu erkennen.

186 Die neuere zweidimensionale Speckle-Tracking-Echokardiographie ermöglicht die Messung der systolischen

187 Myokardverformung [37, 38]. Dies könnte zusätzliche diagnostische und prognostische Informationen bei
188 Patienten liefern

182 mit Myokarditis, wo niedrigere Umfangs- und Längsdehnungen und Dehnungsraten mit einer frühen
183 Entzündung, auch ohne signifikante funktionelle Störung, und diese korrelieren gut mit dem Vorhandensein von
184 das bei der CMR beobachtete Myokardödem (39,40).
185 *4.5.2.2 Magnetresonanztomographie des Herzens*

186 Die CMR hat sich zu einem sehr effektiven, nicht-invasiven Instrument für die Myokarditis-Diagnose entwickelt. Der internationale Konsens

187 Gruppe für CMR-Diagnose von Myokarditis hat Empfehlungen für den Einsatz von CMR bei Myokarditis erarbeitet

188 Diagnose (Tabelle 5) [5, 39-42]. Im Jahr 2009 umfassten die Lake Louise CMR-Kriterien für die Diagnose einer Myokarditis Folgendes

189 Vorhandensein von zwei der drei Veränderungen: Gewebeödem, frühe Anreicherung und späte Anreicherung, was zu einer

190 Sensitivität von 72,5 % und Spezifität von 96,2 %. Die Revision von 2018, die die funktionelle Bewertung einbezieht

191 einschließlich der Relaxationszeiten, hatten eine Empfindlichkeit von > 85 % [43-45].

192 Die überarbeiteten CMR-Kriterien für die Myokarditis-Diagnose hängen weitgehend von der Charakterisierung des Myokardgewebes ab.

193 Globale oder regionale Ödeme können anhand von T2-gewichteten Bildern beurteilt werden, bei denen eine hohe Signalintensität und eine erhöhte

194 Relaxationszeiten weisen auf ein Gewebeödem hin. Darüber hinaus zeigen T1-gewichtete Bilder, die frühe Gadolinium

195 Anreicherung weisen auf eine erhöhte myokardiale Hyperämie aufgrund von Gefäßerweiterung in Verbindung mit Gewebeentzündung hin

196 und erhöhte myokardiale Relaxationszeit. Subepikardiales, septales oder transmurales (nicht-ischämisches) spätes Gadolinium

197 Anreicherung deutet auf fokale oder diffuse irreversible Gewebsnekrose und Fibrose hin [39, 45].

198 Die CMR ist auch für die morphologische und funktionelle Beurteilung des Herzens von großem Wert. Morphologisch

199 kann das Vorhandensein einer Perikarditis, eines Perikardergusses und einer Herzmuskelverdickung festgestellt werden, die

200 werden mit frühen Stadien der Myokarditis in Verbindung gebracht und treten bei Perikarditis auf [46, 47]. Bewertung der Myokarditis

201 ist eine funktionelle Bewertung erforderlich, die mit dem Schweregrad und der Prognose korreliert, aber nicht spezifisch oder

202 empfindlich. Zu den funktionellen Anomalien bei Myokarditis kann eine globale Dysfunktion mit verminderter Auswurfleistung

203 Fraktion oder regionale Wandbewegungsanomalien.

204 4.5.3 Histopathologische Diagnose

205 Viele Jahre lang beruhte die Diagnose einer Myokarditis in erster Linie auf histopathologischen Merkmalen, die Gewebe

206 Probenahme, die entweder durch Autopsie oder Endomyokardbiopsie (EMB) gewonnen wird. Die EMB wurde von vielen als

207 Kardiologen als Goldstandard für die Diagnose. Die EMB wird mit einem Biopptom durchgeführt, das in den rechten Ventrikel eingeführt wird

- 208 über einen großen venösen Zugang zur Entnahme von Gewebeproben (in der Regel 5-6) aus dem Herzmuskel, in der Regel aus dem rechten
- 209 ventrikuläre Seite des Septum interventricularis.
- 210 Die Dallas-Kriterien, die ursprünglich 1986 vorgeschlagen wurden, sind seither das wichtigste Diagnoseinstrument für Myokarditis.
- 211 der letzten drei Jahrzehnte [48]. Sie erfordert ein entzündliches Infiltrat und eine damit verbundene Myozytennekrose oder -schädigung in der
- 212 Fehlen von ischämischen Merkmalen. Die Kriterien ermöglichen die Diagnose von Grenzfällen, bei denen entzündliche
- 213 Infiltrate ohne Anzeichen einer Myozytennekrose nachgewiesen werden. Zusätzliche Immunhistochemie zur Identifizierung
- 214 spezifische Entzündungszellen, wie sie bei lymphozytärer, granulomatöser oder Riesenzell-Myokarditis auftreten, können hilfreich sein, um
- 215 die Ätiologie und Prognose der Krankheit zu bestimmen. Das Vorhandensein von eosinophilen und gemischten lymphohistiozytären

216 Infiltrat mit einer Dominanz von T-Lymphozyten entlang der natürlichen Ebenen des Herzmuskelgewebes ist ein Hinweis auf

217 Hypersensitivitätsmyokarditis [49]. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis von Virusgenomen hat sich ebenfalls als hilfreich erwiesen

218 zur Bestimmung der Ätiologie bei postviraler Myokarditis [50, 51]. Natürlich sollte die Biopsieprobe

219 repräsentativ für das entzündete Myokard, um diese Ergebnisse zu erhalten. Es hat sich gezeigt, dass die

220 Die Empfindlichkeit der histopathologischen Diagnose nimmt mit zunehmender Menge des gewonnenen Gewebes zu, und eine

221 Eine Sensitivität von 79 % wurde bei durchschnittlich 17 Gewebeproben pro Patient berichtet [52]. Die inhomogene

222 Entzündungsprozesse führen zu einer geringen Empfindlichkeit und einer hohen Rate falsch negativer Biopsien für

223 diejenigen mit lückenhaftem oder regionalem Befall. CMR-Anleitung für die Biopsiestelle (54) und intrakardiale

224 Beurteilung des Elektrokardiogramms an der Biopsiestelle (55,56) wurde berichtet, dass sie die Empfindlichkeit der

225 histopathologische Diagnose [53-55].

226 Obwohl die EMB für die Diagnose von Entzündungen und deren Ätiologie nützlich ist, weist sie erhebliche Einschränkungen auf.

227 **Tabelle S.** Biopsien werden bei Kindern weniger häufig durchgeführt, da viele Ärzte es vorziehen, keine Biopsien durchzuführen.

228 invasive Diagnoseinstrumente, die ebenfalls nützlich sind [56].

229 4.6 Myokarditis und Perikarditis im Zusammenhang mit Coronavirus-Erkrankungen

230 Obwohl die Coronavirus-Krankheit (COVID-19) in erster Linie eine Erkrankung der Atemwege ist, betrifft sie auch die

231 Herz-Kreislauf-System, insbesondere in schwereren Fällen, wobei bis zu 30 % der hospitalisierten COVID-19-Patienten

232 kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) manifestieren [57]. In einer Kohorte von 671 Patienten, die mit schweren COVID-19,

233 30 % der 62 Patienten, die starben, hatten eine akute Myokardverletzung und 20 % eine akute Herzinsuffizienz [58]. Eine kleine

234 Es wurde berichtet, dass eine Reihe von hospitalisierten COVID-19-Patienten eine CVD ohne Lungenerkrankung entwickelten [59].

235 Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Sterblichkeit bei COVID-19-Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen höher ist als bei

236 im Vergleich zu denen ohne (60% vs. 9%) [60]. COVID-19 kann kardiovaskuläre Schäden in Form von elektrischen

237 Fehlfunktionen (Herzrhythmusstörungen) und mechanische Funktionsstörungen (Herzbeutel- und Herzmuskelverletzungen).

238 Es gibt einige wenige Fallberichte über Myokarditis bei COVID-19-Patienten, die im Allgemeinen wie folgt beschrieben werden

- 239 Schädigung des Herzmuskels, die durch einen Anstieg der Troponinwerte gekennzeichnet ist [60]. Einige der vorgeschlagenen Mechanismen der
- 240 Die Troponin-Freisetzung bei COVID-19-Patienten schließt eine direkt durch das SARS-CoV-2-Virus hervorgerufene Myokardschädigung ein,
- 241 systemische Entzündungsreaktion, Hypoxämie, Herabregulierung des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2, systemische
- 242 Endothelialitis sowie Herzinfarkt Typ 1 und 2 [61, 62].
- 243 In einer Meta-Analyse von neun Fallberichten und zwei retrospektiven Kohorten wurden die meisten COVID-19-Patienten mit
- 244 Myokarditis waren über 50 Jahre alt und beide Geschlechter gleichermaßen betroffen [63]. Die häufigste Form
- 245 Symptome waren Dyspnoe, Husten, Fieber und Brustschmerzen, aber die morphologische und funktionelle Charakterisierung der

246 Myokarditis bei diesen Patienten wurden nicht beschrieben. Das EKG zeigte eine unspezifische ST-Strecken-
Hebung und invertierte

247 T-Wellen [63, 64]. Das 2D-Echokardiogramm zeigte eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction und eine
Kardiomegalie oder

248 erhöhte Wanddicke. In einer Fallserie von 10 Patienten zeigte die CMR eine späte Gadoliniumanreicherung bei
allen

249 Patienten, und bei einigen Patienten wurde ein Myokardödem festgestellt [65]. Eine systematische Überprüfung
von 316 kardialen Autopsien für

250 Die tödliche COVID-19-Studie ergab, dass in fast 50 % der Fälle SARS-CoV-2 im Herzmuskel nachweisbar war,
aber nur 1,5 % hatten

251 Anzeichen einer entzündlichen Myokarditis [66].

252 Die Mechanismen der Myokardschädigung bei Myokarditis durch SARS-CoV-2 sind noch nicht genau
bekannt, aber es ist

253 eine erhöhte Herzbelastung aufgrund von Atemversagen sowie Hypoxämie, akute koronare

254 Syndrom, indirekte Läsionen aufgrund der systemischen Entzündungsreaktion, direkte Myokardinfektionen und
andere

255 Faktoren [61, 62].

256 Über Perikarditis wurde in vier Fallberichten von COVID-19-Patienten berichtet [67-70]. Drei dieser
Patienten hatten

257 Herztamponade aufgrund eines Perikardergusses [67-69]. In einem dieser Fallberichte wurde ein Patient
beschrieben, der

258 mit isolierter Perikarditis ohne die klassischen COVID-19-Symptome oder -Anzeichen [69]. Obwohl die genaue

259 Mechanismus unklar ist, ist es plausibel, dass SARS-CoV-2 eine ähnliche Entzündungsreaktion auslöst wie die,
die bei

260 mit anderen Viren, die eine Perikarditis verursachen.

261 Bei Kindern mit einer COVID-19-Infektion wurde mehrfach über Herzmuskelverletzungen berichtet, die auf
eine so genannte

262 als multisystemisches entzündliches Syndrom bei Kindern (MIS-C) [71-74]. Die Manifestationen umfassen
Hypotonie,

263 myokardiale Dysfunktion mit erhöhten Entzündungsmarkern, Herzenzymen und natriuretischem Peptid vom B-Typ

264 Diese tritt in der Regel einige Wochen nach der Infektion auf und klingt bei den meisten Kindern nach der
Infektion wieder vollständig ab.

265 Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen oder Steroiden [72, 73]. Myokardiale Entzündung und Ödeme ohne

266 Eine späte Anreicherung, die auf das Fehlen einer Gewebnekrose hinweist, wurde mit CMR beobachtet [71].
Während einige

267 Ähnlichkeiten zwischen der Myokardbeteiligung bei MIS-C und der viralen Myokarditis aufgrund von COVID-19
bei Erwachsenen haben

268 Kinder mit einer COVID-19-Infektion haben im Allgemeinen eine ausgezeichnete Prognose und entwickeln keine

269 akuten Koronarsyndroms, wie es bei Erwachsenen üblich ist [74].

270 Bei Patienten mit COVID-19 tritt häufiger eine Stress-Kardiomyopathie (Takotsubo-Syndrom) auf [62].
271 Der Mechanismus ist unklar, aber das Vorhandensein von mikrovaskulärer Dysfunktion, Zytokinsturm,
Sympathikusanstieg,
272 emotionaler Stress und Infektionen der Atemwege können zur Stresskardiomyopathie beitragen [62]. Patienten
mit
273 COVID-19-assoziierte Myokarditis haben viele andere Faktoren, die zur Pathophysiologie des Herzens beitragen
274 Daher kann der typische Verlauf der Myokarditis bei COVID-19 variieren.
275 5. Leitlinien für die Sammlung, Analyse und Präsentation von Daten

276 Die Falldefinition der Brighton Collaboration wird von Leitlinien für die Datenerfassung und -analyse begleitet
277 und Präsentation. (Anhang A). Sowohl die Falldefinition als auch die Leitlinien wurden entwickelt, um die Daten
278 Vergleichbarkeit und sind nicht dazu gedacht, Kriterien für die Behandlung kranker Säuglinge, Kinder oder
Erwachsener festzulegen.

279 **5.1 Regelmäßige Überprüfung**

280 Wie bei allen Falldefinitionen und Leitlinien der Brighton Collaboration ist geplant, die Definition mit
281 seine Leitlinien regelmäßig oder bei Bedarf.

282 **5.2 Falldefinitionen**

283 Der Zweck dieser Falldefinitionen besteht darin, Fälle von Myokarditis und Perikarditis in den folgenden
Bereichen zu ermitteln

284 im Rahmen von Sicherheitsbewertungen nach Impfungen. Es ist nicht der Zweck der Falldefinition, den
Schweregrad zu bewerten

285 oder Kausalität. Die Definitionen wurden mit drei Bestimmtheitsgraden (LOC) formuliert, um eine breite
Anwendbarkeit in folgenden Bereichen zu gewährleisten

286 verschiedenen Situationen. Die Definition der Stufe 1 ist hochspezifisch für die Identifizierung eines Myokarditis-
Falls und

287 Perikarditis. Da eine maximale Spezifität normalerweise mit einem Verlust an Sensitivität einhergeht, wurden
zwei zusätzliche Diagnosestufen eingeführt

288 wurden in die Definition aufgenommen und bieten eine schrittweise Erhöhung der Empfindlichkeit von Stufe I bis
hinunter zu Stufe 3, während

289 Beibehaltung eines akzeptablen Spezifitätsniveaus auf allen Ebenen. Auf diese Weise hofft man, dass alle
möglichen Fälle von

290 Myokarditis und Perikarditis erfasst werden können. Die Einstufung der Definitionsstufen dient der
diagnostischen Sicherheit, nicht

291 für den klinischen Schweregrad eines Ereignisses. So kann ein sehr schweres klinisches Ereignis als Stufe 2 oder 3
eingestuft werden und nicht

292 unbedingt Stufe 1. Zusätzliche detaillierte Informationen über den Schweregrad des Ereignisses sollten immer
aufgezeichnet werden,

293 wie in den Leitlinien zur Datenerhebung angegeben.

294 Myokarditis und Perikarditis sind ein Spektrum von Erkrankungen und treten häufig in Kombination auf.
Wenn Symptome von

295 beide existieren, sollten sie unabhängig voneinander anhand beider Falldefinitionen bewertet und mit einer LOC
für

296 die nicht für jede Diagnose gleich sein müssen.

297 6. Überlegungen, die sowohl für Myokarditis als auch für Perikarditis relevant sind

298 **6.1 Einfluss der Behandlung auf die Erfüllung der Falldefinition**

299 Die Arbeitsgruppe hat sich gegen die Verwendung von "Behandlung" oder "Behandlungsreaktion" zur
Erfüllung der

- 300 Myokarditis- oder Perikarditis-Falldefinitionen. Ein Ansprechen auf die Behandlung oder deren Versagen ist an sich keine Diagnose, und
- 301 kann von Variablen wie dem klinischen Status, der Zeit bis zur Behandlung und anderen klinischen Parametern abhängen.
- 302 **6.2 Zeitpunkt nach der Impfung**
- 303 Wir gehen davon aus, dass eine Definition, die ein geeignetes Instrument zur Prüfung kausaler Zusammenhänge sein soll, Folgendes erfordert
- 304 Ermittlung des Ergebnisses unabhängig von der Exposition, z. B. der Impfung. Um eine Selektion zu vermeiden
- 305 Verzerrung ist ein enges Zeitintervall zwischen der Impfung und dem Auftreten von Myokarditis- oder Perikarditis-Symptomen kein

306 integraler Bestandteil der Falldefinition der Brighton Collaboration. Da Myokarditis und Perikarditis außerdem häufig

307 außerhalb des kontrollierten Rahmens einer klinischen Studie oder eines Krankenhauses stattfinden, kann es unmöglich sein, eine zuverlässige

308 Zeitrahmen für das Ereignis. Stattdessen sollten die Details dieses Intervalls, wenn möglich, bewertet und berichtet werden als

309 die in den Leitlinien zur Datenerhebung beschrieben sind. Die meisten Fälle von Myokarditis treten innerhalb von 2 bis 6 Wochen nach einer viralen Erkrankung auf

310 oder Insult und die meisten Fälle von Perikarditis innerhalb von 1 bis 6 Wochen. Daher sind Ereignisse, die innerhalb dieser Fristen nach

311 Immunisierung sind aufgrund des entsprechenden zeitlichen Zusammenhangs eher impfinduziert. Post-

312 Mortem-Untersuchung, bei der eine Myokarditis festgestellt wurde, muss als möglicher Fall betrachtet werden.

313 7. Myokarditis-Falldefinition

314 7.1 Myokarditis

315 Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels mit entsprechenden Symptomen und *ohne* ischämische Ursache.

316 Aufgrund der Nähe von Herzbeutel und Herzmuskel treten Myokarditis und Perikarditis in einem Kontinuum auf

317 und die Entzündung des einen führt häufig zu einer Entzündung des anderen oder schließt diese ein. Die Bewertung und

318 Die Diagnose der Myokarditis und der Perikarditis ist ähnlich, unabhängig von den einzelnen Krankheitsprozessen.

319 Alternative Begriffe für Myokarditis sind entzündliche Kardiomyopathie, Herzentzündung, Myokarditis

320 Entzündung, idiopathische Myokarditis und virale Myokarditis. Myoperikarditis oder Perimyokarditis ist der Begriff, der verwendet wird

321 wenn sowohl der Herzmuskel als auch der Herzbeutel entzündet sind.

322 **7.2 Formulierung einer Falldefinition, die die diagnostische Gewissheit widerspiegelt**

323 Die Arbeitsgruppe hat eine Reihenfolge von Symptomen und Tests festgelegt, die eine sichere Diagnose für die

324 Diagnose der Myokarditis gemäß Tabelle 6 und dem Algorithmus in Anhang B- Die LOC-1-Klassifizierung kann sein

325 entweder durch den histopathologischen Nachweis einer Herzmuskelentzündung oder durch eine Kombination aus erhöhter

326 myokardiale Biomarker mit einer abnormalen bildgebenden Untersuchung (entweder CMR oder Echokardiographie). Angesichts der relativen

327 Spezifität dieser Diagnosemodalitäten hat die Arbeitsgruppe die Symptomatik nicht als Teil der LOC1

328 da davon ausgegangen wurde, dass die Entscheidung für einen Test auf erhöhte myokardiale Biomarker, CMR oder Echokardiographie

329 durch Symptome einer Myokarditis ausgelöst werden.

- 330 Ein wahrscheinlicher Fall, LOC 2, erfordert das Vorhandensein klinischer Symptome und mindestens eine CMR- oder EKG-Anomalie,
- 331 Echokardiogramm oder erhöhtes Ergebnis eines kardialen Biomarker-Tests. Ein möglicher Fall, LOC 3, erfordert das Vorhandensein von
- 332 klinische Symptome und abnorme Entzündungsmarker oder ein EKG ohne die charakteristischen Befunde von
- 333 Myokarditis. Die Symptome, die vorhanden sein müssen, hängen vom Alter der Person ab. Bei Säuglingen sind dies
- 334 mehr systemische Symptome wie Reizbarkeit, Erbrechen und schlechte Nahrungsaufnahme. Während ältere Menschen, einschließlich
- 335 Kinder und Erwachsene können mit kardialen Symptomen wie Dyspnoe nach Belastung, in Ruhe oder im Liegen auftreten,

336 Diaphorese, Herzklopfen, akuter Brustschmerz oder -druck, plötzlicher Tod oder mit unspezifischen Symptomen wie

337 Müdigkeit, Unterleibsschmerzen, Schwindel oder Synkope, Ödeme oder Husten.

338 **7.3 Begründung für einzelne Kriterien oder Entscheidung über die Falldefinition**

339 Ausgehend von unserer Literaturübersicht gehören zu den wichtigen Faktoren für die Diagnose einer Myokarditis auch klinische Faktoren,

340 Labor-, Bildgebungs- und Pathologiebefunde.

341 7.3.1 Auswahl der klinischen Symptome für die Falldefinition der Myokarditis (klinische Präsentation)

342 Eine der größten Herausforderungen bei der Diagnose von Myokarditis ist das Fehlen spezifischer Symptome. Patienten können

343 keine oder nur vage, unspezifische Allgemeinsymptome haben, und die Symptome können mit anderen Symptomen verwechselt werden

344 Herzprobleme wie z. B. ein Herzinfarkt.

345 7.3.2 Verwendung von Befunden der körperlichen Untersuchung

346 Die Befunde der körperlichen Untersuchung allein liefern keine ausreichenden Informationen für die Diagnose einer Myokarditis, da sie

347 Überschneidungen mit vielen anderen Herzerkrankungen wie Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. Außerdem ist die Myokarditis

348 geht häufig mit der Feststellung der zugrundeliegenden Ursache einher, z. B. einer bakteriellen oder viralen Infektion. Angesichts der

349 Da es sich um eine breite Symptomatik handelt, sind spezifischere Befunde erforderlich.

350 7.3.3 Begründung für die Histopathologie als endgültige Diagnose

351 Die Histopathologie gilt seit langem als Goldstandard für die Diagnose einer Myokarditis. Lokal

352 Entzündung des Herzmuskels kann eine Myokarditis definitiv diagnostiziert werden, und häufig kann die Ursache der Myokarditis

353 durch geeignete Gewebeuntersuchungen bestimmt werden. Biopsien sollten aus mehr als einem Bereich des Herzens entnommen werden

354 und kann, falls vorhanden, durch CMR geleitet werden, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, eine Probe aus einem betroffenen Bereich der

355 Myokard [75].

356 7.3.4 Begründung für bildgebende Befunde

357 Die Arbeitsgruppe befasste sich mit standardisierten Empfehlungen für bildgebende Befunde bei Myokarditis. CMR

358 Kriterien umfassen die Beurteilung von Gewebe und Funktion (Tabelle 5). Da die CMR nicht 100% spezifisch für Myokarditis ist,

359 Für die Einstufung als LOC 1 sind auch Laborbefunde erforderlich. Ein CMR-Befund mit Symptomen ist ausreichend für

360 LOC 2-Klassifizierung. Die Echokardiographie ist in vielen Bereichen häufiger verfügbar als die CMR. Wichtig

- 361 Die echokardiographischen Befunde, in erster Linie Funktions- und Formbewertungen, sind in Tabelle S beschrieben.
- 362 Da das EKG im Wesentlichen weltweit verfügbar ist, haben wir es als diagnostischen Test betrachtet, obwohl die Ergebnisse weniger aussagekräftig sind.
- 363 spezifisch für Myokarditis und können auch bei anderen Herzerkrankungen auftreten. Die häufigsten Befunde sind in Tabelle 5 zusammengefasst.
- 364 7.3.5 Gründe für den Ausschluss einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit bei Erwachsenen

365 Andere Ursachen für Herzmuskelentzündungen sollten nicht in diese Definition einbezogen werden. Obstruktive
koronare

366 Arterienerkrankung (CAD) und Herzinfarkt können eine Herzmuskelentzündung verursachen, die nicht unbedingt
sekundär ist.

367 auf einen primären viralen, bakteriellen oder entzündlichen Prozess zurückzuführen und werden daher in dieser
Definition nicht berücksichtigt.

368 7.3.6 Begründung der Laborergebnisse

369 **7.3.6.1 Kardiale Enzyme**

370 Erhöhte Herzenzyme, einschließlich Troponin I und T und Kreatinkinase-Myokardbande, deuten auf

371 Myokardschäden. Bei Vorliegen anderer Befunde, die mit Myokarditis in Verbindung gebracht werden, trägt
erhöhtes Troponin

372 zu einer Klassifizierung der definitiven Diagnose einer Myokarditis.

373 **7.3.6.2 Andere unterstützende Labortests**

374 Andere Entzündungsmarker, einschließlich C-reaktives Protein, Erythrozytensenkungsrate und D-Dimer,
375 können Hinweise auf eine Entzündung liefern und bei Vorliegen entsprechender Begleitsymptome zu einer
376 Einstufung als möglicher Fall von Myokarditis.

377 8. Definition von Perikarditis-Fällen

378 8.1 Perikarditis

379 Die Perikarditis ist eine Entzündung des Herzbeutels mit den damit verbundenen Symptomen ohne ischämische
Ursache.

380 Alternative Begriffe für Perikarditis sind entzündliche Perikarditis, Herzbeutelentzündung, idiopathische Perikarditis

381 Perikarditis, virale Perikarditis und entzündeter Herzbeutel (Perikarditis). Myoperikarditis oder Perimyokarditis ist
der Begriff, der verwendet wird

382 wenn sowohl der Herzmuskel als auch der Herzbeutel entzündet sind.

383 8.2 Formulierung einer Falldefinition, die die diagnostische Gewissheit widerspiegelt

384 Die Falldefinition der Perikarditis wurde mit drei Bestimmtheitsgraden formuliert, um eine breite
Anwendbarkeit in folgenden Bereichen zu gewährleisten

385 verschiedene Einstellungen. Die Arbeitsgruppe hat eine Reihenfolge der Symptome und Tests festgelegt, die auf
die Diagnose hinweist

386 Sicherheit der Perikarditis gemäß Tabelle 7 und dem Algorithmus in Anhang C- Eine LOC-1-Klassifizierung
kann sein

387 entweder durch Beobachtung von Ödemen oder entzündlichen Infiltraten bei einer Perikardbiopsie oder bei der
Autopsie oder bei

388 mindestens zwei abnormale Ergebnisse (abnormale Flüssigkeitsansammlung oder Herzbeutelentzündung, die
durch Bildgebung festgestellt wurde,

389 charakteristische EKG-Veränderungen oder charakteristische körperliche Untersuchungsergebnisse für
Perikarditis). Eine LOC 2 (wahrscheinliche

- 390 Fall) erfordert die Diagnose klinische Symptome und körperliche Untersuchungsergebnisse oder bildgebende Verfahren, die auf abnorme
- 391 Flüssigkeitsansammlung oder abnorme Befunde im EKG. Eine LOC3-Diagnose (möglicher Fall) erfordert entweder unspezifische
- 392 EKG-Veränderungen oder ein vergrößertes Herz auf dem Röntgenbild der Brust.

393 8.3 Begründung der **einzelnen Kriterien** oder der getroffenen Entscheidung **in Bezug auf die Falldefinition**

394 Nach unserer Literaturübersicht sind klinische, labortechnische, bildgebende und pathologische Befunde wichtig für die

395 Diagnose einer Perikarditis.

396 8.3.1 Auswahl der klinischen Symptome für die Falldefinition der Perikarditis (klinische Präsentation)

397 Eine der größten Herausforderungen bei der Diagnose der Perikarditis ist das Fehlen spezifischer Symptome. Die Patienten haben oft

398 ohne Symptome oder mit vagen, generalisierten Symptomen auftreten. Gelegentlich können die Symptome zu einer falschen

399 Diagnose eines anderen Herzproblems wie Myokardinfarkt und Myokarditis.

400 **8.3.2** Priorisierung der Symptome bei **Perikarditis**

401 Die Symptome der Perikarditis variieren je nach Alter. Säuglinge zeigen mehr systemische Symptome, einschließlich Reizbarkeit,

402 Erbrechen, Schwitzen und schlechte Nahrungsaufnahme. Ältere Menschen, einschließlich Kinder und Erwachsene, zeigen kardiale

403 Symptome, einschließlich Dyspnoe nach Belastung, in Ruhe oder im Liegen, Diaphoresis, Herzklopfen, akute Brustschmerzen oder

404 Druck oder plötzlicher Tod und unspezifische Symptome wie Husten, Schwäche, Schmerzen in der Schulter oder im oberen Rücken,

405 gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Zyanose, leichtes intermittierendes Fieber, veränderte

406 Status, Ödeme oder Müdigkeit.

407 **8.3.3** Priorisierung der körperlichen **Befunde** bei **Perikarditis**

408 Einige körperliche Untersuchungsergebnisse der Perikarditis können denen anderer Herzerkrankungen ähneln,

409 einschließlich Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz, aber einige sind spezifisch für Perikarditis und können hilfreich sein

410 Informationen für die Diagnose. Zu den Befunden der körperlichen Untersuchung gehören eine 3-teilige perikardiale Reibung, entfernte

411 Herztöne, Pulsus paradoxus, Hypotonie und venöse Dilatation. Außerdem sollte die Ursache der

412 Perikarditis, z. B. bakterielle oder virale Ätiologien, häufig zu finden.

413 8.3.4 Relevanz des klinischen Symptoms für jeden Grad der Sicherheit

414 Es müssen Symptome vorhanden sein, um eine Perikarditis in Betracht zu ziehen, aber wenn die Testergebnisse die Diagnose einer Perikarditis bestätigen, muss der

415 vorhandene Symptome nicht wesentlich. Da der Grad der Gewissheit für die bestätigenden Testergebnisse abnimmt, ist die

416 Spezifische und häufige Symptome für Perikarditis werden immer wichtiger, um eine angemessene Diagnose zu stellen.

417 Darüber hinaus sind spezifische Befunde der körperlichen Untersuchung für Perikarditis in den unteren Stufen der

Diagnose enthalten

- 418 Gewissheit.
- 419 8.3.5 Begründung für die Histopathologie als endgültige Diagnose
- 420 Die histopathologischen Ergebnisse der Untersuchung auf lokale Entzündungsherde im Herzbeutel können zu einem
- 421 LOC 1 diagnostiziert (definitive Perikarditis) und kann häufig zur Identifizierung der Ursache einer Perikarditis verwendet werden, wenn
- 422 geeignete Gewebetests.

423 8.3.6 Begründung für Bildgebungs- und Elektrokardiogramm-Befunde

424 Es liegen standardisierte Empfehlungen für bildgebende Befunde bei Perikarditis vor. CMR-Kriterien für die
Diagnose

425 einer Perikarditis sind Verdickungen im Schwarzblutbild [76], akute oder subakute Perikardödeme oder

426 Entzündung, Anreicherung im MRT mit später Gadoliniumanreicherung (94-100 % Empfindlichkeit) [77]. Das
Echokardiogramm ist

427 in der ganzen Welt immer häufiger zur Verfügung. Häufige Befunde bei Perikarditis in der Echokardiographie sind

428 Herzbeutelerguss. Da die Elektrokardiographie im Wesentlichen weltweit verfügbar ist, ist es notwendig, als

429 diagnostischer Test für Perikarditis. Zu den EKG-Veränderungen, die für eine akute Perikarditis beschrieben
wurden, gehören QRS mit niedriger Spannung, diffus,

430 nach oben konkave ST-Strecken-Hebung, T-Wellen-Inversion und PR-Streckensenkung [78].

431 8.3.7 Gründe für den **Ausschluss** einer **obstruktiven koronaren Herzkrankheit bei** Erwachsenen

432 Andere Ursachen für eine Herzbeutelentzündung sollten in dieser Definition nicht berücksichtigt werden.
Koronararterienkrankung

433 und Myokardinfarkte können eine Herzmuskelentzündung verursachen, die nicht auf ein primäres Virus
zurückzuführen ist,

434 bakterielle oder entzündliche Prozesse und sollten daher in dieser Definition nicht berücksichtigt werden.

435

436 Danksagung

437 Die Autoren sind dankbar für die Unterstützung und die hilfreichen Kommentare der Brighton Collaboration

438 Lenkungsausschuss (Barbara Law) und Referenzgruppe sowie weitere Experten, die im Rahmen des Projekts
konsultiert wurden

439 Prozess, insbesondere Dr. Laura Conklin (CDC/DDPHSIS/CGH/GID). Ein besonderer Dank geht an Dr. Leslie
Cooper

440 von der Mayo Clinic in Jacksonville, FL, für seine sorgfältige Überprüfung. Die Autoren sind auch Matt Dudley
dankbar

441 und Emalee Martin vom Brighton Collaboration Secretariat und Margaret Haugh, MediCom Consult,

442 Villeurbanne Frankreich für die Überarbeitung und Formatierung des endgültigen Dokuments.

443

444

445 **Referenzen**

- 446 [1] Sagar S, Liu PP, Cooper LT, Jr. Myokarditis. *Lancet*. 2012;379:738-47. 10.1016/s0140-6736(11)60648-x.
- 447 [2] Cooper LT, Jr. Myokarditis. *N Engl J Med*. 2009;360: 1526-38. 10.1056/NEJMra0800028.
- 448 [3] Ito T, Akamatsu K, Ukimura A, Fujisaka T, Ozeki M, Kanzaki Y, et al. The prevalence and findings of
449 subklinische influenza-assoziierte Herzanomalien bei japanischen Patienten. *Intern Med*. 2018;57: 1819-26.
450 10.2169/internalmedicine.0316-17.
- 451 [4] Kaji M, Kuno H, Turu T, Sato Y, Oizumi K. Erhöhte Myosin-Leichtkette I im Serum bei Influenza-Patienten.
452 *Intern Med*. 2001;40:594-7. 10.2169/internalmedicine.40.594.
- 453 [5] Engler RJ, Nelson MR, Collins LC, Jr., Spooner C, Hemann BA, Gibbs BT, et al. A prospective study of the
454 Inzidenz von Myokarditis/Perikarditis und neu auftretenden Herzsymptomen nach Pocken und Influenza
455 Impfung. *PLoS One*. 2015;10:e0118283. 10.1371/journal.pone.0118283.
- 456 [6] Heymans S, Eriksson U, Lehtonen I, Cooper LT, Jr. Die Suche nach neuen Ansätzen bei Myokarditis und
457 entzündliche Kardiomyopathie. *I Am Coll Cardiol*. 2016;68:2348-64. 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
- 458 [7] Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myokarditis und entzündliche
459 Kardiomyopathie: aktuelle Erkenntnisse und künftige Richtungen. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:169-93.
460 10.1038/s41569-020-
461 00435-x.
- 461 [8] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Globale, regionale und nationale Inzidenz, Prävalenz,
462 und Lebensjahre mit Behinderung für 301 akute und chronische Krankheiten und Verletzungen in 188 Ländern,
463 1990-2013: eine
464 Systematische Analyse für die Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800. 10.1016/s0140-
465 6736(15)60692-4.
- 465 [9] Aslan I, Fischer M, Laser KT, Haas NA. Eosinophile Myokarditis bei einem Jugendlichen: ein Fallbericht und
466 Überblick
467 der Literatur. *Cardiol Young*. 2013;23:277-83. 10.1017/sl047951112001199.
- 467 [10] Barton M, Finkelstein Y, Opavsky MA, Ito S, Ho T, Ford-Jones LE, et al. Eosinophile Myokarditis
468 zeitlichen Zusammenhang mit konjugierten Meningokokken-C- und Hepatitis-B-Impfstoffen bei Kindern. *Pediatr
469 Infect Dis J*.
470 2008;27: 831-5. 10.1097/INF.0b013e31816ff7b2.
- 470 [11] Cox AT, White S, Ayalew Y, Boos C, Haworth K, McKenna WJ. Myokarditis und der Militärpatient. *J R
471 Army Med Corps*. 2015; 161:275-82. 10.1136/jramc-2015-000500.
- 472 [12] Amess MW Eckart RE, Love SS, Atwood JE, Wells TS, Engler RJ, et al. Myoperikarditis nach
473 Pockenimpfung. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:642-51. 10.1093/aje/kwh269.

- 474 [13] Eckart RE, Love SS, Atwood JE, Amess MK, Cassimatis DC, Campbell CL, et al. Inzidenz und Follow-up
475 von entzündlichen Herzkomplicationen nach einer Pockenimpfung. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:201-5.
476 10.1016/j.jacc.2004.05.004.
- 477 [14] Casey C, Vellozzi C, Mootrey GT, Chapman LE, McCauley M, Roper MH, et al. Leitlinien für die
Überwachung
478 für Pockenimpfstoff (Vaccinia) unerwünschte Reaktionen. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-16.
- 479 [15] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: kardial bedingte Ereignisse während der zivilen
480 Pockenimpfprogramm - Vereinigte Staaten, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:492-6.
- 481 [16] McMahon AW, Zinderman C, Ball R, Gupta G, Braun MM. Vergleich der militärischen und zivilen
Berichterstattung
482 Raten für unerwünschte Ereignisse bei Pockenimpfstoffen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:597-604.
10.1002/pds. 1349.
- 483 [17] McNeil MM, Cano M, E RM, Petersen BW, Engler RJ, Bryant-Genevier MG. Ischämische kardiale Ereignisse
und
484 andere unerwünschte Ereignisse nach dem Pockenimpfstoff ACAM2000(OR) im Vaccine Adverse Event Reporting
485 System. *Vaccine.* 2014;32:4758-65. 10.1016/j.vaccine.2014.06.034.
- 486 [18] Swerdlow DL, Roper MH, Morgan I, Schieber RA, Sperling LS, Sniadack MM, et al. Ischämische kardiale
487 Ereignisse im Rahmen des Pockenimpfprogramms des US-Gesundheitsministeriums, 2003. *Clin Infect*
488 *Dis.* 2008;46 Suppl 3:S234-41. 10.1086/524745.
- 489 [19] Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heining U, et al. The Brighton Collaboration:
490 die Notwendigkeit von standardisierten Falldefinitionen für unerwünschte Ereignisse nach Impfungen (AEFI).
491 *Vaccine.* 2002;21:298-302. 10.1016/s0264-410x(02)00449-8.
- 492 [20] FDA. ACAM2000 package insert. 2018. Letzter Zugriff am 16. September 2021; Verfügbar unter:
493 <https://www.fda.tiov/media/75792/download>.
- 494 [21] Morgan J, Roper MH, Sperling L, Schieber RA, Heffelfinger JD, Casey CG, et al. Myocarditis, Perikarditis,
495 und dilatative Kardiomyopathie nach Pockenimpfung bei Zivilisten in den Vereinigten Staaten, Januar-Oktober
496 2003. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 3:S242-50. 10.1086/524747.
- 497 [22] Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA
498 Covid-19-Impfstoff in einer landesweiten Umgebung. *N Engl J Med.* 2021. 10.1056/NEJMoa2110475.
- 499 [23] Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myokarditis nach
500 Immunisierung mit mRNA-COVID-19-Impfstoffen bei Angehörigen des US-Militärs. *JAMA Cardiol.* 2021.
501 10.1001/jamacardio.2021.2833.
- 502 [24] Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminante Myokarditis. *Crit Care Clin.* 2013;29:465-83. 10.1016/j.ccc.2013.03.004.

503 [25] Gupta S, Markham DW, Drazner MH, Mammen PP. Fulminante Myokarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc*
504 *Med.* 2008;5:693-706. 10.1038/ncpcardio1331.

505 [26] Imazio M, Cooper LT. Behandlung der Myoperikarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:193-201.
506 10.1586/erc.12.184.

507 [27] Imazio M, Trincherò R. Myoperikarditis: Ätiologie, Behandlung und Prognose. *Int J Cardiol.* 2008;127: 17-
508 26. 10.1016/j.ijcard.2007.10.053.

509 [28] Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiologische Auswirkungen der
Myokarditis. *J Clin*
510 *Med.* 2021;10. 10.3390/jcm10040603.

511 [29] Teele SA, Allan CK, Laussen PC, Newburger JW, Gauvreau K, Thiagarajan RR. Management und
512 Ergebnisse bei pädiatrischen Patienten mit akuter fulminanter Myokarditis. *J Pediatr.* 2011;158:638-43. e1.
513 10.1016/j.jpeds.2010.10.015.

514 [30] Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Virale Myokarditis - Diagnostik, Behandlungsmöglichkeiten
und
515 aktuelle Kontroversen. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:670-80. 10.1038/nrcardio.2015.108.

516 [31] Murphy JG, Wright RS, Bruce GK, Baddour LM, Farrell MA, Edwards WD, et al. Eosinophile-
517 lymphozytäre Myokarditis nach Pockenimpfung. *Lancet.* 2003;362: 1378-80. 10.1016/s0140-6736(03)14635-
518 1.

519 [32] Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, Tan CD, Rodriguez ER, Imazio M, et al. Komplizierte Perikarditis:
520 Verständnis von Risikofaktoren und Pathophysiologie als Grundlage für Bildgebung und Behandlung. *J Am Coll*
Cardiol.
521 2016;68:2311-28. 10.1016/j.jacc.2016.07.785.

522 [33] Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, et al. Echokardiographische Befunde bei
523 Myokarditis. *Am J Cardiol.* 1988;62:285-91. 10.1016/0002-9149(88)90226-3.

524 [34] Mendes LA, Picard MH, Dec GW, Hartz VL, Palacios IF, Davidoff R. Ventricular remodeling in active
525 Myokarditis. *Myocarditis Treatment Trial. Am Heart J.* 1999;138:303-8. 10.1016/s0002-8703(99)70116-x.

526 [35] Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, Uemura A, Kubo N, Kimura R et al. Transient ventricular wall
527 Verdickung bei akuter Myokarditis: eine serielle echokardiographische und histopathologische Studie. *Jpn Circ J.*
2001;65:863-6.
528 10.1253/jcj.65.863.

529 [36] Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: an
530 unabhängiger Prädiktor für ungünstige Ergebnisse bei Patienten mit Myokarditis. *Am Heart J.* 1994; 128:301-7.
531 10.1016/0002-8703(94)90483-9.

532 [37] Lagstrup BB, Nielsen JM, Kim WY, Poulsen SH. Myokardiales Ödem bei akuter Myokarditis erkannt durch
533 echokardiographische 2D-Myokarddeformationsanalyse. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1018 -26.
534 10.1093/ehjci/jev302.

535 [38] Hsiao JF, Koshino Y, Bonnicksen CR, Yu Y, Miller FA, Jr., Pellikka PA, et al. Speckle tracking
536 Echokardiographie bei akuter Myokarditis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:275-84. 10.1007/s10554-012-0085-
537 6.

538 [39] Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular
539 Magnetresonanztomographie bei Myokarditis: Ein JACC-Weißbuch. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-87.
540 10.1016/j.jacc.2009.02.007.

541 [40] Buttà C, Zappia L, Lattera G, Roberto M. Diagnostische und prognostische Rolle des Elektrokardiogramms
542 bei akuter
543 Myokarditis: Ein umfassender Überblick. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25. 10.1111/anec.12726.

544 [41] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of
545 Wissen über Ätiologie, Diagnose, Behandlung und Therapie der Myokarditis: eine Stellungnahme der
546 Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie für Myokard- und Perikarderkrankungen. *Eur Heart J*.
547 2013;34:2636-48, 48a-48d. 10.1093/eurheartj/eh210.

548 [42] Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs. full-dose trivalent
549 inaktivierter Grippeimpfstoff (2004-2005): Auswirkungen von Alter, Dosis und Geschlecht auf die
550 Immunantwort. *Arch Intern Med*.
551 2008;168:2405-14. 10.1001/archinternmed.2008.513.

552 [43] Kafil TS, Tzemos N. Myocarditis im Jahr 2020: Fortschritte in der Bildgebung und klinischen Behandlung.
553 JACC Fall
554 Rep. 2020;2:178-9. 10.1016/j.jaccas.2020.01.004.

555 [44] Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, et al. Comparison of original and 2018 Lake
556 Louise-Kriterien für die Diagnose einer akuten Myokarditis: Ergebnisse einer Validierungskohorte. *Radiol
557 Cardiothorac Imaging*.
558 2019;1:e190010. 10.1148/iyct.2019190010.

559 [45] Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular
560 Magnetresonanztomographie bei nichtischämischer Myokardentzündung: Empfehlungen von Experten. *J Am Coll
561 Cardiol*.
562 2018;72:3158-76. 10.1016/j.jacc.2018.09.072.

563 [46] Karjalainen J, Heikkilä J. "Akute Perikarditis": myokardiale Enzymfreisetzung als Beweis für Myokarditis.
564 *Am
565 Heart J*. 1986;111:546-52. 10.1016/0002-8703(86)90062-1.

566 [47] Zagrosek A, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Rudolph A, Dietz R, Schulz-Menger J. Relation between

- 560 Myokardödem und Myokardmasse während der akuten und rekonvaleszenten Phase der Myokarditis - eine CMR-Studie. J
- 561 Cardiovasc Magn Reson. 2008;10:19. 10.1186/1532-429x-10-19.

562 [48] Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Jr. et al. Myocarditis. A
563 histopathologische Definition und Klassifizierung. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1:3-14.

564 [49] Burke AP, Saenger J, Mullick F, Virmani R. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med.*
565 1991;115:764-9.

566 [50] Chimenti C, Frustaci A. Histopathologie der Myokarditis. *Diagn Histopathol.* 2008;14:401-7.

567 [51] Magnani JW, Danik HJ, Dec GW, Jr., DiSalvo TG. Überleben bei bioptisch nachgewiesener Myokarditis: eine
568 langfristige Retrospektive Analyse der histopathologischen, klinischen und hämodynamischen Prädiktoren. *Am Heart J.*
569 2006;151:463 - 70. 10.1016/j.ahj.2005.03.037.

570 [52] Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Unempfindlichkeit der rechtsventrikulären
571 endomyokardialen Biopsie bei die Diagnose einer Myokarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:915-20. 10.1016/0735-1097(89)90465-8.

572 [53] Unterberg-Buchwald C, Ritter CO, Reupke V, Wilke RN, Stadelmann C, Steinmetz M, et al. Targeted
573 Endomyokardbiopsie unter Verwendung der kardiovaskulären Echtzeit-Magnetresonanz. *I Cardiovasc Magn Reson.*
574 2017;19:45. 10.1186/s12968-017-0357-3.

575 [54] Liang JJ, Hebl VB, DeSimone CV, Madhavan M, Nanda S, Kapa S, et al. Elektrogrammführung: eine Methode
576 die Präzision und den diagnostischen Ertrag der Endomyokardbiopsie bei Verdacht auf kardiale Sarkoidose zu
577 erhöhen und Myokarditis. *JACC Heart Fail.* 2014;2:466-73. 10.1016/j.jchf.2014.03.015.

578 [55] Vaidya VR, Abudan AA, Vasudevan K, Shantha G, Cooper LT, Kapa S, et al. Die Wirksamkeit und Sicherheit
579 von elektroanatomische Mapping-gesteuerte Endomyokardbiopsie: eine systematische Übersicht. *J Interv Card Electrophysiol.*
580 2018;53:63-71. 10.1007/s10840-018-0410-7.

581 [56] Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL, Bacanu SA, Webber SA, Ettetdgui JA, et al. Complications of
582 Endomyokardiale Biopsie bei Kindern. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2105-10. 10.1016/s0735-1097(99)00452-0.

583 [57] Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020;126:1443-55.
584 10.1161/circresaha.120.317055.

585 [58] Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Charakteristika und klinische Bedeutung von
586 myokardialen Schädigung bei Patienten mit schwerer Coronaviruserkrankung 2019. *Eur Heart J.* 2020;41:2070-9.
10.1093/eurheartj/ehaa408.

587 [59] Hendren NS, Grodin JL, Drazner MH. Einzigartige Muster der kardiovaskulären Beteiligung bei Coronavirus
588 Krankheit-2019. *J Card Fail.* 2020;26:466-9. 10.1016/j.cardfail.2020.05.006.

- 589 [60] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Kardiovaskuläre Auswirkungen der tödlichen Folgen
von
- 590 Patienten mit Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5:811-8.
- 591 [10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017).

592 [61] Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and
593 COVID-19: Mögliche Mechanismen. *Life Sci.* 2020;253: 117723. 10.1016/j.lfs.2020.117723.

594 [62] Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Moura LZ, Figueiredo A, Figueiredo V, Mourilhe-Rocha R, et
595 al. (Coronavirus-Krankheit 2019 und das Myokard). *Arq Bras Cardiol.* 2020;114:1051-7.
596 10.36660/abc.20200373.

597 [63] Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, Singh KP, Aurora L, Smith L, et al. A systematic review of COVID-
598 19 und Myokarditis. *Am J Med Case Rep.* 2020;8:299-305.

599 [64] Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induzierte Myokarditis: Eine Meta-
600 Zusammenfassung von Fällen. *Heart Lung.* 2020;49:681-5. 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013.

601 [65] Esposito A, Palmisano A, Natale L, Ligabue G, Peretto G, Lovato L, et al. Magnetresonanz des Herzens
602 Charakterisierung des Myokarditis-ähnlichen akuten Herzsyndroms in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.*
603 2020;13:2462-5. 10.1016/j.jcmg.2020.06.003.

604 [66] Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 und das Herz: Eine systematische Überprüfung der
605 kardialen Autopsien. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021;7. 10.3389/fcvm.2020.626975.

606 [67] Asif T, Kassab K, Iskander F, Alyousef T. Akute Perikarditis und Herztamponade bei einem Patienten mit
607 COVID-19: Eine therapeutische Herausforderung. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7:001701. 10.12890/2020
001701.

608 [68] Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, Weinmann AJ, Bhargava P, Basir MB. Kardiale Tamponade sekundär
609 zu COVID-19. *JACC Case Rep.* 2020;2:1326-30. 10.1016/j.jaccas.2020.04.009.

610 [69] Kumar R, Kumar J, Daly C, Edroos SA. Akute Perikarditis als Ersterkrankung bei COVID-19. *BMJ*
611 *Case Rep.* 2020;13. 10.1136/bcr-2020-237617.

612 [70] Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Lebensbedrohliche Herztamponade als Komplikation einer Myo-
613 Perikarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020;41:2130. 10.1093/eurheartj/ehaa253.

614 [71] Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in children with
615 Multisystemisches Entzündungssyndrom in Verbindung mit COVID-19. *Radiology.* 2020;297:E283-e8.
616 10.1148/radiol.2020202288.

617 [72] Bordet J, Perrier S, Olexa C, Gerout AC, Billaud P, Bonnemains L. Paediatric multisystem inflammatory
618 Syndrom in Verbindung mit COVID-19: Schließt sich die Lücke zwischen Myokarditis und Kawasaki? *Eur J*
Pediatr. 2021;180: 877-84. 10.1007/s00431-020-03807-0.

620 [73] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem
621 Entzündungssyndrom bei Kindern und Jugendlichen in den USA. N Engl J Med. 2020;383:334-46.
622 10.1056/NEJMoa2021680.

623 [74] Most ZM, Hendren N, Drazner MH, Perl TM. Auffällige Ähnlichkeiten des multisystemischen
624 Entzündungssyndroms bei Kindern und ein Myokarditis-ähnliches Syndrom bei Erwachsenen: überlappende Erscheinungsformen von
625 COVID-19. Durchblutung. 2021;143:4-6. 10.1161/circulationaha.120.050166.

626 [75] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. Die Rolle der
627 Biopsie bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: eine wissenschaftliche Stellungnahme der
628 American Heart Association, dem American College of Cardiology und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Befürwortet von der Heart
629 Failure Society of America und der Heart Failure Association der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. J Am Coll
630 Cardiol. 2007;50: 1914-31. 10.1016/j.jacc.2007.09.008.

631 [76] Rajiah P. Cardiac MRI: Teil 2, Perikarderkrankungen. AIR Am I Roentgenol. 2011 ;197:W621-34.
632 10.2214/ajr.10.7265.

633 [77] Taylor AM, Dymarkowski S, Verbeken EK, Bogaert J. Detection of pericardial inflammation with late-
634 Enhancement-Magnetresonanztomographie des Herzens: erste Ergebnisse. Eur Radiol. 2006;16:569-74.
635 10.1007/s00330-005-0025-0.

636 [78] Marinella MA. Elektrokardiographische Manifestationen und Differentialdiagnose der akuten Perikarditis. Am
637 Fam. Arzt. 1998;57:699-704.
638

639 Tabelle 1: Myokarditis-Falldefinition für die Überwachung von unerwünschten Ereignissen nach einer Pockenimpfung **in den** Vereinigten Staaten, 2003

Beweise für den Grad der Gewissheit	Anzeichen &	Symptome/Testing	Bildgebende Studien	Histopathologie
Verdacht auf	Dyspnoe, Herzklopfen	und/oder Herzenzyme :	Anzeichen für diffuse oder fokale	
	Normal			
Verdacht auf	Brustschmerzen mit wahrscheinlich kardialer nicht durchgeführte Myokarditisorigin , bei Fehlen anderer EKG-Befunde ^b : Neu, darüber hinaus wahrscheinliche Ursache der Symptome	normale Variante	linksventrikuläre Depression Funktion von unbestimmtem Alter	Nicht durchgeführt oder normal
			Anzeichen für fokale oder depressive linksventrikuläre Funktion, die	
Wahrscheinlich Myokarditis	Gleiche wie vermutet	Herzenzyme: Erhöhtes cTnT, cTnI oder CK-MB* EKG-Befunde ^b : Neue, nicht normale Variante	dokumentiertes neues Auftreten oder erhöhter Schweregrad\$; Herzmuskelentzündung	Nicht durchgeführt oder normal
Bestätigt Myokarditis	Wie vermutet	Herzenzyme und EKG Befund ^b : Nicht durchgeführt, normal oder abnormal	Nicht durchgeführt, normal, oder abnormal	Nachweis eines myokardialen Entzündungsinfiltrats mit Nekrose/Myozytenschäden
Verdacht Perikarditis	(d. h. Schmerzen Verschlimmerung durch Hinlegen und Erleichterung durch Aufsitzen und/oder Anomalien beschrieben untenstehend von anderen wahrscheinlichen Ursachen	nicht durchgeführt oder normal	Nicht durchgeführt, normal, oder mit oder neue Anomalien (vorne gebeugt) in Abwesenheit	Nicht durchgeführt, nicht beschriebene nicht
	Perikarditis			
Wahrscheinliche Perikarditis			Wie bei Verdacht und/oder perikardialer Reibung	
Bestätigt			Gleiche wie wahrscheinlich	

o	e	V	einer anormalen diffusen	ST-Strecken-
r	n		HebungSammlung von Perikardflüssigkeit	
h	s		oder PR-Senkungen ohne (z. B. anteriorer und posteriorer	Nicht durchgeführt
a	e		oder normalreziproke ST-Senkungen	Erguss oder eine große
n	i		posteriore	
d	n			Erguss allein
			Nicht durchgeführt, normal oder Nicht durchgeführt, normal oder	Nachweis von
			<u>Herzbeutelanomalien</u> <u>a</u> abnormal	<u>Entzündung</u>

640 ^aHerzenzyme: kardiales spezifisches Troponin I (cTnI) oder T (cTnT) bevorzugt, aber auch Kreatinkinase-Myokardbande (CK-MB). ^bEKG-Befunde: Elektrokardiogramm
641 Befunde (über normale Varianten hinaus), die zuvor nicht dokumentiert wurden, einschließlich ST-Strecken- oder T-Wellen-Anomalien; paroxysmale oder anhaltende atriale
oder ventrikuläre Arrhythmien; atriale
642 ventrikuläre Leitungsverzögerungen oder intraventrikuläre Überleitungsstörungen; kontinuierliche ambulante elektrokardiographische Überwachung, die häufige atriale oder
ventrikuläre
643 ektopie. Bildgebende Untersuchungen: Echokardiogramme und Radionuklidventrikulographie mit kardialer MRT mit Gadolinium oder Gallium-67; falls keine frühere
Untersuchung vorliegt,
644 Befunde einer verminderten linksventrikulären Funktion werden als neu aufgetreten betrachtet, wenn sich diese Befunde bei Nachuntersuchungen verbessern oder
verschlechtern. Adaptiert aus [5].

645

646

<p>Infektiöse Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none">• Viren: Coxsackievirus, Adenoviren, Herpesviren, Echovirus, Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus, Influenzavirus, Hepatitis-C-Virus, Parvovirus B19, Röteln, Dengue, HIV, SARS-CoV-2• Bakteriell: Mycobacterium tuberculosis, Streptokokken, Staphylokokken, Hämophilus influenzae, Borrelia burgdorferi, Legionellen, Mykoplasmen• Pilze: Histoplasma, Aspergillus, Blastomyces, Kokzidioidomykose• Parasiten: Toxoplasma, Amebae, Chagas- <p>Krankheit Nicht-infektiöse Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none">- Systemische Entzündungskrankheiten: Lupus, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Sjogren-Syndrom, gemischte Bindegewebserkrankungen- Andere entzündliche Erkrankungen: Granulomatose, entzündliche Darmerkrankungen- Metastasierende Krebsarten: insbesondere Lungenkrebs, Brustkrebs, Melanom- Primäre Herztumore: Rhabdomyosarkom- Stoffwechsel: Hypothyreose,- Nierenversagen/Urämie Nach Bestrahlung der- Brusthöhle Brusthöhle- Medikamente (kardiotoxische Wirkungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen): Procainamid, Isoniazid, Hydralazin, Alkohol, Anthracycline, Schwermetalle- Nachbestrahlung der Brusthöhle- Impfungen (Überempfindlichkeitsreaktionen): Pocken, Diphtherie-Tetanus-Keuchhusten (DTaP), Diphtherie, Tetanus, Polio und SARS-CoV-2-Impfstoffe, Grippe und Impfstoffkombinationen
--

648

649

650 Tabelle 3: Klinische Symptome im Zusammenhang mit Myokarditis und/oder Perikarditis

Symptome (akut)	Myokarditis	Perikarditis
Schmerzen, Druck, Engegefühl in der Brust	X	X
Lageveränderungen bei Brustschmerzen	X	X
Dyspnoe, nach Belastung oder in Ruhe	X	
Müdigkeit, Unwohlsein	X	X
Herzklopfen	X	
Synkope oder Beinahe-Synkope	X	
Periphere Ödeme (selten)	X	
Übelkeit und Erbrechen		X
Schmerzen im Unterleib	X	X
Fieber	X	X
Kleinkind im Alter von weniger als 6 Monaten		
Schlechte Ernährung	X	X
Erbrechen	X	X
Tachypnoe	X	
Reizbarkeit	X	X
Lethargie	X	X

651

652

653 Tabelle 4: Laboranomalien im Zusammenhang mit Perikarditis und Myokarditis

Myonekrose-Marker	Kreatin-Kinase (CK-MB) Troponin I oder T Weniger spezifisch Laktat-Dehydrogenase (LDH) Alanin-Transaminase (ALT) Aspartat-Transaminase (AST)
Entzündungsmarker	Anzahl der weißen Blutkörperchen - Leukozytose C-reaktives Protein D-Dimer Erythrozytensedimentationsrate
Andere Biomarker	Interleukin -10 Auto- Antikörper: Anti-nukleare Antikörper Rheumatische Faktoren Anti-Topoisomerase- Antikörper Anti-Myosin- Antikörper Anti-beta-adrenerge Receptor-Antikörper

654

655

Tabelle 5: Gemeinsame diagnostische Testbefunde bei Perikarditis und Myokarditis mit Vorteilen und Einschränkungen

	Perikarditis	Myokarditis	Vorteile	Beschränkungen
Elektrokardiographie	Tachykardie, diffuse ST-Hebung, PR-Senkung, EKG mit niedriger Spannung (häufig)	Sinustachykardie, ST-Hebung, T-Wellen-Inversion (häufig) QT-Verlängerung, QRS-Abweichung (weniger häufig) Probleme mit der Erregungsleitung: AV-Block, Schenkelblock, intraventrikuläre Leitungsverzögerung [40, 41] Tachyarrhythmien: SVT, Vorhofflimmern, PVCs, VT, VF	Geringe Kosten Nicht-invasiv Sicher Verfügbar in allen Zentren/Ländern	Die Befunde sind in der Regel unspezifisch
Echokardiographie	Erguss, Perikardverdickung, hämodynamische Auswirkungen der Flüssigkeitsansammlung	[5, 42] Globale oder regionale linksventrikuläre Dysfunktion Frühzeitige Verdickung der Ventrikelwand, erhöhte Sphärizität des linken Ventrikels Verminderte Längs- und Umfangsdehnung und Dehnungsraten auf dem Gewebedoppler	Geringe/mittlere Kosten Nicht-invasiv Sicher, in der Regel keine Kontraindikationen Verfügbar in den meisten Zentren/Ländern Angemessene Empfindlichkeit bei schwerer Krankheit	Befunde sind möglicherweise nicht spezifisch Geringe Empfindlichkeit bei leichter Erkrankung Erfordert ein gewisses Maß an Erfahrung/ spezielle Ausrüstung
Magnetresonanztomographie des Herzens	Perikardverdickung, Herzbeutelentzündung, späte Gadoliniumanreicherung Perikarderguss	Myokardödem, erhöhte Wanddicke Frühe Gadoliniumanreicherung, die auf Gewebhyperämie hinweist Späte Gadoliniumanreicherung, die auf Fibrose hinweist Globale oder regionale linksventrikuläre Dysfunktion Verlängerte Entspannungszeit	Empfindlicher als Echo Kriterien gut etabliert Angemessen sicher	Hohe Kosten Kann bei einigen Patienten eine Anästhesie erfordern Braucht Gadolinium in der Infusion, Einschränkungen bei Nieren- und Herzinsuffizienz Ätiologie der Entzündung kann nicht bestimmt werden
Histopathologische Diagnose (durch Biopsie)	Der Nachweis einer Entzündung des Herzbeutels kann diagnostisch sein, die Analyse von Herzbeutelgewebe und -flüssigkeit kann Hinweise auf die Ätiologie liefern.	Entzündungsinfiltrate im Myokard Nachweis von Myozytennekrosen.	Hochspezifisch, wenn positiv, liefert Hinweise auf die Ätiologie (z. B. PCR für virale Myokarditis, spezifische Entzündungszellen wie eosinophile Infiltrate bei Hypersensitivitätsmyokarditis)	Nicht verfügbar in kleinen Zentren / Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen Erfordert ein hohes Maß an Erfahrung / spezielle Ausrüstung Geringe Empfindlichkeit, abhängig von der Menge des gewonnenen Gewebes und der Art der Entzündung (fleckig oder diffus) Invasiv Erfordert ein hohes Maß an Fachkenntnis bei der Gewinnung und Verarbeitung von Proben Zu den gemeldeten Risiken gehören Herzperforation, Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Anästhesie

und Strahlungsrisiken

657AV : atrioventrikulär; EKG: Elektrokardiogramm; IV: intravenös; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PVC: vorzeitige ventrikuläre Kontraktion; SVT: supraventrikuläre Tachykardie;
65 8 VF: Kammerflimmern; VT: ventrikuläre Tachykardie
659

Tabelle 6 - Myokarditis-Falldefinition und Grad der Diagnosesicherheit

Grad der Gewissheit 1 (endgültiger Fall)	
	Die histopathologische Untersuchung von Herzmuskelgewebe (Autopsie oder Endomyokardbiopsie) ergab eine Herzmuskelentzündung
<u>ORB</u>	
	Erhöhte myokardiale Biomarker (mindestens einer der folgenden Befunde)
	Troponin T Troponin I
<u>ANAD</u>	
	Abnormale bildgebende Untersuchung
	Abnormale kardiale Magnetresonanztomographie (at least one of the findings below) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Edema on T2-weighted study, typical patchy in distribution Late gadolinium enhancement on T1-weighted study with an increased Spharic ratio between myocardial and skeletal muscle typically involving at least one non-ischemic regional distribution with recovery (myocyte injury)</p> </div> <p>typischerweise mindestens eine nicht-ischämische regionale Verteilung mit Erholung betrifft (Myozytenverletzung).</p>
	<u>OCR</u>
	Abnorme Echokardio ram mindestens einen der folgenden Befunde Neue fokale oder diffuse links- oder rechtsventrikuläre Funktionsstörungen (z. B. verminderte Auswurfraction) Anomalien der segmentalen Wandbewegung Globale systolische oder diastolische Funktionsdepression oder -anomalie Ventrikeldilatation Änderung der Wandstärke

Grad der Gewissheit 2 (wahrscheinlicher Fall)

Klinische Symptome

Kardiale Symptome (mindestens ein Befund unten) Akute Schmerzen oder Druck in der Brust Herzklopfen
Dyspnoe nach Belastung, in Ruhe oder im Liegen
Diaphoresis
Plötzlicher Tod

OCR

Nicht-spezifische Symptome (mindestens zwei Befunde unten) Müdigkeit
Schmerzen im Unterleib
Schwindel oder Synkope
Ödeme
Husten

OCR

Säuglinge und Kleinkinder, die mindestens zwei Befunde weniger haben Reizbarkeit
Erbrechen
Schlechte Nahrungsaufnahme
Tachypnoe
Lethal Lebenslauf

NBD

Tests zur Unterstützung der Diagnose (Biomarker, Echokardiogramm und Elektrokardiogramm)

Abnorme kardiale Magnetresonanztomographie (siehe Falldefinition der Stufe 1)

OCR

Erhöhte **Herz-Biomarker (mindestens einer der unten aufgeführten Befunde)** Troponin T
Troponin I
Kreatinkinase-Myokardbande

OCR

Abnormales Echokardiogramm (siehe Falldefinition der Stufe 1)

OCR

Elektrokardiogramm-Anomalien, die neu sind und/oder sich nach der Genesung normalisieren (mindestens einer der unten aufgeführten Befunde)
Paroxysmale oder anhaltende atriale oder ventrikuläre Arrhythmien (vorzeitige atriale oder ventrikuläre Schläge und/oder supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien, interventrikuläre Leitungsverzögerung, abnorme Q-Wellen, niedrige Spannungen)
AV-Knoten-Überleitungsverzögerungen oder intraventrikuläre Überleitungsstörungen (atrioventrikulärer Block (Grad **I-III**), neuer Schenkelblock)
Kontinuierliche ambulante elektrokardiographische Überwachung, die häufige atriale oder ventrikuläre Ektopien aufdeckt

ANAD

Keine alternative Diagnose für die Symptome

elevated myocardial biomarkers (at least one of the findings below)

Troponin T

Troponin I

Creatine kinase-myocardial band

Gewissheitsgrad 3 (möglicher Fall)
Klinische Symptome (siehe Falldefinition der Stufe 2)
NBD
<p>Testung der Su ortin dia nose (Biomarker und Elektrokardio ram)</p> <p>Erhöhtes Biomarker-Response-Anzeichen für Infektion (am besten niedrigste) Elevated erythrocyte sedimentation rate Elevated D-dimer Erhöhte D-Dimere</p> <p>OR</p> <p>Elektrokardiogramm-Anomalien, die neu sind und/oder sich nach der Genesung normalisieren (mindestens einer der unten aufgeführten Befunde) ST-segment or T-wave abnormalities (elevation or inversion) Newly reduced r-wave height, low voltage, or abnormal q waves PACs and PVCs</p>
<u>ANAD</u>
No lte n tive di gnose für Symptome

667
668

Tabelle 7. Perikarditis-Falldefinition und Grad der diagnostischen Gewissheit

Grad der Sicherheit 1 (endgültiger Fall)	
	Die histopathologische Untersuchung des Herzmuskelgewebes (Autopsie oder Perikardbiopsie) ergab eine Herzbeutelentzündung
	ORB
	Abnormale Tests (mindestens zwei der folgenden drei Befunde): Nachweis abnormer Flüssigkeitsansammlungen oder einer Herzbeutelentzündung in der Bildgebung (Echokardiogramm, Magnetresonanztomographie, kardiale Magnetresonanztomographie, Computertomographie)
	ORB
	Elektrokardiogramm-Anomalien, die neu sind oder sich nach der Genesung normalisieren (alle unten aufgeführten Befunde müssen vorliegen) Diffuse konkave-aufwärts gerichtete ST-Segmente-Hebung ST-Segmente-Depression in augmented-Vektorleads PR-Depression in allen Ableitungen, ohne zirkuläre ST-Segmente-Veränderungen
	OR
	Körperliche Untersuchungsfindung (mindestens ein) Pericarditis-Perikardreibe Entzündete Herzläsionen (Schnalzen und Kinder) Pulsus paradoxus

669
670

Grad der Gewissheit 2 (wahrscheinlicher Fall)

Klinische Symptome

Kardiale Symptome (mindestens ein Befund)

- Acute chest pain/pressure
- Palpitations
- Dyspnoea after exertion
- Diaphoresis
- Studding

OCR

Säuglinge und Kleinkinder (at least one finding below)

- Irritability
- Ermüchtung
- Bobble
- Nachhypoc
- Lethargy
- Tachypnoe
- Letharev

ANAD

Physisch Untersuchungsbefund: mindestens ein Befund unter Pericardial Reibung examination findings: (at least one finding below)

- Pericardial friction rub
- Pulsus paradoxus

OR

Nachweis abnormer Flüssigkeitsansammlungen oder einer Herzbeutelentzündung in der Bildgebung (Echokardiogramm, Magnetresonanztomographie, kardiale Magnetresonanztomographie, Computertomographie)

OR

Elektrokardiologische Anomalien, die neu sind und/oder sich bei Erholung normalisieren

ECG abnormalities that are new and/or normalize on recovery (at least one finding below)

- Diffuse concave upward ST segment elevation
- ST-segment depression in augmented vector leads
- PR depression throughout the leads without reciprocal ST-segment changes

NBD

Kein terminative Diagnose für Syptosis (Myocardial infarction, coronary artery disease, etc)

Gewissheitsgrad 3 (möglicher Fall)	
Klinische Symptome	
<p>Kardiale Symptome (mindestens ein Befund)</p> <p>Acute chest pain oder Druck in Brustkorb</p> <p>Palpitationen (Herzklopfen)</p> <p>Dyspnoe (Schwierigkeit, die Luft einzuatmen)</p>	
<p>UND</p> <p>Unspezifische Symptome (mindestens zwei Befunde unten)</p> <p>Husten</p> <p>Schwäche</p> <p>Magen-Darm - Übelkeit, Erbrechen, Durchfall</p> <p>Schmerzen in der Schulter/im oberen Rücken</p> <p>Zyanose</p> <p>Schwaches intermittierendes Fieber</p> <p>Veränderter mentaler Status</p> <p>Ödeme</p> <p>Ermüdung</p>	
<p>ORB</p> <p>Säuglinge und Kleinkinder, die mindestens zwei Fundstücke weniger haben</p> <p>Reizbarkeit</p> <p>Erbrechen</p> <p>Schleim</p>	
<p>Schooling children (at least two findings below)</p> <p>Reizbarkeit</p> <p>Wahrnehmung</p> <p>Fachverfall</p> <p>Lethargy</p>	
<p>NBD</p> <p>Abnorme Testin situ</p> <p>Abnormes Bruststrahlbild mit vergrößertem Herz</p>	
<p>ORB</p> <p>Unspezifische Elektrokardiogramm-Anomalien, die nicht unter LOC 1 und LOC 2 aufgeführt sind und die neu sind oder sich bei der Erholung normalisieren</p>	
<p>NBD</p> <p>Keine</p> <p>ry e bo used</p> <p>tertiäre Diagnose für Sympose (yoc rdinf r t auf puon ass et)</p>	