

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einflussfaktoren auf das bildmorphologische Outcome bei Patienten*innen mit
eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion nicht-ischämischer Genese
in der My Biopsy-HF-Registerstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dimitar Kazarmov
aus Gorna Oryahovitsa, Bulgarien

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

08.05.2023

Widmung:

Ich widme diese Promotionschrift meiner Ehefrau und danke ihr für die immerwährende Unterstützung in allen Lebensbereichen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung und Ziel der Dissertation	9
2. Literaturdiskussion	10
2.1. Definition und Klassifikationen	10
2.2. Anatomische, zytologische und physiologische Grundlagen	12
2.2.1. Anatomie des linken Ventrikels	12
2.2.2. Struktur der Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten)	12
2.2.3. Aufbau der Myofibrillen	12
2.2.4. Aufbau des myokardialen Interstitiums	13
2.2.5. Elektromechanische Kopplung und Ablauf der Myokardkontraktion	13
2.2.6. Determinanten der Herzleistung	13
2.3. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	14
2.3.1. Pathophysiologische Grundlagen	14
2.3.2. Mechanismen des Zelltods und ihre Bedeutung in der Pathogenese der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)	14
2.3.3. Remodeling der extrazellulären Matrix	15
2.3.4. Elektrophysiologische Veränderungen	16
2.3.5. Rolle der endothelialen Dysfunktion	16
2.3.6. Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)	17
2.3.7. Rolle des erhöhten Sympathikotonus	18
2.3.8. Rolle des Alters	18
2.3.9. Rolle des Geschlechts	19
2.4. Ätiologie der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)	20
2.5. Klinische Manifestation	21
2.6. Diagnostik bei Herzinsuffizienz	21
2.7. Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)	23
2.7.1. Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF)	23
2.7.1.1. Medikamentöse Therapie	23

2.7.1.2. Device-Therapie	24
2.7.1.2.1. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator- (ICD) -Therapie	24
2.7.1.2.2. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)	24
2.7.1.3. Therapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz	24
2.7.2. Therapie bei Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter systolischer Funktion (HFmrEF)	25
2.7.2.1. Medikamentöse Therapie	25
2.7.2.2. Device-Therapie	25
2.7.2.3. Therapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz	25
2.8. Inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi)	26
2.8.1. Definition der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)	26
2.8.2. Inflammation und Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)	26
2.8.3. Pathophysiologie der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)	26
2.8.4. Ätiologie der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)	27
2.8.5. Klinische Manifestation der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)	28
2.8.6. Diagnostik bei inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)	28
2.8.7. Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)	29
3. Material und Methoden	30
3.1. Patientenkohorte	30
3.2. Analysemodell	30
3.3. Echokardiographische Diagnostik	30
3.4. Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)	31
3.5. Herzkatheteruntersuchung und Biopsieentnahme	31
3.6. Histologische und molekularbiologische Analyse	31
3.7. Statistische Datenanalyse	31
4. Ergebnisse	33
4.1. Patientendaten	33
4.2. Univariable Datenanalyse	38
4.3. Multivariable Datenanalyse	41
4.4. Vergleich der LVEF- (linksventrikuläre Ejektionsfunktion) -Verlauf zwischen dem Patientenkollektiv mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi) und dem Patientenkollektiv mit nicht-inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMni)	42

5. Diskussion	44
5.1. Änderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei Patienten*innen mit inflammatorischer (DCMi) und nicht-inflammatorischer (DCMni) Kardiomyopathie	44
5.2. Geschlecht als prognostischer Faktor	44
5.3. Alter als prognostischer Faktor	45
5.4. NYHA-Stadium als prognostischer Faktor	45
5.5. Initiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF _{INITIAL}) als prognostischer Faktor	46
5.6. Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) als prognostischer Faktor	46
5.7. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) als prognostischer Faktor	47
5.8. Kardiales Troponin I als prognostischer Faktor	47
5.9. Virusnachweis im Myokardgewebe als prognostischer Faktor	48
5.10. Perforin-positive Zellinfiltration als prognostischer Faktor bei Patienten*innen mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)	48
5.11. Histopathologische Diagnose als prognostischer Faktor bei Patienten*innen mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)	49
5.12. Rolle der immunsuppressiven Therapie bei Patienten*innen mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)	49
5.13. Rolle der leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Therapie	50
5.14. Limitationen	50
6. Zusammenfassung	51
7. Literaturverzeichnis	52
8. Anhang	58
9. Danksagung	67
10. Lebenslauf	68

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (angiotensin converting enzyme)
ADH	Antidiuretisches Hormon
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1
AT ₂	Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-2
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BNP	natriuretisches Peptid Typ B (brain natriuretic peptide)
CAT	Coxsackie-Virus und Adenovirus Rezeptor
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CICR	Calcium-induzierte Calciumfreisetzung (calcium-induced calcium release)
CK	Creatin-Kinase
CMV	Cytomegalovirus
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie (cardial resynchronization therapy)
DCM	dilatative Kardiomyopathie (dilative cardiomyopathy)
DCMi	inflammatorische Kardiomyopathie
DCMni	Kardiomyopathie ohne myokardiale Inflammation
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EACVI	Europäische Vereinigung für kardiovaskuläre Bildgebung (European Association of Cardiovascular Imaging)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ENaC	epithelialer Natriumkanal (epithelial Na ⁺ -channel)
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HFimpEF	Herzinsuffizienz mit gebesserter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart failure mit improved ejection fraction)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart failure with preserved ejection fraction)

HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart failure with reduced ejection fraction)
HHV-6	Humanes Herpesvirus Typ 6
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator)
I _f	hyperpolarisationsaktivierte zyklische nukleotidgesteuerte Ionenkanäle (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel)
IL-6	Interleukin 6
ISDN	Isosorbiddinitrat
KHK	koronare Herzerkrankung
LFA-1	Lymphozyten-funktionsassoziiertes Antigen-1 (lymphocyte function-associated antigen 1)
LGE	späte Kontrastmittelanreicherung (late gadolinium enhancement)
LTCC	L-Typ Calciumkanal (L-type calcium channel)
LVAD	linksventrikuläres Assist-Device
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck (left ventricular end-diastolic pressure)
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEF _{FINAL}	linksventrikuläre Ejektionsfraktion gemessen in der letzten vorhandenen echokardiographischen Untersuchung
LVEF _{INITIAL}	initiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MCAR	rein zufällig fehlend (missing completely at random)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten
MRT	Magnetresonanztomographie
MMP	Matrix-Metalloproteasen
NCX	Natrium-Calcium Austauscher (sodium-calcium exchanger)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid (nitric oxide)
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase (nitric oxide synthase)
NYHA	New York Heart Association
PAS	periodische Säure-Schiff-Färbung (periodic acid-Schiff reaction)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
RSV	respiratorisches Synzytial-Virus
RyR	Ryanodin-Rezeptor
SARS-CoV-2	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SERCA	Calcium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (sarcoplasmatic reticulum Ca ²⁺ -ATPase)
sGC	lösliche Guanylyl-Zyklase (soluble guanylyl-cyclase)
SGLT2	Natrium/Glukose Cotransporter 2 (sodium/glucose cotransporter 2)
SV	Schlagvolumen
Th1	Typ1-T-Helferzellen
Th2	Typ2-T-Helferzellen
TIRM	Turbo-Inversion Recovery Magnitude
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung der analysierten Patientenkohorte (Seite 33).

Abbildung 2: Patientenzahl je nach LVEF_{INITIAL} und LVEF_{FINAL} in beiden Patientenkohorten (Seite 43).

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Alter und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 58).

Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Alter und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte (Seite 58).

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Geschlecht und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 59).

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Geschlecht und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte (Seite 59).

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 60).

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte (Seite 60).

Abbildung 9: Zusammenhang zwischen kardialem Troponin I (Cut-off 24pg/ml) und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 61).

Abbildung 10: Zusammenhang zwischen kardialem Troponin I (Cut-off 24pg/ml) und LVEF_{FINAL} in der Non- DCMi-Kohorte (Seite 61).

Abbildung 11: Zusammenhang zwischen LVEF_{INITIAL} und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 62).

Abbildung 12: Zusammenhang zwischen LVEF_{INITIAL} und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte (Seite 62).

Abbildung 13: Zusammenhang zwischen LVEDV-Index und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 63).

Abbildung 14: Zusammenhang zwischen LVEDV-Index und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte (Seite 63).

Abbildung 15: Zusammenhang zwischen LVEDP und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 64).

Abbildung 16: Zusammenhang zwischen LVEDP und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte (Seite 64).

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Virusnachweis und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 65).

Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Virusnachweis und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte (Seite 65).

Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Perforin-positiver Zellinfiltration (Cut-off 2,9 Zellen/mm²) und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte (Seite 66).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz anhand klinischer und bildmorphologischer Kriterien, modifiziert nach den Herzinsuffizienz-Leitlinien vom Jahr 2021 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) (Seite 10).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Diagnostik bei Herzinsuffizienz, modifiziert nach den ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinien vom Jahr 2021 (Seite 22).

Tabelle 3: Untersuchungen und typische Untersuchungsbefunde bei Myokarditis (Seite 29).

Tabelle 4: Demographische und klinische Patientendaten (Seite 34).

Tabelle 5: Demographische und klinische Patientendaten im Vergleich (DCMi vs. DCMni) (Seite 35).

Tabelle 6: Laborchemische, bildmorphologische, hämodynamische und molekularbiologische Patientendaten (Seite 36).

Tabelle 7: Laborchemische, bildmorphologische, histopathologische, hämodynamische und molekularbiologische Daten im Vergleich (DCMi vs. DCMni) (Seite 37).

Tabelle 8: Ergebnisse der univariablen Analyse der DCMi-Kohorte (Seite 39).

Tabelle 9: Ergebnisse der univariablen Analyse der DCMni-Kohorte (Seite 40).

Tabelle 10: Ergebnisse der multivariablen Analyse (Seite 41).

Tabelle 11: Patientenverteilung je nach $LVEF_{INITIAL}$ und $LVEF_{FINAL}$ der DCMi- und der DCMni-Kohorte (Seite 42).

1. Einleitung und Ziel der Dissertation

Die Herzinsuffizienz stellt eine große medizinische Herausforderung weltweit dar. Die geschätzte Prävalenz der Herzinsuffizienz in Europa und in den USA liegt zwischen 1% und 12% [1]. In den Industriestaaten stellt die Erkrankung den häufigsten Grund für Krankenhausaufnahmen von Patienten*innen älter als 65 Jahre dar [2]. Wiederholte Aufnahmen sind häufig. Studien aus den USA zufolge war nach einem Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz in 25% der Fälle die erneute stationäre Aufnahme innerhalb von 30 Tagen notwendig [1].

Die epidemiologischen Daten aus Deutschland bestätigen diesen Trend. Auch hierzulande ist die Herzinsuffizienz unter den häufigsten Diagnosen bei Krankenhausaufnahmen. Die Krankenhausaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz nahmen zwischen den Jahren 2000 und 2013 um 65% zu [3]. In einer Studie wurde eine Prävalenz der Erkrankung von 4% bei einem mittleren Alter der Studienteilnehmer von 76,2 Jahren beschrieben [4].

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt mit zunehmendem Alter zu. Das mittlere Alter von Patienten*innen, die wegen Herzinsuffizienz stationär aufgenommen werden mussten, lag nach Studienangaben zwischen 70 und 75 Jahren. [5]. Mit der Alterung der Bevölkerung in den Industriestaaten ist eine Zunahme der Inzidenz und der Prävalenz der Herzinsuffizienz in den nächsten Jahren zu erwarten. Eine Studie aus den USA zeigte eine erwartete Zunahme der Prävalenz von 50% bis zum Jahr 2030 [6].

Diese Daten schildern die enorme Last, die für die Gesundheitssysteme weltweit durch diese Erkrankung entsteht. Aufgrund der Tendenzen in der epidemiologischen Entwicklung ist der mittlerweile häufig verwendete Begriff „Herzinsuffizienz-Epidemie“ entstanden [2].

Fortschritten in der kardiovaskulären Medizin führten zu steigender Lebenserwartung und zu steigender Lebensqualität bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz.. Trotz dieser positiven Entwicklung bleibt die Mortalität der Erkrankung hoch. Die Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren sind mit 50% bzw. 10% niedrig und sogar niedriger als bei vielen malignen onkologischen Erkrankungen [7].

Die Herzinsuffizienz stellt die Folge unterschiedlicher Erkrankungen dar. Das Patientenkollektiv präsentiert sich heterogen mit unterschiedlicher Prognose und Therapie je nach Ätiologie. Ziel dieser Studie ist ein besseres Verständnis für das bildmorphologische Outcome bei Patienten mit reduzierter linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zu gewinnen und die Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, zu identifizieren. Dieses ist essenziell für die Risikostratifizierung und Zuführen einer passenden Therapie. Die vorhandenen Publikationen divergieren in Bezug auf die prognostische Relevanz untersuchter klinischer, laborchemischer, bildmorphologischer und immunhistochemischer Parameter. Dies gilt vor allem für das Patientenkollektiv mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi), wo die vorhandenen Studien häufig wenige Teilnehmer aufweisen und hiermit ein Selektionsbias unterliegen. Gleichzeitig ist die DCMi mit ihrem möglicherweise reversiblen Verlauf und der Möglichkeit der Immunosuppression als potentiell kausalen Therapieoption eine hochrelevante Entität. Sie wurde deswegen in den Fokus dieser Studie genommen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Definition und Klassifikationen

Aus physiologischer Sicht beschreibt Herzinsuffizienz die Unfähigkeit des Herzes ein adäquates Herzzeitvolumen (HZV) zu generieren, das die metabolische Bedürfnisse des Körpers deckt [8].

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, charakterisiert durch typische Symptome und klinische Zeichen, bedingt durch eine strukturelle oder funktionelle Abnormalität des Herzes [9]. Die typischen Symptome, klinische Zeichen und bildmorphologische Parameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Art der Herzinsuffizienz		Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HF _r EF)	Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter LVEF (HF _{mr} EF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF (HF _p EF)
Kriterien	Klinik	Symptome: Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Knöchelschwellung Klinische Zeichen: Halsvenenstauung, Rasselgeräusche, periphere Ödeme		
	Bildgebung	LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
	Sonstige	-	-	1. Diastolische Dysfunktion 2. Erhöhtes BNP

Tabelle 1: Definition der Herzinsuffizienz anhand klinischer und bildmorphologischer Kriterien, modifiziert nach den Herzinsuffizienz-Leitlinien vom Jahr 2021 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) [10]. BNP-natriuretisches Peptid Typ B (brain natriuretic peptide).

Das Kardinalsymptom Dyspnoe wird anhand der NYHA- (New York Heart Association) -Klassifikation erfasst. Diese teilt die Patienten*innen in 4 Gruppen auf: NYHA-Stadium I (keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit), NYHA-Stadium II (leichte Einschränkung), NYHA-Stadium III (schwere Einschränkung) und NYHA-Stadium IV (Beschwerden in Ruhe) [9].

Die Therapie-Empfehlungen sind anhand der Klassifikation nach LVEF festgelegt. In den ESC-Leitlinien vom Jahr 2021 wurde erstmalig das HFimpEF-Patientenkollektiv definiert (Herzinsuffizienz mit LVEF initial <40% und Besserung >10% mit LVEF>40% in einer Folgeuntersuchung) [10]. Dies ermöglicht die Differenzierung von Patienten*innen mit initial reduzierter LVEF und nachfolgender Besserung von Patienten mit HFpEF [9]. Die TRED-HF Studie konnte zeigen, dass das Absetzen der leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Therapie nach Besserung der LVEF mit signifikant erhöhtem Risiko für eine erneute Verschlechterung der LVEF verbunden ist [11]. Vor diesem Hintergrund ist es sinnvoll, dass HFimpEF Patienten*innen von der Herzinsuffizienz-Klassifikation erfasst werden.

Die LVEF wird auch in dieser Arbeit als Verlaufsparemeter verwendet. Im Folgenden konzentrieren wir uns auf die Subentitäten der Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HF_rEF/HF_{mr}EF) nicht-ischämischer Genese.

2.2. Anatomische, zytologische und physiologische Grundlagen

2.2.1. Anatomie des linken Ventrikels

Das linke Ventrikel besteht aus Einströmungsteil, der den Mitralklappenapparat trägt, apikalem Teil sowie Ausflusstrakt, der zur Aortenklappe führt. Die Wanddicke basal beträgt 12-15 mm bei gesunden Erwachsenen, wenn im Übergang zwischen der anterioren und der lateralen Fläche (Margo obtusus) gemessen. In Richtung des Apex nimmt die Wanddicke ab und beträgt apikal nur wenige Millimeter. Das Cavum des linken Ventrikels im apikalen Teil ist durch prolabierende dünne Muskelfasern (Trabekel) gekennzeichnet, im Gegenteil ist das Cavum im Bereich des Ausflusstraktes glatt. Aus der linksventrikulären Wand entstehen die zwei Papillarmuskeln (anterolateraler und posteromedialer Papillarmuskel), die mittels der Chordae tendinae mit den beiden Segeln der Mitralklappe verbunden sind [12].

Die linksventrikuläre Wand besteht aus drei Schichten, die verschiedene Richtung der Muskelfasern in der Sagittalebene aufweisen- die oberflächliche (subepikardiale), die mittlere und die tiefe (subendokardiale) Schicht.

Die Muskelfasern der oberflächlichen Schicht sind im Herzskelett im Bereich der atrioventrikulären Klappen inseriert und verlaufen über beide Ventrikel. Die Muskelfasern, die aus dem Trikuspidalklappenring entstehen, verlaufen quer von rechts nach links zu dem Apex. Die Muskelfasern, die aus dem Mitralklappenring entstehen, verlaufen quer von links nach rechts zu der diaphragmalen (inferioren) Wand in Richtung des Apex. Im Bereich des Apex schlagen die Muskelzüge der oberflächlichen Schicht nach innen und gehen in die Muskelfasern der tiefen Schicht über, dadurch entsteht der Herzwirbel (Vortex cordis). Basal zeigen die oberflächliche und die tiefe Muskelschicht ebenso eine Verbindung. Die oberflächliche Schicht bildet ca. 25% der gesamten Wanddicke [12, 13].

Die Muskelfasern der mittleren Schicht sind circumferenziell gerichtet und bilden ca. 50-60% der Wanddicke. Die mittlere Schicht weist keine Verbindung mit den Strukturen des Herzskeletts auf [12, 14].

Die Muskelfasern der tiefen Schicht verlaufen longitudinal vom Apex bis zum Mitral- und Aortenklappenring bzw. bis zum membranösen Septum. Sie gehen in die Trabekel und die Papillarmuskeln über. Die tiefe Schicht ist die dünnste von den drei Schichten mit einem Anteil <20% der gesamten Wanddicke [12].

2.2.2. Struktur der Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten)

Das Myokard besteht größtenteils aus Kardiomyozyten. Diese sind einkernige, selten zweikernige Zellen mit einer Länge von ca. 120µm und Breite von 20-30µm. Das Zytoplasma der Kardiomyozyten wird durch Myofibrillen und zahlreiche Mitochondrien gekennzeichnet. Ein weiteres Merkmal der Herzmuskelzellen sind die sog. Gap Junctions- Verbindungen zwischen den verschiedenen Zellen durch Proteinkanäle. Durch diese Verbindungen kann das Myokard wie ein Syncytium funktionieren [12, 15].

2.2.3. Aufbau der Myofibrillen

Die Myofibrillen sind hauptsächlich aus den zwei Kontraktionsproteinen Aktin und Myosin gebaut. Unter Lichtmikroskopie stellen sie sich gestreift dar. Durch die sog. Z-Linien sind die fundierenden funktionellen Einheiten der Myofibrillen gebildet- die Sarkomere. Im Rahmen der Sarkomere sind alternierende helle und dunkle Streifen zu sehen- die A-Bänder (dunkel bei Lichtmikroskopie, bestehend aus Aktin- und Myosinfilamenten) und die I-Bänder (hell, bestehend nur aus Aktinfilamenten). In den A-Bändern sind die M-Linien zu sehen, die durch Elemente des Zytoskeletts gebaut sind. Die Aktinfilamente sind an den Z-Linien geankert, die

Myosinfilamente- an den A-Bändern. Die Myosinfilamente sind durch das strukturelle Protein Titin an den M-Linien und an den Z-Linien gebunden. Zu der komplexen Struktur des Sarkomers gehören auch die Transversaltubuli, die an den Z-Linien geankert sind. Sie stellen Invaginationen des Sarkolemm dar und sind reich an Ionenkanälen. Hiermit spielen sie eine wichtige Rolle für die Regulation der Plasmakonzentration von Ca^{2+} im Rahmen der myokardialen Kontraktion. Während der Diastole ist die Myosin-Bindestelle der Aktinfilamente durch den Troponin-Tropomyosin Komplex gedeckt. Troponin ist ein Protein mit 3 Subtypen: das Calcium-bindende Troponin C, das inhibitorische Troponin I und das Tropomyosin-bindende Troponin T [16-18].

2.2.4. Aufbau des myokardialen Interstitiums

Das myokardiale Interstitium ist reich an Fibroblasten und Kollagenfilamenten. Die Kollagenfilamente spielen eine wichtige Rolle für die Übertragung der durch die Kardiomyozyten-Kontraktion entstandenen Kraft auf die Ventrikel während der Systole sowie für die passive Elongation der Kardiomyozyten während der Diastole. Sie fassen die einzelnen Kardiomyozyten um und bilden dadurch das Endomysium. Gruppen von Herzmuskelzellen sind durch ein Netz von dickeren Kollagenfilamenten (Perimysium) in Bündel umgefasst und dadurch mit dem Epimysium verbunden. Das Epimysium stellt eine Bindegewebschicht dar, das das Myokard umfasst [12, 19].

2.2.5. Elektromechanische Kopplung und Ablauf der Myokardkontraktion

Die Myokardkontraktion beginnt mit dem Aktionspotential und mit der dadurch bedingten Freisetzung von Ca^{2+} durch die L-Typ-Calciumkanäle (LTCC) und Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration in den Transversaltubuli. Dadurch wird die Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung (CICR) aktiviert. Diese erfolgt durch die Ryanodine-Rezeptoren (RyR). Die RYR stellen Kanäle dar, die die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytosol ermöglichen. Die erhöhte Ca^{2+} -Konzentration bewirkt eine Änderung der Form des Troponin-Tropomyosin-Komplexes und Freigabe der Myosin-Bindestelle der Aktinfilamente. An dieser Stelle binden sich die Myosinköpfe und die Aktin- und Myosinfilamente werden ineinandergeschoben. Dadurch entsteht die Muskelkontraktion. Für die Muskelrelaxation ist der aktive Abtransport der Ca^{2+} in dem sarkoplasmatischen Retikulum notwendig. Dieser erfolgt durch die Calcium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA) und durch einen Transportprotein- der Natrium-Calcium-Austauscher (NCX) [16].

2.2.6. Determinanten der Herzleistung

Die Herzleistung kann durch die Blutmenge, die pro Zeiteinheit vom Herzen gepumpt wird, definiert werden- das sog. Herzzeitvolumen (HZV). Das HZV hängt von der Herzfrequenz, von der Vorlast, von der Nachlast und von der Kontraktilität ab.

Mit Erhöhung der Herzfrequenz kann in Stresssituationen das HZV erhöht werden. Wird das HZV pro Minute (Herzminutenvolumen-HMV) durch die Herzfrequenz geteilt, ergibt sich das Schlagvolumen (SV)- die Blutmenge, die das Herz pro Schlag auswirft.

Die Vorlast (Preload) ist die Kraft, die zur Dehnung der Myofibrillen vor Beginn der Systole führt. Sie entspricht die Blutmenge, die zum Beginn der Systole sich in den Ventrikeln befindet, also das enddiastolische Volumen (EDV). Mit Erhöhung des EDV steigt das SV- diese Beziehung ist bekannt als der Frank-Starling-Mechanismus. Zugrunde liegt die Steigerung der entwickelten Muskelkraft mit Erhöhung der Länge der Kardiomyozyten, bedingt durch die Optimierung der Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente. Dazu trägt auch die erhöhte Calcium-Sensitivität bei optimaler Überlappung der Kontraktionsfilamente bei [20]. Die Überdehnung der Aktin- und Myosinfilamente führt jedoch zur Abnahme der

generierten Kraft und der Kontraktilität. Deswegen ist das SV/EDV-Verhältnis bei normalen Füllungsdrücken konstant- bei Erhöhung des EDV steigt auch das SV gleichmäßig. Bei pathologisch erhöhten Füllungsdrücken, die bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz vorkommen, führt die EDV-Erhöhung nur zu einer geringen SV-Erhöhung und das SV/EDV-Verhältnis sinkt [21].

Das SV sinkt mit Zunahme der Nachlast (Afterload). Die Nachlast ist die Kraft, die gegen die Kontraktion der Ventrikel wirkt. Sie hängt vom arteriellen Blutdruck und vom peripheren Gefäßwiderstand ab. Durch verschiedene neurohumorale Mechanismen ist der periphere Gefäßwiderstand bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz erhöht, die dadurch bedingte Erhöhung der Nachlast reduziert das HZV.

Die Kontraktilität entspricht die Fähigkeit des Herzes Kraft zu generieren und sich zu kontrahieren unabhängig von Vorlast oder Nachlast. Dem Laplace-Gesetz entsprechend ist die Kraft, die auf die Herzwand wirkt bzw. die Kraft, die bei der Kontraktion überwunden werden muss, proportional zu dem intrakavitären Druck (Nachlast) und zu dem Ventrikelradius sowie umgekehrt proportional zur Wanddicke. Dementsprechend sinkt die Kontraktilität mit Zunahme des Ventrikelradius und Abnahme der Wanddicke. Diese Veränderungen der linksventrikulären Geometrie zusammen mit dem Verlust von funktionstüchtigem Myokardgewebe liegen der verminderten Kontraktilität bei Patienten*innen mit HFrEF/HFmrEF zugrunde [21].

2.3. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

2.3.1. Pathophysiologische Grundlagen

Die Reduktion des HZV bei Patienten*innen mit HFrEF/HFmrEF ist hauptsächlich auf die reduzierte Kontraktilität bei Verlust von funktionstüchtigem Myokardgewebe zurückzuführen. Die verminderte Kontraktilität führt zum kompensatorischen Umbau des Ventrikels (Remodeling) und zur Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands zur Blutdruckstabilisierung. Diese kompensatorischen Veränderungen tragen zu einer initialen Erhöhung des HZV bei, sind jedoch langfristig schädlich und, wenn nicht unterbrochen, führen zu der progressiven Verschlechterung der Herzleistung. Aus dem erhöhten Gefäßwiderstand resultieren eine Gewebhypoxie und eine Erhöhung der Nachlast, diese führt wiederum zur Abnahme des HZV [8].

Das linksventrikuläre Remodeling führt zu einer linksventrikulären Dilatation und Änderung der Form des linken Ventrikels. Das gesunde linke Ventrikel ist ellipsoid, durch den Umbau wird er kugelförmig. Gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus führt die linksventrikuläre Dilatation zur Erhöhung des SV. Dabei sind sowohl das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV), als auch das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) erhöht. Diese Veränderungen ermöglichen den Erhalt des SV trotz reduzierter LVEF. Durch die Dehnung der Kardiomyozyten verbessert sich initial die Überlappung der Kontraktionsfilamente und hiermit die Kontraktilität. Ihre Überdehnung mit der weiter fortschreitenden Ventrikeldilatation führt jedoch zur Verschlechterung der Kontraktilität [22]. Der Umbau des linken Ventrikels trägt zur Erhöhung des linksventrikulären Wandstress bei. Der Wandstress ist proportional zum LVEDV und umgekehrt proportional zur Wanddicke, die bei reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion meistens reduziert ist [23]. Der erhöhte Wandstress begünstigt die Kardiomyozyten-Apoptose und die myokardiale Fibrosierung und damit die Verschlechterung der LVEF. Des Weiteren führt der Umbau des linken Ventrikels zur Fehlstellung der Papillarmuskeln und zur Dilatation des Mitralklappenrings. Dadurch entsteht eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz trotz morphologisch unauffälligen Klappenapparats mit resultierender weiterer Reduktion des HZV [22].

Die reduzierte linksventrikuläre Leistung führt einerseits zur verminderten peripheren Perfusion (Vorwärtsversagen) und andererseits zum erhöhten pulmonalvenösen Druck (Rückwärtsversagen).

Der erhöhte pulmonalvenöse Druck entspricht eine Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast und führt zur rechtsventrikulären Dysfunktion. Darüber hinaus führt der chronisch erhöhte pulmonalvenöse Druck zum erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand und weitere Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion. Durch die Verschlechterung der Funktion des rechten Ventrikels sinkt die linksventrikuläre Vorlast und das HZV nimmt weiter ab [22].

2.3.2. Mechanismen des Zelltods und ihre Bedeutung in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)

Die Kardiomyozyten sind terminal differenzierte Zellen. Obwohl wissenschaftliche Publikationen in den letzten Jahren zeigen konnten, dass eine Erneuerung der Kardiomyozyten mit jährlichem Umsatz bis 1% stattfindet, ist diese Rate unzureichend, Zellverluste zu ersetzen [24]. Deswegen ist das Überleben der Kardiomyozyten essenziell, um die Kontraktilität aufrecht zu halten. Im Rahmen des linksventrikulären Remodelings lässt sich eine erhöhte Zelltodrate beobachten [25].

Die folgenden Mechanismen des Zelltods sind bekannt: Apoptose, Nekrose, Autophagie sowie Nekroptose.

Die Apoptose ist ein kontrollierter Vorgang, in dem die Destruktion der Zelle stattfindet, ohne dass Zelleninhalte im extrazellulären Raum gelangen. Dabei entsteht keine lokale Entzündungsreaktion und die benachbarten Zellen werden nicht geschädigt. Die Apoptose spielt eine wichtige Rolle bei dem Aufrechterhalten der Homöostase und bei der Bilanz zwischen neuproduzierten und abgebauten Zellen [26]. Die Apoptose-Rate ist bei Herzinsuffizienz 10- bis 100-fach höher als bei Herzgesunden. Die erhöhte Apoptose-Rate, bedingt u.a. durch erhöhten Wandstress, vermehrte reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) und erhöhten Sympatikononus, führt über längerer Zeit zum relevanten Verlust von Kardiomyozyten und dadurch zu verminderter Kontraktilität [27].

Die Nekrose ist ein unkontrollierter Prozess als Antwort auf schwerwiegende zelluläre Schädigung (z.B. Hypoxie, thermische oder chemische Schädigung). Die Störung der Homöostase resultiert in Schwellung der Zelle und der Zellorganellen. Die Zellmembran wird irreversibel geschädigt und Zellkomponenten werden in den extrazellulären Raum freigesetzt. Es entsteht eine lokale Inflammation, welche die Zellen schädigt [26]. Die Nekrose spielt bei Myokardinfarkt bzw. bei ischämischer Kardiomyopathie und bei DCMi eine wichtige Rolle. Der Verlust vom funktionstüchtigen Myokardgewebe führt zur verminderten Kontraktilität und Reduktion der systolischen linksventrikulären Funktion [27].

Die Autophagie ist ein Prozess, in dem geschädigte Zellorganellen abgebaut werden. Die geschädigten Zellorganellen werden in Vesikel eingeschlossen, die mit den Lysosomen fusionieren. Der Abbau der Zellorganellen erfolgt durch die Wirkung der lysosomalen Proteasen. Die Autophagie wird am häufigsten bei dem Abbau von Zellorganellen beobachtet, jedoch kann sie auch zum Zelltod führen. Ähnlich wie bei der Apoptose entsteht keine inflammatorische Reaktion im extrazellulären Raum. Im Gegenteil zu der Apoptose, bei der initial der Abbau des Zytoskeletts mit zunächst erhaltenen Zellorganellen stattfindet, weisen die autophagialen Zellen die Destruktion von Zellorganellen im Anfangsstadium auf. Die Autophagie kann durch Mangel an Nahrungsstoffe ausgelöst werden [26, 27].

Die Autophagie ist der am häufigsten gesehene Weg des Zelltods bei Herzinsuffizienz. Sie zeigt sowohl eine protektive als auch eine schädliche Wirkung bei Herzinsuffizienz als Antwort auf verschiedene Stimuli. Durch Autophagie werden geschädigte Makromoleküle entfernt. In Tiermodellen führte die Suppression der Autophagie zur kardialen Dysfunktion [27]. In anderen Modellen wurde jedoch die Autophagie-assoziierte Herzinsuffizienz als Antwort auf erhöhte Nachlast beschrieben [28, 29].

Die Apoptose und Nekrose sind nicht voneinander unabhängige Prozesse, sondern zeigen gemeinsame Signalwege. Wichtige Determinante, die den Weg des Zelltods bestimmt, ist die zelluläre Energiereserve in der Form von Adenosintriphosphat (ATP). Die Apoptose benötigt Energie, bei fehlenden Energiereserven kann der Zelltod nur mit dem Bild einer Nekrose stattfinden. Deswegen können nekrotische Veränderungen auch als kontrollierter Prozess nach Aktivierung von Todesrezeptoren, die auch bei der Apoptose als Signalwege genutzt werden, bei Energiemangel auftreten. Der Mechanismus wird als Nekroptose bezeichnet [26].

2.3.3. Remodeling der extrazellulären Matrix

Die Kollagenfilamente der extrazellulären Matrix ermöglichen die Übertragung der durch die Kontraktion entstehenden Kraft auf die Ventrikel. Bei Herzinsuffizienz ist deren Architektonik beeinträchtigt. Der Abbau der Kollagenfilamente erfolgt durch die sog. Matrix-Metalloproteasen (MMP) und trägt zu der linksventrikulären Dilatation und der Verschlechterung der LVEF bei. Gleichzeitig finden die Proliferation der myokardialen Fibroblasten und die Produktion von Komponenten der extrazellulären Matrix statt, vor allem von Kollagen Typ I und Typ III. Sowohl der Abbau als auch die Produktion von Komponenten der extrazellulären Matrix sind erhöht, die Produktion erfolgt jedoch in höheren Maßen. Die Veränderungen führen zur Akkumulation von Kollagenfilamenten, die jedoch eine chaotische

Anordnung aufweisen, und Fibrosierung. Zuzufolge sind die linksventrikuläre Compliance und die Diffusionskapazität für Sauerstoff vermindert. Zudem wirkt die Fibrosierung proarrhythmisch und begünstigt das Auftreten von malignen Arrhythmien [25, 30, 31].

2.3.4. Elektrophysiologische Veränderungen

Ventrikuläre Tachyarrhythmien sind für bis zu 50% der Todesfälle bei Patienten*innen mit reduzierter LVEF und NYHA- Stadien III oder IV verantwortlich [32]. Durch Veränderungen der sarkolemalen Ionenkanälen entstehen ungeordnete elektrische Ströme. Dabei ist die Dauer des Aktionspotentials im ventrikulären Myokardgewebe durch Herabregulation des auswärts gerichteten K^+ -Stroms, Hochregulation des einwärts gerichteten Ca^{2+} -Stroms und Intensivierung des späten Na^+ -Stroms verlängert. Die Verlängerung des Aktionspotentials hat eine unterschiedliche Ausprägung in den verschiedenen Myokardschichten. Tiermodelle zeigten eine stärker ausgeprägte Verlängerung des Aktionspotentials in den epikardialen Schichten im Vergleich zu den endokardialen Schichten. Die je nach Lokalisation unterschiedlich ausgeprägte Verlängerung des Aktionspotentials resultiert in heterogener Repolarisation, welche das Auftreten von Reentry-Tachykardien begünstigt. Darüber hinaus tragen der Umbau der extrazellulären Matrix und die Störung der elektrischen Verbindungen zwischen den einzelnen Kardiomyozyten für die Arrhythmogenität bei [25].

2.3.5. Rolle der endothelialen Dysfunktion

Als Endothel bezeichnet man die innerste einzellige Schicht der Blutgefäße. Es bildet eine strukturelle und funktionelle Barriere zwischen dem Blut und der Gefäßwand. Das Endothel spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des peripheren Gefäßtonus durch Produktion von Substanzen mit vasodilatativer und vasokonstriktiver Wirkung.

Eine zentrale Rolle in dieser Regulation spielt das Stickstoffmonoxid (NO), das vom Endothel als Antwort auf verschiedene Stimuli (u.a. Acetylcholin, Thrombin, Bradykinin, Serotonin, Ischämie, erhöhte Umgebungstemperatur, mechanische Scherspannung) freigesetzt wird. Das NO wird aus L-Arginin und Sauerstoff durch das Enzym NO-Synthase (NOS) produziert. Dieses Enzym hat drei Isoformen: endotheliale NOS (eNOS), neuronale NOS (nNOS) und induzierbare NOS (iNOS). Das NO führt zur Erschlaffung der Gefäßmuskulatur und Vasodilatation [33].

Das Endothel produziert auch vasokonstriktive Substanzen, vor allem Endotheline. Verschiedene Isoformen sind bekannt mit Endothelin 1 (ET-1) die vorwiegende Isoform. ET-1 hat eine potente vasokonstriktive, positive inotrope und positive chronotrope Wirkung. Durch dessen Wirkung werden das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das sympathische Nervensystem aktiviert [34].

Bei Herzinsuffizienz ist der periphere Gefäßwiderstand durch exzessive Vasokonstriktion erhöht. Dabei spielt die endotheliale Dysfunktion neben der Aktivierung des RAAS und dem erhöhten Sympathikotonus eine wichtige Rolle. Die Scherspannung der Gefäßwand stimuliert die Expression von eNOS und hiermit die NO-Produktion. Bei Herzinsuffizienz kommt es durch das verminderte HZV zur verminderten Scherspannung und dadurch zur verminderten eNOS-Expression. Zudem ist bei Herzinsuffizienz der ET-1-Spiegel erhöht. Diese Veränderungen führen zur Vasokonstriktion und Erhöhung des peripheren Widerstands und hiermit zur Erhöhung der Nachlast und Reduktion der koronaren Perfusion. Diese Effekte führen zu einer Reduktion des HZV [33].

Physiologisch bewirkt das NO auch eine Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens unter körperlicher Belastung mit Hyperämie im Bereich der betroffenen Muskelgruppen. Diese Reaktion ist bei Herzinsuffizienz durch die endotheliale Dysfunktion mit reduzierter NO-Produktion gestört und führt zu verminderter Perfusion der Skelettmuskulatur unter Belastung und dadurch auch zu verminderter körperlicher Belastbarkeit [33].

2.3.6. Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Das RAAS spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Blutdrucks, des peripheren Gefäßwiderstands und des Elektrolythaushalts. Es besteht aus drei Hauptkomponenten: Renin, Angiotensin II und Aldosteron. Kumulativ resultiert die Aktivierung des RAAS in Erhöhung des Blutdrucks, Na⁺-Retention und Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands [35].

In den afferenten Arteriolen der Glomeruli befinden sich die juxtaglomerulären Zellen, die Prorenin produzieren. Als Antwort auf Hypotonie oder reduzierte Na⁺-Konzentration in den distalen Tubuli werden diese Zellen aktiviert und die Spaltung von Prorenin mit Freisetzung von Renin erfolgt. Das Renin wirkt als Protease auf dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen und Angiotensin I wird freigesetzt. Das Angiotensin I ist biologisch nicht aktiv, dient jedoch als Präkursor von Angiotensin II. Für die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II wird das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) benötigt. Dieses Enzym wird vom Nieren- und Lungenendothel produziert. Angiotensin II ist biologisch aktiv und wirkt auf die Angiotensin II-Rezeptoren- Typ I (AT₁) und Typ II (AT₂). Das Angiotensin II hat eine potente vasokonstriktive Wirkung. In den proximalen Nierentubuli intensiviert das Hormon den Na⁺-H⁺-Austausch und hiermit die Na⁺-Resorption. Die Na⁺-Retention führt zur erhöhten Blutosmolarität und Wasserretention intravaskulär und extrazellulär, hiermit wird der Blutdruck erhöht. Darüber hinaus wirkt das Angiotensin II auf Zona glomerulosa der Nebennierenrinde und aktiviert die Freisetzung des Steroidhormons Aldosteron [35].

Aldosteron wirkt in den distalen Tubuli und erhöht die Aktivität der Na⁺-K⁺-ATPase und des epithelialen Natriumkanals (ENaC). Diese Veränderungen bewirken eine erhöhte Na⁺-Resorption sowie eine erhöhte K⁺-Exkretion [35].

Des Weiteren wirkt das Angiotensin II auf das zentrale Nervensystem. Durch seine Bindung im Hypothalamus stimuliert das Hormon das Durstgefühl. Darüber hinaus wird die Freisetzung vom antidiuretischen Hormon (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen stimuliert. Das ADH bewirkt die vermehrte Expression von Aquaporin-Kanälen im Sammelrohr des Nephrons und hiermit die Wasserrückresorption. Letztlich wird durch die Angiotensin II-Wirkung die Sensitivität der Barorezeptoren bzgl. erhöhten Blutdrucks vermindert [35].

Das RAAS stellt ein wichtiger adaptiver Mechanismus gegen Volumendepletion dar. Die Aktivität des RAAS ist auch bei Herzinsuffizienz erhöht mit jedoch schädlicher Wirkung. Die Nachlast-Erhöhung aufgrund des gesteigerten peripheren Widerstands hat eine direkte negative Wirkung auf das HZV. Des Weiteren führt die Volumenretention zur Erhöhung der Vorlast. Die Vorlasterhöhung führt initial zur Erhöhung des HZV, jedoch bei pathologisch erhöhten Füllungsdrücken wird keine weitere bedeutsame HZV-Erhöhung erzielt, sondern kommt es zur Erhöhung des pulmonalvenösen Drucks und Rückwärtsversagen. Weiterhin spielt Angiotensin II eine wichtige Rolle beim kardialen/ventrikulären Remodeling, das Hormon stimuliert die Kollagen-Produktion von den kardialen Fibroblasten und die Hypertrophie der Kardiomyozyten [36, 37].

Das RAAS ist ein wichtiges Therapieziel. ACE-Inhibitoren, AT₁-Blocker und Aldosteron-Antagonisten kommen in der Therapie der HFrEF/HFmrEF im Einsatz.

2.3.7. Rolle des erhöhten Sympathikotonus

Das sympathische Nervensystem wird als Antwort auf Stressstimuli aktiviert. Der Sympathikus hat eine positive inotrope, positive chronotrope, positive bathmotrope und positive dromotrope Wirkung auf das Myokard, ebenso vermittelt er eine periphere Vasokonstriktion. Durch dessen Aktivierung kann das HZV kurzfristig erhöht werden. Bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz ist der Sympathikotonus als Antwort auf das reduzierte HZV chronisch erhöht und spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung bzw. stellt ein wichtiges Therapieziel dar.

Die Wirkung des sympathischen Nervensystems auf das Herz-Kreislaufsystem erfolgt einerseits durch die autonomen kardiovaskulären Reflexe, vermittelt durch die präganglionären und die postganglionären sympathischen Motorneuronen, und andererseits durch die adrenergen Hormone Adrenalin und Noradrenalin. Diese Hormone wirken auf die α - und β -Rezeptoren. Im Herzen befinden sich hauptsächlich β_1 -Rezeptoren (75%-80% aller β -Rezeptoren im Herzen) und β_2 -Rezeptoren (20%-25%), die die positive inotrope, chronotrope, bathmotrope und dromotrope Wirkung des Sympathikus übermitteln. Die β_3 -Rezeptoren (5% aller β -Rezeptoren) bewirken eine negative inotrope Wirkung durch Hochregulation der NOS. Die α_1 -Rezeptoren kommen in den peripheren Gefäßen vor und vermitteln eine Vasokonstriktion, wenn stimuliert. Die α_2 -Rezeptoren sind im zentralen und im peripheren Nervensystem vertreten und bewirken die Hemmung der Freisetzung von Adrenalin [38-40].

Der Katecholaminspiegel im Blut ist höher bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Gesunden [41]. Der chronisch erhöhte Katecholaminspiegel begünstigt den Umbau und die Fibrosierung der extrazellulären Matrix, die Kardiomyozyten-Hypertrophie und den oxidativen Stress. Die chronische β_1 -Stimulation erhöht die Apoptoserate und vermindert dadurch die Kontraktilität. Bei Patienten*innen mit Herzinsuffizienz erfolgt die Herabregulation der β_1 -Rezeptoren. Im Gegenteil bleibt die Zahl der β_2 -Rezeptoren trotz des erhöhten Katecholaminspiegels unverändert. Die adrenerge β_2 -ermittelte Stimulation zeigt sogar eine antiapoptotische Wirkung [39].

Ein weiterer durch den erhöhten Sympathikotonus vermittelter Mechanismus in der Pathogenese der Herzinsuffizienz ist die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands durch Stimulation der α_1 -Rezeptoren, die eine Nachlasterhöhung mit Verminderung des HZV verursacht.

Des Weiteren ist eine Dysfunktion der kardialen Reflexe durch den erhöhten Sympathikotonus zu beobachten. Im Rahmen dessen sind die inhibitorischen Reflexe unterdrückt und die erregenden Reflexe potenziert [39].

Schließlich hat die Erhöhung des Sympathikotonus durch den positiven bathmotropen Effekt und die erhöhte Variabilität der Dauer des Aktionspotentials eine proarrhythmische Wirkung und kann das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien begünstigen [39].

2.3.8. Rolle des Alters

Die Prävalenz von HF_{rEF}/HF_{mEF} nicht-ischämischer Genese nimmt mit zunehmendem Alter zu. Tiermodelle zeigten, dass die altersbedingte Akkumulation von mitochondrialen DNS-Mutationen mit systolischer und diastolischer linksventrikulärer Dysfunktion, Hypertrophie und Dilatation verbunden ist. Eine mögliche Ursache dafür ist der vermehrte oxydative Stress, der mit zunehmendem Alter auftritt. Eine Reduktion von ROS in diesem Model zeigte ein besseres Outcome [42].

2.3.9. Rolle des Geschlechts

Die verschiedenen Herzinsuffizienz-Phänotypen zeigen eine unterschiedliche Prävalenz je nach Geschlecht. HFrEF ist häufiger bei Männern zu beobachten. Gleichzeitig sind Frauen häufiger von HFpEF betroffen. Bei Frauen ist die konzentrische Hypertrophie bei erhöhter Nachlast ausgeprägter, während bei Männern eine stärkere Dilatation bei erhöhter Vorlast zu beobachten ist [25].

Die höhere Prävalenz von HFrEF bei Männern ist mit der Wirkung der Geschlechtshormone zu erklären. Die weiblichen Geschlechtshormone vermindern die Apoptoserate der Kardiomyozyten und zeigen eine protektive Wirkung gegen oxidativen Stress, Remodeling der extrazellulären Matrix und Myokardhypertrophie [25]. Des Weiteren zeigen sich Geschlechtsunterschiede in der Pathogenese der DCMi. In Mausmodellen von inflammatorischer Kardiomyopathie ist eine ausgeprägtere Inflammation und ein schlechteres Outcome bei männlichen Tieren zu beobachten trotz ähnlichen viralen Replikationsraten und Eliminationsraten. Dieses Phänomen ist auf Unterschiede der Immunantwort zurückzuführen mit vorwiegend durch Typ1-T-Helferzellen (Th1) vermittelte Immunantwort bei männlichen Nageltieren und vorwiegend durch Typ2-T-Helferzellen (Th2) vermittelte Immunantwort bei den weiblichen Tieren [43].

2.4. Ätiologie der Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)

Das HFrEF/HFmrEF-Patientenkollektiv ist heterogen. Zudem können manche der Erkrankungen, die vorwiegend mit einem HFpEF-Phänotyp einhergehen, einen HFrEF- oder HFmrEF-Phänotyp präsentieren, wie beispielsweise die hypertensive Kardiomyopathie, die infiltrativen Kardiomyopathien und die Valvulopathien. Die häufigsten Ursachen der HFrEF/HFmrEF sind: [10, 44]

- Koronare Herzerkrankung (KHK)
- Arterielle Hypertonie
- Valvulopathie
 - Degenerativ
 - Rheumatisch
 - Kongenital
- Tachymyopathie
- Peripartale Kardiomyopathie
- Takotsubo-Kardiomyopathie
- Idiopathische dilatative Kardiomyopathie (DCM)
- Non-Compaction-Kardiomyopathie
- Angeborene Herzfehler
- Infektiös
 - Virale Myokarditis
 - Chagas-Krankheit
 - Humane Immundefizienz-Virus (HIV)
 - Kardiale Borreliose
- Toxisch
 - Alkohol
 - Kokain
 - Eisen
 - Kupfer
- Medikamentös-toxisch
 - Anthrazykline
 - Checkpoint-Inhibitoren
 - VEGF- (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) -Inhibitoren
 - RAF- (rapidly accelerated fibrosarcoma) +MEK- (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) -Inhibitoren
 - Proteasom-Inhibitoren
- Infiltrative Kardiomyopathien
 - Amyloidose
 - Sarkoidose
 - Neoplastisch
- Speichererkrankungen
 - Hämochromatose
 - Morbus Fabry
 - Glykogenspeicherkrankheiten
- Autoimmunerkrankungen
 - Rheumatoide Arthritis
 - Kollagenosen
 - Spondylitis ankylosans
 - Granulomatosis mit Polyangiitis
- Endokrinopathien
 - Diabetes mellitus
 - Hyperthyreose
 - Hypothyreose
 - Akromegalie

- Phäochromozytom
- Muskeldystrophien
- Mangelnde Ernährung
 - Eiweißmangel
 - Thiaminmangel
 - Selenmangel

2.5. Klinische Manifestation

Die Herzinsuffizienz-Symptome sind unspezifisch und treten bei vielen anderen Erkrankungen auf. Typische Herzinsuffizienz-Symptome sind Dyspnoe, vor allem unter Belastung, auch intermittierende nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kraftlosigkeit, Schwindel, Unterschenkelödeme. Weitere Symptome, die weniger typisch sind, jedoch können bei Herzinsuffizienz präsent sein, sind Husten, Synkopen, Appetitlosigkeit, Verwirrtheit (insbesondere bei älteren Patienten*innen), Palpitationen, Gewichtszunahme [10].

2.6. Diagnostik bei Herzinsuffizienz

Zur Differenzierung von den anderen zahlreichen Differenzialdiagnosen mit Leitsymptom „Dyspnoe“ sind neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung auch weitere diagnostische Maßnahmen notwendig. Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen das Schreiben von 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und Bestimmung von BNP sowie Routine-Laborparameter wie Blutbild, Nierenparameter, Elektrolyte, Schilddrüsenparameter, Glukose und Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), Eisenstatus, Blutfette. Die Echokardiographie hat eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung, einerseits zur Erkennung von möglicherweise vorliegender struktureller Herzerkrankung, die eine Voraussetzung für die Diagnose „Herzinsuffizienz“ ist, und andererseits zum Definieren des Herzinsuffizienz-Phänotyps je nach LVEF (HF_rEF vs. HF_{mr}EF vs. HF_pEF). Die Durchführung von Herz-Magnetresonanztomographie (MRT) ist bei unzureichender Aussagefähigkeit der Echokardiographie oder zur ätiologischen Differenzierung in bestimmten Fällen (u.a. Verdacht auf DCMi, infiltrative Kardiomyopathie, Morbus Fabry, Non-Compaction-Kardiomyopathie, Speichererkrankungen oder Differenzierung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Genese) empfohlen. Weitere spezifische Untersuchungen sind bei Verdacht auf bestimmte Differenzialdiagnosen notwendig. Diese sind in Tabelle 1 aufgelistet [10].

Ätiologie	Diagnostische Maßnahmen
KHK	Invasive Koronarangiographie CT-Koronarangiographie Bildgebende Stresstests
Arterielle Hypertonie	Diagnostik zum Ausschluss von sekundären Hypertonien (Serum-Metanephrene, Renin/Aldosteron Quotient, Duplexsonographie der Nierenarterien, Polysomnographie)
Tachymyopathie	Langzeit-EKG, ggf. elektrophysiologische Untersuchung
Takotsubo-Kardiomyopathie	Koronarangiographie Herz-MRT
Idiopathische DCM	Genetische Diagnostik
Non-Compaction-Kardiomyopathie	Herz-MRT
Angeborene Herzfehler	Echokardiographie (transthorakal oder transösophageal); Herz-MRT
Infektiös	Myokardbiopsie Serologie
Toxisch	Gamma-Glutamyltransferase (GGT) Toxikologie
Infiltrative Kardiomyopathien	Serum- und Urinelektrophorese Herz-MRT Myokardbiopsie
Speichererkrankungen	Eisenstatus α -Galaktosidase genetische Diagnostik Herz-MRT Myokardbiopsie
Autoimmunerkrankungen	Herz-MRT Serologie
Endokrinopathien	Schilddrüsenfunktionstest Zuckerbelastungstest Metanephrene im Serum
Muskeldystrophien	Creatin-Kinase (CK) Elektromyogramm Genetische Diagnostik

Tabelle 2: Empfehlungen zur Diagnostik bei Herzinsuffizienz, modifiziert nach den ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinien vom Jahr 2021 [10].

2.7. Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)

Die Ziele der Herzinsuffizienz-Therapie sind die Reduktion der Mortalität, die Vorbeugung von Hospitalisierungen und die Verbesserung der Lebensqualität [10].

2.7.1. Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF)

2.7.1.1. Medikamentöse Therapie

Vier Medikamentengruppen stellen die Grundlagen der prognoserelevanten Therapie bei HFrEF dar: Inhibitoren des RAAS (ACE-Hemmer, AT₁-Blocker und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren- ARNI), Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) und Natrium/Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren) Die Medikamente sollten, insofern keine Kontraindikationen vorliegen, grundsätzlich bei jedem Patienten eingesetzt werden. Die Therapie sollte mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden und bis zur empfohlenen Dosierung bzw. bis zur maximal tolerierten Dosierung hochtitriert werden [10].

Anfang der 90er Jahre wurde zum ersten Mal mit der SOLVD-Studie [45] eine prognoserelevante Herzinsuffizienz-Therapie mit ACE-Hemmer (Enalapril) etabliert. Betablocker folgten als die nächste Medikamentengruppe mit nachgewiesener relevanter Senkung der Mortalität in den MERIT-HF [46], CIBIS II [47] und COPERNICUS Studien [48]. Zum gleichen Zeitpunkt zeigte auch Spironolacton als erster MRA eine Mortalitätssenkung in der Randomized Aldactone Evaluation Study [49]. Die Kombination aus ACE-Hemmer, Betablocker und MRA führte zur deutlichen Verbesserung der Prognose der Patienten mit Herzinsuffizienz zum Beginn des aktuellen Jahrhunderts. Als weitere Substanz mit Wirkung auf das RAAS konnten im Jahr 2014 die ARNI etabliert werden, die eine relevante Mortalitätssenkung und Überlegenheit gegenüber ACE-Hemmer (Enalapril) in der PARADIGM-HF Studie [50] zeigten. Im Jahr 2019 konnte das Spektrum der prognoserelevanten Medikamentengruppen um SGLT2-Inhibitoren (DAPA-HF-Studie [51] sowie EMPEROR-HF-Studie vom Jahr 2020 [52]) erweitert werden.

In den aktuellen ESC-Leitlinien sind für ausgewählte Patientengruppen auch weitere Therapien empfohlen [10].

- Schleifendiuretika zeigen eine Reduktion der Hospitalisierungsraten und Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten*innen mit Zeichen von Flüssigkeitsretention. Ihre Auswirkung auf Mortalität ist jedoch nicht in randomisierten Studien untersucht.
- AT₁-Blocker können als alternative RAAS-Inhibitoren bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmer und ARNI angewendet werden. Eine Mortalitätssenkung durch AT₁-Blocker wurde in der CHARM-HF Studie [53] und in der Val-HeFT Studie [54] nachgewiesen.
- I_f-Kanal- (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel) - Inhibitoren kommen im Einsatz bei unzureichender Senkung der Ruhe-Herzfrequenz (>70/min) in Sinusrhythmus unter Betablocker-Therapie oder als Alternative der Betablocker-Therapie bei Unverträglichkeit
- Die Kombination von Hydralazin und Isosorbiddinitrat (ISDN) kann bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen bzgl. einer RAAS-Inhibition im Betracht gezogen werden. Die gleiche Medikamentenkombination kann bei Patienten*innen, die sich als Afroamerikaner identifizieren und LVEF <35% oder LVEF <45% mit linksventrikulärer Dilatation und hochsymptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) trotz Therapie mit ACE-Hemmer (oder ARNI), Betablocker und MKA aufweisen, diskutiert werden.

- sGC- (lösliche Guanylyl-Zyklase) -Stimulatoren können für die Therapie der HFrEF mit klinischer Verschlechterung trotz Therapie mit ACE-Hemmer oder ARNI eingesetzt werden.
- Digoxin kann bei symptomatischen Patienten*innen trotz ACE-Hemmer- (oder ARNI), Betablocker- und MKA-Therapie zur Reduktion der Hospitalisierungsraten im Betracht gezogen werden. Dabei soll ein niedriger Digoxin-Spiegel (<1,2 ng/ml) angestrebt werden.

2.7.1.2. Device-Therapie

2.7.1.2.1. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator- (ICD) -Therapie

Maligne Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachyarrhythmien, Bradykardie und Asystolie sind für viele Todesfälle bei HFrEF verantwortlich. ICD können potenziell lebensbedrohliche Tachyarrhythmien unterbrechen, die transvenösen Systeme sind auch in der Behandlung von bradykarden Herzrhythmusstörungen effektiv. Eine ICD-Implantation ist als Sekundärprophylaxe nach überlebter ventrikulärer Arrhythmie mit hämodynamischer Instabilität, außer in den ersten 48 Stunden nach Myokardinfarkt, empfohlen. Als Primärprophylaxe ist die ICD-Versorgung bei Patienten*innen mit symptomatischer Herzinsuffizienz und LVEF <35% trotz leitliniengerechter Herzinsuffizienz-Therapie für mehr als 3 Monate empfohlen [10].

2.7.1.2.2. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Ein Drittel der HFrEF-Patienten*innen präsentieren sich mit einer QRS-Dauer >120ms, am häufigsten mit Linksschenkelblock. Bei dieser Konstellation erfolgt die Erregung des linken Ventrikels asynchron, zunächst wird der anteriore Septum erregt und zuletzt die inferioren und die lateralen Anteile. Die Asynchrone führt zur Abnahme der LVEF, verkürzten Füllungszeit und sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Als Ergebnis ist das HZV reduziert [55].

Bei CRT erfolgt die Implantation einer rechtsventrikulären sowie einer linksventrikulären Schrittmacherelektrode (intravaskulär über den Koronarvenensinus oder epikardial). Aus der elektrischen Resynchronisation resultiert auch die mechanische Resynchronisation mit positiver Auswirkung auf die linksventrikuläre Globalfunktion, das HZV und das linksventrikuläre Remodeling [55]. Die CRT-System-Implantation ist bei Patienten*innen mit HFrEF und QRS-Verbreiterung (i.d.R. QRS>130ms) empfohlen, wobei der Empfehlungsgrad von der QRS-Breite und QRS-Morphologie abhängig ist [10].

2.7.1.3. Therapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz

Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz ist als hochsymptomatische (NYHA III oder IV) Herzinsuffizienz bei schwerwiegender struktureller Herzerkrankung, Notwendigkeit der Hospitalisierung bei kardialer Dekompensation in den letzten 12 Monaten und schwergradig reduzierter Belastbarkeit (Gehstrecke bei 6-Minuten-Gehtest <300m oder pVO_2 <12ml/kg/min) unabhängig von der Klassifizierung nach LVEF definiert [10].

Der Goldstandard zur Behandlung von fortgeschrittener Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation. Die Überlebensrate 1 Jahr nach Transplantation liegt bei 90%, die mittlere Lebenserwartung bei 12,5 Jahren. Als Überbrückung bis zur Transplantation oder bis zum Listing zur Transplantation kommen linksventrikuläre Assist-Devices (LVAD) im Einsatz. LVAD können auch als Alternative zur Transplantation bei Kontraindikationen angesetzt

werden. Überlebensraten von 80% nach einem Jahr bzw. 70% nach 2 Jahren wurden nach LVAD-Implantation berichtet [10].

2.7.2. Therapie bei Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter systolischer Funktion (HFmrEF)

2.7.2.1. Medikamentöse Therapie

Bei HFmrEF fehlen prospektive randomisierte Studien, aus diesem Grund ist die Evidenzgrundlage für die Therapieempfehlungen bei diesen Patienten*innen schlechter. Das Patientenkollektiv ist heterogen und zeigt Überschneidungen in dem Remodelingsmuster und Pathophysiologie sowohl mit dem HFrEF- als auch mit dem HFpEF-Patientenkollektiv. Ähnlich wie bei den anderen Herzinsuffizienz-Gruppen ist die diuretische Therapie bei Zeichen von Flüssigkeitsretention zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen. Des Weiteren ist der Einsatz der Medikamentengruppen, die der Therapie bei HFrEF zugrunde liegen, nämlich RAAS-Inhibitoren, Betablocker und MRA, empfohlen, allerdings mit geringerer Empfehlungsklasse [10].

2.7.2.2. Device-Therapie

Nach den aktuellen ESC-Leitlinien ist eine Device-Therapie bei Patienten*innen mit HFmrEF nicht empfohlen.

2.7.2.3. Therapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz

Die Definition der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und die Therapieempfehlungen bei HFmrEF unterscheiden sich nicht von den Empfehlungen bei HFrEF (s. Abschnitt 2.7.1.3.).

2.8. Inflammatorische Kardiomyopathie (DCMi)

Als Fokus dieser Studie wird im Weiteren die DCMi als Ursache der HFrEF/HFmrEF genauer beschrieben.

2.8.1. Definition der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)

Als DCMi wird eine Myokarditis, assoziiert mit kardialer Dysfunktion, bezeichnet [56].

Als Myokarditis wird die Inflammation des Myokards bezeichnet, definiert durch histologische und immunhistochemische Kriterien [56].

Als histologische Kriterien werden die Dallas-Kriterien verwendet. Nach den Dallas-Kriterien wird als aktive Myokarditis das histologische Bild von Entzündungsinfiltraten, assoziiert mit Myokardnekrosen bezeichnet, als Borderline-Myokarditis werden entzündliche Infiltrate ohne Hinweis auf Nekrosen bezeichnet. Des Weiteren definieren die Dallas Kriterien je nach dem Ergebnis einer Folgebiopsie eine persistierende, eine abheilende oder eine abgeheilte Myokarditis [57].

Das Positionspapier „Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis“ der ESC vom Jahr 2013 legt die folgenden immunhistochemischen Kriterien einer myokardialen Inflammation fest: ≥ 14 Leukozyten/mm² und davon ≥ 7 CD3-Lymphocyten/mm² [56].

2.8.2. Inflammation und Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Funktion (HFrEF/HFmrEF)

Die Beziehung zwischen Inflammation und HFrEF/HFmrEF ist komplex. Die Inflammation trägt zum kardialen Remodeling bei und kann der Herzinsuffizienz zugrunde liegen. Gleichzeitig können die pathophysiologischen Phänomene im Rahmen einer HFrEF wie erhöhter Wandstress [58, 59] und RAAS-Aktivierung [60] eine Inflammation verursachen. Es stellt sich die Frage, inwiefern die Inflammation ein Begleitphänomen bei der Entwicklung der HFrEF ist und inwiefern sie eine Schlüsselrolle in der HFrEF-Pathogenese spielt. Wie können Patienten*innen, bei denen die Inflammation (initial oder sekundär) und die myokardiale Schädigung bzw. das myokardiale Remodeling in einem Kausalzusammenhang stehen, identifiziert werden um ggf. ätiologisch (immunosuppressiv) behandelt zu werden? Es besteht diesbezüglich und bezüglich der prognostischen Faktoren bei DCMi ein weiterer Forschungsbedarf. Diese prognostischen Faktoren zu identifizieren ist auch das Ziel dieser Studie.

Ein anderer Aspekt, der diskutiert werden sollte, um die Beziehung zwischen Inflammation und HFrEF zu verstehen, ist die Tatsache, dass die Inflammation (Myokarditis), nicht in allen Fällen zu Herzinsuffizienz führt. Der natürliche Verlauf der Myokarditis ist sehr variabel mit einem Übergang in einer DCM in 6-30% der Fälle [61]. Weitere Informationen sind notwendig, um die Faktoren, die eine Rolle in der Entwicklung von DCM bei Myokarditis spielen, besser zu verstehen und die anfälligen Patienten*innen zu identifizieren. Zu den diskutierten Faktoren gehören Viruspersistenz [62], genetische Anfälligkeit [62] und Geschlecht [63].

2.8.3. Pathophysiologie der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der DCMi spielt die Immunantwort, ausgelöst von infektiösen (i.d.R. Viren) oder von autoimmunen Mechanismen. Dabei ist die genetische Prädisposition ein wichtiger Faktor für den Ablauf und für den Schweregrad der Erkrankung [62]. Die meisten Daten zur Pathogenese der Myokarditis stammen aus Tiermodellen. Die

Inflammation des Myokards läuft über 3 Phasen ab: akute, subakute und chronische Phase [64].

In den verwendeten Tiermodellen wird die Inflammation durch Infektion mit kardiotropen Viren oder durch Immunisierung mit eigenen intrazellulären Proteinen wie Troponin oder Myosin ausgelöst [65]. In Mausmodellen der viralen Myokarditis beginnt die Akutphase mit der Aufnahme des Virus in den Kardiomyozyt. Die Coxsackie-Viren und Adenoviren verwenden dafür ein Membranprotein, das als Rezeptor funktioniert- der Coxsackie-Virus- und Adenovirus-Rezeptor (CAR) [66]. Eine Infektion findet nicht statt, wenn der CAR nicht vorhanden ist [67]. Nach dem Eintritt des Virus im Kardiomyozyt führt die Induktion der Virusreplikation zum Zelltod und Exposition von geschädigten intrazellulären Proteinen im extrazellulären Raum. Diese geschädigten Proteine lösen die Immunantwort durch Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren (TLR) aus, vor allem TLR-2 und TLR-4 [68-70]. Des Weiteren wurden höhere TLR-4-Konzentrationen mit höheren Virusreplikationsraten verbunden [65]. Die Akutphase der Myokarditis, gekennzeichnet durch virusinduzierte Schädigung, dauert nur wenige Tage [64].

Die subakute Phase dauert Wochen bis wenige Monate und wird durch Aktivierung des Immunsystems mit Proliferation von virusspezifischen T-Lymphozyten, Freisetzung von Zytokinen (u.a. Tumornekrosefaktor, Interleukin 1, Interleukin 6) und Bildung von Antikörper gegen virusspezifische Proteine gekennzeichnet. Die Immunantwort führt zu weiteren Myokardschaden und ggf. Beeinträchtigung der LVEF [64].

In den meisten Fällen nimmt die Intensität der Immunantwort mit der Viruselimination ab und die LVEF bessert sich. In manchen Patientenfällen sowie in Mausmodellen persistiert jedoch die Immunantwort unabhängig davon, ob eine Viruspersistenz vorhanden ist oder nicht und der Prozess geht in die chronische Phase über. Sie ist durch Myokard-Remodeling und Entwicklung einer DCM gekennzeichnet [64].

2.8.4. Ätiologie der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)

Die häufigsten Ursachen einer Myokarditis bzw. DCMi sind im Folgenden zusammengefasst [56].

- Infektiöse Myokarditis
 - DNS (Desoxyribonukleinsäure) -Viren: Parvovirus B19, Humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV-6), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Varizella-zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus, Adenoviren
 - RNS (Ribonukleinsäure) -Viren: Coxsackie-Viren A und B, Influenza-Viren A und B, Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), Masernvirus, Rötelnvirus, Mumpsvirus, Hepatitis C-Virus, Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2), Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)
 - Bakterien: Borrelia, Corynebacterium diphtheriae, Coxiella burnetii, in Fällen von septischer Karditis auch Staphylokokken, Streptokokken, Meningokokken, Gonokokken
 - Protozoen: Trypanosoma cruzi
 - Parasiten: Trichinella spiralis
- Immunvermittelte Myokarditis
 - Durch Autoantigen: virusnegative lymphozytäre Myokarditis, virusnegative Riesenzellmyokarditis, Rheumatoide Arthritis, Lupus Erythematoses, Churg-Strauss-Syndrom, Kawasaki-Syndrom, Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Sklerodermie, Polymyositis, Myasthenia gravis, Diabetes mellitus Typ I, Morbus Basedow, Granulomatosis mit Polyangiitis
 - Durch Alloantigen: Abstoßreaktion nach Herztransplantation

- Durch Allergen: Penicilline, Cefaclor, Colchicin, Sulfonamide, Furosemid, Isoniazid, Tetracyclin, Methyldopa, Thiazid-Diuretika, Phenytoin, Amitriptylin
- Toxische Myokarditis
 - Medikamente: Anthrazykline, Cyclophosphamid, 5-Fluoruracil, Lithium, Clozapin
 - Alkohol, Kokain, Amphetamine
 - Physikalisch: ionisierende Strahlung

Die häufigste Ursache für Myokarditis in Europa und Nordamerika ist die virale Infektion mit Parvovirus B19 oder HHV-6 [71]. In Gebiete Süd- und Zentralamerikas tritt endemisch die Chagas-Krankheit auf, die durch *Trypanosoma cruzi* verursacht wird und die häufigste Ursache für Myokarditis in diesen Gebieten ist [72]. Ein weiterer bedeutsamer Erreger infektiöser Myokarditis ist *Corynebacterium diphtheriae*. Die Diphtherie mit Myokardbeteiligung ist am häufigsten bei nicht-immunisierten Kindern zu beobachten und wird mit 50 Fällen pro 100 Million weltweit geschätzt, am häufigsten in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion [73]. Eine kardiale Beteiligung kann auch im Rahmen einer HIV-Infektion auftreten und ist assoziiert mit schlechter Prognose. Bei Autopsien von Patienten*innen mit HIV-Infektion konnte in mehr als 50% der Fälle eine Myokarditis nachgewiesen werden [74].

Die nicht-infektiöse Myokarditis ist selten, jedoch wichtig wegen der vorhandenen spezifischen Therapien und schlechter Prognose bei fehlender Behandlung bei einem Teil der Fälle [56]. Solche Beispiele sind die Riesenzellmyokarditis und die akute nekrotisierende eosinophile Myokarditis, die sich häufig mit einem fulminanten Verlauf präsentieren. Die hypersensitive eosinophile Myokarditis kann durch verschiedene Medikamente ausgelöst werden, die Erkrankung ist i.d.R. rückläufig nach Absetzen des zugrundeliegenden Medikaments. Ferner kann die eosinophile Myokarditis im Rahmen von systematischen Erkrankungen wie hypereosinophiles Syndrom oder Churg-Strauss-Syndrom auftreten [74].

2.8.5. Klinische Manifestation der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)

Das klinische Bild der Myokarditis ist sehr variabel, von Palpitationen und leichten Thoraxschmerzen bei milden Verläufen bis hin zu Symptomen von Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und ventrikulären Arrhythmien mit ggf. Kreislaufinstabilität.

2.8.6. Diagnostik bei inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung sollen bei Verdacht auf DCMi bzw. Myokarditis, die von der ESC empfohlenen und bereits dargestellten Maßnahmen zur diagnostischen Abklärung bei Herzinsuffizienz berücksichtigt werden (s. Abschnitt 2.6, Seite 21). Dazu gehören Labordiagnostik, wobei bei Verdacht auf Myokarditis zusätzlich das kardiale Troponin bestimmt werden soll, 12-Kanal-EKG und Echokardiographie [10]. Die Sensitivität dieser Untersuchungen bei Myokarditis ist niedrig, sie sind jedoch wichtig zum Ausschluss der alternativen Differenzialdiagnosen.

Die Herz-MRT ist von großer Bedeutung bei der Diagnosestellung der Myokarditis. In Studien wurde eine Sensitivität bis zum 80% bei Patienten*innen mit Brustschmerzen und Nachweis eines über dem Cut-off erhöhten kardialen Troponin-Werts beschrieben. Wenn die Herz-MRT mit Myokardbiopsie kombiniert wurde, konnte sogar eine Sensitivität von 95% erreicht werden [75].

Die Myokardbiopsie ist der Goldstandard für die Diagnosestellung der Myokarditis. Sie ermöglicht die histopathologische Diagnosestellung sowie die Diagnostik einer Viruspersistenz und kann hiermit wichtige therapeutische Auswirkungen haben, wie beispielsweise den Einsatz einer immunosuppressiven Therapie. Zum Vermeiden von Stichprobenfehler (sampling error) ist die Entnahme von mindestens 3 Gewebeproben empfohlen. Die Myokardbiopsie ist eine sichere Prozedur mit niedrigem Risiko.

Schwerwiegende Komplikationen traten in verschiedenen Studien in 0-0,8% der Fälle auf [76, 77].

Eine Zusammenfassung der diagnostischen Maßnahmen und der Befunde, die für eine Myokarditis sprechen, sind in Tabelle 3 dargestellt [56].

Untersuchung	Untersuchungsbefund bei Myokarditis
12-Kanal-EKG	Konkave diffuse ST-Elevation, AV-Blockierungen, ventrikuläre Tachyarrhythmien.
Laborbefunde	Troponin-Erhöhung, ggf. BNP-Erhöhung, C-reaktives Protein-Erhöhung.
Echokardiographie	Lokale und globale linksventrikuläre Kinetikstörungen.
Kardiale MRT	Erhöhte Signalintensität in den T2-gewichteten Sequenzen, nicht-ischämische LGE.
Myokardbiopsie	s. Abschnitt 2.8.1., Seite 26

Tabelle 3: Untersuchungen und typische Untersuchungsbefunde bei Myokarditis [56]. LGE-späte Kontrastmittelanreicherung (late gadolinium enhancement).

2.8.7. Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi)

Bei der Therapie der DCMi gelten die Empfehlungen für HFrEF/HFmrEF (s. Abschnitte 2.7.1., Seite 23 und 2.7.2, Seite 25). Darüber hinaus ist der Verzicht auf körperlicher Aktivität für mindestens 6 Monate oder bis zur Abheilung der myokardialen Inflammation empfohlen. Die regelmäßigen klinischen und echokardiographischen Verlaufskontrollen in 6-monatlichen Abständen sind ebenso empfohlen [56].

Die immunsuppressive Therapie soll nicht standartmäßig bei DCMi angewendet werden, jedoch ein Teil der Patienten*innen mit DCMi können davon profitieren. Dazu gehören die Patienten*innen mit Riesenzellmyokarditis, mit aktiver (nach den Dallas-Kriterien) virusnegativer Myokarditis sowie mit chronischen virusnegativen Formen. Als Therapieregime werden Monotherapie mit Kortikosteroiden, Kortikosteroiden mit Azathioprin oder dreifache Therapie mit Kortikosteroiden, Azathioprin und Cyclosporin verwendet [56, 78-82].

Bei generalisierten HHV-6 Infektionen mit Myokardbeteiligung und schweren klinischen Verläufen kann eine Therapie mit Ganciclovir oder Aciclovir trotz fehlenden Studien bzgl. deren Wirkung bei Myokarditis als Off-Label-Therapie diskutiert werden [56].

Des Weiteren wurde bei Patienten*innen mit persistierender enteroviraler oder adenoviraler Infektion unter Einsatz von Interferon-beta eine Viruselimination, Besserung der LVEF und des NYHA-Stadiums beschrieben [83]. Deswegen kann eine solche Therapie bei schweren klinischen Verläufen einer enteroviralen oder adenoviralen Infektion diskutiert werden [56].

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkohorte

Es erfolgte die retrospektive Analyse von 584 konsekutiven Fällen von Patienten*innen, die zwischen Februar 2013 und November 2019 eine Myokardbiopsie in dem Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen der monozentrischen retrospektiven My Biopsy-HF-Registerstudie (DRKS #00022178) erhielten. Die echokardiographischen Verlaufskontrollen wurden dokumentiert und bis zum 01.09.2020 aktualisiert. Nur Patienten*innen mit einer vorhandenen echokardiographischen Verlaufskontrolle mit zeitlichem Abstand von mindestens 6 Monaten ab dem Zeitpunkt der initialen echokardiographischen Untersuchung und mit einer initial dokumentierten eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion, definiert als $LVEF < 50\%$, wurden in der Analyse aufgenommen. Die Überwachungszeit betrug zwischen 6 und 91 Monaten, im Durchschnitt 25 Monate. Patienten*innen mit behandlungsbedürftiger KHK oder mit unvollständiger immunhistochemischer Diagnostik aufgrund von ungeeignetem Biopsiematerial wurden von der Analyse ausgeschlossen.

3.2 Analysemodell

Die Patientenkohorte von 266 Patienten*innen wurde in 2 Subkohorten aufgeteilt: Patienten*innen mit DCMi - 128 Patienten*innen - und Patienten*innen mit Kardiomyopathie ohne myokardiale Inflammation (DCMni) - 138 Patienten*innen. Als Kriterien für entzündliche Kardiomyopathie wurden die Dallas-Kriterien [57] oder immunhistochemische Kriterien gemäß des „Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis“- Dokuments der ESC vom Jahr 2013 verwendet [56]. Die verwendeten immunhistochemischen Kriterien wurden als ≥ 14 Leukozyten/ mm^2 und davon ≥ 7 CD3-Lymphocyten/ mm^2 definiert.

Als Endpunkt der Analyse wurde die letzte vorliegende LVEF ($LVEF_{\text{FINAL}}$) definiert. Verglichen wurden die Mittelwerte von $LVEF_{\text{FINAL}}$ und der Anteil der Patienten mit normalisierter $LVEF_{\text{FINAL}}$ in beiden Subkohorten (DCMi vs. DCMni). Einflussfaktoren wurden auf Auswirkung auf $LVEF_{\text{FINAL}}$, untersucht: Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, kardiales Troponin I über dem Cut-off-Wert (24pg/ml), initiale LVEF ($LVEF_{\text{INITIAL}}$), LVEDV, linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), Virusnachweis mit Analyse der verschiedenen Virustypen. In der DCMi-Kohorte wurde zusätzlich der Nachweis von Perforin-positiven Zellinfiltration über dem Cut-off-Wert (2,9 Zellen/ mm^2) untersucht. Die $LVEF_{\text{INITIAL}}$ wurde echokardiographisch bestimmt, in den Fällen ohne vorhandene initiale echokardiographische Untersuchung aber vorhandene MRT-Untersuchung bei der initialen Vorstellung wurde die $LVEF_{\text{INITIAL}}$ aus der MRT-Untersuchung übernommen.

3.3. Echokardiographische Diagnostik

Für die echokardiographischen Untersuchungen wurden die folgenden Ultraschallsysteme verwendet: Siemens Acuson s2000, General Electrics Vivid E9 und GE Vivid E95 sowie Philips- IE33, Affiniti 70 G, EPIQ 7C, EPIQ CVxi, EPIQ 7G und CX50. Die Untersuchungen wurden nach den aktuellen Empfehlungen der Europäischen Vereinigung für kardiovaskuläre Bildgebung (European Association of Cardiovascular Imaging- EACVI) strukturiert. Die Bestimmung der LVEF und des LVEDV erfolgte planimetrisch aus dem apikalen 4-Kammer-Blick.

3.4. Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die Durchführung der MRT-Diagnostik wurden die folgenden MRT-Geräte verwendet: 1,5T MAGNETOM® Sonata® und 3T MAGNETOM® Prisma®. Das Untersuchungsprotokoll setzte sich aus Cine-Sequenzen, ödemsensitiven-Sequenzen und Sequenzen zur Beurteilung von LGE zusammen. Die LVEF, die linksventrikuläre Masse und LVEDV wurden mittels Verwendung von Cine-Bildgebung in Kurzachsenschnitten mithilfe des Argus 2.3-Software (Siemens Medical Systems) gemessen. Die Signalintensität der ödemsensitiven (fettsupprimierten) Turbo-Inversion Recovery-Magnitude (TIRM) -Sequenzen wurde untersucht und mit der Signalintensität der Skelettmuskulatur verglichen. Ein Verhältnis $>1,9$ wurde als auffällig gedeutet, sprechend für ein Myokardödem [56]. Die LGE-Sequenzen wurden auf das Vorhandensein und das Muster später Kontrastmittelanreicherungen geprüft.

3.5. Herzkatheteruntersuchung und Biopsieentnahme

Die Herzkatheteruntersuchung wurde mittels transfemoralen oder transradialen Zugangs durchgeführt. Als Entnahmestelle wurde entweder das rechtsventrikuläre Septum oder die linksventrikuläre Lateralwand gewählt. Die Probeentnahme erfolgte mittels Biopsiezange (Endobite®, FUJIFILM medwork, Deutschland) über einen „multipurpose“ Führungskatheter (Sheathless Eaucath 7,5 F 100 cm MP 1,0, ASAHI INTECC, Thailand). Es wurden 3 bis 6 Biopsien abgenommen, um ein Stichprobenfehler (sampling error) zu vermeiden. Das Biopsiematerial wurde unmittelbar nach der Abnahme mittels RNA/later™-Stabilisierungslösung (Ambion, Inc., Austin, Texas) für Expressionsanalysen und mittels Formalin für die immunhistochemischen Analysen fixiert und zur Analyse an das Institut für kardiale Diagnostik und Therapie (IKDT) in Berlin versendet.

3.6. Histologische und molekularbiologische Analyse

Die histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Analyse erfolgte im IKDT- Berlin. Die fixierten Gewebestücke wurden zunächst in Paraffin eingebettet. Für die morphologische Beurteilung der Proben wurden die folgenden Färbungen genutzt: Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Van-Gieson-Färbung, Azan-Färbung und periodische Säuren-Schiff-Färbung (PAS).

Die histologische Begutachtung erfolgte gemäß den Dallas-Kriterien [57]. Die Identifikation und Quantifizierung der inflammatorischen Zellen erfolgte immunhistochemisch. Diagnostisch für eine vorliegende myokardiale Inflammation waren ≥ 14 Leukozyten/mm². und davon ≥ 7 CD3-Lymphozyten/mm². Als Leukozyten wurden LFA-1-positive und Mac-1 positive Zellen gewertet. Die Identifikation und Quantifizierung Perforin-positiver Zellinfiltraten erfolgte ebenso immunhistochemisch (verwendete Antikörper: Mouse Anti-Human Perforin (clone δ G9), BD Bioscience, San Jose, CA, USA).

Für die Detektion von viralen Nukleinsäuren wurden Polymerase-Kettenreaktion (PCR) -Methoden verwendet.

3.7. Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS- Version 23.

Zunächst erfolgte die univariable Analyse der untersuchten prognostischen Parameter. Die qualitativen Parameter (Geschlecht, kardiales Troponin I über dem Cut-off-Wert, Perforin-positive Zellinfiltration über dem Cut-off-Wert) wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben analysiert, die quantitativen Parameter (Alter, LVEF_{INITIAL}, LVEDP, LVEDV) wurden mittels linearer Regression analysiert. Bei der Analyse des NYHA-Stadiums wurden die NYHA-Stadien II, III und IV gegen NYHA-Stadium I (asymptomatische Patienten*innen)

mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Bei der Analyse des Virusnachweises wurden die Fälle mit Virusnachweis (Viren aller Art) gegen die Fälle ohne Virusnachweis mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Zudem wurden die verschiedenen Virusarten mittels t-Test für unabhängige Stichproben mit den virusfreien Fällen verglichen.

Parameter mit einem p-Wert von $\leq 0,10$ bei der univariablen Analyse wurden in das multivariable Analysemodell aufgenommen. Hierfür wurde eine multivariable Regression verwendet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch-signifikant definiert. Die Residuen der multivariablen Regression wurden nach Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test untersucht. Bei signifikantem Ergebnis des Shapiro-Wilk-Tests wurde für die multivariable Analyse sowohl in der DCMi-, als auch in der DCMni-Patientenkohorte das Bootstrapping-Verfahren angewendet.

Die Mittelwerte der $LVEF_{FINAL}$ in der DCMi- und DCMni-Kohorte wurden mittels t-Test verglichen. Der Anteil an Patienten*innen mit HFimpEF in den beiden Patientenkohorten wurde mittels Chi²-Test analysiert.

Bei den zwei analysierten Parametern mit relevantem Anteil an fehlenden Werten- kardiales Troponin I über dem Cut-off-Wert und LVEDP, erfolgte die Analyse der fehlenden Werten mittels „Little’s Missing completely at Random Test“ sowohl in der DCMi-, als auch in der DCMni-Kohorte.

4. Ergebnisse

4.1. Patientendaten

Insgesamt 584 Patientenfälle wurden berücksichtigt. Von weiterer Analyse wurden die Fälle ohne echokardiographischen Follow-up nach minimaler Beobachtungszeit von 6 Monaten (242 Fälle) ausgeschlossen, ebenso die Fälle mit $LVEF_{INITIAL} > 50\%$ (59 Fälle), mit behandlungsbedürftiger KHK (13 Fälle) und mit fehlender immunhistochemischer Analyse bei ungeeignetem Biopsiematerial (4 Fälle). Insgesamt 266 Fälle wurden analysiert, diese wurden in DCMi- (128 Fälle) und DCMni-Kohorte (138 Fälle) aufgeteilt (graphische Darstellung- s. Diagramm 1).

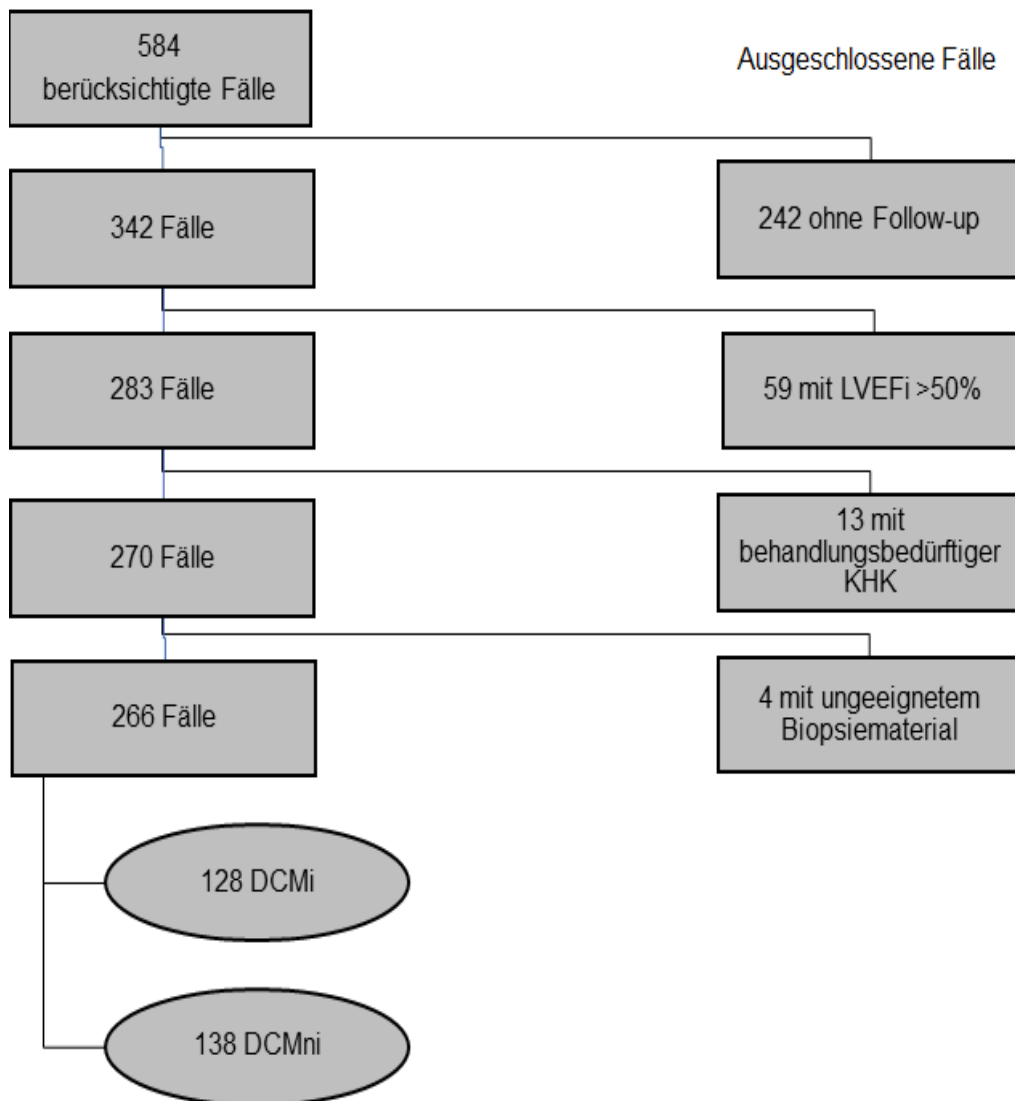


Abbildung 1: Zusammensetzung der analysierten Patientenkohorte.

Die demographischen und klinischen Patientendaten sind in Tabelle 4 aufgelistet.

	N	Werte
Alter (in Jahren, Mittelwert± SD)	266	52,5± 13,1
Männliches Geschlecht (%)	266	70,7%
BMI (in kg/m ² , Mittelwert± SD)	265	27,9 ±6,6
Asymptomatisch (%)	266	7,1%
Angina pectoris (%)	266	33,8%
Synkopen in der Anamnese (%)	266	3,0%
Schwindel (%)	266	11,7%
Belastungsdyspnoe (%)	266	83,3%
Palpitationen (%)	266	9,8%
Husten (%)	266	11,3%
Stattgefundener Infekt (%)	266	22,6%
Hypertonie in der Anamnese (%)	266	43,2%
Familiäre Disposition (%)	266	21,1%
Diabetes mellitus in der Anamnese (%)	266	12,0%
Hyperlipoproteinämie in der Anamnese (%)	266	12,4%
Inhalativer Tabakrauchkonsum in der Anamnese (%)	266	41,7%
Exzessiver Alkoholkonsum in der Anamnese (%)	266	6,0%
Initialer Herzrhythmus	266	
• Sinusrhythmus (%)	214	80,5%
• Vorhofflimmern/ atriale Tachykardie (%)	49	18,4%
• Atrioventrikulärer Block Grad III (%)	2	0,8%
• Kammerflimmern (%)	1	0,4%
NYHA-Stadium	264	
• NYHA I	44	16,7%
• NYHA II	107	40,5%
• NYHA III	68	25,8%
• NYHA IV	45	17,0%
Herzinsuffizienz-Therapie während der Beobachtungszeit		
ACE-Inhibitoren (%)	266	75,9%
AT ₁ -Antagonisten (%)	266	12,9%
ARNI (%)	266	37,2%
Betablocker (%)	266	89,1%
MRA (%)	266	92,9%

Tabelle 4: Demographische und klinische Patientendaten. N bezeichnet die Anzahl an Patienten*innen, bei denen der Parameter bestimmt werden konnte. SD-Standardabweichung (standard deviation), BMI- Body-Mass-Index.

Die demographischen und klinischen Daten beider Patientenkohorten (DCMi vs. DCMni) zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Diese sind in Tabelle 5 miteinander verglichen.

	DCMi		DCMni	
	N	Werte	N	Werte
Alter (in Jahren, Mittelwert± SD)	128	52,8± 12,7	138	52,2± 13,4
Männliches Geschlecht (%)	128	68,7%	138	72,5%
BMI (in kg/m ² , Mittelwert± SD)	127	28,1 ±6,2	138	27,7 ±7,0
Asymptomatisch (%)	128	8,6%	138	5,8%
Angina pectoris (%)	128	28,9%	138	38,4%
Synkopen in der Anamnese (%)	128	2,3%	138	3,6%
Schwindel (%)	128	11,7%	138	11,6%
Belastungsdyspnoe (%)	128	80,2%	138	86,2%
Palpitationen (%)	128	10,2%	138	9,4%
Husten (%)	128	11,7%	138	10,9%
Stattgefundener Infekt (%)	128	24,2%	138	21,0%
Hypertonie in der Anamnese (%)	128	45,3%	138	41,3%
Familiäre Disposition (%)	128	18,8%	138	23,4%
Diabetes mellitus in der Anamnese (%)	128	12,5%	138	11,6%
Hyperlipoproteinämie in der Anamnese (%)	128	13,3%	138	11,6%
Inhalativer Tabakrauchkonsum in der Anamnese (%)	128	46,9%	138	37,0%
Exzessiver Alkoholkonsum in der Anamnese (%)	128	4,7%	138	7,2%
Initialer Herzrhythmus	128		138	
• Sinusrhythmus (%)	101	78,9%	113	81,9%
• Vorhofflimmern/atriale Tachykardie (%)	25	19,5%	24	17,4%
• Atrioventrikulärer Block Grad III (%)	1	0,8%	1	0,7%
• Kammerflimmern (%)	1	0,8%	0	0,0%
NYHA-Stadium	126		138	
• NYHA I	25	19,8%	19	13,8%
• NYHA II	45	35,7%	62	44,9%
• NYHA III	31	24,6%	37	26,8%
• NYHA IV	25	19,8%	20	14,5%
Herzinsuffizienz-Therapie während der Beobachtungszeit				
ACE-Inhibitoren (%)	128	69,5%	138	81,9%
AT ₁ -Antagonisten (%)	128	10,9%	138	15,9%
ARNI (%)	128	43,8%	138	31,2%
Betablocker (%)	128	88,3%	138	89,9%
MRA (%)	128	93,8%	138	92%
Immunosuppressive Therapie (%)	128	29,6%	-	-

Tabelle 5: Demographische und klinische Patientendaten im Vergleich (DCMi vs. DCMni). N bezeichnet die Anzahl an Patienten*innen, bei denen der Parameter bestimmt werden konnte.

Die demographischen Parameter (Alter, Geschlecht), die angegebenen Beschwerden und die kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientenkohorten. Die DCMi-Patienten waren häufiger mit ARNI behandelt, währenddessen in der DCMni-Patientenkohorte häufiger die RAAS-Inhibition mittels ACE-

Hemmer erfolgte, ansonsten zeigten sich keine relevanten Unterschiede bei der Therapie mit prognostischer Bedeutung bei Herzinsuffizienz.

Im Folgenden sind die laborchemischen, bildmorphologischen, hämodynamischen und molekularbiologischen Daten dargestellt.

	N	Werte
Kardiales Troponin I über dem Cut-off Wert (%)	244	44,6%
LVEF _{INITIAL} (%; Mittelwert± SD)	266	27,5± 9,5
LVEDV -Index (in ml/m ² , Mittelwert± SD)	265	96,0±29,5
LVEDP (in mmHg, Mittelwert± SD)	197	20,5±9,4
Virusnachweis (%)	266	75,5%
• Parvovirus B19 (%)	159	59,7%
• HHV-6 (%)	9	3,4%
• Kombinierte Infektion- Parvovirus B19/ HHV-6 (%)	26	9,8%
• EBV (%)	1	0,4%
• Kombinierte Infektion- Parvovirus B19/ Coxsackie-Virus (%)	4	1,5%
• Kombinierte Infektion- Parvovirus B19/HHV-6/Coxsackie-Virus (%)	1	0,4%
• Kombinierte Infektion- Parvovirus B19/HHV-6/EBV (%)	1	0,4%

Tabelle 6: Laborchemische, bildmorphologische, hämodynamische und molekularbiologische Patientendaten. N bezeichnet die Anzahl an Patienten*innen, bei denen der Parameter bestimmt werden konnte.

Die laborchemischen, bildmorphologischen, hämodynamischen und molekularbiologischen Daten beider Patientenkohorten (DCMi vs. DCMni) zeigten ebenso keine relevanten Unterschiede. Diese sind in Tabelle 7 miteinander verglichen.

	DCMi		DCMni	
	N	Werte	N	Werte
Kardiales Troponin I über dem Cut-off Wert (%)	121	42,9%	123	43,9%
LVEF _{INITIAL} (%), Mittelwert± SD)	128	27,5± 8,9	138	27,4± 10,0
LVEDV -Index (ml/m ² , Mittelwert± SD)	127	97,7±28,6	138	94,5± 30,0
LVEDP (mmHg, Mittelwert± SD)	93	21±9,9	104	19,9± 8,9
Histopathologische Diagnose	128		-	-
• Lymphozytäre Myokarditis (%)	122	95,4%	-	-
• Riesenzellmyokarditis (%)	3	2,3%	-	-
• Aktive Myokarditis (%)	1	0,8%	-	-
• Lymphozytäre Myokarditis mit Verdacht auf kardiale Sarkoidose (%)	2	1,6%	-	-
Virusnachweis (%)	128	76,6%	138	74,6%
• Parvovirus B19 (%)	81	63,3%	78	56,5%
• HHV-6 (%)	6	4,7%	3	2,2%
• Kombinierte Infektion-Parvovirus B19/ HHV-6 (%)	8	6,3%	18	13%
• Kombinierte Infektion-Parvovirus B19/ Coxsackie-Virus (%)	1	0,8%	3	2,2%
• Kombinierte Infektion-Parvovirus B19/HHV-6/Coxsackie-Virus (%)	1	0,8%	-	-
• Kombinierte Infektion-Parvovirus B19/HHV-6/EBV (%)	1	0,8%	-	-
• EBV (%)	-	-	1	0,7%

Tabelle 7: Laborchemische, bildmorphologische, histopathologische, hämodynamische und molekularbiologische Daten im Vergleich (DCMi vs. DCMni). N bezeichnet die Anzahl an Patienten*innen, bei denen der Parameter bestimmt werden konnte.

4.2. Univariable Datenanalyse

Zunächst erfolgte die univariable Analyse der ausgewählten Parameter je nach Patientenkohorte (DCMi und DCMni).

Bei der univariablen Analyse der DCMi-Kohorte zeigte der hohe LVEDV-Index die größte negative prognostische Signifikanz. Weitere Parameter mit p-Wert $\leq 0,10$ waren hohes Alter, männliches Geschlecht, niedrige LVEF_{INITIAL}, NYHA-Stadium IV und Perforin-positive Zellinfiltration. Diese Parameter wurden in das multivariable Analysemodell aufgenommen.

Bei der univariablen Analyse der DCMni-Kohorte zeigten der hohe LVEDV-Index, hohes Alter und niedrige LVEF_{INITIAL} p-Werte unter dem 0,10-Cut-off und wurden in der multivariablen Analyse einbezogen.

Bei relevantem Anteil an fehlenden Werten bei den Parametern LVEDP und kardiales Troponin I erfolgte die Analyse der fehlenden Werte, die sich als rein zufällig fehlend (missing completely at random, MCAR) sowohl in der DCMi-, als auch in der DCMni-Kohorte zeigten.

Bei Einzelfällen von kombinierter Erythrovirus/Coxsackie-Virus-Infektion, kombinierter Erythrovirus/HHV-6/Coxsackie-Virus-Infektion und kombinierter Erythrovirus/HHV-6/EBV-Infektion in der DCMi-Kohorte sowie wenigen Fällen von HHV6-Infektion (3), kombinierter Erythrovirus/Coxsackie-Virus-Infektion (3) und EBV-Infektion (1) in der DCMni-Kohorte erfolgte hier keine statistische Analyse.

Eine graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Parametern und LVEF_{FINAL} findet sich im Anhang (s. S. 58).

Die Ergebnisse der univariablen Analyse sind in Tabelle 8 (DCMi) und Tabelle 9 (DCMni) zusammengefasst.

Parameter	N	95%-CI	p- Wert
Hohes Alter (in Jahren)	128	-0,33- 0,00	0,05
Männliches Geschlecht	128	-0,37- 8,9	0,07
NYHA-Stadium	126		
Stadium II vs. Stadium I			0,14
Stadium III vs. Stadium I			0,17
Stadium IV vs. Stadium I			0,02
Kardiales Troponin I über dem Cut-off Wert	121		0,21
Niedrige LVEF_{INITIAL} (%)	128	0,05-0,52%	0,02
Hoher LVEDV-Index (ml/m²)	127	-0,24- -0,10	0,000004
Hoher LVEDP (mmHg)	93	-0,17- 0,37	0,47
Perforin-positive Zellinfiltration	128		0,10
Virusnachweis	128		
Virusnachweis gesamt vs. fehlender Virusnachweis			0,82
Parvovirus B19-Nachweis vs. fehlender Virusnachweis			0,88
HHV-6-Nachweis vs. fehlender Virusnachweis			0,40
Parvovirus B19/HHV-6-Nachweis vs. fehlender Virusnachweis			0,51

Tabelle 8: Ergebnisse der univariablen Analyse der DCMi-Kohorte. N bezeichnet die Anzahl an Patienten*innen, bei denen der Parameter bestimmt werden konnte. CI-Konfidenzintervall (confidence interval). Bei binären Variablen wurde kein CI angegeben. Die Parameter mit p-Wert $\leq 0,10$ sind in Fettschrift angegeben.

Parameter	N	95%-CI	p- Wert
Hohes Alter (in Jahren)	138	-0,31- 0,00	0,05
Männliches Geschlecht	138		0,31
NYHA-Stadium	138		
• Stadium II vs. Stadium I			0,85
• Stadium III vs. Stadium I			0,34
• Stadium IV vs. Stadium I			0,46
Kardiales Troponin I über dem Cut-off Wert	123		0,95
Niedrige LVEF_{INITIAL} (%)	138	0,09- 0,50	0,004
Hoher LVEDV-Index (ml/m²)	138	-0,23- -0,10	0,000001
Hoher LVEDP (mmHg)	104	-0,38- 0,15	0,39
Virusnachweis	138		
• Virusnachweis gesamt vs. fehlender Virusnachweis			0,70
• Parvovirus B19 vs. fehlender Virusnachweis			0,98
• Parvovirus B19/HHV-6-Nachweis vs. fehlender Virusnachweis			0,15

Tabelle 9: Ergebnisse der univariablen Analyse der DCMni-Kohorte. N bezeichnet die Anzahl an Patienten*innen, bei denen der Parameter bestimmt werden konnte. Bei binären Variablen wurde kein CI angegeben. Die Parameter mit p-Wert $\leq 0,10$ sind in Fettschrift angegeben.

4.3. Multivariable Datenanalyse

Bei der DCMi-Kohorte wurden die folgenden Parameter bei p-Wert $\leq 0,1$ der univariablen Analyse multivariabel nach negativer prognostischer Signifikanz untersucht: hohes Alter, männliches Geschlecht, NYHA-Klasse IV, hoher LVEDV-Index, niedrige LVEF_{INITIAL} und Perforin-positive Zellinfiltration. Dabei zeigte der LVEDV-Index die größte Signifikanz (p-Wert 0,001). Weitere signifikante Parameter waren Perforin-positive Zellinfiltration über dem Cut-off Wert (p-Wert 0,01) und männliches Geschlecht (p-Wert 0,01). Das gesamte Model zeigte einen R²-Wert von 0,27.

Hohes Alter (p-Wert 0,08), NYHA-Klasse IV (p-Wert 0,07) und LVEF_{INITIAL} (p-Wert 0,82) zeigten keine prognostische Signifikanz.

Bei der DCMni-Kohorte wurden die folgenden Parameter bei p-Wert $\leq 0,1$ der univariablen Analyse multivariabel nach negativer prognostischer Signifikanz untersucht: hoher LVEDV-Index, niedrige LVEF_{INITIAL} und hohes Alter. Nach der multivariablen Analyse wies der hohe LVEDV-Index die größte negative prognostische Signifikanz auf (p-Wert 0,00003). Das hohe Alter zeigte sich als weiterer signifikanter Parameter (p-Wert 0,04). Die niedrige LVEF_{INITIAL} (p-Wert 0,54) zeigte jedoch keine prognostische Signifikanz. Der R² -Wert des Modells betrug 0,19.

Eine Zusammenfassung der multivariablen Analyse ist in Tabelle 10 dargestellt.

Parameter	DCMi		DCMni	
	95%-CI	p- Wert	95%-CI	p- Wert
Hoher LVEDV-Index (in ml/m ²)	-0,23- -0,07	0,001	-0,24- -0,07	0,00003
NYHA-Stadium IV	-	0,07	-	-
Perforin-positive Zellinfiltration	-	0,01	-	-
Männliches Geschlecht	-	0,01	-	-
Hohes Alter (in Jahren)	-0,33- 0,02	0,08	-0,28- -0,03	0,02
Niedrige LVEF _{INITIAL} (in %)	-0,17- 0,22	0,82	-0,15- 0,30	0,54

Tabelle 10: Ergebnisse der multivariablen Analyse. Bei binären Variablen ist kein CI angegeben.

4.4. Vergleich der LVEF- (linksventrikuläre Ejektionsfunktion) -Verlauf zwischen dem Patientenkollektiv mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi) und dem Patientenkollektiv mit Kardiomyopathie ohne myokardiale Inflammation (DCMni)

Je nach $LVEF_{INITIAL}$ zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung in HFrEF und HFmrEF beider Patientekohorten (DCMi- 112 Fälle mit HFrEF (87,5%) und 16 Fälle mit HFmrEF (12,5%), DCMni- 115 Fälle mit HFrEF (83,3%) und 23 Fälle mit HFmrEF (16,7%), s. Tabelle 11).

Die durchschnittlichen $LVEF_{FINAL}$ -Werte in den beiden Patientekohorten zeigten keine signifikanten Unterschiede (43,4% in der DCMi-Kohorte vs. 42,1% in der DCMni-Kohorte, p-Wert 0,39). Der Anteil an Patienten*innen mit normalisierter LVEF (HFimpEF) lag bei 39,3% in der DCMi-Kohorte bzw. bei 34,1% in der DCMni-Kohorte (p-Wert 0,47).

Eine tabellarische und graphische Darstellung der Patientenverteilung in HFrEF, HFmrEF und HFimpEF je nach $LVEF_{INITIAL}$ und $LVEF_{FINAL}$ ist im Folgenden präsentiert.

DCMi				DCMni			
$LVEF_{INITIAL}$	N	Übergang in ($LVEF_{FINAL}$)	N, %	$LVEF_{INITIAL}$	N	Übergang in ($LVEF_{FINAL}$)	N, %
HFrEF	112	HFrEF	33 (29,5%)	HFrEF	115	HFrEF	45 (39,1%)
		HFmrEF	36 (32,1%)			HFmrEF	32 (27,8%)
		HFimpEF	43 (38,4%)			HFimpEF	38 (33%)
HFmrEF	16	HFrEF	3 (18,8%)	HFmrEF	23	HFrEF	4 (17,4%)
		HFmrEF	7 (43,8%)			HFmrEF	10 (43,5%)
		HFimpEF	6 (37,5%)			HFimpEF	9 (39,1%)

Tabelle 11: Patientenverteilung je nach $LVEF_{INITIAL}$ und $LVEF_{FINAL}$ der DCMi- und der DCMni-Kohorte. N bezeichnet die Anzahl an Patienten*innen je Patientenkollektiv.

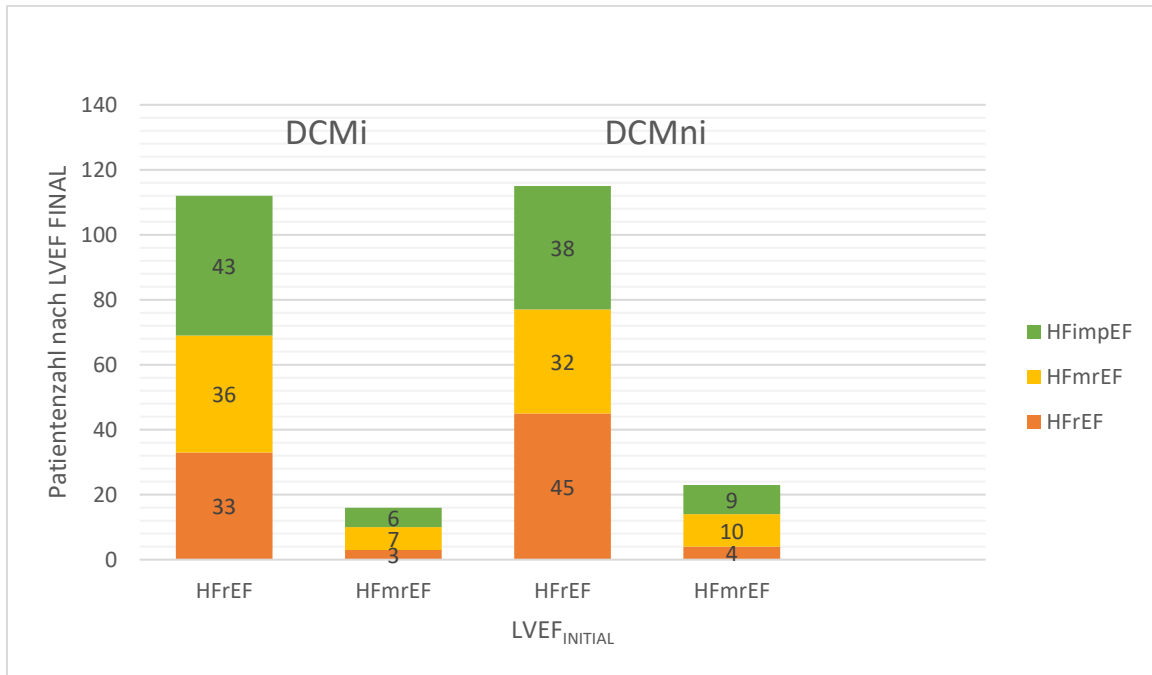


Abbildung 2: Patientenzahl je nach LVEF_{INITIAL} (x-Achse) und LVEF_{FINAL} (y-Achse) in beiden Patientenkohorten.

5. Diskussion

5.1. Änderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei Patienten*innen mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi) und mit Kardiomyopathie ohne myokardiale Inflammation (DCMni)

Änderungen der LVEF sind häufig im Verlauf der HFrEF/HFmrEF. Dunlay et al. beschrieben eine durchschnittliche Zunahme der LVEF von 6,9% mit Normalisierung der LVEF in 39% der Fälle bei HFrEF [84]. Der Anteil an Patienten*innen mit normalisierter LVEF in unserer Studie zeigte sich diesen Daten ähnlich (39,3% in der DCMi-Kohorte bzw. 34,1% in der DCMni-Kohorte). Diese übereinstimmenden Erkenntnisse zeigen, dass in der klinischen Praxis eine Normalisierung der LVEF unter Therapie in ca. 1/3 der Fälle zu erwarten ist. Die Zunahme der durchschnittlichen LVEF in unserer Population war jedoch mit 15,9% in der DCMi-Gruppe bzw. 14,7% in der DCMni-Gruppe deutlicher im Vergleich zu der Studie von Dunlay et al. Eine mögliche Erklärung dafür ist die niedrigere LVEF_{INITIAL} in unserer Population (27,5% vs. 31,7%).

Je nach zugrundeliegender Erkrankung ist die Prognose bei HFrEF/HFmrEF unterschiedlich. Felker et al. konnten zeigen, dass die Prognose der peripartalen Kardiomyopathie besser im Vergleich zu anderen Ursachen ist, währenddessen die Prognose bei infiltrativen, toxischen (assoziiert mit Doxorubicin) und HIV-assoziierten Formen schlechter ist [85]. In der erwähnten Studie mit Endpunkt Tod zeigten die Patienten*innen mit DCMi ein ähnliches Outcome im Vergleich zu derjenigen mit idiopathischer DCM. Diese Erkenntnis wurde auch von unseren Daten bestätigt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der DCMi- und DCMni-Kohorte in Bezug auf LVEF_{FINAL} oder Anteil an HFimpEF-Patienten*innen. Die Herzinsuffizienz-Medikation mit prognostischer Bedeutung (RAAS-Inhibition, Betablocker, MRA) in beiden Patientenkohorten unterschied sich unwesentlich mit Ausnahme der häufigeren RAAS-Inhibition mittels ARNI im DCMi-Patientenkollektiv und mittels ACE-Hemmer im DCMni-Patientenkollektiv. Vorherige Studien, die die Entwicklung von LVEF bei DCMi im Vergleich zu DCM anderer Genese bei HFrEF/HFmrEF untersuchen, sind uns nicht bekannt.

5.2. Geschlecht als prognostischer Faktor

Es zeigt sich eine höhere Prävalenz der HFrEF/HFmrEF bei Männern. Wie bereits in den Abschnitten 2.3.9 (s. Seite 19) vorgestellt, wirken die weiblichen Geschlechtshormone protektiv gegen oxydativen Stress, Remodeling der extrazellulären Matrix und Myokardhypertrophie. Mausmodelle der DCMi zeigten eine ausgeprägtere Inflammation und ein schlechteres Outcome bei männlichen Tieren bei vergleichbarer Viruslast [43, 86].

Die negative prognostische Auswirkung vom männlichen Geschlecht ist bei HFrEF/HFmrEF sowohl in Bezug auf Mortalität [87], als auch in Bezug auf LVEF-Verlauf [84, 88, 89] in verschiedenen Publikationen beschrieben. Die Studienlage hinsichtlich des Geschlechts als prognostischer Einflussfaktor bei Patienten*innen mit DCMi ist widersprüchlich- hier ist das männliche Geschlecht sowohl als relevanter [90], als auch als nicht-relevanter [91] negativer prognostischer Parameter bei den Endpunkten Mortalität oder Herztransplantation aufgefallen. Vorherige Publikationen, die das Geschlecht in Bezug auf LVEF-Verlauf bei DCMi-Patienten*innen analysieren, sind uns nicht bekannt.

Die erhöhte Prävalenz der HFrEF/HFmrEF bei Männern spiegelt sich auch in unseren Daten wider mit vergleichbarer Überrepräsentation des männlichen Geschlechts in beiden Subkohorten (DCMi-Gruppe 69% vs. DCMni-Gruppe 73%). Das männliche Geschlecht zeigte sich darüber hinaus als signifikanter prognostischer Faktor mit negativer Auswirkung auf die LVEF_{FINAL} in der DCMi-Gruppe (multivariable Analyse: p-Wert 0,01) In der DCMni-Gruppe zeigte das Geschlecht keine prognostische Signifikanz.

Eine Erklärung für beide Phänomene, für die ausgeprägtere Inflammation bei vergleichbarer Viruslast im Mausmodell und für die Überrepräsentation männlicher Patienten mit schlechterer Prognose in unserer Studie könnte eine stärkere Immunantwort im männlichen Geschlecht sein. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob eine immunsuppressive Therapie bei Männern mit DCMi einen stärkeren positiven Effekt im Vergleich zu Frauen mit dem gleichen Krankheitsbild aufweist. Frustaci et al. zeigten keine prognostische Signifikanz des Geschlechts im Hinblick auf den LVEF-Verlauf bei DCMi-Patienten*innen unter immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und Azathioprin, allerdings bei kleiner Studienpopulation (insgesamt 41 Patienten*innen) [81]. Die Datenlage bleibt beschränkt, denn die meisten randomisierten Studien für immunsuppressive Therapie bei DCMi [78, 79, 82] bieten keine geschlechtsspezifische Datenanalyse. Diese Frage sollte durch zukünftige Forschung geklärt werden.

5.3. Alter als prognostischer Faktor

Die Prävalenz der HFrEF/HFmrEF nimmt mit zunehmendem Alter zu. Das zunehmende Alter ist mit systolischer und diastolischer linksventrikulärer Dysfunktion assoziiert, möglicherweise bedingt durch den vermehrten oxydativen Stress [42]. Verschiedene Studien beweisen die erhöhte Mortalität mit zunehmendem Alter bei HFrEF/HFmrEF [87, 92]. Des Weiteren ist die negative Auswirkung des Alters auf den LVEF-Verlauf beschrieben [84]. Publikationen, die die Auswirkung vom Alter auf den LVEF-Verlauf in dem Subkollektiv mit DCMi untersuchen, sind uns nicht bekannt.

In unserer Datenanalyse zeigte sich das zunehmende Alter als signifikanter prognostischer Faktor mit negativer Auswirkung auf die LVEF_{FINAL} in der univariablen Analyse sowohl bei Patienten*innen mit DCMi, als auch bei Patienten*innen mit DCMni. Bei der multivariablen Analyse in der DCMni Gruppe zeigte das Alter ebenso eine prognostische Signifikanz (p-Wert 0,02, 95%-CI: -0,28- -0,03 Jahren), jedoch wies der Parameter keine prognostische Signifikanz bei der multivariablen Analyse in der DCMi-Gruppe (p-Wert 0,08, 95%-CI: -0,33-0,02 Jahren) auf.

5.4. NYHA-Stadium als prognostischer Faktor

Die NYHA-Klassifikation wird sowohl im klinischen Alltag als auch in klinischen Studien für die Objektivierung des Leitsymptoms der Herzinsuffizienz, nämlich Dyspnoe, verwendet. Die Symptomkontrolle und Lebensqualität sind wichtige Therapieziele bei Herzinsuffizienz und diese können durch die Verwendung der NYHA-Klassifikation abgebildet werden. Das NYHA-Stadium und dessen Dynamik haben auch wichtige therapeutische Konsequenzen, in den aktuellen ESC-Leitlinien ist das NYHA-Stadium in der Definition der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz aufgenommen und hat hiermit Bedeutung für die Einleitung der entsprechenden therapeutischen Maßnahmen [9, 10].

Die Dyspnoe, die von der NYHA-Klassifikation abgebildet wird, ist ein subjektives Symptom. Als solches hängt sie von der Interpretation der Patienten*innen ab. Beispielsweise kann der gleiche funktionelle Zustand von manchen Patienten*innen als schwergradige Limitation bzw. Dyspnoe, interpretiert werden und von anderen aufgrund von Eingewöhnung an dem entsprechenden Belastungsniveau als fehlende oder nur geringgradige Dyspnoe. Darüber hinaus kann bei dem gleichen Patienten/ bei der gleichen Patientin je nach Volumenstatus verschiedene NYHA-Stadien angegeben werden, beispielsweise kann bei kardialer Dekompensation Ruhedyspnoe (NYHA IV) bestehen, jedoch nach Rekompensation können Symptome komplett fehlen (NYHA I).

In verschiedenen Studien ist bereits ein höheres NYHA-Stadium mit einem schlechteren Outcome bei HFrEF/HFmrEF im Zusammenhang gebracht, sowohl mit Hinblick auf die Mortalität [87, 92], als auch auf die Entwicklung von LVEF [88]. Dieser Zusammenhang ist

auch bei Patienten*innen mit DCMi bewiesen mit signifikanter Erhöhung der Mortalität bei höherer NYHA-Klasse [93, 94]. Die prognostische Bedeutung des NYHA-Stadiums ist jedoch nicht unumstritten. Eine Publikation [95] zeigt das NYHA-Stadium bei Patienten*innen mit DCMi als nicht-signifikant bei den Endpunkten Tod, Herztransplantation oder Hospitalisation wegen kardialer Dekompensation oder ventrikulärer Arrhythmie, allerdings bei kleiner Patientenkohorte (55 Patienten*innen).

Laut unseren Daten wurde ein NYHA-Stadium II bei 35,7% der DCMi-Patienten*innen und bei 44,9% der DCMni-Patienten*innen angegeben, ein NYHA-Stadium III bei 24,6% der DCMi-Patienten*innen und bei 26,8% der DCMni-Patienten*innen. Ein NYHA-Stadium IV wurde in 19,8% der Fälle in der DCMi-Patientenkohorte und in 14,5% der Fälle in der DCMni-Patientenkohorte angegeben. Das NYHA-Stadium IV zeigte zwar eine Signifikanz bei der univariablen Analyse in der DCMi-Gruppe (univariable Analyse mittels t-Test, p-Wert 0,02), jedoch fehlte eine Signifikanz bei der multivariablen Analyse (p-Wert 0,07). In der DCMni-Kohorte zeigte das NYHA-Stadium ebenso keine prognostische Signifikanz.

5.5. Initiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF_{INITIAL}) als prognostischer Faktor

Die LVEF-Bestimmung ist die am häufigsten verwendete Methode für die Quantifizierung der systolischen linksventrikulären Funktion. Obwohl die Methode auch Nachteile wie Abhängigkeit von der Vorlast und eingeschränkte Beurteilbarkeit bei linksventrikulärer Asynchronie oder bei schlechten Schallbedingungen hat, zeigt sie eine gute Reproduzierbarkeit mit geringer Intraobserver- und Interobserver-Variabilität [96].

Die LVEF_{INITIAL} ist bereits als prognostischer Parameter bei HFrEF/HFmrEF etabliert- in verschiedenen Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen niedrigerer LVEF und Mortalität [87, 97-99]. Bei der Subgruppe der Patienten*innen mit DCMi ist dieser Zusammenhang ebenso beobachtet worden [93, 100-103], auch im Hinblick auf den LVEF-Verlauf [104, 105]. Der negative prädiktive Wert von niedrigerer LVEF ist jedoch nicht unumstritten mit Studien, die die niedrigere LVEF auch als nicht-signifikanter prognostischer Faktor im Hinblick auf die Mortalität bezeichnen, ebenso vorhanden [95, 106].

In unserer Datenanalyse zeigte sich zwar die niedrige LVEF_{INITIAL} sowohl in der DCMi-Gruppe als auch in der DCMni-Gruppe als signifikanter negativer prognostischer Parameter bei der univariablen Datenanalyse, sie wies jedoch keine Signifikanz bei der multivariablen Analyse in beiden Patientengruppen auf (DCMi-Kohorte: p-Wert 0,82, 95%-CI: -0,17- 0,22%, DCMni-Kohorte: p-Wert 0,54, 95%-CI: -0,15- 0,30%). Eine auf diese Weise nachgewiesene fehlende Korrelation zwischen LVEF_{INITIAL} und LVEF_{FINAL} bedeutet, dass selbst bei Fällen mit sehr eingeschränkter LVEF_{INITIAL} eine Normalisierung im Verlauf erreicht werden könnte. Im Umkehrschluss kann eine nur gering eingeschränkte LVEF_{INITIAL} sich im Verlauf verschlechtern. Deswegen sollten regelmäßige echokardiographische Verlaufskontrollen bei HFrEF/HFmrEF, auch bei stabilem klinischem Verlauf, veranlasst werden, damit ggf. eine Anpassung der Therapie nach der aktuellen LVEF veranlasst werden kann.

5.6. Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) als prognostischer Faktor

Wie im Abschnitt 2.3.1. (s. Seite 14) dargestellt, führt das linksventrikuläre Remodeling bei HFrEF/HFmrEF zur linksventrikulären Dilatation bzw. zur Erhöhung des LVEDV. Das LVEDV ist abhängig von der Körpergröße, sodass in unserer Datenanalyse die Indizierung von LVEDV auf Körperoberfläche verwendet wurde.

Der Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Dilatation und Mortalität ist bei HFrEF/HFmrEF bewiesen [87, 98], auch bei der Subgruppe mit DCMi [103]. Zudem konnte unsere Recherche drei Publikationen identifizieren, die die negative prognostische Rolle der linksventrikulären Dilatation im Hinblick auf LVEF-Verlauf bei Patienten mit DCMi nachweisen. [104, 107, 108].

In unserer Datenanalyse zeigte sich der LVEDV-Index als hochsignifikanter unabhängiger Prädiktor sowohl in der DCMi- (p-Wert 0,001, 95%-CI -0,23- -0,07 ml/m²), als auch in der DCMni-Gruppe (p-Wert 0,00003, 95%-CI -0,24- -0,07 ml/m²), mit höherem LVEDV-Index korrelierend mit einem schlechteren Outcome. Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass die hochgradige linksventrikuläre Dilatation unabhängig von Ätiologie mit irreversiblen Umbauprozessen in dem Myokard assoziiert ist. Eine weitere Erklärung ist durch die myokardiale Minderperfusion zufolge der erhöhten Wandspannung des dilatierten Ventrikels zu liefern. Die linksventrikuläre Dilatation und ihr negativer prognostischer Wert sollten bei der Risikostratifizierung und Therapiewahl bei HFrEF/HFmrEF berücksichtigt werden.

5.7. Linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) als prognostischer Faktor

Viele HFrEF/HFmrEF-Patienten*innen weisen einen erhöhten LVEDP auf. Durch Messung vom LVEDP kann eine Erhöhung der Vorlast bzw. Hypervolämie nachgewiesen werden, jedoch ist der Parameter in dieser Rolle dem LVEDV unterlegen, weil das LVEDV eine bessere Korrelation mit der Myozytenlänge aufweist [109]. Des Weiteren korreliert der LVEDP schlecht mit dem HZV, bedeutsame Änderungen des HZV können mit nur geringer Änderung des LVEDP einhergehen [110].

Wenige Publikationen, die den LVEDP als prognostischer Parameter bei HFrEF/HFmrEF analysieren, sind vorhanden. In einer Studie bei Patienten*innen mit DCM zeigte sich der erhöhte LVEDP als signifikanter Prädiktor für den Endpunkt Tod [97]. In einer anderen Studie mit Patienten nach Myokardinfarkt zeigte der Parameter jedoch keine prognostische Signifikanz bzgl. der Mortalität [111].

In unserer Analyse zeigte der erhöhte LVEDP keine Auswirkung auf die LVEF_{FINAL} sowohl in der DCMi-Kohorte als auch in der DCMni-Kohorte. Es muss jedoch erwähnt werden, dass aufgrund des relevanten Anteils an fehlenden Werten (27% in der DCMi- bzw. 25% in der DCMni-Kohorte) die Aussagefähigkeit der Analyse reduziert ist.

5.8. Kardiales Troponin I als prognostischer Faktor

Kardiale Troponine als Laborparameter haben eine hohe Sensitivität bei der Detektion einer Myokardnekrose. Nach den aktuellen ESC-Leitlinien ist der Myokardinfarkt durch Troponin-Werte über dem oberen Cut-off-Wert bei Ischämienachweis definiert [112]. Andere Krankheitsbilder wie Myokarditis, akute oder chronische Herzinsuffizienz oder Lungenarterienembolie können mit Elevation der kardialen Troponin-Werte einhergehen [113].

Der prädiktive Wert der Troponin-Elevation bzgl. Mortalität ist bereits bei Patienten*innen mit Riesenzellmyokarditis [114] und bei pädiatrischen Patienten*innen mit Myokarditis [101] beschrieben.

In unserer Analyse wurde das kardiale Troponin I verwendet, der Cut-off für die Definition der positiven Werte lag bei 24pg/ml. Der Anteil der Fälle mit über dem Cut-off erhöhten Troponin-Wert war identisch in beiden Patientenkohorten (42,9% in der DCMi-Kohorte und 43,9% in der DCMni-Kohorte). Wie bereits erwähnt, geht eine Myokarditis mit Troponin-Werten über dem Cut-off Wert einher. Dass der Anteil an Troponin-positiven Fällen in der DCMi-Kohorte nicht höher war als in der DCMni-Kohorte ist möglicherweise dadurch erklärt, dass ein Teil der Patienten*innen sekundär nach initialer Therapie ambulant oder in peripheren Krankenhäusern in unserem Zentrum vorgestellt wurden. In dieser Konstellation wären initial erhöhte Troponin-Werte, die bei Myokarditis bzw. DCMi zu erwarten sind, aufgrund des zeitlichen Abstands zu der Probenentnahme nicht mehr nachweisbar.

In unserer Datenanalyse zeigten die über dem Cut-off erhöhte Troponin-I-Werte keine prognostische Signifikanz sowohl in der DCMi-Kohorte als auch in der DCMni-Kohorte. Hier

muss auch der relevante Anteil an fehlenden Werten (6% in der DCMi- und 11% in der DCMni-Kohorte) und die dadurch reduzierte Aussagefähigkeit der Analyse erwähnt werden.

5.9. Virusnachweis im Myokardgewebe als prognostischer Faktor

Parvovirus B19 und HHV-6 sind die am häufigsten durch Myokardbiopsie nachgewiesenen Viren in Deutschland [94, 108]. Inwiefern der Virusnachweis einen kausalen Zusammenhang mit myokardialer Inflammation oder eine prognostische Signifikanz besitzt ist es umstritten [62]. In einigen Publikationen ist der myokardiale Nachweis von viralen Nukleinsäuren mit schlechterem Outcome verbunden, sowohl im Hinblick auf die Mortalität [93] als auch auf den LVEF-Verlauf [108, 115], in anderen Publikationen zeigt der Virusnachweis jedoch keine prognostische Signifikanz bei dem kombinierten Endpunkt Tod oder Herztransplantation [94, 95, 100]. Ferner ist die myokardiale Gewebepersistenz des Parvovirus B-19 in asymptomatischen Patienten*innen [116] und post mortem bei fehlendem Myokarditis-Nachweis [117] bewiesen.

In unserer Analyse zeigte sich der Anteil an Proben mit Nachweis von viralen Nukleinsäuren in beiden Patientenkohorten identisch (76,6% in der DCMi-Gruppe und 74,6% in der DCMni-Gruppe). Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Parvovirus B19 (63,3%- DCMi-Kohorte, 56,5%- DCMni-Kohorte), HHV-6 (4,7%- DCMi-Kohorte, 2,2%- DCMni-Kohorte) sowie kombinierte Parvovirus B19/HHV-6-Infektion (6,3%- DCMi-Kohorte, 13%- DCMni-Kohorte). Einzelfälle von Infektionen mit Coxsackie-Viren und EBV wurden ebenso registriert. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen vorheriger Studien [94, 108], die Parvovirus B19 und HHV-6 als die am häufigsten durch Myokardbiopsie nachgewiesenen Viren in Deutschland erkannt haben. Im direkten Vergleich mit den virusfreien Fällen zeigte der Virusnachweis sowohl allgemein als auch je nach Virustyp keine prognostische Signifikanz in beiden Patientenkohorten (DCMi und DCMni). Diese Erkenntnisse, zusammen mit der vergleichbaren Häufigkeit der nachgewiesenen Virusinfektion in beiden Patientengruppen lassen vermuten, dass mindestens in einem Teil der Fälle das myokardiale Vorliegen viraler Nukleinsäuren in keinem kausalen Zusammenhang mit der myokardialen Inflammation steht und als „innocent bystander“ zu betrachten ist.

5.10. Perforin-positive Zellinfiltration als prognostischer Faktor bei Patienten*innen mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)

Perforin ist ein zytotoxisches Protein, das in den Granula der zytotoxischen T-Lymphozyten und der Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) gespeichert wird. Zytotoxische T-Zellen und NK-Zellen können Apoptose in geschädigten oder von Viren infizierten Zellen induzieren. Bei diesem Prozess spielt Perforin eine Schlüsselrolle, in dem das Protein Poren in der Membran der Target-Zellen formt. Dadurch kommen andere in den Granula gespeicherte Proteine (Granzyme) in Kontakt mit dem Zytosol. Die Granzyme induzieren Apoptose der Target-Zelle [118]. In Mausmodellen wurde die Expression von Perforin mit ausgeprägter Inflammation assoziiert [119].

Bei Patienten*innen mit DCMi ist die Expression von Perforin mit schlechterem Outcome verbunden. Dieser Zusammenhang wurde bereits untersucht- sowohl bei dem kombinierten Endpunkt Mortalität/Herztransplantation [90], als auch im Hinblick auf dem LVEF-Verlauf [105] mit einem definierten Cut-off von 2,9 Zellen/mm². Unsere Daten bestätigten diese Erkenntnisse (multivariable Analyse: p-Wert 0,01). Patienten*innen mit Nachweis von Perforin über dem o.g. Cut-off zeigten eine schlechtere LVEF_{FINAL}. Die Perforin-positive Zellinfiltration sollte bei der Risikostratifizierung bei DCMi und bei der Evaluation bzgl. einer immunsuppressiver Therapie berücksichtigt werden.

5.11. Histopathologische Diagnose als prognostischer Faktor bei Patienten*innen mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)

Bestimmte histologische Diagnosen wie die Riesenzellmyokarditis [91, 114], die granulomatöse Myokarditis (kardiale Sarkoidose) [91] und die eosinophile Myokarditis [120] sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Bzgl. der Dallas-Kriterien (Unterteilung in aktiver Myokarditis, Borderline-Myokarditis oder keine Myokarditis) als Prädiktor für Mortalität oder Herztransplantation sind die vorhandenen Publikationen uneinheitlich. Kuethe et al. [100] wiesen ein schlechteres Outcome bei Patienten mit DCM und mit aktiver Myokarditis oder Borderline-Myokarditis nach den Dallas-Kriterien nach. Im Gegenteil zeigten die Patienten mit Myokarditis nach den Dallas-Kriterien (sowohl aktive als auch Borderline-Myokarditis) in einer Studie von Kindermann et al. [94] bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis kein schlechteres Outcome. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise mit den Unterschieden des Patientenkollektivs zu erklären („All-comers“ Population mit DCM in der ersten Studie vs. Patienten mit Verdacht auf Myokarditis und teilweise normaler LVEF in der zweiten Studie).

In unseren Daten konnte fast ausschließlich die Diagnose einer lymphozytären Myokarditis, entsprechend einer Borderline-Myokarditis nach den Dallas-Kriterien (95,4% aller Fälle in der DCMi-Kohorte) gestellt werden. Nur einzelne Fälle von Riesenzellmyokarditis (3), granulomatöse Myokarditis/kardiale Sarkoidose (2) und aktive Myokarditis nach den Dallas-Kriterien (1) konnten nachgewiesen werden. Aufgrund dessen kann die prognostische Bedeutung der histopathologischen Diagnose bei DCMi anhand unserer Daten nicht valide beurteilt werden.

5.12. Rolle der immunsuppressiven Therapie bei Patienten*innen mit inflammatorischer Kardiomyopathie (DCMi)

Die routinemäßige Anwendung einer immunsuppressiven Therapie bei DCMi wird nicht empfohlen- der Myocarditis-Treatment-Trial vom 1995 [79] zeigte einen fehlenden Nutzen der immunsuppressiven Therapie bei Myokarditis unbekannter Ätiologie. In weiteren Studien wurden jedoch Subgruppen von Patienten*innen mit DCMi identifiziert, die von einer immunsuppressiven Therapie profitieren. Dazu zählen Patienten*innen mit Riesenzellmyokarditis [82], Patienten*innen mit aktiver Myokarditis nach den Dallas-Kriterien und Herzinsuffizienz [81] sowie Patienten*innen mit virus-negativer Myokarditis und chronischer (>6 Monate) Herzinsuffizienz [80]. Nach den aktuellen ESC-Empfehlungen [56] ist eine immunsuppressive Therapie bei Patienten*innen mit autoimmuner (nicht-infektiöser) Formen der Myokarditis (Riesenzellmyokarditis, kardiale Sarkoidose oder andere systematische autoimmune Erkrankungen und manche Formen von eosinophiler Myokarditis) sowie bei Patienten*innen mit therapierefraktärer virus-negativer lymphozytärer Myokarditis zu diskutieren.

In unserer DCMi-Patientenkohorte wurden 38 Patienten*innen (29,6%) immunsuppressiv behandelt. Sie wurden nach den oben dargestellten Kriterien selektiert und unterschieden sich von dem Rest der Patienten*innen mit DCMi in Bezug auf den histologischen Befund und dem klinischen Verlauf- die immunsuppressive Therapie bei virus-negativer lymphozytärer Myokarditis wurde erst bei fehlender klinischer und bildmorphologischer Besserung unter leitliniengerechter Herzinsuffizienz-Therapie eingeleitet. Aufgrund dieses Selektion-Bias hin zu deutlich kränkeren Patienten*innen kann die Auswirkung dieser Therapie auf die LVEF_{FINAL} in den vorliegenden Daten nicht valide beurteilt werden.

5.13. Rolle der leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Therapie

Wie unter den Abschnitten 2.7.1.1. und 2.7.2.1. vorgestellt, ist die prognostische Bedeutung von ACE-Hemmern, AT-1-Antagonisten, ARNI, Betablockern und MRA bei HFrEF in randomisierten Studien bewiesen. Bei HFmrEF sind diese Medikamentengruppen von den aktuell geltenden ESC-Leitlinien ebenso empfohlen, hier fehlen allerdings prospektive randomisierte Studien.

In unserer Studie wurde die Herzinsuffizienz-Therapie mit prognostischer Bedeutung retrospektiv analysiert. Ein prospektiv standardisiertes Therapieregime lag nicht vor. Weiterhin ist von einem Selektion-Bias mit intensiverer Therapie bei schweren Krankheitsbildern auszugehen. Darüber hinaus waren die Therapiedauer und Dosierung der verschiedenen Medikamentengruppen variabel. Deswegen konnte die prognostische Bedeutung der Herzinsuffizienz-Therapie anhand der vorliegenden Daten nicht valide beurteilt werden. Die Studie erfolgte jedoch auf der Grundlage einer intensiven leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Therapie. Während der Beobachtungszeit erhielten 75,9% der Patienten*innen eine ACE-Hemmer-Therapie, 37,2% der Patienten*innen eine ARNI-Therapie und 12,9% der Patienten*innen eine AT-1-Therapie. Zudem erfolgte die Betablocker-Therapie in 89,1% der analysierten Fälle, die MRA-Therapie- in 92,9%. Die DCMi-Patienten waren häufiger mit ARNI behandelt (43,8% vs. 31,2% der Fälle), währenddessen in der DCMni-Patientenkohorte häufiger die RAAS-Inhibition mittels ACE-Hemmer erfolgte (81,9% vs. 69,5% der Fälle), ansonsten zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Herzinsuffizienz-Therapie beider Subkohorten. Vorhandene retrospektive Studien im HFrEF-Patientenkollektiv weisen einen ähnlich hohen Anteil an Patienten*innen auf, die mit ACE-Hemmer/AT-1-Hemmer/ARNI und Betablocker behandelt wurden (Savarese et al. 91% bzw. 89% [88], Kwon et al. 86% bzw. 91% [121]). Im Vergleich zu diesen Studien wurden die Patienten*innen in unserem Patientenkollektiv häufiger mit MRA behandelt (Savarese et al. 34%, Kwon et al. 57%).

5.14. Limitationen

Einige Limitationen sollen bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt werden. Sie wurde als monozentrische Studie an der Universitätsmedizin Mainz gestaltet, ein Krankenhaus der Maximalversorgung. Ein Teil der analysierten Fälle stellt Patienten*innen dar, die sekundär in unserem Zentrum durch periphere Krankenhäuser oder niedergelassene Kollegen aufgrund des hohen Schweregrads des Krankheitsbilds vorgestellt oder überwiesen wurden. Entsprechend lässt es sich vermuten, dass ein höherer Anteil an Patienten*innen mit schweren Krankheitsverläufen im Vergleich zu der gesamten HFrEF/HFmrEF-Population in unseren Daten vertreten sind und andererseits variable, teilweise längere Zeiten zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung, u.a. auch Durchführung der Myokardbiopsie, vergangen sind.

Des Weiteren handelt es sich um eine retrospektive Studie. Zuzufolge dessen fehlten echokardiographische Verlaufskontrollen bei einem Teil der Patienten*innen, bei denen initial bei eingeschränkter LVEF eine Myokardbiopsie durchgeführt wurde. Diese Patienten*innen mussten von der Analyse ausgeschlossen werden und hiermit wurde die Anzahl der verfügbaren Fälle reduziert. Zudem fehlten standardisierte Überwachungszeiten und Therapien.

Letztlich muss es erwähnt werden, dass bei einigen der untersuchten Fällen Daten gefehlt haben. Insbesondere wurde ein relevanter Anteil an fehlenden Werten bei den Parametern kardiales Troponin I und LVEDP festgestellt. Dadurch ist die Aussagekraft der Analyse deren prognostischen Bedeutung reduziert.

6. Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz hat durch ihre hohe Prävalenz und erhebliche Mortalität eine große Bedeutung im klinischen Alltag. Durch die Einteilung je nach LVEF sind Gruppen (HF_rEF, HF_{mr}EF, HF_pEF) mit verschiedener Ätiologie, verschiedener Prognose und unterschiedlichen Therapieempfehlungen definiert. Erkenntnisse über die Prognose der verschiedenen Herzinsuffizienz-Klassen und die prognostisch relevanten Faktoren sind essenziell, um die Patienten*innen mit einer schlechteren Prognose zu identifizieren und die passenden Therapien zu wählen.

Diese Studie konzentriert sich auf HF_rEF/HF_{mr}EF nicht-ischämischer Genese und auf die prognostischen Faktoren, die bei der Entwicklung der LVEF eine Rolle spielen. In unseren Daten zeigte sich eine durchschnittliche Besserung der LVEF von 15,9% (LVEF_{INITIAL}-Mittelwert 27,5%, LVEF_{FINAL}-Mittelwert 43,4%) in der DCMi-Kohorte bzw. 14,7% (LVEF_{INITIAL}-Mittelwert 27,4%, LVEF_{FINAL}-Mittelwert 42,1%) in der DCMni-Kohorte, der Anteil an Patienten*innen mit normalisierter LVEF (HF_{imp}EF) lag bei 39,3% in der DCMi-Patientenkohorte bzw. 34,1% in der DCMni-Patientenkohorte. Diese Tendenz ist bereits aus früheren Studien bekannt [84]. Eine Normalisierung der LVEF in ca. 1/3 der Patienten*innen unter leitliniengerechter Herzinsuffizienz-Therapie kann als Fazit für die klinische Praxis formuliert werden.

Die beiden Patientenkohorten (DCMi und DCMni) zeigten keine signifikanten Unterschiede bzgl. der LVEF_{FINAL} und bzgl. des Anteils an Patienten*innen mit normalisierter LVEF. Publikationen, die ein ähnliches Outcome von DCMi im Vergleich zur idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie bei dem Endpunkt Tod zeigen, sind zwar vorhanden [85], jedoch nach unserem Wissen ist unsere Studie die erste, die die Prognose mit Hinblick auf LVEF zwischen der Subgruppe DCMi und der gesamten HF_rEF/HF_{mr}EF-Population vergleicht.

Von den untersuchten Parametern zeigte der LVEDV-Index die höchste negative prognostische Signifikanz sowohl in der DCMi-Kohorte (p-Wert 0,001, 95%-CI -0,23- -0,07ml/m²), als auch in der DCMni-Kohorte (p-Wert 0,00003, 95%-CI -0,24- -0,07ml/m²). Die pathophysiologische Erklärung dafür wäre, dass die hochgradige linksventrikuläre Dilatation unabhängig von Ätiologie mit irreversiblen Umbauprozessen im Myokard und reduzierter Perfusion durch die erhöhte Wandspannung des dilatierten Ventrikels assoziiert ist. Der Zusammenhang zwischen hohem LVEDV und Mortalität ist zwar bereits nachgewiesen, die Auswirkung des Parameters auf den LVEF-Verlauf war jedoch nach unserem Wissen bis jetzt nur bei DCMi untersucht. Weitere signifikante negative prognostische Parameter in der DCMi-Patientenkohorte waren männliches Geschlecht (p-Wert 0,01) und Perforin-positive Zellinfiltration (p-Wert 0,01). In der DCMni-Kohorte war das höhere Alter (p-Wert 0,02, 95%-CI -0,28- -0,03 Jahre) ebenso mit schlechterem Outcome verbunden. Diese Parameter zeigen sich als hilfreich bei der Risiko-Stratifizierung der HF_rEF/HF_{mr}EF-Patienten*innen und können bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Roger, V.L., *Epidemiology of heart failure*. Circ Res, 2013. **113**(6): p. 646-59.
2. Braunwald, E., *The war against heart failure: the Lancet lecture*. Lancet, 2015. **385**(9970): p. 812-24.
3. Christ, M., et al., *Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 1009-18.
4. Stork, S., et al., *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(11): p. 913-922.
5. Ambrosy, A.P., et al., *The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(12): p. 1123-1133.
6. Vigen, R., T.M. Maddox, and L.A. Allen, *Aging of the United States population: impact on heart failure*. Curr Heart Fail Rep, 2012. **9**(4): p. 369-74.
7. Mosterd, A., et al., *The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study*. Eur Heart J, 2001. **22**(15): p. 1318-27.
8. Kemp, C.D. and J.V. Conte, *The pathophysiology of heart failure*. Cardiovasc Pathol, 2012. **21**(5): p. 365-71.
9. Bozkurt, B., et al., *Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure*. J Card Fail, 2021.
10. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021.
11. Halliday, B.P., et al., *Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial*. Lancet, 2019. **393**(10166): p. 61-73.
12. Ho, S.Y., *Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(8): p. iii3-7.
13. Sanchez-Quintana, D., et al., *Myoarchitecture and connective tissue in hearts with tricuspid atresia*. Heart, 1999. **81**(2): p. 182-91.
14. Sanchez-Quintana, D., et al., *Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart*. Anat Rec, 1995. **243**(4): p. 483-95.
15. Kanno, S. and J.E. Saffitz, *The role of myocardial gap junctions in electrical conduction and arrhythmogenesis*. Cardiovasc Pathol, 2001. **10**(4): p. 169-77.
16. Ge, Z., et al., *Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies*. Heart Fail Rev, 2019. **24**(5): p. 743-758.
17. Braunwald, E., *Structure and function of the normal myocardium*. Br Heart J, 1971. **33**: p. Suppl:3-8.
18. Gomes, A.V., J.D. Potter, and D. Szczesna-Cordary, *The role of troponins in muscle contraction*. IUBMB Life, 2002. **54**(6): p. 323-33.
19. Robinson, T.F., L. Cohen-Gould, and S.M. Factor, *Skeletal framework of mammalian heart muscle. Arrangement of inter- and pericellular connective tissue structures*. Lab Invest, 1983. **49**(4): p. 482-98.
20. Solaro, R.J., *Mechanisms of the Frank-Starling law of the heart: the beat goes on*. Biophys J, 2007. **93**(12): p. 4095-6.
21. Brutsaert, D.L. and E.H. Sonnenblick, *Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function: problems, concepts, and directions*. Prog Cardiovasc Dis, 1973. **16**(3): p. 337-61.
22. Chatterjee, K., *Pathophysiology of systolic and diastolic heart failure*. Med Clin North Am, 2012. **96**(5): p. 891-9.
23. Di Napoli, P., et al., *Left ventricular wall stress as a direct correlate of cardiomyocyte apoptosis in patients with severe dilated cardiomyopathy*. Am Heart J, 2003. **146**(6): p. 1105-11.

24. Bergmann, O., et al., *Evidence for cardiomyocyte renewal in humans*. Science, 2009. **324**(5923): p. 98-102.
25. Burchfield, J.S., M. Xie, and J.A. Hill, *Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2*. Circulation, 2013. **128**(4): p. 388-400.
26. D'Arcy, M.S., *Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy*. Cell Biol Int, 2019. **43**(6): p. 582-592.
27. Moe, G.W. and J. Marin-Garcia, *Role of cell death in the progression of heart failure*. Heart Fail Rev, 2016. **21**(2): p. 157-67.
28. Zhu, H., et al., *Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress*. J Clin Invest, 2007. **117**(7): p. 1782-93.
29. Ucar, A., et al., *The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy*. Nat Commun, 2012. **3**: p. 1078.
30. Spinale, F.G., *Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function*. Physiol Rev, 2007. **87**(4): p. 1285-342.
31. Janicki, J.S., et al., *Ventricular remodeling in heart failure: the role of myocardial collagen*. Adv Exp Med Biol, 1995. **382**: p. 239-45.
32. Bigger, J.T., Jr., *Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death*. Circulation, 1987. **75**(5 Pt 2): p. IV28-35.
33. Giannitsi, S., et al., *Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation*. JRSM Cardiovasc Dis, 2019. **8**: p. 2048004019843047.
34. Giannessi, D., S. Del Ry, and R.L. Vitale, *The role of endothelins and their receptors in heart failure*. Pharmacol Res, 2001. **43**(2): p. 111-26.
35. Fountain, J.H. and S.L. Lappin, *Physiology, Renin Angiotensin System*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
36. Ferrario, C.M., *Cardiac remodelling and RAS inhibition*. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2016. **10**(3): p. 162-71.
37. Krenning, G., E.M. Zeisberg, and R. Kalluri, *The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis*. J Cell Physiol, 2010. **225**(3): p. 631-7.
38. Gauthier, C., et al., *The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle*. J Clin Invest, 1998. **102**(7): p. 1377-84.
39. Borovac, J.A., et al., *Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers*. World J Cardiol, 2020. **12**(8): p. 373-408.
40. Rozec, B. and C. Gauthier, *beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies*. Pharmacol Ther, 2006. **111**(3): p. 652-73.
41. Swedberg, K., et al., *Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure*. Am J Cardiol, 1984. **54**(7): p. 783-6.
42. Dai, D.F., et al., *Age-dependent cardiomyopathy in mitochondrial mutator mice is attenuated by overexpression of catalase targeted to mitochondria*. Aging Cell, 2010. **9**(4): p. 536-44.
43. Huber, S.A. and B. Pfaeffle, *Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3*. J Virol, 1994. **68**(8): p. 5126-32.
44. Olbrich, H.G., *[Epidemiology-etiology of dilated cardiomyopathy]*. Z Kardiol, 2001. **90 Suppl 1**: p. 2-9.
45. Investigators, S., et al., *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure*. N Engl J Med, 1991. **325**(5): p. 293-302.
46. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
47. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial*. Lancet, 1999. **353**(9146): p. 9-13.

48. Packer, M., et al., *Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study*. *Circulation*, 2002. **106**(17): p. 2194-9.
49. Pitt, B., et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(10): p. 709-17.
50. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
51. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
52. Packer, M., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(15): p. 1413-1424.
53. Granger, C.B., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial*. *Lancet*, 2003. **362**(9386): p. 772-6.
54. Cohn, J.N., G. Tognoni, and I. Valsartan Heart Failure Trial, *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(23): p. 1667-75.
55. Abraham, W.T. and D.L. Hayes, *Cardiac resynchronization therapy for heart failure*. *Circulation*, 2003. **108**(21): p. 2596-603.
56. Caforio, A.L., et al., *Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(33): p. 2636-48, 2648a-2648d.
57. Aretz, H.T., et al., *Myocarditis. A histopathologic definition and classification*. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1987. **1**(1): p. 3-14.
58. Schroer, A.K. and W.D. Merryman, *Mechanobiology of myofibroblast adhesion in fibrotic cardiac disease*. *J Cell Sci*, 2015. **128**(10): p. 1865-75.
59. Yoshida, T., et al., *Pressure overload induces IL-18 and IL-18R expression, but markedly suppresses IL-18BP expression in a rabbit model. IL-18 potentiates TNF-alpha-induced cardiomyocyte death*. *J Mol Cell Cardiol*, 2014. **75**: p. 141-51.
60. Forrester, S.J., et al., *Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology*. *Physiol Rev*, 2018. **98**(3): p. 1627-1738.
61. Imanaka-Yoshida, K., *Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy*. *Pathol Int*, 2020. **70**(1): p. 1-11.
62. Yajima, T. and K.U. Knowlton, *Viral myocarditis: from the perspective of the virus*. *Circulation*, 2009. **119**(19): p. 2615-24.
63. Frisancho-Kiss, S., et al., *Cutting edge: cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines sex differences in inflammatory heart disease*. *J Immunol*, 2007. **178**(11): p. 6710-4.
64. Kindermann, I., et al., *Update on myocarditis*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(9): p. 779-92.
65. Elamm, C., D. Fairweather, and L.T. Cooper, *Republished: pathogenesis and diagnosis of myocarditis*. *Postgrad Med J*, 2012. **88**(1043): p. 539-44.
66. Freimuth, P., L. Philipson, and S.D. Carson, *The coxsackievirus and adenovirus receptor*. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2008. **323**: p. 67-87.
67. Shi, Y., et al., *Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(14): p. 1219-26.
68. Zhang, P., et al., *Cutting edge: cardiac myosin activates innate immune responses through TLRs*. *J Immunol*, 2009. **183**(1): p. 27-31.
69. Satoh, M., et al., *Expression of Toll-like receptor 4 is associated with enteroviral replication in human myocarditis*. *Clin Sci (Lond)*, 2003. **104**(6): p. 577-84.
70. Fairweather, D., et al., *IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication*. *J Immunol*, 2003. **170**(9): p. 4731-7.

71. Kuhl, U., et al., *Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy*. J Med Virol, 2008. **80**(7): p. 1243-51.
72. Punukollu, G., et al., *Clinical aspects of the Chagas' heart disease*. Int J Cardiol, 2007. **115**(3): p. 279-83.
73. Galazka, A., *The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era*. J Infect Dis, 2000. **181 Suppl 1**: p. S2-9.
74. Sagar, S., P.P. Liu, and L.T. Cooper, Jr., *Myocarditis*. Lancet, 2012. **379**(9817): p. 738-47.
75. Baccouche, H., et al., *Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease*. Eur Heart J, 2009. **30**(23): p. 2869-79.
76. Holzmann, M., et al., *Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period*. Circulation, 2008. **118**(17): p. 1722-8.
77. Yilmaz, A., et al., *Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance*. Circulation, 2010. **122**(9): p. 900-9.
78. Wojnicz, R., et al., *Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results*. Circulation, 2001. **104**(1): p. 39-45.
79. Mason, J.W., et al., *A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators*. N Engl J Med, 1995. **333**(5): p. 269-75.
80. Frustaci, A., M.A. Russo, and C. Chimenti, *Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study*. Eur Heart J, 2009. **30**(16): p. 1995-2002.
81. Frustaci, A., et al., *Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders*. Circulation, 2003. **107**(6): p. 857-63.
82. Cooper, L.T., Jr., et al., *Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis*. Am J Cardiol, 2008. **102**(11): p. 1535-9.
83. Kuhl, U., et al., *Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction*. Circulation, 2003. **107**(22): p. 2793-8.
84. Dunlay, S.M., et al., *Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction*. Circ Heart Fail, 2012. **5**(6): p. 720-6.
85. Felker, G.M., et al., *Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2000. **342**(15): p. 1077-84.
86. Fairweather, D., L.T. Cooper, Jr., and L.A. Blauwet, *Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy*. Curr Probl Cardiol, 2013. **38**(1): p. 7-46.
87. Miura, K., et al., *Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan*. Circ J, 2008. **72**(3): p. 343-8.
88. Savarese, G., et al., *Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure*. JACC Heart Fail, 2019. **7**(4): p. 306-317.
89. Clarke, C.L., et al., *Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013. **6**(6): p. 680-6.
90. Escher, F., et al., *High Perforin-Positive Cardiac Cell Infiltration and Male Sex Predict Adverse Long-Term Mortality in Patients With Inflammatory Cardiomyopathy*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(8).
91. Magnani, J.W., et al., *Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors*. Am Heart J, 2006. **151**(2): p. 463-70.
92. Chioncel, O., et al., *Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(12): p. 1574-1585.

93. Caforio, A.L., et al., *A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis*. Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1326-33.
94. Kindermann, I., et al., *Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis*. Circulation, 2008. **118**(6): p. 639-48.
95. Karatolios, K., et al., *Clinical predictors of outcome in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy*. PLoS One, 2017. **12**(12): p. e0188491.
96. Cameli, M., et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion*. Heart Fail Rev, 2016. **21**(1): p. 77-94.
97. Fruhwald, F.M., et al., *Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy. Preliminary results*. Angiology, 1994. **45**(9): p. 763-70.
98. Sachs, R.N., et al., *[Prognostic factors in dilated cardiomyopathy]*. Ann Med Interne (Paris), 1989. **140**(8): p. 683-6.
99. Tribouilloy, C., et al., *In-hospital mortality and prognostic factors in patients admitted for new-onset heart failure with preserved or reduced ejection fraction: a prospective observational study*. Arch Cardiovasc Dis, 2008. **101**(4): p. 226-34.
100. Kuethe, F., et al., *Outcome predictors in dilated cardiomyopathy or myocarditis*. Eur J Clin Invest, 2017. **47**(7): p. 513-523.
101. Chang, Y.J., et al., *Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis*. PLoS One, 2019. **14**(3): p. e0214087.
102. Sanguineti, F., et al., *Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis*. J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**: p. 78.
103. Grun, S., et al., *Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(18): p. 1604-15.
104. Kuhn, B., et al., *Predictors of outcome of myocarditis*. Pediatr Cardiol, 2004. **25**(4): p. 379-84.
105. Escher, F., et al., *Presence of perforin in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory cardiomyopathy predicts poor outcome*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(10): p. 1066-72.
106. Gardner, R.S., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure*. Eur Heart J, 2003. **24**(19): p. 1735-43.
107. Escher, F., et al., *Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy*. Clin Res Cardiol, 2016. **105**(12): p. 1011-1020.
108. Mahrholdt, H., et al., *Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis*. Circulation, 2006. **114**(15): p. 1581-90.
109. Rahimtoola, S.H., *Left ventricular end-diastolic and filling pressures in assessment of ventricular function*. Chest, 1973. **63**(6): p. 858-60.
110. Braunwald, E. and J. Ross, Jr., *The ventricular end-diastolic pressure. Appraisal of its value in the recognition of ventricular failure in man*. Am J Med, 1963. **34**: p. 147-50.
111. Mielniczuk, L.M., et al., *Left ventricular end-diastolic pressure and risk of subsequent heart failure in patients following an acute myocardial infarction*. Congest Heart Fail, 2007. **13**(4): p. 209-14.
112. Thygesen, K., et al., *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)*. Glob Heart, 2018. **13**(4): p. 305-338.
113. Korff, S., H.A. Katus, and E. Giannitsis, *Differential diagnosis of elevated troponins*. Heart, 2006. **92**(7): p. 987-93.
114. Ekstrom, K., et al., *Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(12): p. 1452-1458.
115. Kuhl, U., et al., *Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction*. Circulation, 2005. **112**(13): p. 1965-70.
116. Corcioli, F., et al., *Tissue persistence of parvovirus B19 genotypes in asymptomatic persons*. J Med Virol, 2008. **80**(11): p. 2005-11.

117. Schenk, T., et al., *High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(1): p. 106-10.
118. Voskoboinik, I., et al., *Perforin: structure, function, and role in human immunopathology*. Immunol Rev, 2010. **235**(1): p. 35-54.
119. Koike, H., et al., *Reduction of viral myocarditis in mice lacking perforin*. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 2001. **110**(3-4): p. 229-37.
120. Brambatti, M., et al., *Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(19): p. 2363-2375.
121. Kwon, H.J., et al., *Improvement of Left Ventricular Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension Are Significant Prognostic Factors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients*. J Cardiovasc Imaging, 2019. **27**(4): p. 257-265.

8. Anhang

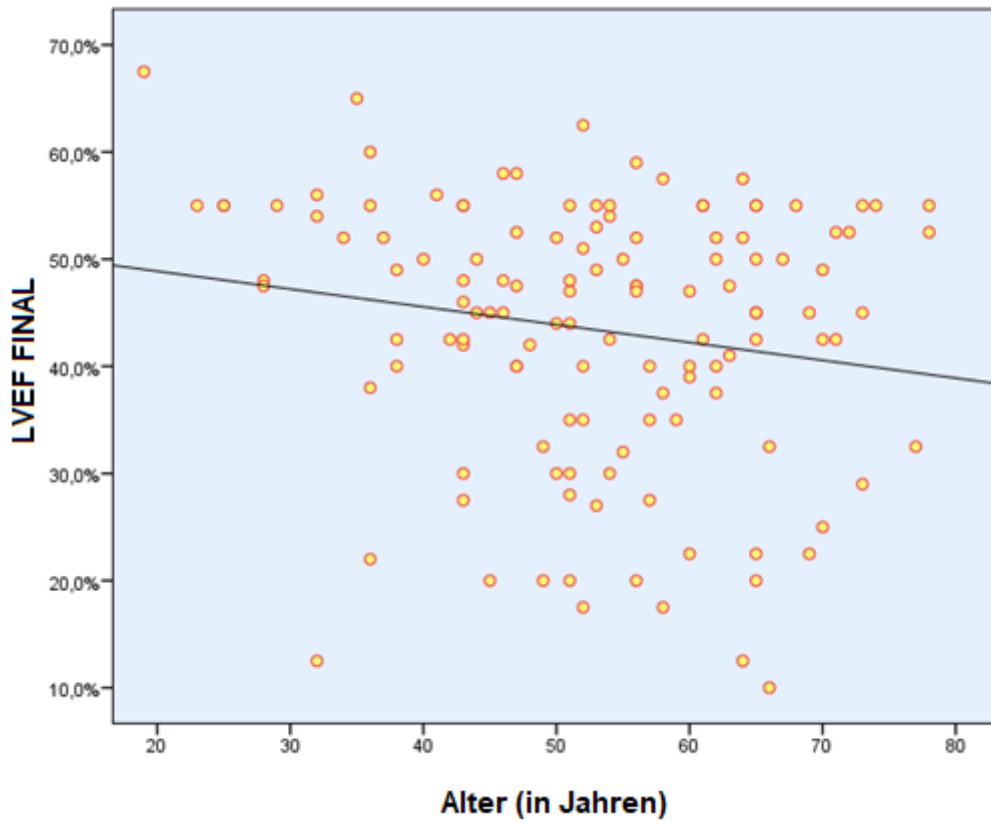


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Alter und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte.

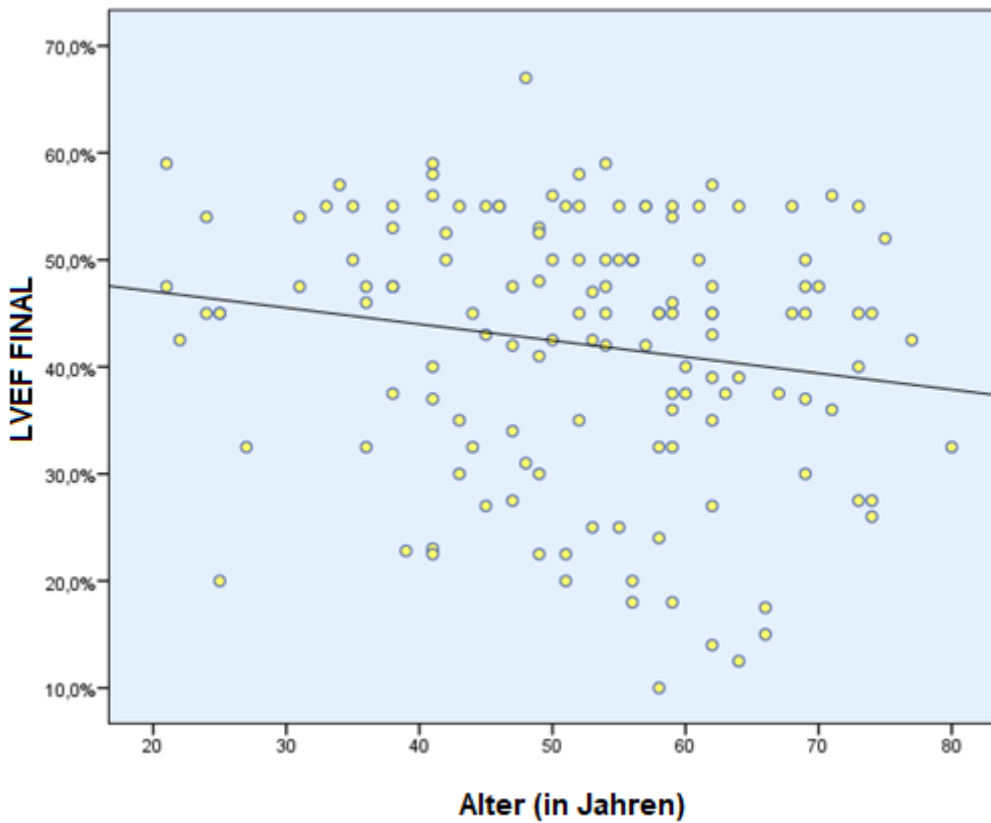


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Alter und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte.

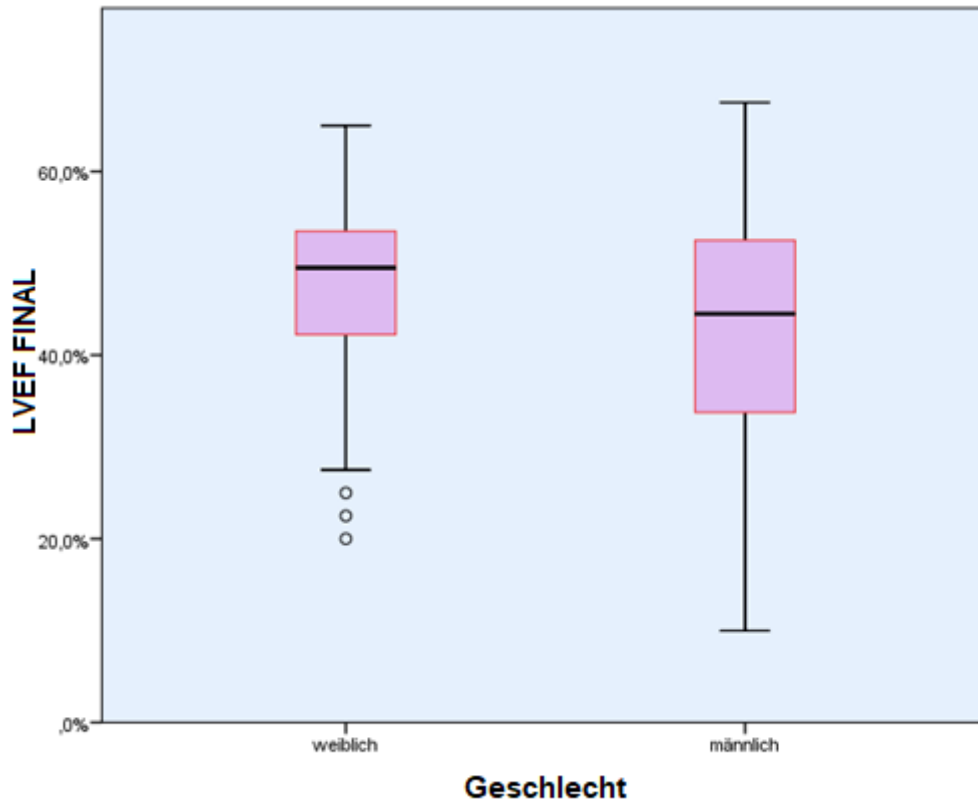


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Geschlecht und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte.

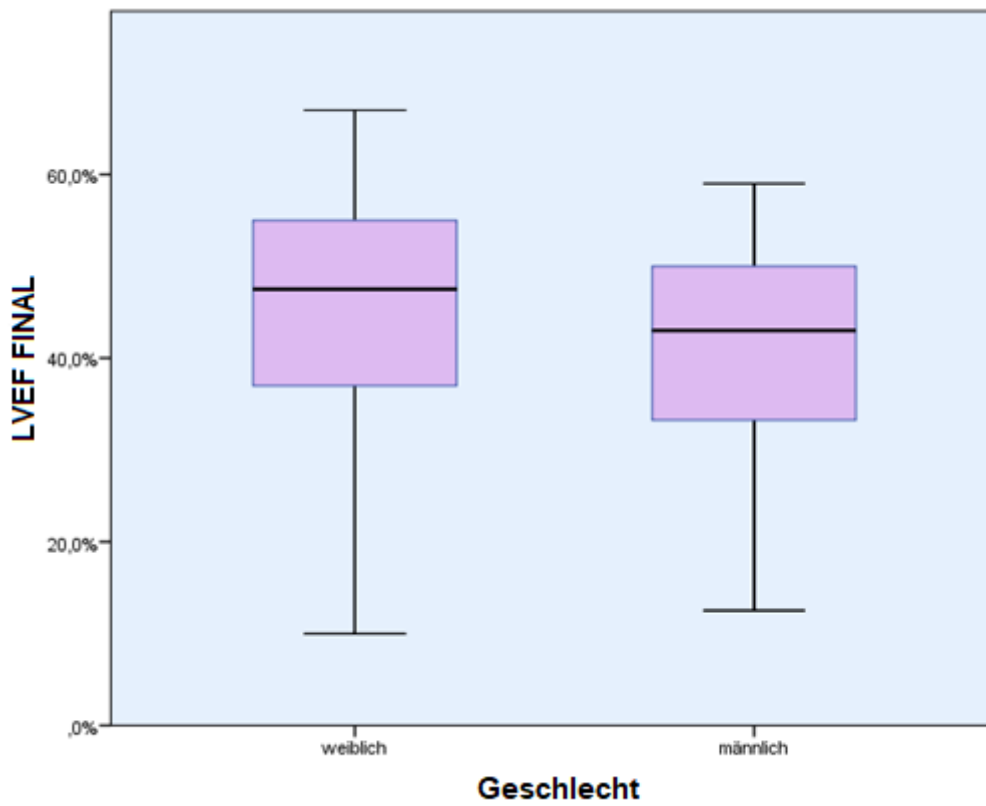


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Geschlecht und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte.

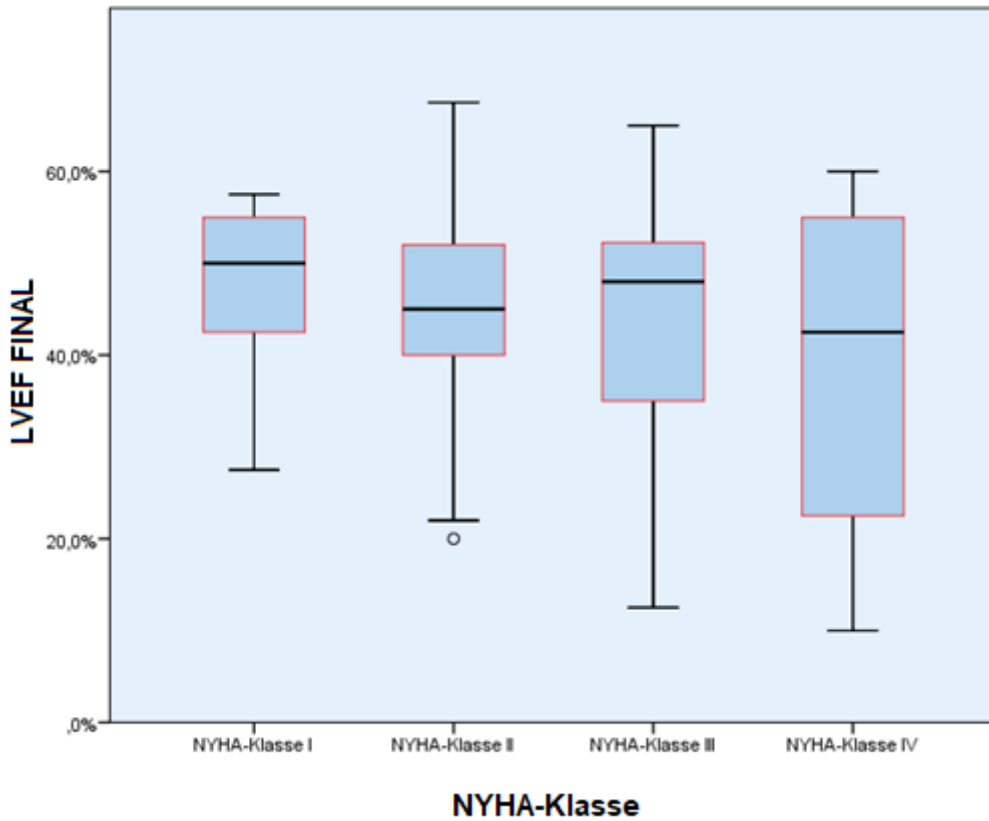


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und $LVEF_{FINAL}$ in der DCMi-Kohorte.

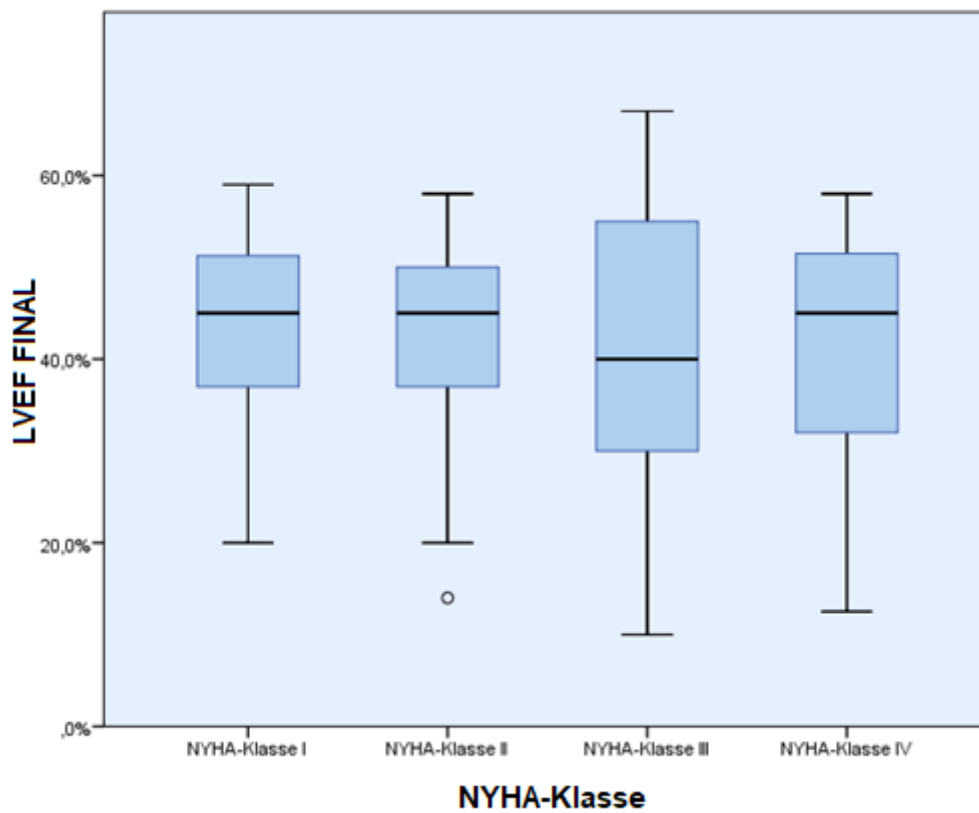


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und $LVEF_{FINAL}$ in der DCMni-Kohorte.

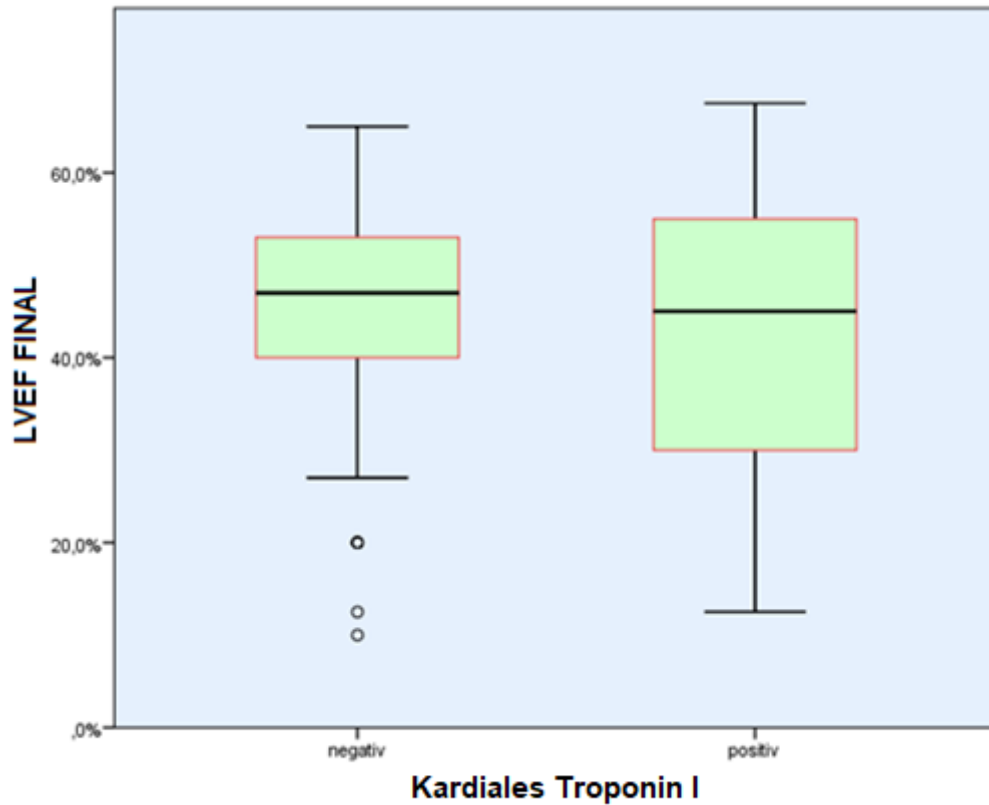


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen kardialem Troponin I (Cut-off 24pg/ml) und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte.

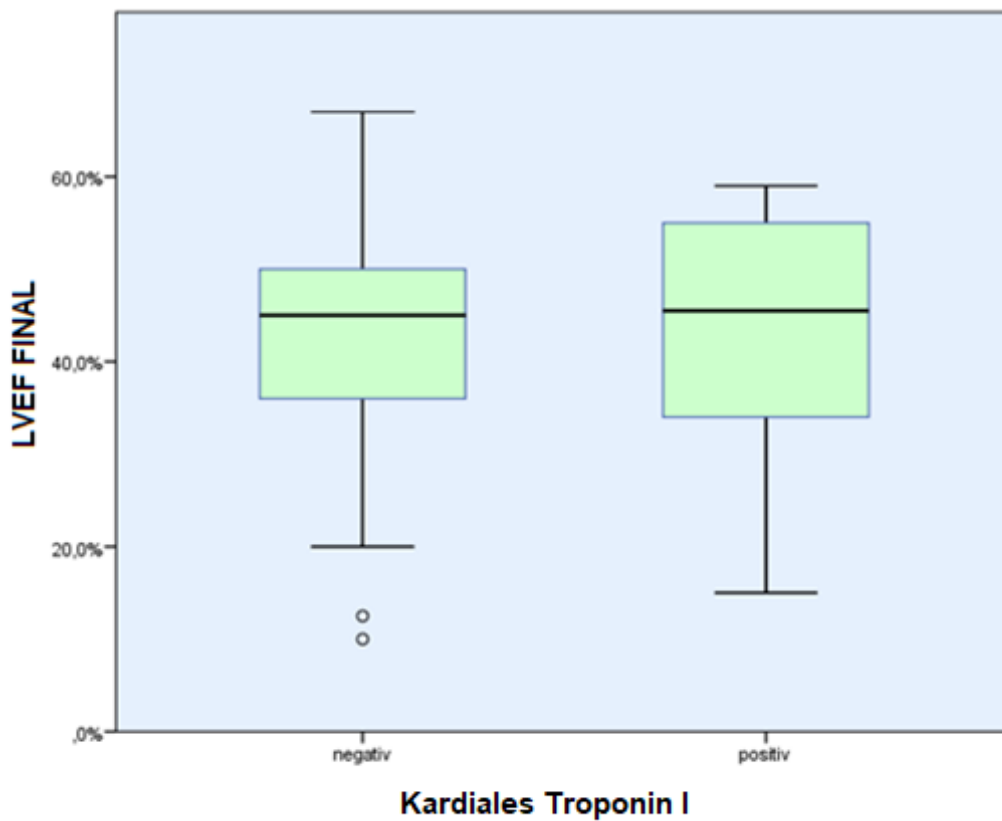


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen kardialem Troponin I (Cut-off 24pg/ml) und LVEF_{FINAL} in der Non- DCMi-Kohorte.

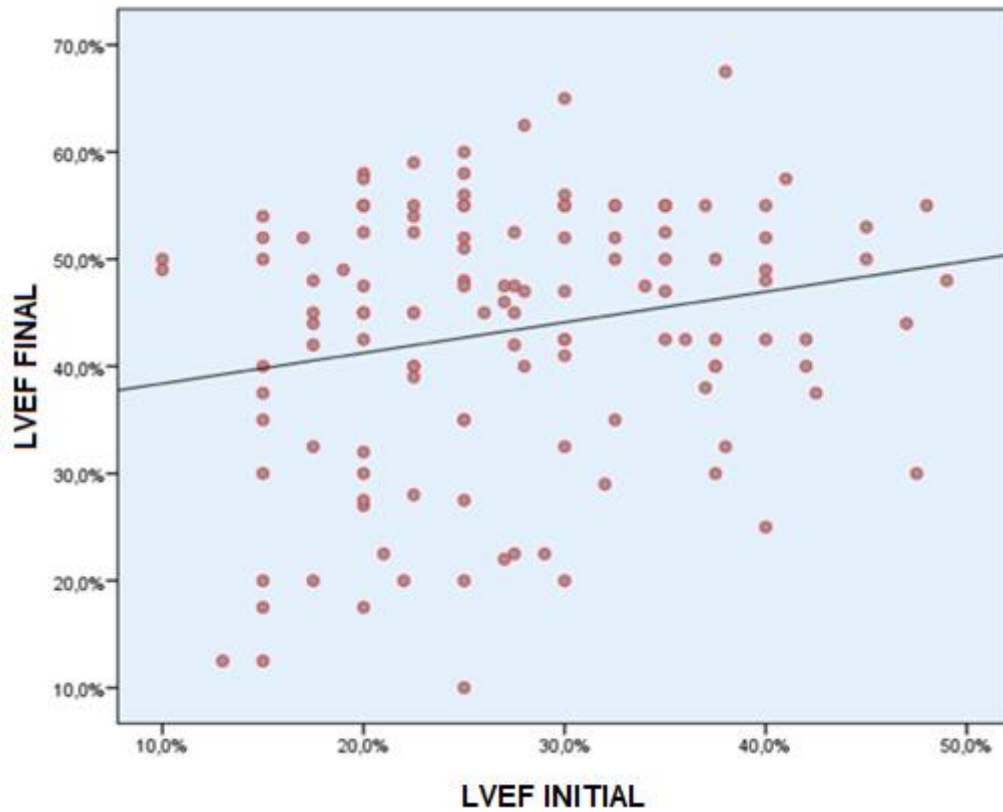


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen $LVEF_{\text{INITIAL}}$ und $LVEF_{\text{FINAL}}$ in der DCMi-Kohorte.

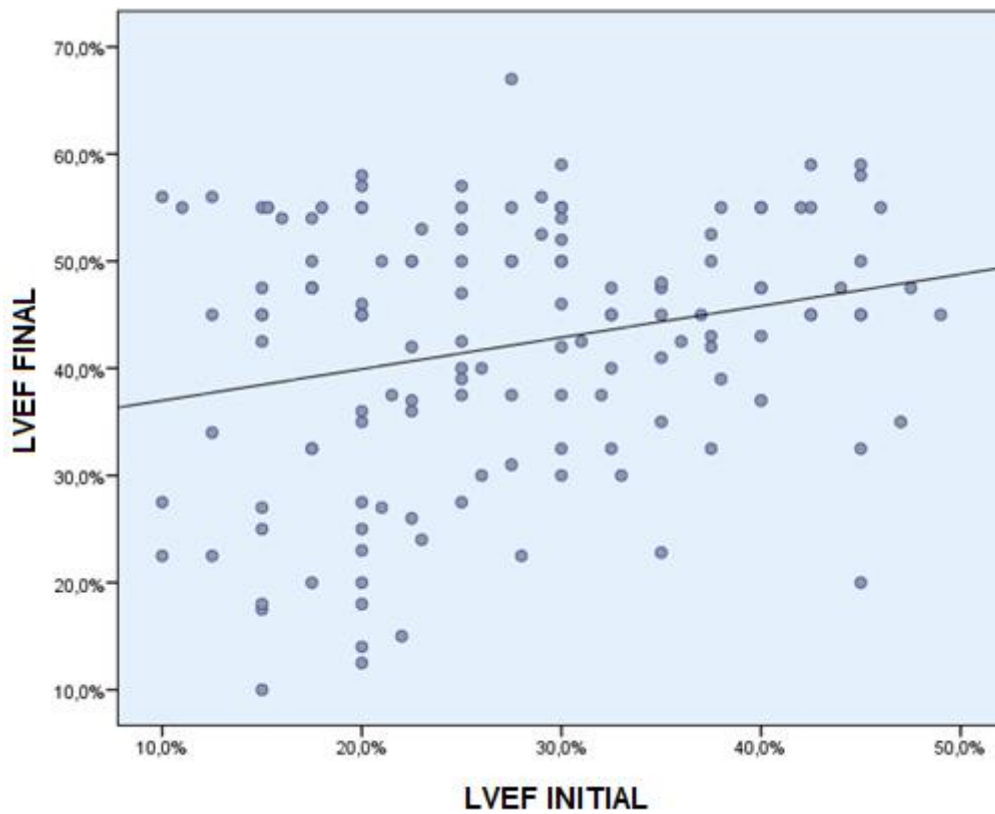


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen $LVEF_{\text{INITIAL}}$ und $LVEF_{\text{FINAL}}$ in der DCMni-Kohorte.

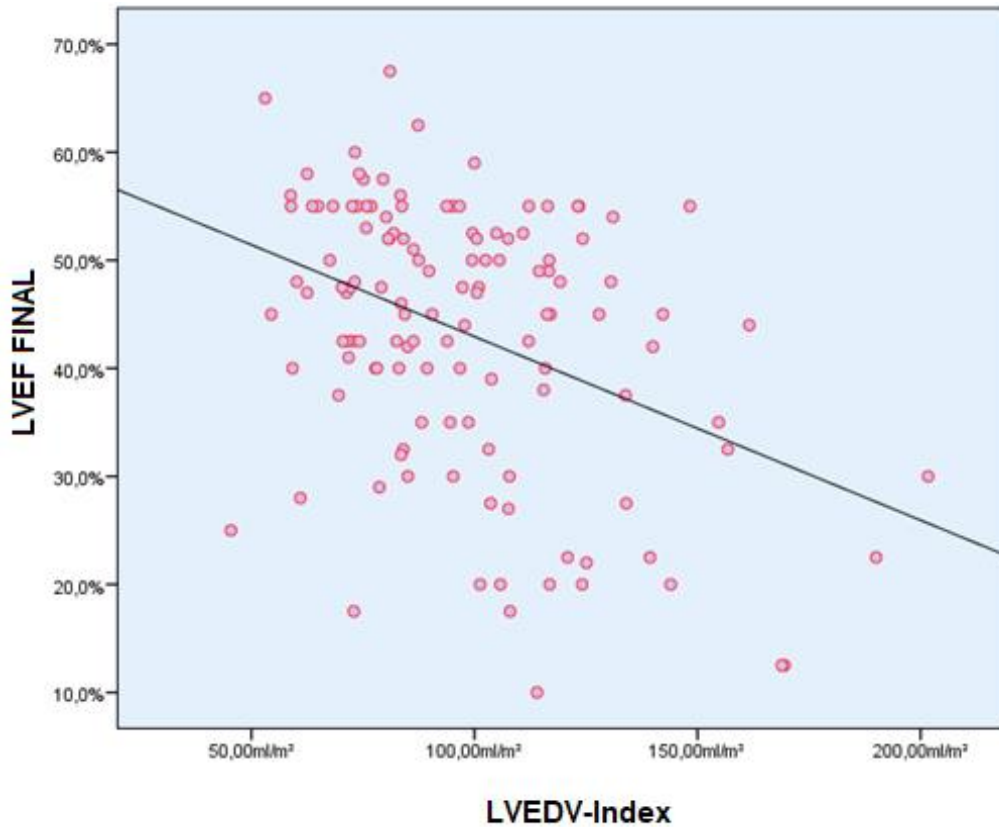


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen LVEDV-Index und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte.

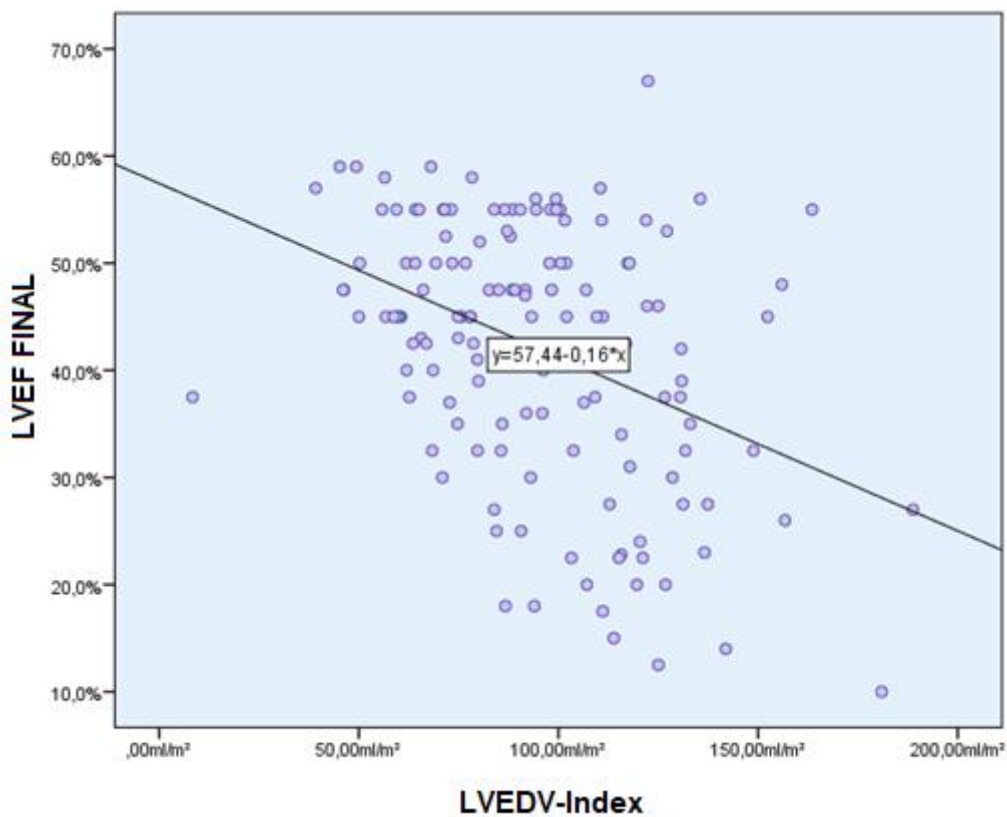


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen LVEDV-Index und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte.

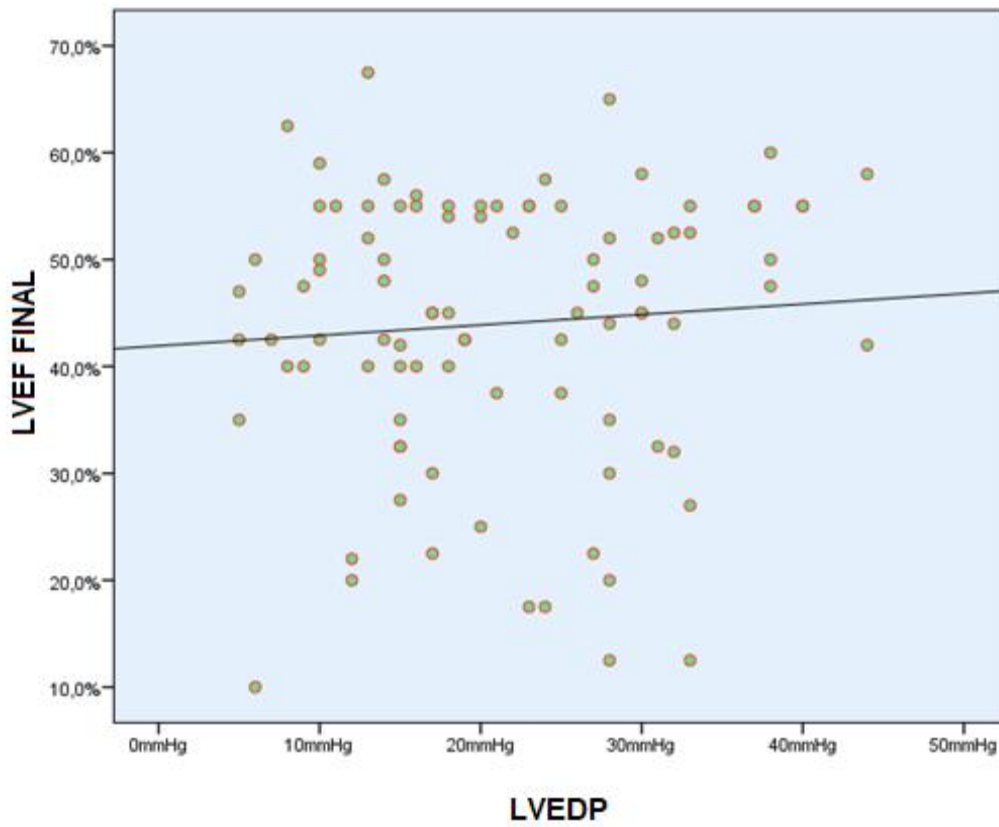


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen LVEDP und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte.

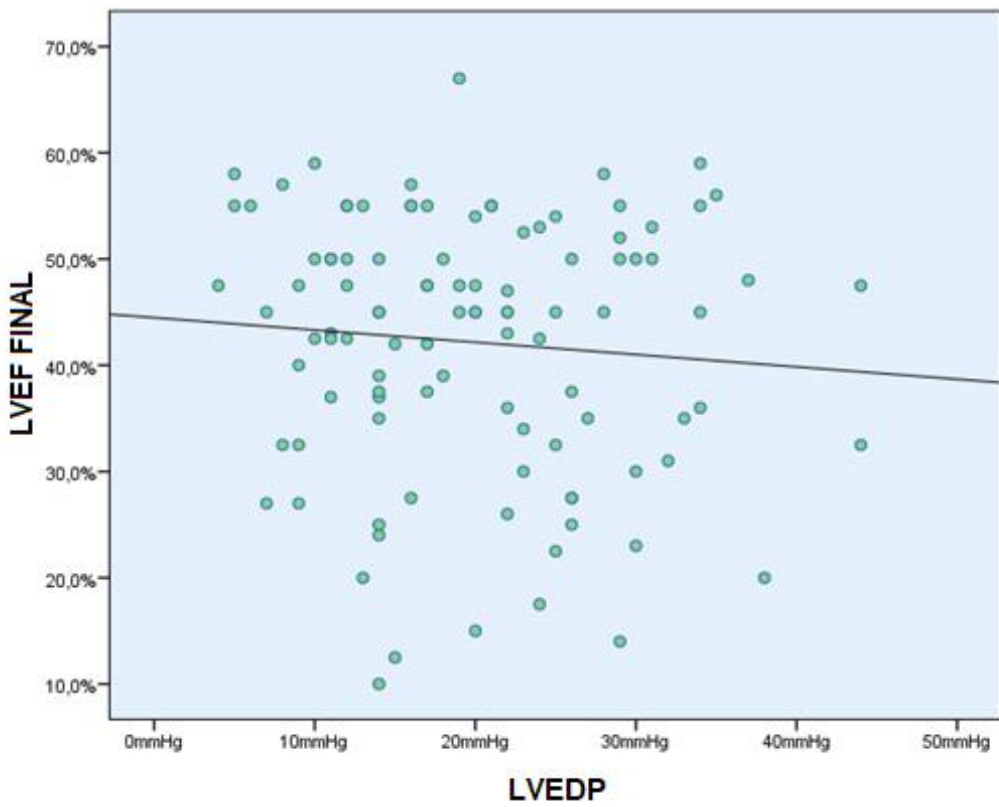


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen LVEDP und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte.

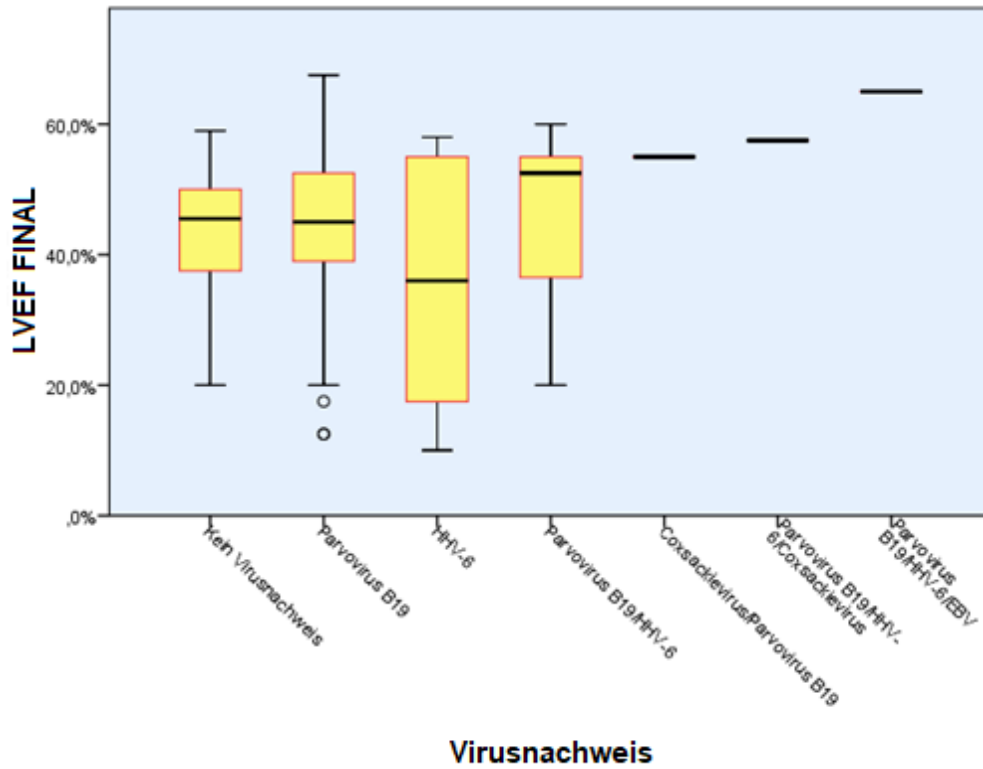


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Virusnachweis und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte.

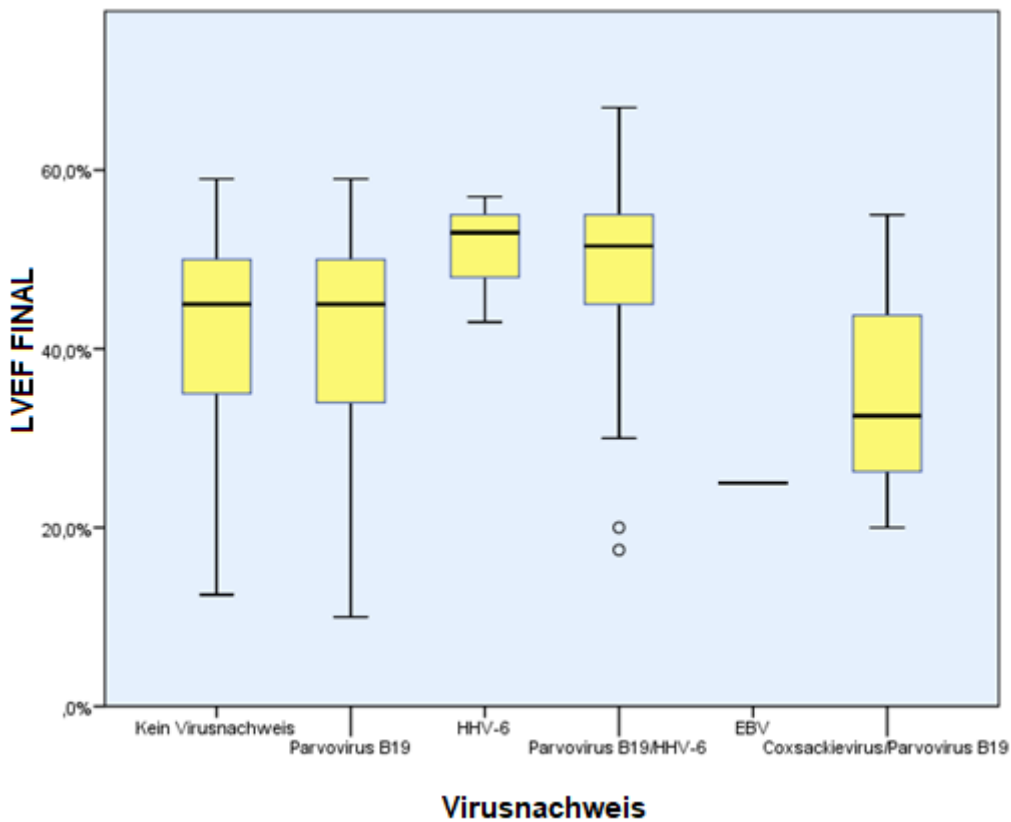


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Virusnachweis und LVEF_{FINAL} in der DCMni-Kohorte.

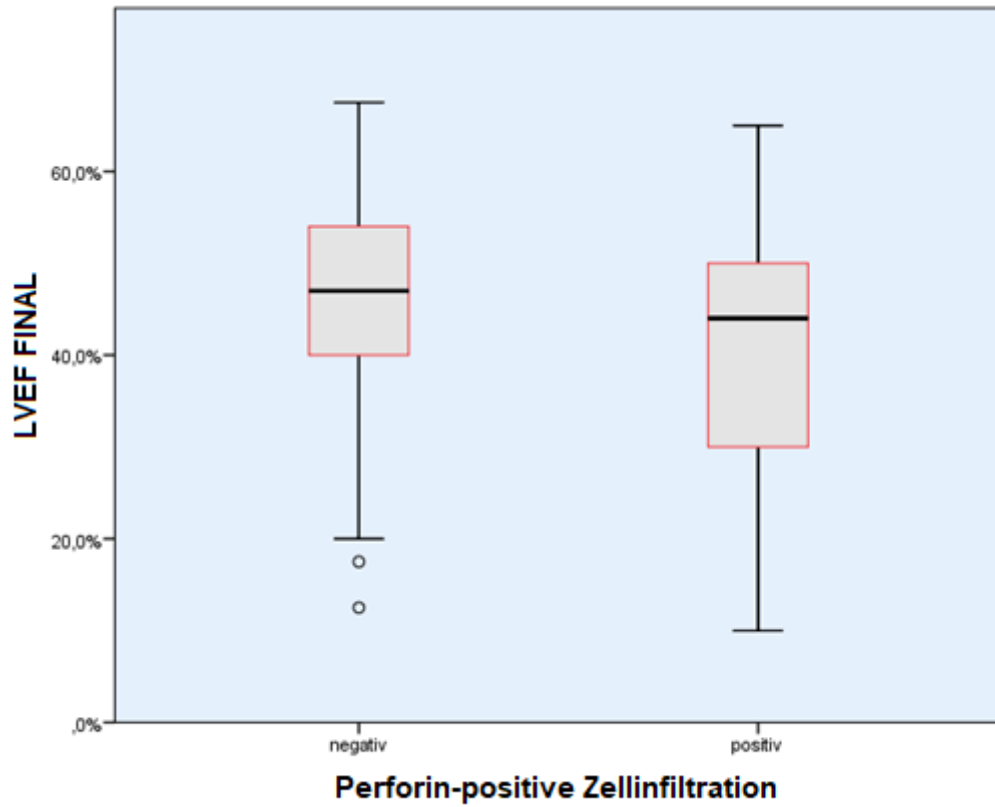


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Perforin-positiver Zellinfiltration (Cut-off 2,9 Zellen/mm²) und LVEF_{FINAL} in der DCMi-Kohorte.

9. Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Familie und vor allem meinen Eltern sowie meinem Bruder, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer in allen Lebensbereichen zur Seite stehen, danken.

Auf wissenschaftlicher und inzwischen auch freundschaftlicher Ebene möchte ich mich bei meinem Doktorvater und bei meinem Betreuer fürs Vertrauen, mich mit diesem Thema beschäftigen zu dürfen, bedanken. Die ständige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Verfassung dieser Studie schätze ich sehr.

Des Weiteren danke ich allen Freunden und Kollegen, die mich unterstützt haben.

Darüber hinaus weiß ich die Hilfe der Kollegen aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die Gestaltung der statistischen Datenanalyse sehr zu schätzen.

Zudem gilt mein Dank allen meinen Lehrern und Mentoren, die mir von der Schulzeit durch das Studium bis hin zu den ersten Schritten im Beruf Wissen verschenkt haben.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vor- und Nachname:	Dimitar Kazarmov
Geburtsort	Gorna Oryahovitsa, Bulgarien

Schulbildung:

1994-2001	„Vicho Grancharov“-Schule, G. Oryahovitsa, Bulgarien
2001-2006	Naturwissenschaftliches Gymnasium „Vassil Drumev“, Veliko Tarnovo, Bulgarien

Hochschulstudium:

2006- 2012	Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität Sofia, Bulgarien
------------	---

Berufliche Laufbahn:

07/2013- 09/2014	Ärztlicher Mitarbeiter, Abteilung für Innere Medizin, Lutherstift Krankenhaus Seelow
11/2014- 08/2019	Ärztlicher Mitarbeiter, Medizinische Klinik I, Maria Hilf- Krankenhaus, Stadtlohn
10/2019 bis dato	Ärztlicher Mitarbeiter Zentrum für Kardiologie Universitätsmedizin Mainz

Qualifikationen:

05/2018	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
02/2019	Facharzt für Innere Medizin
04/2023	Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie