

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

Korrelation von globaler longitudinaler strain und inflammatorischer Kardiomyopathie
bei Patient*innen mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz

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

Vorgelegt von

Caroline Lersch, geb. Klank
aus Reinbek

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 19.12.2025

Nachnutzungslizenz: CC BY-NC-ND 4.0

gewidmet meinen Eltern

Hilke Maria Klank und Helmut Michael Klank

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Herzinsuffizienz	3
2.1.1 Epidemiologie	3
2.1.2 Pathophysiologie	4
2.1.3 Klassifikationen	6
2.2 Kardiomyopathien	8
2.2.1 Historische Aspekte und Definition	8
2.2.2 Epidemiologie	13
2.2.3 Ätiologie	14
2.2.4 Pathophysiologie	17
2.2.5 Klinischer Verlauf	18
2.2.6 Invasive Diagnostik	19
2.2.7 Nicht-invasive Diagnostik	23
2.2.8 Therapie	36
3 Material und Methoden	40
3.1 Patient*innenkollektiv	40
3.2 Laborparameter	41
3.3 Methodik	41
3.3.1 Elektrokardiogramm	41
3.3.2 Transthorakale Echokardiographie	42
3.3.3 Messung Global Longitudinal Strain	45
3.3.4 Koronarangiographie und Endomyokardiale Biopsie	46
3.3.5 Histologie, Immunhistochemie und Molekularbiologie	48
3.4 Statistische Methodik	49
4 Ergebnisse	51

4.1	Patient*innenkollektiv	51
4.2	Merkmale des Patient*innenkollektivs.....	52
4.3	Vergleich von Patient*innencharakteristika, Symptomen, Echokardiographiemessungen und Laborparametern in Bezug auf das Vorliegen einer nachgewiesenen myokardialen Inflammation.....	53
4.4	Prädiktoren für inflammatorische Kardiomyopathie.....	56
5	Diskussion.....	61
5.1	Zusammenfassung.....	61
5.2	Patient*innencharakteristik	62
5.3	Global longitudinal strain als Biomarker für inflammatorische Kardiomyopathie....	64
5.4	Global longitudinal strain als Prognosewert für Herzinsuffizienz mit nachgewiesener inflammatorischer Kardiomyopathie.....	66
5.5	Kombination von reduzierter global longitudinal strain und erhöhtem Troponon I als diagnostisches Mittel	68
5.6	Limitationen.....	70
5.6.1	Definition inflammatorische Kardiomyopathie	73
5.7	Bedeutung und Ausblick.....	74
5.7.1	Kardiale Magnetresonanztomographie	75
5.7.2	3D Strainanalyse	76
5.7.3	4D Strainanalyse	76
6	Zusammenfassung.....	78
7	Literaturverzeichnis	79
8	Anhang	96
9	Danksagung.....	98
10	Lebenslauf.....	99

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACM	arrhythmogene Kardiomyopathie
ACS	akutes Koronarsyndrom
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association
AMC	akute Myokarditis
ANP	atriales natriuretisches Peptid
aPT	aktivierte Gerinnungszeit
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNIs	AT1-Rezeptorantagonisten mit Nephylisin-Inhibitor
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	Area Under the Curve
B19V	Parvovirus B19
BMI	Bodymassindex
BNP	brain natriuretische Peptid
CCR5	Chemokinrezeptor 5
CD3	Cluster of Differentiation
CIED	kardial implantiertem elektronischen Device
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase vom muscle brain Typ
CMP	Kardiomyopathie
CMPi	inflammatorische Kardiomyopathie
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
CMV	Zytomegalievirus
CPU	Chest Pain Unit
CRP	c-reaktive Protein
CTRCD	kardiotoxisch bedingter kardialer Dysfunktion
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DOAC	direkte orale Antikoagulantien
EAVCI	European Association of Cardiovascular Imaging
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Echokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology

ESV	endsystolisches Volumen
EZV	Extrazellulärvolumen
FDG-PET	18F-Fluordeoxyglukose PET
fps	frames per second
GBD	The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Global longitudinal strain
GLSR	globale longitudinale strain rate
Hb	Hämoglobin
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HF	Herzinsuffizienz
HFmrEF	HF mit mäßig reduzierter EF
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter EF
HHV6A/B	Humanes Herpesvirus Typ6
HIV	human immunodeficiency virus
HLA-1	Human leucocyte antigen-1
HSV2	Herpes Simplex Virus Typ2
HZV	Herzzeitvolumen
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IFN	Interferone
IgG	Immunglobulin G
IKDT	Institut für Kardiale Diagnostik und Therapie
IL-1 β	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
ITT	intention to treat
IVSED	interventrikulär septaler enddiastolischer Durchmesser
IVSES	interventrikulär septaler endsystolischer Durchmesser
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

LWPED	<i>linksventrikuläre posteriore Wanddicke enddiastolisch</i>
LWPWES	<i>linksventrikuläre posteriore Wanddicke endsystolisch</i>
MAC1	<i>Magropahg1 Antigen</i>
MHC-1	<i>Haupthistokompatibilitätskomplex</i>
MI	<i>Mitralklappeninsuffizienz</i>
MRA	<i>Mineralcorticoidantagonist</i>
MYH6-Gen	<i>β-Myosin-schwere-Kette-Gen6</i>
Na/H ₂ O	<i>Natrium/Wasser</i>
NDLVC	<i>nicht-dilatierte linksventrikuläre CMP</i>
NPW	<i>negative prädiktive Wert</i>
NSAR	<i>nicht steroidale Antirheumatika</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMT	<i>optimalen medikamentösen Therapie</i>
PCR	<i>Polymerasekettenreaktion</i>
PET	<i>Positronenemissionstomographie</i>
PP	<i>per protocoll</i>
PPW	<i>positiver prädiktiver Wert</i>
pw-Doppler	<i>pulse-wave Doppler</i>
RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>
RCM	<i>restriktive Kardiomyopathie</i>
RCT	<i>randomized controlled trials</i>
RNA	<i>Ribunukleinsäure</i>
ROC	<i>Grenzwertoptimierungskurve</i>
ROI	<i>Region Of Interest</i>
SCD	<i>plötzlicher Herztod</i>
SGLT2 – Inhibitor	<i>Sodium-Glucose cotransporter-2-Inhibitor</i>
SLE	<i>systemischer Lupus erythematodes</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STE	<i>Speckle-Tracking-Echokardiographie</i>
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i>
TNF	<i>Tumornekrosefaktor</i>
TTE	<i>transthorakale Echokardiographie</i>
TVT	<i>tiefe Beinvenenthrombose</i>
TZA	<i>trizyklische Antidepressiva</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prävalenz von HF (Geschlecht, Alter, HF-Form) in Deutschland [21].....	3
Abbildung 2 Pathophysiologie systolische Dysfunktion [40]	6
Abbildung 3 Einteilung Kardiomyopathien 1980 [59].....	9
Abbildung 4 Einteilung Kardiomyopathien nach AHA 2006 [6].....	11
Abbildung 5 Einteilung Kardiomyopathien 2008 [2].....	12
Abbildung 6 Lymphozytäres Infiltrat bei aktiver Myokarditis [8]	21
Abbildung 7 „Borderline Myokarditis“	21
Abbildung 8 Linksventrikuläre Deformation in drei Richtungen [182]	27
Abbildung 9 schematische Darstellung Segmentanordnung und ROI [160]	31
Abbildung 10 "Bulls Eye" Darstellung	32
Abbildung 11 PW-Doppler Messvolumen	43
Abbildung 12 Platzierung des PW-Dopplers auf Höhe des lateralen Mitralanulus.....	44
Abbildung 13 Flussdiagramm des Patient*innenkollektivs	51
Abbildung 14 ROC-Kurven	56
Abbildung 15 Forest Plot-Diagramm.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation NYHA [34, 41]	7
Tabelle 2 ESC-Klassifikation [43, 44].....	7
Tabelle 3 Ätiologie inflammatorische Kardiomyopathie [99]	16
Tabelle 4 Dallas Kriterien [123].....	20
Tabelle 5 Vor-und Nachteile der STE im Vergleich zu TDI [178].....	29
Tabelle 6 Referenzwerte "Strain" aus NORRE Studie [167].....	33
Tabelle 7 Einheiten und Referenzbereiche der Laborparameter	41
Tabelle 8 Normalwerte für echokardiografische Parameter	45
Tabelle 9 Merkmale der Patient*innencharakteristik	52
Tabelle 10 Vergleich Inflammation vs. Keine Inflammation	54
Tabelle 11 Prognostische Leistung für die Vorhersage von Myokardinflammation	57
Tabelle 12 Marker einer Inflammation	57
Tabelle 13 Kombinationen als Vorhersagewerte für CMPi	59
Tabelle 14 Parameter zur prognostischen Vorhersage einer CMPi.....	60

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Herzinsuffizienz (HF) ist ein klinisches Syndrom, von dem weltweit mehr als 37 Millionen Menschen betroffen sind [1, 2]. Die häufigsten Ursachen für HF sind die koronare Herzkrankheit (KHK) und die arterielle Hypertonie [1, 3, 4]. Jedoch können auch andere pathophysiologische Prozesse zu HF führen. Hierzu zählen nicht-ischämische Kardiomyopathien (CMP). Sie sind als vielfältige Gruppe von Krankheiten definiert, für die weder arterielle Hypertonie, KHK oder Vitien noch angeborene Herzfehler ursächlich sind [5]. Die genauen Ätiologien dieser CMP sind oft nicht durch eine Koronarangiographie oder andere standardmäßig eingesetzte diagnostische Mittel zu definieren und werden daher häufig als multifaktoriell bezeichnet. Im Jahre 2006 durch die American Heart Association (AHA) eingeführt und auch weiterhin aktuell ist die Gliederung in primäre und sekundäre CMP [6]. Letztere werden durch Grunderkrankungen wie Amyloidose oder Sarkoidose verursacht. Innerhalb der primären CMP werden genetische, nicht-genetische und erworbene CMP unterschieden. Die inflammatorische Kardiomyopathie (CMPi) zählt zu den primär erworbenen CMP [6]. Sie betrifft eher jüngere Erwachsene [7]. Der frühen Diagnosestellung kommt aus diesem Grund ein besonders hoher Stellenwert zu.

Der momentane Goldstandard bezüglich der Diagnostik für CMPi ist die endomyokardiale Biopsie (EMB) [8]. Dieses invasive Verfahren bietet zwar wichtige immunhistochemische Hinweise, welche für die Definition der CMPi essentiell sind, birgt aber auch Risiken für die Patient*innen. In spezialisierten Herzzentren, wo die behandelnden Ärzt*innen viel Erfahrung hinsichtlich der Durchführung einer EMB aufweisen, kommt es weniger (1-2%) zu solchen Ereignissen, während sie in kleineren Häusern zu 8,9% auftreten [9]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Perikardtamponaden, AV-Block III, vaskuläre Komplikationen und tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) [10].

Es gibt viele nicht-invasive Methoden zur Prognose und Diagnosesicherung der CMPi. Sie werden auch bereits eingesetzt. In der Laboranalyse werden hauptsächlich Nekrosemarker wie Troponin oder Kreatinkinase des Myokards bestimmt [11]. Entzündungswerte wie das c-reaktive Protein (CRP) zeigen zudem eine unspezifische Erhöhung in 80-95% [12]. Ähnlich verhält es sich bei der Auswertung eines Elektrokardiogramms. Unspezifische Veränderungen der ST-Strecke liefern keine eindeutigen Hinweise für das Vorliegen einer CMPi [13].

Zur nicht-invasiven Diagnostik gehört die Echokardiographie. Differentialdiagnostisch können Vitien als Ursache einer HF so ausgeschlossen werden. Zu den charakteristischen Merkmalen einer CMPi zählen regionale Wandbewegungsstörungen, Perikarderguss und eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion [14]. Mit einer speziellen Software ist es seit kurzem auch möglich Aussagen über den Herzmuskelzustand zu treffen. Die Dehnung (Strain)

des Myokards wird auf der Grundlage verschiedener Berechnungen ermittelt und dann für die einzelnen Echobildsequenzen der Patient*innen bestimmt [15]. Da durch diese Methode zum einen eine Aussage über strukturelle Veränderungen der Myozytenfunktion und zum anderen über die Pumpfunktion der Ventrikel getroffen werden kann, ist anzunehmen, hierüber genauere Befunde zum Vorliegen einer CMPi zu erhalten. Für die nicht-invasive Diagnostik sowie die frühzeitige Therapieeinleitung der CMPi wäre dies von großer Bedeutung.

Insgesamt ist die größte prognostische und diagnostische Aussagekraft bezüglich der Ursachen von HF und ungeklärter Kardiomyopathien durch einen ganzheitlichen Ansatz, welcher invasive (EMB) und nicht-invasive Diagnostik (Bildgebung, Labor) vereint, zu erreichen [16].

Diese Dissertation bezieht sich deshalb auf die Korrelation von Global Longitudinal Strain (GLS) und anderen nicht-invasiven Parametern im Hinblick auf das Vorliegen einer CMPi bei HF-Patient*innen. Hierfür wurden 512 Patient*innen mit symptomatischer, nicht-ischämischer HF, welche am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz eine EMB erhielten, retrospektiv untersucht. In dieser Arbeit wird die nicht-ischämische HF ohne relevante Viruslast betrachtet.

2 Literaturdiskussion

2.1 Herzinsuffizienz

2.1.1 Epidemiologie

Laut der Global Burden of Disease (GBD)-Studie leiden weltweit mehr als 37 Millionen Menschen unter HF [1]. Ergebnisse der Framingham-Studie [17] zeigen, dass Menschen zwischen 20 und 80 Jahren mit ca. 20%iger Wahrscheinlichkeit einmal im Leben an einer HF erkranken. Die Prävalenz in den Industrienationen liegt bei ca. 1-2% [4]. Eine Beobachtungsstudie der AHA von 2018 zeigte zudem, dass das Lebenszeitrisiko für 45- bis 90-Jährige, an einer HF zu erkranken bei 27,4% für Männer und bei 23,8% für Frauen liegt [18]. Generell ist die HF eine Erkrankung der älteren Menschen und weist eine höhere Inzidenz für Männer als für Frauen auf [19]. Routinedaten der deutschen Krankenkassen von 24 Millionen Patient*innen mit chronischer HF zeigten eine Prävalenz von 4,7% (Frauen 5%, Männer 4,2%) [20]. Geschlechterspezifische Unterschiede zeigten sich in der Inzidenz. Männer erkranken in Deutschland in jüngerem Alter als Frauen (Männer 75-79 Jahre, Frauen 80-84 Jahre), was vermutlich an der insgesamt höheren Lebenserwartung der Frauen liegt. Unter den verschiedenen Formen der chronischen HF bezogen auf die Ejektionsfraktion (EF) leiden Männer häufiger an HF mit reduzierter EF (HFrEF) als Frauen (Abbildung 1). Bei der HF mit erhaltener EF (HFpEF) hingegen konnte kein geschlechterspezifischer Unterschied festgestellt werden [21].

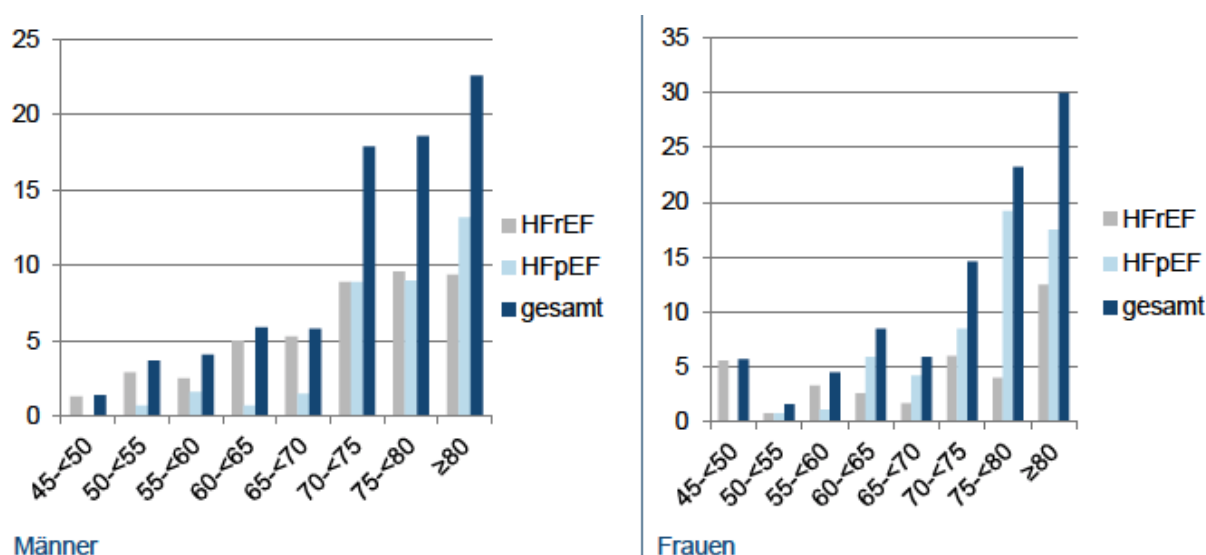


Abbildung 1 Prävalenz von HF (Geschlecht, Alter, HF-Form) in Deutschland [21]

Da die Bevölkerung ein immer höheres Durchschnittsalter erreicht und das Gesundheitssystem mehr Möglichkeiten der Versorgung von kardiovaskulären

Akuterkrankungen bietet, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der HF in den USA innerhalb der nächsten zwanzig Jahre um ca. 25% ansteigt [22].

Mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von nur 35% nach Erstdiagnose [23] ist die HF eine Erkrankung mit einer unverändert hohen Mortalität und Morbidität.

Dass das Alter einer der maßgeblichen Faktoren für die Überlebensrate bei Patient*innen mit HF ist, zeigt eine der größten Metaanalysen aus dem Jahr 2019 von Jones NR et.al. Hiernach liegt die 5-Jahres -Überlebensrate der < 65-Jährigen bei 78,8% und die der >75-Jährigen bei nur 49,5% [24]. Neben dem Alter ist vor allem der Schweregrad der HF [25] sowie das Vorliegen von Komorbiditäten [26] maßgeblich für die Mortalität der Patient*innen mit HF. Die Prävalenz der Komorbiditäten steigt mit dem Alter und sowie auch die dadurch entstehende Belastung der HF-Patient*innen. In Folge dessen beeinflussen die Komorbiditäten die Überlebensrate erheblich [27].

Häufig bedarf es im Verlauf der Erkrankung einer stationären Behandlung aufgrund von kardialer Dekompensation. Die Zahl dieser Hospitalisierungen steigt in Deutschland stetig an, insbesondere bei den Älteren. 2016 trat die HF als häufigste Diagnose unter den Hauptdiagnosen für eine Krankenhausbehandlung auf [28]. Fast die Hälfte aller stationär behandelten Patient*innen im Jahr 2010 litten unter chronischer HF; jeder Siebte von ihnen erhielt dies auch als Hauptdiagnose [29]. Komorbiditäten spielen auch hier eine erhebliche Rolle. Es kommt vermehrt zu Re-Hospitalisierungen, welche nicht immer direkt mit HF einhergehen, sondern auch Ausdruck der im Zusammenhang mit HF stehenden Komorbiditäten und dem damit erhöhten Mortalitätsrisiko sind [30, 31].

Die hohe Hospitalisierungsrate verschärft auch das gesundheitsökonomische Problem. In den Vereinigten Staaten von Amerika wurden 2012 für die Behandlung von HF 20,9 Mrd. US-Dollar ausgegeben. 2030 wird sich diese Zahl voraussichtlich um das 2,5-fache auf 53,1Mrd. US-Dollar erhöhen. Addiert man hierzu die indirekten Kosten der Aufenthalte von Herzinsuffizienzpatient*innen, welche aufgrund von Komorbiditäten behandelt wurden, so waren es 2012 in etwa 30 Mrd. und in zehn Jahren knapp werden es 70 Mrd. US-Dollar sein [22].

Eine frühe Diagnose, eine effiziente Behandlungsstrategie während des Krankenhausaufenthaltes sowie die rechtzeitige Einleitung und Anpassung der oralen Medikation sind maßgeblich für das Outcome der Patient*innen mit HF unabhängig vom Schweregrad [32].

2.1.2 Pathophysiologie

Die HF beschreibt ein klinisches Syndrom, welches auf der Grundlage von Symptomen wie Dyspnoe, Leistungsminderung und Ödemen sowie Zeichen von Jugularvenenstauung oder pulmonaler Stauung basiert [33]. Es ist ein polyätiologisches Syndrom, welches auf Grundlage

von funktioneller oder struktureller Schädigung des Herzens entstehen kann [34] und mit einem verminderten Herzzeitvolumen (HZV) und/oder erhöhten kardialen Drücken einhergeht. Pathophysiologisch lässt sich unter der funktionellen Schädigung die systolische (Auswurfproblem des Herzes) von der diastolischen Dysfunktion (Füllungsproblem des Herzes) abgrenzen.

Bei der systolischen Störung kommt es zu einem verminderten Herzminutenvolumen und einem sogenannten „Vorwärtsversagen“. Der Ventrikel ist nicht in der Lage das benötigte Volumen „vorwärts“ zu pumpen. Der Blutdruck sowie die Organperfusion sinken [34]. Als Folge werden verschiedenen Systeme aktiviert, um dem entgegenzuwirken.

Der Sympathikus steigert mithilfe von Noradrenalin über Betarezeptoren die Inotropie und Chronotropie des Herzens. Als Folge der ständigen Herzfrequenzsteigerung und Kontraktionskrafteerhöhung des Myokards kommt es zur Herunterregulation der Betarezeptoren. Diese begünstigt eine erneute Sympathikusaktivierung, welche dann zu schweren Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod führen kann. Auch der periphere Widerstand und damit die Nachlast wird von Noradrenalin über Alpha1-Rezeptoren erhöht [35, 36].

Darüber hinaus reagiert der Körper hormonvermittelt über das antidiuretische Hormon (ADH) mit einer $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ - Retention. Es kommt zu einem erhöhten Blutvolumen; damit jedoch auch zu einer erhöhten Vorlast. Auch an der vasokonstriktorischen Komponente ist ADH beteiligt und verstärkt diese.

Die dritte Reaktion wird vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bestimmt. Durch Angiotensin II kommt es zur peripheren Vasokonstriktion und damit zu einem erhöhten peripheren Widerstand, was eine Steigerung der Nachlast zur Folge hat. Außerdem begünstigt es die Ausschüttung von ADH. Aldosteron erhöht die renale $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$ Retention [36]. Über die Dehnung der Vorhöfe bzw. der Kammern werden außerdem das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das Brain Natriuretische Peptid (BNP) freigesetzt. Diese wirken auf vasodilatatorische und diuretische Weise der HF entgegen. NT-pro-BNP wird nicht von Nephilysin oder anderen Endopeptidasen abgebaut und kann als probenstabileres Prä-Hormon als Parameter für die Diagnostik der HF genutzt werden [37].

Eine bei HF dauerhafte Aktivierung dieser drei Systeme begünstigt zum einen die Verstärkung untereinander sowie auch die gemeinsame Endstrecke mit Hypertrophie, Fibrosierung (Remodeling) und Zelltod des Myokards. Somit resultiert eine erneute myokardiale Schädigung mit verminderter Herzleistung und der „circulus vitiosus“ (s. Abbildung 1) beginnt erneut.

Im Gegensatz zur HFrEF mit systolischer Dysfunktion und daraus resultierender Unfähigkeit der Ventrikelkontraktion, handelt es sich bei der HFpEF um ein komplexes kardiovaskuläres Syndrom mit erhaltener Auswurfraction. Allerdings kommt es in Folge der verminderten Füllung auch hier zur Abnahme des Schlagvolumens und des HZV. Es finden zahlreiche strukturelle und zelluläre Umbauprozesse statt, welche zu Fibrose, Inflammation und schließlich zu einer gestörten Entspannungsphase des Ventrikels bei erhaltener EF führen [38]. Multimorbidität ist bei beiden Arten von HF häufig. Auffällig ist jedoch, dass der Anteil von nicht kardiovaskulären Todesfällen bei HFpEF höher ist als bei HFrEF [39].

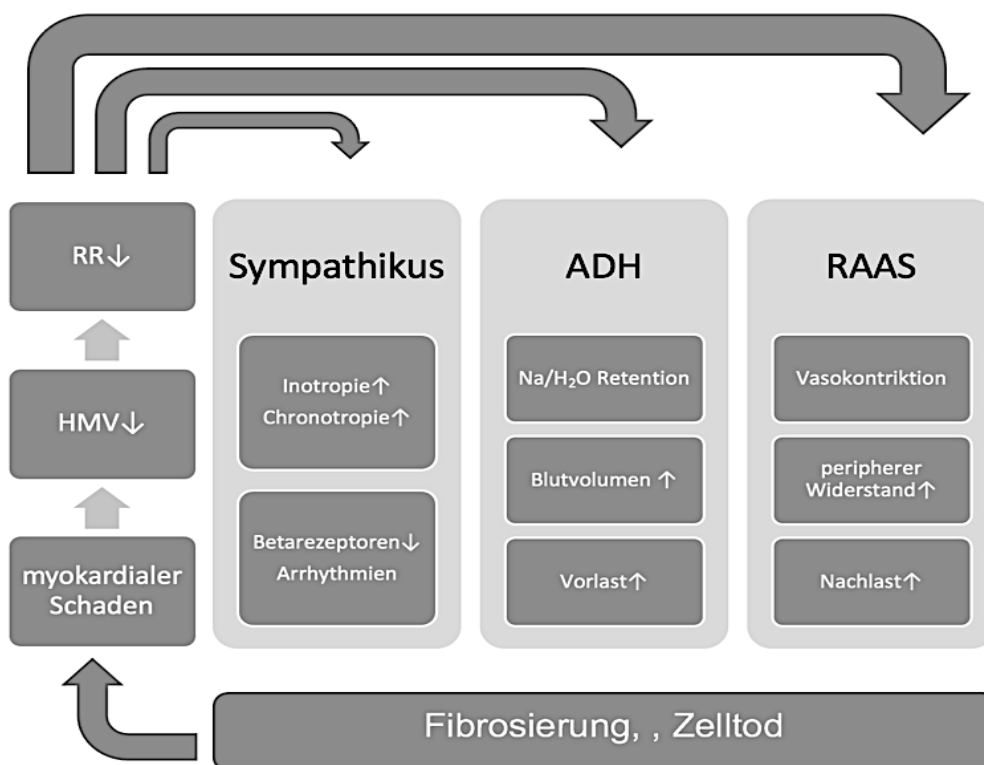


Abbildung 2 Pathophysiologie systolische Dysfunktion [40]

2.1.3 Klassifikationen

Um die HF näher einzuteilen, klinische Beschwerden einordnen zu können und Therapieansätze zu schaffen, haben sich verschiedene Klassifikationen mit unterschiedlichen Ansätzen etabliert.

Die weltweit bekannte New York Heart Association (NYHA)- Klassifikation basiert auf subjektiven Beschwerden mit Dyspnoe als Kardinalsymptom. Es werden vier Klassen unterschieden [41]. So lassen sich im klinischen Alltag der Schweregrad der Erkrankung dokumentieren und eine Prognose ableiten [42]. Die Einschätzung mittels NYHA-Klassifikation bei Erstdiagnose, während der Behandlung sowie nach der Therapie stellt eine sinnvolle

Methode für die Dokumentation des Verlaufes dar. Da eine höhere NYHA-Klassifikation mit einer schlechteren Prognose einhergeht, ist es besonders wichtig, diesen Patient*innen eine optimierte Therapie zukommen zu lassen [43].

Tabelle 1 Klassifikation NYHA [34, 41]

NYHA-Stadium	Definition	1Jahres Überleben
I	Pat mit Herzerkrankung, jedoch ohne daraus resultierende körperliche Einschränkung	95%
II	Pat mit Herzerkrankung, die zu leichter Einschränkung körperlicher Aktivität führt; normale körperliche Aktivität führt zu Müdigkeit, Palpitationen, Dyspnoe oder AP, in Ruhe beschwerdefrei	80-90%
III	Pat mit Herzerkrankung, welche zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Aktivität führt; weniger als normale Aktivität führt zu Müdigkeit, Palpitationen, Dyspnoe oder AP, in Ruhe beschwerdefrei	55%
IV	Pat mit Herzerkrankung, welche zur Folge hat, dass sie keine körperliche Aktivität mehr ohne Beschwerden ausüben können, Symptome auch in Ruhe, Verstärkung bei körperlicher Aktivität	5-15%

Bei der European Society of Cardiology (ESC) liegt der Schwerpunkt in der diagnostischen Klassifikation. Sie basiert auf der EF des linken Ventrikels. Hierbei werden zwei Gruppen unterschieden; die HFpEF und HFrEF. Zu den HF mit reduzierter EF gehört ebenfalls die mittelgradig reduzierte EF (HFmrEF). Sie ähnelt der HFrEF bezüglich der Pathophysiologie und im Behandlungsregime [43]. Eine EF von <40% in Kombination mit Symptomen der HF ist maßgeblich für eine HFrEF.

Tabelle 2 ESC-Klassifikation [43, 44]

ESC-Klassifikation	LVEF
HFpEF	≥50%
HFmrEF	41-49%
HRrEF	≤40%

In dem 2021 erschienenem Dokument des ESC wurde besonderer Wert auf eine einheitliche Definition und Klassifikation der HF gelegt. Anlass hierfür waren die zuvor von verschiedenen Fachgesellschaften eingeführten Klassifikationen, welche auf verschiedenen Definitionen von HF beruhten. Besonderes Augenmerk lag auf der Tatsache, dass die Kategorisierung der HF ebenfalls in Zusammenhang mit lebensverlängernden Maßnahmen steht. Da dies für die

linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als HF-Marker in vielen Studien bekannt ist [45-50], stellt sie die maßgebliche Größe der Klassifikation dar.

2.2 Kardiomyopathien

2.2.1 Historische Aspekte und Definition

Eine CMP ist eine Herzmuskelerkrankung, bei welcher der Herzmuskel funktionelle und strukturelle Veränderungen, ohne Anhalt für eine KHK, arterielle Hypertension, Vitien oder angeborene Herzkrankheit, aufweist und mit einer kardialer Dysfunktion einhergeht [2, 51, 52].

Die Geschichte der CMP führt bis zum Jahre 1899 zurück, als durch Fiedler der Artikel „Über akute interstitielle Myokarditis“ veröffentlicht wurde [53]. Der 1835 in Dresden geborene Arzt war später als Chefarzt des städtischen Krankenhauses tätig und forschte auf Gebieten der Parasiten (Trichinen), Typhus, Pleuritis und klinischer Pathologien [54]. Er berichtete erstmals über das beobachtete plötzliche Herzversagen ohne Nachweis von ischämischen Ereignissen, Klappenerkrankungen oder spezifischer Infektion mit Multiorganversagen. Schon damals vermutete er eine schlechte Prognose mit Beteiligung von „unsichtbaren Mikroorganismen“ [55], welche sich später als Viren herausstellten. Nachfolgende Untersuchungen der Herzmuskelgewebe von Dr. Schmorl [54] ergaben lymphozytäre Infiltrate sowie Riesenzellen, woraufhin der Begriff „Fiedlers Myokarditis“ als Eponym zu Riesenzellmyokarditis verwendet wurde [55].

William Evans trug 1948 in seiner Arbeit „Familial Cardiomegaly“ dazu bei, unklare Vergrößerungen des Herzens neu zu erfassen [56]. Er beschrieb neun Patient*innen, die im London Hospital untersucht wurden und verwies auf die hohe diagnostische Bedeutung einer Familienanamnese mit ähnlichen Erkrankungen, häufigen Arrhythmien und der Neigung zum plötzlichen Tod [57].

Der Begriff „Kardiomyopathie“ wurde erstmals 1956 von Wallace Brigden verwendet [58]. Seine Studie „Uncommon myocardial diseases-the non-coronary cardiomyopathies“ war darauf ausgerichtet, neue Erkenntnisse über isolierte, nicht-ischämische Myokarderkrankungen zu erlangen. Er kritisierte die zu der Zeit unübersichtliche Terminologie bezüglich Herzmuskelerkrankungen und sah als Grund hierfür die „Unkenntnis über Herzmuskelerkrankungen“ an. „Einige Begriffe wie kardiale Myopathie, Kardiopathie, Myokardose und sogar Myokarditis werden für die gesamte Gruppe verwendet“, so Brigden. Der Begriff Myokarditis sollte seiner Meinung nach für infektiöse Geschehen vorbehalten bleiben. Unter Klinikern sei der Begriff „Fiedler-Myokarditis“ in häufiger Verwendung. Er stelle

jedoch nicht mehr als „ein[en] bequeme[n] Begriff für Fälle dar, die in keine bekannte Klassifikation pass[en]“ [58].

Laut des Berichtes der World Health Organisation (WHO)/International Society and Federation of Cardiology (ISFC) - Arbeitsgruppe zur Definition und Klassifizierung von CMP (1980) sei die CMP eine „Myopathie unklarer Genese“ [59]. Es wurde erstmalig eine Einteilung in hämodynamische Phänotypen (dilatierte (DCM), hypertrophe (HCM) und restriktive Kardiomyopathie (RCM)) vorgenommen. Hierbei betrifft die DCM den rechten, linken oder beide Ventrikel. Sie geht fast immer mit einer Hypertrophie einher und weist eine systolische Dysfunktion auf. Sie kann zu HF und Arrhythmien bis hin zum Tode führen [59]. Die HCM betrifft vorzüglich den linken Ventrikel, ist eher septal gelegen und steht in Verbindung mit einer verminderten EF. Häufig liegt ein „autosomal dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz“ [59] vor. Beide Phänotypen stellen Erkrankungen mit einer erheblichen Prävalenz und somit medizinischer Relevanz dar. Die HCM ist die häufigste primäre CMP mit einer Prävalenz von 1:500 Personen (0,2%) [60-62]. Hierbei ist anzumerken, dass die Prävalenz für HCM jahrelang unterschätzt wurde, da die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) eine höhere Sensitivität aufweist als ein Echokardiogramm (EKG) [63]. Einige Autoren sprechen sogar von einer Prävalenz für HCM von 0,5% [64]. DCM ist eine der weltweit führenden Ursachen für HFrEF [65]. Die Prävalenz für Europa und den USA beträgt circa 36 Fälle pro 100 000 Einwohner und die jährliche Inzidenz liegt bei etwa sechs Fällen pro 100 000 Einwohner [66-68].

Als dritte Form wird die RCM beschrieben. Sie beinhaltet endomyokardiale Fibrose und die Löffler-CMP. Hierunter ist eine fibroplastische Myokarditis bei chronischer Eosinophilie zu verstehen [69]. Es war durchaus bereits bekannt, dass auch bestehende Systemerkrankungen und Herzmuskelerkrankungen mit bekannter Ursache zu CMP führen können. Sie wurden „spezifische Herzmuskelerkrankungen“ genannt. Eine Ausweitung der Klassifikation auf diese Erkrankungen hätte aber laut des Berichts der ISFC zur „Unbrauchbarkeit in der Anwendung“ [59] geführt.

DCM	HCM	RCM
<ul style="list-style-type: none"> • re/li Ventrikel • häufig mit Hypertrophie • syst. Dysfunktion • Arrhythmien 	<ul style="list-style-type: none"> • li Ventrikel • Septum • EF vermindert • autosomal, unvollständige Penetranz 	<ul style="list-style-type: none"> • "Eosinophile Kardiomyopathie" • verminderters Füllungsvolumen • AV-Klappen betroffen

Abbildung 3 Einteilung Kardiomyopathien 1980 [59]

Die Entdeckung einer Mutation im β -Myosin-schwere-Kette-Gen6 (MYH6-Gen) im Jahr 1990 bei allen 20 überlebenden betroffenen Mitgliedern einer französisch-kanadischen Familie mit HCM führte im Laufe des folgenden Jahrzehnts zur Erkennung von krankheitsverursachenden Genen. Insbesondere galten diese Ergebnisse der HCM; aber später auch der DCM [70].

Sechs Jahre später nahm die WHO-Änderungen an der bisherigen Klassifikation und Definition von CMP vor. Die Definition „Kardiomyopathie unklarer Genese“ wurde eliminiert und durch „Myokarderkrankungen mit kardialer Dysfunktion“ [71] ersetzt. Die Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) wurde der Klassifikation hinzugefügt. Sie ist durch einen „fibrillären Ersatz des rechtsventrikulären Myokards“ gekennzeichnet und breitet sich zunächst regional rechtsventrikulär, später auch global rechts- und linksventrikulär aus [71]. Das Septum bleibt weitestgehend von strukturellen Umbauprozessen verschont. Als spezifische CMP (vorher „spezifische Herzmuskelerkrankungen“) wurden nun Herzmuskelerkrankungen angesehen, welche mit kardialen oder systemischen Erkrankungen einhergehen. Hierunter fallen „ischämische, inflammatorische, valvuläre, hypertensive und metabolische Kardiomyopathien“ [71]. Außerdem diejenigen, welche auf „allgemeinen systemischen Erkrankungen, Muskeldystrophien, neuromuskulären Erkrankungen, Überempfindlichkeit und toxischen Reaktionen oder peripartaler Kardiomyopathie“ [71] beruhen. Hiermit wurde nun auch die CMPi erstmals als eine „kardiale Dysfunktion mit inflammatorischer Beteiligung des Myokards, welche immunologische, histologische und histochemische Kriterien aufweisen“, [71] definiert.

Es wurde zunehmend deutlicher, dass besonders die Ätiologie der CMP im Vordergrund für die Definition steht. Daher beschloss die AHA 2006 eine neue Definition sowie eine Einteilung in primäre und sekundäre CMP (siehe Abbildung 3) einzuführen. „Kardiomyopathien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Herzmuskels, die mit mechanischer und/oder elektrischer Dysfunktion einhergehen, in der Regel (aber nicht ausnahmslos) eine ventrikuläre Hypertrophie oder Dilatation aufweisen und auf eine Vielzahl von Ursachen zurückzuführen sind, die häufig genetisch bedingt sind“ [6]. Basierend auf der Organbeteiligung erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen. Zu der primären Gruppe zählten CMP, welche ausschließlich auf das Myokard beschränkt sind. Sie können genetisch, gemischt (genetisch und nicht-genetisch) oder erworben sein. Sekundär hingegen bedeutet, dass nicht die Myokarderkrankung selbst, sondern Multisystemerkrankungen wie Amyloidose o.ä., ursächlich sind. Der vorher entwickelte Begriff „spezifische CMP“ entfiel, da er Erkrankungen von primärer und sekundärer CMP beinhalten würde [6].

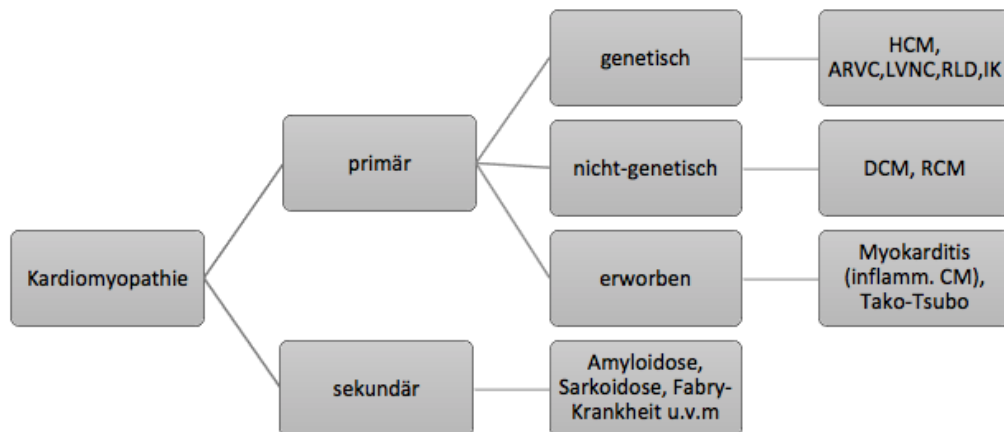


Abbildung 4 Einteilung Kardiomyopathien nach AHA 2006 [6]

2008 wurde eine Einteilung durch die ESC eingeführt, welche den Fokus auf funktionelle und strukturelle Unterschiede legte [2]. Als Definition galt eine CMP als eine „Herzmuskelerkrankung, bei welcher der Muskel strukturell und funktionell abnormal ist, ohne dass eine Herzklappenerkrankung, Hypertonie, KHK oder angeborene Herzmuskelerkrankung, die ausreicht um zur Herzmuskelanomalie zu führen, vorliegt.“ In der Einteilung wurde wieder Bezug auf die hämodynamischen Phänotypen genommen. Auch die „nicht klassifizierten CMP“ fanden wieder Anwendung. Danach wurden familiäre und genetische Punkte betrachtet. Erst danach wurden bestimmte Subtypen genannt.

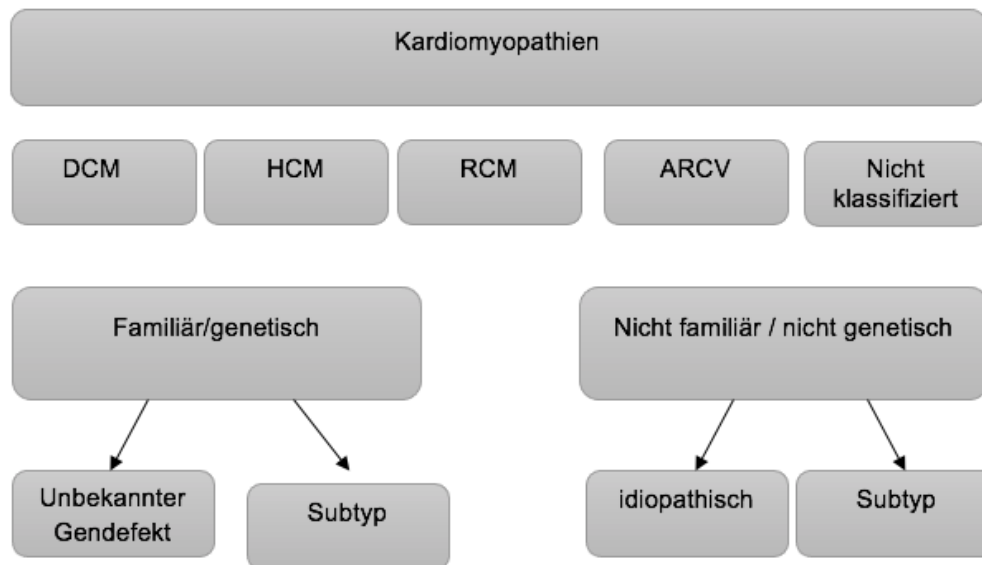


Abbildung 5 Einteilung Kardiomyopathien 2008 [2]

Familiär bedeutete in dieser Klassifikation, dass eine Erkrankung bei mehr als einem Familienmitglied durch dieselbe genetische Mutation verursacht wird. Erworbene kardiale oder systemische Erkrankungen, die auf Basis eines genetischen Polymorphismus zu einer CMP geführt haben, zählten nicht dazu. Die meisten familiären CMP treten monogen auf. Sporadisch erstmalig aufgetretene Fälle bei nur einem Individuum wurden trotzdem zu den familiären Fällen gezählt, da für sie ein Vererbungsrisiko besteht.

Nicht-familiäre CMP beinhalteten jegliche CMP, welche ausschließlich den/die Indexpatient*in und keine weiteren Familienmitglieder betrafen. Dabei konnte die CMP idiopathisch oder erworben auftreten. Die kardiale Dysfunktion war eher eine Komplikation als ein tatsächliches Merkmal der Krankheit. Als Neuerung zur 1995 etablierten Definition schloss die ESC jegliche ischämische Erkrankungen, Hypertonie sowie Vitien und angeborene CMP, welche zu linksventrikulärer Dysfunktion führen konnten, aus.

Seitdem hat sich der wissenschaftliche Kenntnisstand zu CMP deutlich erweitert. In der aktuellen Leitlinie der ESC von 2023 stellte die Task Force fest, dass es unmöglich ist, alle möglichen Ätiologien sowie jegliches klinisches Szenario einer CMP in einer einzigen Klassifikation zu vereinen. Vielmehr sei es daran gelegen, die bestehende Einteilung zu überprüfen, neue phänotypische Bezeichnungen einzufügen und einen Rahmen für Diagnose und Behandlung zu schaffen.

Die aktuelle Leitlinie der ESC verdeutlicht die Komplexität von CMP. Da die Wissenschaft immer mehr Kenntnisse zu den verschiedenen Ätiologien erforscht, wird eine simple Einteilung für CMP immer schwieriger. Zudem soll sie dem Anwender Richtlinien zu klinischen

Behandlungsstrategien liefern [43]. Mit Hilfe des neuen Klassifizierungssystems wird der Blick der Kliniker auf die CMP als Ursache verschiedener kardiologischer Erkrankungen gelenkt und trotzdem die Morphologie des Myokards mitberücksichtigt. Die klinische Vorgehensweise vereint so Patient*innenbezogene Symptome (Dyspnoe, AP – Beschwerden), kardiologische Untersuchungsergebnisse (EKG-Veränderungen, Arrhythmien) sowie die positive Familienanamnese, welche in Zusammenschau den Verdacht einer CMP ergeben. Daraufhin werden morphologische Besonderheiten (Hypertrophie, Dilatation, Gewebeauffälligkeiten im cMRT) klassifiziert und ergeben den bestimmten Phänotypen (HCM, DCM, ARVC, RCM, nicht-dilatierende linksventrikuläre CMP (NDLVC)). Im nächsten Schritt sollen Stammbaumanalysen, besondere laborchemische Untersuchungen und humangenetische Testungen zu einer Phänotypbasierten CMP- Diagnose, unter Berücksichtigung der verschiedenen Ätiologien, führen. Dabei ist zu beachten, dass innerhalb einer Familie auch verschiedenen CMP-Phänotypen auftauchen können und auch ineinander übergehen können. Jedoch ist dies laut der Task Force kein Grund die Nomenklatur nicht auf dem kardialen Phänotyp basieren zu lassen. Die größte Änderung in der Leitlinie 2023 bezieht sich auf die Gruppe der arrhythmogenen CMP. Hier spielen funktionelle und strukturelle Myopathien sowie ventrikuläre Arrhythmien eine Rolle. Es kam zu einigen Unstimmigkeiten in der klinischen Verwendung, da dieser Begriff ein breites Spektrum von unterschiedlichen Pathologien umfasst. Noch vor der Zeit von CMR und erweiterten Genetik wurde der Begriff der ARVC entwickelt und beschrieb Herzmuskelerkrankungen, welche eher den rechten Ventrikel betrafen und von ventrikulären Rhythmusstörungen geprägt waren. Als Weiterentwicklung infolge von CMR, Autopsieuntersuchungen und Korrelationsstudien zu Genotyp und Phänotyp entstand der Sammelbegriff der arrhythmogenen CMP (ACM) [72]. ACM wurde von der Task Force als prognostischer Marker und diagnostisches Warnsignal angesehen, wurde jedoch nicht als alleinige Gruppe der Subtypen aufgestellt. Insgesamt untermalt die Leitlinie der ESC von 2023 nochmal die große Bedeutung der Ätiologien von CMP hinsichtlich der Behandlung. Außerdem sei die sorgfältige Beschreibung des Phänotyps ein entscheidender Schritt zur Diagnosesicherung.

2.2.2 Epidemiologie

Die epidemiologische Datenlage zu Myokarditis und CMPi ist aufgrund ihrer vielfältigen Ausprägungen und nicht selten unauffälligem Verlauf nicht eindeutig [73-75]. Oft wurden nur Daten erhoben, welche nicht zwischen akuter Myokarditis und chronischer CMPi unterscheiden [11]. Es liegen außerdem häufig nur zuverlässige epidemiologische Daten von Industrienationen vor, da nur diese die Möglichkeit haben Daten zu erheben, die auf Anwendung etablierter diagnostischer Bewertungen und Kriterien beruhen [76]. Laut der

großen internationalen GBD - Studie lag die Inzidenz von Myokarditis zwischen 1990 und 2013 bei 22 Fällen pro 100.000 Menschen jährlich [77]. Im Jahr 2015 starben etwa 354.000 Menschen aufgrund von Myokarditis und CMP, was einer Sterblichkeitsrate von 4,8 pro 100.000 Menschen entspricht [78].

Auffällig ist die Bedeutung der CMP in Hinsicht auf einen plötzlichen Herztod bei jungen Menschen. In einer italienischen Studie mit 237 Menschen unter 35 Jahren, die an einem plötzlichen Herztod (SCD) verstarben, konnte festgestellt werden, dass bei 72% eine makroskopisch offensichtliche strukturelle Herzerkrankung vorlag [79]. 56 Fälle wiesen eine CMP auf. Aber auch Fälle, bei denen makroskopisch ein normales Herz vorlag (28%), zeigten nach Begutachtung der Histologie in 79% verborgene pathologisch auffällige Befunde wie Inflammation, CMP und Reizleitungssystemerkrankungen [79]. Männer sind häufiger von strukturellen Myokardveränderungen als Ursache für SCD betroffen als Frauen [80]. In großen Studien über SCD bei jungen Menschen aus den USA zeigte sich ein hoher Anteil an Myokarditis als Ursache. Eine Entzündung des Herzmuskels war bei 44% der postmortem untersuchten Herzen verantwortlich für den SCD [81].

2.2.3 Ätiologie

Ätiologisch lassen sich infektiöse von nicht-infektiösen Ursachen abgrenzen (Tabelle 3). Die häufigsten infektiösen Erreger einer CMPi in den Industrieländern sind Viren. Dabei handelt es sich vorrangig um Enteroviren (Coxsackieviren) und Adenoviren [82]. Untersuchungen zeigten aber auch einen Wandel zu anderen, früher selteneren, Viren. Hierunter fallen z.B. das Parvovirus B19 (B19V) oder das Humane Herpesvirus Typ6 (HHV6A/B) [73]. Ein Drittel der Patient*innen zeigen Mischinfektionen unterschiedlicher Virustypen und EMB bei Kindern zeigten eine Tendenz zu Enteroviren als Ursache für Myokarditis in den letzten fünf Jahren [51, 83]. Wesentlich seltener fielen das Human Immunodeficiency Virus (HIV), das Zytomegalievirus (CMV) oder Herpes-simplex-Viren Typ2 (HSV2) im Herzmuskelgewebe bei CMPi auf. Aber auch Bakterien, Pilze, Parasiten und Protozoon können ursächlich für eine Myokarditis sein, dies jedoch häufiger in Entwicklungsländern [71].

Die Chagas-Krankheit tritt vornehmlich in Süd – und Mittelamerika auf und wird durch den Parasiten *Trypanosoma cruzi* verursacht. Diese Erkrankung kann durch Befall des Myokards ebenfalls zu CMPi führen. Zunächst wurde angenommen, dass die Parasiten einen direkten Schaden der Myozyten verursachen. Bei genaueren Untersuchungen wurde festgestellt, dass es zum Zerfall intakter Myozyten kam. Es wird angenommen, dass der parasitäre Befall eine immunvermittelte Myozytolyse der intakten Myokardzellen auslöst. Es konnten degenerative Muskelfasern, Nekrosen und Beteiligungen von Perikard und Epikard entdeckt werden. Das

Verbleiben von Parasiten bei nicht ausreichender Immunantwort kann zu einer chronischen kardialen Dysfunktion führen [84].

Bakterielle Myokarditiden sind selten. Häufig treten sie innerhalb septischer Geschehen auf. Am häufigsten sind Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus* spp. in den westlichen Ländern [85]. Eine bekanntere bakterielle Erkrankung mit Beteiligung des Herzen ist die Lyme-Borreliose. Aber auch hier tritt die Lyme – Myokarditis sehr selten auf und kann mit der rechtzeitig begonnenen Therapie verhindert werden [86].

Zu den nicht-infektiösen Ursachen zählen Autoimmunerkrankungen, Allergien oder toxische Substanzen. Eine finnische Studie untersuchte 110 Patient*innen mit histologisch gesicherter kardialer Sarkoidose im Zeitraum zwischen 1988 und 2013. Während des Studienzeitraums und nach weiteren zwei Jahren stieg die jährliche Entdeckungsrate von kardialer Sarkoidose aufgrund von erweiterten diagnostischen Möglichkeiten jedoch um mehr als das 50-fache [87]. 1925 wurde das erste Mal durch Bernstein und Slick von einer kardialen Beteiligung bei Sarkoidose berichtet [88]. In den pathologischen Befunden ist zumeist das Myokard von granulomatösen Strukturen befallen. Myozytennekrosen liegen nicht vor [87]. Insgesamt ist Sarkoidose mit einer eher niedrigen Sterbewahrscheinlichkeit von 1-5% pro Jahr assoziiert. Der häufigste Grund ist dabei sekundär der Lungenbefall. Tritt jedoch zusätzlich ein kardialer Befall auf, scheint die Prognose deutlich schlechter.

Die Riesenzellmyokarditis betrifft meistens junge Erwachsene und verläuft häufig tödlich. Die Studienlage hierzu ist eher gering. Vornehmlich sterben die Betroffenen an Herzversagen und ventrikulären Tachykardien. Ein Überleben ist nur bei einer Herztransplantation und einer Immunsuppression möglich. Auch dann besteht jedoch weiterhin ein Risiko von Rezidiven [89]. Histologisch lassen sich bestimmte histologische Charakteristika erkennen: diffuses oder multifokales entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten und vielkernigen, randständigen Riesenzellen. Es bildet sich im Gegensatz zur kardialen Sarkoidose kein Granulom. Myozytolyse und Nekrosebildung liegen vor [90, 91].

Auch Medikamente wie Chemotherapeutika können durch Kardiotoxizität ein Risiko für eine HF darstellen. Linksventrikuläre Dysfunktion und HF sind relativ häufige Nebenwirkungen von onkologischen medikamentösen Therapien. Unter Kindern, welche eine Anthrazyklin-basierte Behandlung erhielten, konnte ein 15-fach erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer HF detektiert werden [92]. Unter älteren Überlebenden nach aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom lag die 5-Jahreswahrscheinlichkeit an einer HF zu erkranken bei ca. 17 % [93]. Bei bereits kardiovaskulär vorerkrankten Patient*innen konnte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer HF zu erkranken nach onkologischer Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren festgestellt werden [94].

Eine weitere nicht-infektiöse Ursache für CMPi ist die eosinophile Myokarditis. Sie kann durch Impfungen (Tetanus und Pocken) sowie durch systemische Erkrankungen entstehen [95]. Hierzu zählen das Hypereosinophile Syndrom oder Vaskulitiden wie das Churg-Strauss-Syndrom. Letzteres wird auch eosinophile granulomatöse Poliangiitis genannt. 1951 entdeckten Churg und Strauss dieses seltene Krankheitsbild. Eine kardialer Befall wird beim Churg-Strauss-Syndrom in 27-47% beobachtet. Es ist die führende Ursache für einen frühen Tod und weist eine schlechte Langzeit-Prognose auf [96]. Das Hypereosinophile Syndrom (HES) beruht auf einer Störung der Leukozytenproliferation und beinhaltet eine Eosinophilie sowie eine Dysfunktion eines oder mehrerer Organe. Besonders das Herz ist hier betroffen [97]. Kardiovaskuläre Komplikationen findet man bei ungefähr der Hälfte der Patient*innen mit HES. Dadurch erhöht sich die Sterbewahrscheinlichkeit nachweislich. Der myokardiale Schaden durch HES verursacht einerseits einen strukturellen Umbau mit Nekrose und Fibrose, andererseits eine hämodynamische Dysfunktion im Sinne einer DCM. Es kann im späteren Stadium zu Thrombenbildung mit Ausprägung von Vitien kommen [98].

Tabelle 3 Ätiologie inflammatorische Kardiomyopathie [99]

Infektiöse Ursachen	Nicht-infektiöse Ursachen
<p>Viren</p> <p>Enterovirus (Coxsackievirus), Adenovirus, CMV, Erthrovirus, Herpesvirus, Influenza, HIV, HepC, Poliovirus, Varizella Zoster</p>	<p>Autoimmunerkrankungen</p> <p>post-infektiös, SLE, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Großzellmyokarditis, Wegener-Granulomatose</p>
<p>Bakterien</p> <p>Mykobakterien, Streptokokken, Chlamydien, Legionellen, Salmonellen, Rickettsien, Corneybakterien, Borrelien</p>	<p>Toxine</p> <p>Anthrazykline, Katecholamine, Zytokine, Kokain, Alkohol, Chemotherapeutika</p>
<p>Fungi</p> <p>Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Histoplasmodium</p>	<p>Allergische Reaktionen</p> <p>Penicillin, TZA, Clozapin, NSAR, Sulfonamide, Cephalosporine</p>
<p>Parasiten und Protozoen</p> <p>Schistosoma, Larva migrans, Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Echinococcus</p>	<p>Physikalische Erreger</p> <p>Arsen, Lithium, Hypothermie, Hitzschlag</p>

nicht steroidale Antirheumatika (NSAR; trizyklische Antidepressiva (TZA; systemischer Lupus erythematoses (SLE)

2.2.4 Pathophysiologie

Da die Ursache der Inflammation des Myokards häufig unklar bleibt, ist die viral bedingte CMPi am umfangreichsten erforscht. Sie wird von manchen Autoren als die häufigste Ursache der CMPi bezeichnet [51, 99]. Die zugrundeliegenden Studien verwendeten vermehrt Mausmodelle, Ergebnisse aus menschlichem Gewebe hingegen liegen nur selten vor. Abgesehen von wenigen Unterschieden zwischen den pathophysiologischen Prozessen von viraler und nicht-viraler CMPi, verlaufen die meisten Fälle in einem gleichen dreiphasigen Modell ab – zumindest ist das die am weitesten verbreitete Lehrmeinung [8].

Als erstes entsteht eine akute Schädigung des Myokards. Diese kann infektiös oder nicht-infektiös bedingt sein. Anschließend folgt die Myozytolyse, welche zur Freisetzung von intrazellulären Antigenen und Zytoskelettproteinen (kardiales Myosin) führt. Es folgt die dritte Phase mit einer Aktivierung der angeborenen Immunantwort gegen kardiale Selbstantigene, der Aktivierung der CD4+ T-Zellen, der Expansion der B-Zellen und der Produktion von Autoantikörpern [100].

Die erste Phase ist durch eine direkte Antwort des unspezifischen Immunsystems geprägt. Im Falle einer viralen Schädigung beginnt das Virus über virusspezifische Rezeptoren in die Myozyten einzudringen. Dies gelingt z.B. über CAR (Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor), DAF (decay accelerating factor, für Enteroviren) und Integrine $\alpha\beta$ 3 und 5 für Adenoviren [101, 102]. Adeno- und Enteroviren können so eine direkte Schädigung des Myokards, inklusive des Zytoskeletts hervorrufen [103]. Es ist ein Prozess, welcher mehrere Tage bis Wochen dauert und vor allem auf der humoralen Ebene von der schnellen Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sowie auf zellulärer Ebene von der Aktivierung spezifischer Lymphozyten dominiert wird. Zu den Zytokinen zählen Interleukine, Tumornekrosefaktoren (TNF) und Interferone (IFN). In murinen Modellen konnte bereits drei Tage nach Infektion Interleukin (IL-1 β), TNF- α und IFN- γ nachgewiesen werden [104]. Zu den spezifischen Lymphozyten gehört die über den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC-1) gesteuerte zytotoxische T-Zell-Reaktion. Zudem werden über MHC-2 Antigene präsentiert, woraufhin die Proliferation von CD4+-T-Lymphozyten angeregt wird. Diese beiden Mechanismen leiten den Übergang zur spezifischen Immunabwehr und damit die zweite Phase ein.

Phase zwei beginnt etwa zwei bis vier Wochen nach Erkrankungsbeginn. Zum einen findet eine direkte Zellyse bzw. der programmierte Zelltod statt. Dies geschieht durch zuvor aktivierte zytotoxische T-Zellen, welche dann mithilfe von Perforin die Zellwand direkt schädigen. Des Weiteren findet eine zellulär vermittelte Typ1-Reaktion mit TH₁-Zellen statt. Diese interagieren mit Makrophagen und üben ihre Immunantwort über Zytokine aus. Über positives Feedback verstärken sich die Ausschüttung der Zytokine und Makrophagen untereinander. Dieser Ablauf funktioniert vor allem bei intrazellulären Erregern wie Viren. Die Gefahr, nach einer

überschießenden Reaktion eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln, ist gegeben. Außerdem kann das spezifische Immunsystem mithilfe einer Typ-2-Reaktion reagieren, indem es TH₂-Zellen einsetzt und über die Aktivierung von B-Lymphozyten Immunglobuline freisetzt. Dies geschieht jedoch eher bei extrazellulären Erregern wie Bakterien oder Parasiten.

In der letzten Phase der Abwehrreaktion, meist Wochen oder Monate später, kommt es entweder zum Heilungsprozess mit erfolgreicher Revision des Virus und verbesserter LV-Funktion oder zur anhaltenden Schädigung des Myokards mit Ausbildung einer postinflammatorischen DCM [51]. Bei den Patient*innen, welche sich von einer Myokarditis mit Nachweis von Adeno- oder Enteroviren vollständig erholten, konnte eine genetische Komponente gefunden werden. Patient*innen, die die CCR5Δ32-Deletion (die zu einem Mangel an einem Chemokinrezeptor 5 (CCR5) führt) entweder heterozygot oder homozygot tragen, zeigten im Vergleich zu Patient*innen, die den CCR5-Wildtyp tragen, eine spontane Elimination der Infektion [105]. Eine Studie mit Untersuchungen an Mäusen von 1999 zeigte, dass bei den überlebenden Tieren, 90 Tage nach Infektion, das Herzgewicht deutlich angestiegen war [104]. Ebenso kam es zur linksventrikulären Hypertrophie und fibrotischen Umbauten in der linksventrikulären Wand. Zu diesem Zeitpunkt waren keine inflammatorischen Zellen mehr nachweisbar [106].

Im Falle einer Autoimmunreaktion reagiert das Immunsystem anhand eines komplexen autoimmunologischen Mechanismus, wobei zytotoxische T-Zellen eine erhebliche Rolle spielen [107]. Zunächst initiieren die CD4⁺-Zellen den Beginn des Immunabwehrprozesses. Damit zytotoxische T-Zellen ihre Funktion ausüben können, proliferieren sie aus zunächst naiven CD8⁺-Zellen. Diese Proliferation wird durch dendritische Zellen mitstimuliert. Interleukine werden ebenfalls durch die Aktivierung dendritischer Zellen freigesetzt (z.B. IL-2). IL2 stimuliert das Wachstum weiterer T-Helfer- sowie zytotoxischer T-Zellen. Die nun zahlreich entwickelten zytotoxischen T-Zellen sind in der Lage Ca²⁺-abhängig zerstörende Granula zu sezernieren. Die in der Granula enthaltenen Lysosomen bestehen hauptsächlich aus Perforin [108]. So wird die Porenbildung auf der Oberfläche in der Zellmembran, der zuvor durch Antigene erkannten, infizierten Zelle gefördert [109], die Apoptose eingeleitet und schließlich die Elimination der Zielzelle erreicht [108, 109].

2.2.5 Klinischer Verlauf

Nach der akuten Phase einer Virus-positiven Myokarditis können verschiedene Entwicklungen auftreten. Entweder die Entzündung heilt ohne Residuen, es entwickelt sich eine persistierende chronische Inflammation oder es resultiert eine autoinflammatorische Reaktion, obwohl das Virus eliminiert ist [110]. Während sich von den unter einer akuten Myokarditis

Leidenden die meisten erholen, entwickeln bis zu 20% eine CMPi mit chronischer HF [111]. Diese Patient*innen zeigen etwa zwei bis vier Wochen nach der subakuten und chronischen Phase unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder Infektzeichen wie Husten oder Schnupfen [95].

Allgemein, auch bei nicht-viraler CMPi präsentieren sich die Symptome bei CMPi sehr heterogen [112]. Sie variieren von asymptomatischen Verläufen mit leichter körperlicher Einschränkung über milde Erkrankungsformen mit leichter Beeinträchtigung des Herzmuskels bis hin zu fulminanter HF mit bösartigen Herzrhythmusstörungen und/oder kardiogenem Schock [8, 102, 113]. Teilweise zeigt sich nur der plötzliche Herztod aus völliger Gesundheit heraus als Erstsymptom [102]. Es muss nicht zwingend eine systemische Manifestation einer Inflammation auftreten [114]. Als weitere mögliche Symptome gelten dem akuten Koronarsyndrom ähnliche Anzeichen wie Palpitationen, Angina Pectoris und Ödeme [73, 74]. Es können auch kausale Symptome einer nicht-viralen CMPi, wie zum Beispiel bei der Chagas-Krankheit, auftreten. Hier präsentieren sich die Patient*innen mit hohem Fieber, Lymphadenopathien oder Dysphagie [100]. Patient*innen mit Verdacht auf eine Myokarditis können EKG-Veränderungen zeigen, anhand derer schwerwiegende Krankheitsverläufe mit schlechter kardialer Funktion zu identifizieren sind [115]. Eine Myokarditis kann symptomatisch einem Myokardinfarkt ähneln. In einer Studie von Sarda et al. wurden bei fast 80% der Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) in einer späteren Szintigraphie und unter Ausschluss von Ischämie eine Inflammation des Myokards festgestellt [116].

In einer europäischen Studie zur Epidemiologie und Behandlung entzündlicher Herzerkrankungen aus dem Jahr 2000 litten 72% der Patient*innen mit Myokarditis unter Dyspnoe, 32% unter Angina pectoris und 18% unter Herzrhythmusstörungen [117]. Greulich et.al. zeigten in einer 10 Jahre-Follow-Up-Studie von 183 Patient*innen mit durch EMB nachgewiesener Myokarditis, dass ACS-Syndrome, die am häufigsten vorgefundenen Anzeichen bei akuter Myokarditis waren. 90,7% wiesen ST-Veränderungen auf [118]. Echokardiogramm-Befunde bei CMPi können ST-Hebungen sowie T- und ST-Veränderungen zeigen. Eine verlängerte QRS-Dauer ist ein prognostischer Marker für Herztod bei Patient*innen mit Verdacht auf Myokarditis [113]. Alle genannten Befunde weisen eher auf ein ACS hin und sind wenig spezifisch für eine CMPi.

2.2.6 Invasive Diagnostik

2.2.6.1 Endomyokardiale Biopsie

Laut der schon im Jahre 1995 erstellten Task Force für Definition und Klassifikation von CMPi müssen gesicherte histologische, immunologische sowie immunhistochemische Kriterien

einer CMPi vorliegen [71]. Hierfür wird die EMB, der momentane Goldstandard in der Diagnostik [8], verwendet.

Die Dallas-Kriterien von 1986 boten einen ersten Standard für histopathologische Merkmale, welche eine Myokarditis definieren [8]. Hiernach liegt eine aktive Myokarditis bei entzündlichen Zellinfiltraten mit Nekrose vor, während eine grenzwertige Myokarditis („Borderline Myokarditis“) keine Myozytennekrose aufweist [119]. Im Infiltrat enthalten sollen Lymphozyten, Eosinophile sowie Granulozyten sein. Nach einer Studie an über hundert Patient*innen mit gesicherter Myokarditis trat die lymphozytäre Besiedlung deutlich häufiger als die eosinophile oder granulozytäre Besiedlung auf [120]. Allerdings ergaben Auswertungen, dass nur bei 10-20% verwertbare Informationen geliefert wurden, wodurch die Dallas-Kriterien eindeutig in den Schatten der Immunhistochemie gerieten [121]. Die Dallas-Kriterien sind durch die hohe Interobserver-Variabilität bei der Interpretation von Biopsieproben (insbesondere im Hinblick auf die Borderline-Myokarditis) und durch die Tatsache, dass nicht-zelluläre Entzündungsprozesse nicht nachgewiesen werden können, begrenzt [122].

Tabelle 4 Dallas Kriterien [123]

Erstbiopsie		Folgebiopsie	
Aktive Myokarditis	Entzündliche Infiltration des Myokards mit Nekrosen und/oder Nekrosen angrenzender Myozyten	Persistierende Myokarditis	Nekrosen, Ödeme, Infiltrate
Borderline Myokarditis	Entzündliche Infiltration ohne Myozytolysen	Abheilende Myokarditis	Infiltrat abklingend
Keine Myokarditis	Normales Myokard ohne Anzeichen einer Inflammation	Abgeheilte Myokarditis	Kein Infiltrat, keine Nekrosen

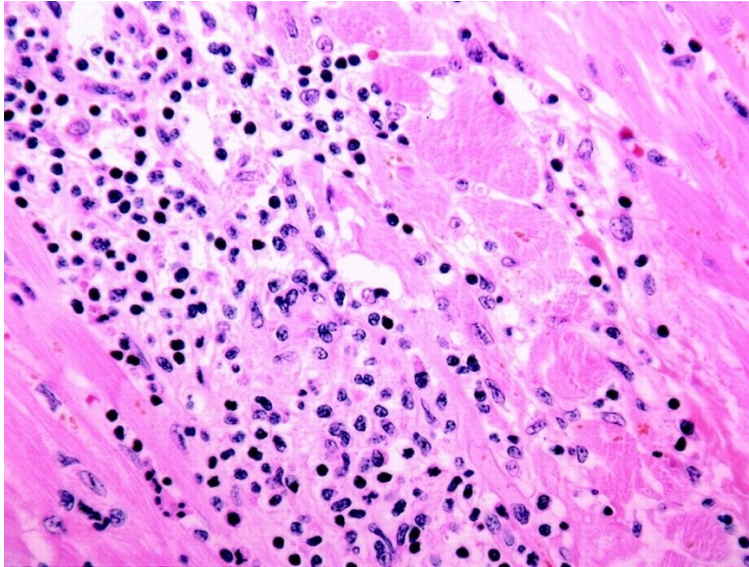


Abbildung 6 Lymphozytäres Infiltrat bei aktiver Myokarditis [8]

Endomyokardiale Biopsie mit Hämatoxylin und Eosin; Vergrößerung ×400

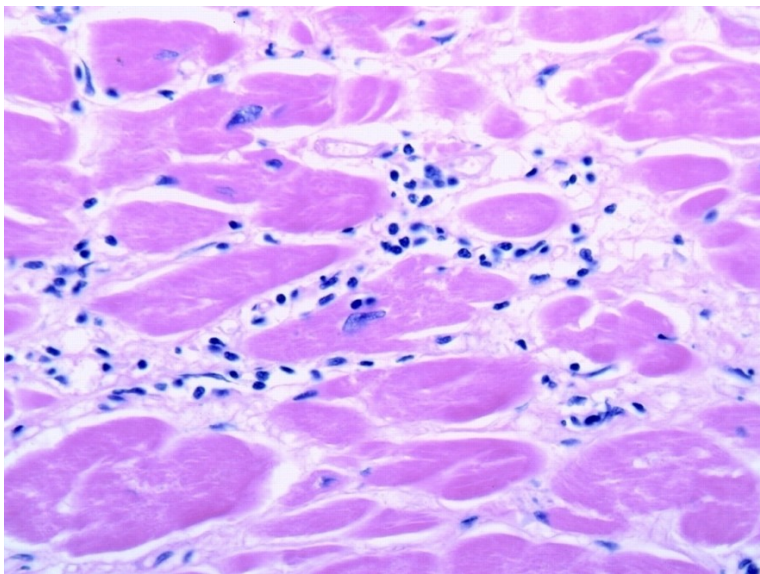


Abbildung 7 „Borderline Myokarditis“

Lymphozytäres Infiltrat ohne nekrotisierende Myozyten [8]

Der Goldstandard in der Diagnostik für CMPi ist die EMB. Schon vor den 60iger Jahren wurde vom ersten nicht-chirurgischen Eingriff mit Herzbiopsie berichtet. Zuvor wurde die Myokardbiopsie mittels Thorakotomie und Nadelbiopsie durchgeführt und hatte ein sehr hohes Risiko für Lungenschäden, Herzbeutelamponaden und Gefäßrupturen [124]. Ein Durchbruch der EMB wurde in Japan durch Sakakibara und Konno erreicht. Sie führten die erste transvaskuläre EMB durch. Ein langer Katheter wurde durch eine periphere Vene oder Arterie bis hin zur linken oder rechten Herzkammer vorgeschoben. Dort konnten kleinste Gewebstücke von nur 3 Millimetern entnommen werden. Es verbesserte sich die Technik und

die Sicherheit der Methode durch den Gefäßzugang über die rechte äußere und innere Jugularvene. Auch der Ort des Biopats weitete sich bis auf das rechte Septum aus. Vor der Herzbiopsie wurde eine Rechtsherzkatheter - Untersuchung durchgeführt, um die Herzränder zu bestimmen [125]. Bis heute ist dies die meistangewandte Methode zur EMB. In den 70iger Jahren wurde die Methode weiterentwickelt und unterschied sich in der Art der Katheter für links- und rechtsventrikuläre Entnahmen. Das längere und dünnere Biopom wird für den linken Ventrikel, das kürzere und dickere für den rechten verwendet. Die Erfolgsquote dieser Technik, bei der die Proben 1-3mm groß sind, liegt bei 95% und die Komplikationsrate bei unter 0,16% [126]. Heutzutage ist es sehr verbreitet die Myokardbiopsie während einer Koronarangiographie durchzuführen. Diese wird vorher zum Ausschluss von ischämiebedingter CMP angewandt. Bei negativem Befund kann die Biopsie-Diagnostik sofort eingeleitet werden.

Bis auf wenige Unterschiede aufgrund der verschiedenen Punktionsstellen, gestaltet sich der Ablauf einer EMB ähnlich. Um an den linken Ventrikel zu gelangen, wird meistens der Zugang über die Femoralarterie oder die A. radialis gewählt. Der rechte Ventrikel kann über die Femoralvenen erreicht werden. In den USA und zu früherer Zeit wurde häufig der Weg über die innere Jugularvene gewählt [124]. Die Patient*innen liegen in Rückenlage und erhalten eine Lokalanästhesie. Um das Blutungsrisiko zu minimieren, sollte eine bereits dauerhaft angesetzte Antikagulation der Patient*innen vor dem Eingriff pausiert werden. Während der Prozedur werden die Vitalparameter der Patient*innen überwacht. Es wird die Seldinger - Technik verwendet, um den Draht, über welchen das Biopom vorgeschoben wird, richtig zu platzieren. Die korrekte Lage für den linksventrikulären Bereich liegt in 20° LAO [127]. Die Spitze darf dabei die Ventrikelwand nicht berühren. Dabei wird unter Durchleuchtung mittels Kontrastmittel (KM) die richtige Position für die Gewebeentnahme eingenommen. Vor jeder Benutzung des Biopoms wird dies gespült, um Luftembolien zu vermeiden. Nach erfolgreicher Entnahme werden die Geräte entfernt, ein Gefäßverschluss vorgenommen und meist eine medikamentöse Therapie mit ASS angesetzt.

Die Risiken einer EMB sind linksventrikulär sowie rechtsventrikulär gering. Für den rechten Ventrikel zeigte sich in einer Studie von über 3000 EMB-Prozeduren ein Risiko von 0,12 % für größere Komplikationen wie Herztamponade oder AV-Block, die eine dauerhafte Implantation eines Herzschrittmachers erforderlich machten [127]. In einer retrospektiven Analyse von Yilmaz et al. wurde ein Risiko von 0,64% für den linken und 0,82% für den rechten Ventrikel berechnet. Die Studie umfasste 755 Patient*innen [128]. Über 28 Jahre wurden EMBs von Patient*innen gesammelt und retrospektiv histologisch und statistisch ausgewertet. Es ergab sich eine Komplikationsrate von großen Ereignissen wie Perforation oder Embolie von 0,33% für den linken und 0,45% für den rechten Ventrikel [129]. Todesfälle traten in keiner der Studien auf. Das Risiko, den rechten Ventrikel zu perforieren, ist etwas größer, da die

rechtsventrikuläre Wand eine geringere Dicke aufweist [130]. Daher wird hier eine Septumbiopsie empfohlen. Linksventrikuläre Risiken beziehen sich eher auf zerebrale Embolieereignisse. Es sollte daher ein INR < 2 angestrebt und eine Heparin-Prophylaxe von 5000 IE durchgeführt werden [131]. Die Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen (sampling error) begrenzt die Aussagekraft der EMB. Um ihn möglichst gering zu halten, wird empfohlen vor der EMB ein CMR für die genaue Lokalisation der Entnahme durchzuführen [117].

2.2.7 Nicht-invasive Diagnostik

2.2.7.1 Elektrokardiogramm

Die am häufigsten beobachteten Pathologien im EKG sind unspezifische ST-Strecken-Änderungen in der akuten Phase einer Myokardinflammation. Verringerte QRS-Amplituden, abnorme Q-Wellen, atriale oder ventrikuläre Arrhythmien oder Niedervoltage gelten ebenso als Zeichen für eine CMPi [132, 133]. Lyme-Karditis, Riesenzellmyokarditis oder kardiale Sarkoidose werden häufig mit AV-Blöcken oder Schenkelblöcken assoziiert [100]. Ein Problem der EKG – Diagnostik für CMPi ist ihre geringe Sensitivität von 42% [13]. Die oben genannten EKG-Veränderungen, insbesondere die ST-Streckenveränderung im Sinne einer ST-Hebung- oder Senkung, aber auch ventrikuläre Tachykardien oder Schenkelblöcke repräsentieren ebenfalls einen akuten Myokardinfarkt [134]. Umgekehrt maskieren auch typische Symptome eines Myokardinfarktes die einer CMPi. In einer Studie konnte bei 34 Patient*innen mit klinischen Anzeichen eines Herzinfarkts in einer späteren Auswertung der Myokardbiopsien bei 11 dieser Patient*innen eine Myokarditis festgestellt werden [135]. Eine andere Untersuchung zeigte, dass das Auftreten von Q-Wellen im EKG in der Frühphase der Erkrankung einen schweren Verlauf anzeigen kann und somit die elektrokardiographische Untersuchung durchaus wichtigen Anteil der nicht-invasiven Diagnostik darstellt [136].

Folgende Merkmale im EKG sind mit einer schlechteren Prognose bei Myokarditis verbunden: pathologische Q-Welle, breiter QRS-Komplex, QRS/T-Winkel $\geq 100^\circ$, verlängertes QT-Intervall, hochgradiger atrioventrikulärer Block und die maligne ventrikuläre Tachyarrhythmie. Eine ST-Hebung mit typisch frühem Repolarisierungsmuster hingegen fällt prognostisch günstiger aus [137]. Die ESC empfiehlt ein 12-Kanal EKG bei allen Patient*innen mit klinisch verdächtigter CMPi durchzuführen [52, 73].

2.2.7.2 Laborparameter

In laborchemischen Untersuchungen von Patient*innen mit CMPi können Biomarker für Myokardschäden vorhanden sein. Hierzu zählen erhöhte Troponine, Kreatinkinase (CK) oder Kreatinkinase vom Muscle-Brain-Typ (CK-MB). Ausmaß, Anstieg sowie Abklingen der

jeweiligen Laborparameter ähneln sehr dem Verlauf eines Myokardinfarktes und lassen damit keine eindeutige Zuordnung zu einer Inflammation am Myokard zu [138].

Der Troponin-Komplex ist ein wesentlicher Bestandteil der Herzmuskulatur. Er ist an der Kontraktion des Myokards beteiligt und besteht aus drei Untereinheiten: dem kardialen Troponin T (cTnT), I (cTnI) und C (cTnC). Dabei interagiert cTnT mit Tropomyosin, cTnI inhibiert die ATPase-Aktivität des Aktomyosinkomplexes und cTnC bindet Calcium. Insgesamt läuft ein sehr komplexer Prozess ab, welcher den durch Depolarisierung der Zellmembran entstandenen intrazellulären Calciumanstieg mit der Mechanik einer Muskelkontraktion verbindet [139]. Troponine sind circa eine Woche im Blut nachweisbar [140] und besitzen eine HWZ von 2 Stunden [141]. Findet ein dauerhafter Zellschaden der Myozyten statt, werden Troponine freigesetzt und sind mit hoher Spezifität und Sensitivität im peripheren Blut nachweisbar [142, 143]. Da cTnC als identische Form in Skelett- und Herzmuskulatur vorliegt, ist es nicht spezifisch für die kardiale Diagnostik [143]. TnT oder TnI sind daher besser geeignet.

Typische Entzündungsparameter wie das CRP sind häufig bei Entzündungen des Herzes erhöht [11], betreffen aber keinesfalls eine Myokarditis allein. Das CRP steigt z.B. bei Perikarditis und systemischen Entzündungen an [73, 144]. Ein weiterer routinemäßig angeforderter Laborwert als Verlaufskontrolle und zur Risikoklassenbestimmung bei Herzinsuffizienz ist das BNP. Von den kardialen Myozyten wird pro-BNP ausgeschüttet, welches dann im Blut in NT-pro-BNP und BNP aufgespalten wird [145]. Bei Dehnung des Ventrikels durch überhöhtes Plasmavolumen wird BNP ausgeschüttet. Es steigert die Natriuresis und bewirkt vasodilatierende Effekte wie Vor- und Nachlastsenkung. Laut den 2016 veröffentlichten Guidelines vom ESC gilt eine Konzentration von BNP > 100 pg/ml und ein NT-pro-BNP von >300 pg/ml als erhöht [47]. Nach der Überarbeitung der Richtlinien zum Management von Herzinsuffizienz 2017 [46] ist die Bestimmung des BNP oder NT-pro-BNP als Unterstützung der Diagnose „Herzinsuffizienz“ oder zum Ausschluss dieser bei unklarer Dyspnoe nützlich. Genauere Schlüsse hinsichtlich ätiologischer Faktoren der HF lassen sich jedoch nicht ziehen.

Die Bestimmung von viralen Antikörpern kann ebenfalls in der Diagnostik für CMPi durchgeführt werden. Sie führen aber häufig zu Fehldiagnosen und lassen keine genauen Rückschlüsse zu, da auch in der Allgemeinbevölkerung ohne CMPi die Verbreitung von Immunglobulin G(IgG) - Antikörpern gegen kardiotope Viren hoch ist [146]. In einer Studie aus dem European Heart Journal von 2011 wurden nur bei 4% der Patient*innen dieselben serologischen Nachweise, welche zuvor mittels EMB gesichert wurde, auch im Labor identifiziert [147].

2.2.7.3 Echokardiographie

Die 2D-Echokardiographie gilt für CMP als eine der Basisuntersuchungen in der nicht-invasiven Diagnostik [148]. Auch hier gibt es keine Befunde, welche eindeutig spezifisch für eine CMPi sind. Vielmehr gilt es bestimmte Merkmale auszuschließen, um so der Diagnose näherzukommen [73]. Hierzu zählen zum Beispiel Herzklappenerkrankungen. In einer Studie mit 41 Patient*innen, welche unter mittels Biopsie gesicherter Myokarditis litten, konnte bei 69% eine linksventrikuläre Dysfunktion, oft mit geringer Dilatation des Ventrikels, gezeigt werden [149]. Patient*innen, die Angina pectoris oder einen AV-Block im EKG zeigten wiesen in der Regel eine erhaltene linksventrikuläre Funktion auf (HFpEF). Zu 23% trat eine rechtsventrikuläre Dysfunktion auf. Folgende weitere echokardiographische Befunde sind häufig aufzufinden: LV-Wandbewegungsstörungen, asymmetrische ventrikuläre Bereiche, ventrikuläre Thromben und Perikardergüsse [150]. Nach Entstehung eines Myokardödems ist häufig eine erhöhte Wanddicke des Ventrikels zu beobachten [144]. Besonders bei der fulminanten Form der Myokarditis ist dies der Fall. Hier zeigt sich zudem des Öfteren eine globale linksventrikuläre Dysfunktion sowie ein nicht dilatierter Ventrikel bei gleichzeitiger Wandverdickung [151]. Auch als Verlaufskontrolle zur Detektion von Veränderungen innerhalb der Kammergröße, der Wanddicke und der LVEF sowie um Perikardergüsse rechtzeitig zu identifizieren, wird die Echokardiographie bei CMPi empfohlen [73].

2.2.7.4 Speckle-Tracking-Echokardiographie

2.2.7.4.1 Definition „Strain“

Erste Aufmerksamkeit erlangte das Speckle-Tracking in der Echokardiographie (STE) durch Reisner et al. im Jahre 2004 [152]. Er beschrieb „GLS und global longitudinal strain rate (GLSR) als neuartige Indikatoren“ für die Abschätzung der LV-Funktion anhand zweidimensionaler Echokardiographie [153]. Die standardmäßig zur Diagnostik eingesetzte konventionelle Echokardiographie lieferte weiterhin wichtige grundlegende Information über Herzfunktion und Herzklappenerkrankungen. Doch mit der STE können spezifischere Daten über die Belastung von Vorhöfen und Kammern erfasst und somit auch Aussagen über strukturelle Veränderungen am Myokard getroffen werden. Für das Verfahren der sogenannten „Strain-Messung“ wird die Echokardiographie benötigt. Unter „Strain“ (engl. Dehnung) versteht man ein einheitsloses Maß, welche die Dehnung oder Verformung eines Objekts (hier Myokard) beschreibt [154]. In der Empfehlung der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging von 2015 wird ein Referenzwert von $-20 \pm 2\%$ für GLS angegeben. Dieser Wert ist jedoch stark Benutzer- und Geräte abhängig [155, 156].

Um die Grundlagen der Deformationsanalyse zu verstehen ist es wichtig, ein Verständnis für die Anordnung der einzelnen Muskelfasern des Myokards aufzubringen. Sie verlaufen in zwei entgegengesetzten Windungen. Von außen nach innen sind sie wie folgt organisiert: das Epikard enthält nach innen laufenden Fasern, welche in einer linkshändigen Helix angeordnet sind. Es folgt in der Mitte ein zirkulärer Teil, bevor die subendokardiale Ebene rechtshändig in Längsfasern ausgerichtet ist [157]. In mikroskopischen Betrachtungen lässt sich ein unterschiedlicher Verlauf der Muskelfasern hinsichtlich der Lage am Ventrikel beobachten: an der Herzbasis scheint die Richtung der Fasern kranial und am Apex kaudal zu sein. Chen et al. zeigten in einer Studie über Veränderungen einer 3-D Muskelfaser während eines Herzzyklus, dass Richtungs- und Anordnungsänderungen ein Grund für Wanddichtezunahme sind [158]. Die durch diese Bewegungen hervorgerufene Verformung des Herzmuskels lässt sich mit dem dimensionslosen Parameter Dehnung (Strain) quantifizieren. Die Dehnung eines Objekts, welche seiner Größe entspricht, ist das Verhältnis der Längenänderung zur Ausgangslänge [159].

Ein eindimensionales Objekt wie eine Linie kann nur in einer Richtung deformieren, indem es sich verkürzt oder verlängert. Dieser Ansatz dient dem Grundverständnis der später gemessenen GLS. Um eine Veränderung des Objekts mathematisch auszudrücken, bedarf es einer Referenzlänge (L_0) und der Länge zu einem bestimmten Zeitpunkt (L_t). Der Strainwert (S) kann dann wie folgt beschrieben werden:

$$S(t) = \frac{L(t) - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0} \quad \text{oder auf der } X - \text{Achse: } S(x) = \frac{\Delta x}{x}$$

Strain ist als die Deformation eines Objekts in Relation zur originalen Form definiert [160]. Es ist daher ein dimensionsloser Parameter und wird in Prozent angegeben. Die oben genannte Gleichung ergibt bei Verlängerung einen positiven Wert, während bei einer Verkürzung ein negativer Wert resultiert.

Bei einem zweidimensionalen Objekt kann sich die Dehnung auf zwei Ebenen (x- und y-Achse) verlängern oder verkürzen. Die Verformung findet hier durch die relative Verschiebung des oberen zum unteren oder des rechten zum linken Rand statt. Unter Normaldehnung (x, y) versteht sich ersteres wobei letzteres als Scherdehnung (xy, yx) bezeichnet wird [161]. Mathematisch lassen sich die nun vier verschiedenen Komponenten wie folgt ausdrücken:

$$S(x) = \frac{\Delta x}{x} \quad S(y) = \frac{\Delta y}{y} \quad S(xy) = \frac{\Delta x}{y} \quad S(yx) = \frac{\Delta y}{x}$$

Wesentlich komplexer ist die Deformation eines dreidimensionalen Objekts wie die des Herzmuskels. Hier gibt es drei Normaldehnungen (x-, y- und z-Achse) sowie sechs

Scherdehnungen (xy , xz , yx , zx , yz and zy) ein. Um den „Strainwert“ zu berechnen, müssen alle neun Komponenten definiert werden [162].

$$S(x) = \frac{\Delta x}{x} \quad S(y) = \frac{\Delta y}{y} \quad S(z) = \frac{\Delta z}{z}$$

$$S(xy) = \frac{\Delta x}{y} \quad S(yx) = \frac{\Delta y}{x} \quad S(xz) = \frac{\Delta x}{z} \quad S(zx) = \frac{\Delta z}{x} \quad S(zy) = \frac{\Delta z}{y} \quad S(yz) = \frac{\Delta y}{z}$$

Die Fasern des Herzmuskels bewegen sich auf einer longitudinalen (x), einer radialen (y) und einer zirkumferentiellen (z) Achse (siehe Abbildung 8), wofür sich jeweils einzelne Strainwerte bestimmen lassen [163]. Die longitudinalen Fasern auf der Längsachse verkürzen sich während der Kontraktion in der Systole. Gleichzeitig reduzieren sich auch die zirkumferentiellen Fasern, da es zu einer Verkleinerung des Ventrikeldurchmessers und somit zu einer tangentiellen Verkürzung im Querschnitt kommt. Entsprechend resultieren für diese beiden Strainwerte negative Ergebnisse. Lediglich die auf der kurzen Achse gelegenen radialen Fasern bilden einen positiven Strainwert, da die Ventrikelkontraktion zu einer Wandverdickung führt [164-166].

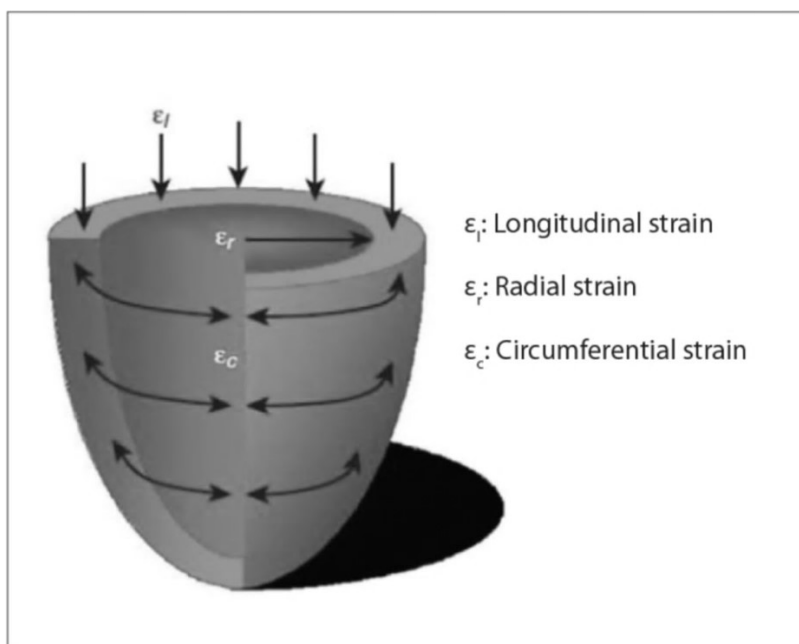


Abbildung 8 Linksventrikuläre Deformation in drei Richtungen [182]

Es lassen sich für alle Richtungen (longitudinal, radial und zirkumferentiell) Strain-Werte berechnen. Als am verlässlichsten und meist verbreitet hat sich der GLS-Wert herausgestellt [167]. Mehrere Studien konnten Referenzwerte für GLS darlegen [160, 168, 169]. Den größten

Einfluss auf die Messergebnisse haben die verschiedenen Geräteanbieter sowie deren Software-Versionen [156].

2.2.7.4.2 Tissue Doppler Imaging und Speckle-Tracking – Echokardiographie

Der Ursprung der STE lag bereits in früheren Verfahren zur Deformationsmessung des linken Ventrikels mittels Tissue Doppler Imaging (TDI) [164]. Ein Nachteil dieser Methode ist die starke Winkelabhängigkeit und die damit verbundene hohe Variabilität der benutzerabhängigen Ergebnisse [154]. Zudem ermöglicht das TDI nur eine eindimensionale Auswertung und ist technisch sowie zeitlich herausfordernd [170]. In der Doppler-Echokardiographie werden Frequenzverschiebungen der Ultraschallsignale erkannt. Diese werden von bewegten Objekten reflektiert. Dieses Prinzip wird in der Bewertung des Blutflusses angewandt. Hier sind es hochfrequente Signale, welche eine niedrige Amplitude aufweisen (Blutzellen). Bei der TDI wird genau dieses Modell, allerdings für die Herzmuskelbewegung mit hoher Amplitude, verwendet [171]. Die Untersuchung lässt sich im Impuls- und Farbmodus durchführen. Der Impulsmodus eignet sich gut für die longitudinale Ventrikelbewegung, da diese Fasern in der apikalen Ansicht nahezu parallel zum Ultraschallstrahl liegen. Der relativ starre Apex dient als Ankerpunkt während des Herzzyklus. Somit lässt sich die Bewegung des Mitralrings als Maß für die longitudinale linksventrikuläre Kontraktion und Relaxation bestimmen [172]. Während der Messung erscheint der Herzzyklus als dreiteilige Wellenform: 1. Sa = systolische myokardiale Geschwindigkeit beim Absenken des Anulus zum Apex, 2. Ea = frühe diastolische Geschwindigkeit der Myokardrelaxation und 3. Aa = Myokardgeschwindigkeit in Verbindung mit Vorhofkontraktion.

Bei dieser Methode wird nur der Vektor, der parallel zur Richtung des Einschallwinkels läuft, gemessen. Außerdem handelt es sich bei den Geschwindigkeitsmessungen um absolute Zahlen. Passive Bewegungen werden nicht berücksichtigt.

Ein Vorteil des STE gegenüber dem schon länger bestehenden Messverfahren TDI besteht darin, dass sie Einschallwinkel unabhängig ist. Dies bedeutet eine höhere Akzeptanz in der Variabilität durch Benutzerunterschiede. Auch ungeübte Anwender*innen können mittels STE verwertbare Ergebnisse erzielen. Außerdem ist STE zweidimensional und bietet somit eine hohe räumliche Auflösung im Gegensatz zum eindimensionalen TDI. In der Praxis kommt der STE besonders der geringe zeitliche Aufwand zugute. Auf der anderen Seite ist eine sehr gute Bildauflösung zur Durchführung der STE notwendig, was zum Ausschluss von Bildmaterial führen kann. Auch die Messung bei Tachykardien ist eingeschränkt, da eine niedrigere Bildrate für die STE als optimal angesehen wird. Unter einer Tachykardie werden jedoch meist höhere Bildraten benötigt.

Ein weiteres Einsatzgebiet der STE besteht in der Kardio-Onkologie [173]. Hier werden vor, während und nach der onkologischen Therapie mit kardiotoxischer Gefahr engmaschige Kontrollen der Herzfunktion durchgeführt. Die Messung der LVEF mittels Echokardiographie stellt immer noch den Hauptteil der kardiatoonkologischen Diagnostik dar [174]. Ein Nachteil besteht jedoch in ihrer geringen Sensitivität [175]. Subklinische Veränderungen im Sinne einer frühen Myozyten-Schädigung können so übersehen und therapeutische Konsequenzen erst spät eingeleitet werden. In einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2019 untersuchten Oikonomou et al. den potentiellen Parameter GLS im Hinblick auf frühe Änderungen während kardiotoxischer LV-Dysfunktion. Sowohl der absolute wie auch der relative GLS-Wert hingegen scheinen gute prognostische Leistungen bezüglich einer Entwicklung von kardiotoxisch bedingter kardialer Dysfunktion (CTRCD) zu haben [176]. Außerdem ist die LVEF-Messung im Gegensatz zur STE maßgeblich vom Volumen des Ventrikels abhängig. Dies wird in seiner Berechnung mit der folgenden Formel deutlich:

$$EF = \frac{\text{Schlagvolumen (SV)}}{\text{enddiastolisches Volumen (EDV)}} \times 100$$

Wobei SV = EDV – endsystolisches Volumen (ESV).

Bei hämodynamisch relevanten Klappenvitien mit Volumenbelastung des linken Ventrikels oder bei stark abweichender Ventrikelgröße kann es zur Über-oder Unterschätzung der EF kommen [177].

Tabelle 5 Vor-und Nachteile der STE im Vergleich zu TDI [178]

Vorteile	Nachteile
<p>2D STE</p> <ul style="list-style-type: none"> • zweidimensionale Strainanalyse • Gewebebewegung relativ zu Nachbarsegmenten • einschallwinkelunabhängig • hohe räumliche Auflösung • wenig Signalrauschen • gute Vergleichbarkeit der Messergebnisse • wenig Zeitaufwand • für ungeübte Benutzer geeignet 	<ul style="list-style-type: none"> • zeitliche Auflösung begrenzt • stark abhängig von Bildauflösung • Einschränkung der Messung bei Tachykardien aufgrund niedriger Bildrate

TDI	<ul style="list-style-type: none">• hohe zeitliche Auflösung• Bildqualität weniger wichtig	<ul style="list-style-type: none">• eindimensionale Strainanalyse• Gewebebewegung relativ zum Schallkopf• Stark einschallwinkelabhängig• begrenzte räumliche Auflösung• sehr empfindlich ggü. Signalrauschen• hohe Interobserver-Variabilität• hoher Zeitaufwand• steile Lernkurve für Benutzer notwendig
-----	---	--

2.2.7.4.3 Funktionsweise der Speckle-Tracking-Echokardiographie

Die STE verbindet 2D-Ultraschall mit einer Deformationsmessung des Myokards. Diese wird computergestützt mit einer speziellen Software quantitativ gemessen [165, 179]. Das Ultraschallbild besteht aus vielen Pixeln, welche durch Streuung des Ultraschalls an kleinen Strukturen typisch für eine bestimmte Region des Herzmuskels angeordnet sind. Innerhalb eines Herzzyklus verändert sich dieses Muster nur gering, sodass man eine individuelle Anordnung, ähnlich einem Fingerabdruck, erhält [170]. Als Speckle (engl. Fleck) wird eine Region aus mehreren Pixeln bezeichnet, von denen dann eine größere Anzahl automatisch in einer bestimmten Region des Myokards erfasst („getrackt“) wird. Solche Speckles werden während eines gesamten Herzzyklus von Bild zu Bild verfolgt [166]. Einige von ihnen bleiben relativ stabil während einer Herzaktion. Sie werden als natürliche Marker zur Verfolgung der Myokardbewegung genutzt. Die Computersoftware ist in der Lage die Veränderungen der Distanz zwischen den einzelnen Speckles zu errechnen und daraus abzuleiten, ob sich eine Region des Myokards in der Länge ändert. Diese Änderung der myokardialen Segmente in wird dann als „Strain“ bezeichnet [165].

2.2.7.4.4 Ablauf Strainmessung

Um den möglichst genauen Deformationswert zu erhalten, muss zunächst derjenige Bereich des linken Ventrikels festgelegt werden, welcher für die Messung bestimmt werden soll. Dieser Abschnitt nennt sich „Region of Interest (ROI)“. Die ROI beinhaltet die endokardiale, myokardiale und epikardiale Grenze [180]. Die myokardiale Grenze verläuft zwischen der epikardialen und endokardialen Grenze. Es ist wichtig, dass das gesamte Myokard erfasst

wird, es aber nur bis zur Grenze des Epikards reicht. Viele Programme legen die ROI bereits selbständig fest. Eine unzureichende Auflösung oder nur teilweise erfasste Myokardabschnitte werden automatisch von der Software ausgeschlossen [181, 182]. Danach wird die festgelegte ROI in sechs gleichgroße Bereiche eingeteilt [160].

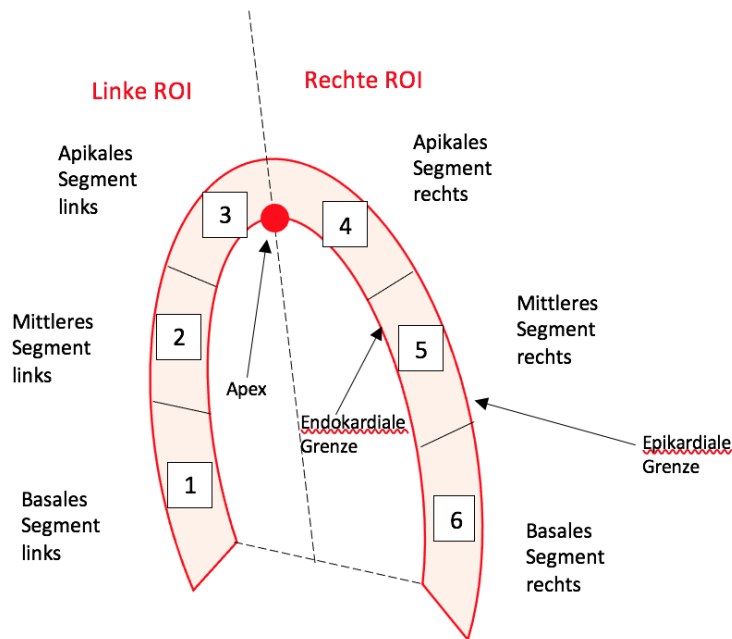


Abbildung 9 schematische Darstellung Segmentanordnung und ROI [160]

Im Standard 6-Segment-Modell ist festgelegt, dass die Länge der drei linken Segmente gleich der linken ROI/3 ist und die der rechten drei Segmente dementsprechend der rechten ROI/3 [160]. Eine Bilderfrequenz von 50-100 Bildern pro Sekunde ist ideal in der Echokardiographie. Während der Echokardiographie sollten die Patient*innen kurze Phasen des Atemstillstandes einhalten, damit das Herz nicht von Lungengewebe überlagert wird und den gesamten Sektor ausfüllt [164]. Die apikalen Ansichten, wie der Zwei-, Drei- und Vierkammerblick, ermöglichen die Messung des longitudinalen Strain von der Herzbasis zum Apex [170].

Der genaue Zeitpunkt im Herzzyklus zur Bestimmung von Strain-Werten ist essentiell, damit sich Daten vergleichen lassen. Es gibt verschiedene Messzeitpunkte, zu denen die Deformation berechnet werden kann. Es lässt sich der endsystolische, der maximal systolische oder der maximale Strain des gesamten Herzzyklus analysieren. Zunächst wurde diese Mehrzahl von unterschiedlichen Strain-Parametern in der Analyse benutzt. Dies schränkte jedoch die Vergleichbarkeit so sehr ein, dass in einer Konsensuskonferenz echokardiologischer Fachgesellschaften festgelegt wurde, ausschließlich den endsystolischen Wert für die Beurteilung der systolischen Funktion heranzuziehen [160].

Neben der ROI-Grenzen zeichnet das Programm auch ein Diagramm der Strain-Kurven gegen die Zeit auf. Die Darstellung im sogenannten „Bullseye“ ist durch die meisten Softwareprogramme möglich. Hierunter wird eine visuelle Ansicht der verschiedenen Deformationen verstanden, welche dann farbkodiert als Übersicht angezeigt werden kann [183]. Diese Darstellung ist auch als Verlaufskontrollparameter bei Kardiomyopathien gut geeignet.

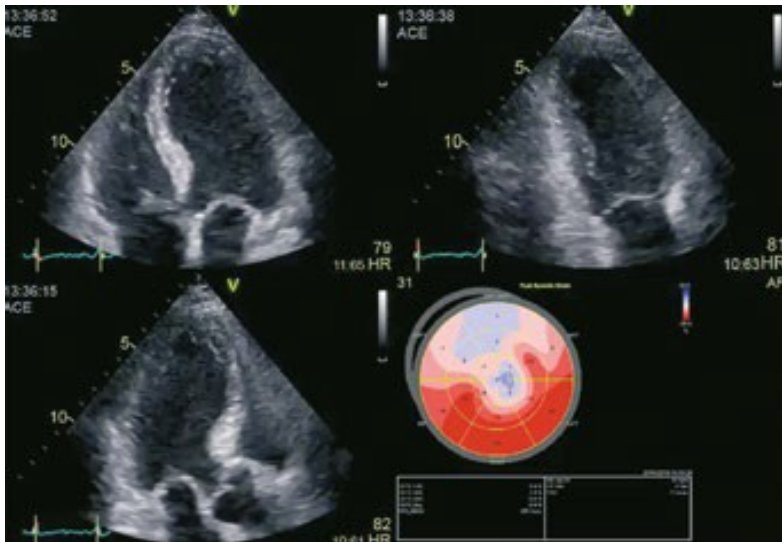


Abbildung 10 "Bulls Eye" Darstellung

Apikaler Vier-, Zwei-, und Dreikammerblick mit deutlicher Einschränkung der Kontraktilität bei STEMI der Vorderwand [183]

Die Computersoftware ermöglicht es für jeden einzelnen Abschnitt (regional), sowie für die gesamte Region des linken Ventrikels, (global) den Strainwert zu ermitteln. Auch für den rechten Ventrikel sowie für die Vorhofkontraktion lassen sich Strainwerte bestimmen [184]. Der bisher am häufigsten eingesetzte [167, 170] und in dieser Arbeit betrachtete Parameter ist der GLS-Wert des linken Ventrikels. Er spiegelt die Deformation in der Basis-Apex-Ebene aller subendokardial gelegenen, longitudinalen Myokardfasern wider und lässt sich gut mit der EF vergleichen [170]. Als identisch dürfen diese beiden Werte jedoch keinesfalls angesehen werden [185].

Die EAVCI NORRE Studie [186] war das erste europäische Projekt, welches Referenzwerte für Echokardiographiemessungen bezüglich Alter, Geschlecht und weiterer Kriterien ermittelte. Es war eine prospektive multizentrische Studie aus 23 Kliniken mit über 1000 Messungen. Ziel war es Normwerte in der Echokardiographie festzulegen. Diese Normwerte sollten als Referenzwerte für neue Studien dienen. Sugimoto et al. ermittelte aus dieser Studienkohorte 2D STE Werte, welche als Referenzen für zukünftige Strain-Messungen genutzt werden sollten [167]. Dabei galt es den Einfluss von Alter, Geschlecht und Herstellern

zu untersuchen. Von den ursprünglich 734 Probanden wurden, nach Ausschluss aufgrund unzureichender Bildqualität, 549 Patient*innen in die Studie aufgenommen. Es wurden unter anderem der longitudinale, zirkumferenzielle sowie der radiäre Strain gemessen. Zusammenfassend konnte die NORRE- Studie geeignete 2D-STE-Referenzbereiche liefern. Die multivariable Analyse zeigte, dass Alter und Geschlecht, jeweils unabhängig voneinander, mit allen Strain-Komponenten assoziiert sind. Bei Männern konnten niedrigere Strain- Werte (alle Komponenten) als bei Frauen festgestellt werden. Im Hinblick auf das Alter gab es Unterschiede innerhalb der verschiedenen Strain-Arten. Mit zunehmendem Alter zeigte sich der longitudinale Strain erniedrigt, der radiale und zirkumferentielle Strain hingegen nahmen zu. Für die GLS waren die Unterschiede zwischen den Referenzwerten bezüglich Gerätehersteller, Alter und Geschlecht verhältnismäßig gering ausgeprägt. Insgesamt konnte sich der GLS-Wert gegenüber dem radialen und zirkumferentiellen Strain bezüglich der klinischen Anwendung durchsetzen [167]. Er besticht durch eine niedrige Inter- und Intraobserver – Variabilität. Sein Referenzmittelwert in dieser Studie liegt bei $-22,5 \pm 2,7$ [167].

Tabelle 6 Referenzwerte "Strain" aus NORRE Studie [167]

	Männlich \pm SD	Weiblich \pm SD	Gesamt \pm SD	p-Wert
LS in %				
4 Kammerblick	$-21,6 \pm 2,8$	$-23,2 \pm 2$	$-22,6 \pm 3$	$<0,001$
2 Kammerblick	$-22,4 \pm 3,1$	$-23,8 \pm 3,3$	$-23,2 \pm 3,3$	$<0,001$
3 Kammerblick	$-21,2 \pm 3,1$	$-22 \pm 3,2$	$-21,6 \pm 3,2$	0,007
GLS	$-21,7 \pm 2,5$	$-23 \pm 2,7$	$-22,5 \pm 2,7$	$<0,001$

GLS = global longitudinal strain; SD = Standardabweichung; LS = longitudinal strain

2.2.7.5 Kardiale Magnetresonanztomographie

Eine weitere bildgebende Diagnostik liefert die kardiale CMR. Sie ist eine häufig angewandte nicht-invasive Methode bei Herzmuskelverletzungen. Es werden T1 und T2 – gewichtete Bilder sowie das Extrazellulärvolumen (EZV) zur Diagnostik bestimmt. In den aktuellen Guidelines des ESC zur Behandlung von CMP wird der Gebrauch des CMR als diagnostisches Mittel für die Erstuntersuchung von CMPi empfohlen [52].

Als Grundlage der CMR dienen unterschiedliche Signalintensitäten, welche auf einer Verschiebung von Volumenverhältnissen basieren. Das Myokard besteht aus drei

Kompartimenten: dem intrazellulären (ca., 75%), dem intravasalen (ca., 10%) und dem interstitiellen (ca., 15%) Raum. Letztere bilden zusammen das extrazelluläre Volumen. Liegt nun eine myokardiale Erkrankung vor, verschiebt sich das Volumen, meist zu Gunsten des extrazellulären Raumes. Die stärkste Signalintensität bei einer solchen Verschiebung zeigt die T2-Sequenz und die T1 -Sequenz mit KM. Das gewebeängigige Gadolinium-Kontrastmittel ist in der Lage sich in fibrotischem Gewebe anzulagern und in nicht-fibrotischem Gewebe schnell ausgewaschen zu werden. Diese Eigenschaft macht man sich für die Beurteilung von Herzmuskelschädigungen zu nutze. Durch die kurze T1 Relaxationszeit in den Fibrosearealen erscheint ein sichtbarer Kontrast zum gesunden Gewebe. Dementsprechend ist der Kontrast bei diffuser Fibrose unzureichend darstellbar, da wenig bis kein gesundes Gewebe vorliegt. Bei myokardialer Inflammation mit lokaler Fibrose hingegen lässt sich diese Methode sinnvoll einsetzen [187].

Durch das später entwickelte sogenannte „Mapping“ konnten nun auch diffuse Fibrose-Areale beurteilt werden. Im Gegensatz zu T1 – oder T2 -gewichteten Bildern (Relaxationszeiten) ist diese Methode in der Lage, sowohl die Visualisierung als auch die Quantifizierung von erkranktem Gewebe, unabhängig von lokaler oder diffuser Fibrose, zu ermöglichen. Das klassische T1-Mapping besteht aus einem initialen 180- Grad- Inversionspuls und die Magnetisierung wird in die transversale Ebene gekippt. Es entstehen Inversionszeiten, welche mit der Relaxationszeit in Relation gesetzt werden. Die T1-Zeit des Myokards ergibt sich aus dem T1-Wert der Muskelzellen und dem des EZV. Bei Fibrose, Ödem, oder Inflammation kommt es zu Veränderungen in der T1-Relaxationszeit.

Mit Hilfe des EZV lassen sich Rückschlüsse auf fokale sowie auf diffuse Fibroseareale ziehen. Er ist ein additiver diagnostischer Faktor, welcher in Prozent angegeben und unter Berücksichtigung des Hämatokrit berechnet wird. Normalwerte für EZV liegen bei 25,3% \pm 3,5% [188]. Ein EZV-Wert über 32% gilt als pathologisch [189].

Ein Nachteil der CMR sind Bildartefakte bei Patient*innen mit implantierten kardialen Geräten [190]. In einer Analyse aus 2023 wurde bei 171 Patient*innen mit kardial implantiertem elektronischen Device (CIED), die sich einer CMR-Untersuchung unterzogen hatten, untersucht, welche Methode zu einer Minderung von Bildartefakten führt [191]. Eine einfache Methode, um Bildartefakte zu verhindern, sei die Bildgebung bei angehobenem Arm bei Patient*innen mit linksseitig implantiertem CIED. Für Patient*innen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit viele CMR-Untersuchungen benötigen, könne erwogen werden, das CIED rechtsseitig zu implantieren. Es wurden jedoch mit der Zeit immer bessere technische Voraussetzungen geschaffen, um ein möglichst breites Patient*innenspektrum zu erreichen. So ist das CMR aktuell bei fast allen Situationen mit CIED anwendbar [192, 193].

Die Kontrastmittelgabe mit Gadoliniumanreicherung birgt einige Gefahren. Früher wurde bei Patient*innen mit reduzierter Nierenfunktion ein gewisses Risiko für eine Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose detektiert [194]. Insgesamt ist das CMR aber bei einer GFR > 30 ml/min durchführbar und die nephrogene Fibrose bei Einsatz von ständig neu entwickelten linearen oder makrozyklischen Gadolinium-Kontrastmitteln nicht mehr nachgewiesen. Für Patient*innen mit schwerer renalen Insuffizienz können neue CMR – Varianten ohne KM und neue Mapping-Verfahren zum Einsatz kommen [195]. Für Schwangere wird eine Kontrastmitteluntersuchung mit Gadoliniumanreicherung nicht empfohlen [196].

2009 erschienen die so genannten „Lake Louise Kriterien“ für CMR bei CMPi [138, 197]. Sie basieren auf drei Aspekten im Herzmuskelgewebe: Nekrose, Hyperämie und Ödem. Diese Kriterien werden aus T2 gewichteten CMR-Bildern mit früher- (EGE) und später Gadoliniumanreicherung (LGE) bewertet. Eine Myokarditis liegt bei zwei von drei positiven Kriterien mit einer Spezifität von 86% und einer Sensitivität von 72% vor [138, 198]. Aufgrund von enormen technischen Fortschritten bezüglich der CMR, insbesondere auch der Entwicklung von pixelweisen Mappings von T1 – und T2-Relaxationszeiten, wurden viele neue Studien angelegt und die Lake Louise-Kriterien 2018 überarbeitet [197]. Es sollten – aber müssen nicht zwingend – nur zwei Hauptkriterien erfüllt sein: Erstens kann das Marködem nicht nur über die T2-gewichtete Sequenz sondern auch über ein kardiales „Mapping“ nachgewiesen werden und zweitens ist die Gewebeverletzung in der T1-Sequenzierung durch EZV oder LGE bestimmbar. Die neue Studie zeigte, dass die höchste Spezifität einer akuten Inflammation bei Nachweis beider Hauptkriterien auftritt. Sollte jedoch nur eines der beiden Hauptkriterien erfüllt sein, zeige dies zwar eine niedrigere Spezifität, sei jedoch trotzdem ein sinnvoller Marker für weitere Untersuchungen der CMPi [197].

Oftmals ist die Durchführung eines CMR jedoch bereits aufgrund der Bereitstellung und finanziellen Möglichkeiten limitiert. Auch die ausreichende Kreislaufstabilität des Patient*innen muss für die Anwendung vorhanden sein.

2.2.7.6 Positronen Emissionstomographie und Computertomographie

Die Positronen Emissionstomographie (PET) wird im Rahmen der Diagnostik bei akuter Myokarditis oder CMPi eher selten angewandt [11]. Für Patient*innen mit Kontraindikation für ein CMR oder bei Verdacht auf Autoimmunerkrankungen kann es aber in Betracht gezogen werden. Besonders bei kardialer Sarkoidose lassen sich T-Zellen, Makrophagen oder Granulozyten, die das Myokard infiltrieren, durch den erhöhten Glukosestoffwechsel mittels gezielter Aufnahme des Glukoseanalogons 18F-Fluordeoxyglukose PET (FDG-PET) darstellen [11, 199]. Bei HCM, DCM und der Fabry-Krankheit ist die mikrovaskuläre

Dysfunktion ein wichtiger Prädiktor für ein ungünstiges Outcome der Patient*innen. Diese kann mit einer hohen Sensitivität von 89% mittels Regadenon-PET bewertet werden [200, 201]. Verglichen mit der EMB hat die FDG-PET in der Diagnostik für arrhythmogene CMP eine nur moderate Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 67% [202]. Einige Studien zeigten, dass seine Verwendung in Kombination mit CMR oder CT zur weiteren Diagnostik sinnvoll eingesetzt werden kann [203]. Für Patient*innen mit dem Verdacht einer CMP, zum Ausschluss einer KHK bei Kontraindikation für ein CMR oder bei CMP als Komorbidität bietet das kardiale CT eine sinnvolle Alternative [204].

2.2.8 Therapie

Die Task Force 4 „HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolaps, myocarditis and Marfan Syndrom“ empfiehlt bei gesicherter Myokarditis eine körperliche Schonzeit von mindestens sechs Monaten einzuhalten und erst mit der sportlichen Belastung zu beginnen, wenn LV-Funktion, Herzrhythmus, Entzündungsmarker und EKG wieder normalisiert sind [205].

2.2.8.1 Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich basiert die Therapie der CMPi auf der Herzinsuffizienztherapie [206]. Die aktuelle Leitlinie der ESC von 2021 empfiehlt bei Patient*innen mit HFrEF ($\leq 40\%$, NYHA II-IV) eine multimedikamentöse Therapie. Diese besteht als Basis aus Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) – Hemmer, Betablocker, Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist (MRA) und Natrium-Glucose cotransporter-2-Inhibitor (SGLT2 – Inhibitor). Diese Medikamente senken nachweislich das Risiko für Hospitalisierungen und Mortalität [207]. Als Alternative zu ACE-Hemmern werden Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder AT1-Rezeptorantagonisten mit Natrium-Hydrolyse-Inhibitor (ARNIs) eingesetzt.

In großen Studien über ACE-Inhibitoren, wie der CONSENSUS Trial Study über Enalapril [208] oder der HOPE-Studie [209] über Ramipril, konnte gezeigt werden, dass diese Medikamente die Mortalität und Hospitalisierungsrate bei Patient*innen mit HFrEF senken. Die COPERNICUS-Studie belegte für Betablocker eine deutliche Besserung der Symptomatik bei NYHA IV-Patient*innen. Auch das Risiko einer Verschlechterung der HF mit Krankenhausaufenthalt wurde verringert [210]. Es wird empfohlen, sobald die Diagnose der HFrEF besteht, mit der Therapie von ACE-Hemmern und Betablockern zu beginnen. Einen Vorteil von der Einleitung einer Betablocker-Therapie vor der eines ACE-Hemmers und umgekehrt zu erzielen, konnte bisher nicht gezeigt werden [211]. MRAs senken ebenfalls nachweislich die Mortalität und die Hospitalisierungsrate [212]. Sie gehören ebenfalls zur

Basismedikation bei HFrEF. Eine Anpassung und ggf. ein Pausieren der Medikation ist bei Patient*innen mit Nierenfunktionsstörung sowie bei Hyperkaliämie indiziert. Im Gegensatz zu Spironolacton bietet Eplerenon ein geringeres Risiko für Gynäkomastie [213].

ARNIs sind alternativ bei unzureichender Symptomlinderung trotz ACE Hemmer oder Sartan einsetzbar. Die PARADGM-HF- Studie zeigte eine geringere Hospitalisierungsrate aufgrund von Verschlechterung der HF, kardiovaskulärer Mortalität sowie Gesamtmortalität beim Einsatz von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril bei Patient*innen mit einer EF von $\leq 40\%$. In der Studie waren nur Patient*innen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) $> 30\text{ml/min}$ eingeschlossen [48]. Ein weiterer Vorteil von Sacubitril/Valsartan war die Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung, eine stabilere GFR sowie langsamere Kaliumwerterhöhung [214, 215]. Auffällig war eine höhere Wahrscheinlichkeit von Hypotensionen bei Gebrauch von Sacubitril/Valsartan im Gegensatz zu Enalapril. Verglichen mit den oben genannten Vorteilen ist dies jedoch als gering zu bewerten.

SGLT2 – Inhibitoren wie Empagliflozin oder Dapagliflozin werden bei Patient*innen zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie (OMT) mit ACE-Hemmer/ARNI, Betablocker und MRA empfohlen. Eine zusätzliche Diabeteserkrankung ist für diese Indikation keine zwingende Voraussetzung. Es konnte in verschiedenen großen Studien der Nutzen von SGLT2-Inhibitoren bewiesen werden. So zeigte die EMPEROR-Studie eine Reduktion von Hospitalisierung und kardiovaskulärem Tod um 25% für Empagliflozin [216]. Die Patient*innen aus dieser Studie wiesen, trotz OMT, NYHA II-IV Symptome und eine LVEF $\leq 40\%$ auf. Die GFR betrug bei allen Patient*innen $> 20\text{ml/min}$.

Akut dekompensierte Patient*innen profitieren bei einem hypervolämischem Zustand von einer Therapie mit Schleifendiuretika [217]. Eine große randomisierte Untersuchung mit 6800 Patient*innen der Digitalis Investigation Group fand heraus, dass die Einnahme von Herzglykosiden zwar einen geringeren Anteil an Hospitalisierungen, jedoch keine Verringerung der Mortalitätsrate ergab [218].

Der Einsatz von antiarrhythmischen Medikamenten als Therapie für HF oder CMP hat sich bislang, abgesehen von Betablockern, nicht durchgesetzt. Eine Metaanalyse mit 6500 Patient*innen zeigte, dass die prophylaktische Gabe von Amiodaron bei chronischer HF die Gesamtmortalität um 13% senkt [219], jedoch zeigten Bardy et.al, dass bei Herzinsuffizienz NYHA II – III Amiodaron keinen positiven Effekt auf die Überlebensrate hat [220].

2.2.8.2 *Herzschrittmacher und Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren*

Innerhalb der oben genannten Studie führte die Therapie mittels implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) hingegen zu einer Verringerung der Mortalität um 23%. In dem „Report of

the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and the Task Force on Practice Guidelines" [221] von 2009 wurden bestehende Richtlinien über das therapeutische Vorgehen bei Herzinsuffizienz überarbeitet. Das Einsetzen eines ICD wird bei „nicht-ischämischer Kardiomyopathie ohne HF und einer LVEF unter 30%“ geraten. Die Patient*innen sollten sich dabei in NYHA I befinden, mit einer optimalen medikamentösen Therapie eingestellt und eine Aussicht auf ein Überleben bei guter Herzfunktion von über einem Jahr haben [221].

Zwei multizentrische, prospektive, randomisierte Studien zu Resynchronisationstherapie und ICD (MADIT CRT und REVERSE) zeigten eine verminderte Morbidität für Patient*innen mit leichter HF [222, 223]. Insbesondere bei Patient*innen mit einem breiten QRS ≥ 150 ms und/oder typischem Linksschenkelblock und stark eingeschränkter LVEF wurden Verbesserungen nach Implantation von Herzschrittmacher oder ICD festgestellt [224]. Außerdem korrelierten das Ausmaß des reversen Remodellings und die klinische Verbesserung in der MADIT-CRT Studie miteinander [225]. Dass das Risiko an einem plötzlichen Herztod durch Arrhythmien zu versterben nach Implantation eines ICD reduziert war, konnte in einer Studie mit 458 Patient*innen von Kadish et.al gezeigt werden [226]. In dieser Studie handelte es sich um Patient*innen mit schwerer, nicht ischämischer CMP, welche bereits medikamentös mit ACE-Inhibitoren und Betablockern behandelt wurden.

2.2.8.3 Antiinflammatorische Therapie

Zum Thema anti-entzündliche Therapie publizierten Parillo et al. 1989 eine erste größere randomisierte Studie, in der von 102 Patient*innen mit idiopathischer DCM die Hälfte mit Prednison und die restlichen mit einem Placebo behandelt wurde. Es stellte sich zwar eine leichte Besserung mit einer täglich hohen Dosis Prednison ein, jedoch erzielte dies keine relevante Besserung der LV-Funktion, sondern drastische Nebenwirkungen. Zusammengefasst hat der Einsatz von Prednison einen zu geringen Nutzen und sollte nicht standardmäßig bei DCM eingesetzt werden [227].

2001 untersuchte Wojnicz et al. den Effekt von Immunsuppressiva bei DCM-Patient*innen mit durch EBM nachgewiesener Humanes Leukozytenantigen (HLA) -Expression. Hier konnte ein langfristiger Nutzen der Therapie mit Prednison und Azathioprin erzielt werden [228].

Ein vielversprechendes Medikament in der Therapie der CMPi scheinen intravenöse Immunglobuline zu sein, da sie Zytokine der Inflammation unterdrücken und oxidativen Stress reduzieren [229]. Immunmodulatorische Ansätze haben bereits Erfolge bei Patient*innen mit chronisch viraler CMP erzielt. Teils führte die Therapie mit IFN- β -1B zu einer Beseitigung des Virus, teilweise sogar zur vollständigen Elimination [230]. Eine echte Alternative als Therapie

für CMPI zur bisherigen HF-Therapie liegt bisher nicht vor. Vor einer Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen sollte der Erregernachweis gesichert werden [206].

3 Material und Methoden

3.1 Patient*innenkollektiv

Die Ergebnisse dieser Dissertation basieren auf der retrospektiven, monozentrischen Datenbank der Heart Failure Studie Mainz (My Biopsy-HF-Studie, DRKS #22178). Diese wurde von der Ethikkommission Rheinland-Pfalz als mit den gesetzlichen Bestimmungen und der Deklaration von Helsinki übereinstimmend genehmigt. Von allen eingeschlossenen Personen wurde eine Einverständniserklärung zur Verwendung von EMB-Gewebeproben für weitere wissenschaftliche Zwecke eingeholt.

Das Patient*innenkollektiv umfasste 517 Patient*innen aus dem Zeitraum vom 14.10.2012 bis 18.12.2018, welche aufgrund von Symptomen der HF wie z.B. Dyspnoe, Angina-Pectoris – Beschwerden oder Leistungsminderung in der allgemeinen Notaufnahme, der CPU (Chest Pain Unit) oder in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz vorstellig wurden.

Alle Patient*innen erhielten zum Ausschluss ischämischer Ursachen eine Koronarangiographie. Im Zuge dessen konnte eine EMB durchgeführt werden. Die Entscheidung für eine Myokardbiopsie basierte auf den Empfehlungen der AHA, der ACC und des ESC von 2007 [125]. Die Ergebnisse wurden in eine Datenbank eingepflegt. Retrospektiv waren also Patient*innen in die Studie eingeschlossen, deren HF nicht durch ischämische Ereignisse, Herzklappenerkrankungen oder systemische Erkrankungen mit bekannter kardialer Beteiligung erklärbar war. Außerdem ausgeschlossen wurden diejenigen, deren Proben eine relevante Viruslast aufzeigten.

Die Auswertung der Patient*innenakten beinhaltete die persönliche Anamnese, die klinischen Befunde, Laborparameter, Echokardiographieparameter und den Befund der EMB, einschließlich der viralen Aktivität. Folgende eigenanamnestische Daten wurden bei Aufnahme erfasst: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Medikamenteneinnahme, bekannte Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie oder familiäre Disposition. Außerdem wurden Informationen zu Symptomen wie Infekte, Schwindel, Synkope, Husten, Palpitation, Angina pectoris - Beschwerden, Dyspnoe und Ödemen gesammelt. Die zugehörige NYHA-Klassifikation wurde ebenfalls notiert.

Die obengenannten klinischen Daten wurden im Zeitraum 2012 – 2018 gesammelt und in die Datenbank eingepflegt. Der Inhalt bildete die Grundlage für die Analyse der apparativen Diagnostik.

3.2 Laborparameter

Es fand bei jeder Aufnahme der Patient*innen eine Blutabnahme unter standardisierten Bedingungen mittels Aspirationssystem statt. Durch das klinikeigene Labor konnte zeitnah eine Bestimmung folgender Werte durchgeführt werden. In nativen Serumröhrchen wurden Troponin I, CK, CRP, Kreatinin, Harnstoff und die GFR ermittelt. Das mit gerinnungshemmendem Kalium-EDTA befüllte Röhrchen wurde auf BNP, Hämoglobin (Hb) und Leukozyten untersucht. Die Referenzwerte und Einheiten der Parameter sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7 Einheiten und Referenzbereiche der Laborparameter

Parameter	Einheit	Referenzbereich
Troponin I	pg/ml	<100
CK	U/L	30-170
CRP	mg/l	<5
Kreatinin	mg/dl	0,6-1,1
Harnstoff	mg/dl	7-19
GFR MDRD Formel	ml/min	75-115
BNP	pg/ml	<150 (weiblich) <100 (männlich)
Hb	g/dl	12-16
Leukozyten	Leukozyten/nl	3,5-10

3.3 Methodik

3.3.1 Elektrokardiogramm

Bei Aufnahme erfolgte die Durchführung eines standardisierten 12-Kanal – EKG, (Ruhe-EKG in liegender Position) durch hierfür geschultes medizinisches Personal. Der anschließende Befund wurde durch ärztliches Personal durchgeführt, wobei zudem eine fachärztliche Supervision sichergestellt wurde. Folgende Parameter wurden in die SPSS-Datenbank übertragen: Herzfrequenz (bpm), Herzrhythmus, T-Negativierungen (ja / nein), ST-Strecken-Hebungen (ja/nein) und Auffälligkeiten des QRS-Komplexes z.B. bei Blockbildern oder Schrittmacher-Rhythmen.

3.3.2 Transthorakale Echokardiographie

Während des Krankenhausaufenthaltes erfolgte bei jedem Patienten eine standardisierte, farbkodierte, zweidimensionale transthorakale Echokardiographie. Die Ultraschalluntersuchung des Herzens wurde von hierfür speziell geschultem ärztlichen Personal des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Für die Untersuchung wurden die folgenden Geräte verwendet: Gerät *iE33 von Philips*, das *Vivid E9 von General Electrics* sowie das *Acuson s2000 von Siemens*. Die Untersuchung erfolgte in standardisierter Linksseitenlage der Patient*innen unter ergänzender Anwendung von Atemmanövern. Bei Bildfrequenzen von 50-100 fps konnten standardmäßig 2-4 Herzzyklen betrachtet werden. Die Datensätze wurden in das Bildarchivierungs- und Kommunikationsprogramm *Xcelera* übertragen, dort gespeichert und so der offline-Bearbeitung zur Verfügung gestellt.

Zur echokardiographischen Untersuchung ist die zweidimensionale (2D) Technik, gegebenenfalls mit M-Mode (eindimensional), und die Spektral- und Farbdopplertechnik geeignet [231]. Die Beurteilung der systolischen LV-Funktion erfolgte durch die EF mittels biplaner Scheibchensummationsmethode nach Simpson im apikalen Vier- und Zweikammerblick [156]. Die kürzlich veröffentlichten Leitlinien der ESC waren dabei Grundlage für die hier durchgeführten Analysen. Die Einteilungen der Phänotypen der HF erfolgte basierend auf den aktuellen Empfehlungen der ESC. Demnach wurden die Patient*innen in die folgenden Gruppen aufgeteilt: HFpEF bei LVEF $\geq 50\%$, HFmrEF bei LVEF 41%-49% und HFrEF bei LVEF von $<40\%$ [207].

Zur genauen Evaluation der diastolischen linksventrikulären Funktion wurde im apikalen Vier-Kammer-Blick das Einstromprofil während der Diastole über der Mitralklappe aufgezeichnet. Hierfür wurde das sample volume des Pulse-wave-Dopplers (pw-Doppler) während der Diastole oberhalb der Segelränder der Mitralklappe positioniert. Die Messungen erfolgten in mitt-Expiration. Um das Verhältnis (E/A) der frühen und späten diastolischen Füllungsgeschwindigkeiten zu berechnen, wurden die jeweiligen Spitzenwerte (E- und A-Welle) gemessen. Die E-Welle beschreibt hierbei die Geschwindigkeit des Blutflusses während der frühdiastolischen linksventrikulären passiven Füllung. Die A-Welle hingegen bezeichnet die Geschwindigkeit der spät-diastolischen aktiven Füllung, welche durch die Vorhofkontraktion ausgelöst wird. Diese beiden Flussprofile lassen sich durch zwei Spitzen (E und A) darstellen.

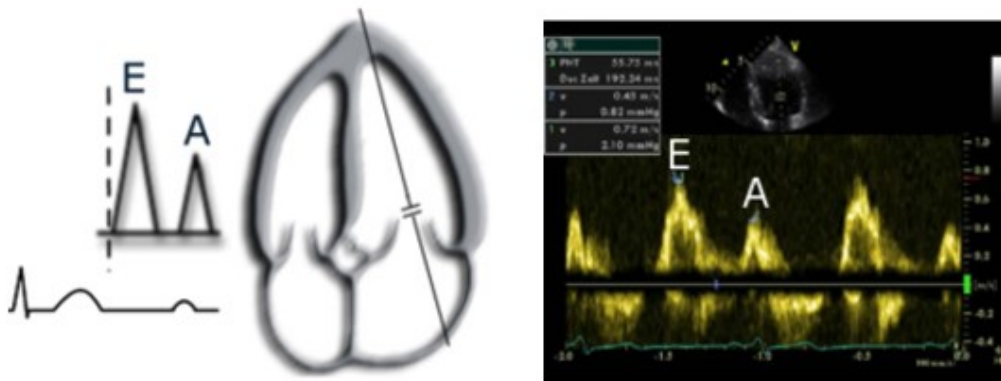


Abbildung 11 PW-Doppler Messvolumen

E und A Flussprofil sowie Platzierung auf Höhe der Mitralspitzen[207]

Im Folgenden wurde die Mitralflussgeschwindigkeit näher untersucht, um Aufschlüsse gegenüber der diastolischen Dysfunktion zu erhalten. Hierzu wurde das Messvolumen des PW-Dopplers auf Höhe des lateralen Mitralanulus platziert und so die an der Ventrikelwand zum Zeitpunkt der frühdiastrischen LV-Füllung entlangfließende Blutflussgeschwindigkeit (E') gemessen. Außerdem wird analog zur medioseptalen Messung die spätdiastrische Füllung (A') gemessen. Setzt man nun E und E' ins Verhältnis lassen sich Aussagen bezüglich des enddiastolischen Drucks bestimmen (LVEDP). Hierbei ist zu beachten, dass durch die Doppler-Echokardiographie nur Geschwindigkeiten messbar sind. Aussagen bezüglich der Druckgradienten lassen sich aber mithilfe der Benoulli-Gleichung ($V^2 \cdot 4 = DP$) abschätzen.

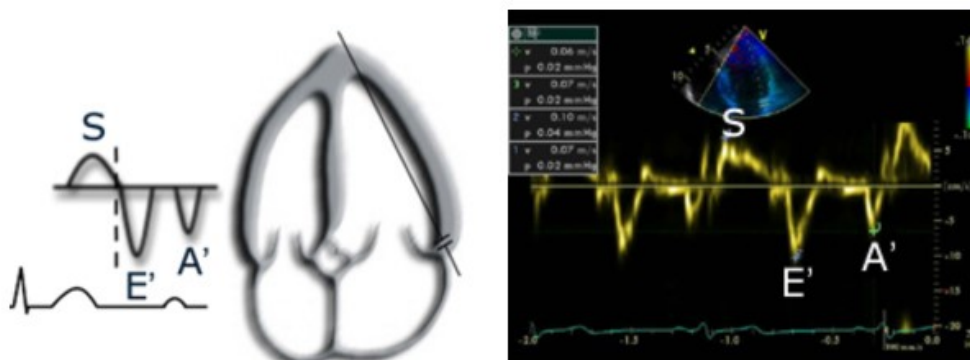


Abbildung 12 Platzierung des PW-Dopplers auf Höhe des lateralen Mitralanulus

Es zeigen sich eine antegrade systolische Welle (S), und zwei diastolische retrograde Wellen (E' und A') [232]

Zur Bestimmung der LV- Masse und zur Beurteilung möglicher Hypertrophien können verschiedene Messmethoden angewandt werden. Die LV-Innendurchmesser wurden mit Hilfe des M-Mode in parasternaler Anlotung gemessen. Für weitere Messungen wurde die 2D-Echokardiographie angewandt. Alle Messungen wurden nach den aktuellen Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) am Ende der Diastole und stets senkrecht zur Hauptachse des zu untersuchenden Objektes durchgeführt [156].

Die Berechnung der relativen Wanddicke kann mittels folgender Formel bestimmt werden.

$$\text{relative Wanddicke (RWD)} = \frac{2x \text{ Hinterwanddicke}}{\text{LV Innendurchmesser am Ende der Diastole}}$$

Nun lässt sich die linksventrikuläre Massenzunahme wie folgt kategorisieren. Eine RWD von $> 0,42$ gilt als konzentrisch, eine $RWD \leq 0,42$ als exzentrisch und bei normaler Ventrikelgröße mit erhöhter RWD spricht man von konzentrischem Remodeling.

Folgende weiteren Daten der Echokardiographie wurden notiert: LVEF in %, linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), interventrikulär septaler enddiastolischer Durchmesser (IVSED), interventrikulär septaler endsystolischer Durchmesser (IVSES, linksventrikuläre posteriore enddiastolische Wanddicke (LWPED), linksventrikuläre posteriore endsystolische Wanddicke (LWPWES), LV-Füllung (Schweregrad I-III), Mitralklappeninsuffizienz (MI), pulmonalarterieller Druck Vena cava inferior, Perikarderguss (ja/nein). Die Ergebnisse wurden der Datenbank hinzugefügt und dienten der späteren Analyse.

Tabelle 8 Normalwerte für echokardiografische Parameter

der LV-Größe und -Funktion je nach Geschlecht [156]

Echokardiographie-Parameter	Männer Durchschnitt ± SD	Frauen Durchschnitt ± SD
LVEDD (mm)	50,2 ± 4,1	45,0 ± 3,6
LVESD (mm)	32,4 ± 3,7	28,2 ± 3,3
LVEDV (ml)	106 ± 22	76 ± 15
LVESV (ml)	41 ± 10	28 ± 7
IVSED (cm)	0,6 – 1	0,6 – 0,9
LVPW (cm)	0,6 - 1	0,6 – 0,9

LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen; IVSED: interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch; LVPW: linksventrikulärer Hinterwanddicke

3.3.3 Messung Global Longitudinal Strain

Mit Hilfe der automatischen Speckle-Tracking-Software (*QLab*[®] 13.0, Philips Health Care, Hamburg) wurde durch mich als Anwenderin (nach voriger Schulung durch ebenfalls geschultes Personal) die GLS offline im Vier-, Zwei- und Dreikammerblick gemessen und anschließend unabhängig von einem Facharzt für Kardiologie kontrolliert. Hierfür berechnete das Programm automatisch eine Gesamt-GLS aus den jeweiligen Durchschnitts-GLS der drei verschiedenen Kammerblicke. Im Falle unzureichender Ergebnisse, meist aufgrund mangelnder Bildqualität, wurde der Datensatz von der Analyse ausgeschlossen.

Um eine GLS-Messung durchzuführen, wurde zunächst der Datensatz der Echokardiographie in *Xcelera* anhand des Biopsiedatums herausgesucht. Dieser konnte nun in der Schnellansicht bereits ein erstes Mal auf Vollständigkeit und Bildqualität untersucht werden. Nachdem die Echokardiographiebilder (auf dem Server) zwischengespeichert bzw. heruntergeladen waren, erlaubte das Programm *QLab*[®] den Zugriff auf die jeweiligen Dateien. Nun mussten die qualitativ hochwertigsten Bilder von Vier-, Zwei- und Dreikammerblick durch den Benutzer bestimmt werden, damit anschließend automatisch ein Gesamt-GLS-Wert aus ihnen berechnet werden konnte. Das Ergebnis wurde überprüft. Es bestand die Möglichkeit, die Linien entlang des Endo- und Epikards manuell zu verschieben, falls eine Korrektur nötig war. Es wurden Werte für die jeweiligen Einzelmessungen der verschiedenen Kammerblicke sowie

der Gesamtwert der GLS ermittelt. Diese wurden anschließend in die Datenbank übertragen und so zur Analyse und Auswertung durch SPSS® bereitgestellt.

3.3.4 Koronarangiographie und Endomyokardiale Biopsie

Die Myokardbiopsien wurden entweder vom rechten Ventrikel (Septum) oder von der linken Ventrikelwand entnommen. Um an den linken Ventrikel zu gelangen, wurden der Zugangsweg über die rechte oder linke Femoralarterie oder die A. radialis gewählt. Für die Biopsieentnahme aus dem rechten Ventrikel wurde die Femoralvene punktiert.

Je nach zu punktierendem Gefäß wurden verschiedene Kathetersysteme verwendet. Für die RV-EMB wurde ein 9F FastCath-System verwendet. Erfolgte die LV-EMB transfemorale wurde ein 8F-MP-GC-System oder ein 7,5F-Eaucath-System (Asahi Intecc; mantelloses System) eingesetzt. Das 7,5F Eaucath-System (Asahi Intecc) wurde ursprünglich für den Einsatz bei komplexen transradialen Koronarangiographien entwickelt [128]. Durch die äußere hydrophile Schicht werden Irritationen an der Gefäßwand verhindert und das Einführen erleichtert. Außerdem reduziert es Gefäßspasmen und wirkt schmerzreduzierend. Aufgrund eines speziellen Flechtmusters ergibt sich eine bessere Drehmomentstabilität und Flexibilität. Gleichzeitig wird das Lumen nicht beeinträchtigt. Im Außendurchmesser ist dieses System kleiner als eine 6F-Einführungsschleuse. Er beträgt 2,49 mm. Die Passage einer 1,8 mm-Biopsiezange ist hier bei einem Innendurchmesser von 2,05 mm ohne Störung möglich.

Alle EMB-Prozeduren wurden von Spezialisten (Kardiologie I, medizinische Klinik Universitätsmedizin Mainz) mit jahrelanger Erfahrung sowohl in der transradialen, als auch in der transfemorale perkutanen Koronarintervention, durchgeführt.

Im Folgenden wird der Ablauf einer EMB anhand einer LV-EMB über die A. radialis näher erläutert. Nach lokaler Anästhesie wurde die 6F-Schleuse in die rechte A. radialis eingeführt. Die Patient*innen erhielten intraoperativ 5000 I.E. unfraktioniertes Heparin sowie zusätzlich 0,2mg Nitroglycerin, um einen Gefäßverschluss- oder Spasmus zu vermeiden. Zum Ausschluss einer relevanten KHK als Ursache der HF wurde bei Bedarf vorher eine Koronarangiographie durchgeführt. Nun wurde ein Pigtail Katheter in den LV vorgeschoben. Ein langer J-Draht (260 cm, 0,03500) wurde eingesetzt, um die ventrikuläre Position zu halten. Anschließend wurde der Pigtail und die radiale 6-F-Schutzhülle gegen einen 7,5-F-Mehrzweck-Führungskatheter ohne Ummantelung (MP1.0, Asahi Intecc, Kat.-Nr. G7MP10-0-L100) ausgetauscht. Der Mandrin wurde entfernt, sobald die Aorta ascendens erreicht war. Anschließend konnte der Führungskatheter vorsichtig über den Draht in die LV-Höhle vorgeschoben werden. Nun wurde der J-Draht entfernt und ein Y-Konnektor für die Messung der LV-Druckkurve eingebracht. Es folgte die Lageüberprüfung der Katheterspitze in anteriorer

Schrägposition (LAO 20°), wobei die Spitze auf die seitliche LV-Wand zeigte. Für die Visualisierung wurden 10 ml KM injiziert. Der Abstand zur LV-Wand sollte 2-3 cm betragen. So konnten das Rupturrisiko und damit einhergehende Blutungen beim Öffnen der Biopsiezange minimiert werden. Vor der Biopsie wurde die aktivierte Gerinnungszeit (aPT) überprüft. Sie sollte bei 250-300 Sekunden liegen, um Thromboembolien während des Eingriffs zu verhindern. Unabhängig vom Zugangsweg wurde für alle Biopsien dasselbe Modell der Biopsiezange (Medwork bioptom, 180cm, 1,8mm, Kat.-Nr. BIO-C4-18-180) verwendet. So konnten bis zu acht Biopsien vom rechten Ventrikelseptum oder der Seitenwand des linken Ventrikels entnommen werden. Die Biopsiezange wurde über den Y-Konnektor in den Führungskatheter (MP1) eingeführt. Die Zange wurde dicht an die Spitze des Katheters vorgeschoben und die korrekte Lage des Drahtes mittels Durchleuchtung überprüft. Noch im Führungskatheter wurde die Zange geöffnet, um ein Einreißen des Endokards zu verhindern. Daraufhin folgte das vorsichtige Verschieben bis in die linke Ventrikelseitenwand. Sofort nach Verspüren von Widerstand wurde die Zange geschlossen und zurückgezogen. Dieser Schritt wiederholte sich um die gewünschte Anzahl von Biopsien. Nach der letzten Entnahme wurde der mantellose Führungskatheter entfernt und ein TR-Band VR (Terumo) zur Blutstillung angelegt.

Intraprozedural wurden der Herzrhythmus und der invasive Blutdruck kontinuierlich überwacht. Außerdem erhielten alle Patient*innen selbstklebende Defibrillatorelektroden. Die postoperative Überwachung von Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz bestand für mindestens 30 Minuten im Katheterlabor. Ebenfalls wurde ein Perikarderguss mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) ausgeschlossen. Danach erfolgte die weitere Überwachung auf der kardiologischen Station. Am Folgetag wurde erneut ein TTE bei allen Patient*innen durchgeführt. Anschließend erhielten alle Patient*innen, die keine dauerhafte Antikoagulation einnahmen, ASS 100 mg einmal täglich für vier Wochen, um arterielle Embolien an den Biopsiestellen zu vermeiden.

Im Unterschied zu den Patient*innen, welche über die A. radialis punktiert wurden, erhielten die Patient*innen einer LV-EMB über den femoralen Weg nur Heparin. Ausnahme waren Patient*innen, welche mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden und der laborchemische INR-Wert > 2,5 lag. Diese erhielten während der LV-EMB (intrafemoral oder intraradial) kein Heparin. Patient*innen, welche sich einer RV-EMB unterzogen, erhielten routinemäßig weder Heparin noch Nitroglycerin. Bei elektiven EMB-Eingriffen und gleichzeitiger Einnahme von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) wurde das Medikament 24 Stunden vor den Eingriffen pausiert.

3.3.5 Histologie, Immunhistochemie und Molekularbiologie

Die Herzmuskelproben wurden unmittelbar nach Entnahme in eine Lösung (RNAlater, Ambion Inc., Austin, Texas) zur RNase-Inaktivierung und RNA-Stabilisierung des Herzmuskelgewebes überführt. Für die immunhistochemische Auswertung wurden die Proben mittels Tissue Tec (SLEE, Mainz) eingebettet und anschließend sofort in Methylbutan schockgefroren. Diese wurde zuvor mittels Flüssigstickstoff heruntergekühlt und bei -80°C gelagert.

Die histologische, immunhistochemische sowie molekularbiologische Untersuchung führte das Institut für Kardiale Diagnostik und Therapie (IKDT) in Berlin durch. Die eingebetteten Proben wurden serienmäßig in 5mm dicke Gefrierschnitte geschnitten und dann auf 10%iger Poly-L-Lysin beschichteten Objektträgern platziert.

Im Rahmen eines routinemäßig durchgeführten Workups bei unklarer HF wurden histologische und immunhistochemische Untersuchungen sowie ein Virusgenom-Nachweis durchgeführt. Die histologischen Untersuchungen wurden an formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Präparaten durchgeführt, die mit den Reagenzien Hämatoxylin und Eosin (H&E), Azan, Elastika-van-Gieson (EvG) und Periodic Acid-Schiff (PAS) nach Standardverfahren gefärbt wurden. Eine aktive Myokarditis wurde nach den histopathologischen Dallas-Kriterien diagnostiziert. Immunhistochemische Untersuchungen wurden an RNA-Lasser-fixierten, kryoeingebetteten EMBs durchgeführt.

Entzündliche Prozesse wurden mit spezifischen Antikörpern durch Identifizierung der Immunzellinfiltration und der Expression von Zelladhäsionsmolekülen nachgewiesen. Die Gewebeproben der Patient*innen dieser Arbeit wurden auf CD3-positive (Dako, Verdünnung 1:25) und CD11a/LFA-1-positive (ImmunoTools, Verdünnung 1:250) Lymphozyten getestet. Ebenfalls untersucht wurde das Vorhandensein von Makrophagen Mac-1 (ImmunoTools, Verdünnung 1:500), positivem Perforin (zytotoxische T-Zellen) (clone δG9 , BD Bioscience, Verdünnung 1:150), Zelladhäsionsmolekülen wie HLA-1 (Human leucocyte antigen-1) (Dako, Verdünnung 1:2000) und ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1) (ImmunoTools, Verdünnung 1:800).

Gemäß der Erklärung der ESC [73] wurde eine myokardiale Entzündung bei Nachweis von ≥ 14 Leukozyten pro mm^2 diagnostiziert, wobei dafür ≥ 7 CD3+ T-Lymphozyten pro mm^2 vorliegen mussten (Dako; Verdünnung 1:700). Darüber hinaus wurden ≥ 14 LFA-1+ Lymphozyten pro mm^2 (ImmunoTools; Verdünnung 1:250), ≥ 35 MAC-1+ Makrophagen pro mm^2 (ImmunoTools; Verdünnung 1:500), ≥ 40 CD45R0+ Gedächtnis-T-Zellen pro mm^2 (Dako, Verdünnung 1:600) und $\geq 2,9$ Perforin positive zytotoxische Zellen pro mm^2 (BD Bioscience; Verdünnung 1:150) als pathologisch angesehen.

In Anlehnung an eine zuvor veröffentlichte Studie, wurde eine Inflammation wie folgt definiert: Eine Inflammation besteht bei Gewebeproben mit $\geq 7,0$ CD3+ Lymphozyten/mm² und/oder $\geq 35,0$ Mac1 Makrophagen/mm² [233].

Die Diagnose einer relevanten myokardialen Viruslast erfolgte mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion (PCR). Mit dieser Methode konnten die genomischen Sequenzen der häufigsten Viren für Myokarditis nachgewiesen werden. Hierunter fielen Enteroviren, Adenoviren, CMV, HSV, EBV, HHV 6, PVB19 und Influenza A und B. Im Falle einer relevant hohen Viruslast wurden die Patient*innen von der Studie ausgeschlossen.

3.4 Statistische Methodik

Mithilfe des Programms Excel[®] (Mikrosoft) konnten die Daten der Patient*innenkohorte in tabellarischer Form angelegt und gespeichert werden. Das Statistikprogramm SPSS[®] (Version 23.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois) ermöglichte die statistische Analyse. Somit konnte die deskriptive Statistik für die Patient*innenkohorte ausgewertet werden und eine übersichtliche Darstellung der empirischen Daten erfolgen. Als Lagemaß wurde der Median und als Streuungsmaß der Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Absolute Zahlen mit zugehörigen Prozentwerten wurden außerdem in die Analyse einbezogen. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der möglichen Parameter auf das Vorhandensein einer CMPi (Alter, Geschlecht, Symptome, Echokardiographie, Laborparameter) bivariat ermittelt und mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Fischer-Test auf Unabhängigkeit überprüft. Um die beiden Gruppen („Inflammation vs. keine Inflammation) auf Unterschiede hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz zu untersuchen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Eine Möglichkeit die Aussagekraft von Laborparametern zu vergleichen und zu optimieren, bietet die Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating curve, ROC). Dabei wird die Sensitivität auf der y-Achse und die Spezifität auf der x-Achse gegeneinander aufgetragen. Nun lässt sich für jeden Punkt des Grenzwertes für ein positives Laborparameterergebnis eine andere Kombination aus Sensitivität und Spezifität ablesen. Eine eingezeichnete Diagonale zeigt dabei die „Ratewahrscheinlichkeit“, bei welcher der untersuchte Wert keinen Einfluss auf die Diagnosefindung besitzt. Die ROC wurde im Zusammenhang mit Inflammation für TnI, BNP, CRP und GLS berechnet. Als Maß für die Güte des Tests wurde die Fläche unter der ROC („Area under the curve“, AUC) mit einem Konfidenzintervall von 95% verwendet. Die Fläche kann Werte zwischen „0“ und „1“ annehmen, dabei zeigen höhere Werte eine bessere Güte.

Die für die Patient*innenkohorte optimierten Grenzwerte wurden über den Youden – Index bestimmt. Der ideale Schwellenwert basiert auf einem optimalen Gleichgewicht zwischen Spezifität und Sensitivität. Er ist derjenige Wert, für welchen Spezifität und Sensitivität zusammen maximiert werden. Rechnerisch kann er über den Youden-Index bestimmt werden: Sensitivität + Spezifität -1 [234]. Dabei werden Werte zwischen „0“ und „1“ angenommen. Als statistisch signifikant wurden Werte von $p < 0,05$ angesehen.

Mittels univariater und multivariater logistischer Regressionsanalyse konnte schließlich der Einfluss verschiedener Vorhersagewerte in Bezug auf CMPi untersucht werden. Hierfür wurden die Patient*innenoptimierten Grenzwerte aus den ROC – Analysen verwendet. Dargestellt wurden die Ergebnisse als Odds Ratio (OR) und 95% CI. Die Adjustierung der multivariaten Regressionsmodelle erfolgte zum einen an Alter, Geschlecht und Adipositas und andererseits an kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF). Letzteres beinhaltete das Rauchen in der Vorgeschichte, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie.

4 Ergebnisse

4.1 Patient*innenkollektiv

Insgesamt wurden zunächst 517 Patient*innen, bei denen im Zeitraum von 2012 bis 2018 eine EMB aufgrund einer nicht-ischämischen und nicht-valvulären HF durchgeführt wurde, in die Studie eingeschlossen. Nach Vorlage der histologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Ergebnisse wurden schließlich Patient*innen, bei denen keine Daten bezüglich einer Inflammation (CD3+ oder MAC1) vorlagen oder eine relevante Viruslast nachweisbar war, ausgeschlossen. Von den anfänglich 517 Patient*innen, konnten 70 Fälle ohne CD3+ oder MAC1-Daten detektiert werden. Es verblieben daher 447 Patient*innen. Hierunter fanden sich wiederum 50 Patient*innen, deren Biopsie eine relevante Virusaktivität aufzeigte. Somit verblieb für diese Arbeit ein Patient*innenkollektiv von $n = 397$ (s. Abbildung 9).

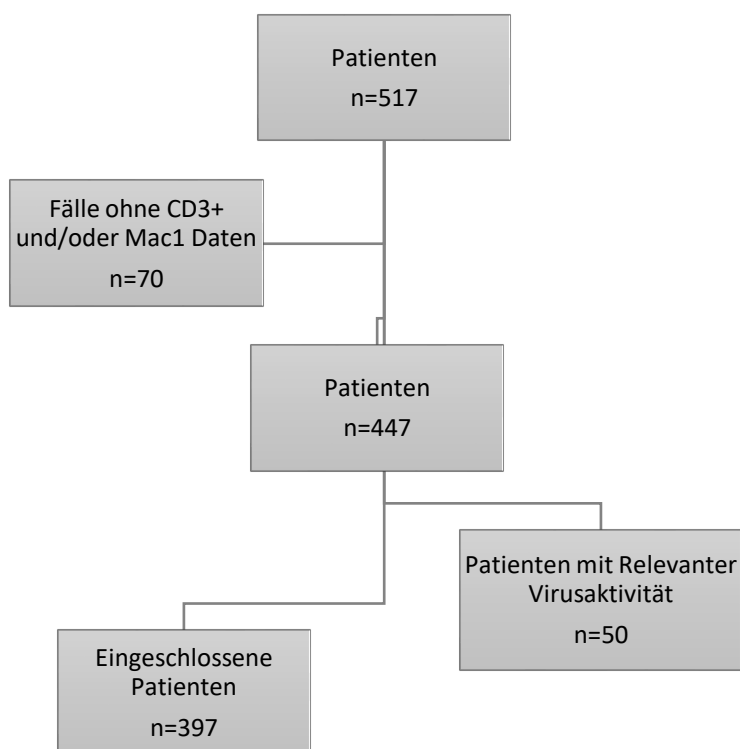


Abbildung 13 Flussdiagramm des Patient*innenkollektivs

4.2 Merkmale des Patient*innenkollektivs

Das Durchschnittsalter lag bei 54 Jahren [IQR 43/64]; 71,3% davon waren männlich. Der BMI betrug im Median 26,8 kg/m². Unter den Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren trat die arterielle Hypertonie mit 48,6% am häufigsten auf.

Als Symptom bei HF trat Dyspnoe mit 71,7% am häufigsten auf. Von diesen Patient*innen waren 43,7% der Patient*innen in NYHA III oder IV eingestuft. Des Weiteren klagten 32,4% bei Aufnahme unter Angina Pectoris und bei 19,1% konnten Ödeme nachgewiesen werden. Die Dauer der Symptome variierte stark innerhalb der einzelnen Zeiträume; weniger als zwei Wochen (36,4%), zwei bis 12 Wochen (30,3%) und mehr als drei Monate (32,6%). Unter den echokardiographischen Untersuchungen ergab die mediane LVEF 30% [20,0/40,0] und der mediane LVEDD 5,9 mm [5,2/6,6]. Die GLS war mit -8,8 % [-12,25/-6,0] reduziert. Laborchemisch konnte ein medianer BNP – Wert von 447 pg/ml [137/1188,5] festgestellt werden. Die mediane Anzahl von CD3⁺-Zellen lag bei 6,47/mm² [IQR 2,0/16,085], die der Mac-1 bei 33,6/mm² [16,9/58,1], wobei die Grenzwerte für eine Inflammation bei ≥ 7,0 CD3⁺ Lymphozyten/mm² und/oder 35,0 Mac1-Makrophagen/mm² lagen.

Tabelle 9 Merkmale der Patient*innencharakteristik

n	397
Alter in Jahren	54 [43/64]
männlich	283 [71.3%, n = 397]
BMI	26.8 [24.0/30.0]
Vorerkrankungen und RF	
Diabetes mellitus	64 [16.1%, n = 397]
Hypertonie	193 [48.6%, n = 397]
Alkohol	26 [6.6%, n = 394]
Nikotin	186 [47.1%, n = 395]
Hyperlipoproteinämie	66 [16.7%; n = 396]
Symptome	
NYHA I	88 [28.3%, n = 311]
NYHA II	87 [28.0%, n = 311]
NYHA III	83 [26.7%, n = 311]
NYHA IV	53 [17.0%, n = 311]
Erkältung	86 [23.3%; n = 369]
Angina Pectoris	128 [32.4%; n = 395]
Ödeme	76 [19.1%; n = 390]
Palpitationen	55 [13.9%; n = 395]
Synkope	19 [4.8%; n = 395]

Echokardiographie

LVEF in %	30,0 [20,0/40,0]
GLS in %	-8,8 [-12,25/-6]
LVEDD in mm	5,9 [5,2/6,6]
LVEDP in mmHg	18 [12/26]

Immunhistochemie

CD3 ⁺ Zellen/mm ²	6,470 [2,0/16,085]
Mac-1 Zellen/mm ²	33,6 [16,9/58,1]
CD11 ⁺ Zellen/mm ²	16,540 [8,8/32,105]
Perforin positive Zellen/mm ²	2,4 [1,01/5,2]
HLA1 in % Flächenanteil	6,63 [5/8,7]
ICAM-1-Zellen/mm ²	2,4 [1,57/3,2]

Laborparameter

BNP in pg/ml	447 [173/1188,5]
CRP in mg/dl	4,5 [1,7/15,0]
Tnl in pg/ml	24,9 [9,2/71,5]
Hb in g/dl	14,3 [13,1/15,4]

BMI = Body Mass Index kg/m²; LVEF = left ventricular ejection fraction in %; LVEDD = left ventricular enddiastolic diameter in mm; LVEP = left ventricular enddiastolic pressure in mmHg; NYHA = New York Heart Association; BNP = Brain natriuretic peptide in pg/ml; CRP = C-reactive protein in mg/l; Hb = Hämoglobin in g/dl; Tnl = Troponin I in pg/ml

4.3 Vergleich von Patient*innencharakteristika, Symptomen, Echokardiographiemessungen und Laborparametern in Bezug auf das Vorliegen einer nachgewiesenen myokardialen Inflammation

Eine myokardiale Inflammation nach der oben genannten Definition wurde bei 230 (57,9%) der 397 involvierten Patient*innen diagnostiziert. Die weiterführenden Analysen nach vorheriger Stratifizierung nach vorliegender Inflammation (Inflammation ja/Inflammation nein) ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Bodymassindex (BMI) oder Symptomen zwischen den Gruppen. Lediglich eine positive Raucheranamnese (52,4% vs. 39,8%) zeigte eine höhere Prävalenz bei Patient*innen mit Inflammation als bei denjenigen ohne Inflammation (p= 0,013). Auch die weiterführende Evaluation des GLS ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,239). Auch die restlichen Echokardiographie-Parameter zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Nur im Hinblick auf die Laborparameter CRP und Hämoglobin befand sich das Signifikanzniveau unterhalb von 0,05. CRP – Werte zeigten sich in der Inflammationsgruppe höher (5.4 [2.1/19] vs. 3.7 [1.5/10], p = 0.003) und Hämoglobinwerte niedriger (14.1 [12.6/15.2] vs. 14.7 (13.5/15.7) g/dl, p = 0.001) (siehe Tabelle 10 und Abbildung 10,11).

Tabelle 10 Vergleich Inflammation vs. Keine Inflammation

n	Inflammation	Keine Inflammation	p-Wert
Alter in Jahren	54 [43/65]	54 [43/62]	0,795
männlich	156 [67,8%; n=230]	127 [76%; n=167]	0,074
BMI	26 [23/30]	27 [24/30,7]	0,239
Vorerkrankungen und RF			
Diabetes mellitus	41 [17,8%; n=230]	23 [13,8%; n=167]	0,278
Hypertonie	110 [47,8%; n=230]	83 [49,7%; n=167]	0,712
Alkohol	18 [7,9%; n=228]	8 [4,8%; n=166]	0,225
Nikotin	120 [52,4%; n = 229]	66 [39,8%; n=166]	0,013
Hyperlipoproteinämie	41 [17,8%; n = 230]	25 [15,1%; n=166]	0,466
Symptome			
NYHA > II	79 [43,9%, n = 180]	57 [43,5%; n=131]	0,947
Erkältung	25 [10,9%; n = 229]	13 [7,8%; n=166]	0,305
Angina Pectoris	73 [31,9%; n = 229]	55 [33,1%; n=166]	0,793
Ödeme	46 [19,1%; n = 390]	30 [18,3%; n=164]	0,612
Palpitationen	30 [13,1%; n = 229]	25 [15,1%; n=166]	0,579
Synkope	10 [4,4%; n = 229]	9 [5,4%; n=166]	0,629
Echokardiographie			
LVEF in %	30,0 [24,25/40,0]	30 [20/40]	0,712
GLS in %	-9,1 [-12,4/-6,15]	-8,5 [-11,8/-5,6]	0,239
LVEDD in mm	5,9 [5,025/6,575]	6 [5,3/6,625]	0,126
LVEDP in mmHg	19 [13/28]	17 [11,25/24,75]	0,230
Laborparameter			
BNP in pg/ml	534 [155/1297]	364,5 [111/941,5]	0,116
CRP in mg/dl	5,4 [2,1/19]	3,7[1,5/10]	0,003
Tnl in pg/ml	29 [9,425/102,75]]	22,8 [8,75/64,35]	0,265
Hb in g/dl	14,1 [12,6/15,2]	14,7 [13,5/15,7]	0,001

BMI = Body Mass Index kg/m²; LVEF = left ventricular ejection fraction in %; LVEDD = left ventricular enddiastolic diameter in mm; LVEDP = left ventricular enddiastolic pressure in mmHg; NYHA = New York Heart Association; BNP = Brain natriuretic peptide in pg/ml; CRP = C-reactive protein in mg/l; Hb = Hämoglobin in g/dl; Tnl = Troponin I in pg/ml

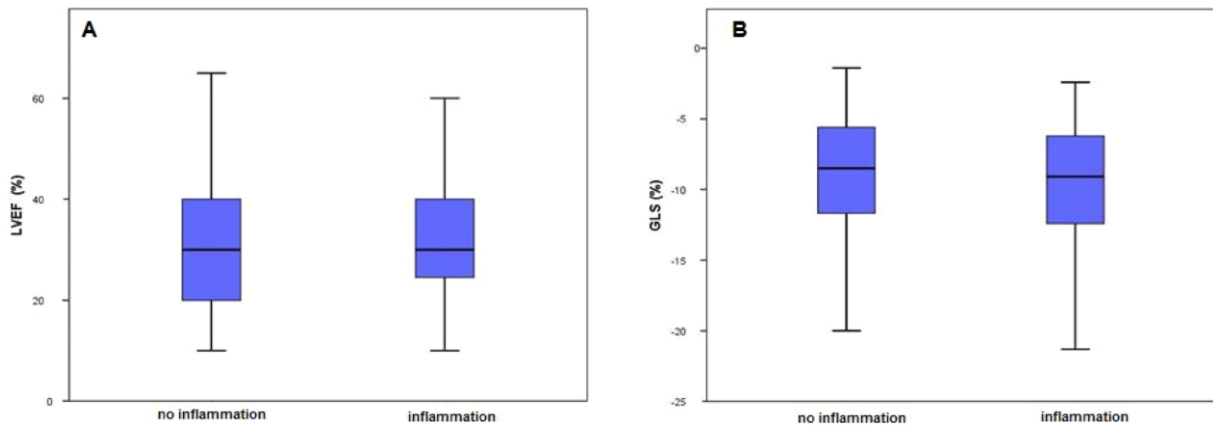


Abbildung 13 Boxplot-Diagramme, welche den Median, sowie das 1. und 3. Quartil der jeweiligen Parameter zeigen. (A) LVEF = left ventricular ejection fraction in %; (B) GLS=global longitudinal strain in %

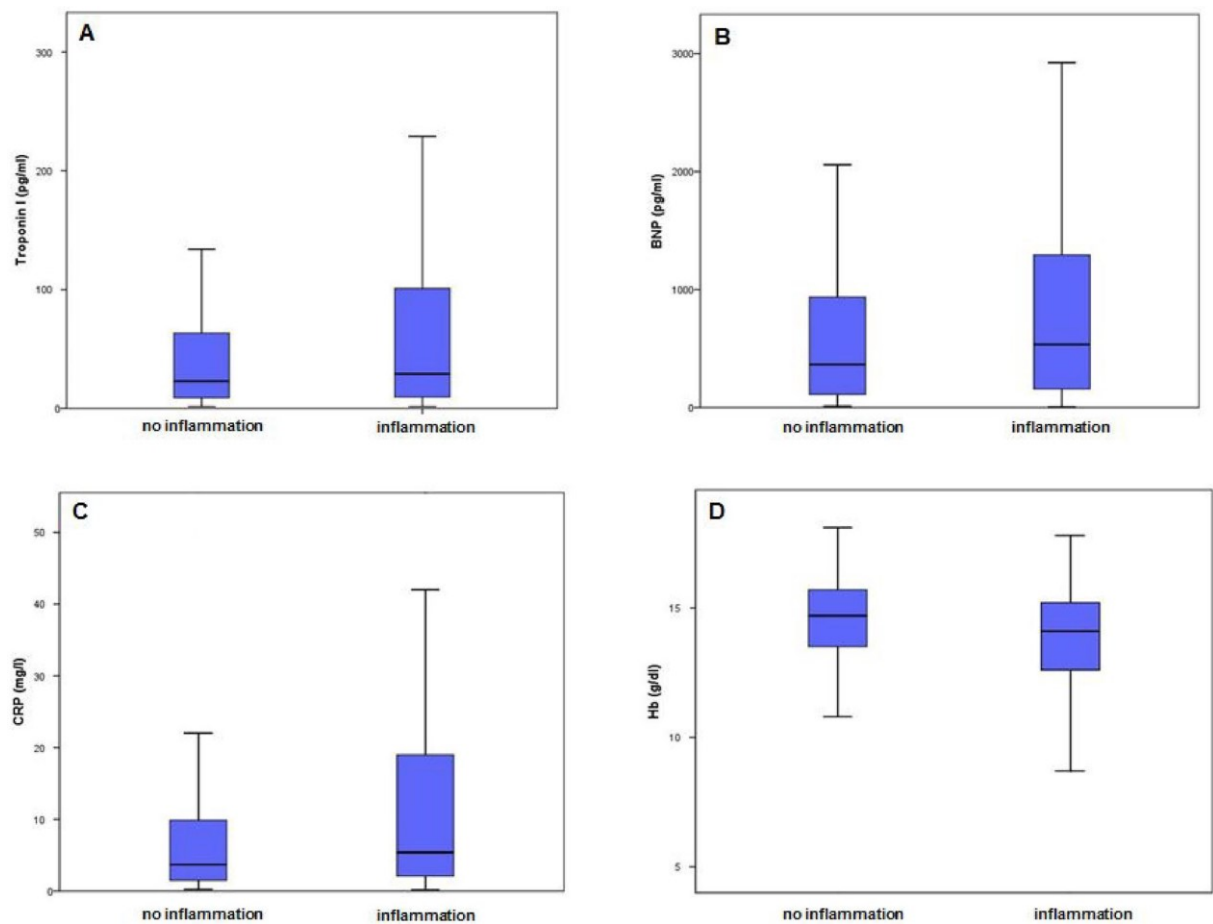


Abbildung 14 Boxplot-Diagramme

Median, sowie das 1. und 3. Quartil der jeweiligen Parameter. (A) Troponin I in pg/ml (B) BNP=Brain natriuretic peptide in pg/ml; (C) CRP=c-reactive protein in mg/l; (D) Hb = Hämoglobin in g/dl

4.4 Prädiktoren für inflammatorische Kardiomyopathie

Die Grenzwertoptimierungskurve (ROC) zeigte für GLS, TnI und BNP nur eine geringe prognostische Leistung für die Vorhersagkraft einer myokardialen Inflammation. Für CRP konnte eine moderate prognostische Leistung dargestellt werden (siehe Abbildung 12).

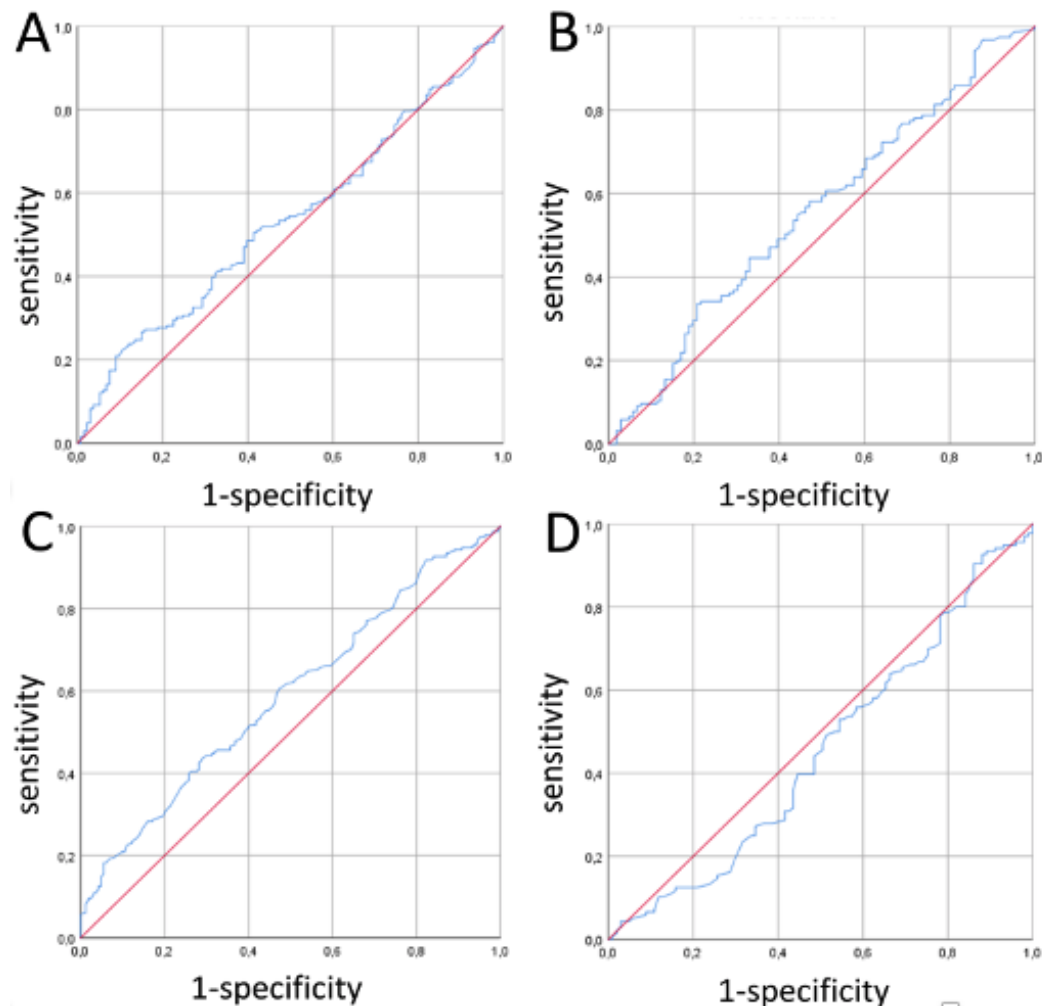


Abbildung 14 ROC-Kurven

A: TnI, B: BNP, C: CRP, D: GLS

Der beste Cut-off-Wert für GLS (berechnet nach dem Youden Index) lag bei -13,95% und die die AUC bei 0,46. Dies bedeutet eine geringe Güte des Tests bzw. der Vorhersagekraft für GLS. Auch TnI und BNP gingen mit einer geringen prognostischen Leistung zur Vorhersage von CMPi einher. Der beste Cut-off-Wert für BNP war 1030 pg/ml und für TnI 136,5pg/ml. Trotzdem ließ sich herausfinden, dass nach Berechnung der Best-Cut-offs (nach Youden-Index) sie in der Lage waren zwischen Inflammation vs. Nicht Inflammation zu unterscheiden

(siehe Tabelle 11). Nur für CRP konnte eine signifikante prognostische Leistung einer Myokardinflammation gefunden werden.

Tabelle 11 Prognostische Leistung für die Vorhersage von Myokardinflammation

	Bester Cut-off (Youden Index)	AUC (95%KI)	p-Wert	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	PW (95% KI)	NPW (95% KI)
GLS	-13,95%	0,46(0,38-0,53)	0,239	0,88(0,81-0,92)	0,14(0,08-0,22)	0,58(0,51-0,64)	0,45(0,29-0,62)
BNP	1030,5 pg/ml	0,56(0,49-0,63)	0,116	0,34(0,27-0,42)	0,79(0,71-0,86)	0,7(0,59-0,79)	0,45(0,38-0,52)
CRP	8,15 mg/l	0,59(0,53-0,65)	0,003	0,43(0,7-0,5)	0,71(0,64-0,78)	0,68 (0,6-0,75)	0,47 (0,41-0,53)
Tnl	136,5 pg/ml	0,54(0,47-0,6)	0,267	0,21(0,16-0,27)	0,91(0,85-0,95)	0,78(0,66-0,87)	0,43(0,7-0,48)

hervorgehobener p-Wert bei Signifikanz-Level unter 0,05.

Im Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) sowie echokardiographische und laborchemische Parameter, waren das hochsensitive Troponin ($\geq 136,5$ pg/ml, OR 3,011, [95% KI 1,215-7,464]; $p=0,017$) und das erhöhte CRP ($\geq 8,15$ mg/l) (OR 1,985 [95% KI 1,160-3,397], $p = 0,012$) unabhängig mit einer Inflammation assoziiert.

Echokardiographische Parameter wie LVEF-Kategorien oder reduzierte GLS ($\leq 13,95\%$) zeigten, auch nach einer Adjustierung keine Assoziation zu CMPi (siehe Tabelle 12 und Abbildung 13). Nach Adjustierung war eine positive Raucheranamnese nicht mit Inflammation assoziiert $p=0,050$.

Tabelle 12 Marker einer Inflammation

	roh		+Alter Geschlecht Adipositas		+Alter Geschlecht Adipositas CVRF	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
GLS $\geq 13,95\%$	1,126 [0,527–2,407]	0,759	1,396 [0,569–3,423]	0,466	1,425 [0,573–3,542]	0,446

Ergebnisse

TropI \geq 136,5pg/ml	2.660 [1,345–5,260]	0,005	3,121 [1,291–7,547]	0,012	3,011[1,215–7,464]	0,017
BNP \geq 1030,5 pg/ml	1,928[1,084–3,428] [0,025	1,837[0,904–3,735]	0,093	1,811[0,873–3,757]	0,111
CRP \geq 8,15mg/l	1,899 [1,238–2,911]	0,003	2,009 [1,191–3,386]	0,009	1,985 [1,160–3,397]	0,012
LVEF \geq 50%	0,966[0,544–0,711]	0,906	1,175[0,604–2,285]	0,635	1,092[0,555–2,149]	0,798
LVEF40-49%	0,957[0,466–1,963]	0,904	0,703[0,302–1,638]	0,415	0,678[0,271–1,7]	0,408
LVEF $<$ 40%	1,081[0,702–1,664]	0,724	1,077[0,645–1,8]	0,776	1,116[0,659–1,888]	0,683
Raucher	1,668[1,113–2,5]	0,013	1,537[0,938–2,52]	0,088	1,659[1,0–2,753]	0,050

OR (Odds Ratio), 95% CI (Konfidenzintervalle) und p-Werte in einer rohen und multivariaten logistischen Regressionsanalyse.

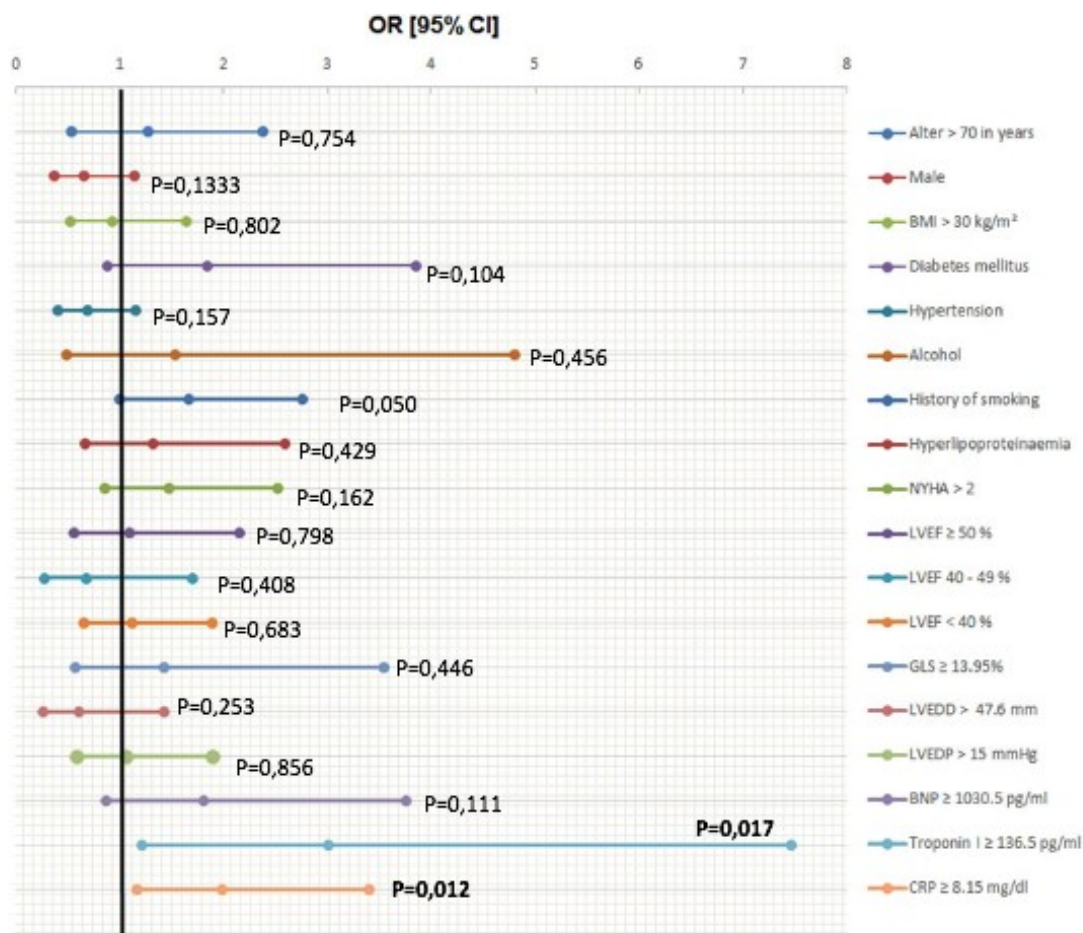


Abbildung 15 Forest Plot-Diagramm

Ergebnisse

Vorhersagewerte für Inflammation nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und CVRF mit zugehörigen p-Werten (hervorgehoben bei $p < 0,05$)

OR (Odds Ratio) und 95% CI (Confidence Intervall). Absolute Werte sind der oben eingefügten Tabelle zu entnehmen.

Was sich jedoch als signifikant darstellte, war die Kombination von Laborparametern mit Echokardiographie-Parametern nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und CVRF. Die Verbindung von reduzierter GLS (GLS $\geq 13,95\%$) und erhöhtem Troponin (TropI $\geq 136,5\text{pg/ml}$) zeigte die stärkste Assoziation zu CMPi (OR 9,633 [95%KI 2,027-45,769]; $p=0,004$). Ebenfalls assoziiert zu CMPi, jedoch in geringerem Ausmaß, war die kombinierte Variable von erhöhtem Troponin (TropI $\geq 136,5\text{pg/ml}$) mit erhöhtem CRP (CRP $\geq 8,15\text{mg/ml}$) (OR 5,761 [1,240-26,771; $p=0,025$).

Reduzierte GLS (GLS $\geq 13,95\%$) mit erhöhtem CRP (CRP $\geq 8,15\text{mg/l}$) konnte keinen signifikanten Zusammenhang zu CMPi nachweisen (OR 1,562 [95%KI 0,781 – 3,125]; $p=0,207$) (s. Tabelle 13).

Tabelle 13 Kombinationen als Vorhersagewerte für CMPi

		GLS $\geq 13,95\%$ /TnI $\geq 136,5\text{pg/ml}$	GLS $\geq 13,95\%$ /CRP $\geq 8,15\text{mg/l}$	TnI $\geq 136,5\text{pg/ml}$ /CRP $\geq 8,15\text{mg/ml}$
unbearbeitet	p-Wert	0,002	0,100	0,029
	OR [95%KI]	7,266 [2,123 – 24,863]	1,596 [0,914 – 2,788]	2,791 [1,109 – 7,024]
Korrektur für Alter, Geschlecht, Adipositas	p-Wert	0,008	0,177	0,025
	OR [95%KI]	7,655 [1,690 – 34,671]	1,601 [0,808 – 3,173]	5,545 [1,238 – 24,837]
Korrektur für Alter, Geschlecht, Adipositas, CVRF	p-Wert	0,004	0,207	0,025
	OR [95%KI]	9,633 [2,027 – 45,769]	1,562 [0,781 – 3,125]	5,761 [1,240 – 26,771]

95% CI (Konfidenzintervalle) und p-Werte in einer rohen und multivariaten logistischen Regressionsanalyse

Tabelle 14 veranschaulicht die prognostische Leistung der kombinierten Parameter zur Vorhersage einer CMPi. Während alle Parameter-Paarungen eine eher mäßige Sensitivität (21-39%) zeigten, war die Spezifität mit 71-96% besser. Die höchste Spezifität erhielt hierbei die Kombination aus reduzierter GLS (GLS $\geq 13,95\%$) und erhöhtem TnI (TropI $\geq 136,5\text{pg/ml}$) (0,96 [0,9-0,99]). Der höchste positive prädiktive Wert (PPW) wurde ebenfalls dieser Kombination zugerechnet (0,9 (0,74-0,96)). Ebenfalls hoch war die Spezifität für CRP und

erhöhtem Troponin (0,95 [0,91-0,98]. Der NPW (negative prädiktive Wert) zeigte in jeglichen Konstellationen nur mäßige Werte (41-46%).

Tabelle 14 Parameter zur prognostischen Vorhersage einer CMPI.

	GLS + Tnl pos	GLS + CRP	CRP+Tnl pos
p-Wert	<0,001	0,099	0,030
Sensitivität [95%KI]	0,21 (0,15-0,29)	0,39 (0,31-0,47)	0,12(0,08-0,17)
Spezifität [95%KI]	0,96 (0,90-0,99)	0,71 (0,62-0,79)	0,95 (0,91-0,98)
PPW [95%KI]	0,90 (0,74-0,96)	0,65 (0,55-0,75)	0,80 (0,63-0,90)
NPW [95%KI]	0,46 (0,39-0,53)	0,46 (0,38-0,54)	0,41 (0,36-0,47)

PPW=positiver Prädiktionswert, NPW= negativer Prädiktionswert, GLS= global longitudinal strain in %, Tnl= Troponin I in pg/ml, CRP = c-reaktives Protein in mg/l, CI = Konfidenzintervall.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen CMPi und GLS konnte nicht bestätigt werden ($p=0,239$). Jedoch ergab die Kombination von Laborparametern und Echoparametern eine starke Assoziation. So konnte für „erhöhtes Troponin“ und „erniedrigte GLS“ ein signifikanter Zusammenhang zur myokardialen Inflammation gezeigt werden ($p=0,004$). Die höchste Spezifität erhielt ebenfalls diese Kombination. Auch der positive Vorhersagewert war mit 0,9 am größten.

Die grundlegenden Daten dieser Arbeit basieren auf der retrospektiven, monozentrischen Datenbank der Heart Failure Studie Mainz (My Biopsy-HF-Studie, DRKS #22178). In dieser retrospektiven Analyse wurden Patient*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, welche keine relevante Viruslast zeigten, hinsichtlich eines nicht-invasiven Verfahrens zur Vorhersage inflammatorischer Prozesse am Herzmuskel untersucht. Von den anfänglich 517 Patient*innen waren 397 im Alter von 43 bis 64 Jahren in die Analyse eingeschlossen. Alle erhielten eine Koronarangiographie sowie EMB, um ischämische Gründe auszuschließen und inflammatorische Prozesse am Myokard histologisch zu diagnostizieren. Von den 397 Patient*innen konnte bei 230 eine Inflammation diagnostiziert werden. Definiert wurde diese bei $\geq 7,0$ CD3+ Lymphozyten/mm² und/oder $\geq 35,0$ Mac1 Makrophagen/mm². Ergebnisse mit relevanter Viruslast wurden für diese Arbeit ausgeschlossen. Aus diesem Datensatz galt es herauszufinden, ob GLS und myokardiale Inflammation bei HF-Patient*innen miteinander assoziiert sind.

Viele Studien zeigen, dass CMPi zu großem kardialen Schaden und in der Folge zu dilatativer CMP führen kann [11, 51, 235, 236]. Hinsichtlich der Vorhersagekraft könnte GLS somit in Verbindung mit Troponin einen Vorteil für die Detektion von unklarer CMPi bringen. Es könnten Untersuchungen wie EMB als der Goldstandard früher eingeleitet und so Therapieansätze zeitnaher begonnen werden. Eine rechtzeitig eingeleitete Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten kann größeren Schaden abwenden und die Prognose verbessern [237]. Daher könnten leicht verfügbare Marker, wie die aus dieser Studie, helfen, Patient*innen für eine EMB zu detektieren und sinnvoll für Follow-Ups mit kurzen Abständen eingesetzt werden. Dies könnte für die meist jüngeren Patient*innen einen positiven Einfluss auf das spätere Ausmaß der HF als Folge haben.

5.2 Patient*innencharakteristik

Besonders interessant ist, dass diese Arbeit sich mit HF-Patient*innendaten, welche keine relevante Viruslast beinhalten, beschäftigt. Da ein viraler Befall eine der Hauptursachen für CMPi ist, ist diese Thematik deutlich mehr erforscht [109, 110, 135, 230, 238, 239]. Es gilt jedoch das Augenmerk auf diejenigen Patient*innen zu richten, welche bei der Virusdetektion nicht erkannt werden, da der Grund ihrer CMP in einer unklaren Inflammation liegt. Die Wirkung einer potenziellen Therapie wird bei autoimmuninduzierter CMPi zunehmend thematisiert [240], weniger Aufmerksamkeit scheint dabei die Diagnostik zu erhalten. Diese ist jedoch ein wichtiger Schlüssel, um solche Patient*innen zunächst zu identifizieren und sie vor einer schleichend zunehmenden HF mit erheblicher Lebensqualitätseinschränkung zu schützen. Der frühe Zeitpunkt einer Therapie ist entscheidend für die Prognose solcher meist jüngeren Patient*innen [241].

Die deskriptive Statistik ermöglicht einen Überblick über die Zusammensetzung des Patient*innenkollektivs und dessen Merkmale zu erhalten. Als Vorstufe der Datenverarbeitung dient sie der Vorbereitung für spätere Analysen. Es lassen sich bestimmte Eigenschaften der zu untersuchenden Gruppe feststellen, welche für die späteren Ergebnisse bedeutend sind.

Das Durchschnittsalter der Gesamt-Studienpopulation lag bei 54 Jahren [IQR 43/64]. Dies war zu erwarten, da die nicht-ischämische Kardiomyopathie eher im jüngeren Erwachsenenalter auftritt und ischämische Ursachen in meiner Arbeit ausgeschlossen waren [95]. Begründet werden kann dies durch den wesentlichen Unterschied der Pathophysiologie. Kommt es aufgrund einer ischämischen Störung zu einer kardialen Inflammation, liegen sehr häufig Risikofaktoren und Vorerkrankungen wie Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie und KHK vor. Diese treten allgemein bei älteren Menschen auf [242, 243].

Eine bessere Diagnosefindung zu erforschen, da die betroffenen Patient*innen in der Regel noch eine lange Lebenserwartung aufweisen, ist sehr wichtig. Höheres Alter ist zudem ein Risikofaktor für ein schlechtes Outcome bei CMPi. In einer retrospektiven Studie mit 503 Patient*innen zwischen 2007 und 2011 wurde ein höheres Alter signifikant mit erhöhter Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert [244]. Daher ist es umso wichtiger eine frühe Diagnosesicherung anzustreben. Ein eindeutiger Altersgipfel für CMPi wird in der Literatur nicht beschrieben. Eine mögliche Ursache liegt in der Komplexität des Krankheitsbildes. Allein durch die Definition macht sich dies bemerkbar. Die kardiale Dysfunktion der CMPi kann durch eine akute oder chronische Myokarditis verursacht sein [51]. Allerdings sind auch hier Unterschiede bei der Ursache der Entzündung zu beobachten. Bei der Riesenzell-Myokarditis liegt das mittlere Alter bei 42 Jahren [89]. Für andere Formen der Myokarditis variiert es

zwischen 20 und 52 Jahren. Oft kann der genaue Erkrankungszeitpunkt aufgrund fehlender Informationen zur genauen Ursache nicht definiert werden. Es bleibt ungeklärt, wann der Diagnosezeitpunkt der CMPi festgelegt ist. Die CMPi kann Folge einer zuvor im jungen, gesunden Alter (20-51 Jahre) aufgetretenen akuten Myokarditis (AMC) sein [95]. Eine anhaltende Entzündungsreaktion des Myokards führt schließlich zu einer nicht-ischämischen HF. Diese zeigt sich bei einem Drittel der Patient*innen im Verlauf als DCM [239, 245]. Dabei ist die DCM der häufigste Grund für eine Herztransplantation. Bis zu 12% der plötzlichen Herztode von jungen Menschen sind durch akute Myokarditis verursacht [246]. Ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Tod bzw. eine Herztransplantation besteht in manchen Studien bis zu 12 Jahre nach der Diagnose fort [95].

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass eine genaue Festlegung der Altersverteilung für CMPi nicht gelingt. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv auf eine Datenbank Bezug genommen. Diese beinhaltet Patient*innen mit nicht-ischämischer HF-Symptomatik. Da diese Art der kardialen Dysfunktion allgemein eher Erwachsene in mittlerem Alter betrifft, ist ein mittleres Alter von 54 Jahren als repräsentativ einzuordnen.

In der Regel präsentieren sich Patient*innen mit CMPi mit unspezifischen HF-Symptomen wie Belastungsdyspnoe oder Leistungsschwäche. Auch Angina – Pectoris - Beschwerden, Herzrhythmusstörungen und Palpitationen treten bei CMPi auf [11, 73, 117, 247]. Für diese heterogene Symptomgruppe lässt sich keine generelle Häufigkeitsverteilung bezüglich des Geschlechts in der Literatur finden. Die meisten Studien über HF haben einen höheren männlichen Anteil [248-250]. So konnte Pandey et al. in einer großen Langzeitstudie mit Daten aus zwei großen prospektiven Studien (Cardiovascular Health Study und Multiethnic Study of Atherosclerosis) mit 12417 Teilnehmenden [18] zeigen, dass das Lebenszeitrisko an jeglicher HF zu erkranken für Männern höher ist als für Frauen (27,4% zu 23,8%). Für HFrEF war es sogar deutlich höher (10,6% bei Männern zu 5,8%), was die Auswertung der vorliegenden Arbeit unterstützt. Es handelte sich ausschließlich um Patient*innen mit HFrEF (30% [20,0/40,0]). Erstaunlicherweise gab es bei HFpEF keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung. Die Ergebnisse verdeutlichen nochmals, dass eine generelle Geschlechterverteilung nicht vorhanden ist und insbesondere Wert auf die Einzelheiten der HF – Symptome zu legen ist. 71,3% dieser untersuchten Studienpopulation waren männlich. Die Patient*innen dieser Datenbank klagten zu 32% über AP-Beschwerden. Ein Grund hierfür könnte die geschlechterspezifische Ausprägung von kardialen Symptomen sein. Während Männer die typischen pectoralen Beschwerden mit Ausstrahlung in den linken Arm wahrnehmen, finden sich bei Frauen zusätzliche unspezifische Symptome wie epigastrische Symptome, Kiefer – und Nackenschmerzen oder Schmerzen zwischen den Schulterblättern [251]. Daher ist es möglich, dass Frauen kardiale Symptome häufiger fehldeuten und sich so seltener einer ärztlichen Behandlung unterziehen. Auch in der Geschlechterverteilung spielt

die Problematik der CMPi - Definition eine große Rolle. Die AMC, welche später zur CMPi führen kann, tritt etwas häufiger bei jungen Männern als bei jungen Frauen auf [252]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die unterschiedliche Hormonverteilung. Der protektive Einfluss von Östrogen konnte in einigen Mausmodellen gezeigt werden. Östrogen schützt vor Virämie und viraler Infektiosität der Kardiomyozyten [253]. Testosteron bei männlichen Mäusen hingegen scheint einen hemmenden Einfluss auf antiinflammatorische Kaskaden zu haben [254]. Dieser Zusammenhang würde auch die unterschiedliche Ausprägung von HF erklären. Im jüngeren Alter sei die Wahrscheinlichkeit an einer HF zu erkranken für Männer höher als für Frauen. Im höheren Alter sei dieser Unterschied jedoch wieder ausgeglichen [23]. Im höheren Lebensalter nimmt der protektive Östrogenspiegel bei Frauen ab, sodass die Gefahr, eine HF zu entwickeln, möglicherweise steigt [255].

5.3 Global longitudinal strain als Biomarker für inflammatorische Kardiomyopathie

Entgegen unserer Erwartung zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass GLS allein nicht in der Lage ist zwischen einer inflammatorischen und einer nicht - inflammatorischen CMP zu unterscheiden ($p=0,239$). Eine reduzierte GLS ($\geq 13,95\%$) zeigte auch nach einer Adjustierung auf mögliche Confounder keine Assoziation zu CMPi.

Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie von Escher et al. zuvor ein Zusammenhang zwischen Inflammation und erniedrigter GLS gezeigt [256]. Im Follow- Up nach sechs Monaten wiesen Patient*innen mit durch EMB nachgewiesener anhaltender CMPi stets eine erniedrigte GLS auf. Die Methoden der Studie unterscheiden sich jedoch grundlegend von denen hier angewandten. Zum einen wurde ein kleineres Patient*innenkollektiv von nur 25 Patient*innen über einen kürzeren Untersuchungszeitraum von nur 3 Jahren untersucht. Zum anderen wurden die erniedrigten GLS - Werte zu einem Zeitpunkt gemessen, als sich die LVEF bereits verbessert hatte ($56,2 \pm 7,2 \%$). Dies würde bedeuten, dass eine Verbesserung der LVEF nicht mit einer Verbesserung der GLS einhergeht. In vielen Studien wie von Delgado et al. [185] lässt sich dies jedoch widerlegen. Hier wurde eine Studienpopulation von 222 Patient*innen und 20 Kontrollpatient*innen untersucht. Der Durchschnittswert für GLS betrug $11,1\% \pm 4,8\%$ und die LVEF $37\% \pm 14\%$. In der Studie von Delgado fiel auf, dass ein starker linearer Zusammenhang zwischen GLS und LVEF besteht. Dies unterstützt die These, dass LVEF und GLS gut miteinander korrelieren und steht somit im Widerspruch zu der Arbeit von Escher et al. Ein direkter Vergleich mit der hier vorliegenden Arbeit zur GLS bei reduzierter LVEF ist somit nicht möglich.

Die allgemein gute Korrelation zwischen GLS und LVEF zeigen auch weitere Arbeiten. Eine Studie über 5 Jahre lieferte Erkenntnisse über GLS bei Patient*innen mit chronischer systolischer HF. Eine Verschlechterung der LV-GLS-Werte ging mit einer Verschlechterung der LV-Funktion einher [257]. Einen weiteren Nachweis für die enge Korrelation von GLS und LVEF lieferte Iacoviello et al. in seiner Studie aus dem Jahr 2013 [258]. Hierzu untersuchte er bei 308 Patient*innen mit chronischer HF die GLS und verglich sie mit der jeweils durch Echokardiographie gemessenen EF. Es stellte sich ein signifikanter Zusammenhang der beiden Größen dar. Spezielle Ergebnisse zur CMPi waren hier jedoch nicht vorhanden. Auch die Arbeit von Onishi et al. unterstützt diese These [259]. Hier wurde bei 73 Patient*innen die GLS mit der CMR-EF als Referenzwert verglichen. Um die echokardiographisch ermittelte GLS nochmals zu validieren, wurde sie mit der CMR-GLS verglichen. Es stellte sich eine signifikante Korrelation heraus, sodass die Ergebnisse der GLS mittels Echokardiographie als verwertbar galten. GLS stand in linearem Verhältnis zur EF. Die EF der Patient*innen betrug bei 30 Teilnehmenden $\leq 35\%$ und bei 43 Teilnehmenden $\geq 35\%$. Es konnte ein Verhältnis mittels folgender Formeln aufgestellt werden: $EF = 3(\text{GLS}) + 8\%$ oder $EF = 2,5(\text{GLS}) + 8\%$. Wenn man nun Werte in diese Formel einsetzt, wird der Zusammenhang verdeutlicht.

Bei dem Ergebnis von Escher et al. lag beim Follow-up die GLS bei $9,4 \pm 1,4\%$. Laut Formel würde dann eine LVEF von $31,5\%$ vorliegen. Hier waren jedoch bereits LVEF - Werte von $56,2 \pm 7,2\%$ gemessen worden. Die LVEF ist von einem Ausgangswert von $40,4\%$ auf $56,2\%$ gestiegen. Die GLS hingegen ist nur von $8,36\%$ auf $9,4\%$ gestiegen. Die steigende Tendenz konnte man also zeigen. Die Verhältnisse jedoch waren sehr unterschiedlich. Der wesentliche Aspekt, welcher in Eschers Arbeit deutlich wurde, ist also, dass GLS mit CMPi zusammenhängt; und zwar unabhängig von der LVEF. Die LVEF scheint eine anhaltende Inflammation nicht zu detektieren. Die Auswurfkraft habe sich bereits fast vollständig erholt, während strukturelle Veränderungen der Dehnbarkeit im Myokard noch vorhanden sind.

In einer weiteren Arbeit zur Untersuchung von 2D STE als zusätzliches Werkzeug für die Diagnostik von chronischer Myokarditis konnten Kasner et al. zeigen, dass eine erniedrigte GLS mit CMPi einhergeht [260]. Auch hier war die EF erhalten. Es wurden 67 Patient*innen mit HFpEF untersucht. Bei 32 von ihnen konnte mittels EMB eine kardiale Inflammation diagnostiziert werden. 48 Stunden vor der EMB erhielten alle Patient*innen ein cMRT und eine 2D STE. Die restlichen 35 Patient*innen dienten als Kontrollgruppe. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für erniedrigte GLS - Werte in der CMPi – Gruppe. GLS scheint ein wichtiger Wert zur Beurteilung der Myozytenfunktion bei erhaltener EF zu sein. Da bei chronischer Myokarditis die Mehrheit der Patient*innen keine reduzierte EF aufweist, wäre es sinnvoller eine Studie mit erhaltener EF durchzuführen. Auch hier ist die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie aufgrund der deutlich unterschiedlichen Patient*innenanzahl sowie der erhaltenen LVEF limitiert.

Ebenfalls bestätigen konnte Kasner seine Erkenntnis über den Zusammenhang von erniedrigter GLS und CMPi in einer anderen Arbeit [261]. Das Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob echokardiographische Mittel wie GLS sinnvoll als Marker eingesetzt werden können, um eine akute Myokarditis frühzeitig zu erkennen. Es wurden 34 Patient*innen mit vermuteter AMC untersucht. Zunächst wurde eine TTE durchgeführt. Daraufhin erfolgte die EMB und die anschließende Einteilung in drei Gruppen (keine Inflammation, AMC und grenzwertige Myokarditis (Borderline-Myokarditis). Die Definition für Inflammation, auf der diese Einteilung beruht, lag genau wie in dieser Studie bei >7 Lymphozyten/mm² und > 35 Makrophagen/mm². Jedoch wurden hier auch viral bedingte Myokarditiden berücksichtigt. In unserer Studie wurden Proben mit nachweislichem viralem Genom (von den häufigsten Viren für CMPi) exkludiert. Die Borderline- Gruppe spiegelt am ehesten die hier untersuchten Proben wider. Für sie galt bei Kasner et al. >7 Lymphozyten/mm², >35 Makrophagen/mm² und keine Viren. Im Ergebnisteil konnte gezeigt werden, dass die AMC und die Boderline-Myokarditis eine signifikant erniedrigte GLS aufwies. Nach drei Monaten erhielten die Patient*innen ein Follow-Up mit erneuter Beurteilung der GLS. Bei der AMC konnte eine verbesserte LVEF sowie GLS ermittelt werden. Die Patient*innen hatten, im Gegensatz zu dieser Arbeit, stets eine LVEF von ca. 50%. Eine direkte Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden nicht-viralen Biopsien ist daher nicht möglich.

Aus diesen Vergleichsstudien wird deutlich, dass die LVEF bei den Patient*innen mit vermuteter CMPi nicht immer erniedrigt ist. Eine AMC oder chronische Myokarditis muss also nicht zwingend mit einer Reduktion der EF einhergehen. Hufnagel et al. fanden in einer prospektiven Doppelblindstudie heraus, dass bei 69% der Patient*innen mit akuter oder chronischer Myokarditis die EF $>45\%$ lag [117]. 78% von ihnen präsentierten trotzdem auffällige HF-Symptome. Diese Erkenntnis macht es noch herausfordernder einen direkten Zusammenhang zwischen GLS und EF zu finden.

5.4 Global longitudinal strain als Prognosewert für Herzinsuffizienz mit nachgewiesener inflammatorischer Kardiomyopathie

In dieser Arbeit konnte für GLS keine prognostische Leistung für die Vorhersagekraft von CMPi ermittelt werden. Die aktuelle Literatur bestätigt bereits den Nutzen von GLS als Vorhersagewert; zumindest für HF. Iacoviello et al. konnte in seiner Studie darlegen, dass GLS als sinnvoller Vorhersagewert dienen kann [258]. Er untersuchte bei Patient*innen mit chronischer HF die GLS und die LVEF. Beide Parameter korrelierten mit den festgelegten Endpunkten wie Tod, Verschlechterung der HF und arrhythmogenen Veränderungen. Auch Stanton et al. fanden in einer großen retrospektiven Studie heraus, dass GLS als

Vorhersagewert für das Outcome bei Patient*innen mit globaler linksventrikulärer Dysfunktion eine maßgebliche Rolle spielt [262]. Eine GLS $\geq -12\%$ wurde für die Vorhersage der Prognose als gleichwertig mit einer EF $\leq 35\%$ befunden.

2015 wurde in einer Klinik für HF in Kopenhagen eine große retrospektive Studie über 1000 Patient*innen durchgeführt [263]. Alle erhielten ein TTE und litten unter HFrEF. Es galt herauszufinden, ob GLS als Prognosewert für die Gesamtmortalität bei HFrEF-Patient*innen eingesetzt werden kann. Zusammenfassend lieferte GLS signifikante Ergebnisse als Vorhersagewert für die Gesamtmortalität bei Patient*innen mit HFrEF. Es war sogar der LVEF überlegen. Allein war GLS jedoch nicht in der Lage die Mortalität bei Patient*innen mit HF vorherzusagen. Es dürfe also keinesfalls GLS allein als Marker für HFrEF benutzt werden. Erst die Zusammenschau von allen Echoparametern wie LVEF, TAPSE und GLS lässt zuverlässige Rückschlüsse auf die ventrikuläre Situation schließen. Diese Erkenntnisse unterstützen die Aussagen dieser Arbeit.

Raafs et al. stellten zusammenfassend fest, dass GLS als zusätzliches diagnostisches Werkzeug im klinischen Alltag eingezogen werden kann, um den Patient*innen mit DCM eine optimale Therapie zu ermöglichen. Besonders Patient*innen mit verbesserter LVEF nach Therapie seien hierdurch gut zu kontrollieren [249]. Auch Otani et al. konnte in einer retrospektiven Studie aus Japan zeigen, dass GLS gute prognostische Werte bei bekannter oder vermuteter HF liefert [248]. Interessanterweise haben auch Merlo et al. herausgefunden, dass Patient*innen mit initial schlechter LVEF von $<50\%$ nach Besserung stets eine beeinträchtigte GLS zeigen.

Einen sogar höheren prognostischen Wert für GLS als für LVEF fanden Kalam et al. in einer Metaanalyse. Hier wurde der Effekt von GLS als Vorhersagewert für größere kardiale Ereignisse wie plötzliches Herzversagen, schwere Arrhythmien, HF-Komplikation mit Krankenhausaufenthalt, Herzklappen-Operationen, Herztransplantationen oder akute ischämische Ereignisse untersucht [264]. Der Zusammenhang zur Inflammation wurde jedoch nicht bearbeitet.

Um die Erholung nach DCM festzustellen bezog Jung et al. sich auf das sogenannte „reverse-remodeling“. Dies beschreibt die rückläufige Fibrosierung des Myokards nach Schädigung. In dieser retrospektiven Studie wurde das reverse Remodeling als LVEF - Zunahme um 10% oder eine Follow-up-EF von $>50\%$ definiert. GLS zeigte sich als signifikanter und unabhängiger Vorhersagewert für das Reverse Remodeling (HR: 1.474, 95% confidence interval: 1.170-1.856; $p = 0.001$). Der optimale Grenzwert für LV-GLS ist -10% [265].

Ein Patient*innenfall aus dem Jahr 2020 zeigt, dass die Bestimmung der GLS in der Diagnostik von kardialen Ereignissen sinnvoll eingesetzt werden kann [266]. Ein 28-jähriger Patient wurde

mit der Verdachtsdiagnose eines ST-Hebungsinfarktes eingewiesen. Nachdem das EKG als unauffällig bewertet wurde, erhielt er mittels TTE und Strain-Messung eine weiterführende Diagnostik. Das TTE konnte keinerlei Wandbewegungsstörung feststellen. Die GLS hingegen war in mehreren Segmenten des linken Ventrikels deutlich reduziert, was auf eine Myokarditis hindeuten könnte. Verifiziert wurde diese Verdachtsdiagnose anschließend durch ein CMR. Eine solche strukturelle Veränderung hätte ohne die Strainmessung übersehen werden können. Nun konnte die richtige Therapie frühzeitig eingeleitet und so das beste Outcome des Patienten ermöglicht werden. Dieses Beispiel repräsentiert nur einen Einzelfall und kann keineswegs die Validität einer großen, prospektiven RCT ersetzen.

Die Bedeutung der unterschiedlichen Ätiologien von CMP wird in einer Studie von Felker et al. deutlich. Hier wurde z.B. gezeigt, dass Patient*innen mit peripartaler CMP eine bessere Prognose haben als Patient*innen mit infiltrativer CMP [267]. Es lässt sich also kein genereller Vorhersagewert für CMP bestimmen. Die schon diskutierte Problematik der fehlenden eindeutigen Definition macht sich auch in der Festlegung eines Vorhersagewertes bemerkbar. CMPi ist eine sehr spezielle Unterform aller CMP. Sie geht mit einer Dysfunktion einher, welche sich in hämodynamischen Parametern niederschlägt. Die wirkliche Ursache der Inflammation und der damit verbundenen Schädigung des Myokards hingegen, lässt sich nicht mit bildlichen Untersuchungsmethoden wie Strainmessung im Echo darstellen. Lediglich der Rückschluss auf eine verminderte Dehnung in den betroffenen Zellen lässt vermuten, dass ein struktureller Schaden vorliegt. Der Weg zur richtigen Diagnose aber kann so verbessert werden.

Man könnte annehmen, dass bei einer CMPi immer von einer bestimmten Größe des Myozytenschadens durch die Entzündungsreaktion ausgegangen wird. Dieser Schaden ließe sich dann evtl. indirekt in der herabgesetzten Dehnungsaktivität des Myokards mittels Strain nachweisen. Diese Hypothese bedarf jedoch weiterer Studien mit optimalen Grenzwerten.

5.5 Kombination von reduzierter global longitudinal strain und erhöhtem Troponon I als diagnostisches Mittel

Die Verbindung von reduzierter GLS (GLS $\geq 13,95\%$) mit erhöhtem Troponin (Tropl $\geq 136,5$ pg/ml) zeigte in meiner Arbeit die stärkste Assoziation zu CMPi (OR 9,633 [95%KI 2,027-45,769]; p=0,004). Die höchste Spezifität erhielt hierbei die Kombination aus reduzierter GLS (GLS $\geq 13,95\%$) und erhöhtem Tnl (Tropl $\geq 136,5$ pg/ml) (0,96 (0,9-0,99)). Der höchste PPW wurde ebenfalls dieser Kombination zugerechnet (0,9 (0,74-0,96)).

Troponine sind circa eine Woche im Blut nachweisbar [140] und besitzen eine HWZ von 2 Stunden [141]. Findet ein dauerhafter Zellschaden der Myozyten statt, werden Troponine

freigesetzt und sind mit hoher Spezifität und Sensitivität im peripheren Blut nachweisbar [142, 143].

Dieser dauerhafte Schaden entsteht ebenfalls bei entzündlichen Prozessen [268], welche in der histologischen Untersuchung bestätigt wurden. Diese Erkenntnisse decken sich mit der Annahme aus dieser Arbeit, dass erhöhte Troponinwerte mit CMPi assoziiert sind. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse und nach Adjustierung von CVRF waren erhöhte TnI-Werte ($\geq 136,5$ pg/ml, OR 3,011, [95% KI 1,215-7,464]; $p=0,017$) unabhängig mit CMPi assoziiert. Da für die Diagnosestellung mittels EMB zunächst ein Myozytenschaden vorliegen muss, könnte es von hoher Bedeutung sein, einen leicht verfügbaren Marker wie cTnI für die Vorauswahl anzuwenden.

Smith et al. bestätigte den Nutzen von cTnI. Es war beim Nachweis eines Myozytenschadens durch Myokarditis der CK-MB sogar überlegen. Die häufigsten Erhöhungen von cTnI traten in den ersten Monaten nach Auftreten von HF-Symptomen auf [268]. Unter den mittels Biopsie nachgewiesenen Myokarditiden konnte nur zu 35-45% ein erhöhtes Troponin T ermittelt werden [269]. Auffällig war, dass unter den histologisch als negativ für Myokarditis eingestuften Patient*innen zu 31% ebenfalls das Troponin erhöht war.

Sramko et al. hat in einer Studie mit 42 Patient*innen den klinischen Nutzen von CMR in Kombination mit hs-Tn bei der Diagnosefindung einer CMPi untersucht. Die Studie umfasste einen Zeitraum von 25 Monaten und alle Patient*innen erhielten eine EMB, ein CMR und einen Tn-Test. Bei 15 der 42 Patient*innen konnte mittels EMB eine CMPi festgestellt werden. In seinen Ergebnissen war der Tn-Test nicht in der Lage zwischen inflammatorischer und idiopathischer DCM zu unterscheiden, da sich die Serumkonzentrationen in beiden Gruppen nicht unterschieden. Allerdings handelte es sich hier um nur eine kleine Population und die Biopsiestellen konzentrierten sich ausschließlich auf den rechten Ventrikel, was einen Stichprobenfehler zur Folge haben kann. Es wurde gezeigt, dass hs-Tn allein nicht in der Lage war, eine Inflammation zu detektieren. Dies unterstützt die Ergebnisse dieser Arbeit. Umso wichtiger könnte die Kombination mit GLS zur Vorhersage für CMPi sein.

Insgesamt liefert die aktuelle Literatur viele Beiträge zur GLS als diagnostisches Mittel. Die allgemeine Aussage bestätigt den zusätzlichen Nutzen zu den kardialen Standard-Parametern. Es gibt jedoch zu wenig Studien zum Zusammenhang zwischen GLS und CMPi. Die meisten Studien beziehen sich auf HF im Allgemeinen oder systolische Dysfunktionen. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der besseren Vergleichbarkeit. Für HF lässt sich die LVEF als Vergleichsparameter mit GLS einsetzen. Da die CMPi nicht immer mit einer Minderung der LVEF einhergeht, ist diese hier weniger passend einsetzbar. Ein Krankheitsbild, welches man nicht eindeutig in Klassifikationen einordnen oder mittels speziellen Markern definieren kann, lässt sich grundlegend schwerer untersuchen. Mittels histologischer

Untersuchungen soll dieses Problem umgangen werden. Aber selbst wenn Stichprobenfehler und Benutzerfehler so klein wie möglich gehalten werden, gibt es in der Literatur keine allgemeine Festlegung für die Grenzwerte einer myokardialen Inflammation. So lassen sich aktuelle Ergebnisse nur schwer vergleichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Korrelation der GLS mittels 2D-Speckle-Tracking in Verbindung mit Troponin bei Patient*innen mit CMPi nachgewiesen werden konnte. Die Anwendung dieser echokardiographischen Methode kann dazu beitragen, dass die Diagnose nicht übersehen wird, und könnte bei der Entscheidung, ob MRT- oder EMB-Untersuchungen eingeleitet werden sollten, hilfreich sein. Darüber hinaus ermöglicht sie eine nicht-invasive Folgeuntersuchung zur Überwachung der Patient*innen; über die diagnostische Funktion hinaus hat die Methode einen potenziellen prädiktiven Wert. Die Durchführung von Myokarddeformationsanalysen sollte daher bei Verdacht auf CMPi zusätzlich zu den Standard-Echokardiographie-Parametern in den diagnostischen Prozess einbezogen werden.

Leicht verfügbare Marker wie die Kombination von GLS und TnI können kardiale Inflammationen bei nicht-ischämischer HF vorhersagen und nützlich sein, um Patient*innen für die EMB und für kürzere Kontrolluntersuchungen auszuwählen.

Beim diagnostischen Ansatz zur Erkennung einer vermuteten Myokardentzündung sollten höhere Cutoff-Grenzwerte für kardiale und entzündliche Biomarker angewandt werden. Alle Ergebnisse sollten in prospektiven, randomisiert kontrollierten Langzeitstudien bestätigt werden.

5.6 Limitationen

Allein durch das retrospektive, monozentrische Studiendesign liegen einige Limitationen vor. Es lassen sich mit dieser Art lediglich Hypothesen aufstellen und mögliche Hinweise für ihre Richtigkeit finden [270]. Beweise liefert sie jedoch nicht. Daher sollten die Ergebnisse stets mittels großer prospektiver Studien im Nachhinein verifiziert werden.

Der Goldstandard in der Untersuchung von Kausalzusammenhängen zwischen Intervention und Ergebnis ist die randomisiert-kontrollierte Studie (RCT). Dabei handelt es sich um eine prospektive Studie, in der zufällig Patient*innen ausgesucht werden, welche die Intervention erhalten. Zusätzlich wird die Gruppe durch eine Placebogruppe kontrolliert. Die Randomisierung ermöglicht einen Großteil der sonstigen Verzerrungen auszuschließen. Um die höchste Echtheit und Zuverlässigkeit der Studie zu erhalten, setzt man verschiedene Techniken ein: ausreichende Größe der Stichprobe, Prinzip der Intention-to treat (ITT), Verblindung und verdeckte Zuteilung. Bei einer Doppelverblindung weiß weder der Arzt noch

der Patient/-in, welcher Gruppe er/sie zugeordnet wird. Dies steigert zusätzlich die Aussagekraft der Ergebnisse [271]. Beim ITT-Prinzip handelt es sich um ein spezielles Verhalten beim Ausschluss von Patient*innen. Während einer Untersuchung kann es zum Ausscheiden von Patient*innen durch Tod oder Therapiewechsel kommen. Diese Patient*innen werden bei ITT trotzdem im Endergebnis beachtet [272]. Dies soll einer Verzerrung zu besseren Ergebnissen vorbeugen, da es möglich wäre, dass die Intervention Ursache des Todes war. Die Sicherheit, dass die tatsächliche Therapie oder die Intervention zum Unterschied führte, erhöht sich somit.

Die Alternative hierzu ist „per protocol“ (PP). Hierbei werden nur Patient*innen eingeschlossen, welche bis zum Ende die vollständigen Kriterien erfüllen. Im Gegensatz zum ITT-Prinzip zeigt sich bei der PP-Variante ein größerer Behandlungseffekt [273].

Ein retrospektives und monozentrisches Studiendesign birgt die oben genannten Schwächen. Jedoch können mittels dieser Art von Studien auch sehr viele Ansätze für die Wissenschaft in geringerem zeitlichem und finanziellem Aufwand erzielt werden. Diese bringen wichtige Erkenntnisse und Grundlagen für folgende prospektive Studien.

In einigen Fällen kann es zu fehlenden Daten kommen. Es ist nur eingeschränkt möglich, fehlerhafte oder nicht vorhandene Daten in Arztbriefen, Befunden der EMB oder Echokardiographie rückwirkend zu korrigieren oder nachzutragen. Patient*innen mit unvollständigen und fehlenden Datensätzen müssen ausgeschlossen werden. Dies führt zu einem kleineren Patient*innenkollektiv mit geringerer Aussagekraft in der späteren Analyse. Auch in dieser Arbeit mussten 70 Fälle ohne CD3+ oder MAC1-Daten ausgeschlossen werden. Da dies jedoch zu Beginn der Studie erfolgte, hatten diese ersten fehlenden Daten keinen direkten Einfluss auf die Ergebnisse, sondern nur auf die Minimierung des Patient*innenkollektivs. Was jedoch die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflusst, ist die Menge an fehlenden Daten bezüglich anderer Untersuchungen. So konnte bei vielen Parametern wie z.B. Symptome, Komorbiditäten oder Zeitraum der ersten Symptome nicht von allen 397 Fällen ausgegangen werden, da einige Angaben hierzu fehlten (s. Tabelle 9). Die meisten Daten (21,64%) fehlten zur Angabe der NYHA – Klassifikation. Dies kann zum einen an mangelhafter Dokumentation liegen, zum anderen an unzureichender Anamnese oder qualitativer Schwächen der Echokardiografie. Bei „Ödeme“ und „Zeit seit Erstauftreten der Symptome“ fehlten 1,76% der Daten.

Bei monozentrischen Studien ist meist von einem eher geringen Patient*innenkollektiv auszugehen [252, 256, 265]. Dies trifft für diese Studie mit 517 Patient*innen nur teilweise zu. Sie ist im mittleren Bereich einzuordnen. Eine Studie mit einem Patient*innensatz von mehreren Tausenden wäre jedoch deutlich aussagekräftiger. Im kardiologischen Zentrum der Universitätsmedizin Mainz werden jährlich zahlreiche Herzkatheteruntersuchungen und EMB

durchgeführt, was sich als vorteilhaft für diese Studie herausstellte. Es ergibt sich jedoch eine andere Limitation aus der monozentrischen Patient*innenkohorte. Die in dieser Population eingeschlossenen Patient*innen kommen meist aus Mainz oder der umliegenden Region, da der Großteil von ihnen die Notaufnahme oder die CPU der Universitätsmedizin Mainz während akuten Ereignissen aufgesucht haben. Hierdurch ergeben sich Einschränkungen der Heterogenität in der Patient*innenkohorte. Sie unterliegen oft denselben lokalen Umwelteinflüssen sowie regionalen ethnischen und genetischen Faktoren. Eine einfache Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtheit ist aufgrund des monozentrischen Studiendesigns nicht möglich.

Die Blutentnahme für die Laborbestimmung weist Einschränkungen in der Auswertung auf, da sie von unterschiedlich erfahrenem Personal durchgeführt wurde. Hämolytische Proben können bei zu langer Stauungsdauer entstehen. Eine falsche Lagerung führt zu ungewollten Messfehlern. Allgemein lassen sich retrospektiv ausgewertete Laborparameter im Nachhinein nicht auf ihre Richtigkeit überprüfen bzw. relevant verändern. Die Proben wurden stets durch das hauseigene Labor der Universitätsmedizin Mainz untersucht, sodass Fehler bezüglich der Nutzung unterschiedliche Laboratorien und Geräte ausgeschlossen werden konnten.

Während der Anamneseerhebung kann es zu ungenauen Aussagen bezüglich des Symptombeginns oder der allgemeinen Symptomatik kommen. Angaben werden ausgelassen oder falsch wiedergegeben, da sich die Patient*innen möglicherweise nicht erinnern. Die Einstufung in die jeweiligen NYHA-Klassifikationen kann schwanken, da sie subjektiv und von verschiedenen Ärzten getätigt wird. Raphael et al. fanden heraus, dass die Einstufung der NYHA an sich einige Limitationen aufweist [274]. Sie untersuchten die verschiedenen Fragestellungen, welche von ärztlichem Fachpersonal für die NYHA-Klassifikation verwendet werden. Das Ergebnis der Studie ergab keine einheitliche Methode für die Anwendung der NYHA-Klassen. Für die Klassen II und III fanden sie ein Ergebnis, was kaum besser als der Zufall war. Der meistgefragte Bestandteil nach der Gehstrecke korrelierte nicht mit der formal gemessenen Leistungsfähigkeit, sodass dieser Wert generell anzuzweifeln ist.

Das Problem der Benutzerabhängigkeit tritt ebenfalls bei der TTE auf. Sie wurde stets von Spezialisten des kardiologischen Zentrums durchgeführt. Der Ausbildungsgrad ist hier also nicht maßgeblich für mögliche Unterschiede. Jedoch ergeben sich unter den einzelnen Analysen immer Differenzen, da sie subjektiv beurteilt werden. Die endokardiale Grenze muss genau detektiert werden, um die genaue Abmessung der Herzkammern und somit die Berechnung der LVEF zu ermöglichen. Hier können sich Unterschiede in der Wahrnehmung durch verschiedene Benutzer ergeben [275]. Durch halbautomatisierte Geräte kommt es jedoch zu einer immer weniger bedeutsamen Fehlerquelle. Aber auch die automatisierten Techniken basieren auf Algorithmen, welche unter den Herstellern variieren können. Da es in

dieser Arbeit über den langen Zeitraum nicht möglich war die Benutzung nur eines Gerätes sicherzustellen, kann es hier zu Unterschieden kommen.

Für die Bestimmung der LVEF wurde in dieser Arbeit die biplane Methode nach Simpson angewandt. Sie ist laut der American Society of Echocardiography [156] das empfohlene Verfahren, um die 2D Messung für die LVEF durchzuführen. Auch hierbei können Fehler entstehen, wenn Patient*innen regionale Wandbewegungsstörungen aufweisen oder der Apex nicht im Bild erscheint. Da die Grundlage für die GLS-Messung eine gute Qualität der Echokardiographie ist, ist es besonders wichtig diese von Experten, wie in dieser Arbeit, durchführen zu lassen.

Auch die Mitarbeit der Patient*innen trägt maßgeblich zur Bildqualität bei. Können Atemkommandos nicht zufriedenstellend ausgeführt werden, erhält der Untersucher automatisch schlechtere Ergebnisse für die Qualität und damit Aussagekraft des TTE. Patient*innen, welche unter COPD, engem Zwischenrippenraum oder Adipositas leiden weisen eine minderwertige Bildqualität auf [275].

Von hoher Bedeutung für diese Arbeit war einerseits die Diagnose eines Vitiums, welche zum Ausschluss der Betroffenen führte und andererseits die bildliche Qualität im Vier-, Zwei-, und Dreikammerblick. Bei unzureichender Qualität war eine GLS-Analyse nicht möglich. So entstanden fehlende Daten. Hinsichtlich der Strain-Analyse war es von Vorteil eine automatische Software zu benutzen, da die Ergebnisse so zum größten Teil nicht subjektiv gewertet wurden. Lediglich unter manueller Nachjustierung könnte dieser Fehler auftauchen. Benutzerabhängige Verzerrungen für dieses Kollektiv konnten hier nicht entstehen, da diese Untersuchung allein durch mich durchgeführt wurde.

Die EMB gilt als derzeitiger Goldstandard für die Diagnostik einer CMPi [8]. Für diese Arbeit war diese Untersuchung essenziell, da nur so die Einteilung in „inflammatorische“ und „nicht-inflammatorische“ Kohorten vorgenommen werden konnte. Auf dieser Einteilung basiert die darauffolgende Analyse zur Assoziation von GLS und CMPi. Die EMB wurde von Spezialisten des Herzkatheterzentrums der Universitätsmedizin Mainz vorgenommen. Stichprobenfehler treten laut Hauck et al. zu 45% bei linksventrikulärer EMB und zu 37% bei rechtsventrikulärer EMB auf [276]. Allerdings waren an dessen Studie nur 38 Patient*innen beteiligt, was die Aussagekraft mindert.

5.6.1 Definition inflammatorische Kardiomyopathie

Ein wichtiger Aspekt ist die fehlende eindeutige Definition von CMPi. Dies erschwert die Übertragung auf andere EMB-Studien. Schon Edwards beschrieb die Probleme der fehlenden Grenzwerte von Leukozyten für eine kardiale Inflammation [277]. In seiner Arbeit wurde ein

Wert von >5 Lymphozyten pro Gesichtsfeld ($\times 400$) als Myokarditis angesehen. Um die inflammatorischen von nicht-inflammatorischen Proben unterscheiden zu können, legten wir einen Grenzwert von $\geq 7,0$ CD3+ Lymphozyten/ mm^2 und/oder $\geq 35,0$ Mac1 Makrophagen/ mm^2 fest. Diese Festlegung basiert auf einer Studie von Escher et al. [233]. In dieser wurde die prognostische Relevanz von Perforin bei Patient*innen mit CMPi untersucht.

In einer weiteren Studie von Kasner et al. fand sich die selbe histologische Definition von CMPi [261]. Auch hier wurde ein Grenzwert von $\geq 7,0$ CD3+ Lymphozyten/ mm^2 und/oder $\geq 35,0$ Mac1 Makrophagen/ mm^2 festgelegt.

Dass ein Wandel in der Definition von CMPi bzw. Myokarditis stattfindet, zeigt das Update von Ammirati et al. aus dem Jahr 2021 [241]. Der Schwerpunkt verlagert sich von einer hauptsächlich auf Biopsie-basierenden Definition zu einer ausschließlich auf CMR-basierenden Diagnose. Daher ist es noch wichtiger, eindeutige Umstände zu definieren, in denen eine EMB unumgänglich ist. Hierfür könnten unsere Ergebnisse zur Bedeutung der GLS von hoher Bedeutung sein.

Die Dallas – Kriterien unterscheiden histologisch zwischen einer aktiven und grenzwertigen Myokarditis [119], jedoch liefern sie Stichprobenfehler und eine hohe Interobserver-Variabilität [278]. Um Sensitivität und Spezifität zu erhöhen, wurde der Nachweis entzündlicher Infiltrate unter immunhistologische Kriterien entwickelt. Die Diagnostik mittels EMB enthält eine deutlich höhere Sensitivität [279]. Nicht invasive Verfahren wie z.B. CMR konnten bisher die EMB nicht vollständig ablösen. Es könnte also durchaus sinnvoll sein, unterschiedliche Kriterien wie bildgebende Verfahren und immunhistologische Merkmale als Standardisierung heranzuziehen, um so eine neue komplexere Definition zu erhalten [279].

Auch, wenn keine eindeutige Definition für CMPi vorliegt und die Übertragung auf andere Studien damit erschwert ist, war es ebenfalls Ziel dieser Studie generell mehr Informationen zu CMPi zu erarbeiten und so die zukünftigen Fragestellungen zu diesem Thema zu unterstützen.

5.7 Bedeutung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit basieren auf einem Studienmodell, welches grundlegend keine höchste „Echtheit“ erreichen kann. In der Interpretation der Ergebnisse muss dies berücksichtigt werden.

Erhöhte Troponinwerte und die pathologische Deformation des Myokards, dargestellt durch eine Verringerung der LV-Dehnung, identifizierte Patient*innen mit CMPi und eingeschränkter EF. Daher könnte die nicht-invasive, gründliche Bewertung der LV-Kontraktion mit

zweidimensionaler Deformationsbildgebung zu einer zusätzlichen diagnostischen Methode zur Erkennung von Funktionsstörungen werden und in Zukunft als neuartiger Bildgebungs-Biomarker bei Patient*innen mit CMPi und CMP dienen.

Größere, multizentrische Studien, die einen standardisierten globalen longitudinalen Strain-Ansatz verwenden, sind jetzt gerechtfertigt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Sie sollten als RCT durchgeführt werden und feststellen, ob die Beurteilung der Myokardbelastung mittels GLS und Troponinwerten eine strukturierte Patient*innenbehandlung ergänzen kann.

5.7.1 Kardiale Magnetresonanztomographie

Eine Studie aus dem Jahr 2016 von Lurz et. al zeigte keine hohe Spezifität im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer myokardialer Inflammation [280]. Bei 129 Patient*innen konnte eine sehr hohe diagnostische Performance (Sensitivität 81%, Spezifität 71%) für eine akute inflammatorische kardiale Schädigung bei T1-, bei T2- gewichtete Sequenzen sowie für die Messung des EZV gezeigt werden. Bei chronischen Inflammationen hingegen war die Sensitivität mit 63% und die Spezifität mit 40% deutlich niedriger. Die Dauer der kardialen Inflammation scheint für den Einsatz der CMR ein limitierender Faktor zu sein.

Das T1-Mapping nimmt eine immer größere Rolle in der Diagnostik von diffuser Myokardfibrose ein. Allerdings variieren die T1-Relaxationszeit-Normalwerte unter den Geräten und sind besonders abhängig von der Feldstärke sowie von den unterschiedlichen Patient*innenparametern wie Herzfrequenz, Kontrastmitteldosis und Hämatokrit. Voraussetzung für die sinnvolle Nutzung der Mapping-Verfahren im klinischen Alltag ist aber die Angabe von Normalwerten der T1-Relaxationszeiten des gesunden Myokards. Ohne diese Referenz sollte das T1-Mapping nicht in die Befundung integriert werden [189].

Eine höhere Geräteunabhängigkeit weist das EZV als Marker für diffuse Fibrose auf. Die Normalwerte für EZV zeigen eine gewisse Stabilität und sind unabhängiger von Patient*innenfaktoren und T1-Mapping-Frequenz [281-283]. Eine genaue Zuordnung der Erkrankung ist allerdings schwer, da sich eine Erhöhung des EZV bei vielen Myokarderkrankungen zeigt. Die Berechnung des EZV ist abhängig von der Kontrastmittelanreicherung sowie vom Hämatokrit. Die KM – Gabe sollte stets einheitlich durchgeführt und möglichst zeitnah zur Durchführung der CMR sein. Ein synthetischer Hämatokritwert führt zu niedrigeren EZV-Ergebnissen [282].

5.7.2 3D Strainanalyse

Das Herz ist natürlicherweise eine dreidimensionale Struktur und weist komplexe dreidimensionale Bewegungen auf. Die Deformation des Myokards bei einer Herzmuskelerkrankung kann daher am besten anhand eines dreidimensionalen Modells nachvollzogen werden.

Die 3D STE hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Während der Analyse wird die ROI automatisch generiert und in 17 Segmente unterteilt. Danach kommt es zum sogenannten Block-Matching. Dies beinhaltet bestimmt 3D-Muster mit natürlichen akustischen Markern in jedem Segment, welche vom 3D-STE-Algorithmus abgeglichen und über den gesamten Herzzyklus untersucht werden. So entsteht ein „Myokardnetz“. Über dieses Netzmodell können nun die LV-Verformungen abgeleitet werden [284]. Da die einzelnen Marker an einem dreidimensionalen Volumen erscheinen, ist es möglich sie in jede beliebige Richtung zu verfolgen. Ein Auftreten außerhalb der Ebene wird bei 3D-STE vermieden. Außerdem ist es ein zeitsparendes Diagnostiktool, da alle den linken Ventrikel betreffende Belastungsparameter in nur einem volumetrischen Datensatz erfasst werden. Bei der 2D-STE hingegen können Fehler hinsichtlich der Herzfrequenzvariabilität auftreten, da mehrere Datensätze zur Auswertung nötig sind [285, 286].

Eine Studie mit 155 Proband*innen im Jahre 2104 bis 2015 untersuchte die Anwendbarkeit von 3D-STE im Gegensatz zur 2D-STE sowie die Grenzen der Normwerte für 3D-STE-Messungen [287]. Es konnte eine angemessene Durchführbarkeit der 3D-STE und eine hervorragende Übereinstimmung mit der LVEF gezeigt werden. Die 3D-GLS-Werte waren im Vergleich zu den 2D-GLS-Werten niedriger ($-19,7 \pm 1,8\%$ vs. $-20,4 \pm 2,2\%$, $p = 0,001$).

Die Strainanalyse mittels 3D -Verfahren ist ein sinnvolles nicht-invasives diagnostisches Mittel, um die Myokarddeformation einzuschätzen. Es verbessert die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der LV-Analyse durch die Echokardiographie. Die Subjektivität der visuellen Interpretation bei regionalen Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie wird bei der Nutzung von 3D-STE reduziert. Zukunftsorientiert benötigt es noch mehr große, randomisierte Studien zu Referenzwerten der 3D-Strainanalyse.

5.7.3 4D Strainanalyse

Mit der innovativen Methode der 4D-Strain-STE liefert die Technik eine äußerst wertvolle Methode, um neue Einblicke in die komplexe Ventrikelbewegung und Deformationsmechanik zu erhalten [288].

Bisher konnten nur wenige Studien einen Zusammenhang zwischen 4D-STE-Parametern und CMPI belegen. Dass die 4D-STE bei der Beurteilung von schweren KHK-Stenosen bei Patient*innen mit stabiler Angina Pectoris und ohne regionale Wandbewegungsstörungen im TTE helfen kann, zeigte eine Studie aus dem Jahr 2023 [289]. Außerdem lieferte eine Studie mit 30 Patient*innen, welche unter nicht-ischämischer HCM litten, wichtige Erkenntnisse über die Korrelation von 4D-STE und 2D-STE [290]. Fang et. al entdeckten, dass 4D-STE-Werte bei Patient*innen mit HFpEF einen signifikant unabhängigen prognostischen Nutzen haben [291].

Im Gegensatz zur bisherigen 2D- und 3D-STE überwindet die 4D-STE Limitationen wie das Messen von Speckles außerhalb der Ebene [284]. Es sind mehrere Ansichten des LV aus verschiedenen Schallfenstern möglich und die Dehndynamik lässt sich für jedes Myokardsegment in Echtzeit darstellen [292]. So können auch Schwankungen der Deformation besser beurteilt werden. Die räumliche und zeitliche Auflösung, die Dehnungsberechnung – und Darstellung sowie der unterschiedliche Algorithmus zwischen den Softwarearten sorgen für etwas geringere absolute Werte in der 4D-STE gegenüber der 2D-STE. Die Ergebnisse der Dehnungsmessungen zeigten eine hohe Geräteabhängigkeit. Folglich sind die jetzigen Referenzwerte für 4D-STE noch mit mehreren großen randomisierten Studien zu Referenzwerten zu optimieren, um sie für den klinischen Alltag sinnvoll in der Diagnostik einsetzen zu können.

6 Zusammenfassung

Weltweit leiden mehr als 37 Millionen Menschen an HF. Die meisten Untersuchungen behandeln die häufigsten Ursachen für HF (z.B. arterielle Hypertonie oder der KHK). Aber auch andere Krankheitsbilder wie die CMPi können HF verursachen. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage nach Biomarkern, welche die Diagnose einer CMPi unterstützen, damit diese frühestmöglich detektiert und eine Therapie eingeleitet werden kann. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob eine Korrelation von GLS (als nicht-invasiver Parameter) und kardialer Inflammation bei nicht-ischämischer HF besteht.

Der Goldstandard für die Diagnose einer CMPi ist die EMB. Diese invasive Methode hat den Vorteil, strukturelle Schädigungen des Herzmuskels genauestens untersuchen zu können und so mikroskopisch Pathologien festzustellen. Jedoch ist sie sehr aufwendig, benötigt hohe finanzielle Mittel sowie Einrichtungen mit spezialisiertem Personal und Räumlichkeiten. Nicht jede Klinik kann diese vorhalten. Daher ist es sinnvoll, nicht-invasive Methoden wie das Beurteilen von Parametern aus schnell verfügbaren Bildgebungen einzusetzen, um eine Verdachtsdiagnose für CMPi zu erhärten, Patient*innen für invasive Diagnostik zu selektieren und Follow-ups mit kurzen Abständen durchführen zu können.

Die Ergebnisse dieser Dissertation basieren auf der retrospektiven, monozentrischen Datenbank der Heart Failure Studie Mainz (My Biopsy-HF-Studie, DRKS #22178). Das Patient*innenkollektiv beinhaltete 517 Patient*innen, welche unter Symptomen einer HF litten und alle eine EMB erhielten. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit KHK, Vitien oder systemischen Erkrankungen mit kardialer Beteiligung. Auch eine relevante Viruslast in der Biopsie wurde nicht berücksichtigt. Es verblieb eine Anzahl von 397 Patient*innen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen CMPi und GLS konnte nicht gezeigt werden ($p=0,239$). Jedoch ergab die Kombination von Laborparametern und Echoparametern eine starke Assoziation. So konnte für „erhöhtes Troponin“ und „erniedrigte GLS“ ein signifikanter Zusammenhang zu Inflammation gezeigt werden ($p=0,004$). Die höchste Spezifität erhielt ebenfalls diese Kombination. Auch der positive Vorhersagewert war mit 0,9 am größten.

Größere, multizentrische Studien, die einen standardisierten GLS-Ansatz verwenden, sind jetzt gerechtfertigt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Sie sollten als RCT durchgeführt werden und feststellen, ob die Beurteilung der Myokardbelastung mittels GLS und Troponinwerten eine strukturierte Patient*innenbehandlung unterstützen kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Ziaeeian, B. and G.C. Fonarow, *Epidemiology and aetiology of heart failure*. Nat Rev Cardiol, 2016. **13**(6): p. 368-78.
2. Elliott, P., et al., *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. Eur Heart J, 2008. **29**(2): p. 270-6.
3. Gheorghiade, M. and R.O. Bonow, *Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease*. Circulation, 1998. **97**(3): p. 282-9.
4. Collaborators, G.D.a.I.I.a.P., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
5. Heliö, T., et al., *ESC EORP Cardiomyopathy Registry: real-life practice of genetic counselling and testing in adult cardiomyopathy patients*. ESC Heart Fail, 2020. **7**(5): p. 3013-3021.
6. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. Circulation, 2006. **113**(14): p. 1807-16.
7. Kytö, V., et al., *Diagnosis and presentation of fatal myocarditis*. Hum Pathol, 2005. **36**(9): p. 1003-7.
8. Magnani, J.W. and G.W. Dec, *Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment*. Circulation, 2006. **113**(6): p. 876-90.
9. Bennett, M.K., et al., *Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009*. Circ Heart Fail, 2013. **6**(4): p. 676-84.
10. Singh, V., et al., *Comparison of Utilization Trends, Indications, and Complications of Endomyocardial Biopsy in Native Versus Donor Hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014)*. Am J Cardiol, 2018. **121**(3): p. 356-363.
11. Ammirati, E., et al., *Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document*. Circ Heart Fail, 2020. **13**(11): p. e007405.
12. Ammirati, E., et al., *Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry*. Circulation, 2018. **138**(11): p. 1088-1099.
13. Morgera, T., et al., *Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes*. Am Heart J, 1992. **124**(2): p. 455-67.
14. Könemann, S., et al., *[Update Myocarditis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2020. **145**(3): p. 166-170.
15. Hoit, B.D., *Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease*. Circ Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(2): p. 179-90.
16. Sotiriou, E., et al., *Therapeutic implications of a combined diagnostic workup including endomyocardial biopsy in an all-comer population of patients with heart failure: a retrospective analysis*. ESC Heart Fail, 2018. **5**(4): p. 630-641.

17. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3068-72.
18. Pandey, A., et al., *Sex and Race Differences in Lifetime Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*. *Circulation*, 2018. **137**(17): p. 1814-1823.
19. Cowie, M.R., et al., *Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study*. *Eur Heart J*, 1999. **20**(6): p. 421-8.
20. Kaduszkiewicz, H., et al., *Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung*. *Versorgungs-Report*, 2013. **2014**: p. 209-29.
21. Tiller, D., et al., *Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study*. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e59225.
22. Heidenreich, P.A., et al., *Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association*. *Circ Heart Fail*, 2013. **6**(3): p. 606-19.
23. Bleumink, G.S., et al., *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(18): p. 1614-9.
24. Jones, N.R., et al., *Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Heart Fail*, 2019. **21**(11): p. 1306-1325.
25. Pocock, S.J., et al., *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(19): p. 1404-13.
26. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(3): p. 251-9.
27. Screever, E.M., et al., *Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years*. *Clin Res Cardiol*, 2023. **112**(1): p. 123-133.
28. Meinertz, T., et al., *Deutscher Herzbericht 2016: 28. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*. 2017: Deutsche Herzstiftung.
29. Gerste, B., D. Drohan, and C. Günster, *18 Diagnosehäufigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen*. 2015.
30. Arundel, C., et al., *Association of 30-Day All-Cause Readmission with Long-Term Outcomes in Hospitalized Older Medicare Beneficiaries with Heart Failure*. *Am J Med*, 2016. **129**(11): p. 1178-1184.
31. Swindle, J.P., et al., *Evaluation of mortality and readmissions following hospitalization with heart failure*. *Curr Med Res Opin*, 2016. **32**(10): p. 1745-1755.
32. Abdin, A., et al., *'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor*. *ESC Heart Fail*, 2021. **8**(6): p. 4444-4453.
33. Kurmani, S. and I. Squire, *Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology*. *Curr Heart Fail Rep*, 2017. **14**(5): p. 385-392.
34. Weber, H., *Herzinsuffizienz Vom Symptom zum Therapie-Erfolg*. Edition Ärztewoche. 2008, Vienna: Springer-Verlag/Wien.
35. Chatterjee, K., *Pathophysiology of systolic and diastolic heart failure*. *Med Clin North Am*, 2012. **96**(5): p. 891-9.
36. Schwinger, R.H.G., *Pathophysiology of heart failure*. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021. **11**(1): p. 263-276.
37. Bursi, F., et al., *Systolic and diastolic heart failure in the community*. *Jama*, 2006. **296**(18): p. 2209-16.

38. Simmonds, S.J., et al., *Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding*. *Cells*, 2020. **9**(1).
39. Dunlay, S.M., V.L. Roger, and M.M. Redfield, *Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction*. *Nat Rev Cardiol*, 2017. **14**(10): p. 591-602.
40. Kempf, T., H. Drexler, and K.C. Wollert, *Pathophysiologie der Herzinsuffizienz*. *Der Internist*, 2007. **48**(9): p. 899-908.
41. Bennett, J.A., et al., *Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease*. *Heart Lung*, 2002. **31**(4): p. 262-70.
42. Bredy, C., et al., *New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome*. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018. **4**(1): p. 51-58.
43. 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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association*. *Eur J Heart Fail*, 2021. **23**(3): p. 352-380.
44. Oeing, C.U., C. Tschöpe, and B. Pieske, *[The new ESC Guidelines for acute and chronic heart failure 2016]*. *Herz*, 2016. **41**(8): p. 655-663.
45. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(16): p. e147-239.
46. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. *Circulation*, 2017. **136**(6): p. e137-e161.
47. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur J Heart Fail*, 2016. **18**(8): p. 891-975.
48. McMurray, J.J., et al., *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(11): p. 993-1004.
49. Pitt, B., et al., *Spirolactone for heart failure with preserved ejection fraction*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(15): p. 1383-92.
50. Solomon, S.D., et al., *Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(17): p. 1609-1620.
51. Tschöpe, C., et al., *Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions*. *Nat Rev Cardiol*, 2021. **18**(3): p. 169-193.
52. Arbelo, E., et al., *2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies*. *Eur Heart J*, 2023. **44**(37): p. 3503-3626.
53. Fiedler, A., *Über akute interstitielle Myokarditis*. *Centralblatt für innere Medicine*, 1900. **21**: p. 212-213.
54. Jarcho, S., *Fiedler on acute interstitial myocarditis (1899)*. *I. Am J Cardiol*, 1973. **32**(2): p. 221-3.

55. Zanatta, A., et al., *Story telling of myocarditis*. Int J Cardiol, 2019. **294**: p. 61-64.
56. Evans, W., *FAMILIAL CARDIOMEGALY*. British Heart Journal, 1949. **11**(1): p. 68-82.
57. Brigden, W., *Hypertrophic cardiomyopathy*. Br Heart J, 1987. **58**(4): p. 299-302.
58. Brigden, W., *Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies*. Lancet, 1957. **273**(7008): p. 1243-9.
59. listed, n.a., *Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies*. Br Heart J, 1980. **44**(6): p. 672-3.
60. Maron, B.J., et al., *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. Circulation, 1995. **92**(4): p. 785-9.
61. Maron, B.J., et al., *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study)*. Am J Cardiol, 2004. **93**(12): p. 1510-4.
62. Zou, Y., et al., *Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults*. Am J Med, 2004. **116**(1): p. 14-8.
63. Maron, M.S., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(3): p. 220-8.
64. Semsarian, C., et al., *New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(12): p. 1249-1254.
65. Mozaffarian, D., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2016. **133**(4): p. e38-360.
66. Seferović, P.M., et al., *Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 2019. **21**(5): p. 553-576.
67. Reichart, D., et al., *Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature*. J Intern Med, 2019. **286**(4): p. 362-372.
68. Weintraub, R.G., C. Semsarian, and P. Macdonald, *Dilated cardiomyopathy*. Lancet, 2017. **390**(10092): p. 400-414.
69. Baandrup, U., *Eosinophilic myocarditis*. Herz, 2012. **37**(8): p. 849-52.
70. Geisterfer-Lowrance, A.A., et al., *A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation*. Cell, 1990. **62**(5): p. 999-1006.
71. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 841-2.
72. Corrado, D., et al., *Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria*. Int J Cardiol, 2020. **319**: p. 106-114.
73. 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.

74. Kindermann, I., et al., *Update on myocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(9): p. 779-92.
75. Friman, G., *The incidence and epidemiology of myocarditis*. Eur Heart J, 1999. **20**(15): p. 1063-6.
76. McKenna, W.J., B.J. Maron, and G. Thiene, *Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies*. Circ Res, 2017. **121**(7): p. 722-730.
77. Collaborators, G.B.o.D.S., *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2015. **386**(9995): p. 743-800.
78. Heymans, S., et al., *The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(21): p. 2348-2364.
79. Corrado, D., C. Basso, and G. Thiene, *Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart*. Cardiovasc Res, 2001. **50**(2): p. 399-408.
80. Lynge, T.H., et al., *Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark*. Forensic Sci Res, 2019. **4**(3): p. 247-256.
81. Basso, C., et al., *Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings*. Cardiovasc Res, 2001. **50**(2): p. 290-300.
82. Maisch, B. and S. Pankuweit, *Inflammatory dilated cardiomyopathy : Etiology and clinical management*. Herz, 2020. **45**(3): p. 221-229.
83. Kühl, U., et al., *High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction*. Circulation, 2005. **111**(7): p. 887-93.
84. Hidron, A., et al., *Cardiac involvement with parasitic infections*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(2): p. 324-49.
85. Ferrero, P., et al., *Epidemiologic and clinical profiles of bacterial myocarditis. Report of two cases and data from a pooled analysis*. Indian Heart J, 2020. **72**(2): p. 82-92.
86. Radolf, J.D., et al., *Lyme Disease in Humans*. Curr Issues Mol Biol, 2021. **42**: p. 333-384.
87. Kandolin, R., et al., *Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study*. Circulation, 2015. **131**(7): p. 624-632.
88. Ayyala, U.S., A.P. Nair, and M.L. Padilla, *Cardiac sarcoidosis*. Clin Chest Med, 2008. **29**(3): p. 493-508, ix.
89. Cooper, L.T., Jr., G.J. Berry, and R. Shabetai, *Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment*. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. N Engl J Med, 1997. **336**(26): p. 1860-6.
90. Davies, M.J., A. Pomerance, and R.D. Teare, *Idiopathic giant cell myocarditis-a distinctive clinico-pathological entity*. Br Heart J, 1975. **37**(2): p. 192-5.
91. Blauwet, L.A. and L.T. Cooper, *Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis*. Heart Fail Rev, 2013. **18**(6): p. 733-46.
92. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(15): p. 1572-82.
93. Limat, S., et al., *Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Pharm Ther, 2014. **39**(2): p. 168-74.

94. Hall, P.S., et al., *The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients*. JACC Heart Fail, 2013. **1**(1): p. 72-8.
95. Blauwet, L.A. and L.T. Cooper, *Myocarditis*. Prog Cardiovasc Dis, 2010. **52**(4): p. 274-88.
96. Greco, A., et al., *Churg-Strauss syndrome*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(4): p. 341-8.
97. Corssmit, E.P., M.D. Trip, and J.D. Durrer, *Löffler's endomyocarditis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome*. Cardiology, 1999. **91**(4): p. 272-6.
98. Curtis, C. and P. Ogbogu, *Hypereosinophilic Syndrome*. Clin Rev Allergy Immunol, 2016. **50**(2): p. 240-51.
99. Dominguez, F., et al., *Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016. **69**(2): p. 178-87.
100. Pandey, S. and V. Rajasurya, *Nonviral Myocarditis*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

101. Cooper, L.T., Jr., *Myocarditis*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1526-38.
102. Krejci, J., et al., *Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment*. Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 4087632.
103. Badorff, C., et al., *Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy*. Nat Med, 1999. **5**(3): p. 320-6.
104. Kawai, C., *From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future*. Circulation, 1999. **99**(8): p. 1091-1100.
105. Lassner, D., et al., *CCR5del32 genotype in human enteroviral cardiomyopathy leads to spontaneous virus clearance and improved outcome compared to wildtype CCR5*. J Transl Med, 2018. **16**(1): p. 249.
106. Matsumori, A. and C. Kawai, *An animal model of congestive (dilated) cardiomyopathy: dilatation and hypertrophy of the heart in the chronic stage in DBA/2 mice with myocarditis caused by encephalomyocarditis virus*. Circulation, 1982. **66**(2): p. 355-60.
107. Noutsias, M., et al., *Cytotoxic perforin+ and TIA-1+ infiltrates are associated with cell adhesion molecule expression in dilated cardiomyopathy*. Eur J Heart Fail, 2003. **5**(4): p. 469-79.
108. Liu, C.C., C.M. Walsh, and J.D. Young, *Perforin: structure and function*. Immunol Today, 1995. **16**(4): p. 194-201.
109. Seko, Y., et al., *Evidence of perforin-mediated cardiac myocyte injury in acute murine myocarditis caused by Coxsackie virus B3*. J Pathol, 1993. **170**(1): p. 53-8.
110. Olejniczak, M., et al., *Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020. **34**(6): p. 1591-1601.
111. Neupane, B., et al., *Personalized medicine in inflammatory cardiomyopathy*. Per Med, 2018. **15**(2): p. 127-136.
112. Sagar, S., P.P. Liu, and L.T. Cooper, Jr., *Myocarditis*. Lancet, 2012. **379**(9817): p. 738-47.
113. Fung, G., et al., *Myocarditis*. Circ Res, 2016. **118**(3): p. 496-514.

114. Kociol, R.D., et al., *Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2020. **141**(6): p. e69-e92.
115. Jhamnani, S., A. Fuisz, and J. Lindsay, *The spectrum of electrocardiographic manifestations of acute myocarditis: an expanded understanding*. *J Electrocardiol*, 2014. **47**(6): p. 941-7.
116. Sarda, L., et al., *Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(3): p. 786-92.
117. Hufnagel, G., et al., *The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results*. *Herz*, 2000. **25**(3): p. 279-85.
118. Greulich, S., et al., *Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data*. *J Am Heart Assoc*, 2020. **9**(16): p. e015351.
119. Aretz, H.T., *Myocarditis: the Dallas criteria*. *Human pathology*, 1987. **18**(6): p. 619-624.
120. 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.
121. Murphy, J.G. and R.P. Frantz, *Endomyocardial biopsy in myocarditis*, in *Myocarditis*. 2003, Springer. p. 371-389.
122. Baughman, K.L., *Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria*. *Circulation*, 2006. **113**(4): p. 593-5.
123. Mewis, C.e.a., *Kardiologie compact*. 2006.
124. Melvin, K.R. and J.W. Mason, *Endomyocardial biopsy: its history, techniques and current indications*. *Can Med Assoc J*, 1982. **126**(12): p. 1381-6.
125. Cooper, L.T., et al., *The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(24): p. 3076-93.
126. Caves, P.K., et al., *Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique*. *Ann Thorac Surg*, 1973. **16**(4): p. 325-36.
127. Tschöpe, C., B. Kherad, and H.P. Schultheiss, *How to perform an endomyocardial biopsy?* *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2015. **43**(6): p. 572-5.
128. 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.
129. Chimenti, C. and A. Frustaci, *Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period*. *Circulation*, 2013. **128**(14): p. 1531-41.
130. Möller, T.B. and E. Reif, *Taschenatlas der Schnittbildanatomie / Band 2 : Thorax, Herz, Abdomen, Becken*. 2019: Georg Thieme Verlag.
131. Hamm, P.D.C.W., *Diagnostische Herzkatheteruntersuchung*. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2008. **97**(8): p. 475-512.
132. Nakashima, H., Y. Honda, and T. Katayama, *Serial electrocardiographic findings in acute myocarditis*. *Intern Med*, 1994. **33**(11): p. 659-66.

133. Tymińska, A., et al., *Personalized Management of Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy in Clinical Practice*. J Pers Med, 2022. **12**(2).
134. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2017. **39**(2): p. 119-177.
135. Dec, G.W., Jr., et al., *Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(1): p. 85-9.
136. Nakashima, H., et al., *Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance*. Jpn Heart J, 1998. **39**(6): p. 763-74.
137. Buttà, C., et al., *Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2020. **25**(3).
138. Friedrich, M.G., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(17): p. 1475-87.
139. Katrukha, I.A., *Human cardiac troponin complex. Structure and functions*. Biochemistry (Mosc), 2013. **78**(13): p. 1447-65.
140. Cummins, B. and P. Cummins, *Cardiac specific troponin-I release in canine experimental myocardial infarction: development of a sensitive enzyme-linked immunoassay*. J Mol Cell Cardiol, 1987. **19**(10): p. 999-1010.
141. Katus, H.A., et al., *Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1991. **67**(16): p. 1360-7.
142. Park, K.C., et al., *Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease*. Cardiovasc Res, 2017. **113**(14): p. 1708-1718.
143. Hoff, J., W. Wehner, and V. Nambi, *Troponin in Cardiovascular Disease Prevention: Updates and Future Direction*. Curr Atheroscler Rep, 2016. **18**(3): p. 12.
144. Bière, L., et al., *Imaging of myocarditis and inflammatory cardiomyopathies*. Arch Cardiovasc Dis, 2019. **112**(10): p. 630-641.
145. Paulus, W.J., et al., *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2007. **28**(20): p. 2539-50.
146. Leone, O., et al., *2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology*. Cardiovasc Pathol, 2012. **21**(4): p. 245-74.
147. Mahfoud, F., et al., *Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?* Eur Heart J, 2011. **32**(7): p. 897-903.
148. Mahrholdt, H. and U. Sechtem, *[Imaging procedures for myocarditis and cardiomyopathy]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(2): p. 89-94.
149. Pinamonti, B., et al., *Echocardiographic findings in myocarditis*. Am J Cardiol, 1988. **62**(4): p. 285-91.
150. Bami, K., et al., *Noninvasive imaging in acute myocarditis*. Curr Opin Cardiol, 2016. **31**(2): p. 217-23.
151. Felker, G.M., et al., *Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(1): p. 227-32.
152. Hiebert, J.B., et al., *Use of speckle tracking to assess heart failure with preserved ejection fraction*. J Cardiol, 2019. **74**(5): p. 397-402.

153. Reisner, S.A., et al., *Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(6): p. 630-3.
154. Collier, P., D. Phelan, and A. Klein, *A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(8): p. 1043-1056.
155. Klæboe, L.G. and T. Edvardsen, *Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function*. J Echocardiogr, 2019. **17**(1): p. 10-16.
156. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39.e14.
157. Sengupta, P.P., et al., *Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(5): p. 539-51.
158. Chen, J., et al., *Regional ventricular wall thickening reflects changes in cardiac fiber and sheet structure during contraction: quantification with diffusion tensor MRI*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **289**(5): p. H1898-907.
159. Marcucci, C., R. Lauer, and A. Mahajan, *New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2008. **12**(4): p. 228-47.
160. Voigt, J.U., et al., *Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(2): p. 183-93.
161. D'Hooge, J., et al., *Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations*. Eur J Echocardiogr, 2000. **1**(3): p. 154-70.
162. Dandel, M. and R. Hetzer, *Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications*. International journal of cardiology, 2009. **132**(1): p. 11-24.
163. Kurt, M., I.H. Tanboga, and E. Aksakal, *Two-Dimensional Strain Imaging: Basic principles and Technical Consideration*. Eurasian J Med, 2014. **46**(2): p. 126-30.
164. Blessberger, H. and M. Hackl, *Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography*. Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology, 2018. **25**(11): p. 343-348.
165. Blessberger, H. and T. Binder, *NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles*. Heart (British Cardiac Society), 2010. **96**(9): p. 716-22.
166. Pavlopoulos, H. and P. Nihoyannopoulos, *Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking*. Int J Cardiovasc Imaging, 2008. **24**(5): p. 479-91.
167. Sugimoto, T., et al., *Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(8): p. 833-840.
168. Nyberg, J., et al., *Echocardiographic Reference Ranges of Global Longitudinal Strain for All Cardiac Chambers Using Guideline-Directed Dedicated Views*. JACC Cardiovasc Imaging, 2023. **16**(12): p. 1516-1531.
169. Hurlburt, H.M., et al., *Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults*. Echocardiography, 2007. **24**(7): p. 723-31.

170. Reckefuß, N., J.F. Heuer, and T. Butz, *Speckle-Tracking-Echokardiografie – ein neues Tool für die Intensivstation?* Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS, 2019. **54**(5): p. 356-363.
171. Thijssen, J.M. and C.L. de Korte, *Cardiological Ultrasound Imaging*. Curr Pharm Des, 2014. **20**(39): p. 6150-61.
172. Ho, C.Y. and S.D. Solomon, *A clinician's guide to tissue Doppler imaging*. Circulation, 2006. **113**(10): p. e396-8.
173. Wengrofsky, P. and S. Feldman, *The Role of Multimodality Cardiac Imaging in Patients Undergoing Cancer Treatment*. Curr Cardiol Rep, 2023. **25**(1): p. 1-8.
174. Lyon, A.R., et al., *2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2022. **43**(41): p. 4229-4361.
175. Liu, J.E., et al., *Strain Imaging in Cardio-Oncology*. JACC CardioOncol, 2020. **2**(5): p. 677-689.
176. Oikonomou, E.K., et al., *Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Cardiol, 2019. **4**(10): p. 1007-1018.
177. Cardim, N., et al., *Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 280.
178. Dandel, M. and R. Hetzer, *Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications*. Int J Cardiol, 2009. **132**(1): p. 11-24.
179. Leitman, M., et al., *Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1021-9.
180. Mor-Avi, V., et al., *Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2011. **12**(3): p. 167-205.
181. Reckefuß, N., J.F. Heuer, and T. Butz, *Speckle-Tracking-Echokardiografie – ein neues Tool für die Intensivstation?* Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS, 2019. **54**(5): p. 356-363.
182. Gorcsan, J., 3rd and H. Tanaka, *Echocardiographic assessment of myocardial strain*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(14): p. 1401-13.
183. Blessberger, H. and T. Binder, *NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles*. Heart, 2010. **96**(9): p. 716-22.
184. Biswas, M., et al., *Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions*. Echocardiography, 2013. **30**(1): p. 88-105.
185. Delgado, V., et al., *Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(11): p. 1244-50.

186. Lancellotti, P., et al., *Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study)*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(4): p. 303-8.
187. Zaman, A., et al., *Role of Cardiac MRI Imaging of Focal and Diffuse Inflammation and Fibrosis in Cardiomyopathy Patients Who Have Pacemakers/ICD Devices*. Curr Cardiol Rep, 2022. **24**(11): p. 1529-1536.
188. Sado, D.M., et al., *Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease*. Heart, 2012. **98**(19): p. 1436-41.
189. Martin Breitsenseher (Herausgeber), P.P.H., Gerhard Lechner (Herausgeber) *Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik*. 2012.
190. Kiblböck, D., et al., *Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers*. J Cardiovasc Magn Reson, 2018. **20**(1): p. 47.
191. Vuorinen, A.M., et al., *Reducing cardiac implantable electronic device-induced artefacts in cardiac magnetic resonance imaging*. Eur Radiol, 2023. **33**(2): p. 1229-1242.
192. Bhuva, A.N., et al., *Making MRI available for patients with cardiac implantable electronic devices: growing need and barriers to change*. Eur Radiol, 2020. **30**(3): p. 1378-1384.
193. Vigen, K.K., et al., *Recommendations for Imaging Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices (CIEDs)*. J Magn Reson Imaging, 2021. **53**(5): p. 1311-1317.
194. Ian Paterson, D., et al., *2021 Update on Safety of Magnetic Resonance Imaging: Joint Statement From Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society for Cardiovascular Magnetic Resonance/Canadian Heart Rhythm Society*. Can J Cardiol, 2021. **37**(6): p. 835-847.
195. Messroghli, D.R., et al., *Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)*. J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19**(1): p. 75.
196. Ray, J.G., et al., *Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes*. Jama, 2016. **316**(9): p. 952-61.
197. Ferreira, V.M., et al., *Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(24): p. 3158-3176.
198. Pan, J.A., Y.J. Lee, and M. Salerno, *Diagnostic Performance of Extracellular Volume, Native T1, and T2 Mapping Versus Lake Louise Criteria by Cardiac Magnetic Resonance for Detection of Acute Myocarditis: A Meta-Analysis*. Circ Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(7): p. e007598.
199. Chareonthaitawee, P., et al., *Joint SNMMI-ASNC expert consensus document on the role of (18)F-FDG PET/CT in cardiac sarcoid detection and therapy monitoring*. J Nucl Cardiol, 2017. **24**(5): p. 1741-1758.
200. Bravo, P.E., M.F. Di Carli, and S. Dorbala, *Role of PET to evaluate coronary microvascular dysfunction in non-ischemic cardiomyopathies*. Heart Fail Rev, 2017. **22**(4): p. 455-464.
201. Hsiao, E., et al., *Detection of obstructive coronary artery disease using regadenoson stress and 82Rb PET/CT myocardial perfusion imaging*. J Nucl Med, 2013. **54**(10): p. 1748-54.

202. Peretto, G., et al., *Clinical Applications of FDG-PET Scan in Arrhythmic Myocarditis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2022. **15**(10): p. 1771-1780.
203. Palmisano, A., et al., *Hybrid FDG-PET/MR or FDG-PET/CT to Detect Disease Activity in Patients With Persisting Arrhythmias After Myocarditis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2021. **14**(1): p. 288-292.
204. Langer, C., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients*. Int J Cardiovasc Imaging, 2014. **30**(3): p. 659-67.
205. Maron, B.J., et al., *Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(8): p. 1340-5.
206. Maisch, B. and P. Alter, *Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy : Focus on i. v. immunoglobulins*. Herz, 2018. **43**(5): p. 423-430.
207. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
208. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1429-35.
209. Sleight, P., *The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation)*. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2000. **1**(1): p. 18-20.
210. 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.
211. Willenheimer, R., et al., *Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III*. Circulation, 2005. **112**(16): p. 2426-35.
212. 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.
213. Zannad, F., et al., *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms*. N Engl J Med, 2011. **364**(1): p. 11-21.
214. Desai, A.S., et al., *Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial*. JAMA Cardiol, 2017. **2**(1): p. 79-85.
215. Seferovic, J.P., et al., *Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017. **5**(5): p. 333-340.
216. Packer, M., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1413-1424.
217. Lindenfeld, J., et al., *HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline*. J Card Fail, 2010. **16**(6): p. e1-194.
218. Aguirre Dávila, L., et al., *Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial*. Eur Heart J, 2019. **40**(40): p. 3336-3341.
219. *Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500*

- patients in randomised trials. *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators*. Lancet, 1997. **350**(9089): p. 1417-24.
220. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(3): p. 225-37.
221. Hunt, S.A., et al., *2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(15): p. e1-e90.
222. Dickstein, K., et al., *2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association*. Europace, 2010. **12**(11): p. 1526-36.
223. Daubert, C., et al., *Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(20): p. 1837-46.
224. Linde, C., et al., *Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(23): p. 1834-1843.
225. Kutyifa, V., I. Goldenberg, and A.J. Moss, *Lessons learned from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)*. Trends Cardiovasc Med, 2016. **26**(2): p. 137-46.
226. Kadish, A., et al., *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2151-8.
227. Parrillo, J.E., et al., *A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1989. **321**(16): p. 1061-8.
228. 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.
229. Kishimoto, C., et al., *Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress*. Int J Cardiol, 2003. **91**(2-3): p. 173-8.
230. Schultheiss, H.P., et al., *Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy*. Clin Res Cardiol, 2016. **105**(9): p. 763-73.
231. Weihs, W., *Die standardisierte Echokardiographie: Durchführung, Archivierung und Befunderstellung inkl. Evaluierung der systolischen Linksventrikelfunktion // Standardised Echocardiography*. Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology, 2018. **25**(11): p. 299-305.
232. Dr. med. Derliz Mereles, M. *Echobasics*. 2004.
233. 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.

234. Fluss, R., D. Faraggi, and B. Reiser, *Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point*. *Biom J*, 2005. **47**(4): p. 458-72.
235. Feldman, A.M. and D. McNamara, *Myocarditis*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(19): p. 1388-98.
236. Imanaka-Yoshida, K., *Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy*. *Pathol Int*, 2020. **70**(1): p. 1-11.
237. 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.
238. Schultz, J.C., et al., *Diagnosis and treatment of viral myocarditis*. *Mayo Clin Proc*, 2009. **84**(11): p. 1001-9.
239. Cihakova, D. and N.R. Rose, *Pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy*. *Adv Immunol*, 2008. **99**: p. 95-114.
240. Frustaci, A. and C. Chimenti, *Immunosuppressive therapy in myocarditis*. *Circ J*, 2015. **79**(1): p. 4-7.
241. Ammirati, E., et al., *Update on acute myocarditis*. *Trends Cardiovasc Med*, 2021. **31**(6): p. 370-379.
242. Pirillo, A., et al., *Global epidemiology of dyslipidaemias*. *Nat Rev Cardiol*, 2021. **18**(10): p. 689-700.
243. Hengel, F.E., C. Sommer, and U. Wenzel, *[Arterial Hypertension]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2022. **147**(7): p. 414-428.
244. Marc-Alexander, O., et al., *Predictors of long-term outcome in patients with biopsy proven inflammatory cardiomyopathy*. *J Geriatr Cardiol*, 2018. **15**(5): p. 363-371.
245. D'Ambrosio, A., et al., *The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review*. *Heart*, 2001. **85**(5): p. 499-504.
246. Maron, B.J., et al., *Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006*. *Circulation*, 2009. **119**(8): p. 1085-92.
247. Abelmann, W.H., *Classification and natural history of primary myocardial disease*. *Prog Cardiovasc Dis*, 1984. **27**(2): p. 73-94.
248. Otani, K., et al., *Prediction of cardiac events using fully automated GLS and BNP titers in patients with known or suspected heart failure*. *PLoS One*, 2020. **15**(6): p. e0234294.
249. Raafs, A.G., et al., *Global Longitudinal Strain is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Outcome in Optimally Treated Dilated Cardiomyopathy Patients*. *J Am Heart Assoc*, 2022. **11**(6): p. e024505.
250. Merlo, M., et al., *Prognostic significance of longitudinal strain in dilated cardiomyopathy with recovered ejection fraction*. *Heart*, 2022. **108**(9): p. 710-716.
251. Lichtman, J.H., et al., *Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms Among Young Patients With Myocardial Infarction: Evidence from the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients)*. *Circulation*, 2018. **137**(8): p. 781-790.
252. 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.
253. Lyden, D.C., et al., *Coxsackievirus B-3-induced myocarditis. Effect of sex steroids on viremia and infectivity of cardiocytes*. *Am J Pathol*, 1987. **126**(3): p. 432-8.

254. Frisancho-Kiss, S., et al., *Gonadectomy of male BALB/c mice increases Tim-3(+) alternatively activated M2 macrophages, Tim-3(+) T cells, Th2 cells and Treg in the heart during acute coxsackievirus-induced myocarditis*. *Brain Behav Immun*, 2009. **23**(5): p. 649-57.
255. Iorga, A., et al., *The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy*. *Biol Sex Differ*, 2017. **8**(1): p. 33.
256. Escher, F., et al., *New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy*. *Mediators Inflamm*, 2013. **2013**: p. 875420.
257. Motoki, H., et al., *Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(20): p. 2074-81.
258. Iacoviello, M., et al., *Independent role of left ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients*. *Echocardiography*, 2013. **30**(7): p. 803-11.
259. Onishi, T., et al., *Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(5): p. 587-96.
260. Kasner, M., et al., *Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): The role of 2D speckle-tracking echocardiography*. *Int J Cardiol*, 2017. **243**: p. 374-378.
261. Kasner, M., et al., *The utility of speckle tracking imaging in the diagnostic of acute myocarditis, as proven by endomyocardial biopsy*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(3): p. 3023-4.
262. Stanton, T., R. Leano, and T.H. Marwick, *Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009. **2**(5): p. 356-64.
263. Sengeløv, M., et al., *Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015. **8**(12): p. 1351-1359.
264. Kalam, K., P. Otahal, and T.H. Marwick, *Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction*. *Heart*, 2014. **100**(21): p. 1673-80.
265. Jung, I.H., et al., *Left Ventricular Global Longitudinal Strain as a Predictor for Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy*. *J Cardiovasc Imaging*, 2020. **28**(2): p. 137-149.
266. Uziębło-Życzkowska, B., et al., *Myocarditis successfully diagnosed and controlled with speckle tracking echocardiography*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020. **18**(1): p. 19.
267. 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.
268. Smith, S.C., et al., *Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates*. *Circulation*, 1997. **95**(1): p. 163-8.
269. Lauer, B., et al., *Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **30**(5): p. 1354-9.
270. Morton, R.F. and J.R. Hebel, *Some principles of epidemiologic studies*. *J Fam Pract*, 1979. **8**(4): p. 781-5.

271. Hariton, E. and J.J. Locascio, *Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials*. *Bjog*, 2018. **125**(13): p. 1716.
272. Tripepi, G., et al., *Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials*. *Nephrology (Carlton)*, 2020. **25**(7): p. 513-517.
273. Mostazir, M., et al., *Per-Protocol analyses produced larger treatment effect sizes than intention to treat: a meta-epidemiological study*. *J Clin Epidemiol*, 2021. **138**: p. 12-21.
274. Raphael, C., et al., *Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure*. *Heart*, 2007. **93**(4): p. 476-82.
275. Foley, T.A., et al., *Measuring left ventricular ejection fraction-techniques and potential pitfalls*. *European Cardiology*, 2012. **8**(2): p. 108-114.
276. Hauck, A.J., D.L. Kearney, and W.D. Edwards, *Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error*. *Mayo Clin Proc*, 1989. **64**(10): p. 1235-45.
277. Edwards, W.D., *Current problems in establishing quantitative histopathologic criteria for the diagnosis of lymphocytic myocarditis by endomyocardial biopsy*. *Heart Vessels Suppl*, 1985. **1**: p. 138-42.
278. Shanes, J.G., et al., *Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results*. *Circulation*, 1987. **75**(2): p. 401-5.
279. Katzmann, J.L., et al., *Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies*. *Heart Fail Rev*, 2020. **25**(2): p. 277-294.
280. Lurz, P., et al., *Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(15): p. 1800-1811.
281. Haaf, P., et al., *Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016. **18**(1): p. 89.
282. Robinson, A.A., K. Chow, and M. Salerno, *Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019. **12**(11 Pt 2): p. 2332-2344.
283. Gottbrecht, M., C.M. Kramer, and M. Salerno, *Native T1 and Extracellular Volume Measurements by Cardiac MRI in Healthy Adults: A Meta-Analysis*. *Radiology*, 2019. **290**(2): p. 317-326.
284. Muraru, D., et al., *Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging*. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018. **8**(1): p. 101-117.
285. Pérez de Isla, L., et al., *Three-dimensional-wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment: comparison with two-dimensional-wall motion tracking*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(4): p. 325-30.
286. Reant, P., et al., *Evaluation of global left ventricular systolic function using three-dimensional echocardiography speckle-tracking strain parameters*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012. **25**(1): p. 68-79.
287. Mutluer, F.O., et al., *Left ventricular strain values using 3D speckle-tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021. **37**(4): p. 1189-1201.

288. Mehrotra, A., et al., *4 Dimensional XStrain speckle tracking echocardiography: comprehensive evaluation of left ventricular strain and twist parameters in healthy Indian adults during COVID-19 pandemic*. Am J Cardiovasc Dis, 2022. **12**(4): p. 192-204.
289. Bhore, A., et al., *Myocardial strain analysis by 4D-speckle tracking echocardiography for prediction of coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris*. Indian Heart J, 2023. **75**(3): p. 177-184.
290. Orta Kilickesmez, K., et al., *Four-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy*. Echocardiography, 2015. **32**(10): p. 1547-53.
291. Fang, S., et al., *Predictive value of left ventricular myocardial strain by four-dimensional speckle tracking echocardiography combined with red cell distribution width in heart failure with preserved ejection fraction*. Echocardiography, 2019. **36**(6): p. 1074-1083.
292. Ali, Y.A., et al., *A Pilot Study to Predict Future Cardiovascular Events by Novel Four-dimensional Echocardiography Global Area Strain in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Managed by Primary Percutaneous Coronary Intervention*. J Cardiovasc Echogr, 2020. **30**(2): p. 82-87.

8 Anhang

Tabelle 1: Predictors of inflammation. OR (Odds Ratio), 95% CI (Confidence intervalls) and p-values in a crude and multivariate logistic regression analysis. GLS=global longitudinal strain in %; CRP=C-reactive protein in mg/l, TnI=Troponin I in pg/ml;

Parameter	p-value	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
GLS + Trop positive	<0.001	0.21 (0.15-0.29)	0.96 (0.99)	(0.90-0.96) (0.90-0.96)	(0.74-0.75) 0.46 (0.39-0.53)
GLS + CRP positive	0.099	0.39 (0.31-0.47)	0.71 (0.79)	(0.62-0.65) (0.75)	(0.55-0.56) 0.46 (0.38-0.54)
CRP + Trop positive	0.030	0.12 (0.08-0.17)	0.95 (0.98)	(0.91-0.90) (0.90)	(0.63-0.64) 0.41 (0.36-0.47)

Tabelle 2: Prognostic performance of combined parameters to predict myocardial inflammation. PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; CI, confidence interval. GLS=global longitudinal strain in %; CRP=C-reactive protein in mg/l, Tnl=Troponin I in pg/ml;

	Adjustment for						
	crude		+Age/Sex/Obesity		+ Age/Sex/Obesity/C VRF		
	OR [95% CI]	p- val ue	OR [95% CI]	p- val ue	OR [95% CI]	p- val ue	
GLS \geq -13.95%/CRP \geq 8.15 mg/l	1.596 [0.914 – 2.788]	0.10	1.601 [0.808 – 3.173]	0.17	1.562 [0.781 – 3.125]	0.20	
GLS \geq -13.95%/Tnl \geq 136.5 pg/ml	7.266 [2.123 – 24.863]	0.00	7.655 [1.690 – 34.671]	0.00	9.633 [2.027 – 45.769]	0.00	
Tnl \geq 136.5 pg/ml/CRP \geq 8.15 mg/ml	2.791 [1.109 – 7.024]	0.02	5.545 [1.238 – 24.837]	0.02	5.761 [1.240 – 26.771]	0.02	

9 Danksagung

10 Lebenslauf